

文章编号:1672-3384(2005)-06-0047-06

临床常用胰岛素制剂的分类及特点

【作者】 王强 刘新月 李乃适

中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 (北京 100730)

【中国分类号】 R977.15

【文献标识码】 B

胰岛素制剂可按来源、作用时间、制备工艺的不同等进行分类。下面就各种分类形式,对胰岛素制剂的结构和作用特点进行分析描述。

1 胰岛素来源分类

1.1 分类

根据来源不同,胰岛素可以分为人胰岛素、牛胰岛素和猪胰岛素。

1.2 结构差异

1.2.1 人胰岛素 分子量为5 808,是一种小分子的蛋白质,是由胰腺胰岛的 β 细胞分泌的激素物质,由A、B两条氨基酸肽链组成,A链有21个氨基酸,B链有30个氨基酸,A、B两链之间有两处以二硫键连接^[1]。

1.2.2 猪胰岛素 与人胰岛素结构类似,仅有一个氨基酸不同,既在B链第30位氨基酸不同,是将人胰岛素B30位上的苏氨酸换成了丙氨酸^[2]。

1.2.3 牛胰岛素 与人胰岛素有3个氨基酸不同,首先是将人胰岛素B30位上的苏氨酸换成了丙氨酸,除此之外还将A8和A10位上的苏氨酸和异亮氨酸换成了丙氨酸和缬氨酸^[2]。牛和猪胰岛素与人胰岛素区别在于某些位点上氨基酸的不同。人、猪和牛胰岛素的氨基酸序列的差别,导致了它们物理化学性质的不同。由于外侧的苏氨酸,使得人胰岛素比外侧具有丙氨酸的猪胰岛素易溶于水^[2]。目前美国药典25版规定胰岛素可以是猪胰腺来源、牛胰腺来源或二者混合来源^[1]。

2 胰岛素制备工艺分类

包括由动物胰腺提取、适当纯化猪胰岛素、酶修饰、重组DNA技术等。不同制备工艺用于不同来

源胰岛素的具体方法如下:

2.1 经动物胰腺提取或适当纯化的猪、牛胰岛素

2.1.1 传统胰岛素 (conventional insulins) 早期的医用胰岛素是从猪胰脏、牛胰脏或猪牛胰脏混合物中提取的,只经过一步重结晶的纯化过程,通常称为“传统胰岛素”,用以区别后来经进一步纯化过程得到的胰岛素^[1]。这种只经过一次重结晶过程得到的提取物含有多种生物活性杂质,包括一些大分子量的物质,通常只有在在不纯的制剂中才能找到,可经反复重结晶后除去。其他物质还包括胰岛素原、胰岛素二聚体、胰岛素酯、天冬氨酸胰岛素、desamido胰岛素,以及其他胰腺肽,如胰升糖素,胰多肽,生长抑制素等^[1]。但目前胰岛素的制备工艺有很大改进,随着单一组分猪胰岛素的出现,普通结晶的胰岛素已逐渐被淘汰。

2.1.2 单峰胰岛素 (single-peak insulins) 经凝胶过滤处理后的胰岛素,可显著降低胰岛素原的含量,但却不能有效去除胰岛素衍生物和胰多肽类物质,经过凝胶过滤纯化的胰岛素通常被称为“单峰胰岛素”^[1]。

2.1.3 单组分胰岛素 (monocomponent insulins) 和高纯度胰岛素 (highly purified insulins) 经凝胶过滤处理后的胰岛素,再用离子交换色谱进行纯化,可进一步降低胰岛素原的含量,并能去除胰岛素衍生物和胰多肽的污染。在英国,高纯度胰岛素和单组分胰岛素一般是指经过凝胶过滤和离子交换色谱双重纯化的胰岛素。美国FDA关于纯化胰岛素 (purified insulins) 的定义也是指经上述2种纯化过程制备的胰岛素,且胰岛素原含量低于10ppm^[1]。

2.2 半合成及合成人胰岛素

很多目前生产的胰岛素含有的氨基酸序列和人胰岛素完全相同,但其来源和制备工艺各有不同。

2.2.1 半合成人胰岛素 (semisynthetic human insulin) 包括人胰岛素 (human insulins, emp),以猪胰岛素为原料,经过对猪胰岛素进行酶修饰后得到的人胰岛素,因此也称为半合成人胰岛素。

