



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.12

文章编号: 2095-1264(2024)04-0463-05

## 吡柔比星载药微球联合洛铂在原发性肝癌介入栓塞治疗中的临床效果及不良反应分析\*

张超, 戴钰辉, 赵婷, 袁泽龙

(河北北方学院附属第一医院介入科, 河北张家口, 075000)

**摘要:** **目的** 探究吡柔比星载药微球联合洛铂在原发性肝癌介入栓塞治疗中的临床效果及不良反应。**方法** 选取 2020 年 6 月—2022 年 6 月河北北方学院附属第一医院收治的原发性肝癌中晚期患者 92 例,按随机数字表法分为对照组( $n=46$ )和观察组( $n=46$ )。所有患者均接受介入栓塞治疗,对照组患者给予洛铂灌注治疗,观察组患者在对照组的基础上联合吡柔比星载药微球进行治疗。比较两组患者的疗效,血管内皮生长因子(VEGF)、骨桥蛋白(OPN)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、总胆红素(TBil)、丙氨酸转氨酶(ALT)水平和不良反应发生情况。**结果** 观察组患者总有效率(84.78%)显著高于对照组(65.22%)( $P<0.05$ );治疗后两组患者 VEGF、OPN、TNF- $\alpha$ 、TBil、ALT 水平均显著低于治疗前,且观察组均显著低于对照组( $P<0.05$ );两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 吡柔比星载药微球联合洛铂在原发性肝癌介入栓塞治疗中的效果较好,可提高疾病控制率,改善患者的肝功能。

**关键词:** 吡柔比星; 载药微球; 洛铂; 原发性肝癌; 介入栓塞; 临床效果; 不良反应

**中图分类号:** R735.7 **文献标识码:** A

## Clinical efficacy and adverse reactions of pirarubicin-loaded microspheres combined with lobaplatin in interventional embolization therapy for primary liver cancer\*

ZHANG Chao, DAI Yuhui, ZHAO Ting, YUAN Zelong

(Interventional Department, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, 075000, Hebei, China)

**Abstract: Objective** To investigate the clinical efficacy and adverse reactions of pirarubicin-loaded microspheres combined with lobaplatin in interventional embolization therapy for primary liver cancer. **Methods** A total of 92 patients with advanced primary liver cancer admitted to the First Affiliated Hospital of Hebei North University between June 2020 and June 2022 were selected in this study. Patients were assigned into the control group ( $n=46$ ) and observation group ( $n=46$ ) according to the random number table method. All patients were treated with interventional embolization. Patients in control group were treated by perfusion of lobaplatin, and those in observation group were treated with pirarubicin-loaded microspheres on the basis of the control group. The efficacy and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups, as well as the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), osteopontin (OPN), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), total bilirubin (TBil), and alanine transaminase (ALT). **Results** The total effective rate of the observation group (84.78%) was obviously higher than that of the control group (65.22%) ( $P<0.05$ ). Compared with before treatment, the levels of VEGF, OPN, TNF- $\alpha$ , TBil, and ALT in the two groups were obviously reduced after treatment ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of VEGF, OPN, TNF- $\alpha$ , TBil, and ALT in the observation group were obviously reduced when compared with the

\*基金项目:张家口市技术创新引导计划(2121194H)。

作者简介:张超,男,硕士,主治医师,研究方向:肝癌介入治疗。

control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the observation group and the control group ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The combination of pirarubicin-loaded microspheres and lobaplatin showed a good effect in the interventional embolization therapy of primary liver cancer. It can improve the disease control rate and liver function of patients.

**Keywords:** Pirarubicin; Drug-loaded microspheres; Lobaplatin; Primary liver cancer; Interventional embolization; Clinical effects; Adverse reaction

