

## 垂体后叶激素及相关药物质量标准研究进展

郭龙静, 高 华, 张 媛

(中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

**[摘要]** 垂体后叶素、缩宫素、加压素作为垂体后叶相关药物,在临床上发挥着不可替代的作用。本文以本实验室的相关研究成果及文献资料为依据,分析了垂体后叶激素相关药物的质量标准研究现状,并对其进一步修订提出建议,旨在为药品质量标准的提升提供参考,保障其临床用药安全。

**[关键词]** 垂体后叶;缩宫素;加压素;质量标准

**[中图分类号]** R921 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)01-0046-05

## Research progress on quality standards of posterior pituitary hormone and related drugs

GUO Long-jing, GAO Hua, ZHANG Yuan

(National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**[Abstract]** Pituitrin, oxytocin and vasopressin, as the drugs related to the posterior pituitary, play an irreplaceable role in clinic. Based on the relevant research results of our laboratory and literature survey, this paper analyzes the research status of quality standard of pituitary hormone-related drugs, and further puts forward revision suggestions, in order to provide reference for the improvement of drug quality standard and ensure the safety of clinical medication.

**[Key words]** posterior pituitary; oxytocin; vasopressin; quality control

垂体后叶 (posterior pituitary) 相关药物主要包括缩宫素 (oxytocin)、加压素 (vasopressin) 和垂体后叶素 (pituitrin), 垂体后叶素即缩宫素和加压素的混合物。目前收录在《中华人民共和国药典》(ChP) 的相关药物包括缩宫素的 2 种制剂: 缩宫素注射液和注射用缩宫素; 垂体后叶素的原料药垂体后叶粉和制剂垂体后叶注射液。自收录以来, 相关的药品质量标准不断提高, 但仍存在一些完善的空间。因此, 笔者就垂体后叶激素相关药物进行综述, 并对其质量标准提出修订建议, 以促使其更加完善, 从而进一步保障用药的安全性和有效性。

### 1 垂体后叶激素结构及生理作用

垂体后叶主要由无髓神经纤维和神经胶质细胞

组成, 含有较丰富的窦状毛细血管和少量网状纤维。下丘脑前区有 2 个神经核团: 视上核和室旁核, 核团内含有大型神经内分泌细胞<sup>[1]</sup>, 其轴突经过漏斗直接与垂体后叶相连, 将分泌的下丘脑-神经垂体激素-加压素和缩宫素通过下丘脑与垂体之间的神经纤维运输到垂体后叶中贮存起来, 当身体需要时释放到血液中, 因此垂体后叶激素主要指由下丘脑视上核和室旁核合成的缩宫素和加压素。

#### 1.1 缩宫素

缩宫素又称催产素, 是一种肽类激素, 由 9 个氨基酸组成, 其序列为: 半胱氨酸-酪氨酸-异亮氨酸-谷氨酰胺-天门冬氨酸-半胱氨酸-脯氨酸-亮氨酸-甘氨酸-NH<sub>2</sub>, 在 1 和 6 位的半胱氨酸残基以二硫键的形式形成一个 6 肽的环状结构。缩宫素可使乳腺泡周围的肌上皮样细胞收缩, 促使具有泌乳功能的乳腺排乳; 可引起子宫平滑肌收缩, 从而促进子宫收缩, 且以妊娠子宫最为敏感<sup>[2]</sup>; 可减少体内肾上腺酮等

**[作者简介]** 郭龙静, 女, 硕士研究生, 研究方向: 药品检定和药理。

E-mail: guoss66@126.com。

**[通讯作者]** 张媛, 女, 硕士, 副研究员, 研究方向: 药品检定和药理。

联系电话: (010)53851631, E-mail: zhyuan-cn@126.com。

压力激素的水平,从而降低血压。缩宫素在男性和女性体内均可分泌。此外,大量研究证实了缩宫素在亲密关系、社会认知和自闭焦虑症等社交过程中发挥着重要作用<sup>[3-5]</sup>。目前缩宫素在临床上主要用于催产、引产、产前子宫收缩无力、产后出血及子宫复旧不全等。早在20世纪50年代,美国科学家 Vigneaud 就已实现了缩宫素的人工化学合成<sup>[6]</sup>。