2.2.2 生物合成人胰岛素 (biosynthetic human insulin) 用重组 DNA 技术生产的人胰岛素有时也被称为生物合成人胰岛素,是一种中性可溶性单组分人胰岛素,包括:①人胰岛素 (human insulins, crb),是通过重组 DNA 技术,将经过基因修饰的细菌所产生的 A、B 两条链,通过化学方法连接起来后得到的;②人胰岛素 (human insulins, prb),是通过重组 DNA 技术,利用经过基因修饰的细菌产生的胰岛素原而得到的;③人胰岛素 (human insulins, pyr),是通过重组 DNA 技术,利用经过基因修饰的酵母中产生的胰岛素前体而得到的。

2.3 胰岛素类似物

胰岛素类似物是利用重组 DNA 技术,通过对人胰岛素的氨基酸序列进行修饰生成的一类胰岛素,它具有与普通胰岛素不同的药代动力学特性,因而改变了胰岛素的作用时间。目前临床应用的胰岛素类似物主要有 3 种,包括 2 种速效和一种长效的胰岛素类似物^[3]。

赖脯胰岛素 (insulin lispro),是将人胰岛素的 B28 和 B29 位的脯氨酸和赖氨酸的顺序翻转,它可以作为常规可溶性胰岛素的替代物,发挥速效降糖作用,属超短效胰岛素,也可与精蛋白结合作为中效制剂。

门冬胰岛素 (insulin aspart),是将人胰岛素 B 链 28 位的脯氨酸由天门冬氨酸代替,属超短效胰岛素。

其他的胰岛素类似物还有甘精胰岛素 (insulin glargine, HOE-901),是将人胰岛素 A 链 21 位的天冬酰胺用甘氨酸代替, B 链 30 位苏氨酸后再加 2 个精氨酸,甘精胰岛素是每天用药一次的长效制剂。

2.4 加入添加剂处理后的胰岛素混悬液

为了延长胰岛素的作用时间,通常采用 2 种方法将胰岛素制成混悬液。第一种是将蛋白质与胰岛素制成混合物后,使胰岛素在体内能够缓慢释放。例如精蛋白锌胰岛素 (protamine zinc insulin),其中精蛋白含量高于胰岛素,以及低精蛋白锌胰岛素 (isophane insulin, NPH),其中含有等分子的胰岛素和精蛋白^[1]。第二种方法是对胰岛素粒子大小进行修饰,以延长胰岛素的作用时间,各种胰岛素锌混悬液 (insulin zinc suspensions) 就属于这种类型^[1]。

2.5 有关胰岛素制备工艺分类的其他说明

2.5.1 制剂性状 目前胰岛素只有一种制剂类型供临床使用,即注射剂,注射剂可分为溶液剂和混悬剂 2 种。溶液剂是将结晶型胰岛素制成酸性或中性 pH 值的溶液后供治疗用;混悬液是指为延长胰岛素作用时间而对胰岛素进行结构修饰后制成的混悬液。因此相对于胰岛素混悬液而言,可溶性胰岛素 (soluble insulin) 是指制剂在性状上为无色澄清溶液。同时可溶性制剂有时也被称为正(常)规胰岛素 (regular insulin, RI) 或未经修饰胰岛素 (unmodified insulin),相对于胰岛素混悬液而言,是指这些制剂未经修饰,不能延长胰岛素的作用时间,是在病情紧急情况下可静脉输注的短效胰岛素。

因此,可溶性胰岛素、中性胰岛素、正(常)规胰岛素和未经修饰胰岛素实际上均是指普通胰岛素,但反映了普通胰岛素不同方面的特点,即普通胰岛素是未经修饰的短效制剂,外观为无色透明的可溶性中性或酸性溶液。而中效和长效胰岛素在经过结构修饰后均为混悬液(乳白色混浊液体)^[1]。

2.5.2 pH 值 目前市售胰岛素中有中性胰岛素 (neutral insulin) 制剂。主要因普通动物胰岛素有酸性和中性之分。某些普通胰岛素注射液中含有甘油和苯酚, pH 偏酸性,而中性胰岛素注射液含甘氨酸和间苯酚, pH 偏中性。目前绝大多数胰岛素制剂,包括所有人胰岛素的 pH 都是中性,它们可改进稳定性,并允许在室温下储存数日。

