

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)08-0123-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.08.030



静脉用甲钴胺注射液致过敏性休克 1 例及文献分析*

曹建英¹, 宋玉环¹, 杜凤香¹, 高 鸿², 张金环^{1△}

(1. 山东省潍坊市妇幼保健院, 山东 潍坊 261011; 2. 山东省潍坊市市直机关医院, 山东 潍坊 261061)

摘要:目的 促进甲钴胺注射液的临床合理应用。方法 对 1 例静脉用甲钴胺注射液致过敏性休克病例进行分析, 结合文献进一步探讨甲钴胺注射液致过敏性休克的临床特点。结果 患者在最近一次使用甲钴胺注射液 30 min 内发生过敏性休克, 属速发型过敏反应, 发生原因可能与药品因素、个体差异、给药方式、用药剂量等有关。结论 甲钴胺注射液可引起过敏性休克, 但其药品说明书未予记载和警示。甲钴胺注射液宜采用肌肉注射或静脉注射方式给药, 建议老年患者酌情减量使用; 加强用药监护, 避免发生严重药品不良反应。

关键词: 甲钴胺注射液; 过敏性休克; 用药风险; 不良反应

Anaphylactic Shock Induced by Mecobalamin Injection: A Case Report and Literature Analysis

CAO Jianying¹, SONG Yuhuan¹, DU Fengxiang¹, GAO Hong², ZHANG Jinhuan¹

(1. Weifang Maternal and Child Health Care Hospital, Weifang, Shandong, China 261011; 2. Weifang Municipal Government Hospital, Weifang, Shandong, China 261061)

Abstract: Objective To promote the rational clinical use of Mecobalamin Injection. **Methods** A case of anaphylactic shock induced by Mecobalamin Injection was analyzed, and the clinical and characteristics of anaphylactic shock induced by Mecobalamin Injection were further investigated based on literature analysis. **Results** Anaphylactic shock occurred within 30 min of the latest administration of Mecobalamin Injection, which was a type of immediate allergic reaction. The occurrence of anaphylactic shock may be related to drug factors, individual differences, administration methods and dosage. **Conclusion** Mecobalamin Injection may induce anaphylactic shock, but its package inserts do not contain a warning. Mecobalamin Injection should be administered intramuscularly or intravenously, and it is recommended that elderly patients should reduce the dosage as appropriate. Medication monitoring should be strengthened to avoid the occurrence of severe adverse drug reaction.

Key words: Mecobalamin Injection; anaphylactic shock; medication risks; adverse drug reaction

甲钴胺为蛋氨酸合成的辅酶, 参与生物转甲基作用及核酸、蛋白质合成, 具有促进轴索内轴流和轴索再生、促进病损区周围神经纤维髓鞘修复的作用^[1]。早期应

用可有效防治髓鞘纤维变性和脱髓鞘, 修复受损的神经纤维^[2]。临床常用于周围神经病变及因缺乏维生素 B₁₂ 所致巨幼红细胞性贫血的治疗。现报道 1 例甲钴胺注射

*基金项目: 山东省妇幼保健协会科技创新科研项目[鲁妇幼协发[2021]19号]。

第一作者: 曹建英, 女, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学及药物不良反应监测, (电子信箱)byh93@163.com。

△通信作者: 张金环, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学, (电话)0536-5919363。

et al. Microbiological findings of vulvovaginitis in prepubertal girls[J]. Postgrad Med J, 2014, 90(1059): 8-12.

[13] STRICKER T, NAVRATIL F, SENNHAUSER FH. Vulvovaginitis in prepubertal girls[J]. Arch Dis Child, 2003, 88(4): 324-326.

[14] TARTAGLIA E, GIUGLIANO B, UCCIFERRI C, et al. Vulvovaginitis in prepubertal girls: new ways of administering old drugs[J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2013, 26(5): 277-280.

[15] 李垣君, 陈谨萍, 周爱珍. 儿童外阴瘙痒病因探讨[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2010, 24(10): 924-925.

[16] BEYTLER İ, KAVUKCU S. Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature[J]. World J Pediatr, 2017, 13(2): 101-105.

