

药物与乳酸酸中毒的药品不良反应信号挖掘与分析^Δ

晏声蕾^{1*}, 陈加飞^{1#}, 单雪峰², 王红梅³(1. 重庆市巴南区人民医院药剂科, 重庆 401320; 2. 重庆医科大学附属璧山医院药学部, 重庆 402760; 3. 重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400016)

中图分类号 R969.3;R97

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)11-1387-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.11.023



摘要 目的:分析导致乳酸酸中毒的药品不良事件报告,总结可能引起乳酸酸中毒的药物种类,以期为临床决策提供依据。方法:利用 OpenVigil 2.1 软件提取美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库中的药品不良事件报告,提取时间为 2004 年第 1 季度至 2022 年第 4 季度,采用报告比值比法 (ROR) 和比例报告比值法 (PRR) 对数据进行分析,最后将药物按照不同系统分类。结果:共收集到 18 114 份药物为首要怀疑的乳酸酸中毒不良事件报告,纳入分析最终得到 31 个不良反应信号,乳酸酸中毒不良反应信号频次排序居前 5 位的药物为二甲双胍、利奈唑胺、西格列汀、利格列汀和恩格列净,涉及药物类别主要为消化道和新陈代谢药物、心血管系统药物、系统用抗感染药物和神经系统药物。结论:多种药物可导致乳酸酸中毒,主要为消化道和新陈代谢药物、系统用抗感染药物。

关键词 乳酸酸中毒; 报告比值比法; 比例报告比值法; 不良反应信号; 药品不良事件

Signal Mining and Analysis of Adverse Drug Events of Lactic Acidosis^Δ

YAN Shenglei¹, CHEN Jiafei¹, SHAN Xuefeng², WANG Hongmei³(1. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Chongqing Banan District, Chongqing 401320, China; 2. Dept. of Pharmacy, Bishan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402760, China; 3. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To analyze the reports of adverse drug events of lactic acidosis, and to summarize the drugs categories that may cause lactic acidosis, so as to provide references for clinical decision-making. **METHODS:** Adverse drug event reports in the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database were extracted by using OpenVigil 2.1 software for the drugs from the first quarter of 2004 to the fourth quarter of 2022, the data were analyzed by using reporting odd ratio (ROR) method and proportional reporting ratio (PRR) method, so that the drugs were finally classified according to different systems. **RESULTS:** A total of 18 114 reports of adverse events of lactic acidosis with drugs as the first suspicion were collected, and 31 adverse reaction signals were finally obtained after analysis, the top 5 drugs ranked by the frequency of lactic acidosis adverse reaction signals were metformin, linezolid, sitagliptin, linagliptin and empagliflozin, and the drug categories involved were mainly digestive and metabolic drugs, cardiovascular system drugs, systemic use anti-infective drugs and neurologic drugs. **CONCLUSIONS:** Various drugs can cause lactic acidosis, mainly including digestive and metabolic drugs, and systemic anti-infective drugs.

KEYWORDS Lactic acidosis; Reporting odds ratio; Proportional reporting ratio; Adverse reaction signals; Adverse drug events

乳酸是人体细胞代谢的重要产物,为判断疾病预后的重要标志物之一,危重症患者血液中乳酸浓度升高与患者死亡率具有相关性,加强乳酸监测和乳酸酸中毒的识别,发现药物对乳酸酸的影响作用,对临床具有重要意义。正常人体乳酸生成与消耗是一个动态平衡的过程,葡萄糖通过无氧酵解途

径产生丙酮酸,丙酮酸经乳酸脱氢酶催化作用产生乳酸,乳酸经肝脏和肾脏排出^[1]。上述过程中,部分药物可通过影响乳酸的产生、代谢和排泄过程,导致乳酸酸中毒。乳酸酸中毒可分为 A 型乳酸酸中毒和 B 型乳酸酸中毒:A 型乳酸酸中毒主要是由于组织缺氧,如心源性休克、一氧化碳中毒和癫痫等导致;B 型乳酸酸中毒无组织缺氧证据,包括 B1 型、B2 型和 B3 型,其中 B1 型与潜在疾病相关,B2 型与药物和毒素相关,B3 型与先天代谢相关^[2]。近年来,关于 B2 型中药物相关乳酸酸中毒的报道增多。本研究探讨了乳酸酸中毒相关药物,

