

我院新生儿口服片剂分剂量使用情况调查及对策分析[△]

彭静*,王楹,杜兆松,徐华*(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院/武汉市妇幼保健院药学部,武汉 430016)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)21-3009-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.21.25

摘要 目的:调查我院新生儿科常需分剂量口服的片剂品种及使用频率,探讨片剂分剂量的可行性方案,为临床精准化、个性化用药提供参考。方法:调取我院2017年7月1日—2018年11月30日新生儿内、外科住院患儿使用片剂品种的全部处方,分析各片剂分剂量使用的频次,检索有关片剂分剂量的文献报道,对常需分剂量的口服片剂的溶解性、稳定性及推荐分法进行分析,并提出建议。结果:本次调查共涉及常需分剂量的口服片剂有16个品种,共计分剂量达2 149频次。分剂量使用频次排前3名的品种分别为维生素B₂、左甲状腺素钠片、熊去氧胆酸片,占分剂量总频次的80.3%;经查阅文献后制订了分剂量方案的实施流程,并总结了常用分剂量片剂的分劈方法,同时建议临床应通过综合评价片剂和患儿的特点来决定片剂分剂量方案。结论:片剂分剂量在我院新生儿科临床普遍存在,本文总结的将片剂临时调配成口服液体型药品的方法可在必要时为药师提供参考,以满足临床个体化的用药需求。

关键词 新生儿;口服片剂;分剂量;调查;文献

Investigation on Split Use of Oral Tablets in Neonates in Our Hospital and Analysis of Its Countermeasures

PENG Jing, WANG Ying, DU Zhaosong, XU Hua (Dept. of Pharmacy, Wuhan Children's Hospital/Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the variety and frequency of oral tablets splitting commonly used in pediatrics of children's hospital, and to explore the feasible scheme of tablet splitting, so as to provide the basis for clinical precision and individuation of drug use. METHODS: From 1st Jul. 2017 to 30th Nov. 2018, all the prescriptions of tablet varieties used for neonates hospitalized in internal and surgical departments in our hospital were obtained. The frequency of each tablet splitting was analyzed, and the literature reports of the tablets splitting were searched. The solubility, stability and recommended method of oral tablets splitting were analyzed, and the suggestion were made. RESULTS: In this study, there were 16 kinds of oral tablets that often needed to be divided into different doses, with a total frequency of 2 149 times. Vitamin B₂, Levothyroxine sodium tablets and Ursodeoxycholic acid tablets ranked the top three in terms of dose splitting frequency, accounting for 80.3% of the total dosing cases. After consulting the literature, the implementation process of the dosage division scheme was formulated, and the splitting methods of commonly used tablets were summarized. It is suggested that clinical evaluation of tablet and patient characteristics should be taken to determine tablet dosing splitting plan. CONCLUSIONS: Tablet dosing splitting is common in neonatal medication in our hospital. The methods of temporary dispensing tablet into oral liquid drugs summarized in this paper can provide

ence and its causes: a population based survey of prescription drug users in Sweden[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2013.DOI:10.2147/PPA.S50055.

[27] 李昊伦.原发性高血压住院患者依从性现状及其影响因素[D].长沙:中南大学,2014.

[28] 王秋梅,闫雪莲,刘晓红,等.老年人用药依从性及其相关影响因素分析[J].中国临床保健杂志,2018,21(2):148-152.

△基金项目:中国药学会全国医药经济信息网科技传播创新工程2018年重点项目(No.CMEI2018KPYJ00106)

*副主任药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:027-82433462。E-mail: pengjing2008@sina.com

#通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:027-82433315。E-mail:1437060144qq.com

[29] LEE JL, EATON CK, LOISELLE RK, et al. The interactive effect of parent personality and medication knowledge on adherence in children awaiting solid organ transplantation[J]. *Health Psychol*, 2017, 36(5):445-448.

[30] LAU KC, LEE EH, HUI CL, et al. Demographic correlates of medication knowledge in Hong Kong early psychosis patients[J]. *Early Interv Psychiatry*, 2018, 12(1):107-112.

[31] DEMPE C, JÜNGER J, HOPPE S, et al. Association of anxious and depressive symptoms with medication nonadherence in patients with stable coronary artery disease[J]. *J Psychosom Res*, 2013, 74(2):122-127.

