

# 基于德尔菲法构建《中国妊娠期药物风险评估专家共识》<sup>△</sup>

杜博冉<sup>1\*</sup>, 李轶凡<sup>1</sup>, 史湘君<sup>2</sup>, 冯欣<sup>1#</sup>, 阴赫宏<sup>1#2</sup> (1. 首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院药事部, 北京 100026; 2. 清华大学医学院, 北京 100084)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0385-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.001

**摘要** 目的: 基于德尔菲法构建《中国妊娠期药物风险评估专家共识》, 为进一步开展妊娠期药物风险评估研究提供方法学基础。方法: 参考妊娠期药物风险评估研究相关文献, 撰写《中国妊娠期药物风险评估专家共识》, 并设计专家咨询问卷。选取北京、上海等省市 51 名专家, 应用德尔菲法进行两轮专家咨询, 对《中国妊娠期药物风险评估专家共识》的内容进行修改。结果: 两轮问卷回收率为 100%, 专家权威系数(Cr)为 0.80±0.10, 专家意见的变异系数(CV)第 1 轮为 0.15±0.04, 第 2 轮为 0.13±0.03, 专家意见的协调系数(Kendall-W)第 1 轮为 0.170, 第 2 轮为 0.493, 两轮专家意见协调系数的 $\chi^2$ 检验结果显示差异均具有统计学意义( $P<0.001$ ), 最终确定《中国妊娠期药物风险评估专家共识》。结论: 应用德尔菲法构建《中国妊娠期药物风险评估专家共识》, 为开展中国妊娠期药物风险评估提供了方法学基础。

**关键词** 德尔菲法; 中国妊娠期药物风险评估; 专家共识; 评估指标

## “Expert Consensus on Risk Assessment of Drugs in Pregnancy in China” Based on the Delphi Method<sup>△</sup>

DU Boran<sup>1</sup>, LI Yifan<sup>1</sup>, SHI Xiangjun<sup>2</sup>, FENG Xin<sup>1</sup>, YIN Chenghong<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University/Beijing Maternal and Child Health Care Hospital, Beijing 100026, China; 2. School of Medicine, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish the “Expert Consensus on Risk Assessment of Drugs in Pregnancy in China” based on the Delphi method, so as to provide methodological basis for further studies on drug risk assessment in pregnancy. METHODS: By referring to the literature related to drug risk assessment in pregnancy, the “Expert Consensus on Risk Assessment of Drugs in Pregnancy in China” was established, and the expert consultation questionnaire was designed. Fifty-one experts from Beijing, Shanghai and other provinces and cities were selected to apply the Delphi method for two rounds of expert consultation to revise the content of the “Expert Consensus on Risk Assessment of Drugs in Pregnancy in China”. RESULTS: The recovery rates of the two rounds of questionnaire were 100%. The expert authority coefficient(Cr) was 0.80±0.10, the coefficient of variation(CV) of expert opinion was 0.15±0.04 in the first round and 0.13±0.03 in the second round, and the coordination coefficient of expert opinion (Kendall-W) was 0.170 in the first round and 0.493 in the second round. In both rounds, Chi-square test showed statistically significant differences ( $P<0.001$ ). Finally, the “Expert Consensus on Risk Assessment of Drugs in Pregnancy in China” was determined. CONCLUSIONS: The Delphi method is used to establish the “Expert Consensus on Risk Assessment of Drugs in Pregnancy in China”, which provides methodological basis for the risk assessment of drugs during pregnancy in China.

**KEYWORDS** Delphi method; Risk assessment of drugs in pregnancy in China; Expert consensus; Assessment indicators

<sup>△</sup> 基金项目: 北京市医院管理局临床医学专项经费资助项目(No. ZYLX202119); 北京市属医院科研培育项目(No. PZ2021028); 首都医科大学附属北京妇产医院中青年学科骨干培养专项项目(No. FCYY201819); 北京药理学学会智慧药理学专项项目(No. 320.6750.2020-08-48)

