

· 药物利用与药物经济学 ·

2016~2018年南京地区50家医院免疫调节药物使用调查

姚瑶¹ 刘慧¹ 戴惠珍² 葛卫红¹

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部 南京 210008; 2. 江苏省医药情报研究所)

摘要 目的:了解近年南京地区免疫调节药物的应用情况和趋势,为临床合理使用免疫调节药物提供参考。**方法:**依据江苏省医药情报研究所提供的数据,分别统计和计算2016~2018年南京地区50家医院免疫调节药物的销售金额、用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)、排序比等指标,并分析用药趋势。**结果:**2016~2018年南京地区50家医院免疫调节药物销售金额呈逐年下降趋势,免疫增强药下降更显著。免疫抑制药销售金额排名前3位的是他克莫司、吗替麦考酚酯和环孢素;DDDs排名前3位的是雷公藤总苷、他克莫司和吗替麦考酚酯,2018年艾拉莫德DDDs排名升至第二;免疫抑制药排序比为0.5~4。乌司他丁和匹多莫德等免疫增强药销售金额上升明显;羧甲基淀粉钠、川黄口服液和参麦注射液DDDs排名连续3年位居前四,白细胞介素-2DDDs下降较多;免疫增强药排序比为0.1~9。三级医院为免疫调节药物主要使用者,但2017年开始,二级及以下医院免疫调节药物使用逐渐增多。**结论:**南京地区免疫调节药物的使用基本符合患者的用药需求,其中免疫增强药用量逐年下降,与其使用合理性增加有关。

关键词 免疫调节药物;用药频度;限定日费用;排序比;药物利用

中图分类号:F407.7 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2020)08-0552-05

Investigation on Usage and Trend of Immunomodulatory Drugs in 50 Hospitals in Nanjing District During 2016-2018

Yao Yao¹, Liu Hui¹, Dai Huizhen², Ge Weihong¹

1. Department of pharmacy, Nanjing University Affiliated Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China;

2. Jiangsu Institute of Medical Information

ABSTRACT Objective: To understand the latest application and trends of immunomodulatory drugs in Nanjing district and provide reference for the rational use of immunomodulatory drugs in clinic. **Methods:** Sales amount, defined daily dose system (DDDs), drug daily cost (DDC) and ranking ratio of immunomodulatory drugs in 50 Nanjing hospitals over the past three years was analyzed to reveal the trend of drug use, according to the data of immunomodulatory drugs in Nanjing from 2016 to 2018 provided by Jiangsu provincial institute of medical information. **Results:** The sales amount of immunomodulatory drugs decreased year by year from 2016 to 2018, and the decrease of immunomodulatory enhancers was more significant. The top three drugs in terms of sales of immunosuppressants were tacrolimus, mycophenolate and cyclosporin, while the top three drugs of DDDs were tripterygium, tacrolimus and mycophenolate. It is worth mentioning that igiturimod DDDs moved up to the second place in 2018. The ranking ratio of immunosuppressive drugs was between 0.5 and 4. There was major changes in the sale amount of immunoenhancing drug from 2016 to 2018. The sale amount of ulinastatin and pedomode rose significantly. Carboxymethyl starch sodium chuanhuang oral liquid and shenmai injection DDDs ranked in the top four for three consecutive years, while DDDs of interleukin-2 decreased significantly. The ranking ratio of immunoenhancing drugs was between 0.1 and 9. Tertiary hospitals were the main users of immunomodulatory drugs. But since 2017, immunomodulatory drugs had been increasingly used in community hospitals. **Conclusion:** The use of immunomodulatory drugs in Nanjing basically meets the needs of patients. The use of immune-enhancing drugs decreased over the three years, which was related to the rationality of medication.