## 0 前言

原发性肝癌是一种发病率较高的消化系统恶性肿瘤,主要发生于间叶或上皮组织,临床表现为疼痛、消化道反应等症状,病死率较高,严重影响患者身心健康<sup>[1]</sup>。肝癌早期发病隐匿,大部分患者确诊时已处于中晚期,肿瘤病灶大,手术难度和风险较大,预后效果较差<sup>[2]</sup>。随着介入技术的发展,对于不能进行手术切除的肝癌患者,可以实施经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)治疗。TACE已成为治疗中晚期肝癌患者的首选方法,主要通过阻止肝癌组织的动脉血流供应,杀伤肿瘤细胞,改善患者的病情<sup>[3]</sup>。然而,TACE治疗后肝癌病灶周围仍可能残留肿瘤组织,术后容易复发,导致患者的生存不理想<sup>[4]</sup>。洛铂是一种常用的栓塞药物,可以有效遏制肿瘤细胞周期,抗肿瘤效果明显,稳定性高,溶解性较好,还可以与碘化油等乳化形成一种“油包水”颗粒在病灶处沉积,安全性高,且肝脏毒性较低<sup>[5-6]</sup>。载药微球可将化疗药物输送到靶点,降低药物在血液中的浓度,并减少栓塞剂用量,保护从肝动脉灌注到正常肝组织的血液,从而产生积极影响<sup>[7]</sup>。吡柔比星是一种常用的肝癌化疗药物,进入体内后会迅速抑制肿瘤细胞增

殖。当其产生作用后,其配体能够与肿瘤细胞DNA上的碱基对联合,抑制DNA复制,从而杀死肿瘤细胞<sup>[8]</sup>。目前,关于吡柔比星载药微球联合洛铂在原发性肝癌介入栓塞治疗中的研究鲜有报道。因此,本研究主要探讨吡柔比星载药微球联合洛铂在原发性肝癌介入栓塞治疗中的临床效果及不良反应,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2020年6月—2022年6月河北北方学院附属第一医院收治的中晚期原发性肝癌患者92例为研究对象。纳入标准:(1)符合原发性肝癌的诊断标准<sup>[9]</sup>;(2)无介入栓塞治疗禁忌;(3)对所使用的药物无禁忌;(4)肝功能Child-Pugh分级<sup>[10]</sup>为B级或C级;(5)临床资料完整;(6)自愿入组并签署知情同意书。排除标准:(1)有肝脏手术史者;(2)合并血液疾病、呼吸系统疾病者;(3)合并心脑血管疾病者;(4)放弃治疗者;(5)精神异常无法正常沟通者。将所有患者按随机数字表法分为对照组( $n=46$ )和观察组( $n=46$ )。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性(表1)。本研究经医院伦理委员会批准。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the basic data of patients between the two groups

组别	例数	年龄/岁	性别		肿瘤最大直径/cm	肝硬化	
			男	女		有	无
观察组	46	52.46±4.87	31(67.39%)	15(32.61%)	4.96±0.82	29(63.04%)	17(36.96%)
对照组	46	51.26±5.24	33(71.74%)	13(28.26%)	5.03±0.79	31(67.39%)	15(32.61%)
$\chi^2/t$		1.138		0.205	0.417		0.192
$P$		0.258		0.650	0.678		0.662

### 1.2 治疗方法

所有患者均接受介入栓塞治疗。取平卧姿势,消毒后进行局部麻醉,麻醉药物为2%利多卡因2 mL,以右侧腹股沟股动脉作为穿刺点实施Seldinger穿刺术,并通过造影观察肿瘤的情况。对照组患者

给予洛铂(海南长安国际制药有限公司,国药准字H20050308,规格:50 mg/瓶)40 mg·m<sup>-2</sup>灌注治疗,时间不少于15 min。观察组患者在对照组的基础上联合100~300  $\mu$ m CalliSpheres载药微球(苏州恒瑞迦俐生物医药科技有限公司,国械注准20153771072)

1 g 和盐酸吡柔比星(浙江海正药业股份有限公司, 国药准字 H20045982)40 mg, 微球加载化疗药物 30 min 后进行栓塞。治疗后给予所有患者抗感染、保肝等常规治疗。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效** 治疗结束 2 个月后, 对所有患者的疗效进行评估。完全缓解(complete response, CR): 影像检查所有肿瘤消失, 且消失时间持续超过 4 周; 部分缓解(partial response, PR): 影像学检查肿瘤直径缩小 $\geq 30\%$ , 且持续 4 周以上没有新病变出现; 疾病稳定(stable disease, SD): 影像检查肿瘤直径缩小 $< 30\%$ , 或增加 $\leq 20\%$ ; 疾病进展(progressive disease, PD): 肿瘤直径增加 $> 20\%$  或者出现新的病变。总有效率 $= (CR+PR)/总例数 \times 100\%$ <sup>[11]</sup>。