\* 主管药师。研究方向: 药剂学、临床药学。E-mail: dbr@ccmu.edu.cn

# 通信作者 1: 主任药师。研究方向: 临床药学。E-mail: fengxin1115@ccmu.edu.cn

# 通信作者 2: 主任医师。研究方向: 妇产科。E-mail: yinchh@ccmu.edu.cn

自 Frances Kelsey 博士揭示沙利度胺引起“海豹肢”畸形以来,妊娠期药物暴露的安全性评估越来越受到药学及妇产科等多领域的重视<sup>[1]</sup>。随着我国“三孩”政策的发布,全面保障妊娠期和围产期妇女用药安全成为了妇产科药学从业人员的重点及难点<sup>[2]</sup>。目前我国已上市的药物中,缺乏相关妊娠期表述的药物较多。有研究针对 490 份药品说明书进行调查,发现其中近 32.81% 的药品说明书缺乏妊娠期风险表述<sup>[3]</sup>。如何针对性开展妊娠期药物风险评估成为难题。

美国食品药品监督管理局(FDA)于 2002 年建立妊娠期药登记规范,继而在 2005 年发布妊娠期药物风险评估规范<sup>[4]</sup>;欧洲药品管理局人用药品委员会(CHMP)于 2005 年发布了妊娠期用药数据收集指南,为进行药物风险评估提供参考<sup>[5]</sup>。FDA 最终于 2015 年 6 月废除了应用近 40 年的药物妊娠期 ABCDX 字母风险分类,发布了新的妊娠期及哺乳期用药规则,采用阐述式表述对药物妊娠期安全性进行评估<sup>[6]</sup>。

目前,我国针对妊娠期药物风险评估缺乏相关指导性文件,药师及医师在开展妊娠期药物风险评估时根据经验对患者暴露药物风险进行评估,亟需建立我国妊娠期药物风险评估的相关规范<sup>[7]</sup>。德尔菲法通过“背对背”的形式进行多轮专家意见征询及反馈,通过意见统计及交流,最终形成专家一致性意见,该方法具有匿名性、统计性和可控性等特点,对于共识的建立具有一定优势。本课题组拟采用德尔菲法的研究方法,评估妊娠期药物风险评估的一级及二级指标,同时以环孢素为例对相关指标进行解析,构建我国妊娠期药物风险评估相应指标,为进一步建立《中国妊娠期药物风险评估专家共识》,开展妊娠期药物风险评估提供方法学基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 专家评审问卷的设计

成立研究课题组,包括 1 名主任药师,1 名副主任药师,2 名主管药师。根据《中国妊娠期药物风险评估专家共识》,进行问卷条目设计、专家库遴选及统计标准设定。针对妊娠期药物风险评估检索相关文献,结合临床试验开展特点,设计《中国妊娠期药物风险评估专家共识》一级指标及二级指标具体内容相关条目,同时以环孢素为例对各条目进行解析,通过专家预调查形成妊娠期药物风险评估相关初始条目。

### 1.2 构建专家评审问卷

通过专家组讨论,构建问卷分为 4 个主要部分:(1)基本情况说明,本次德尔菲法评估标准。(2)专家基本情况,包括专家性别、年龄、学历、职称、职务、单位、研究领域和从业时间。(3)共识内容评估,包括 9 个一级指标及 37 个二级指标,以环孢素为例对各条目进行解析,便于专家组进行理解及评分。采用 Likert 5 级评分法,5=非常必要,4=比较必要,3=一般必要,2=不太必要,1=不必要。如有非选项表述内容,需进一步补充,可以于专家备选栏进行文字补充。(4)专家权威程度自我评价,包括熟悉程度 5 个维度,分为非常熟悉、比较熟悉、一般熟悉、不太熟悉和不熟悉;判断依据分为大、中、小和无 4 个维度,涵盖理论分析、实践经验、国内外同行了解和专

家直觉等内容。

### 1.3 专家的选择

根据研究项目及内容设计,课题组拟选取 40~60 名行业专家。入选条件:从事妇产科医院药学至少 5 年,临床经验丰富。考虑我国地域差异,本研究纳入了包括北京、上海、湖北和四川等省市的 51 名专家。

### 1.4 德尔菲法的实施

问卷发放由专人负责,不与问卷构建及数据分析人员重叠,保证意见反馈独立。问卷以微信问卷形式发放,发放后 14 个工作日内回收。课题组对第 1 轮专家反馈意见进行评估并修改共识,形成第 2 轮咨询问卷,将第 1 轮反馈结果同时反馈给专家供第 2 轮参考,最终得到趋向一致专家意见的《中国妊娠期药物风险评估专家共识》评估指标。

