

3HLZE/4HR 方案优化治疗在慢性丙型肝炎合并肺结核患者中的应用研究[△]

李芬*,覃亚勤,卢祥婵,李良,莫雨灵,雷任国,姜春华,傅小凡,李纬,蒙福清(南宁市第四人民医院肝病科,南宁 530023)

中图分类号 R978.3;R978.7 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)11-1345-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.11.014



摘要 目的:探讨 3HLZE/4HR 方案优化治疗在慢性丙型肝炎合并肺结核患者中的应用效果。方法:选择 2018 年 1 月至 2020 年 1 月该院收治的慢性丙型肝炎合并肺结核患者 80 例作为研究对象,回顾性分析患者的临床资料,按照治疗方案的不同分为次序治疗组(A 组)和联合治疗组(B 组),每组 40 例。A 组患者采用 2HRZE/4HR 标准方案治疗,B 组患者采用 3HLZE/4HR 方案治疗。对比两组患者的疗程、治疗完成率、肝损伤发生率、耐药率及治疗总体费用。结果:B 组患者的治疗完成率为 97.50% (39/40),显著高于 A 组的 85.00% (34/40);B 组患者肝损伤发生率、耐药率分别为 5.00% (2/40)、2.50% (1/40),显著低于 A 组的 20.00% (8/40)、17.50% (7/40);B 组患者的治疗总体费用为 (2.05±0.43) 万元,显著低于 A 组的 (3.78±0.32) 万元;B 组患者的疗程为 (7.13±2.05) 个月,显著短于 A 组的 (9.34±2.46) 个月,上述差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。结论:2HRZE/4HR 标准方案和 3HLZE/4HR 方案在慢性丙型肝炎合并肺结核患者的治疗中均有一定的应用价值,但 3HLZE/4HR 方案的疗效更佳,且能降低患者肝损伤发生率和耐药率。

关键词 慢性丙型肝炎;肺结核;2HRZE/4HR;3HLZE/4HR;肝功能;优化抗结核方案

Application of Optimized Treatment 3HLZE/4HR Regimen on Patients with Chronic Viral Hepatitis C Complicated with Tuberculosis[△]

LI Fen, QIN Yaqin, LU Xiangchan, LI Liang, MO Yuling, LEI Renguo, JIANG Chunhua, FU Xiaofan, LI Wei, MENG Fuqing (Dept. of Hepatology, the Fourth People's Hospital of Nanning City, Nanning 530023, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the application effect of optimized treatment 3HLZE/4HR regimen on patients with chronic viral hepatitis C complicated with tuberculosis. **METHODS:** A total of 80 patients with chronic viral hepatitis C complicated with tuberculosis admitted into this hospital from Jan. 2018 to Jan. 2020 were selected as subjects, the clinical data was retrospectively analyzed, and the patients were divided into sequential treatment group (group A) and combined treatment group (group B) according to different treatment regimens, with 40 cases in each group. Group A was given standard 2HRZE/4HR regimen, and group B was given 3HLZE/4HR regimen. The course of treatment, treatment completion rate, incidence of liver injury, incidence of drug resistance and overall cost of treatment were compared between two groups. **RESULTS:** The treatment completion rate of group B was 97.50% (39/40), significantly higher than that of group A (85.00%, 34/40); the incidence of liver injury and drug resistance in group B were respectively 5.00% (2/40) and 2.50% (1/40), significantly lower than those of group A (20.00%, 8/40; 17.50%, 7/40); the overall cost of treatment in group B was (20.5±4.3) thousand yuan, significantly lower than (37.8±3.2) thousand yuan of group A; the course of treatment of group B was (7.13±2.05) months, significantly shorter than (9.34±2.46) months of group A, with statistically significant differences ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** Both the standard 2HRZE/4HR regimen and the 3HLZE/4HR regimen are valuable in the treatment of patients with chronic viral hepatitis C combined with tuberculosis, but the 3HLZE/4HR regimen has better therapeutic efficacy and can reduce the incidence of liver injury and drug resistance in patients.

