

基于美国 FAERS 数据库的多西他赛相关药品不良事件信号挖掘与分析

曹菁菁*, 赵乙丞, 西娜, 吴珂, 黄晓舞# (解放军总医院医疗保障中心药剂科, 北京 100853)

中图分类号 R979.1;R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)05-0628-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.05.024



摘要 目的:挖掘和评价多西他赛上市后的安全信号,为临床合理用药提供依据。方法:从美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FAERS)数据库中提取2013年9月30日至2024年2月29日多西他赛相关药品不良事件(ADE)报告,联合应用报告比值比法和贝叶斯可信区间递进神经网络法挖掘筛选多西他赛相关ADE风险信号并进行分析。结果:共挖掘到多西他赛相关ADE风险信号663个,共累及26个系统器官分类,主要包括皮肤及皮下组织类疾病、精神病类、全身性疾病及给药部位各种反应、血液及淋巴系统疾病等。共挖掘到21个新发现的可疑不良反应,主要包括心理创伤、主动脉炎、致密性骨炎、雌二醇异常、间变性淋巴瘤激酶基因重排阳性、支气管镜检查异常以及脂沉积症等。结论:多西他赛在真实世界中发生的常见不良反应与药品说明书有一致性,但存在部分新发现可疑的不良反应,临床用药时应重点关注该类不良反应。

关键词 多西他赛;比例失衡法;药品不良事件;数据挖掘

Signal Mining and Analysis on Adverse Events Related to Docetaxel Based on the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database

CAO Jingjing, ZHAO Yicheng, XI Na, WU Ke, HUANG Xiaowu (Dept. of Pharmacy, Medical Supplies Center, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore and evaluate the safety signals of docetaxel after marketing, and to provide basis for rational clinical drug use. **METHODS:** Reports of adverse drug events (ADE) related to docetaxel from Sept. 30th, 2013 to Feb. 29th, 2024 were extracted from the U. S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS) database. The report odds ratio method and the Bayesian confidence interval progressive neural network method were applied to mine and screen the ADE risk signals related to docetaxel. The obtained ADE risk signals were compared and analyzed with the drug instructions. **RESULTS:** A total of 663 ADE risk signals related to docetaxel were identified, involving 26 kinds of system organ class, mainly including skin and subcutaneous tissue diseases, psychiatric disorders, systemic diseases, various reactions at the administration site, blood and lymphatic system diseases. A total of 21 newly discovered suspected adverse drug reactions were found, mainly including psychological trauma, aortic inflammation, osteitis densa, abnormal estradiol, positive *ALK* gene rearrangement, abnormal bronchoscopy, and lipodosis. **CONCLUSIONS:** The common adverse drug reactions related to docetaxel in the real world are consistent with the drug instructions, yet there are some newly suspected adverse drug reactions, which should be paid attention to in clinical practice.

KEYWORDS Docetaxel; Proportional imbalance method; Adverse drug event; Data mining

多西他赛为细胞毒性抗肿瘤药物,可以阻断肿瘤细胞的有丝分裂,从而导致肿瘤细胞死亡^[1]。在临床上,多西他赛被广泛用于乳腺癌、肺癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤的治疗。多西他赛被美国食品药品监督管理局(FDA)列为窄治疗指数药物,其不良反应及用药安全性一直是临床关注的重点。虽然有学者对多西他赛的不良反应进行过相关临床研究^[2],但是仍缺乏基于真实世界的大数据研究。因此,本研究利用大数

据挖掘的方法,对美国FDA不良事件报告系统(FAERS)数据库有关多西他赛真实世界药品不良事件(adverse drug event, ADE)报告的数据进行分析,以了解多西他赛在临床使用中的ADE发生情况,为后续研究提供数据参考,同时填补目前该药的ADE大数据研究领域的空白。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究中,多西他赛的ADE报告数据均通过OpenVigil 2.1在线数据挖掘工具检索获取。OpenVigil 2.1平台目前收集了包括FAERS数据库在内的多个ADE数据库中的数据,在

