

• 论 著 •

## 血清标本的冷冻保存对胰岛素稳定性的影响\*

谭延国<sup>1</sup>, 张旭东<sup>2#</sup>, 郑芳芳<sup>1</sup>, 李卓敏<sup>1</sup>, 李佩<sup>1</sup>, 聂秋燕<sup>1</sup>,刘晴<sup>1</sup>, 王晓宁<sup>1</sup>, 田野<sup>1</sup>, 古媛<sup>1</sup>, 车冬丽<sup>1</sup>, 林红<sup>1</sup>, 张岩<sup>1△</sup>(1. 首都医科大学附属复兴医院检验科, 北京 100038; 2. 首都医科大学  
2013 级医学检验系本科, 北京 100050)

**摘要:**目的 分别探讨低温(-20℃和-80℃)以及冻存时间对血清胰岛素(INS)稳定性的影响。方法 分离胶真空采血管采集 72 份静脉血并分离血清, 于-20℃及-80℃分别放置 3、7、14 d, 使用微粒子化学发光免疫分析法测定其 INS 水平, 并按 INS 水平分为低、中和高 3 组。除使用 Bland-Altman 分析法评估两种温度条件间, 以及各时间点间 INS 水平的可比性, 还将两个时间点 INS 水平差异率与 INS 的总变化极限(TCL)值进行比较, 以进一步评估偏差的可接受性。结果 在-20℃和-80℃条件下储存相同时间的标本, 其 INS 水平具有很好的可比性; 冻存后第 3 天的标本, Bland-Altman 法显示其 INS 与即时水平无可比性, 但 3 d 后趋于稳定; 相对于即时水平, 多数血清标本冻存不同时间后 INS 降低幅度低于 TCL 值(低值组 TCL 为 13.3%, 中、高值组 TCL 为 15.6%), 变化幅度基本可被接受。结论 -20℃和-80℃保存血清标本, 对防止 INS 被降解的效果相当; 即使低温保存, 血清 INS 也存在一定程度的降解, 但如无法及时检测, 低温保存仍为防止 INS 被降解的有效方法。

**关键词:**胰岛素; 稳定性; 低温保存

**DOI:**10.3969/j.issn.1672-9455.2017.23.004 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)23-3431-04

## Effects of cryopreservation on the stability of serum insulin\*

TAN Yanguo<sup>1</sup>, ZHANG Xudong<sup>2#</sup>, ZHENG Fangfang<sup>1</sup>, LI Zhuomin<sup>1</sup>, LI Pei<sup>1</sup>, NIE Qiuyan<sup>1</sup>,  
LIU Qing<sup>1</sup>, WANG Xiaoning<sup>1</sup>, TIAN Ye<sup>1</sup>, GU Yuan<sup>1</sup>, CHE Dongli<sup>1</sup>, LIN Hong<sup>1</sup>, ZHANG Yan<sup>1△</sup>(1. Department of Clinical Laboratory, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China;  
2. Grade 2013, Medical Laboratory, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of cryopreservation on the stability of serum insulin. **Methods** An overall 72 venous blood specimen were collected with separator gel tubes and serum samples were subsequently separated, then kept in freezer at -20℃ and -80℃, respectively, for 0, 3, 7 and 14 days until insulin level assayed by a microparticle chemiluminescence immunoassay based system. The comparability of insulin level between -20℃ and -80℃, or between different time points, was implemented by Bland-Altman analysis. The acceptability of the difference between serum insulin levels of two time points, was further evaluated by comparing their difference ratio with total change limit(TCL) value of insulin level. **Results** For serum samples stored at -20℃ and -80℃ freezer for the same period of time, comparable insulin level was observed. Incomparable insulin level was observed from the 3<sup>rd</sup> day of storage, in comparison with that of the 0<sup>th</sup> day, and after 3 days' cryopreservation, serum insulin level tended to be stable again. For most samples, the difference ratio of insulin level between a certain time point and that of the 0<sup>th</sup> day, was less than TCL values (for low insulin level group: 15.6%; for medium or high insulin level group: 13.3%), which could be theoretically accepted. **Conclusion** The storage of serum samples at -20℃ is as effective as at -80℃ on preventing the decomposition of insulin; Even cryopreserved, serum insulin would still undergo certain amount of decomposition. If it could not be timely assayed, long-term cryopreservation of serum samples is still recommended.