(收稿日期:2019-05-28 修回日期:2019-09-01)

(编辑:林静)

references when necessary to meet the needs of clinical individualized drug use.

KEYWORDS Newborn; Oral tablet; Splitting; Investigation; Literature

儿童是用药的特殊群体,医师需要根据儿童的体重、年龄或体表面积计算给药剂量,但由于适宜儿童规格的药品缺乏,为满足不同年龄段患儿需求,分剂量用药在儿科临床中不可避免^[1],尤其是新生儿,其剂量甚至为成人剂量的几十分之一。分剂量用药可能存在诸多风险,包括给药剂量不准确、药品稳定性下降等,是构成儿童用药错误的重要因素^[2],因此如何科学地分剂量或者寻找替代分剂量的策略对于提高儿童合理用药水平具有重要的意义。临床药师在新生儿内科常常被问及关于口服片剂分剂量的问题,由于片剂分剂量使用在我国药品法规中并没有作明确的说明,也没有相关的操作规范可以参考,因此,本课题旨在调查儿童医院新生儿科常用的需分剂量的口服片剂品种及使用频率,通过文献检索寻求上述片剂分剂量的可行性方案,为临床精准化、个性化用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源

通过电子病历系统,抽取我院新生儿内、外科住院患儿(年龄0~28 d)2017年7月1日—2018年11月30日使用片剂品种的全部处方数据,人工剔除出院带药和药品说明书中写明不适用于新生儿的品种处方数据,依据处方信息收集需分剂量的口服片剂品种目录。

1.2 统计方法

以患者为单位,只要患者开始使用某片剂分剂量时即记为该药物的1次使用频次,并据此计算不同药品的使用频次。

1.3 文献检索方法

采用文献检索,以“1.1”项中统计的所有药品通用名(中文/英文)、“溶解性”“稳定性”“片剂”“分剂量”“tablet”“splitting”等为关键词制订相应的检索策略,在中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普网、PubMed、Embase和Cochrane图书馆等常用数据库中,检索从各数据库建库以来到2019年5月14日期间所有已发表的相关文献。阅读文献后,抽取文献中新生儿常需分剂量口服片剂的溶解性、溶液稳定性及推荐分剂量方法的信息,进行汇总及分析,据此提出建议。

2 结果

2.1 新生儿住院患者常需分剂量口服的片剂品种及使用频次

在调查时间内,常需分剂量口服片剂的使用情况显示共有9个种类、16个品种,分剂量共计2 149频次。分剂量使用频次排前三的品种分别为维生素B₂、左甲状腺素钠片、熊去氧胆酸片,占分剂量总频次的80.3%。参考文献中的药物分类方法^[3],将上述16种药品按药理作用进行系统分类,见表1。

2.2 常见的片剂分剂量方法

表1 我院新生儿住院患者常需分剂量口服片剂名称及分剂量频次等

Tab 1 Name and frequency of oral tablets splitting for neonatal inpatients in our hospital

类别	药品	规格	分剂量频次
抗感染药物	甲硝唑片	0.2 g	19
	利奈唑胺片	600 mg	5
泌尿系统药物	螺内酯片	20 mg	58
	氢氯噻嗪片	10 mg	18
内分泌系统药物	左甲状腺素钠片	50 μg	132
中枢神经系统药物	苯巴比妥片	30 mg	87
肾上腺皮质激素类药物	泼尼松片	5 mg	8
维生素类药物	维生素B ₂ 片	5 mg	1 502
	维生素B ₁ 片	10 mg	2
消化系统药物	熊去氧胆酸片	50 mg	92
	葡萄糖内酯片	100 mg	72
	双歧杆菌四联活菌片	0.5 g	5
心血管系统药物	卡托普利片	12.5 mg	43
	普萘洛尔片	10 mg	37
	普罗帕酮片	50 mg	4
血液系统药物	肌苷片	0.2 g	65

笔者检索并阅读查询后的有效文献83篇,显示有关片剂分剂量的研究报道并不多,其中包含有片剂分剂量方法的文献有10篇^[4-13],包含上市口服片剂的溶解性、溶液稳定性及口服液体型药品的临时调配处方信息的文献有12篇^[14-25]。目前常用于片剂分剂量的方法主要有分劈药片法、磨粉法和口服溶剂型药品的临时调配,其主要操作步骤及存在的不足见表2。