KEYWORDS Chronic hepatitis C; Tuberculosis; 2HRZE/4HR; 3HLZE/4HR; Liver function; Optimized anti-tuberculosis regimen

[△] 基金项目:南宁市科学研究与技术开发重点研究计划项目(No. 20193101)

* 副主任医师。研究方向:临床传染病肝病科疾病研究。E-mail: yjmzyxygw@163.com

慢性丙型肝炎与肺结核均是我国较常见的传染性疾病,两者易合并存在,合并发病后,两种疾病各自的病原体对原有疾病的演变,会导致原有疾病病情进展加速,从而对患者生命安全构成严重威胁,需积极探寻有效方案对患者进行治疗,才能改善其预后^[1]。既往临床多采用 2HRZE/4HR 标准方案对慢性丙型肝炎合并肺结核患者进行抗结核治疗,虽有一定的效果,但该方案中不少抗结核药对肝脏均存在一定毒性,易导致肝功能损害,再加上慢性丙型肝炎本身会导致患者伴有一定程度的肝脏病理变化,使得慢性丙型肝炎合并肺结核患者的治疗难度较大,不少患者在抗结核治疗过程中常会发生肝功能损害或耐药性,从而增加其躯体痛苦和影响其治疗效果^[2]。随着临床治疗方案的不断优化,对原有 2HRZE/4HR 标准方案进行了改良,采用 3HLZE/4HR 方案对患者进行治疗。本研究主要对比了 2HRZE/4HR 标准方案、3HLZE/4HR 方案在慢性丙型肝炎合并肺结核患者治疗中的应用效果,以期慢性丙型肝炎合并肺结核患者找到一种高效、安全的治疗方案,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

在本研究在取得医院伦理委员会批准(批件号:L2017110028)的前提下,选择 2018 年 1 月至 2020 年 1 月我院收治的慢性丙型肝炎合并肺结核患者 80 例作为研究对象。慢性丙型肝炎诊断标准:符合《丙型肝炎防治指南》(2015 年更新版)^[3]中的诊断标准。肺结核诊断标准:符合《肺结核诊断和治疗指南》^[4]中的诊断标准,均为初治患者。纳入标准:符合慢性丙型肝炎合并肺结核的诊断标准;基线检测慢性丙型肝炎患者基因型 1b 及 RNA 阳性;肝功能检测丙氨酸转氨酶(ALT)<2 倍正常值上限,总胆红素(TBIL)<2 倍正常值上限;既往未使用直接抗病毒药抗丙型肝炎病毒(HCV)治疗;既往无抗结核药耐药病史;无合并乙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒等病毒感染;服药依从性较好;此前未进行免疫治疗,免疫功能均正常;治疗方案均取得患者及家属同意而进行实施。排除标准:存在对本研究使用药物过敏史者;存在认知功能障碍、沟通障碍和精神疾病者。回顾性分析患者的临床资料,按照治疗方案的不同将其分为次序治疗组(A组)和联合治疗组(B组),每组 40 例。两组患者一般资料相似,具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information of patients between two groups

组别	性别(男性/女性)/例	年龄/ ($\bar{x}\pm s$,岁)	慢性丙型肝炎 病程/($\bar{x}\pm s$,年)	肺结核病程/ ($\bar{x}\pm s$,年)
A 组(n=40)	25/15	48.68±2.11	5.14±0.26	1.87±0.32
B 组(n=40)	23/17	48.65±2.07	5.19±0.22	1.93±0.36
χ^2/t	0.015	0.007	0.024	0.371
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.2 方法