**1.3.2 血清指标** 分别于治疗前和治疗结束 2 个月采集所有患者空腹外周静脉血 5 mL, 3 500 r·min<sup>-1</sup> 离心 20 min, 离心半径 10 cm, 取上清液置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附法检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )水平, 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司, 操作全程严格按照说明书进行。

**1.3.3 肝功能** 分别于治疗前和治疗结束 2 个月检测所有患者的肝功能, 包括血清总胆红素(total

bilirubin, TBil)(参考值: $5.13\sim 22.24\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)(参考值: $0\sim 40\text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ ), 采用 7600 型生化分析仪(日本日立株式会社)进行检测。

**1.3.4 不良反应** 观察并记录两组患者不良反应发生情况, 包括恶心呕吐、发热、白细胞减少等, 计算不良反应发生率。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件分析研究数据。计数资料用“百分率”(%)表示, 采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料符合正态分布, 用“均数 $\pm$ 标准差”( $\bar{x}\pm s$ )表示, 采用  $t$  检验, 组内比较采用配对样本  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者疗效比较

观察组患者总有效率(84.78%)显著高于对照组(65.22%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 2)。

### 2.2 两组患者治疗前后血清指标的比较

治疗前, 两组患者血清 VEGF、OPN 和 TNF- $\alpha$  水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗结束 2 个月后, 两组患者血清 VEGF、OPN 和 TNF- $\alpha$  水平均显著降低, 且观察组均显著低于对照组( $P < 0.05$ )(表 3)。

表 2 两组患者疗效的比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of the therapeutic effects of patients between the two groups [n (%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
观察组	46	15(32.61)	24(52.17)	4(8.70)	3(6.52)	39(84.78)
对照组	46	10(21.74)	20(43.48)	11(23.91)	5(10.87)	30(65.22)
$\chi^2$						4.696
$P$						0.030

表 3 两组患者治疗前后血清指标比较

Tab. 3 Comparison of serum indicators of patients between the two groups before and after treatment

组别	例数	VEGF/(pg·mL <sup>-1</sup> )		OPN/(ng·mL <sup>-1</sup> )		TNF- $\alpha$ /( $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ )	
		治疗前	治疗结束 2 个月后	治疗前	治疗结束 2 个月后	治疗前	治疗结束 2 个月后
观察组	46	336.27 $\pm$ 15.32	185.48 $\pm$ 18.41*	73.83 $\pm$ 14.25	42.81 $\pm$ 8.16*	14.87 $\pm$ 2.73	11.62 $\pm$ 1.03*
对照组	46	334.49 $\pm$ 14.53	227.62 $\pm$ 20.35*	72.41 $\pm$ 13.89	57.36 $\pm$ 10.24*	15.24 $\pm$ 2.38	13.37 $\pm$ 1.28*
$t$		0.572	10.415	0.484	7.537	0.693	7.224
$P$		0.569	<0.001	0.630	<0.001	0.490	<0.001

注: 与治疗前比较, \* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, \* $P < 0.05$ .

### 2.3 两组患者治疗前后肝功能指标比较

治疗前,两组患者TBil、ALT水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗结束2个月后,两组患

者TBil、ALT水平均显著降低,且观察组均显著低于对照组( $P<0.05$ )(表4)。

表4 两组患者治疗前后肝功能指标比较

Tab. 4 Comparison of liver function indicators of patients between the two groups before and after treatment

组别	例数	TBil/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )		ALT/( $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ )	
		治疗前	治疗结束2个月后	治疗前	治疗结束2个月后
观察组	46	27.43±4.37	18.26±3.65*	73.83±6.35	32.81±4.16*
对照组	46	27.08±4.51	20.58±4.02*	72.41±6.11	58.36±5.24*
<i>t</i>		0.378	2.898	1.093	25.901
<i>P</i>		0.706	0.005	0.277	<0.001

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

Note: Compared with before treatment, \* $P<0.05$ .

