

度洛西汀改善膝骨性关节炎疼痛症状有效性和安全性的Meta分析[△]

曲国欣*,李洪潮,崔红旺,付 昆[#](海南医学院第一附属医院骨科,海口 570100)

中图分类号 R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)11-1372-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.11.15

摘要 目的:系统评价度洛西汀改善膝骨性关节炎(KOA)疼痛症状的有效性和安全性,为临床治疗KOA提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Embase、Medline、Cochrane Library、中国知网、维普网和万方数据库中发表的度洛西汀(试验组)对比安慰剂(对照组)改善KOA疼痛症状的随机对照试验(RCT),检索时限为建库起至2019年9月。对符合纳入标准的文献进行资料提取,并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价后,采用Stata 14.0软件对膝关节的西安大略麦马斯特大学骨关节炎指数可视化量表(WOMAC)总分、WOMAC疼痛评分、WOMAC僵硬程度评分、WOMAC功能评分、简明疼痛评估量表(BPI-S)评分以及口干、嗜睡、恶心等不良反应发生率进行Meta分析。结果:共纳入6项RCT,合计2 059例患者。Meta分析结果显示,试验组患者WOMAC总分[MD=-0.34,95%CI(-0.48,-0.20), $P<0.05$]、WOMAC疼痛评分[MD=-0.41,95%CI(-0.54,-0.29), $P<0.05$]、WOMAC僵硬程度评分[MD=-0.24,95%CI(-0.37,-0.12), $P<0.05$]、WOMAC功能评分[MD=-0.43,95%CI(-0.55,-0.31), $P<0.05$]、BPI-S评分[MD=-0.38,95%CI(-0.48,-0.28), $P<0.05$]均显著低于对照组;口干[RR=3.55,95%CI(2.00,6.29), $P<0.05$]、嗜睡[RR=3.23,95%CI(1.88,5.54), $P<0.05$]、恶心[RR=6.95,95%CI(2.99,16.15), $P<0.05$]等不良反应发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。结论:度洛西汀可以缓解KOA患者的疼痛、改善患者膝功能,但需要注意不良反应的发生。

关键词 度洛西汀;膝骨性关节炎;疼痛症状;有效性;安全性;Meta分析

Efficacy and Safety of Duloxetine in the Improvement of Pain Symptoms of Knee Osteoarthritis: A Meta-analysis

QU Guoxin, LI Hongchao, CUI Hongwang, FU Kun (Dept. of Orthopedic Surgery, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically evaluate the efficacy and safety of duloxetine in the improvement of pain symptoms of knee osteoarthritis (KOA), and to provide evidence-based reference for clinical treatment of KOA. METHODS: Retrieved from PubMed, Embase, Medline, Cochrane Library, CNKI, VIP and Wanfang database, during the establishment of the database to Sept. 2019, RCTs about duloxetine (trial group) vs. placebo (control group) in the improvement of pain symptoms of KOA were collected. After data extraction and quality evaluation using Cochrane system evaluator's manual 5.1.0, Meta-analysis was performed by using Stata 14.0 software for WOMAC total score, WOMAC pain score, WOMAC stiffness score, WOMAC function score and BPI-S score, as well as the incidence of adverse reaction such as dry mouth, somnolence and nausea. RESULTS: A total of 6 RCTs were included, involving 2 059 patients. Meta-analysis results showed that WOMAC total score [MD=-0.34, 95% CI (-0.48, -0.20), $P<0.05$], WOMAC pain score [MD=-0.41, 95% CI (-0.54, -0.29), $P<0.05$], WOMAC stiffness score [MD=-0.24, 95% CI (-0.37, -0.12), $P<0.05$], WOMAC function score [MD=-0.43, 95% CI (-0.55, -0.31), $P<0.05$], BPI-S score [MD=-0.38, 95% CI (-0.48, -0.28), $P<0.05$] of trial group were significantly lower than those of control group; the incidence of dry mouth [RR=3.55, 95% CI (2.00, 6.29), $P<0.05$], somnolence [RR=3.23, 95% CI (1.88, 5.54), $P<0.05$] and nausea [RR=6.95, 95% CI (2.99, 16.15), $P<0.05$] in trial group were significantly higher than control group, with significant difference. CONCLUSIONS: Duloxetine can relieve the pain and improve knee function in patients with KOA, but it is necessary to pay attention to its adverse reactions.