3 胰岛素作用时间分类

3.1 超短效胰岛素(类似物)

3.1.1 药物品种 超短效胰岛素均为胰岛素类似物,包括门冬胰岛素(insulin aspart)和赖脯胰岛素(insulin lispro)。

3.1.2 作用机制和特点 普通短效的可溶性人胰岛素皮下注射后形成六聚体,与单体形成一定的聚合——解离平衡,释放到血液需要一定的时间。门冬胰岛素注射到皮下后单体聚合成六聚体的倾向降低,能够快速释放入血,因此,与普通短效胰岛素相比,吸收速度快,起效迅速,作用持续时间短(见诺和锐药品说明书)。皮下注射门冬胰岛素后,10~20min起效,最大作用时间为注射后1~3h,降糖作用持续3~5h(见诺和锐药品说明书)。赖脯胰岛素与门冬胰岛素的药理和药动学性质类似。

3.1.3 用药特点 和正(常)规胰岛素相比超短效胰岛素的优点是更加符合胰岛素的生理分泌模式,餐前注射吸收迅速,皮下吸收较人胰岛素快3倍,达峰时间短,峰型尖锐,能更加有效地控制餐后血糖。其次是用药时间灵活,餐前或餐后立刻给药可以达到与餐前30min注射正(常)规胰岛素相同的降血糖效果,有利于患者的依从性^[2],通常与中效或长效胰岛素合并使用。

3.1.4 注意事项 由于超短效胰岛素比可溶性胰岛素起效快,作用持续时间短,所以一般须紧邻餐前注射,用药10min内须进食含碳水化合物的食物。缺点是如果注射后不进食或者进食时间延后将导致低血糖的发生,而且发生时间比可溶性人胰岛素早。

3.2 短效胰岛素(速效胰岛素,普通胰岛素,可溶性胰岛素,RI,中性胰岛素)

3.2.1 药物品种 动物来源包括胰岛素注射液、中性胰岛素注射液;重组人胰岛素包括诺和灵R或笔芯或特充,优泌林R或笔芯或特充,甘舒霖R或笔芯。

3.2.2 作用机制和特点 动物胰岛素和人胰岛素相比,由于氨基酸序列有一定差异,过敏反应发生率比较高,而且剂量需要较大。药代动力学方面,动物胰岛素皮下注射,0.5~1h起效,2~4h达峰,作

用维持6~8h;人胰岛素皮下注射,0.5h内起效,1~3h达峰,作用持续时间大约8h(见诺和灵R药品说明书)。人胰岛素较动物胰岛素起效快,作用时间长。

3.2.3 用药特点 短效胰岛素用法一般为餐前30min皮下注射,成为糖尿病患者控制血糖特别是餐后高血糖最常用的剂型。本品通常与中效或长效胰岛素合并使用,用药后30min内须进食含碳水化合物的食物。

3.2.4 注意事项 由于短效胰岛素皮下的吸收过程,导致其峰形较超短效胰岛素宽,和人的正常分泌模式有一定差异,再有短效胰岛素的缺点是餐前30min用药不易把握,进餐时间提前容易导致血糖控制不佳,进餐时间延后容易发生低血糖,血糖波动较大^[2]。

3.3 中效胰岛素^[2]

3.3.1 药物品种 中效胰岛素最常见的制剂是低精蛋白锌胰岛素(isophane insulin, NPH);其他种类,如慢胰岛素(胰岛素锌混悬液, insulin zinc suspensions, insulin lente)目前国内极少使用。低精蛋白锌胰岛素混悬液,是胰岛素混合到锌和鱼精蛋白磷酸缓冲液复合物中的混悬剂,胰岛素和鱼精蛋白的分子比例为1:1,所以又称“isophane insulin suspension”。主要品种包括动物来源的低精蛋白锌胰岛素注射液以及重组人胰岛素诺和灵N或笔芯或特充、优泌林NPH或笔芯或特充、甘舒霖N或笔芯、万苏林N等。慢胰岛素(insulin lente)是指不同来源(猪、牛或人)的胰岛素与适量锌盐的混合剂,制剂中胰岛素的组成可以是无定形胰岛素锌混悬液和结晶形胰岛素锌混悬液按3:7的比例混合配成^[1]。