A 组患者治疗方法为 2HRZE/4HR 标准方案,即口服利福平胶囊(规格:0.15 g)、异烟肼片(规格:0.1 g)、吡嗪酰胺片

(规格:0.25 g)和盐酸乙胺丁醇片(规格:0.25 g),进行 2 个月的强化治疗;然后,口服利福平、异烟肼,进行 4 个月的巩固治疗。B 组患者治疗方法为 3HLZE/4HR 方案,即口服异烟肼片、盐酸乙胺丁醇片、吡嗪酰胺片和左氧氟沙星片,进行 3 个月的强化治疗;然后,口服异烟肼片、左氧氟沙星片(规格:0.1 g),进行 3 个月的巩固治疗。

1.3 观察指标

观察两组患者的疗程、治疗完成率、肝损伤发生率、耐药率及治疗总体费用。肝损伤发生情况根据药物性肝损伤(DILI)严重程度分级进行评价:0 级(无肝损伤),患者可耐受药物,无肝毒性反应;1 级(轻度肝损伤),患者基本可耐受药物,无药品不良反应或出现轻微的右上腹痛、皮疹、乏力、虚弱和厌食等反应,总胆红素(TBIL)<2.5 $\mu\text{mol/L}$,且凝血酶原时间国际标准化比值(INR)<1.5;2 级(中度肝损伤),上述症状可有加重,TBIL>2.5 $\mu\text{mol/L}$,或虽无 TBIL 升高但 INR>1.5;3 级(重度肝损伤),上述症状进一步加重,需要住院治疗或住院时间延长,TBIL $\geq 5 \mu\text{mol/L}$,伴或不伴 INR ≥ 1.5 ;4 级(ALF),患者不仅出现显著的 DILI 症状,且并发其他器官功能衰竭、肝性脑病和腹水等,TBIL 每日升高>10 mg 或总含量>10 $\mu\text{mol/L}$;5 级(致命),患者发生严重的 DILI,需行肝移植治疗或死亡;除 0 级外,发生其余各级均为出现肝损伤。

1.4 疗效评定标准

疗效根据《肺结核诊断和治疗指南》^[4]相关标准进行评判:经治疗,患者肺结核症状及体征基本消失,病灶钙化基本吸收为显效;经治疗,患者肺结核症状及体征明显改善,病灶钙化吸收 1/2 为有效;经治疗,患者肺结核症状及体征无明显改善甚至加重为无效;治疗完成率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

数据采用 SPSS 20.0 软件进行分析,计量资料如治疗疗程及治疗总体费用用 $\bar{x}\pm s$ 表示,进行 t 检验;计数资料如治疗完成率、肝损伤发生率用率(%)表示,进行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗完成情况比较

B 组患者的治疗完成率为 97.50%(39/40),显著高于 A 组的 85.00%(34/40),差异有统计学意义($\chi^2 = 8.146, P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者治疗完成情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of treatment completion rates between two groups [cases (%)]

组别	显效/例	有效/例	无效/例	治疗完成
A 组(n=40)	24 (60.00)	10 (25.00)	6 (15.00)	34 (85.00)
B 组(n=40)	36 (90.00)	3 (7.50)	1 (2.50)	39 (97.50)

2.2 两组患者肝损伤发生情况及耐药发生情况比较

B 组患者肝损伤发生率、耐药率分别为 5.00%(2/40)、2.50%(1/40),显著低于 A 组的 20.00%(8/40)、17.50%(7/40),差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表3 两组患者肝损伤发生情况和耐药发生情况比较

Tab 3 Comparison of the incidence of liver injury and drug resistance in the two groups

组别	肝损伤/例						肝损伤发生率/%(例)	耐药率/%(例)
	0级	1级	2级	3级	4级	5级		
A组(n=40)	32	4	2	1	1	0	20.00(8)	17.50(7)
B组(n=40)	38	2	0	0	0	0	5.00(2)	2.50(1)
χ^2							9.314	9.758
P							<0.05	<0.05