## 1.2 升压素

升压素又称抗利尿激素(antidiuretic hormone, ADH),是一个环形9肽,与缩宫素结构极为相似,仅在第3和第8位的氨基酸有所不同<sup>[7]</sup>,前者为苯丙氨酸和精氨酸,后者为异亮氨酸和亮氨酸。人源升压素的氨基酸序列为半胱氨酸-酪氨酸-苯丙氨酸-谷氨酰胺-天门冬氨酸-半胱氨酸-脯氨酸-精氨酸-甘氨酸-NH<sub>2</sub>。猪源升压素第8位为赖氨酸,有别于人和其他哺乳动物来源的升压素第8位为精氨酸。升压素的生理作用包括升高血压、抗利尿、刺激促肾上

腺皮质激素(ACTH)释放等,此外,在维持渗透压稳态和血压调节过程中具有重要作用。升压素有3个受体亚型,不同亚型的受体结合升压素发挥不同的生理作用。V1a受体存在于平滑肌和心肌中,主要负责升压素的血管收缩;V2受体存在于肾脏集合管,负责水的重吸收;V3受体(也称V1b受体)存在于中枢神经,负责促肾上腺皮质激素释放激素的分泌<sup>[8]</sup>,具体见表1。升压素与缩宫素的氨基酸结构见图1。

表1 升压素受体亚型分布

受体亚型	主要分布组织	作用
V1	内脏、肾脏和冠状循环等全身血管平滑肌	止血、升压
V2	集合管和输卵管的基底膜	抗利尿作用
V3	中枢神经系统	可对记忆、血压、体温、垂体激素的释放产生影响

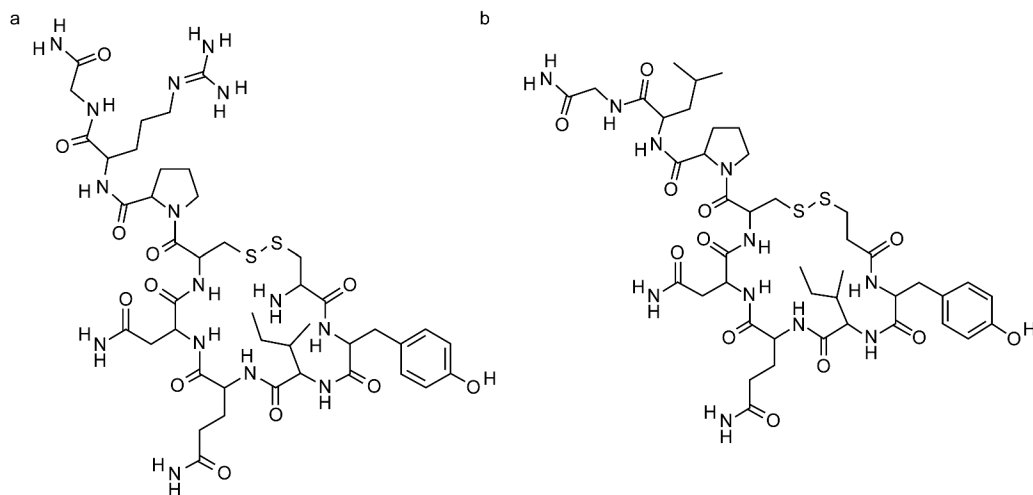


图1 升压素(a)和缩宫素(b)的氨基酸结构

## 2 与垂体后叶激素相关的临床药物

### 2.1 垂体后叶激素相关药物

**2.1.1 缩宫素** 缩宫素是目前我国妇产科临床应用最为广泛的药物之一,属国家基本药物。缩宫素的原料药为缩宫素溶液;在制剂方面,《中华人民共和国药典》现行版收录了缩宫素注射液和注射用缩宫素(冻干粉针)2个品种。此外,我国还有未收录入《中华人民共和国药典》的缩宫素鼻喷雾剂。鼻喷雾剂的临床用途除收缩子宫外,还可针对其促使乳腺泡周围的平滑肌细胞收缩、促进排乳的作用,用

于产后妇女的催乳。缩宫素于1963年首次收录于《中华人民共和国药典》时为生物提取来源,《中华人民共和国药典》1977年版开始同时收录化学合成的缩宫素。目前,国内临床上使用的缩宫素来源包括生物提取(猪、牛等哺乳动物的脑垂体后叶)和化学合成2种,生物提取虽成本较低,但较化学合成法纯度低,且含少量升压素,易产生升压的不良反应。因此,随着我国缩宫素化学合成技术的发展和日益完善,生物来源的缩宫素正逐渐为化学合成方法所取代。缩宫素原料药及制剂的生产厂家等见表2。