### 2.4 两组患者不良反应比较

两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表5)。

表5 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab. 5 Comparison of adverse reactions of patients between the two groups [n (%)]

组别	例数	恶心呕吐	发热	白细胞减少	总发生率
观察组	46	1(2.17)	2(4.35)	1(2.17)	4(8.70)
对照组	46	5(10.87)	3(6.52)	2(4.35)	10(21.74)
$\chi^2$					3.033
<i>P</i>					0.082

## 3 讨论

肝癌作为一种恶性程度较高,预后较差的肿瘤性疾病,主要发生在肝内胆管细胞、肝细胞,其发病原因包括过度饮酒、生活不规律、病毒感染和有害物质损害肝功能等<sup>[12]</sup>。由于肝脏本身代偿能力较强,大部分肝癌患者确诊时多已处于晚期,无法进行手术切除,介入栓塞成为主要治疗方式<sup>[13-14]</sup>。然而,介入栓塞术后肿瘤易复发转移,使得其临床应用受限<sup>[15]</sup>。

洛铂是一种铂类抗肿瘤药物,可促进肝癌细胞凋亡,能够在体外抑制肿瘤细胞生长和增殖,具有较强的抗肿瘤效果<sup>[16]</sup>。有研究发现,洛铂对原发性肝癌的临床疗效较为理想,且安全性较高<sup>[6]</sup>。载药微球介入栓塞治疗较传统介入栓塞治疗具有明显优势,有研究表明载药微球介入栓塞治疗可获得更高的客观缓解率,且耐受性良好<sup>[17]</sup>。吡柔比星作为

常用化疗药物,可通过影响DNA复制和转录来抑制肝癌的生长和迁移<sup>[18]</sup>。吡柔比星载药微球介入栓塞治疗将栓塞剂注入到肿瘤组织时,导管位置固定,可防止化疗药物随血液进入循环系统,减少正常肝组织损伤<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组疗效显著优于对照组,表明吡柔比星载药微球联合洛铂治疗效果较好,而两组患者不良反应总发生率无显著差异,说明二者联合具有一定的安全性。

VEGF可以刺激肿瘤血管生成,其水平越高表明肿瘤侵袭能力越强。OPN是一种酸性活性蛋白,可以促进肿瘤细胞迁移,其水平越高表明肿瘤细胞增殖能力越强。TNF- $\alpha$ 可以通过炎症反应导致机体损伤,有研究发现,TNF- $\alpha$ 水平越高,肝癌患者的肝功能损伤越严重<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组患者血清VEGF、OPN和TNF- $\alpha$ 水平显著低于对照组,表明吡柔比星载药微球联合洛铂治疗可抑制肿瘤细胞增殖和迁移。这可能是由于载药微球阻碍药物进入血液循环,更有利于药物留在肿瘤组织内,使肿瘤组织中的药物浓度增加,从而降低血清VEGF、OPN和TNF- $\alpha$ 水平,抑制肿瘤细胞增殖和迁移。进一步研究表明,治疗后观察组患者TBil、ALT水平均显著低于对照组,与侯宇硕等<sup>[21]</sup>的研究结果一致,表明吡柔比星载药微球联合洛铂治疗有效改善了患者的肝功能。这可能是由于吡柔比星载药微球介入栓塞治疗可防止化疗药物随血液进入循环系统,避免损伤正常肝组织,从而改善患者肝功能。