KEYWORDS Duloxetine; Knee osteoarthritis; Pain symptoms; Efficacy; Safety; Meta-analysis

[△] 基金项目:海南省自然科学基金资助项目(No.817326)

* 主治医师,硕士。研究方向:骨与关节损伤。E-mail: guoxinqu2008@sina.com

[#] 通信作者:主任医师,博士。研究方向:关节骨病。E-mail: fukun2015@126.com

骨性关节炎(Osteoarthritis, OA)是一种最常见的关节退行性疾病,其病理过程涉及软骨下骨的骨质丢失、硬化、骨赘形成、软骨破坏及炎症因子的侵袭,导致患者出现疼痛、关节功能受限等,严重影响患者的生活质量,

甚至会导致患者罹患抑郁症^[1-2]。在世界范围内,60岁及以上男性和女性OA的发病率分别为9.6%和18.0%^[3]。膝骨性关节炎(Knee osteoarthritis, KOA)是OA的常见类型,在美国老年人中的发病率为12.1%~16.3%^[4],而在我国北京,60岁及以上女性罹患KOA的比例高达15%^[5]。疼痛是KOA最主要的症状之一,对患者的精神及生活质量均有严重影响,因此缓解KOA患者的疼痛尤为重要^[6-7]。KOA常用的口服治疗药物有非甾体类抗炎药、可待因、曲马多等。然而,这些药物的临床疗效欠佳且长期使用时伴随着较为严重的不良反应^[7-8]。

度洛西汀(Duloxetine)是一种5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,具有抗抑郁、抗焦虑和抑制中枢疼痛的作用^[9-10]。研究表明,度洛西汀可有效缓解肌肉骨骼系统疾病所致的疼痛^[11],可有效缓解KOA的症状,且未见严重不良反应的发生^[12-19]。然而,各研究的方法学质量参差不齐,所得结论有待进一步考证。为了明确度洛西汀改善KOA疼痛的有效性和安全性,本研究通过Meta分析的方法对各研究进行系统评价,为其临床应用提供有效的循证证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT),无论采用何种随机方法、是否盲法、是否分配隐藏均纳入研究。语种设定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 患者须满足美国风湿病学会骨性关节炎诊断标准^[20],年龄、性别、病程、种族等均不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予度洛西汀,对照组患者给予安慰剂。

1.1.4 结局指标 有效性指标:①膝关节的西安大略麦马斯特大学骨关节炎指数可视化量表(WOMAC)总分;②膝关节的WOMAC疼痛评分;③膝关节的WOMAC僵硬程度评分;④膝关节的WOMAC功能评分;⑤简明疼痛评估量表(BPI-S)评分。安全性指标:⑥口干发生率;⑦嗜睡发生率;⑧恶心发生率。

1.1.5 排除标准 ①度洛西汀改善其他OA疼痛症状的RCT;②非RCT;③除中英文以外其他语种发表的研究;④不包含上述任一结局指标的研究;⑤有相关结局指标,但数据不完整或不可用的研究。

1.2 检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Medline、Cochrane Library、中国知网、维普网和万方数据库,检索时限为各数据库建库起至2019年9月,中文检索词包括“骨关节炎”“度洛西汀”“随机对照试验”等,英文检索词包括“Osteoarthritis”“Duloxetine”“Randomized controlled trial”“Randomized”等。英文检索式为((("Duloxetine"[Mesh])

AND "Osteoarthritis"[Mesh]) AND ((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh])) OR (((Duloxetine[Title/Abstract]) AND Osteoarthritis[Title/Abstract]) AND ((Randomized[Title/Abstract]) OR Randomized[Title/Abstract]));中文检索式为主题=骨关节炎 AND 主题=度洛西汀 AND 主题=随机对照试验 OR 篇名=骨关节炎 AND 篇名=度洛西汀 AND 篇名=随机对照试验 OR 关键词=骨关节炎 AND 关键词=度洛西汀 AND 关键词=随机对照试验。同时检索纳入文献的参考文献。