表2 缩宫素原料药及制剂相关信息表

药物名称	生产厂家	批准文号	规格
	数量/家	数量/个	
缩宫素溶液	4	4	—
缩宫素注射液	25	34	0.5 mL: 2.5 单位 1 mL: 5 单位 1 mL: 10 单位
注射用缩宫素	2	4	5 单位 10 单位
缩宫素鼻喷雾剂	1	1	5 mL: 200 单位

**2.1.2 垂体后叶素** 垂体后叶素为国家基本药物,含加压素和缩宫素 2 种主要成分,其原料药为垂体后叶粉,制剂为《中华人民共和国药典》现行版收录的垂体后叶注射液。此药物临床用于治疗因宫缩不良所致产后出血、肺脏出血、食管及胃底静脉曲张破裂出血、尿崩症等。由于含有加压素,在用于引产和产后子宫收缩乏力时必须慎重,因用量较大可能导致产妇血压上升而出现险情,目前产科已少用。临床常用在消化系统及呼吸系统的止血,尤其多用于内镜治疗不甚发达的地区医院。此外,现有研究表明在一些腹腔镜下手术(如子宫肌瘤剔除术、子宫全切除术)过程中,由于垂体后叶素为加压素和缩宫素的混合物,对循环系统、内环境稳态调节作用较好,局部止血效果优于缩宫素,值得临床推广<sup>[9-10]</sup>。垂体后叶素原料药及制剂的生产厂家等见表 3。

表3 垂体后叶素原料药及制剂相关信息表

药物名称	生产厂家	批准文号	规格
	数量/家	数量/个	
垂体后叶粉	2	2	—
垂体后叶注射液	8	12	0.5 mL: 3 单位 1 mL: 6 单位 2 mL: 3 单位 2 mL: 6 单位

**2.1.3 其他药物** 目前,国内与垂体后叶激素直接相关的药物主要为上述 2 类,没有单独的临床用加压素。但早在 1954 年,国外就完成了对加压素的化学合成。目前加压素作为单独的药物品种收录于《美国药典》、《日本药局方》,制剂为加压素注射液,均为化学合成来源,氨基酸结构为精氨酸加压素。美国辉瑞制药有限公司即有生产,规格为 1 mL: 20 单位,临床主要用于食道静脉曲张出血、尿崩症、手术后腹部膨胀等。除此之外,《美国药典》还曾收载

过赖氨酸加压素鼻腔溶液(lypressin nasal solution)。

## 2.2 垂体后叶激素相关的衍生药物

**2.2.1 缩宫素衍生物** 缩宫素使用简便、起效快,是目前预防和治疗产后出血的首选药物。但缩宫素半衰期短,长时间静脉滴注可能引起水钠潴留等不良反应,因此衍生出一些半衰期更长的药物,如卡贝缩宫素(carbetocin)是一种合成的具有激动剂性质的长效缩宫素 9 肽类似物,卡贝缩宫素的临床和药理特性与天然产生的缩宫素类似,但其半衰期可长达缩宫素的 4~6 倍<sup>[11]</sup>。除卡贝缩宫素外,还有一些与缩宫素类似的肽类药物,如那卡缩宫素(nacartocin)、卡古缩宫素(cargutocin)、精氨酸缩宫素(argiprestocin)等<sup>[12]</sup>。目前,在我国上市的缩宫素类似物药物为卡贝缩宫素,国内共有 6 家药品生产企业获得了其相关的生产文号,此外,Ferring GmbH 公司(德国)进口的卡贝缩宫素注射液(巧特欣)在我国临床亦有应用。除了缩宫素类似物外,诺华公司的一种制剂 syntometrine (ergometrine-oxytocin)为缩宫素和麦角新碱(ergometrine)的混合物。从理论上讲,该药集中了缩宫素起效快和麦角新碱作用时间长的优点,且缩宫素轻微舒张血管的作用缓和了麦角新碱引起的收缩血管作用<sup>[13]</sup>。