综上所述,吡柔比星载药微球联合洛铂在原发性肝癌介入栓塞治疗中的效果较好,可以抑制肿瘤

细胞增殖,提高治疗有效率,改善患者的肝功能。但本研究样本量较小,可能导致结果存在一些误差,且缺乏对远期预后的研究,后续应加大样本量进一步深入研究。

## 参考文献

- [1] KIKODZE N, IOBADZE M, PANTSULAIA I, et al. Effects of different treatment options on the level of serum cytokines in patients with liver cancer [J]. Georgian Med News, 2020(307): 35-39.
- [2] ÇETINARSLAN T, EVRENOS M K, BILAÇ C, et al. Evaluation of the effect of surgical treatment on quality of life with the Dermatology Life Quality Index in patients with facial nonmelanoma skin cancer [J]. Dermatol Ther, 2020, 33(6): e14094. DOI: 10.1111/dth.14094.
- [3] RAOUL J L, FORNER A, BOLONDI L, et al. Updated use of TACE for hepatocellular carcinoma treatment: how and when to use it based on clinical evidence [J]. Cancer Treat Rev, 2019, 72: 28-36. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.11.002.
- [4] 程小珍, 李晓东, 王顺兰, 等. 肝癌患者TACE治疗前后外周血PD-1、PD-L1的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(3): 33-37. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.03.006.
- [5] 郭金培. 奥沙利铂与盐酸吡柔比星治疗原发性肝癌的疗效对比[J]. 北方药学, 2018, 15(1): 155. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8351.2018.01.133.
- [6] 陈志恒. 洛铂联合盐酸吡柔比星介入治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 医药前沿, 2020, 10(6):75-76.
- [7] 寸江平, 姜永能, 宗璇, 等. CalliSpheres微球联合空白微球TACE治疗中晚期肝癌的近期疗效及安全性研究[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(3): 237-241. DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2019.03.007.
- [8] 田振华. 吡柔比星联合奥沙利铂和氟尿嘧啶治疗原发性肝癌的疗效及对血清AFP、CA19-9和VEGF水平的影响[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(5): 1023-1027. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.033.
- [9] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(7): 635-647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.07.001.
- [10] 黄静文, 黎继昕, 苏赞, 等. MR T1rho成像诊断肝硬化及其与肝功能Child-Pugh分级的关系[J]. 中国医学影像技术, 2021, 37(1): 81-85. DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2021.01.019.
- [11] 曹焱, 姜峰, 张超, 等. 肝动脉栓塞化疗联合CT引导精准微波消融治疗原发性肝癌患者疗效及对外周血T淋巴细胞亚群的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(4): 468-471. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.04.022.
- [12] LI T T, ZHANG X N, XU S S, et al. Effectiveness and safety of

adjunctive traditional Chinese medicine therapy for primary liver cancer patients: a protocol for systematic review and meta analysis [J]. Medicine, 2020, 99(31): e21281. DOI: 10.1097/MD.00000000000021281.

- [13] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, et al. Challenges in liver cancer and possible treatment approaches [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2020, 1873(1): 188314. DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.188314.
- [14] DATTA J, NARAYAN R R, KEMENY N E, et al. Role of hepatic artery infusion chemotherapy in treatment of initially unresectable colorectal liver metastases: a review [J]. JAMA Surg, 2019, 154(8): 768-776. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.1694.
- [15] 王雅哲, 赵捷, 张小杉, 等. 经导管动脉化疗栓塞术联合其他综合技术治疗原发性肝癌的研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(8): 856-860. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2021.08.021.
- [16] 范隼, 李庆源, 周志涛, 等. 原发性肝癌应用洛铂联合吡柔比星TACE治疗的效果分析[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(18): 41-43. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2019.18.024.
- [17] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods [J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953. DOI: 10.1002/ijc.31937.
- [18] FENG F, JIANG Q Y, JIA H, et al. Which is the best combination of TACE and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma treatment? A systematic review and network meta-analysis [J]. Pharmacol Res, 2018, 135: 89-101. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.06.021.
- [19] 杜品清, 刘云国, 王东, 等. 载药微球经导管肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌患者的疗效及对血清胎盘生长因子、异常凝血酶原水平的影响[J]. 癌症进展, 2020, 18(13): 1358-1362. DOI: 10.11877/j.issn.1672-1535.2020.18.13.16.
- [20] 古曦, 刘畅, 刘双双, 等. 肝癌患者TACE术治疗前后血清VEGF、bFGF、HIF-1 $\alpha$ 水平变化及其临床意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 5(4): 546-549.
- [21] 侯宇硕, 熊向乐, 吴永非. 载药微球经导管肝动脉化疗栓塞术联合阿帕替尼治疗原发性肝癌患者的临床效果及对肝功能、血清甲胎蛋白、热激蛋白90 $\alpha$ 水平的影响[J]. 内科, 2022, 17(3): 312-315. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2022.03.17.

校稿:李征 刘颖

**本文引用格式:** 张超, 戴钰辉, 赵婷, 等. 吡柔比星载药微球联合洛铂在原发性肝癌介入栓塞治疗中的临床效果及不良反应分析[J]. 肿瘤药学, 2024, 14(4): 463-467. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.12.

**Cite this article as:** ZHANG Chao, DAI Yuhui, ZHAO Ting, et al. Clinical efficacy and adverse reactions of pirarubicin-loaded microspheres combined with lobaplatin in interventional embolization therapy for primary liver cancer [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2024, 14(4): 463-467. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.04.12.