1.3 资料提取和质量评价

由两位研究者进行资料提取和质量评价,提取纳入研究的基本信息(作者、题目、发表时间等)、纳入研究患者的临床特征(患者人数、组别、干预措施、结局指标和疗程等)、偏倚评价所需的资料(随机方法、隐藏方法、盲法、数据完整性、选择性报告及其他偏倚资料等)。按照Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价^[21],质量评价包括随机方法、隐藏方法、盲法、数据完整性、选择性报告及其他偏倚。

1.4 统计学方法

采用Stata 14.0统计软件进行Meta分析。连续型变量采用均数差(MD),分类变量采用相对危险度(RR),区间估计采用95%置信区间(CI)。研究间的异质性使用 χ^2 检验进行分析,异质性大小使用 I^2 判断:如果研究间的异质性较大($P<0.01, I^2\geq 50\%$),则使用随机效应模型进行Meta分析;反之,则使用固定效应模型进行Meta分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

按照相应检索式依次检索各个数据库,共获得相关文献177篇,剔除重复文献后剩余35篇,阅读题目和摘要后排除18篇,精读全文复筛后,最后共纳入6篇(项)RCT^[12-14, 16, 18-19],共包括2 059例患者。文献筛选流程图1,纳入研究基本信息见表1。

2.2 方法学质量评价结果

按照Cochrane系统评价员手册5.1.0进行质量评价后发现,除2项研究^[12, 16]的随机方法不清楚外,其余研究均采用计算机随机,所有研究均采用完善的分配隐藏方法,均采用双盲法且数据完整,没有选择性报告。纳入研究质量评价结果见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效性 2项研究^[13, 16](共计780例患者)报道了WOMAC总分(WOMAC total),各研究间无统计学异质性($P=0.251, I^2=24.1\%$),采用固定效应模型合并效应

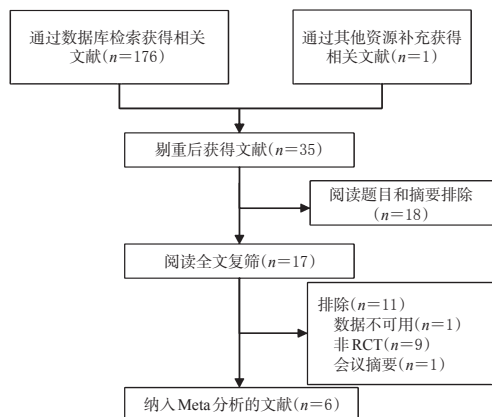


图1 文献筛选流程

Fig 1 Literature screening process

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic characteristics of included studies

第一作者(发表年份)	例数		年龄($\bar{x} \pm s$), 岁		男性/女性, 例		干预措施		疗程, 周	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
Abou-rya S(2012) ^[12]	144	144	68.9 ± 6.2	68.5 ± 5.8	23/121	24/120	度洛西汀 60 mg, qd	安慰剂	16	②③④
Chappell AS(2011) ^[13]	128	128	63.2 ± 8.8	61.9 ± 9.2	39/89	21/107	度洛西汀 60 mg, qd	安慰剂	13	①④⑤
Chappell AS(2009) ^[14]	111	120	62.1 ± 9.6	62.5 ± 9.3	41/70	39/81	度洛西汀 60 mg, qd	安慰剂	13	②③⑤
Frakes EP(2011) ^[16]	264	260	61.6 ± 9.2	60.3 ± 9.2	112/152	113/147	度洛西汀 60 mg, qd	安慰剂	10	①②③④⑤
Uchio Y(2018) ^[18]	177	176	65.5 ± 8.0	66.4 ± 8.4	35/142	44/132	度洛西汀 60 mg, qd	安慰剂	14	⑤⑥⑦⑧
Wang G(2017) ^[19]	205	202	61.2 ± 8.2	59.8 ± 8.4	45/160	51/151	度洛西汀 60 mg, qd	安慰剂	13	⑤⑥⑦⑧

表2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Results of quality evaluation of included studies