**2.2.2 加压素衍生物** 目前国内临床使用的加压素类似物主要有以下 3 种<sup>[14]</sup>: ① 去氨加压素(1-deamino-8-D-arginine-vasopressin, DDAVP),由天然精氨酸加压素结构改造得到,即 1-半胱氨酸脱去氨基和以 8-D-精氨酸取代 8-L-精氨酸。临床用于中枢性尿崩症、夜间遗尿及血友病等,也用于肾尿液浓缩功能的测试<sup>[15]</sup>。② 特利加压素(terlipressin, TP),又称为三甘氨酸赖氨酸加压素,本身并无活性,作为赖氨酸加压素的前药进入体内后会被相应的酶降解,最后形成赖氨酸加压素发挥药理活性。特利加压素可选择性作用于 V1 受体,发挥选择性血管收缩的结构<sup>[16]</sup>。其抗利尿活性仅为天然血管加压素的 3%,对水电解质影响极其微弱。可降低门静脉血压,但并不会像加压素一样对动脉血压产生明显的改变,也不会增加纤维蛋白的溶解作用。③ 鞣酸加压素(pitressin tannate),又名长效尿崩停,可提高肾脏集合管上皮细胞的通透性而增加水的重吸收,使尿量减少,渗透压升高,用于诊断和治疗由于缺乏抗利尿激素引起的尿崩症<sup>[17]</sup>。本品吸收慢,维持时间长,一次注射 0.3 mL 可维持 2~6 d,注射 1 mL 可维持 10 d,可减少患者频繁注射的麻烦。

除此之外,国外还有苯赖加压素(felypressin),此为类似加压素的合成多肽,人工合成的加压素类物质,即将加压素的2位酪氨酸换成苯丙氨酸、8位精氨酸换成赖氨酸,具有选择性升压和止血作用。在升压和止血剂量范围内不产生子宫收缩、催乳及抗利尿等作用。冠状血管收缩作用较轻微,其血管收缩作用约为赖氨酸加压素的5倍,而抗利尿作用极小,仅为加压素的1/10~1/40。其升压作用缓和、维持作用时间较长,可用于治疗休克、血压下降及止血。

### 3 国内相关药物的质量标准

#### 3.1 质量标准收录情况

**3.1.1 缩宫素** 《中华人民共和国药典》2020年版收录缩宫素的2种制剂,即缩宫素注射液和注射用缩宫素。缩宫素注射液最早于1963年收录,来源为食用动物的脑垂体后叶,《中华人民共和国药典》1977年版开始增加化学合成来源的缩宫素注射液。《中华人民共和国药典》2010年版第一增补本增加“注射用缩宫素”作为新品种,为化学合成的缩宫素灭菌冻干品。自收录以来,为满足更高的质控需求,缩宫素的质量标准不断提高,《中华人民共和国药典》2020年版缩宫素项下已包含酸度、溶液的澄清度与颜色、有关物质、干燥失重、升压物质、细菌内毒素、异常毒性、过敏试验、无菌等多项理化检查项目。

**3.1.2 垂体后叶素** 《中华人民共和国药典》1953,1963,2000,2005年版收录垂体后叶粉和垂体后叶注射液,因生产工艺简单、成分复杂、用药风险较大<sup>[18]</sup>,《中华人民共和国药典》2010年版未收载。《中华人民共和国药典》2015和2020年版重新收录本品时,质量标准有了较大提高,增加了多项理化项目检测。垂体后叶粉项下新增鉴别项,采用HPLC法测定并检查残留溶剂、干燥失重、重金属和微生物限度。垂体后叶注射液增加澄清度、高分子量物质、醋酸盐、三氯叔丁醇(chlorobutanol, CLB)、异常毒性等检查项,并进行比活性项目的检测,热源物质检查法由家兔法转为细菌内毒素检查法。

#### 3.2 对现行质量标准的建议

缩宫素和垂体后叶素均属于比较早期的生化药物,近些年,随着药物生产技术和检测手段的不断进步,其相关质量标准已不断完善,使得相关药品的质量进一步提高,但笔者认为上述2个品种的质量标准仍存在提高的空间,并提出如下建议。

**3.2.1 缩宫素 升压物质检查项:**《中华人民共和国药典》1963年版开始收录缩宫素,即设置了升压

物质检查项,旨在控制缩宫素中加压素的含量,避免不良反应的发生,该版药典收录的缩宫素仅有生物提取一种来源。自《中华人民共和国药典》1977年版开始增加收录化学合成来源的缩宫素,但其药品标准却并未作出调整。现行标准中,2种来源的缩宫素均仍设置升压物质检查项。本实验室前期研究采用HPLC和LC-MS方法测定2种来源的缩宫素<sup>[19]</sup>,结果表明,对于国内所有在产厂家的缩宫素产品,仅生物提取来源的缩宫素含有加压素,化学合成来源的缩宫素不含加压素。因此,建议《中华人民共和国药典》对收录的生物提取来源的缩宫素保留升压物质检查项,化学合成来源的缩宫素不再设置升压物质检查项。