Δ 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(No. 2020MSXM120)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:1347298118@qq.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:16764230@

qq.com

可对进一步辅助临床诊断、有效地为后续药物警戒工作提供参考,具有一定的现实意义。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究数据来源于美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 数据库,利用开放药物数据平台 OpenVigil 2.1 (<http://openvigil.sourceforge.net/>) 收集导致乳酸酸中毒的药品不良反应/事件^[3-4]。搜索关键词为“lactic acidosis”,搜索时间为 2004—2022 年,收集的内容包括患者基本信息(性别、年龄和国家)、药物基本信息(名称、剂量、给药途径)以及患者结局等,不良事件报告纳入范围为所报道的药物为首要怀疑药物。

1.2 方法

研究挖掘算法采用报告比值法(ROR)和比例报告比值法(PRR),两者数字越大,代表信号越强^[5]。ROR 常用于药品不良反应的挖掘,具有计算简便和灵敏度高的特点^[6];PRR 为最早出现的不良反应检测信号算法,结合 ROR 和 PRR 可更好地避免假阳性信号。ROR 与 PRR 的计算是基于比例失衡测量法四格表,本研究关于药物导致乳酸酸中毒不良反应信号需要满足以下条件标准:(1)报告例数 ≥ 3 例;(2)ROR 值的 95%CI 下限 > 1 ,计算公式为 $ROR = (a/c)/(b/d)$, $95CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$; (3)PRR 值 > 2 ,计算公式为 $PRR = [a/(a+b)]/[c/(c+d)]$; (4) $\chi^2 > 4$,计算公式为 $\chi^2 = (ad - bc)^2 / (a+b+c+d) / [(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)]$ 。纳入药物为首要怀疑的不良事件报告,记录 a 值,根据提取表的 b 、 c 和 d 值计算,得到不良反应信号。解剖学、治疗学、化学分类

代码系统(ATC)是由世界卫生组织药物统计方法整合中心所制定的药品官方分类系统,对于药品安全性数据具有重要意义^[7]。本研究中,将报告频次排序居前 100 位的药物按照 ATC 系统分类,收集统计可能导致乳酸酸中毒的药物。

2 结果

2.1 不良事件报告基本情况

最终纳入 18 114 份药物为首要怀疑的乳酸酸中毒不良事件报告,涉及 18 114 例患者。其中,女性患者 8 121 例(占 44.83%),男性患者 7 599 例(占 41.95%),未知性别 2 394 例(占 13.22%)。以成年和老年患者为主。7 599 例男性患者中, < 18 、 $18 \sim 65$ 和 > 65 岁者分别为 360 例(占 4.74%)、3 822 例(占 50.30%)和 3 013 例(占 39.65%),未报告年龄 404 例(占 5.32%);8 121 例女性患者中, < 18 、 $18 \sim 65$ 和 > 65 岁者分别为 491 例(占 6.05%)、3 478 例(占 42.83%)和 3 669 例(占 45.18%),未报告年龄 483 例(占 5.95%)。18 114 份报告中,报告数排序居前 3 位的国家为美国、法国和德国,分别为 4 884 份(占 26.96%)、2 119 份(占 11.70%)和 1 796 份(占 9.91%),我国仅 215 份(占 1.19%)。有关药品不良事件结局主要为死亡、危及生命和导致患者住院时间延长,报告数分别为 3 987 份(占 22.01%)、5 841 份(占 32.25%)和 13 123 份(占 72.45%)。

2.2 乳酸酸中毒不良反应信号涉及药物

纳入分析最终得到 31 个不良反应信号,频次排序居前 20 位的药物见表 1。涉及药物类别较多的为消化道和新陈代谢药物、心血管系统药物、系统用抗感染药物和神经系统药物,见表 2。

表 1 乳酸酸中毒不良反应信号频次排序居前 20 位的药物

Tab 1 The top 20 drugs ranked by the frequency of adverse reaction signals of lactic acidosis