**Key words:** insulin; stability; cryopreservation

胰岛素(INS)是糖代谢中最重要的激素。准确测定血清 INS 水平, 对正确判定胰腺分泌 INS 的能力十分关键。出于各种原因, 常需要将血清标本存放一段时间后, 再测定 INS 水平。鉴于 INS 在高温和碱性条件下极不稳定, 标本不适当地保存将导致其降解。以往国内外研究多集中在 4℃ 和室温环境对 INS 稳定性的影响, 而冻存对 INS 影响的研究较少。现有研究均假定 -20℃ 或 -80℃ 下 INS 是稳定的<sup>[1-2]</sup>, 但并不

根据。本文初步探讨了 -20℃ 和 -80℃ 储存条件对血清 INS 稳定性的影响。现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 72 例于首都医科大学附属复兴医院常规测定血清 INS 水平的患者, 男、女患者各 36 例, 年龄 36~75 岁, 中位年龄 51 岁。其中糖尿病患者 31 例, 其他疾病 41 例。

**1.2 方法** 使用分离胶真空采血管采集静脉血, 4 000 r/min

\* 基金项目: 首都临床特色应用研究(吴阶平)(Z141107006614008)。

作者简介: 谭延国, 男, 主任技师, 主要从事临床检验诊断学方面的研究。 # 共同第一作者: 张旭东, 女, 本科在读, 主要从事医学检验方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: fxjyk@sina.com。

离心 10 min 分离血清,在排除溶血、黄疸及乳糜血症标本后,立即测定其 INS 水平,作为即时(0 d)水平。同时将每份血清标本平均分成 6 份,分别于-20℃和-80℃冰箱保存 3、7、14 d,取出后于 37℃水浴至冰水混合物,平衡至室温后再测定 INS 水平。实验过程中每天监测冰箱温度,如有偏离及时调整 [(-20±2)℃和(-80±2)℃]。

**1.3 仪器与试剂** 使用美国雅培公司的全自动化学发光免疫分析仪(Abbott i2000)、配套试剂(批号为 71121LP87)和定标液测定血清 INS 水平。每批标本均同时测定两个水平的第三方室内质控品(伯乐公司,批号 40321 和 40322)。实验操作严格执行操作流程,INS 水平以 U/mL 表示。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS19.0 软件进行数据分析。将 72 例标本按 INS 水平分成高、中和低 3 组,分组后所有数据均符合正态分布,故采用  $\bar{x} \pm s$  表示。除使用 Bland-Altman 分析法评估两种温度之间及各时间点间 INS 水平的可比性外<sup>[3]</sup>,还将两个时间点 INS 水平差异率与 INS 的总变化极限(TCL)值进行比较,以进一步评估偏差的可接受性<sup>[1-4]</sup>。Bland-Altman 分析法<sup>[3]</sup>:计算来自同一标本、不同保存温度(-20℃和-80℃,保存时间相同)或同一温度不同保存时间之 INS 水平

的差值(DIFF)和均数,再用单样本 *t* 检验比较 DIFF 值是否接近零、DIFF 与均数间是否有相关性,以及超出 DIFF  $\bar{x} \pm 1.96s$  的标本数。当同时满足如下条件:(1)单样本 *t* 检验  $P > 0.05$ ; (2)DIFF 与均数间不存在相关性( $P > 0.05$ ); (3)超出 DIFF  $\bar{x} \pm 1.96s$  的标本数少于本组总例数的 5%时,认为具有较好的可比性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 不同低温储存条件对血清 INS 水平的影响** 室内质控结果显示,INS 水平无明显、系统性日间变化。基于这两组数据计算的日间变异系数分别为  $CV_1 = 4.0\%$ (低值)和  $CV_2 = 2.7\%$ (高值)。于不同温度放置不同时间后,血清 INS 水平见表 1。Bland-Altman 分析显示,所有 3 个水平组,于-20℃和-80℃放置相同时间的标本,其 INS 水平之 DIFF 值均接近 0 ( $P > 0.05$ ),DIFF 与均数间均无相关性( $P > 0.05$ ),且超出 DIFF  $\bar{x} \pm 1.96s$  的标本比例(Ratio)均  $< 5\%$ ,故认为于-20℃和-80℃储存对 INS 稳定性的影响,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。由于 Bland-Altman 法为非常严格的可比性评估方法,此法显示一致将不再进行差异率分析。