2.3 两组患者的疗程及治疗总体费用比较

A、B组患者的疗程分别为(9.34±2.46)、(7.13±2.05)个月,治疗总体费用分别为(3.78±0.32)、(2.05±0.43)万元。B组患者的疗程显著短于A组($t=9.344, P<0.05$),治疗总体费用显著低于对照组($t=9.028, P<0.05$),差异均有统计学意义。

3 讨论

肺结核是由结核分枝杆菌引起的慢性传染性疾病,流行病学调查结果显示,我国15岁及以上人群活动性肺结核的患病率为459/10万,涂阳肺结核患病率为66/10万^[5]。该病不仅可引起咳嗽咳痰、痰中带血、食欲减退、盗汗、乏力和午后低热等症状,还易诱发干酪性肺炎、结核性肺空洞等并发症。慢性丙型肝炎多HCV感染所致,相关数据表明,全球HCV感染者高达1.7亿人^[6]。我国HCV感染者约1000万人,每年新发病例约20万例^[7]。该病不仅可引起食欲降低、恶心、全身无力、尿黄眼黄和腹胀等症状,随着病情持续进展,还易诱发肝脏慢性炎症坏死、肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌等并发症。研究结果指出,慢性丙型肝炎与肺结核易合并存在,不仅会加重患者躯体痛苦,同时会增加治疗难度,原因在于对慢性丙型肝炎合并肺结核患者需进行抗病毒联合抗结核治疗,而在此过程中存在药物相互作用问题(如索磷布韦维帕他韦与利福平有相互作用,影响治疗效果;异烟肼与利福平同时使用,会使肝毒性增加)。因此,临床需探寻一种安全、高效的方案对慢性丙型肝炎合并肺结核患者进行治疗。

2HRZE/4HR方案既往被认为是治疗肺结核的标准方案,在慢性丙型肝炎合并肺结核患者中的应用也较广^[8]。该方案主要是采用异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇结合索磷布韦维帕他韦抗病毒治疗。异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇均属于一线抗结核药。其中,异烟肼是目前抗结核药中杀菌性最强的药物,对繁殖期、活动期的结核分枝杆菌均具有较好的杀菌效果^[9]。利福平是从利福霉素B中得到的半合成抗菌药物,具有广谱抗菌作用,不仅对结核分枝杆菌具有较强的抗菌作用,同时对革兰阳性菌、革兰阴性菌及多种病毒等也具有较好的抗菌效果,其主要是通过抑制结核分枝杆菌RNA合成而起到良好的抗菌效果^[10-11]。吡嗪酰胺能进入结核分枝杆菌的细胞内,对结核分枝杆菌细胞的正常代谢产生影响,从而使结核分枝杆菌细胞死亡,进而发挥良好的抗结核治疗功效^[12]。乙胺丁醇主要是通过影响结核分枝杆菌体RNA的合成而具有杀菌作用。索磷布韦维帕他韦是由索磷布韦和维帕他韦组成的复方制剂,索磷布韦和维帕他韦均具有较强的