药物英文名称	药物中文名称	频次/次	PRR	χ^2	ROR 值	ROR 值的 95%CI 下限
metformin	二甲双胍	11 465	34.92	369 056.86	115.88	112.02
linezolid	利奈唑胺	423	21.79	8 143.66	22.29	20.21
sitagliptin	西格列汀	203	2.67	211.55	2.69	2.34
linagliptin	利格列汀	118	7.22	626.31	7.26	6.05
empagliflozin	恩格列净	85	2.24	58.44	2.25	1.82
zidovudine	齐多夫定	82	2.82	96.38	2.83	2.28
entecavir	恩替卡韦	73	7.16	383.27	7.19	5.70
stavudine	司他夫定	71	8.66	475.12	8.69	6.87
vildagliptin	维格列汀	68	9.17	488.68	9.20	7.24
dapagliflozin	达格列净	63	2.32	47.40	2.31	1.80
telbivudine	替比夫定	57	42.39	2 170.68	42.52	32.53
tenofovir disoproxil	替诺福韦	57	4.69	164.45	4.70	3.62
diclofenac	双氯芬酸	57	11.48	536.33	11.51	8.86
propofol	丙泊酚	55	2.85	65.88	2.86	2.19
didanosine	去羟肌苷	54	7.00	275.10	7.02	5.37
nevirapine	奈韦拉平	43	2.48	38.06	2.49	1.84
daptomycin	达托霉素	36	3.63	68.36	3.64	2.62
saxagliptin	沙格列汀	21	2.14	12.76	2.14	1.40
tisagenlecleucel	替沙来塞	17	4.16	40.57	4.16	2.58
adefovir dipivoxil	阿德福韦二匹酯	15	4.04	34.07	4.04	2.43

3 讨论

FAERS 数据库是不良事件自发呈报系统,可由卫生工作人员或患者自发呈报,根据《国际医学用语词典》中的首选术

语和系统器官分类对药品不良反应进行规范分类、描述。FAERS 数据库具有大量真实世界数据样本的优点,但也具有不完整、重复、不规范和缺乏专业性等特点。FAERS 数据库纳

表 2 乳酸酸中毒不良反应信号相关药物按照 ATC 系统分类

Tab 2 Classification of drugs related to adverse reaction signals of lactic acidosis according to ATC system