**CLB含量:**CLB作为常用防腐剂,较为广泛地应用于药品的生产,因此也作为防腐剂应用于缩宫素相关产品中。除防腐抑菌作用外,本实验室采用in silico方法对CLB稳定缩宫素的作用进行初步探讨,结果表明缩宫素在水中有自聚的倾向,CLB可有效分散缩宫素分子,阻止其聚集,从而使缩宫素更加稳定<sup>[20]</sup>。因此,笔者认为在缩宫素产品中使用CLB是有必要的。但同时CLB本身也存在一定毒性<sup>[21]</sup>,如心血管毒性、神经系统毒性、严重过敏反应等。本实验室前期进行过厂家调研,缩宫素相关产品的各生产厂家CLB的处方加入量不尽相同,本实验室亦测定了6个生产厂家90余批次缩宫素注射液的CLB含量,结果表明各厂家制剂中CLB的含量差异较大且与处方量不相符,此结果与文献报道情况大致相同<sup>[22]</sup>。因此,为保证产品质量的稳定并减少不良反应的发生风险,有必要规范CLB的投药量,并在质量标准中增加CLB检查项,以控制其含量。

**效价测定方法:**缩宫素自收录于《中华人民共和国药典》以来,一直沿用大鼠子宫法测定效价,存在操作繁琐、干扰因素多、对实验人员技术要求高、实验精密度低、不符合3R原则等缺点。本实验室已建立缩宫素HPLC含量测定法并通过方法学验证<sup>[23]</sup>,最终研究结果表明缩宫素HPLC含量测定法可以替代原有的大鼠子宫法用于缩宫素的效价测定。缩宫素HPLC法的建立在保证实验准确性的前提下提高了实验精密度及检测效率,有助于指导生产工艺的改良,提高产品纯度,进一步确保其临床使用的安全性和有效性。

**3.2.2 垂体后叶素 效价测定方法:**垂体后叶素的效价测定包括2种生物测定方法,即大鼠子宫法测

定缩宫素效价和大鼠血压法测定升压素效价。两者都存在类似的弊端,如操作繁琐、实验效率低、精密度低等问题。经本实验室相关研究,已初步建立升压素 HPLC 测定法,可用升压素 HPLC 法替代原有的大鼠血压法测定垂体后叶中升压素的效价,因此,建议针对国内垂体后叶产品,使用准确、高效、简便的 HPLC 法替代原有繁琐的生物测定法作为该产品的效价测定方法,是其质量标准未来发展的方向之一。

过敏反应检查项:垂体后叶产品为动物源提取的多肽类产品且产品纯度较低,因此存在一定的过敏风险。而该产品的不良反应报道也时有发生<sup>[24]</sup>,且过敏症状较为严重,可累及多个系统-器官,其中以消化系统损害、低钠血症最为常见<sup>[25]</sup>,严重者可出现心脏骤停,甚至过敏性休克,严重威胁用药安全。而缩宫素作为其类似物,《中华人民共和国药典》自 2010 年版开始已在其相关产品的各论中增加过敏反应检查项。因此,建议垂体后叶相关品种各论项下亦增设过敏反应检查项,以降低用药风险,确保临床用药安全。

### 3.3 国内药物质量标准中涉及的国家标准品

目前,我国用于缩宫素和升压素 2 个品种药物的国家标准品主要涉及生物效价测定、鉴别及升压物质检查 3 个方面:① 缩宫素国家标准品,批号 150529-200902,用于垂体后叶和缩宫素原料药及相关制剂的鉴别及效价测定。我国自 1996 年开始独立制备,为人工合成的多肽冻干制品,规格为 21 IU·支<sup>-1</sup>。② 升压素国家标准品,批号 150525-201301,用于升压素和垂体后叶中升压素的效价测定、鉴别以及缩宫素注射液的升压物质检查。此标准物质提取于猪脑垂体后叶,规格为 4 IU·支<sup>-1</sup>。

### 4 总结与展望

作为国家基本药物,垂体后叶素和缩宫素一直以来在临床中发挥着不可或缺的作用<sup>[26]</sup>,患者安全用药的需求与不够完善的药品质量标准之间的矛盾亟待解决。笔者对上述品种现有质量标准进行分析,并结合本实验室的相关研究成果及文献资料对标准提出修订建议,旨在使其更加完善,从而进一步保障临床用药安全,并为相关从业人员提供参考。

### [参 考 文 献]

[1] 朱长庚. 神经免疫细胞化学[M]. 北京: 科学出版社, 1990.