3.3.2 作用机制及特点 低精蛋白锌胰岛素是在胰岛素中加入精蛋白,其机制是因为人胰岛素含酸性氨基酸较多,等电点在4左右,与碱性蛋白(精蛋白或珠蛋白)结合后,等电点升高与体液pH接近,皮下注射后在注射部位形成沉淀(蛋白质在等电点时带净电荷为0,溶解度最低,最容易形成沉淀),作用时间延长,加入微量锌使其稳定。皮下注射低

精蛋白锌胰岛素, 平均 1.5h 起效, 4~12h 达峰, 作用维持 18~24h。慢胰岛素制剂中不添加蛋白, 但可通过加入锌修饰了胰岛素分子的大小, 将胰岛素的溶解度减到最低^[2]。

3.3.3 用药特点 中效胰岛素一般与短效胰岛素配合使用, 提供胰岛素的日基础用量, 与长效胰岛素相比释放曲线的变异较小。优点是皮下注射后缓慢平稳释放, 引起低血糖的危险较短效制剂小, 同时血液中始终保持一定浓度的胰岛素, 对胰岛素基础分泌量低的患者控制血糖波动比较有利。中效胰岛素最常用于皮下胰岛素强化治疗方案中睡前给予, 以控制空腹血糖。每天一次早饭前给药, 或者每天 2 次给药。

3.4 长效胰岛素(精蛋白锌胰岛素, protamine zinc insulin)

3.4.1 药物品种 动物来源的有精蛋白锌胰岛素注射液, 其他长效胰岛素还包括特慢胰岛素 (insulin ultralente, extended insulin zinc suspension), 目前该制剂在国内极少使用^[2]。

3.4.2 作用机制 精蛋白锌胰岛素是在低精蛋白锌的基础上加大鱼精蛋白的比例, 使更接近人体液的 pH, 溶解度更低, 释放更加平稳缓慢, 作用持续时间更长。

3.4.3 用药特点 长效胰岛素的用法一般为每天注射一次, 满足糖尿病患者的基础胰岛素需要量。皮下注射后 3~4h 起效, 12~20h 达峰, 作用维持 24~36h (见精蛋白锌胰岛素药品说明书)。一般也和短效胰岛素配用。特点是可减少注射次数, 但由于长效制剂多是混悬液剂型, 可能造成吸收和药效的不稳定。

3.5 超长效胰岛素(类似物)

3.5.1 药物品种 人胰岛素类似物: 甘精胰岛素 (insulin glargine, 来得时, lantus)

3.5.2 作用机制 甘精胰岛素是人胰岛素的类似物, 在中性 pH 液中溶解度低, 在酸性 pH ($\text{pH}=4$) 注射液中完全溶解, 注入皮下组织后酸性溶液被中和, 形成细微沉淀物, 持续释放少量甘精胰岛素, 具有

长效, 平稳的特点, 无峰值血药浓度 (见甘精胰岛素药品说明书)。

3.5.3 用药特点 甘精胰岛素的用法一般为每天傍晚注射一次, 满足糖尿病患者的基础胰岛素需要量。皮下注射起效时间为 1.5h, 较中效胰岛素慢, 有效作用时间达 22h 左右, 同时几乎没有峰值出现^[4], 作用平稳, 更适合用于基础胰岛素替代治疗。一般也和短效胰岛素或口服降糖药配合使用。

3.6 预混胰岛素

又称双(时)相胰岛素 (biphasic insulins), 是指含有 2 种胰岛素的混合物, 可同时具有短效和长效胰岛素的作用。

3.6.1 药物品种 预混胰岛素含有标示百分比的速效胰岛素和中效胰岛素。诺和灵 30R (novolin 30R) 是含 30% 的短效 R 和 70% 的中效 N 胰岛素; 诺和灵 50R (novolin 50R) 是含 50% 的短效 R 和 50% 的中效 N 胰岛素; 优泌林 70/30 (humulin 70/30) 是含 30% 的短效 R 和 70% 的中效 N 胰岛素; 诺和锐 30 特充 (胰岛素类似物制剂) 是一种由可溶的门冬胰岛素和与精蛋白结合的结晶门冬胰岛素的双相混合物。