KEY WORDS Immunomodulatory drugs; DDDs; DDC; Ranking ratio; Drug utilization

免疫调节药按功能可分为免疫抑制药和免疫增强药^[1]。免疫抑制药主要用于自身免疫性疾病(系

统性红斑狼疮、类风湿关节炎等)、抗排斥反应(器官移植)等;免疫增强药主要用于继发/原发免疫缺

陷病,以及严重感染和肿瘤的辅助治疗等。免疫抑制药和免疫增强药的使用范围都很宽泛,但缺少严格的使用标准,目前也没有规范开展处方点评工作,如临床使用不合理、不规范,可能会导致免疫系统功能紊乱,带来严重不良反应。本文对2016~2018年度南京地区50家医院免疫调节药物的使用情况进行调查,并分析用药趋势,为临床免疫调节药物的合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于江苏省医药情报所提供的2016~2018年南京地区免疫调节药物使用的相关数据,包括医院名称、药品名称、规格、销售数量以及销售金额等,共纳入50家医院,其中三级医院24家,二级医院20家,一级医院6家。

1.2 方法

采用Stata软件,对2016~2018年南京地区50家医院使用的免疫调节药物的品种、销售金额及数量进行统计分析。将免疫调节药物按照功能分为免疫增强药和免疫抑制药^[1],采用世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(defined daily dose, DDD)方法,根据《中国药典临床用药须知》2010年版和《新编药物学》第18版推荐的成人平均日剂量,确定不同品种药物的DDD值,未收录的药物使用药品说明书推荐的成人常规剂量。根据不同品种药物的DDD值,分别计算用药频度(DDDs)、限定日费用(DDC)和排序比

(药品销售金额排序/DDDs 排序)^[2],评价各免疫调节药物的临床应用情况。并分别比较不同等级医院各年度免疫调节药物使用情况。

2 结果

2.1 2016~2018年南京地区50家医院免疫调节药物销售金额

2016~2018年南京地区50家医院免疫调节药物的销售金额呈逐年下降的趋势。其中免疫增强药销售额下降更为明显,而免疫抑制药2017年较2016年明显增加,2018年则略有下降。具体数据见表1。

2.2 2016~2018年免疫抑制药各品种的销售金额、DDDs、DDC和排序比

3年中免疫抑制药品种无变化,均为13种。表2列出的销售金额排名前十的品种中,他克莫司、吗替麦考酚酯和环孢素连续3年排名前三位;2017年艾拉莫德销售金额取代雷公藤总苷成为第四。DDC排名前三是巴利昔单抗、西罗莫司和他克莫司。免疫抑制药的排序比除雷公藤总苷偏离1较多外,其余均在1附近。雷公藤总苷的DDDs持续排名第一,他克莫司、吗替麦考酚酯和环孢素紧随其后;艾拉莫德的DDDs增加明显,2017年排名第四,2018年排名第二。见表3。

2.3 2016~2018年免疫增强药各品种的销售金额、DDDs、DDC和排序比

3年中免疫增强药品种均为17种。表4显示,

表1 2016~2018年免疫调节药物销售金额及增长率

	免疫抑制药		免疫增强药		免疫调节药物	
	金额(万元)	年增长率(%)	金额(万元)	年增长率(%)	金额(万元)	年增长率(%)
2016	16730.14	-	22499.09	-	39229.23	-
2017	19744.11	15.20	16997.91	-32.30	36742.02	-6.30
2018	19206.09	-2.80	15243.41	-11.50	34449.50	-6.20

表2 2016~2018年免疫抑制药销售金额、DDC和排序比(销售前十位)

药品名称	2016年				2017年				2018年			
	销售金额(万元)	排序	DDC	排序比	销售金额(万元)	排序	DDC	排序比	销售金额(万元)	排序	DDC	排序比
他克莫司	7054.02	1	109.43	0.50	8470.63	1	107.54	0.50	7782.99	1	117.78	0.33
吗替麦考酚酯	3847.15	2	84.00	0.67	4127.80	2	74.52	0.67	3759.06	2	74.33	0.50
环孢素	2156.05	3	64.96	0.75	2544.99	3	64.90	0.60	2328.19	3	61.48	0.60
雷公藤总苷	861.33	4	2.81	4.00	1039.26	5	3.03	5.00	826.93	5	2.92	5.00
艾拉莫德	826.22	5	26.02	1.00	1398.62	4	25.71	1.00	1737.37	4	25.71	2.00
吡美莫司	496.23	6			586.36	7			732.84	6		
麦考酚钠	452.24	7	109.6	0.88	591.36	6	108.82	0.75	732.30	7	104.12	0.88
巴利昔单抗	331.15	8	19770.00	0.75	262.94	9	19770.00	0.75	514.61	8	17068.40	0.75
西罗莫司	296.19	9	128.61	0.90	302.46	8	126.75	0.80	308.27	9	123.82	0.90
咪唑立宾	243.77	10	62.34	1.10	259.14	10	58.61	1.10	278.09	10	52.77	1.10