第一作者(发表年份)	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告	其他偏倚
Abou-rya S(2012) ^[12]	不清楚	完善	双盲	是	无	不清楚
Chappell AS(2011) ^[13]	计算机随机	完善	双盲	是	无	不清楚
Chappell AS(2009) ^[14]	计算机随机	完善	双盲	是	无	不清楚
Frakes EP(2011) ^[16]	不清楚	完善	双盲	是	无	不清楚
Uchio Y(2018) ^[18]	计算机随机	完善	双盲	是	无	不清楚
Wang G(2017) ^[19]	计算机随机	完善	双盲	是	无	不清楚

量进行分析, 详见图2。Meta分析结果显示, 试验组患者 WOMAC 功能评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 [MD = -0.43, 95% CI (-0.55, -0.31), $P < 0.05$]。

3项研究^[12, 14, 16](共计1 043例患者)报道了 WOMAC 僵硬程度评分(WOMAC stiffness), 各研究间无统计学异质性($P = 0.205, I^2 = 37.0%$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 详见图2。Meta分析结果显示, 试验组患者 WOMAC 僵硬程度评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 [MD = -0.24, 95% CI (-0.37, -0.12), $P < 0.05$]。

5项研究^[13-14, 16, 18-19](共计1 771例患者)报道了 BPI-S 评分(BPI-S pain), 各研究间无统计学异质性($P = 0.974, I^2 = 0$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 详见图2。Meta分析结果显示, 试验组患者 BPI-S 评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 [MD = -0.38, 95% CI (-0.48, -0.28), $P < 0.05$]。

量进行分析, 详见图2。Meta分析结果显示, 试验组患者 WOMAC 总分显著低于对照组, 差异有统计学意义 [MD = -0.34, 95% CI (-0.48, -0.20), $P < 0.05$]。

3项研究^[12, 14, 16](共计1 043例患者)报道了 WOMAC 疼痛评分(WOMAC pain), 各研究间无统计学异质性 ($P = 0.464, I^2 = 0$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 详见图2。Meta分析结果显示, 试验组患者 WOMAC 疼痛评分显著低于对照组, 差异有统计学意义 [MD = -0.41, 95% CI (-0.54, -0.29), $P < 0.05$]。

3项研究^[12-13, 16](共计1 068例患者)报道了 WOMAC 功能评分(WOMAC function), 各研究间有统计学异质性 ($P = 0.094, I^2 = 57.7%$), 采用随机效应模型合并效应

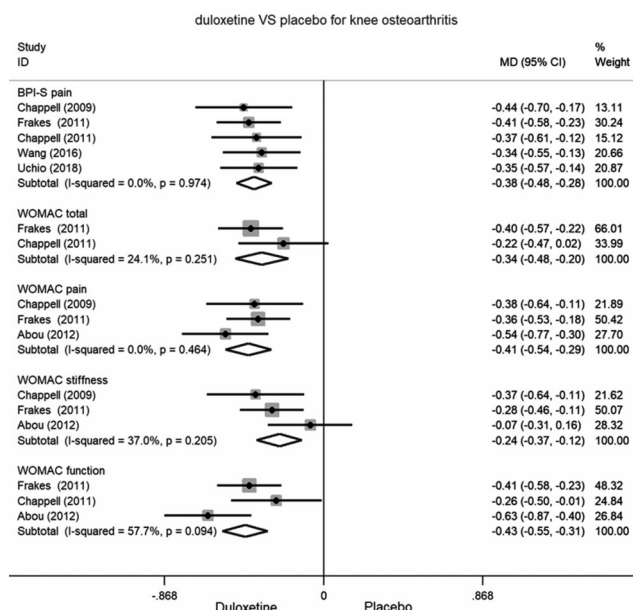


图2 有效性指标的 Meta 分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of efficacy indicators

2.3.2 安全性 2项研究^[18-19](共计760例患者)报道了口干的发生情况, 各研究间无统计学异质性 ($P = 0.245, I^2 = 26.0%$), 采用固定效应模型合并效应量进行分析, 详见图3。Meta分析结果显示, 试验组患者口干发生率显著高于对照组, 差异有统计学意义 [RR = 3.55, 95% CI (2.00, 6.29), $P < 0.05$]。