表 1 冻存不同时间后血清 INS 水平统计描述(U/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	储存温度	0 d	3 d	7 d	14 d
低值组	24	-20℃	8.92±5.19	8.55±4.94	8.56±5.01	8.63±5.01
	24	-80℃	8.92±5.19	8.42±4.99	8.50±5.02	8.55±5.06
中值组	24	-20℃	31.51±9.89	30.35±8.75	30.40±8.91	30.80±9.15
	24	-80℃	31.51±9.89	30.15±8.88	30.16±8.90	30.28±8.96
高值组	24	-20℃	105.37±37.24	100.72±36.85	100.65±36.13	101.76±36.98
	24	-80℃	105.37±37.24	100.29±35.88	99.82±36.18	101.19±37.21

表 2 冻存温度(-20℃和-80℃)对 INS 稳定性的影响

组别	统计类型	统计参数	3 d	7 d	14 d
低值组	单样本 <i>t</i> 检验	<i>t</i>	1.861	0.848	0.911
		<i>P</i>	0.076	0.405	0.372
		百分数(%)	4.17	4.17	4.17
	线性回归	$R^2$	0.026	0.001	0.013
		<i>P</i>	0.452	0.914	0.601
中值组	单样本 <i>t</i> 检验	<i>t</i>	0.936	1.391	1.835
		<i>P</i>	0.359	0.177	0.079
		百分数(%)	4.17	4.17	4.17
	线性回归	$R^2$	0.016	0.000	0.030
		<i>P</i>	0.561	0.940	0.422
高值组	单样本 <i>t</i> 检验	<i>t</i>	0.785	1.576	1.397
		<i>P</i>	0.441	0.129	0.176
		百分数(%)	4.17	0.00	4.17
	线性回归	$R^2$	0.128	0.000	0.010
		<i>P</i>	0.086	0.927	0.635

放不同时间的血清标本,其 INS 与即时水平及不同时间点 INS 水平间的可比性,采用 Bland-Altman 分析法和计算差异率法分别进行了分析。

**2.2.1 Bland-Altman 分析法** 除中值组-20℃存放 14 d 外,其他两组无论于-20℃或-80℃,3、7、14 d 分别与即时 INS 水平相比均无可比性(3 条标准至少有 1 条不符),而 3、7、14 d 两两间 INS 水平的可比性程度则相对较高,见表 3。

**2.2.2 差异率分析** 存放不同时间的标本,其 INS 与即时水平的差异率,如果大于 TCL 值(作为稳定性标准),则认为此存储方法导致的差异较显著<sup>[1,4]</sup>。参数计算方法:差异率 =  $[(T_m - T_n) / T_n] \times 100\%$  ( $m > n$ ; 其中  $T_m$  和  $T_n$  分别为放置  $m$  天和  $n$  天所测 INS 水平);  $TCL = \sqrt{(2.77CV_a)^2 + (0.5CV_b)^2}$ , 其中  $CV_a$  为分析不精密度时,以本研究 17 次室内质控值计算得出的个体内变异, $CV_b$  查阅自生物学变异列表<sup>[5]</sup>。以低值质控的  $CV_a$  计算低值组 INS 的 TCL 为 15.6%,以高值质控的  $CV_a$  计算中、高值组 TCL 为 13.3%,同时统计了差异率高于 TCL 标本的标本例数。冻存 3、7、14 d 的标本,其 INS 分别与即时水平的差异率,24 例中最多仅 2 例大于 TCL 值(占 8.33%),见表 3;而 3、7、14 d 任意两个时间点间 INS 差异率最高只有 1 例大于 TCL(占 4.16%),见表 4。故冻存的血清标本,其 INS 降低的幅度多数情况在可接受范围内。