表 3 2016~2018 年免疫抑制药 DDDs 及其排序

药品名称	DDD 值(mg)	2016 年		2017 年		2018 年	
		DDD _s (×10 ⁴)	排序	DDD _s (×10 ⁴)	排序	DDD _s (×10 ⁴)	排序
雷公藤总苷	75	306.51	1	343.00	1	283.09	1
他克莫司	5	64.47	2	78.77	2	66.08	3
吗替麦考酚酯	2000	45.80	3	55.39	3	50.57	4
环孢素	250	33.20	4	39.21	5	37.87	5
艾拉莫德	50	31.75	5	54.39	4	67.57	2
青风藤	240	14.44	6	9.75	7	14.59	7
硫唑嘌呤片	150	14.04	7	16.02	6	15.22	6
麦考酚钠	1440	4.13	8	5.43	8	7.03	8
咪唑立宾	300	3.91	9	4.42	9	5.27	9
西罗莫司	3	2.30	10	2.39	10	2.49	10
昆明山海棠	15000	1.50	11	1.73	11	1.9	11
巴利昔单抗	40	0.02	12	0.013	12	0.03	12

表 4 2016~2018 年免疫增强药销售金额、DDC 和排序比(销售前十位)

药品名称	2016 年				2017 年				2018 年			
	销售金额(万元)	排序	DDC	排序比	销售金额(万元)	排序	DDC	排序比	销售金额(万元)	排序	DDC	排序比
脾多肽注射液	5894.51	1	777.05	0.11	6075.94	1	774.08	0.14	4788.40	1	657.19	0.125
白细胞介素-2	3702.12	2	28.20	1.00	1169.51	6	173.20	0.75	1079.51	6	157.94	0.56
参麦注射液	3324.22	3	82.34	0.75	1847.64	4	79.05	1.00	1552.63	5	69.50	1.00
乌司他丁	2838.55	4	111.47	0.67	2233.35	2	111.24	0.33	2147.44	2	106.62	0.40
匹多莫德	2166.11	5	338.94	0.20	2114.56	3	338.46	0.33	1742.01	3	339.36	0.30
干扰素	2122.62	6	60.15	1.20	1719.20	5	50.67	1.67	1632.94	4	44.22	1.33
生脉	1317.67	7	75.93	1.00	913.28	7	43.64	1.4	478.36	8	28.33	1.17
川黄口服液	475.19	8	20.54	2.67	438.79	8	9.84	4.00	553.11	7	13.22	3.00
羧甲基淀粉钠	307.00	9	4.75	4.50	298.54	9	5.00	9.00	178.51	9	4.14	9.00
A 群链球菌	180.76	10	187.32	0.91	115.01	10	187.32	1.00	105.00	10	180.01	1.00

3 年间免疫增强药的销售金额排名波动较大,2017 年乌司他丁和匹多莫德上升明显,排名跃居第二和第三。免疫增强药 DDC3 年间较稳定,仅白细胞介素-2 的增长幅度较大。脾多肽注射液和匹多莫德排序比持续偏低,川黄口服液、羧甲基淀粉钠的排序比较高,其他品种均在 1 附近。3 年中,白细胞介素-2 的 DDDs 波动最大,2016 年排名第一,2017 和 2018 年排名第八,羧甲基淀粉钠、川黄口服液和参