药物类别	具体药品
A 消化道和新陈代谢药物	二肽基肽酶 4 抑制剂(利格列汀、沙格列汀、西格列汀、维格列汀);磺酰脲类衍生物(格列美脲、格列本脲);钠-葡萄糖联合转运蛋白 2 抑制剂(恩格列净、达格列净、卡格列净);噻唑烷二酮类(吡格列酮);双胍类(二甲双胍);胰高血糖素样肽-1 受体类似物(度拉鲁肽、利拉糖肽、艾塞那肽);质子泵抑制剂(奥美拉唑)
B 血液和造血器官药物	抗血栓形成药(肝素);维生素 K 拮抗剂(华法林);直接凝血酶抑制剂(达比加群酯);直接因子抑制剂(利伐沙班)
C 心血管系统药物	苯噻氮草类(地尔硫草);苯基烷基胺衍生物(维拉帕米);二氢吡啶衍生物(氨氯地平);磺胺类(吠塞米);其他保钾药(氨苯蝶啶);醛固酮拮抗药(螺内酯);噻嗪类(氢氯噻嗪);选择性 β 受体阻断剂(美托洛尔、比索洛尔);血管紧张素转化酶抑制剂(依那普利、培哚普利、雷米普利、赖诺普利);血管紧张素 II 受体阻断剂(厄贝沙坦、缬沙坦、氯沙坦); β_2 -羟基- β -甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂(阿托伐他汀、辛伐他汀);抗心律失常药, III 类(胺碘酮)
J 系统用抗感染药物	核苷类和核苷酸类逆转录酶抑制剂(拉米夫定、齐多夫定、司他夫定、恩替卡韦、阿巴卡韦、替诺福韦、恩曲他滨、去羟肌苷、阿德福韦二匹酯);其他抗菌药物(利奈唑胺、达托霉素);整合酶抑制剂(多替拉韦);治疗丙肝病毒感染的抗病毒药(利巴韦林);蛋白酶抑制剂(雷地那韦、利托那韦);非核苷类逆转录酶抑制剂(奈韦拉平、依非韦伦);唑吡啶类(异烟肼);四环素类(米诺环素)
L 抗肿瘤药和免疫调节剂	铂化合物类(奥沙利铂、卡铂、顺铂);其他免疫抑制剂(来那度胺);叶酸同系物类(甲氨蝶呤);单克隆抗体和抗体药物偶联物(利妥昔单抗);蛋白酶体抑制剂(多柔比星);钙调磷酸酶抑制剂(他克莫司);嘧啶同系物类(卡培他滨);其他蛋白激酶抑制剂(舒尼替尼)
M 肌肉-骨骼系统药物	丙酸衍生物类(布洛芬/萘普生);乙酸衍生物及其相关药物(双氯芬酸);抑制尿酸产生的药物(别嘌醇);其他起中心作用的肌肉弛缓药(巴氯芬);双磷酸类(阿仑膦酸)
N 神经系统药物	选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂(依地普仑、氟西汀);脂肪酸衍生物类(丙戊酸);酰胺类(对乙酰氨基酚);其他抗抑郁药(文拉法辛、安非他酮);二氮杂草、氧氮杂草、硫氮杂草和噻庚英类(唑硫平、奥氮平、氯氮平);氨基酰胺衍生物类(卡马西平);苯并二氮杂草衍生物类(阿普唑仑);其他抗癫痫药(左乙拉西坦、加巴喷丁);其他抗精神病药(利培酮);其他全身麻醉药(丙泊酚);其他生物碱类(曲马多)
R 呼吸系统药物	选择性 β_2 -肾上腺素受体促效药(沙丁胺醇);阿片生物碱及其衍生物类(氢可酮)

入了各国的不良事件,本研究中上报不良事件数据居前 3 位的国家为美国、法国和德国,合计占总报告数的 48.58%;其次为意大利、英国和西班牙,分别占总报告数的 8.08%、7.02% 和 3.02%;而我国仅占 1.19%,因此,可能存在人种的偏倚风险,但可以为药物警戒工作提供参考依据。而 OpenVigil 2.1 数据平台在提取不良事件报告的同时排除了不完整的报告,因此,仅有约 67.5% 的 FAERS 数据库中的病例报告被纳入并进行后续分析^[4]。

A 型乳酸酸中毒是最常见的类型,而 B 型乳酸酸中毒相对少见,多种原因可导致乳酸酸中毒,因此,对于医务人员来说,快速识别乳酸酸中毒的原因是一个挑战。本研究发现,信号频次排序居前 20 位的药物中,系统用抗感染药占比最多,其次为消化道及代谢药物;有 8 种药物的药品说明书将乳酸酸中毒列入“不良反应”项,分别为核苷类和核苷酸类逆转录酶抑制剂(齐多夫定、司他夫定、恩替卡韦、替诺福韦、去羟肌苷、阿德福韦二匹酯)、抗菌药物(利奈唑胺)和二甲双胍。考虑到核苷酸类逆转录酶抑制剂、利奈唑胺和二甲双胍是导致乳酸酸中毒相对概率较大的药物,从而有助于快速识别导致乳酸酸中毒的药物,有助于病情的救治。ROR 和 PRR 具有灵敏度高的优点,检出的不良反应信号仅能表明统计学上的差异,对于是否具有生物学上的联系还需要进一步分析。

心源性或低血容量性休克、严重心力衰竭、脓毒症是乳酸酸中毒最常见的原因。多种危险因素可能导致乳酸酸中毒,如老年、肝肾功能不全、药物使用过量、合用其他药物等。二甲双胍作为报告例数最多的药物,目前导致乳酸酸中毒的机制却并未完全阐明,原理可能为其聚集于细胞线粒体中,干扰电子传递链复合体 I 功能,抑制电子传递,最终有利于丙酮酸转化为乳酸,并同时抑制乳酸的进一步转化^[2]。虽然二甲双胍与乳酸酸中毒风险增加无明确的相关性,但在一些具有高危因素的患者中应用二甲双胍,则可能诱发乳酸酸中毒,常见危险因素