* 药师。研究方向:医院药学。E-mail:272709651@qq.com

通信作者:副主任药师。研究方向:药事管理、医院药学。

E-mail:huangxw301@163.com

药物警戒研究领域应用广泛^[3]。在该平台 OpenVigil Search 界面,将检索条件“Drug”设置为目标药物“docetaxel”,时间设置为 2013 年 9 月 30 日至 2024 年 2 月 29 日。获取近 10 年内的多西他赛全部 ADE 报告数据。

1.2 数据处理

1.2.1 ADE 名称标准化与汉化:将检索得到的数据导入 Excel 表格,并将 ADE 名称按照《监管活动医学词典》(MedDRA)进行首选术语(PT)的标准化和汉化,对重复出现的 PT 进行合并去重。以系统器官分类(SOC)对所有的 PT 进行分类统计。

1.2.2 数据统计分析:采用报告比值比法(ROR)联合贝叶斯可信区间递进神经网络法(BCPNN)对检索到的 ADE 报告数据进行挖掘。通过联合 2 种不同类型的信号检测算法,以期在提高信号检出灵敏度和特异性的同时,降低单一算法导致的结果偏倚^[4]。将同时满足 2 种算法判定标准的 PT 视为多西他赛的不良事件风险信号,即 ADE 信号。为减少“适应证偏倚”,需将与美国 FDA 批准的多西他赛适应证相关的 ADE 信号从表格中剔除,确定最终纳入分析的 ADE 信号。ADE 信号强弱分级标准见表 1^[5]。

表 1 ADE 信号强弱分级标准

信号检测算法	分级标准	信号强度等级
ROR 法	1<ROR-1.96SE<50	弱信号
	50≤ROR-1.96SE<1 000	中等信号
	ROR-1.96SE≥1 000	高强度信号
BCPNN 法	0<IC-2SD≤1.5	弱信号
	1.5<IC-2SD≤3.0	中等信号
	IC-2SD>3.0	高强度信号

2 结果

2.1 多西他赛相关 ADE 报告的基本信息

检索得到多西他赛的 ADE 报告 118 086 份。按照上述 ADE 信号判定标准,挖掘出多西他赛相关 ADE 信号 663 个,涉及 ADE 报告 66 669 份,其基本信息见表 2。

表 2 多西他赛相关 ADE 报告的基本情况(n=66 669)

项目	分类	ADE 报告/份	占 ADE 总报告数的比例/%
性别	男性	2 879	4.32
	女性	34 183	51.27
	不明或缺失	29 607	44.41
年龄/岁	0~<18	151	0.23
	18~40	5 369	8.05
	>40~60	32 523	48.78
	>60	27 437	41.15
	不明或缺失	1 189	1.78
国家/地区	美国	49 604	74.40
	欧洲	7 998	12.00
	澳大利亚	228	0.34
	日本	3 210	4.81
	中国	1 836	2.75
严重 ADE	其他	3 793	5.69
	死亡	3 772	5.66
	残疾	2 953	4.43
	危及生命	1 492	2.24
	住院或住院时间延长	6 256	9.38