[17] 姚 莉, 李琦伟. 乳酸杆菌活菌制剂治疗阴道炎 41 例的临床及细菌学疗效[J]. 中国药业, 2013, 22(11): 12-13.

[18] AURIEMMA RS, SCAIRATI R, DEL VECCHIO G, et al. The

Vaginal Microbiome: A Long Urogenital Colonization Throughout Woman Life [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 686167.

[19] CLEGG HW, GIFTOS PM, ANDERSON WE, et al. Clinical Perineal Streptococcal Infection in Children: Epidemiologic Features, Low Symptomatic Recurrence Rate after Treatment, and Risk Factors for Recurrence[J]. J Pediatr, 2015, 167(3): 687-693.

[20] 卢 根, 成焕吉. A 族淋球菌感染与呼吸道感染[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(21): 1622-1625.

[21] 潘宇琛, 柳 静, 刘慧丽, 等. 儿童外阴阴道炎病原学与耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(18): 2198-2202.

[22] CEMEK F, ODABAŞ D, ŞENEL Ü, et al. Personal Hygiene and Vulvovaginitis in Prepubertal Children [J]. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2016, 29(3): 223-227.

(收稿日期: 2023-01-12; 修回日期: 2023-04-03)

液致过敏性休克的严重药品不良反应,而该药品说明书^[3]【不良反应】项无过敏性休克药品不良反应(ADR)相关记载。检索相关文献,甲钴胺注射液所致ADR可累及机体多个器官/系统,临床表现以心血管系统和皮肤损害多见,已有其导致严重变态反应^[4]、过敏性荨麻疹^[5]、周围性水肿^[6]及月经失调^[7],甚至过敏性休克^[8]、呼吸心跳骤停^[9]、认知功能障碍^[10]等的报道。文献^[11-12]记载甲钴胺注射液ADR包括偶见皮疹、头痛、发热感、出汗、肌肉注射部位疼痛和硬结,还可引起血压下降、呼吸困难等严重过敏反应,并指出老年患者因身体功能减退,应酌情减小剂量。第35版《马丁代尔药物大典》^[13]未明确记载该药的ADR,国外文献也未涉及其致过敏性休克的报道。本案例及文献^[8-9]中甲钴胺注射液致过敏性休克均在用药30 min内发生,属速发型严重ADR。为促进临床安全合理用药,警示用药风险,对该案例进行分析。现报道如下。

1 临床资料

患者,女,71岁,体质量52 kg,因“反复头晕、四肢麻木5年,加重3 d”于2020年6月11日入院。患者自行步入病房,神志清,精神可,对答流利切题,体格检查示:体温36.4℃,血压(BP)131/82 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),呼吸频率(RR)20次/分,心率(HR)87次/分,颅脑神经及心肺腹初步检查无异常。患者有糖尿病史12年,目前生化检测示,空腹血糖8.7 mmol/L,餐后血糖12.7 mmol/L,糖化血红蛋白7.13%,维生素B₁₂193 pmol/L,其余生化、血常规及肝肾功能指标正常,诊断为“2型糖尿病,糖尿病周围神经病变”。平时口服二甲双胍缓释片0.5 g,每日1次,阿卡波糖片0.1 g,每日3次,血糖控制尚可。近1周来血糖控制欠佳,嘱调整二甲双胍缓释片用量至1 g,每日1次,适当增加活动量,并于6月11日10:30起给予甲钴胺注射液(辰欣药业股份有限公司,国药准字H20055734,批号为1912050622,规格为每支1 mL:0.5 mg)1 mg,加入10 mL 0.9%氯化钠注射液,缓慢(1 mL/min)静脉注射,行营养神经治疗,药物配置及注射过程中注意避光,当日用药未见明显ADR。次日10:00再次给予甲钴胺,约10 min后自觉稍有胸闷憋气感,后自行缓解恢复,未告知医务人员。生化检测示,空腹血糖7.6 mmol/L,餐后血糖11.3 mmol/L。入院第3天09:30(2次给药后10 min)患者出现胸闷感、伴有少许憋气,但活动后好转至恢复正常,未予重视。生化检测示,空腹血糖7.3 mmol/L,餐后血糖9.4 mmol/L,呈下降趋势,继续用上述降糖方案。次日09:12(再次给药后2 min)患者出现胸闷、憋气且逐渐加重至呼吸困难,不可平卧,伴烦躁不安,恶心,头晕加重,视物旋转、黑矇,大汗淋漓,急呼医师。体格检查示:患者皮肤湿冷发