包括肾衰竭、肝功能受损、老年、酗酒、合用静脉造影剂、超剂量应用等^[8],恩格列净、卡格列净和达格列净为钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)抑制剂,降低血糖的机制为抑制近曲小管葡萄糖的重新吸收,促进葡萄糖从尿液排出,最常见的不良应为糖尿病酮症酸中毒,其次为肾功能不全和尿路感染等^[9]。文献报道,SGLT-2 抑制剂检测出乳酸酸中毒相关不良反应信号^[10];但相比于其他不良反应信号强度相对较低,即相对于其他不良反应,其发生率相对更低。另外,乳酸酸中毒是糖尿病酮症酸中毒的常见表现之一,SGLT-2 抑制剂导致的乳酸酸中毒可能于酮症酸中毒机制相关^[11]。虽然二甲双胍与 SGLT-2 抑制剂常联合应用,且均有导致乳酸酸中毒不良反应的可能性,但目前尚无研究结果表明二者合用是否会增加乳酸酸中毒的风险^[11]。本研究发现,除双胍类、核苷类和核苷酸类逆转录酶抑制剂、利奈唑胺外,其他药物如肾上腺素、丙泊酚、茶碱、沙丁胺醇、奥沙利铂等也可能导致乳酸酸中毒,且有相关文献报道^[12]。在临床用药过程中,对于肝肾功能损伤的患者,应避免过量或同时使用多种可导致乳酸酸中毒的药物。

药物可通过多种机制导致乳酸酸中毒。(1)增加丙酮酸而导致乳酸含量增加,如沙丁胺醇、咖啡因、肾上腺素、特布他林和茶碱^[12-13]。(2)影响葡萄糖代谢途径,增加丙酮酸向乳酸的转化。(3)抑制线粒体蛋白的合成和功能,如对乙酰氨基酚、阿德福韦、卡铂、利奈唑胺、恩替卡韦、辛伐他汀、替比夫定。利奈唑胺为噻唑烷酮类药物,主要用于耐药革兰阳性菌感染,其导致乳酸酸中毒的机制可能与抑制线粒体蛋白合成,降低呼吸链酶含量,最终导致乳酸的合成增多有关^[14];利奈唑胺导致乳酸酸中毒的危险因素有年龄>85 岁、长疗程使用以及肝肾功能异常等^[15]。(4)抑制线粒体电子传递链功能,如二甲双胍、氯氮平、丙戊酸和文拉法辛。

虽然药物导致乳酸酸中毒的概率较低,但死亡率较高,且不同药物导致不良事件结局有一定差异。乳酸酸中毒患者通

常病情危重,需要立即处理并密切监护,必须根据病情迅速做好既全面又准确的诊断和治疗。在应用易导致乳酸酸中毒的药物期间,应定期评估患者心肾功能及机体状态,特殊情况下应监测乳酸水平,必要时短期停用。通过了解不同的药物导致乳酸酸中毒的机制,有助于提高医务工作者对易导致乳酸酸中毒不良反应药物的认识,降低临床用药风险。

参考文献

[1] 胡宝吉,薄禄龙,邓小明,等. 乳酸酸中毒的相关研究进展[J]. 中国医药导报, 2018, 15(3): 22-25.

[2] WEISBERG L S. Lactic acidosis in a patient with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(8): 1476-1483.

[3] DAI Y, WANG Y Y, ZENG Y F, et al. Linezolid and the risk of lactic acidosis: data mining and analysis of the FDA adverse event reporting system[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6): 1422-1426.

[4] 吴紫阳,何娜,程吟楚,等. 基于美国 FAERS 数据库的恩美曲妥珠单抗和维布妥昔单抗不良反应信号挖掘[J]. 中国药房, 2022, 33(6): 740-744.

[5] 王双梅,陈力,陈佳. 比值失衡测量法用于奥马珠单抗不良事件信号挖掘及其分析[J]. 中国药业, 2020, 29(18): 12-15.