表2 常见的片剂分剂量方法

Tab 2 Common splitting method for tablets

方法	具体操作	存在不足
分劈药片法	分劈药片法包括双手对掰、剪刀或小刀切割、药片切药器分割等,这些方法仅适用于将整片药片分成1/2、1/4片时	片剂直径小于6 mm的非刻痕片或者质地松散、易碎的片剂不适合分劈;1/4片或以下的剂量不推荐分劈 ^[4]
磨粉法	磨粉法是将整片磨成细粉,再分成若干等份服用的方法,但是有时候由于片剂体积大小、磨粉后不容易均匀,故会加入稀释剂(如乳糖、葡萄糖等)以增加分剂量的准确性	磨粉法存在剂量准确度差、容易吸潮,稳定性不确定,易引起交叉污染等风险 ^[7] 。药物加入稀释剂混合后,可能会发生药物与辅料的相互作用,引发不良反应 ^[8-10]
临时调配成溶剂型药品	方法一:将整片药物研磨成粉末后放入量杯中,根据用药剂量和规格加入适量水制成溶液,按比例抽取所需体积药液服用,该方法适用于易溶于水且在水溶液中稳定的药物 ^[11] ;方法二:对于不溶于水或微溶于水的药品,常需加入甲基纤维素或羟甲基纤维素制备成混悬剂;同时可加入抗氧化剂、矫味剂、防腐剂等 ^[12]	制备安全、有效、高质量的口服溶剂型临时调配药物的关键首先需选择安全稳定的处方 ^[13] ,但是目前国内缺乏相关临时调配药物的规范化处方研究

药片分劈对于吞咽功能不完善且通常需要分成1/4片以下的新生儿,不是片剂分剂量的可选方案。磨粉法对于给药剂量小的新生儿而言,磨粉后分包困难较大,应尽量避免。临时调配成口服液体型药品可弥补药片分劈和磨粉法存在的诸多不足,因此被很多医院采用,成为小儿药品调配的推荐方式^[4]。

2.3 临时调配成口服液体型药品的处方

临时调配口服液体型药品时,应注意药物的溶解度

及在溶液中的稳定性,选择合适并经过科学验证的处方,目前关于药品分剂量后的稳定性、药动学、药效学的研究较少见。通过查阅《中国药典》^[14]和国内外文献[15-25],收集的新生儿常需分剂量口服片剂的药品理化性质及片剂临时调配成口服液体型药品的方法见表3。

一般来说,如果没有药物稳定性信息,《美国药典》(USP)<795>指出临时调配的药物在不含防腐剂的情况下,其水溶液在密封、避光容器中并储藏在冰箱中时,可储存时间为14 d(易分解的原料药或成分除外)^[26-27]。

2.4 临床药师的建议与对策探讨

针对此次调查中常需分剂量使用的药品,应综合评价片剂和患儿的特点来决定片剂分剂量方案,笔者参考国外文献[19],提出对临床有意义的指导流程,见图1。

另外,在本次调查中,笔者发现存在可以选择替代剂型的情况,如双歧杆菌四联活菌片可以使用双歧杆菌

三联活菌散剂替代。若确实需要分剂量使用,笔者认为具体分法可分为3种情况:(1)需分成1/4片以上的片剂可采用分劈药片后捣碎用水送服;(2)需分成1/4片以下的片剂,若在水中易溶,可溶于水后按比例服用,若在水中难溶,可参考上述文献的方法添加助悬剂后临时调配成液体后分剂量服用;(3)对价格较高的片剂,例如利奈唑胺片剂,可采用片剂分劈成4份后,临用时将1/4片临时调配成液体后分剂量服用,可为患者节省费用。为确保制剂安全、有效,笔者认为还需开展片剂临时调配处方的研究,到处方的准确性、稳定性和制剂储存条件、微生物污染等进行研究,以及更深入的药动学和药品不良反应的研究。