绀,脉搏细数,BP 70/45 mmHg,RR 34次/分,听诊双肺呼吸音促,无明显干湿罗音,HR 176次/分,血氧饱和度(SpO₂)89%,急测血糖12.9 mmol/L。立即调整体位,尽量保持呼吸道通畅,给予高流量(5 L/min)吸氧,同时给予大腿中段前外侧肌肉注射盐酸肾上腺素注射液1 mg,并建立静脉双通道,以500 mL 0.9%氯化钠注射液快速补充体液扩充血容量,地塞米松磷酸钠注射液10 mg + 0.9%氯化钠注射液5 mL静脉注射,盐酸异丙嗪注射液50 mg肌肉注射,甲泼尼龙琥珀酸钠100 mg + 0.9%氯化钠注射液250 mL静脉滴注。09:30患者症状未好转,再次给予盐酸肾上腺素注射液1 mg肌肉注射,给予持续吸氧、心电监护及SpO₂监测。09:46患者出现谵语、意识模糊、对光反射减弱的情况,BP,HR,SpO₂均无明显变化,再次给予盐酸肾上腺素注射液0.5 mg,加入10 mL 0.9%氯化钠注射液缓慢静脉注射,盐酸多巴胺注射液10 μg/(kg·min)静脉滴注。10:05心电监护示,HR 120次/分,RR 25次/分,BP 87/70 mmHg,SpO₂ 95%,患者意识渐恢复,胸闷、憋气症状好转,四肢渐温,可平卧。10:45检测,BP 108/76 mmHg,RR 23次/分,HR 102次/分。11:00患者呼吸趋于平稳、视物清楚,头晕明显减轻,HR 93次/分,SpO₂ 96%,血糖9.31 mmol/L,改为低流量(2 L/min)吸氧,盐酸多巴胺注射液调整滴速减半,24 h后休克症状逐渐好转,停用盐酸多巴胺注射液。患者过敏性休克经排除原患疾病因素,考虑与甲钴胺注射液相关,嘱停用甲钴胺注射液,换用肌氨肽苷注射液继续营养神经治疗,继续服用二甲双胍缓释片、阿卡波糖片,患者未再出现上述ADR。追问生活史及用药史,患者为素食者,之前未服用过含甲钴胺成分药物。入院第16天,检测空腹血糖5.5 mmol/L,餐后血糖6.8 mmol/L,其余生化、血常规及肝肾功能指标正常,患者无头晕,四肢麻木感明显减轻,嘱院外继续服用降糖药及营养神经药物维生素B₁片,忌服可致过敏性休克的维生素B₁₂类药物。患者临床症状恢复可,准予出院。

2 讨论

2.1 关联性评价

案例中甲钴胺注射液是从购销资质齐全的大型医药公司购入,产品质量有保证。患者诊断为糖尿病周围神经病变,根据相关指南^[14],具备应用甲钴胺注射液治疗的指征。该患者从静脉注射甲钴胺注射液第2天开始,用药10 min左右即出现胸闷、憋气症状,与药物使用具有时间相关性,停药后好转,再次使用(第3天)该药,又出现相同症状,与该药药品说明书所载“会引起呼吸困难等过敏反应”相符,胸闷、憋气属已知ADR,可以肯定为甲钴胺注射液引起的ADR。患者最近一次用