抗病毒作用,可通杀HCV所有基因型,且研究结果证实,索磷布韦维帕他韦片(吉三代)对丙型肝炎的治愈率更高,远高于吉二代,即使对最难治疗的HCV基因3型患者的治愈率也为96%以上^[13]。但是,也有研究结果指出,异烟肼、利福平均会对患者机体产生一定的毒性,如异烟肼在肝脏内经H-乙酰基转移酶作用后分解会对肝脏产生一定的毒性,利福平能促进H-乙酰基转移酶对异烟肼的代谢,与异烟肼联合会增加肝脏毒性,且两药联合还会增加患者耐结核药物发生,从而影响其治疗顺利进行或治疗效果^[14]。基于此,临床需采取其他方案对患者进行治疗。随着临床对慢性丙型肝炎合并肺结核治疗方案研究的不断深入,对2HRZE/4HR化疗方案进行了优化,探索出3HLZE/4HR方案,3HLZE/4HR方案主要采用左氧氟沙星替代了2HRZE/4HR标准方案中的利福平,即采用异烟肼、左氧氟沙星、吡嗪酰胺、乙胺丁醇结合索磷布韦维帕他韦抗病毒治疗。左氧氟沙星属于氟喹诺酮类抗菌药物,不仅对革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌具有良好的抗菌功效,还能有效抑制结核分枝杆菌,其主要通过作用于结核分枝杆菌DNA复制的末端,产生新DNA链,新DNA链的形成促进了DNA与母体DNA的纠缠,能干扰结核分枝杆菌的正常结构,进而发挥良好的抑菌作用。有研究结果证实,采用左氧氟沙星联合异烟肼治疗肺结核患者,不仅能有效抑制结核分枝杆菌的正常增殖,还能改善患者机体免疫功能平衡,从而提高治疗效果^[15]。并且,左氧氟沙星在代谢过程中不通过肝胆代谢,几乎完全由肾脏代谢,使得其在抗结核治疗过程中能大大减少药物对患者肝功能的影响,从而降低肝功能损伤发生率^[16]。

本研究对两组慢性丙型肝炎合并肺结核患者分别采用2HRZE/4HR标准方案和3HLZE/4HR方案治疗,对比两组的治疗效果发现,3HLZE/4HR方案治疗组患者的治疗完成率(97.50%)显著高于2HRZE/4HR标准方案治疗组(85.00%),其肝损伤发生率、耐药率及治疗总体费用均显著低于2HRZE/4HR标准方案治疗组,且其疗程显著短于2HRZE/4HR标准方案治疗组,说明3HLZE/4HR方案治疗效果更佳。

综上所述,2HRZE/4HR标准方案和3HLZE/4HR方案在慢性丙型肝炎合并肺结核患者的治疗中均有一定的应用价值,但3HLZE/4HR方案的疗效更佳,且能降低患者肝损伤发生率和耐药率。

参考文献

- [1] 余莉,江静云,郑晓萌,等.新疆和田地区414名少数民族初治肺结核患者营养风险评估与膳食多样性分析[J].职业与健康,2021,37(9):1206-1209.
- [2] 卢欣荣,赵庆龙.2008—2017年吉林省丙型肝炎流行病学特征[J].实用预防医学,2019,26(7):805-807.
- [3] 中华医学会肝病学会,中华医学会感染病学分会.《丙型肝炎防治指南》2015年更新版[J].实用肝脏病杂志,2016,19(4):后插9-后插26.
- [4] 中华医学会结核病学分会.肺结核诊断和治疗指南[J].中华结核和呼吸杂志,2001,24(2):5-9.
- [5] 全国第五次结核病流行病学抽样调查技术指导组,全国第五次