3 讨论

片剂分剂量使用在新生儿科临床广泛存在,本次调查所用的品种与国内13家儿童医院片剂分剂量问卷调

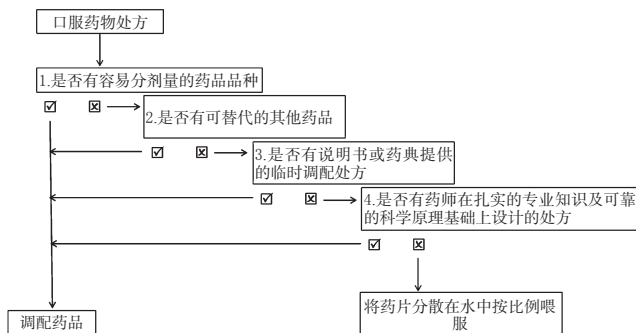
表3 新生儿常需分剂量口服片剂的药品理化性质和片剂临时调配成口服液体型药品的方法

Tab 3 Physicochemical properties of oral tablet and temporary dispensing tablet into oral liquid drugs in neonates

药品	溶解性	溶液稳定性	文献推荐的片剂临时调配方法
甲硝唑片	水中微溶 ^{[14]*}		用Ora-Sweet:Ora-Plus(1:1)或Ora-Sweet SF:Ora-Plus(1:1)或樱桃糖浆为溶剂,50 mg/mL液体制剂在聚对苯二甲酸乙二醇酯瓶中5℃和25℃暗处贮存至少可稳定60 d ^[15]
利奈唑胺片	在pH为1~7.5,温度为37℃时溶解度8 mg/mL ^[16]		在乳酸钠、0.9%氯化钠、5%和10%葡萄糖溶液中25℃时,利奈唑胺的保质期为34 d。在pH值和温度升高下,稳定性下降 ^[17]
螺内酯片	水中不溶 ^{[14]*}		以樱桃糖浆为溶剂,2.5、5.0、10 mg/mL的混悬口服液体制剂,分装于玻璃瓶中5、30、20~24℃荧光灯下贮存4周,考察期内所有样品的颜色、气味无明显变化,含量降解少于5% ^[18] ;以Ora-Sweet:Ora-Plus(1:1)或Ora-Sweet SF:Ora-Plus(1:1)或樱桃糖浆为溶剂,25 mg/mL口服液体制剂在琥珀色聚对苯二甲酸乙二醇酯瓶中5℃和25℃暗处贮存至少可稳定60 d ^[19]
氢氯噻嗪片	水中不溶 ^{[14]*}		以Ora-Sweet:Ora-Plus(1:1)或Ora-Sweet SF:Ora-Plus(1:1)或樱桃糖浆为溶剂,螺内酯5 mg/mL+氢氯噻嗪5 mg/mL混合物在琥珀色聚对苯二甲酸乙二醇酯瓶中5℃和25℃暗处贮存至少可稳定60 d ^[19]
左甲状腺素钠片	左甲状腺素钠在很多溶剂中溶解性都不理想 ^[20]	水溶液中避光放置6 h,含量基本稳定 ^[21]	以40%甘油为溶剂,2.5 mg/mL混悬液在琥珀色高密度聚乙烯瓶中4℃暗处贮存可稳定8 d ^[22]
苯巴比妥片	极微溶解 ^{[14]*}		以Ora-Sweet:Ora-Plus(1:1)或Ora-Sweet SF:Ora-Plus(1:1)为溶剂,10 mg/mL混悬液在琥珀色塑料瓶中23~25℃贮存至少可稳定115 d ^[23]
泼尼松片	水中几乎不溶 ^{[14]*}		
维生素B ₁₂ 片	水中几乎不溶 ^{[14]*}	对光不稳定,在一定温度下对热较稳定 ^[24]	
维生素B ₆ 片	水中易溶 ^{[14]*}		
熊去氧胆酸片	水中溶解度极低 ^[25] *		以Ora-Plus:[单糖浆:草莓糖浆(8:1.5)](1:1)或Ora-Sweet SF:Ora-Plus(1:1)为溶剂,50 mg/mL混悬液在琥珀色塑料瓶中3~5℃和23~25℃时贮存90 d,稳定性良好 ^[26]
葡萄糖内酯片	溶于水 ^{[14]*}		
卡托普利片	水中溶解 ^{[14]*}		以水为溶剂,5 mg/mL水溶液在琥珀色玻璃瓶中5℃时可稳定大约20 d(卡托普利损失少于10%) ^[27] 。以Ora-Sweet:Ora-Plus(1:1)或Ora-Sweet SF:Ora-Plus(1:1)为溶剂,0.75 mg/mL混合物在琥珀色聚对苯二甲酸乙二醇酯瓶中暗处5℃和25℃时稳定性不足10 d,同样条件下以樱桃糖浆为溶剂,稳定性不足2 d ^[19]
普萘洛尔片	在pH为1~7.5,温度为37℃时溶解度50 mg/mL ^[16]		以单糖浆为溶剂,0.5 mg/mL的混悬口服液体制剂在琥珀色玻璃瓶中25℃贮存238 d,稳定性良好 ^[18]
普罗帕酮片	水中极微不溶 ^{[14]*}		以石榴糖浆为溶剂,1.5 mg/mL混悬液在塑料瓶中在3~5℃和(15±5)℃贮存90 d稳定性良好 ^[19]
肌苷片	水中略溶 ^{[14]*}		