**2.2 低温条件下放置不同时间对 INS 稳定性的影响 对存**

表 3 血清标本冻存不同时间 INS 水平可比性分析

组别	储存温度	统计类型	统计参数	3 d vs. 0 d	7 d vs. 0 d	14 d vs. 0 d	7 d vs. 3 d	14 d vs. 3 d	14 d vs. 7 d
低值组	-20 ℃	单样本 <i>t</i> 检验	<i>t</i>	-4.366	-3.613	-4.106	-4.106	-4.106	1.014
			<i>P</i>	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.321
			百分数(%)	8.330	4.170	8.330	8.330	8.330	8.330
		线性回归	<i>R</i> <sup>2</sup>	0.363	0.139	0.276	0.276	0.276	0.00
			<i>P</i>	0.020	0.073	0.008	0.008	0.008	0.957
			<i>P</i>	0.020	0.053	0.134	0.818	0.598	0.703
	-80 ℃	单样本 <i>t</i> 检验	<i>t</i>	-6.026	-4.794	-4.138	0.926	1.351	0.601
			<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.364	0.190	0.554
			百分数(%)	4.170	4.170	4.170	4.170	8.330	4.170
		线性回归	<i>R</i> <sup>2</sup>	0.222	0.160	0.099	0.002	0.013	0.007
			<i>P</i>	0.020	0.053	0.134	0.818	0.598	0.703
			<i>P</i>	0.029	0.048	0.135	0.299	0.050	0.303
中值组	-20 ℃	单样本 <i>t</i> 检验	<i>t</i>	-2.194	-2.229	-1.476	0.358	2.170	1.738
			<i>P</i>	0.039	0.036	0.154	0.724	0.041	0.096
			百分数(%)	8.330	4.170	4.170	8.330	8.330	8.330
		线性回归	<i>R</i> <sup>2</sup>	0.199	0.166	0.099	0.049	0.164	0.048
			<i>P</i>	0.029	0.048	0.135	0.299	0.050	0.303
			<i>P</i>	0.035	0.038	0.048	0.925	0.675	0.757
	-80 ℃	单样本 <i>t</i> 检验	<i>t</i>	-2.823	-2.800	-2.410	0.063	1.204	1.095
			<i>P</i>	0.010	0.010	0.024	0.950	0.241	0.285
			百分数(%)	4.170	8.330	4.170	4.170	8.330	0.000
		线性回归	<i>R</i> <sup>2</sup>	0.188	0.181	0.166	0.000	0.008	0.004
			<i>P</i>	0.035	0.038	0.048	0.925	0.675	0.757
			<i>P</i>	0.035	0.038	0.048	0.925	0.675	0.757
高值组	-20 ℃	单样本 <i>t</i> 检验	<i>t</i>	-6.307	-6.688	-4.645	-0.103	1.452	1.341
			<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.919	0.160	0.193
			百分数(%)	4.170	0.000	0.000	0.000	4.170	8.330
		线性回归	<i>R</i> <sup>2</sup>	0.012	0.104	0.005	0.052	0.001	0.045
			<i>P</i>	0.612	0.124	0.750	0.282	0.861	0.32
			<i>P</i>	0.612	0.124	0.750	0.282	0.861	0.32
	-80 ℃	单样本 <i>t</i> 检验	<i>t</i>	-9.516	-7.690	-5.716	-0.725	1.561	1.386
			<i>P</i>	0.000	0.000	0.000	0.476	0.132	0.179
			百分数(%)	0.000	8.330	4.170	8.330	8.330	12.500
		线性回归	<i>R</i> <sup>2</sup>	0.271	0.091	0.000	0.009	0.252	0.050
			<i>P</i>	0.009	0.152	0.963	0.658	0.012	0.294
			<i>P</i>	0.009	0.152	0.963	0.658	0.012	0.294