- [2] 王伽略, 杨孜. 缩宫素在引产与催产中的应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2010, 26(11): 824-827.
- [3] VIERO C, SHIBUYA I, KITAMURA N, et al. REVIEW: oxytocin: crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2010, 16(5): e138-e156.
- [4] MACDONALD K, FEIFEL D. Dramatic improvement in sexual function induced by intranasal oxytocin[J]. *J Sex Med*, 2012, 9(5): 1407-1410.
- [5] KOSAKA H, MUNESUE T, ISHITOBI M, et al. Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder[J]. *BMC Psychiatry*, 2012, 12: 110.
- [6] VIGNEAUD V. Oxytocin, the principal oxytocic hormone of the posterior pituitary gland: its isolation, structure, and synthesis[J]. *Experientia*, 1955(Suppl 2): S9-S26.
- [7] 张媛, 刘倩, 吴彦霖, 等. 第一批赖氨酸升压素国家标准品的制备[J]. 中国生物制品学杂志, 2014, 27(7): 923-926.
- [8] 李培杰, 杜强, 曹雯. 血管升压素及其拮抗剂在急诊医学中的作用[J]. 中国急救医学, 2008, 28(12): 1126-1128.
- [9] 王箴言, 杨晶, 王煜洁, 等. 垂体后叶素和缩宫素子宫肌瘤剔除术中效果比较[J]. 北方药学, 2020, 17(11): 149-150.
- [10] 林珊珊, 谢秋娟, 图雅. 探讨垂体后叶素在腹腔镜下子宫全切除术中的应用价值[J]. 当代医学, 2021, 27(25): 169-170.
- [11] RATH W. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 147(1): 15-20.
- [12] 刘倩, 钱德明, 刘群丽, 等. 缩宫素及其类似物的研究进展[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(3): 609-613.
- [13] 左丽萍, 王瑞粉, 左淑霞. 麦角新碱联合缩宫素治疗产后出血的临床治疗效果分析[J]. 医学食疗与健康, 2022, 20(3): 67-69.
- [14] 刘倩, 李震, 高华. 加压素及其类似物研究进展[J]. 中国药事, 2017, 31(5): 479-485.
- [15] MANNUCCI PM. Desmopressin: an historical introduction[J]. *Haemophilia*, 2008, 14(Suppl 1): 1-4.
- [16] O'BRIEN A, CLAPP L, SINGER M. Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock[J]. *Lancet*, 2002, 359(9313): 1209-1210.
- [17] THORN GW, STEIN KE. Pitressin tannate therapy in diabetes insipidus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1941, 1(8): 680-687.
- [18] 史芳亮, 黄坚, 郑璐侠, 等. 垂体后叶注射液质量分析[C]//全国药品质量分析论坛. 中国食品药品检定研究院, 2012.
- [19] 张媛, 李震, 吴彦霖, 等. 缩宫素中升压物质检查探讨[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(7): 756-760.
- [20] 徐亦奇, 吴彦霖, 孟凡翠, 等. 三氯叔丁醇影响缩宫素在溶液中分布行为的分子模拟[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(21): 2564-2571.
- [21] 印嘉骏. 三氯叔丁醇对于大鼠主动脉收缩反应、钙转运以及合成催产素制剂作用的影响[J]. 国外医药 合成药 生化药制剂分册, 1986, 7(1): 60.
- [22] 黄青, 张婷, 陆益红, 等. HPLC 法测定缩宫素注射液中三氯叔丁醇的含量及其应用[J]. 中国药品标准, 2014, 15(6): 413-416.
- [23] 张媛, 李震, 谭德讲, 等. 化学合成缩宫素生物活性测定法的替代研究[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(5): 558-564.
- [24] 谢晓燕, 夏旭东, 杨雪, 等. 垂体后叶注射液致药品不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒, 2022, 19(1): 95-99, 110.
- [25] 王哲, 任远勤, 舒鹤, 等. 垂体后叶素致腹泻、重度低血钠 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2018, 15(2): 128-130.
- [26] 乔伟立, 苏治国, 栗芳. 1 例严重产后出血患者的药物治疗分析[J]. 世界临床药物, 2022, 43(2): 189-192.

编辑: 蒋欣欣/接受日期: 2022-04-06