2.2 多西他赛相关 ADE 信号的 SOC 分类

663 个 ADE 信号共累及 26 个 SOC,主要包括皮肤及皮下组织类疾病、精神病类、全身性疾病及给药部位各种反应等,

见表 3。

表 3 多西他赛相关 ADE 信号的 SOC 分类

SOC	信号数 /个	ADE 报 告/份	占 ADE 总报告 数的比例/%
皮肤及皮下组织类疾病	59	30 028	45.04
精神病类	10	11 135	16.70
全身性疾病及给药部位各种反应	30	5 525	8.29
血液及淋巴系统疾病	34	3 622	5.43
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	47	2 800	4.20
各类损伤、中毒及操作并发症	26	2 435	3.65
社会环境	3	1 459	2.19
各类检查	46	1 188	1.78
各类神经系统疾病	30	1 116	1.67
呼吸系统、胸及纵隔疾病	40	1 074	1.61
胃肠系统疾病	54	1 006	1.51
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	37	909	1.36
眼器官疾病	21	776	1.16
血管与淋巴管类疾病	45	689	1.03
肝胆系统疾病	18	572	0.86
感染及侵袭类疾病	54	564	0.85
心脏器官疾病	25	558	0.84
免疫系统疾病	10	501	0.75
代谢及营养类疾病	14	222	0.33
各种先天性家族性遗传性疾病	16	166	0.25
生殖系统及乳腺疾病	19	115	0.17
肾脏及泌尿系统疾病	11	92	0.14
各种手术及医疗操作	4	55	0.08
内分泌系统疾病	7	39	0.06
妊娠期、产褥期及围产期状况	2	12	0.02
耳及迷路类疾病	1	11	0.02

2.3 ADE 信号统计结果

统计各 ADE 信号的发生频次并按大小排序,发生频次排序居前 30 位的 ADE 见表 4;信号强度[95%CI(ROR)下限]排序居前 30 位的 ADE 信号见表 4。由表 4 可见,脱发为发生频次最高的 PT,其他发生频次比较高的 PT 包括情绪困扰、焦虑、睫毛脱落等;信号强度最高的 PT 为泪腺结构损伤,其他信号强度较高的 PT 包括睫毛脱落、毛发异常、输液部位神经损伤等。

2.4 新发现的多西他赛可疑不良反应

对 663 个 ADE 信号按照表 1 的标准进行详细分类和强度分级,在筛选过程中,剔除所有与药物本身不良反应无关的因素,如各类损伤、中毒、操作并发症、社会环境及各种手术和医疗操作等,保留中等强度以上的 ADE 信号,与多西他赛的药品说明书进行深入对比,挖掘可能是新发现的、潜在的不良反应。经过系统分析和比对,共发现 63 个 ADE 信号;其中 42 个 ADE 信号已在药品说明书中有明确记载或相关描述;另外 21 个 ADE 信号则可能是新发现的、潜在的不良反应,见表 5。

3 讨论

3.1 ADE 信号的基本信息分析

本研究中,女性患者的 ADE 报告数占比远高于男性,可能与治疗方案的选择密切相关,如临床上女性乳腺癌、卵巢癌化疗以多西他赛为主,但男性前列腺癌治疗却不用多西他赛。在年龄方面,主要集中于>40~60 岁的中年人群和>60 岁的老年人群,与乳腺癌高发年龄为 45~65 岁^[6]和前列腺癌发病率随年龄增大而升高^[7]的特点相符合。这些观察结果从一定程度上验证了本研究数据的可信度和研究结果的可靠性。关于