注:Ora-Sweet,由纯净水、蔗糖、甘油、山梨醇、调味料、柠檬酸、磷酸钠、甲苯、山梨酸钾(pH 4.2)组成;Ora-Plus,由纯净水、微晶蔗糖、羧甲基纤维素钠、黄原胶、香精、柠檬酸、磷酸钠、西甲酮、甲基苯甲酸酯和山梨酸钾(pH 4.2)组成;Ora-Sweet SF,由纯净水、甘油、山梨醇、糖精钠、黄原胶、香精、柠檬酸、柠檬酸钠、甲基苯甲酸酯、丙基苯甲酸酯、山梨酸钾(pH 4.2,无糖)组成;表中药物质量浓度均以原料药计算;*:原料药的溶解性;#:药物片剂的溶解性;^:文献是基于外观分析(例如颜色、气味、味道)及物理稳定性的视觉检验(例如结块的迹象、倾倒/再分配的容易程度、微生物生长)和pH值分析表明,在整个贮藏期间没有明显的变化

Note:Ora-Sweet, including purified water, sucrose, glycerin, sorbitol, flavouring, citric acid, sodium phosphate, methylparaben, potassium sorbate (pH 4.2); Ora-Plus, including purified water, microcrystalline sucrose, carboxymethylcellulose sodium, xanthan gum, flavouring, citric acid, sodium phosphate, simethicone, methylparaben, and potassium sorbate (pH 4.2); Ora-Sweet SF, including purified water, glycerin, sorbitol, sodium saccharin, xanthan gum, flavouring, citric acid, sodium citrate, methylparaben, propylparaben, potassium sorbate (pH 4.2, sugar free); drug concentrations are calculated as crude drug; *: the solubility of raw material; #: the solubility of drug tablet; ^: the literature based on the appearance analysis (e.g. colour, odour, taste) and visual inspection of physical stability (e.g. signs of caking, ease of pouring/redistribution, microbial growth) and analysis of pH value revealed no appreciable changes throughout the storage period



注:☑.是;☒.否

Note:☑. Yes;☒. No

图1 片剂分剂量方案指导流程

Fig 1 Process of tablet splitting scheme guidance

查的结果相吻合^[1],故所调查的品种具有一定的代表性。目前,在市场没有合适规格的药品供应的情况下,片剂分剂量是为了满足个体化的用药需求的无奈之举,因此,片剂分剂量的使用一直存在较多争议,亟待国家相关部门对片剂分剂量使用的规范性及使用权限做出明确规定。同时,应积极促使药品生产企业研发适合儿童,尤其是婴幼儿的剂型;建议可在药品说明书中添加药品是否可以分剂量或分剂量的方法。新生儿正处于生长发育旺盛期,由于各器官发育尚不完善,对药品的敏感性高,不论何种片剂分剂量方法在新生儿用药中都具有风险,临床应尽量避免使用需分剂量的口服片剂药物,确保儿童用药安全有效。有条件的医院可采取一定的避免片剂分剂量的措施,例如在制订儿童药品目录时尽量选择适合儿童使用的药品;对于不适宜分剂量的片剂,使用信息化手段在医师处方环节即予以干预也不失为一种可行的方法。

参考文献

[1] 李英,贾露露,胡泊洋,等.国内13家儿童医院片剂分剂量问卷调查与儿童适宜规格的建议[J].中国新药杂志,2015,24(23):2756-2760.