### 1.5 数据统计分析

专家权威程度分析通过对专家权威系数(Cr)、专家对指标作出判断的依据(Ca)和专家对指标的熟悉程度(Cs)等指标进行评估, $Cr = (Ca + Cs) / 2$ ,本研究以  $Cr \geq 0.7$  为研究结果可接受。专家意见离散趋势基于变异系数(CV)及 Kendall-W 值的分析,对 W 值进行 $\chi^2$ 检验。一级及二级指标的内容评估以重要性评分均数>4 分,CV $\leq 0.20$ ,满分频率(Kj)>40%作为标准,同时结合具体专家文字意见对指标进行分析。采用 Microsoft Excel 2016 及 SPSS 22.0 软件进行数据处理。

## 2 结果

### 2.1 参与专家、评估问卷基本情况及 Cr

共识评估专家共 51 名,涉及 23 个省市 49 家单位,见表 1。两轮共发出问卷 51 份,回收有效问卷 51 份,回收率均为 100%。第 1 轮问卷中有 7 名专家提出文字性修改意见,第 2 轮问卷中有 7 名专家提出文字性修改意见。专家权威程度分析结果显示,Cs 为  $0.70 \pm 0.16$ ,Ca 为  $0.89 \pm 0.08$ ,Cr 为  $0.80 \pm 0.10$ ,两轮 Cr 均>0.7,权威性较高。

表 1 专家组成员基本情况

项目	内容	专家数/名	占专家总数的比例/%
年龄/岁	30~40	14	27.45
	>40~50	16	31.37
	>50~60	21	41.18
性别	男性	14	27.45
	女性	37	72.55
学历	博士	9	17.65
	硕士	19	37.25
	学士	23	45.10
职称	主任药师	31	60.78
	副主任药师	14	27.45
	主管药师	6	11.76
学术水平	博士生导师	4	7.84
	硕士生导师	11	21.57
	科室负责人	26	50.98
	学科带头人	26	50.98
从事年限/年	5~10	6	11.76
	>10~20	13	25.49
	>20~30	17	33.33
	>30	15	29.41
研究领域	临床药学	35	68.63
	临床医学	5	9.80
	医政管理	11	21.57

## 2.2 专家意见集中程度及协调程度

专家意见第1轮满分例次  $M_j$  为 4.50(4.03~4.97),  $K_j$  为 59.97%(37.50%~96.88%); 第2轮满分例次  $M_j$  为 4.50(4.03~4.72),  $K_j$  为 66.98%(40.63%~84.37%)。

针对一级指标的两轮专家评估中,对于动物实验的重要性评分相对较低,第1轮为(4.04±0.85)分,第2轮为(4.06±0.86)分,第1轮 CV 为 0.20,第2轮 CV 为 0.21; 临床试验评估中,第1轮 CV 为 0.20,第2轮 CV 降为 0.16,见表2。针对二级指标的两轮专家评估中,对于国内药品说明书的评估,重要性评分由第1轮的(3.90±0.98)分升至第2轮的(4.06±0.83)分, CV 由第1轮的 0.24 降至第2轮的 0.20; 对于临床试验中案例报道的评估,重要性评分由第1轮的(3.85±0.90)分升至第2轮的(4.06±0.58)分, CV 由第1轮的 0.22 降至第2轮的 0.14; 对于药物基本特征中溶液酸碱度(pKa)的评估, CV 由第1轮的 0.21 降至第2轮的 0.17,见表3。

专家意见协调性以 CV 进行评估,整体协调程度以 Kendall-W 值进行评估。第1轮 CV 为 0.15±0.04, Kendall-W 值

表3 妊娠期药物风险评估二级指标的重要性评分及 CV

Tab 3 Importance score and CV for secondary indicators of drug risk assessment in pregnancy