药(入院第4天)12 min时出现过敏性休克,与甲钴胺注射液的使用有时间关联性,但甲钴胺注射液药品说明书^[3]【不良反应】项下并无其致过敏性休克的相关记载。检索中国知网、万方、PubMed等数据库,赵静等^[8]报道肌肉注射甲钴胺注射液致过敏性休克1例(用药11 min发生);钱学群等^[9]报道静脉注射甲钴胺注射液致过敏性休克进而出现心跳、呼吸骤停1例(用药15 min发生)。可见,甲钴胺注射液所致过敏性休克反应符合该药的已知ADR类型。本案例中患者停药后经抢救治疗,过敏性休克症状好转直至消失,未再使用甲钴胺注射液,换用肌氨肽苷注射液并继续服用其他药物,无相关ADR发生。因伦理学原因未对患者再次用药,故本案例过敏反应与甲钴胺注射液关联度定为“很可能”。案例中患者在用药后出现血压急剧下降至休克水平($< 80/50$ mmHg),伴意识状态不稳定与模糊,开始烦躁不安、头晕,并出现弱视、幻视等,继而意识朦胧,对光反射及其他反射减弱,符合过敏性休克的诊断^[15]。

2.2 过敏反应的特点

过敏反应一般是指药物或药物在体内的代谢产物作为抗原与机体特异抗体反应或激发致敏淋巴细胞,从而造成组织损伤或生理功能紊乱^[16]。其与药物已知的药理作用及给药剂量无关,不可预知,通常不发生于首次用药时。初次暴露于该药物时需一定的诱导时间,即人体原本未接触过该药品,体内无相应抗体,一般不会发生过敏反应。暴露于这种药品后,体内会产生抗体。再次暴露于这种药品,就可诱发过敏反应,停用该药过敏反应消失。

2.3 过敏性休克原因分析与防范建议

2.3.1 药品因素及给药方式

甲钴胺为内源性活性辅酶B₁₂,是维生素B₁₂的衍生物(甲钴胺、腺苷钴胺、羟钴胺和氰钴胺)之一。甲钴胺、腺苷钴胺具有直接生物活性;氰钴胺、羟钴胺无直接生物活性,需在体内转化为甲钴胺和腺苷钴胺才能发挥生物活性。化学结构相似的药物易发生交叉或不完全交叉的过敏反应^[16],氰钴胺、甲钴胺、腺苷钴胺及羟钴胺有相同的钴胺素母核结构,化学结构相似。通常所说的维生素B₁₂是指氰钴胺。维生素B₁₂注射液及盐酸羟钴胺注射液说明书【不良反应】项下均记载极个别患者会发生过敏性休克;注射用腺苷钴胺说明书【不良反应】项标明,尚未见有关ADR报道,故根据相似化学结构推测,甲钴胺注射液有引起过敏性休克的可能。从分子空间结构角度,甲钴胺为大环金属络合物,中心离子钴离子与4个吡咯环上的4个氮原子相连组成一个平面,在其平面的 α, β -位上分别与5,6-二甲基苯并咪唑上的氮及甲基相连,由于 β 位上的烷基具有强烈的斥电子

作用,使CO—CH₃的键能减弱,光照下易断裂,因此甲钴胺的化学性质不稳定。当甲钴胺注射液稀释后,分子被溶剂分子所分散,透光性增加,光解作用使甲钴胺有效成分迅速降解,药效随之降低,某些降解产物增加了不良反应发生的概率^[17],故暴露于外环境时间过长的甲钴胺不够稳定且需要严格避光^[18]。甲钴胺注射液静脉注射后3 min内达到血药浓度峰值,肌内注射约1 h达血药浓度峰值^[3],且甲钴胺注射液具有易光解、降解、氧化的特性,更适合在短时间内给药,因此甲钴胺注射液药品说明书要求采用肌肉注射或静脉注射的用法,未推荐静脉滴注(静脉输入缓慢,可用滴数计算)的给药方法。另一方面,甲钴胺注射液有肌肉注射部位疼痛、硬结的ADR。静脉注射给药,可使药物在血液中得到稀释,刺激较小,液体量一般为10~20 mL,多在20 min内完成给药,达峰时间短,可迅速进入血液发挥药物作用,减少因滴注时间过长引起药物光解、降解等的发生,产生易致敏因子。本案例中患者注射速率为1 mL/min,符合常规要求,排除该ADR与给药速率相关。因此,甲钴胺注射液在临床应用中应尽量减少与光线接触时间,以保证药品质量和临床用药的安全有效性。考虑光敏特殊性和在静脉用药调配过程中避光操作条件的限制,甲钴胺注射液应由临床使用科室,以甲钴胺原液肌肉注射或静脉注射给药,静脉注射建议选用较少溶剂,注射速率不宜过慢。