表 4 冻存不同时间后 INS 水平的差异率分析

组别	储存温度	3 d vs. 0 d		7 d vs. 0 d		14 d vs. 0 d	
		差异率(%, $\bar{x} \pm s$ )	>TCL( <i>n/n</i> )	差异率(%, $\bar{x} \pm s$ )	>TCL( <i>n/n</i> )	差异率(%, $\bar{x} \pm s$ )	>TCL( <i>n/n</i> )
低值组	-20 ℃	-3.97±4.05	0/24	-3.64±4.98	0/24	-3.00±0.04	0/24
	-80 ℃	-5.94±5.04	1/24	-4.91±5.10	0/24	-4.14±4.86	0/24
中值组	-20 ℃	-2.89±8.09	2/24	-2.81±8.14	1/24	-1.74±7.84	1/24
	-80 ℃	-3.65±8.11	1/24	-3.62±7.90	1/24	-2.92±7.64	1/24
高值组	-20 ℃	-4.60±3.10	0/24	-4.61±3.44	0/24	-3.62±3.49	0/24
	-80 ℃	-4.95±2.18	0/24	-5.39±2.84	0/24	-4.43±3.31	0/24

  

组别	储存温度	7 d vs. 3 d		14 d vs. 3 d		14 d vs. 7 d	
		差异率(%, $\bar{x} \pm s$ )	>TCL( <i>n/n</i> )	差异率(%, $\bar{x} \pm s$ )	>TCL( <i>n/n</i> )	差异率(%, $\bar{x} \pm s$ )	>TCL( <i>n/n</i> )
低值组	-20 ℃	0.33±4.86	0/24	0.63±3.30	0/24	0.96±4.56	0/24
	-80 ℃	1.03±5.35	0/24	0.77±5.30	0/24	1.80±5.19	1/24
中值组	-20 ℃	0.33±2.26	0/24	1.07±3.41	0/24	1.14±3.09	0/24
	-80 ℃	0.03±2.86	0/24	0.70±3.31	0/24	0.73±2.94	0/24
高值组	-20 ℃	0.01±2.74	0/24	0.99±3.40	0/24	1.00±2.76	0/24
	-80 ℃	-0.45±2.45	0/24	0.97±3.44	0/24	0.52±2.23	0/24

3 讨 论

准确测定血清 INS 水平,是评估机体糖代谢异常的重要

手段。同其他实验室指标一样<sup>[5-6]</sup>,多种因素均可显著影响其准确测定,如不同的检测系统<sup>[7-8]</sup>、标本采集所用采血管种类

(如抗凝管与非抗凝管,以及抗凝剂的种类)、测定前标本的保存时间以及温度等<sup>[1-2]</sup>。由于 INS 为小分子多肽,检测前保存的时间越长、温度越高被蛋白酶降解的程度越大,因此分析前血液标本的保存温度和时间便成为影响 INS 稳定性的首要因素。

研究显示,以 K<sup>+</sup>-EDTA 真空采血管采集的血液标本,室温下无论全血还是离心分离血浆,INS 均可稳定 24 h;若以分离胶采血管采集,以全血和血清的形式存放 24 h,则相对于基线水平分别降低 24% 和 34%<sup>[3]</sup>。故若标本存放超过 24 h,理想的方式只能冻存<sup>[9]</sup>。

Bland-Altman 分析法在可比性的分析中被广泛应用<sup>[10-11]</sup>。本文使用该分析法显示,-20℃ 和 -80℃ 储存条件对避免血清 INS 被降解的效果非常接近。另外,血清标本冻存 3 d 时,其 INS 与即时水平偏差较为明显,但存放 3 d 以后,则不再随时间延长进一步降低。这说明即使冻存血清标本,其 INS 也不是毫无降解的,存放 3 d 时最为明显,被降解幅度在 10% 左右,但 3 d 后便趋于稳定。故条件允许,最好取得标本后立即测定血清 INS 水平,或在标本冻存的 3 d 内测定。但具体在冻存后的 1 d 还是 2 d 测定,INS 是否还能与即时水平具有很好的可比性,则需补充相关实验加以验证。