麦注射液排名连续 3 年排在前四名。见表 5。
2.4 2016~2018 年不同等级医院免疫调节药物利用情况分布

2016~2018 年不同等级医院免疫调节药物销售金额分布见表 6。数据显示,三级医院为免疫调节药物的主要使用者,但 2017 年开始,二级及以下医院免疫调节药物使用逐渐增多,销售金额所占比例逐渐增加。

表 5 2016~2018 年免疫增强药 DDDs 及其排序

药品名称	DDD 值(mg)	2016 年		2017 年		2018 年	
		DDD _s (×10 ⁴)	排序	DDD _s (×10 ⁴)	排序	DDD _s (×10 ⁴)	排序
白细胞介素-2	0.2	131.29	1	6.76	8	6.83	8
羧甲基淀粉钠	6000	64.68	2	59.75	1	43.08	1
川黄口服液	30	48.58	3	44.61	2	41.85	2
参麦注射液	60	40.37	4	23.3	4	22.34	4
干扰素	2	35.29	5	33.93	3	36.93	3
乌司他丁	1	25.46	6	20.08	6	20.14	5
生脉	40	17.355	7	20.92	5	16.89	6
脾多肽注射液	10	7.59	8	7.85	7	7.29	7
匹多莫德	16000	6.39	9	6.25	9	5.13	9
A 群链球菌	1	0.97	10	0.61	10	0.19	10

表 6 2016~2018 年不同等级医院免疫调节药物销售金额(万元)比较

医院等级	2016 年		2017 年		2018 年	
	免疫抑制药	免疫增强药	免疫抑制药	免疫增强药	免疫抑制药	免疫增强药
二级及以下医院	432.69	938.15	233.49	2085.39	2622.49	622.13
三级医院	16297.46	21560.94	19510.62	14912.53	16583.60	14621.28
合计	16730.14	22499.09	19744.11	16997.91	19206.09	15243.41

3 讨论

免疫抑制药广泛用于类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、肾病综合征、器官移植等的治疗。2016~2018年他克莫司、吗替麦考酚酯和环孢素销售金额排名前三,雷公藤总苷、他克莫司、吗替麦考酚酯和环孢素 DDDs 排名前四。

雷公藤总苷是雷公藤的根部提取物,具有较强的抗炎和免疫抑制活性,Lv 等^[2]研究表明,雷公藤总苷联合甲氨蝶呤可以改善活动性类风湿关节炎患者的疾病活动度,24周内美国风湿病学会标准 50%的缓解率(American College of Rheumatology 50, ACR50)可达 76.8%,优于单独使用雷公藤总苷或甲氨蝶呤^[2]。另一方面,国家肾脏疾病临床医学研究中心全军肾脏病研究所的多项研究提示,雷公藤总苷对于狼疮肾炎有良好的治疗效果^[4]。而且雷公藤总苷 DDC 较低,排序比为 4~5,提示药物价格相对便宜,因此患者更倾向于选择该药。吗替麦考酚酯也被诸多指南推荐为狼疮肾炎的诱导缓解药物,此外还常应用于移植患者,鉴于雷公藤总苷对性腺的影响大,而吗替麦考酚酯对性腺影响小,推测年轻的女性患者更倾向于选择该药,但该药对妊娠有不良影响,建议停药 6 个月后方可考虑受孕^[5]。他克莫司和环孢素均为钙调磷酸酶抑制药,应用广泛,而且药物对性腺和妊娠影响均较小,权衡利弊后孕期亦可使用,鉴于风湿免疫病(以系统性红斑狼疮为例)好发于年轻女性,因此钙调磷酸酶抑制药在这一人群应用广泛。但药物个体差异较大、相互作用较多,需要在治疗过程中监测血药浓度。他克莫司的排序比在免疫抑制药中最低,提示药物价格偏贵,但其肝肾毒性较环孢素小,DDD_s 较环孢素高^[6]。以上结果与王璐璐等^[2]的调研结果基本一致,提示雷公藤总苷、环孢素、他克莫司和吗替麦考酚酯依然占据免疫抑制药治疗的主导位置,但环孢素、他克莫司和吗替麦考酚酯的排序比均依然小于 1,说明这三个药物的价格偏贵,同步性较差。与既往研究不同的是,2018 年艾拉莫德的 DDD_s 跃居第二。它是一种新型的抗风湿药物,能抑制白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子,直接抑制 B 细胞及其产生的免疫球蛋白,减缓自身免疫性疾病的病情。一项系统评价的研究提示,艾拉莫德在治疗类风湿关节炎的有效性和安全性方面,与类风湿关节炎的基石药物甲氨蝶呤相当,且在患者和医生对疾病活动的综