甲钴胺注射液主要成分为甲钴胺,辅料为氯化钠、依地酸二钠(辰欣药业股份有限公司)。患者前期用药史未使用过含甲钴胺制剂,本次用药从第2次使用开始出现轻微过敏反应,并逐渐加重至过敏性休克,是产生抗体并致敏的过程。甲钴胺为维生素B₁₂衍生物体内2种活性辅酶形式之一,《中国居民膳食营养素参考摄入量(2013版)》中推荐,18岁及以上成年人维生素B₁₂每天推荐摄入量为2.4 μ g,主要由食物提供,肠道微生物也能少量合成。维生素B₁₂大量存在于肉类和乳制品中,植物性食品不含维生素B₁₂^[19],素食者易出现维生素B₁₂缺乏^[20]。由于患者为素食者,平素饮食中不含维生素B₁₂,且未服用过含甲钴胺的药品,因此可出现甲钴胺在体内逐渐致敏,进而导致过敏性休克。通过药智网^[21]检索甲钴胺注射液药品说明书,共涉及生产厂商26家,其中多数厂家以甘露醇为辅料,与本案例中甲钴胺注射液的辅料氯化钠、依地酸二钠不同。鉴于不同生产厂家采用不同制备工艺、不同辅料,故产品所含杂质亦可能不同,部分人群可能对药品中的辅料、添加剂及杂质、降解产物等过敏^[14]。因此,甲钴胺注射液的纯度、辅料等非甲钴胺因素也可能导致过敏反应。建议不断完善生产工艺,以减少可能的ADR。

2.3.2 用药剂量及个体差异

甲钴胺注射液治疗周围神经病变成人剂量为,每次0.5 mg,每日1次,每周3次,可按年龄、症状酌情增减;治疗巨幼细胞性贫血用药剂量为成人用量^[3]。案例中患者为老年人,结合文献^[15-16]考虑应酌情减少用药剂量,但本案例中患者甲钴胺用量(1 mg)为正常成年人的2倍,不适宜。另外,甲钴胺注射液静脉注射半衰期($t_{1/2}$)为27.1 h,临床试验证实,甲钴胺注射液每次0.5 mg,每日1次,连用10 d,每次给药前,血清中总维生素B₁₂浓度随给药天数增加而不断上升,给药2,3 d后约分别为初次给药1 d后的1.4倍和1.7倍,并持续到最后给药^[3]。可见,每日1次连续给药超过3 d并不能无限制增加血药浓度。综上所述,临床应谨遵药品说明书用药,以每日1次、每周3次为宜;老年患者应酌情减少剂量。本案例中患者>70岁,糖尿病史超过10年,免疫力、抵抗力较低,临床应高度警惕过敏反应的发生。应用甲钴胺注射液时应区别个体差异,高敏状态的患者应慎用。患者长期服用二甲双胍,根据2020年版《中国2型糖尿病防治指南》^[22],可每年测定1次血清维生素B₁₂水平,如缺乏应适当补充。对于应用甲钴胺发生过敏性休克严重ADR患者,若确需补充维生素B₁₂,建议选用维生素B₁₂衍生物腺苷钴胺,该药药品说明书标明未见相关ADR,且仅见1例注射部位肿胀疼痛^[23]报道。

2.4 小结

甲钴胺注射液药品说明书^[3]中,孕妇及哺乳期妇女、儿童、老年人的用药情况均标为尚不明确;【不良反应】项下无过敏性休克的记载,建议完善,增加可能导致过敏性休克等ADR的警示,严重ADR处补充“极个别出现过过敏性休克”的内容;鉴于“周围神经病变可按年龄、症状酌情增减剂量”,但未说明老年人用药不宜增加剂量,故建议【老年人用药】项下,补充“老年患者因身体功能减退,应酌情减少剂量”的内容,与文献^[15-16]相符。另外,临床医师应严格按药品说明书用药,用药期间加强监测,注意过敏性休克等严重ADR,一旦发生,应立即停药,并迅速评估,及时对症抢救治疗。相关企业应及时更新药品说明书,提示用药风险,提高警示力度^[24]。针对本案例患者,临床药师及医师还应对其进行出院用药教育,防止过敏反应的再次发生,确保临床用药安全。