另外,尽管放置 3 d 及以后的标本,其血清 INS 与即时水平偏差较为明显,但与总变异极限值相比,基本都在可接受范围内。加之临床通过 INS 释放试验判定胰腺功能时,通常以餐后 INS 释放的峰值、时间和相对于基础水平的变化来评估胰腺释放 INS 的能力,故绝对水平稍许降低对结果判定的影响有限。

综上所述,由于冻存 3 d 以后,血清 INS 水平不再进行性下降,且 -20℃ 和 -80℃ 对避免 INS 被降解效果相当,故对没有条件及时检测的机构,可以存放于 -20℃ 冰箱待检。

## 参考文献

- [1] Christiane O, Elise L, Henri P. Stability study of 81 analytes in human whole blood, in serum and in plasma[J]. Clin Biochem, 2012, 45(6): 464-469.
- [2] McDonald TJ, Perry MH, Peake RW, et al. EDTA improves stability of whole blood C-peptide and insulin to over 24 hour at room temperature[J]. PLoS One, 2012, 7

(7): e42084.

- [3] 谭延国,刘楠,田野,等.不同化学发光法系统测定血清人生长激素水平的现状分析[J].检验医学与临床,2017,14(2):161-163.
- [4] Buoro S, Mecca T, Seghezzi M, et al. Assessment of blood sample stability for complete blood count using the Sysmex XN-9000 and Mindray BC-6800 analyzers[J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2016, 38(3): 225-239.
- [5] Zander J, Bruegel M, Kleinhempel A, et al. Effect of biobanking conditions on short-term stability of biomarkers in human serum and plasma[J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(5): 629-639.
- [6] Kift RL, Byrne C, Liversidge R, et al. The effect of storage conditions on sample stability in the routine clinical laboratory[J]. Ann Clin Biochem, 2015, 52(Pt 6): 675-679.
- [7] 张然星,刘健彬,谭延国.几种化学发光法检测系统测定血清胰岛素的临床效果评价[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2010,4(11):2218-2221.
- [8] 张国军,谭延国,张然星,等.化学发光法检测血清胰岛素的现状分析[J].首都医科大学学报,2013,34(4):1608-1611
- [9] Perrault R, Taylor CG, Zahradka P. The stability of select biomarkers in frozen plasma over time: an evaluation of a low-volume sample analyzer [J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(4): e97-e100.
- [10] Daves M, Zagler EM, Cemin R, et al. Sample stability for complete blood cell count using the Sysmex XN haematological analyser [J]. Blood Transfus, 2015, 13(4): 576-582.
- [11] Nowoczyn M, Lefevre C, Grandhomme F, et al. Evaluation of cardiac troponin I stability in blood sample using the AccuTnI+3 assay [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(10): 2463-2466.

(收稿日期:2017-04-26 修回日期:2017-07-28)

(上接第 3430 页)

- [6] 任南,文细毛,吴安华.全国医院感染监控网对医院内金黄色葡萄球菌感染及耐药性监测报告[J].中国医学工程,2007,15(5):425-427.
- [7] 何娟娟.214株金黄色葡萄球菌的临床分布与耐药性分析[J].国际检验医学杂志,2016,37(18):2610-2612.
- [8] Tiwari HK, Sen MR. Emergence of vancomycin resistant Staphylococcus aureus (VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India[J]. BMC Infect Dis, 2006, 6(1): 1-6.
- [9] 李娟,韩艳.连续 5 年金黄色葡萄球菌耐药性监测[J].中华医院感染学杂志,2010,20(24):4008-4010.
- [10] Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study[J]. Clin

Infect Dis, 2012, 54(5): 621-629.

- [11] Tsuji Y, Holford NHG, Kasai H, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid-induced thrombocytopenia in hospitalized patients[J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(8): 1758-1772.
- [12] Thwaites GE, Edgeworth JD, Gkrania-Klotsas E, et al. Clinical management of Staphylococcus aureus bacteraemia[J]. Lancet Infect Dis, 2011, 11(3): 208-222.
- [13] Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(10): 4069-4079.

(收稿日期:2017-05-18 修回日期:2017-07-28)