3.6.2 作用机制 制剂中短效成分起效迅速, 可以较好地控制餐后高血糖, 中效成分持续缓慢释放, 主要起替代基础胰岛素分泌作用。例如 novolin 30R, 0.5h 内起效, 2~8h 达峰, 作用最长持续 24h (见诺和灵 30R 药品说明书)。

3.6.3 用药特点 预混胰岛素的优点是使用方便, 注射次数相对少, 相对于使用每天 2 次的正规胰岛素与精蛋白锌胰岛素混和的方案可以减少注射时混合可能造成的剂量不准确及避免相对较复杂的操作。缺点是由于是预混, 只有有限的混合方案, 对于一些比较特殊的混合要求难以达到。

4 根据给药装置分类

胰岛素的制剂类型只有注射剂一种, 但配套注射装置和使用方法略有不同, 其他剂型正在研发中。目前上市的胰岛素注射剂可分为普通胰岛素注射液, 胰岛素笔芯及专门配套使用的胰岛素笔, 胰岛素的特充装置, 胰岛素连续皮下注入装置 (CSII), 以及

喷射注射器系统等。

普通的胰岛素注射液一般是10mL的西林瓶，浓度10mL:400IU，与普通胰岛素注射器配合使用。

胰岛素笔芯（penfill）一般是3mL卡式瓶，浓度3mL:300IU，进口胰岛素基本都有与注射液品种相对应的笔芯，笔芯与专门的胰岛素笔配合使用。胰岛素笔的优点是可以进行更加精确的剂量调整，携带方便，同时由于笔的制造工艺，针头更细，减轻注射时的疼痛感。

特充装置是指一种预填充3mL（100IU/mL）胰岛素的一次性注射装置，设计成钢笔的形状，用完直接丢弃。它具有可换芯的胰岛素笔的优点的同时提高了安全特性，避免了更换笔芯可能带来的剂量或者品种发生错误的机会。对于复杂的用药方案，混淆各胰岛素组分的可能也比较小，因为每枝笔都是预填充好并且做好标记的。特充装置的刻度一般比普通笔大而清晰，调量时可以听到咔嗒声，有过量回拨功能，这些都提高了患者的依从性，方便了胰岛素给药。缺点是费用高，患者的经济承受能力差。

胰岛素持续皮下注入（CSII）泵的优点是可提供一个稳定的基础胰岛素注入，并选择在白天和夜晚不同的注入速度，还按食物的质和量有计划地注入。CSII最大程度地模拟正常人胰岛素的分泌模式，控制血糖的效果是最好的。胰岛素泵的缺点是所用胰岛素都是短效或超短效制剂，在皮下池中仅存少量胰岛素，一旦由于各种问题造成治疗突然中断，容易发生胰岛素缺乏并可能导致酮症酸中毒。另外泵失灵，针头移位等机械问题都有可能发生，因此选择恰当的病人对泵治疗成功是非常重要的。

喷射注射器系统是一种无注射针而能使病人接受皮下“注射”胰岛素的系统，该装置贵而且麻烦，目前应用不多，对其是否能提高胰岛素的吸收率目前尚无结论。

吸入性胰岛素目前在国外已有上市制剂（exubera），但在国内尚未应用于临床。

5 不同种类胰岛素使用中的注意事项

5.1 低血糖不良反应

由于所有的胰岛素治疗方案均不能达到正常人自身胰岛素分泌对血糖调节的精确和灵活程度，所以血糖的波动是不可避免的，血糖控制越严格，低血糖的发生就相对多一些。越接近人自身的胰岛素分泌模式，低血糖发生就相对少一些。就各种制剂单独说来，一般混悬剂型的胰岛素（如NPH）因为吸收不够稳定，更易发生较大的血糖波动。作为餐时胰岛素替代的各种短效或超短效制剂，如果注射后进餐不够及时，也容易发生低血糖，超短效制剂尤其明显。