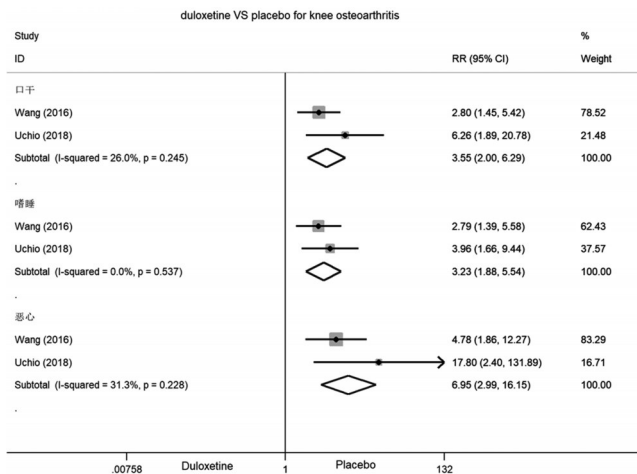


图3 两组患者安全性指标的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis results of safety indicators in 2 groups

2项研究^[18-19](共计760例患者)报道了嗜睡的发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.537, I^2=0$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者嗜睡发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=3.23, 95% CI(1.88, 5.54), $P<0.05$]。

2项研究^[18-19](共计760例患者)报道了恶心的发生情况,各研究间无统计学异质性($P=0.228, I^2=31.3\%$),采用固定效应模型合并效应量进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,试验组患者恶心发生率显著高于对照组,差异有统计学意义[RR=6.95, 95% CI(2.99, 16.15), $P<0.05$]。

3 讨论

在笔者检索出的最新发表的RCT中,150例KOA患者分别接受度洛西汀、加巴喷丁和对乙酰氨基酚治疗,用药2周和1个月后发现度洛西汀组患者的WOMAC总分及其亚量表评分均显著低于加巴喷丁组,在第3个月末两组评分没有显著差异($P>0.05$);与对乙酰氨基酚组比较,度洛西汀组患者的视觉功能模拟评分(VAS)和WOMAC总分均显著降低($P<0.05$)^[22]。该RCT表明,度洛西汀不但对KOA有效,而且疗效在短期内优于加巴喷丁和乙酰氨基酚。

为了明确度洛西汀治疗KOA的疗效及安全性,本研究纳入了现已发表的符合纳入标准的6项RCT,共涉及2 059例KOA患者,以WOMAC评分和BPI-S评分为有效性结局指标,以口干、嗜睡和恶心等为安全性指标进行Meta分析,结果发现,度洛西汀组患者的WOMAC评分和BPI-S评分均显著低于安慰剂组,提示度洛西汀可显著降低患者的疼痛症状。虽然度洛西汀组的不良

反应如口干、嗜睡和恶心的发生率均显著高于安慰剂组,但这些不良反应的程度较轻,对症治疗或停药后可明显好转,且未见严重不良反应发生(如高血压、体位性低血压及死亡),所以总体上来说,度洛西汀对KOA患者是安全的。综上所述,给予度洛西汀60 mg/d可以有效地缓解KOA患者的疼痛症状。

Osani MC等^[17]纳入了5项RCT(共1 713例患者)进行Meta分析,结果表明,度洛西汀可显著改善KOA患者的疼痛、关节功能及生活质量。然而,接受度洛西汀治疗的患者与安慰剂组相比,胃肠道不良反应的发生率显著升高。这提示度洛西汀可能是KOA患者的有效选择,但胃肠道不良反应也应引起临床重视。本研究与Osani MC等^[17]安全性指标大致一致,所得出的结论基本一致。

KOA患者的症状控制日益得到改善,但是现有药物在缓解症状的同时会带来较多的不良反应。本研究证实,度洛西汀可明显缓解KOA患者的症状,且未见严重不良反应。在使用度洛西汀时应着重关注患者的不良反应情况,尤其是胃肠道不良反应,发生不良反应时及时停药并对症处理尤为关键。

本研究也存在诸多局限性,首先,考虑到纳入研究的质量和精读文献的可行性,只纳入了英文文献,而没有纳入中文及其他语种发表的文献;其次,已发表的相关RCT较少,纳入的RCT也仅有6项,未进行发表偏倚的检测,故可能存在发表偏倚;最后,纳入的研究中有2项随机方法未明确表述,可能存在实施偏倚。