合评价方面,艾拉莫德更具优势^[7]。艾拉莫德作为新型免疫抑制药,国内外最新指南均有推荐,2016 年起被纳入南京市医保目录,推测这是 3 年来年艾拉莫德 DDD_s 持续升高的原因。

免疫增强药广泛用于原发或继发性免疫缺陷病、严重感染和恶性肿瘤的辅助治疗,但目前缺乏应用指南,易导致超说明书使用^[8]。3 年来南京地区的免疫增强药的销售金额呈逐年下降趋势,侧面反映 2016~2018 年免疫增强药滥用情况减少,应用趋于合理。

脾多肽注射液适应证广泛,但价格昂贵,虽然销售金额高,但 DDD_s 较低,排序比仅 0.11,提示患者负担较重。注射用重组白细胞介素-2 可应用于辅助抗肿瘤、抗感染、自身免疫病和免疫缺陷病的治疗,该药 2017 年 DDC 显著升高,DDD_s 则相应回落,2016 年排序比为 1,但后续 2 年排序比逐年下降,提示患者因药物价格偏高对重组白细胞介素-2 的选择减少。羧甲基淀粉钠和川黄口服液的排序比均大于 1,提示药品价格低廉,因此患者和医生使用的倾向性较大,DDD_s 也排在前列。匹多莫德常用于儿童呼吸系统感染等的预防和辅助治疗^[9,10],但 DDC 较高,排序比在 0.3 左右,提示药物价格偏贵,DDD_s 排名较后。2018 年原国家食品药品监督管理总局发布关于修订匹多莫德制剂说明书的公告^[11],提出该药尚无 2 岁以下儿童的用药数据,不建议常规应用。此外,我国传统医药参麦注射液和生脉注射液的排序比连续 3 年均在 1 附近,提示这两种药物的同步性较好,但是仍应在使用过程中注意适应证、用法用量和配伍禁忌等。上述药物中,白细胞介素-2、干扰素、乌司他丁、参麦注射液、生脉注射液均已纳入了 2019 年医保目录,提示这些药物疗效确切,性价比高,建议在临床诊疗中优先选择。

本文还比较了不同等级医院免疫调节药物的使用分布,结果提示,无论是免疫抑制药还是免疫增强药均主要在三级医院使用,但从 2017 年开始,免疫调节药物在二级及以下医院的使用比例显著上升,其中免疫抑制药占比逐年上升,免疫增强药在 2017 年占比达峰值,2018 年回落至 2016 年的水平。分析是分级诊疗的必然趋势,建议二级及以下医院加强免疫增强药物的处方点评,避免不合理使用。

参 考 文 献

- 1 Brodin P, Davis MM. Human immune system variation[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(1): 21-29

(下转第 569 页)

治杂志,2017,24(3):192-195

9 顾海娟,郭小红,朱冬梅,等. 卵巢癌患者代谢酶基因多态性与紫杉醇血药浓度及不良反应的相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2012,26(12):1185-1187

10 姚伟荣,万会平,喻燕敏,等. 5-氟尿嘧啶和多西紫杉醇稳态血药浓度影响化疗不良反应及近期疗效[J]. 肿瘤防治研究,2014,41(1):53-56

11 Ozawa K, Minami H, Sato H. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis for time courses of docetaxel induced neutropenia in Japanese cancer patients [J]. Cancer Sci, 2007, 98(12): 1985-1992

12 Bruno R, Vivier N, Veyrat-Follet C, et al. Population pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships for docetaxel [J]. Invest New Drugs, 2001, 19(2): 163-169