一级指标	二级指标	重要性评分/分		CV	
		第1轮	第2轮	第1轮	第2轮
药物基本特征	药理学分类	4.40±0.62	4.61±0.49	0.14	0.11
	分子量(MW)	4.37±0.67	4.25±0.69	0.15	0.16
	脂水分配系数(logP)	4.38±0.75	4.47±0.61	0.17	0.14
	生物药剂学分类系统(BCS)	4.29±0.75	4.25±0.65	0.17	0.15
	溶液酸碱度[解离常数(pKa)]	4.21±0.90	4.28±0.74	0.21 <sup>#</sup>	0.17
	蛋白结合率(PB)	4.38±0.80	4.56±0.61	0.18	0.13
药动学参数	半衰期( $T_{1/2}$ )	4.44±0.76	4.72±0.51	0.17	0.11
	表观分布容积( $V_d$ )	4.27±0.76	4.56±0.56	0.17	0.12
	达峰时间( $T_{max}$ )	4.35±0.76	4.64±0.54	0.17	0.12
	口服生物利用度	4.42±0.56	4.67±0.48	0.12	0.10
药品说明书情况	国内药品说明书	3.90±0.98 <sup>*</sup>	4.06±0.83	0.24 <sup>#</sup>	0.20 <sup>#</sup>
	国外药品说明书	4.15±0.75	4.47±0.56	0.17	0.13
现有临床应用依据	临床指南	4.31±0.57	4.72±0.51	0.13	0.11
	临床共识	4.00±0.72	4.03±0.70	0.17	0.17
循证二次文献证据	数据库(UpToDate, Micromedex 和 Lexicomp)	4.38±0.56	4.61±0.55	0.12	0.12
	马丁代尔药物大典	4.27±0.62	4.56±0.56	0.14	0.12
	Drugs in pregnancy and lactation	4.31±0.57	4.56±0.56	0.13	0.12
	Drugs during pregnancy and lactation	4.29±0.57	4.56±0.56	0.13	0.12
	Drugs for pregnant and lactating women	—	4.61±0.60	0.14	0.13
临床试验	系统评价及 Meta 分析	4.33±0.67	4.56±0.56	0.16	0.12
	前瞻性-队列研究	4.50±0.42	4.69±0.47	0.09	0.10
	前瞻性-妊娠用药登记	4.44±0.59	4.64±0.59	0.13	0.13
	回顾性-出生缺陷登记	4.40±0.57	4.69±0.47	0.13	0.10
	回顾性-病例对照	4.31±0.62	4.50±0.56	0.14	0.12
	案例报道	3.85±0.90 <sup>*</sup>	4.06±0.58	0.22 <sup>#</sup>	0.14
动物实验	致畸浓度	4.33±0.67	4.61±0.55	0.15	0.12
	半数致死量( $LD_{50}$ )	4.19±0.79	4.47±0.65	0.18	0.15
	动物种属	4.12±0.73	4.22±0.68	0.17	0.16
出生缺陷相关	动物致畸类型	4.27±0.71	4.39±0.64	0.16	0.15
	动物不良妊娠结局类型	4.25±0.61	4.44±0.65	0.14	0.15
	不良妊娠结局分布	4.48±0.46	4.61±0.60	0.10	0.13
	单发或多发出缺陷	4.44±0.56	4.5±0.65	0.12	0.15
药物暴露情况	主要或次要出生缺陷	4.42±0.56	4.56±0.61	0.12	0.13
	暴露时间点	4.52±0.51	4.61±0.55	0.11	0.12
	持续暴露时长	4.56±0.49	4.69±0.47	0.10	0.10
	单次暴露剂量	4.46±0.48	4.44±0.73	0.10	0.17
	累积暴露剂量	4.46±0.47	4.56±0.65	0.10	0.14

注:“\*”表示重要性评分<4分;“#”表示 CV≥0.2;“—”表示无相关数据

Note: “\*” indicates importance score <4 points; “#” indicates CV ≥0.2; “—” means no relevant data

表2 妊娠期药物风险评估一级指标的重要性评分及 CV  
Tab 2 Importance score and CV for primary indicators of drug risk assessment in pregnancy