综上所述,度洛西汀改善KOA疼痛症状的有效性和安全性均较好。受纳入研究方法学质量和样本量限制,该结论有待更多设计严格、长期随访的大样本RCT加以验证。

参考文献

- [1] BIJLSMA JW, BERENBAUM F, LAFEBER FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice[J]. *Lancet*, 2011, 377(9 783): 2115-2126.
- [2] JINKS C, JORDAN K, CROFT P. Osteoarthritis as a public health problem: the impact of developing knee pain on physical function in adults living in the community: KNEST 3[J]. *Rheumatology*, 2007, 46(5): 877-881.
- [3] WOOLF AD, PFLEGER B. Burden of major musculoskeletal conditions[J]. *Bull WHO*, 2003, 81(9): 646-656.
- [4] LITWIC A, EDWARDS MH, DENNISON EM, et al. Epidemiology and burden of osteoarthritis[J]. *Brit Med Bull*, 2013, 105(3): 185-199.
- [5] ZHANG Y, XU L, NEVITT MC, et al. Comparison of the prevalence of knee osteoarthritis between the elderly Chi-

- nese population in Beijing and whites in the United States: the Beijing osteoarthritis study[J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(9):2065-2071.
- [6] SHARMA L, CAHUE S, SONG J, et al. Physical functioning over three years in knee osteoarthritis: role of psychosocial, local mechanical, and neuromuscular factors[J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(12):3359-3370.
- [7] MURAKI S, AKUNE T, OKA H, et al. Association of radiographic and symptomatic knee osteoarthritis with health-related quality of life in a population-based cohort study in Japan: the ROAD study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010, 18(9):1227-1234.
- [8] BYMASTER FP, LEE TC, KNADLER MP, et al. The dual transporter inhibitor duloxetine: a review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression[J]. *Curr Pharm Design*, 2005, 11(12):1475-1493.
- [9] REN K, DUBNER R. Neuron-glia crosstalk gets serious: role in pain hypersensitivity[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21(5):570-579.
- [10] SOFAT N, EJINDU V, KIELY P. What makes osteoarthritis painful? The evidence for local and central pain processing[J]. *Rheumatology*, 2011, 50(12):2157-2165.
- [11] BANNURU RR, OSANI MC, VAYSBROT EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2019, 27(11):1578-1589.
- [12] ABOU-RAYA S, ABOU-RAYA A, HELMII M. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial[J]. *Age Ageing*, 2012, 41(5):646-652.
- [13] CHAPPELL AS, DESAIAH D, LIU-SEIFERT H, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee[J]. *Pain Pract*, 2011, 11(1):33-41.
- [14] CHAPPELL AS, OSSANNA MJ, LIU-SEIFERT H, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Pain*, 2009, 146(3):253-260.
- [15] CHEN L, GONG M, LIU G, et al. Efficacy and tolerability of duloxetine in patients with knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Intern Med J*, 2019, 49(12):1514-1523.
- [16] FRAKES EP, RISSER RC, BALL TD, et al. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Curren Med Res Opin*, 2011, 27(12):2361-2372.
- [17] OSANI MC, BANNURU RR. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Korean J Inter Med*, 2019, 34(5):966-973.
- [18] UCHIO Y, ENOMOTO H, ALEV L, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis[J]. *J Pain Res*, 2018, 169(11):809-821.
- [19] WANG G, BI L, LI X, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(6):832-838.
- [20] ARNETT FC, EDWORTHY SM, BLOCH DA, et al. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 1988, 31(3):315-324.
- [21] FURLAN AD, PENNICK V, BOMBARDIER C, et al. 2009 updated method guidelines for systematic reviews in the Cochrane Back Review Group[J]. *Spine*, 2009, 34(18):1929-1941.
- [22] ENTESHARI-MOGHADDAM A, AZAMI A, ISAZADEHFAR K, et al. Efficacy of duloxetine and gabapentin in pain reduction in patients with knee osteoarthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(10):2873-2880.

(收稿日期:2019-12-13 修回日期:2020-02-27)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊, 欢迎投稿、订阅