[6] 李长龙,舒家华,李国兴,等. 4个进口 PD-1/PD-L1 抑制剂不良反应信号的挖掘与评价[J]. 中国药房, 2022, 33(7): 873-878.

[7] 苏娜,徐珽. 药品编码系统在医院的研究与开发进展[J]. 中

国药学杂志, 2014, 49(6): 523-526.

[8] 王晓兵,叶山东. 二甲双胍相关性乳酸酸中毒的研究进展[J]. 安徽医学, 2014, 35(1): 130-133.

[9] 陈琪莹,李毅敏,张吟. 基于 FAERS 对钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂不良反应的分析研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(14): 1729-1733.

[10] 潘玲云,唐学文,田晓江,等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂上市后安全信号的检测与分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(4): 248-253.

[11] DONNAN K, SEGAR L. SGLT2 inhibitors and metformin: dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 846: 23-29.

[12] SMITH Z R, HORNG M, RECH M A. Medication-induced hyperlactatemia and lactic acidosis: a systematic review of the literature[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(9): 946-963.

[13] PHOOPHIBOON V, SINGHAGOWINTA P, BOONKAYA S, et al. Salbutamol-induced lactic acidosis in status asthmaticus survivor[J]. BMC Pulm Med, 2021, 21(1): 23.

[14] 张乃菊,陈天平,黄睿,等. 利奈唑胺致乳酸酸中毒研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(12): 1408-1413.

[15] LIU T T, HU C, WU J H, et al. Incidence and associated risk factors for lactic acidosis induced by linezolid therapy in a case-control study in patients older than 85 years[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 604680.

(收稿日期:2023-03-30 修回日期:2023-07-10)

(上接第 1386 页)

[55] 黎骊,刘滔滔,蒋霞. 全面触发工具在住院患者药物不良事件评估中的应用[J]. 药物不良反应杂志, 2015(4): 264-267.

[56] 梁佳,张卫芳,谢珊珊,等. 全面触发工具在提高药品不良事件检出率实践[J]. 医药导报, 2018, 37(12): 1539-1543.

[57] 刘佳明,闫素英,刘琛,等. 全面触发工具在药品不良事件检测中的应用初探[J]. 药物不良反应杂志, 2014(4): 198-204.

[58] 刘佳明,白向荣,褚燕琦,等. 全面触发工具中药物不良事件触发器的优化与应用研究[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(4): 246-255.

[59] 罗巍,陈国龙,龙配国,等. 全面触发工具在呼吸科药品不良事件实时监测中的应用[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(3): 406-411.

[60] 彭晓晔. 精神科医院用药风险调查及全面触发工具应用[D]. 上海:上海交通大学, 2019.

[61] 邱吉苗,竺东杰,方飞波,等. 基于医嘱触发器技术的药品不良反应监测研究[J]. 中国数字医学, 2016, 11(9): 56-57.

[62] 田晓江. 抗抑郁药不良事件主动监测及安全信号监测的初步研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2018.

[63] 王艳. 全面触发工具在住院患者药品不良事件检测中的应用及优化探讨[D]. 大理:大理大学, 2019.

[64] 王晔,梁培,吴晓燕,等. 优化后触发工具在某院多黏菌素 B 药品不良事件监测中的应用研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2022, 41(5): 307-311.

[65] 徐家玥,胡巧织,徐珽. 运用全面触发工具监测心理卫生疾病住院患者药品不良事件[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(6): 352-359.

[66] 于佳,杨琴,陈鳌,等. 基于药品不良事件触发器的参芍葡萄糖注射液不良事件挖掘[J]. 贵阳中医学院学报, 2018, 40(4): 80-85.

[67] 于楠. 全面触发工具在老年药品不良事件中的应用研究[D]. 成都:电子科技大学, 2019.

[68] 张海霞,冯嘉幸,刘金春,等. ADE 触发工具在药品不良事件监测中的应用[J]. 药学与临床研究, 2016, 24(5): 399-403.

[69] 张伟威. 全面触发工具法在老年住院患者药品不良事件监测中的应用和评价[D]. 石家庄:河北医科大学, 2019.

(收稿日期:2023-03-21 修回日期:2023-08-03)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号!
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号
查询稿件状态。