13 顾海娟,倪美鑫,卫榕,等. 多西他赛治疗药物监测在晚期非小细胞肺癌化疗中的应用[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(3): 253-256

14 顾湘,顾海娟,梅丹. RP-HPLC 法测定卵巢癌患者紫杉醇血药质量浓度[J]. 西北药学杂志, 2013, 28(4): 412-414

15 钟皎,赵文艳,王丽萍. 高效液相色谱法测定非小细胞肺癌患者血浆中紫杉醇浓度[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(7): 538-540

16 王欣晨,商玉萍,邓芳,等. 互为内标法测定紫杉醇和多西紫杉醇血浆药物浓度及临床应用[J]. 中国药师, 2015, 18(10): 1685-1728

17 Cline DJ, Zhang H, Lundell GD, et al. Development and E-

valuation of a Nanoparticle-Based Immunoassay for Determining Paclitaxel Concentrations on Routine Clinical Analyzers [J]. Ther Drug Monit, 2013, 35(6): 809-815

18 Geng C, Li P, Chen X, et al. Comparison of the docetaxel concentration in human plasma measured with liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and nanoparticle immunoassay and clinical applications of that assay [J]. Biosci Trends, 2017, 11(2): 202-208

19 Li P, Albrecht BJ, Yan X, et al. A rapid analytical method for the quantification of paclitaxel in rat plasma and brain tissue by high-performance liquid chromatography and tandem mass spectrometry [J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2013, 27(19): 2127-2134

20 Joerger M, Kraff S, Jaehde U, et al. Validation of a Commercial Assay and Decision Support Tool for Routine Paclitaxel Therapeutic Drug Monitoring (TDM) [J]. Ther Drug Monit, 2017, 39(6): 617-624

21 王梦媛. 色谱技术在抗肿瘤药物治疗监测中的应用进展 [C]. 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会, 中南大学湘雅二医院: 第四届全国治疗药物监测学术年会资料汇编. 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会, 2014: 163

22 毛茅,钱晓萍. 免疫分析法在体内药物分析中的应用[J]. 海峡药学, 2007, 19(7): 93-96

23 陈泉金,谢小云,宋洪涛. 多西紫杉醇个体化用药研究进展[J]. 解放军药学报, 2015, 31(5): 439-442

(2019-12-13 收稿 2020-06-24 修回)

(上接第 555 页)

2 王璐璐,刘慧,戴惠珍. 2014~2016 年南京地区 35 家医院免疫调节药物利用分析[J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(5): 333-337

3 Lv QW, Zhang W, Shi Q, et al. Comparison of *Tripterygium wilfordii* Hook F with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis (TRIFRA): a randomised, controlled clinical trial [J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1078 - 1086

4 刘正钊,胡伟新,章海涛,等. 激素联合雷公藤多苷治疗 V 型狼疮性肾炎的临床疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2008, 17(6): 512-516

5 Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. AEULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(3): 476-485

6 狄文佳,冉清,张宇,等. 不同钙调神经蛋白抑制剂治

疗肾移植受者的疗效比较[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2014, 23(4): 332-336

7 李海霞,田方圆,石宇,等. 艾拉莫德与甲氨蝶呤比较治疗类风湿关节炎有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2019, 19(5): 550-556

8 顾嘉钦,朱珺. 辅助抗肿瘤免疫增强药物不合理用药调查[J]. 中国药师, 2017, 20(1): 130-132

9 梅玲华,贺兆平,侯伟. 细菌溶解产物胶囊联合匹多莫德对儿童咳嗽变异性哮喘患儿免疫功能的影响[J]. 药物评价研究, 2019, 42(11): 2194-2197

10 周平,左晓峰,徐玉莲,等. 匹多莫德联合泼尼松治疗小儿过敏性紫癜临床研究[J]. 中国药业, 2019, 28(18): 59-61

11 原国家市场监督管理总局. 总局关于修订匹多莫德制剂说明书的公告(2018 年第 30 号) [EB/OL]. (2018-03-02) [2020-05-12] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2115/286717.html>

(2020-02-04 收稿 2020-05-06 修回)