5.2 过敏反应

一种原因是动物胰岛素和人的胰岛素结构有差异，有抗原性；原因之二是胰岛素制剂中混有的胰岛素原和其他杂质，也有抗原性。动物胰岛素发生过敏者可换用人胰岛素。应用人胰岛素或提高制剂纯度，将有利于减少过敏反应。但仍有少数患者对人胰岛素制剂发生过敏，除一部分对添加剂过敏的患者外，的确有一部分患者对人胰岛素分子过敏，目前认为可能是商品制剂中高度浓缩的人胰岛素分子的三级结构改变导致了抗原性的增加^[5]。对人胰岛素过敏者可试用胰岛素类似物。脱敏疗法在多种情况下均有效。

全身性过敏反应偶有发生而且有些很严重，有可能危及生命。

5.3 只有可溶性人胰岛素可以静脉给药。

5.4 贮藏条件的差异

未开瓶使用的胰岛素应在2~8℃条件下冷藏保存。已开瓶使用的胰岛素注射液可在室温（最高25℃）保存最长4~6周（novolin R, N, 30R注射液为6周，其他注射液为4周），使用中的胰岛素笔芯不要放在冰箱里，可以与胰岛素笔一起使用或者随身携带，在室温最长保存4周。冷冻后的胰岛素不可使用。

【参考文献】

- [1] Matindale pharmacopoeia, 33 edition, 324
- [2] 金有豫主译. 古德曼吉尔曼治疗学的药理学基础. 第10版. 北京: 人民卫生出版社, 2004; 1316 ~ 1318
- [3] 金世鑫, 王晓霞. 胰岛素治疗成人糖尿病的现状和体会. 国外医学内分泌学分册, 2004, 24(2): 74 ~ 78
- [4] Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. Diabetes, 2000, 49(12): 2142 ~ 2148
- [5] 李乃适, 伍学焱, 覃舒文, 等. 胰岛素制剂过敏的临床特征与处理. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(5): 360 ~ 362

文章编号: 1672-3384(2005)-06-0052-04

循证医学的脑出血治疗指南与实践的差距研究

【作者】 马锐华¹ 王拥军¹ 胡长梅²

1 首都医科大学附属北京天坛医院 (北京 100050)

2 北京市脑血管病防治办公室 (北京 100050)

【中图分类号】 R743.34; R45

【文献标识码】 B

卒中在大多数国家位居死因前三位, 是成人残障的主要原因, 并且是最常见和花费最大的疾病。中国是脑卒中高发的国家^[1]。世界各地都在致力于制定本国或当地指南, 此领域是否成熟标志着卫生服务发展的水平。自1989年WHO颁布治疗建议以来, 世界各地出台了数十种脑血管病诊断与治疗指南。指南中的依据应当是最佳的实验室检测和临床新进展, 并将其精华应用于实践。有效的实用指南与有效的实施策略是密切相连的。

作为患病人数最多的国家, 中国医疗质量与发达国家相比差距很大, 治疗的关键方面经常被忽视。病人经常面临着与循证医学不一致的卒中治疗。制定指南是为了使医生的观念与当前的文献同步, 改进治疗的决策过程和取得最佳的疗效, 减少实践中执行者的误差, 最大限度地利用资源, 同时, 指南也是为了使专业人员应用方便, 保证其行为具有相对一致性。制定和推广以循证医学为基础的脑血管病治疗指南, 不仅有利于该病的规范化治疗, 同时也为减少脑血管病的死亡率及致残率提供了有效保障。因此, 北京神经病学学术沙龙 (Beijing Neurolo-

gist Club, BNC) 以目前循证医学的基本证据为依据, 参照国际上公布的大多数国家和地方指南, 结合我国, 尤其是北京各大医院具体情况, 酌情制定了BNC指南。

那么, 我们究竟离循证医学的临床处理规范和临床指南有多远? “规范”与指南在多大程度上改变了医生的行为? 指南是否适合临床实践, 临床工作者是否接受? 指南与临床实践是否有差距? 目前脑血管病专家、普通神经科医生、急诊科医生、护士对循证医学指南的接受程度及差异如何? 这是我们在制定指南后首先面临的一些问题。只有了解指南与实践之间的差距并加以改进, 才能使指南更好地为临床服务。

为此, 我们设计了循证医学脑出血治疗指南与实践的差距调查表, 在北京市区和郊区选择了多家二级和三级医院的神经病学专家、普通神经科医生和急诊科医生、护士, 合作进行了本研究。

1 对象与方法

本研究采用的是横断面研究方法, 由专家评价指南与实践的差距。