[2] 卓培培.儿童用药安全的思考[J].中外医疗,2009,28(22):123-124.

[3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典临床用药须知·化学药和生物制品卷[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2017:1-29.

[4] 林艳,黄云,蔡志波,等.分劈药片的剂量准确性考察[J].中国药学杂志,2013,48(18):1598-1601.

[5] VERRUE C, MEHUYS E, BOUSSERY K, et al. Tablet-splitting: a common yet not so innocent practice[J]. *J Adv Nurs*, 2011, 67(1):26-32.

[6] 蔡育红,钟慧敏,谭洁英,等.3种小儿用药片的分剂量评价[J].广东药科大学学报,2014,30(3):274-277.

[7] 海热尼沙·黑提甫,吗热古丽·苏甫尔.不同用药片分剂量用药对剂量准确性和质量稳定性的影响[J].家庭医药:就医选药,2016(7):140-141.

[8] 刘元江,缪经纬,陈景勇,等.儿科用药药品分剂量的策略及实例分析[J].中国药房,2012,23(37):3537-3539.

[9] 谭洁英,蔡育红.小儿用药片不同分剂量方法的准确性研

究[J].实用药物与临床,2014,17(7):936-939.

[10] 胡利华,王晓玲.我院片剂分剂量使用现状调查分析[J].儿科药学杂志,2013,19(3):32-35.

[11] 郭远波,刘国娟.巧分小儿口服药的方法[J].中华现代护理杂志,2009,15(7):700.

[12] 齐晓涟,郝文婷.1例儿童抗癫痫药物分剂量案例分析[J].医药导报,2017,36(10):1201-1203.

[13] 李芬.医院药剂科临时调配药物的使用现状与合法性分析[J].中外医学研究,2012,10(3):157-158.

[14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典·二部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:187-1589.

[15] ALLEN LV, ERICKSON MA. Stability of ketoconazole, metolazone, metronidazole, procainamide hydrochloride, and spironolactone in extemporaneously compounded oral liquids[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1996, 53(17):2073-2078.

[16] BENET LZ, BROCCATELLI F. BDDCS applied to over 900 drugs[J]. *AAPS J*, 2011, 13(4):519-547.

[17] TAYLOR R, SUNDERLAND B, LUNA G, et al. Evaluation of the stability of linezolid in aqueous solution and commonly used intravenous fluids[J]. *Drug Des Dev Ther*, 2017.DOI:10.2147/DDDT.S136335.

[18] 李健和,徐雯.临时配制的口服液体剂及其稳定性[J].中国药房,1999,10(1):42-43.

[19] GLASS BD, HAYWOOD A. Stability considerations in liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2006, 9(3):398-426.

[20] 牛玉娟,张新妹.左甲状腺素钠片在三种溶出液中溶出程度的比较[J].药物分析杂志,2003,23(增刊):106-107.

[21] HAYWOOD A, GLASS BD. Liquid dosage forms extemporaneously prepared from commercially available products: considering new evidence on stability[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2013, 16(3):441-455.

[22] 李嘉霖,高宗华.维生素B₂片中维生素B₂的测定及稳定性[J].光谱实验室,2012,29(4):2576-2578.

[23] 王琪,谢欢,丛龙波,等.熊去氧胆酸磷脂复合物的制备及理化性质[J].中国医药工业杂志,2008,39(4):269-272.

[24] 袁华,孙炎彬,闫志国,等.葡醛内酯的研究与开发[J].化学与生物工程,2006,23(2):53-54.

[25] PRAMAR Y, DAS GV, BETHEA C. Stability of captopril in some aqueous systems[J]. *J Clin Pharm Ther*, 1992, 17(3):185-189.

[26] NAHATA M, ALLEN LV. Extemporaneous drug formulations[J]. *Clin Ther*, 2008, 30(11):2112-2119.

[27] COMPOUNDING EXPERT COMMITTEE. *Pharmaceutical compounding: nonsterile preparations*[DB/OL].[2019-06-21].<https://www.uspnf.com/official-text/revision-bulletins/pharmaceutical-compounding-nonsterile-preparations>.

(收稿日期:2019-04-26 修回日期:2019-06-29)

(编辑:刘萍)