一级指标	重要性评分/分		CV	
	第1轮	第2轮	第1轮	第2轮
药物基本特征	4.69±0.52	4.56±0.61	0.11	0.13
药动学参数	4.56±0.47	4.61±0.55	0.10	0.12
药品说明书情况	4.31±0.80	4.39±0.73	0.18	0.17
现有临床应用依据	4.52±0.55	4.67±0.53	0.12	0.11
循证二次文献证据	4.44±0.67	4.42±0.60	0.15	0.14
临床试验	4.42±0.87	4.42±0.69	0.20 <sup>#</sup>	0.16
动物实验	4.04±0.85	4.06±0.86	0.20 <sup>#</sup>	0.21 <sup>#</sup>
出生缺陷相关	4.63±0.58	4.72±0.51	0.12	0.11
药物暴露情况	4.56±0.58	4.72±0.51	0.12	0.11

注:“#”表示 CV≥0.2

Note: “#” indicates CV ≥0.2

为 0.170,  $\chi^2$  为 275,  $P < 0.001$ 。第2轮 CV 为 0.13±0.03, Kendall-W 值为 0.493,  $\chi^2$  为 58,  $P < 0.001$ 。

## 3 讨论

### 3.1 妊娠期药物风险评估研究现状

目前对于妊娠期药物风险的评估工作中,临床评估方面

主要侧重对于临床数据的应用<sup>[8]</sup>。如针对 5-羟色胺再摄取抑制剂的妊娠期安全性评估中,主要以前瞻性及回顾性的临床研究作为依据,对于部分结论不明确的评价结果,通过系统评价等二次研究手段进行分析,同时辅以相关不良结局的案例报道<sup>[9]</sup>。评估中缺乏对于药物暴露情况、药动学、动物实验数据、药物理化性质及药理作用机制等方面的评价<sup>[10]</sup>。

FDA 于 2005 年发布了妊娠期药物风险评估规范,协助临床及企业加强对于药物风险评估的一致性及规范性,该规范对于药物暴露相关信息及不良结局,如药物暴露剂量、暴露时长、出生缺陷类型和基础发生率等信息进行了规范,同时针对临床研究中的前瞻性及回顾性数据进行了阐述,其中着重强调了妊娠期用药登记的重要性<sup>[11]</sup>。FDA 于 2002 年发布的妊娠期用药登记规范的建立及实施,有效地保障了妊娠期药物风险评估规范的制定及推动<sup>[12]</sup>。CHMP 于 2005 年发布了妊娠期用药数据收集指南,除针对临床研究数据进行分析外,同时将药动学研究及遗传药理学研究内容纳入考量<sup>[13]</sup>。

2015 年 FDA 最终颁布的妊娠期哺乳期用药规则中,对于药物妊娠期安全性评估,针对药物暴露情况、临床试验数据、动物实验数据和药理学作用机制等多方面进行了评价及表述<sup>[14]</sup>。由于临床数据的缺乏,需根据不同药物安全性信息开展妊娠期药物风险评估。Byrne 等<sup>[15]</sup>对 2010—2019 年新上市的 290 种药物进行分析,发现 2015 年 FDA 新妊娠期哺乳期用药规则实行后的药物已全部按新规则进行妊娠期风险表述,但其中近 260 种药物的妊娠期数据是基于动物实验数据,仅有 31 种药物存在临床研究数据。

### 3.2 妊娠期药物风险评估方法及内容分析

本研究的妊娠期药物风险评估专家共识具体指标的制定过程中,问卷回收率及 Cr 的评估结果显示,评估专家对该研究领域具有较高的专业性,同时对于共识的构建具有较高的积极性<sup>[16]</sup>。

所构建的妊娠期药物风险评估一级及二级指标得到了较为统一的专家意见,对于各指标相关的重要性评分、CV 等,均达到了共识达成标准。一级指标中,对于动物实验的应用及评估,专家相对持谨慎态度,部分原因可能由于动物实验结果显示风险较低的药物,不除外临床应用中可能出现的不良结局。如沙利度胺在上市前的动物实验研究中未显示致畸性,最终在临床引起了灾难性的后果<sup>[17]</sup>。但是,对于部分缺乏临床数据的药物,动物实验数据如剂量换算等指标的有效应用,可以辅助临床对于剂量调整及风险预警进行有效评估<sup>[8]</sup>。