- 结核病流行病学抽样调查办公室. 2010年全国第五次结核病流行病学抽样调查报告[J]. 中国防痨杂志, 2012, 34(8): 485-508.
- [6] IZUDI J, SEMAKULA D, SENNONO R, et al. Treatment success rate among adult pulmonary tuberculosis patients in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2019, 9(9): e029400.
- [7] 饶慧瑛. 中国慢性丙型肝炎患者无需苦等 DAA[J]. 肝博士, 2016(1): 23-25.
- [8] 贺珊, 王小云, 韩群英, 等. 基于索磷布韦的方案在未成年慢性丙型肝炎患者中的应用[J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29(1): 83-86.
- [9] 卢春容, 吴清芳, 李明珍, 等. 深圳市 2016-2019 年异烟肼耐药结核病患者治疗转归分析[J]. 中国热带医学, 2020, 20(12): 1130-1133.
- [10] 刘春平, 谭耀驹, 苏碧仪, 等. 荧光 PCR 探针熔解曲线法检测结核分枝杆菌对利福平、异烟肼、喹诺酮及卡那霉素耐药性的评价[J]. 广东医学, 2021, 42(4): 377-381.
- [11] 高志文, 商义. 2HRZE/4HR 与 3HESO/9HEO 化疗方案治疗肺结核合并慢性乙型肝炎患者的疗效及对肝功能的影响对比[J]. 川北医学院学报, 2015, 30(6): 769-772.
- [12] 张阳奕, 江渊, 武洁, 等. 实验室检测结核分枝杆菌对吡嗪酰胺耐药性的方法学评价[J]. 检验医学, 2018, 33(4): 326-330.
- [13] 梅光涛. 索磷布韦维帕他韦片联合利巴韦林片治疗丙型肝炎肝硬化失代偿期的疗效观察[J]. 医药前沿, 2020, 10(9): 82-83.
- [14] 和云鹏. 慢性乙型肝炎合并肺结核患者抗痨联合抗病毒治疗临床疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(24): 5652-5653.
- [15] 梁静, 梁汉成, 孔祥裕. 对氨基水杨酸异烟肼、左氧氟沙星联合化疗对复治肺结核病的疗效分析及安全性评价[J]. 中国医药科学, 2017, 7(21): 75-77.
- [16] 卢歆韵, 梁汉成, 梅月志, 等. 左氧氟沙星联合抗结核化疗方案治疗复治涂阳肺结核的临床分析[J]. 江西医药, 2022, 57(8): 905-906, 920.

(收稿日期:2022-03-11 修回日期:2022-05-31)

(上接第 1344 页)

- [8] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92.
- [9] LAZZARI C, BULOTTA A, DAMIANO G, et al. Angiogenesis inhibition in lung cancer: emerging novel strategies[J]. Curr Opin Oncol, 2022, 34(1): 107-114.
- [10] HAN Y Y, LIU D D, LI L H. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(3): 727-742.
- [11] 王梦玮, 徐天蔚, 王朝霞. PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂在肺癌临床研究中的进展[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2021, 41(7): 1084-1094.
- [12] ZHOU C C, CHEN G Y, HUANG Y C, et al. Camrelizumab plus carboplatin and pemetrexed versus chemotherapy alone in chemotherapy-naive patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (CameL): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial[J]. Lancet Respir Med, 2021, 9(3): 305-314.
- [13] RITTMeyer A, BARLESI F, WATERKAMP D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 255-265.
- [14] NOSAKI K, SAKA H, HOSOMI Y, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in elderly patients with PD-L1-positive advanced non-small-cell lung cancer: pooled analysis from the KEYNOTE-010, KEYNOTE-024, and KEYNOTE-042 studies[J]. Lung Cancer, 2019, 135: 188-195.
- [15] MOK T S K, WU Y L, KUDABA I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2019, 393(10183): 1819-1830.
- [16] SMITS M M, VAN RAALTE D H. Safety of semaglutide[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 645563.
- [17] 张华阳, 张兴, 李仕聪, 等. PD-1 抑制剂诱发的药物免疫相关不良反应事件的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(17): 42-46.
- [18] 袁冬梅, 宋勇. 非小细胞肺癌治疗新时代: 免疫治疗[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(6): 483-487.
- [19] 江洁美, 汪燕燕, 王亚露, 等. PD-1 抑制剂治疗非小细胞肺癌的不良反分析[J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(6): 476-480.
- [20] ZHAO B, ZHAO H, ZHAO J X. Impact of clinicopathological characteristics on survival in patients treated with immune checkpoint inhibitors for metastatic melanoma[J]. Int J Cancer, 2019, 144(1): 169-177.
- [21] TARTARI F, SANTONI M, BURATTINI L, et al. Economic sustainability of anti-PD-1 agents nivolumab and pembrolizumab in cancer patients: recent insights and future challenges[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 48: 20-24.

(收稿日期:2022-05-12 修回日期:2022-06-28)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号！
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号
查询稿件状态。