参考文献

- [1] SRA KK, TYRING SK. Treatment of postherpetic neuralgia[J]. Skin Therapy Lett, 2004, 9(8): 1-4.
- [2] LEE PG, HOHMAN TC, CAI F, et al. Streptozotocin-induced diabetes causes metabolic changes and alterations in neurotrophin content and retrograde transport in the cervical vagus nerve[J]. Exp Neurol, 2001, 170(1): 149-161.
- [3] 用药参考. 辰欣制药有限公司甲钴胺注射液说明书[DB/OL]. (2010-06-09)[2022-02-18]. <https://drugs.medlive.cn/drugref/html/145818.shtmL>, 2010-06-09/2022-04-18.
- [4] 章文俊, 劳国琴, 许吉生. 弥可保致严重变态反应1例[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(6): 811.
- [5] 马飞, 王丽莉. 甲钴胺注射液致过敏性荨麻疹2例[J]. 西北国防医学杂志, 2008, 29(2): 89.
- [6] 李广兰, 靳迎春. 甲钴胺注射液引起过敏及周围性浮肿2例[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(8): 1203.
- [7] 丁军, 任向群, 黄通瑞, 等. 甲钴胺注射液致月经失调[J]. 临床误诊误治, 2011, 24(5): 105.
- [8] 赵静, 张仲. 甲钴胺注射液致过敏性休克[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(2): 150-151.
- [9] 钱学群, 毛跃, 何国华. 甲钴胺注射液致呼吸心跳骤停1例[J]. 中国药物应用与监测, 2007, 4(6): 64.
- [10] 欧列斌, 陈锦嫦. 甲钴胺注射液致认知功能下降2例[J]. 中国伤残医学, 2013, 21(7): 458-459.
- [11] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学[M]. 17版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 552.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 475.
- [13] 希恩.C. 斯威曼. 《马丁代尔药物大典》(原著第35版)[M]. 李大魁, 金有豫, 汤光, 等译. 北京: 化学工业出版社(生物医药出版分社), 2009: 1595.
- [14] 《中国老年2型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 2-51.
- [15] 常利民. 预防接种后发生的过敏性休克及其他相关疾病参考诊断标准的探索性研究[D]. 北京: 中国疾病预防控制中心, 2012.
- [16] 李小云, 王书杰, 李冬梅, 等. 静脉、口服给予B族维生素致过敏性休克1例[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(9): 1019-1020.
- [17] 曹原, 司继刚. 甲钴胺注射液的临床使用与管理[J]. 儿科药学杂志, 2017, 23(6): 62-64.
- [18] 夏军龙, 王毅刚, 王景景, 等. 临床静脉滴注过程对注射用甲钴胺浓度的影响[J]. 中国药师, 2013, 16(11): 1746-1748.
- [19] O'LEARY F, SAMMAN S. Vitamin B₁₂ in health and disease[J]. Nutrients, 2010, 2(3): 299-316.
- [20] STABLER SP. Clinical practice. Vitamin B₁₂ deficiency[J]. N Engl J Med, 2013, 10(368): 149-160.
- [21] 药智数据. 甲钴胺注射液[DB/OL]. (2019-06-11)[2022-02-18]. <https://db.yaozh.com/instruct/40065.html>.
- [22] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [23] 韦兰春. 腺苷钴胺肌肉注射不良反应1例报告[J]. 右江民族医学院学报, 2008, 129(2): 211.
- [24] 谢婷婷, 郭代红. 药物评价研究及进展[J]. 中国药物应用与监测, 2019, 16(4): 191-195.

(收稿日期: 2022-04-18; 修回日期: 2022-09-09)