二级指标中,对国内药品说明书的评估应用,第 1 轮评估中相对评分较低,主要由于目前我国药品说明书的更新速度较慢。如甲硝唑的妊娠期应用中,美国疾病控制与预防中心已不再反对甲硝唑用于妊娠期早期<sup>[18]</sup>;但我国药品说明书中对于甲硝唑的表述仍为“妊娠禁忌”。针对妊娠期超说明书用药,目前司法判例仍依据药品说明书的表述作为标准,但在具体医疗工作中对于国内药品说明书的使用,需秉持参考但不盲从的原则<sup>[19]</sup>。对于妊娠期药物不良结局的案例报道,尽管不能完全除外其偶发性,但其对于药物安全性的警戒作用同样不容忽

视。同时,如药物开展相关妊娠期用药登记工作,需遵从“三次非偶然原则”,即数量为 600 或以上的人群,出现 3 次相同不良结局的概率<5%,则需考虑可能为非偶然事件<sup>[20]</sup>。

基于德尔菲法“背对背”的评估方法,能够有效避免专家对于内容评估的干扰,保证专家评估的独立性<sup>[21]</sup>。本研究制定妊娠期药物风险评估指标的同时,以环孢素为例对各指标进行解析,辅助专家对指标进行理解及评估。通过对于一级及二级指标重要性评分和 CV 的反馈,最终构建我国妊娠期药物风险评估具体指标。

### 3.3 研究局限性

本研究主要针对化学药及生物制剂的妊娠期药物风险进行评估,未涉及中药及中成药的妊娠期暴露安全性评估方法相关指标,需进一步结合中药及中成药相关理论及使用原则进行评估。同时,本研究相关专家的专业范围及权威性可进一步提高。

综上所述,本研究应用德尔菲法构建《中国妊娠期药物风险评估专家共识》相应指标,针对妊娠期药物风险评估的 9 个一级指标及 37 个二级指标进行专家评估,同时以环孢素为例对评估指标进行解析,为我国进一步建立《中国妊娠期药物风险评估专家共识》,开展妊娠期药物风险评估提供了方法学基础。

[鸣谢(以首字笔画为序):山西省妇幼保健院;山西省武乡县中医院;广东省妇幼保健院;广州市妇女儿童医疗中心(广州市儿童医院、广州市妇幼保健、广州市计划生育指导所);中国医学科学院肿瘤医院;中南大学湘雅二医院;中南大学湘雅医院;内江市妇幼保健院;内蒙古自治区巴彦淖尔市乌拉特前旗中蒙医院;丹东市中心医院;丹东市中心医院妇儿院区;兰州市西固区妇幼保健院;甘肃省妇幼保健院;石家庄市妇产医院;四川省平武县人民医院;北京大学第一医院;北京市海淀区妇幼保健院;北京协和医院;四川省人民医院;宁波市妇女儿童医院;西北妇女儿童医院;成都市妇女儿童中心医院;云南省师宗县人民医院;华中科技大学同济医学院附属协和医院;四川大学华西第二医院;伊犁州妇幼保健院;江西省妇幼保健院;赤峰市医院;苏州市立医院;连云港市妇幼保健院;武汉儿童医院;青岛大学附属妇女儿童医院;青岛大学附属医院;青海省妇幼保健院;郑州大学第三附属医院;柳州市妇幼保健院;重庆市妇幼保健院;复旦大学附属妇产科医院;盐城市妇幼保健院;徐州市妇幼保健院;浙江大学医学院附属妇产科医院;深圳市妇幼保健院;焦作市妇幼保健院;湖北省妇幼保健院;湖南省妇幼保健院;温州市人民医院;新疆医科大学第六附属医院;福建省妇幼保健院]

### 参考文献

- [1] SCAFFIDI J, MOL B W, KEELAN J A. The pregnant women as a drug orphan: a global survey of registered clinical trials of pharmacological interventions in pregnancy [J]. BJOG, 2017, 124(1): 132-140.
- [2] 陈卫. 中国的低生育率与三孩政策——基于第七次全国人口普查数据的分析[J]. 人口与经济, 2021(5): 25-35.
- [3] 李心蕾, 冯欣. 490 份药品说明书孕期安全用药信息调查分析[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(21): 1886-1888.
- [4] 杜博冉, 冯欣, 史湘君. 美国 FDA 新孕妇用药规则的实行及影响[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(12): 1049-1054.

(下转第 394 页)