表 4 发生频次和信号强度排序居前 30 位的 PT						
序号	按发生频次排序			按 ROR 信号强度排序		
	PT	频次/次	95%CI(ROR) 下限	PT	95%CI(ROR) 下限	频次/次
1	脱发	16 337	104. 534 149 613	泪腺结构损伤	2 810. 086 505 194	187
2	情绪困扰	4 869	16. 937 934 639	睫毛脱落	595. 273 206 176	3 927
3	焦虑	4 376	11. 164 314 270	毛发异常	529. 913 987 449	2 507
4	睫毛脱落	3 927	595. 273 206 176	输液部位神经损伤	310. 780 168 504	10
5	毛发结构异常	2 799	210. 101 974 204	心理创伤	267. 156 422 995	801
6	毛发颜色改变	2 679	224. 236 662 595	毛发颜色改变	224. 236 662 595	2 679
7	毛发异常	2 507	529. 913 987 449	毛发结构异常	210. 101 974 204	2 799
8	损伤	1 861	13. 418 171 656	肺活检异常	178. 248 337 825	14
9	不适	1 366	15. 199 429 252	巨酶肌酸激酶	176. 503 989 654	7
10	生活质量受损	1 337	71. 438 823 216	支气管息肉	146. 202 178 259	8
11	恶性肿瘤进展	1 288	7. 395 382 303	多病灶小结节性肺细胞增生	146. 202 178 259	8
12	疾病进展	1 263	6. 281 305 394	获得性泪管狭窄	116. 040 395 124	193
13	快感缺乏	1 033	17. 677 741 537	颈动脉痛	112. 308 355 720	8
14	中性粒细胞减少症	1 016	4. 640 526 542	尿路毒性	105. 372 618 942	9
15	发热性中性粒细胞减少症	1 008	12. 661 235 533	脱发	104. 534 149 613	16 337
16	畸形	910	80. 875 965 763	腰骶神经根神经丛病变	102. 258 824 641	12
17	心理创伤	801	267. 156 422 995	斑秃	100. 423 977 014	223
18	骨髓抑制	726	17. 197 556 525	大麻剧吐综合征	96. 366 046 854	9
19	周围神经病	616	4. 057 633 154	先天性梅毒骨性软骨炎	91. 111 404 581	8
20	流泪增加	449	9. 495 884 583	泪腺结构疾病	88. 900 781 686	6
21	黏膜炎症	422	12. 606 837 231	促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤	82. 969 666 042	16
22	白细胞减少症	403	5. 945 131 005	畸形	80. 875 965 763	910
23	间质性肺疾病	402	5. 699 671 112	细菌性肾炎	78. 290 754 943	6
24	骨转移	386	15. 403 501 070	激素难控制性前列腺癌	72. 194 133 750	110
25	骨髓功能衰竭	359	10. 828 009 947	生活质量受损	71. 438 823 216	1 337
26	进展性肿瘤	346	4. 159 913 915	恶性病性多神经病	70. 074 906 461	11
27	口腔黏膜炎	326	3. 503 136 546	生殖毒性	66. 888 156 062	11
28	掌跖红肿综合征	314	7. 669 459 457	间变性淋巴瘤激酶(ALK) 基因重排阳性	60. 837 728 254	3
29	中性粒细胞计数降低	312	5. 039 771 489	先天性血液疾病	60. 837 728 254	3
30	胸腔积液	306	3. 665 698 662	优杆菌感染	60. 707 130 552	4

表 5 新发现的多西他赛可疑不良反应	
SOC	PT(报告数/份)
皮肤及皮下组织类疾病	脱发(16 337)、睫毛脱落(3 927)、毛发结构异常(2 799)、毛发颜色改变(2 679)、毛发异常(2 507)、斑秃(223)、全秃(31)、指甲毒性(19)、关节周围鱼际红斑伴甲剥离(6)、硬肿症(6)和白甲病(4)
各类检查	巨酶肌酸激酶(7) *、脂蛋白升高(6) *、氨基转移酶异常(6)、雌二醇异常(4) *、ALK 基因重排阳性(3) *和支气管镜检查异常(3) *
感染及侵袭类疾病	细菌移位(22)、沙门菌性脓毒症(11)、细菌性肾炎(6)、加德纳菌性阴道炎(5)和优杆菌感染(4)
胃肠系统疾病	门静脉积气(28)、大麻剧吐综合征(9)、溢流腹泻(9)和病毒性胰腺炎(5)
眼器官疾病	泪腺结构疾病(6)、获得性泪管狭窄(193)、视网膜下高反射性渗出(3) *和视网膜中央凹病变(4)
精神病类	心理创伤(801) *、社交(实际) 交流障碍(6) *
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	致密性骨炎(4) *、多中心性网状组织细胞增生症(4) *、未分化肉瘤(5)、放射性骨坏死(12) *、复发性骨肉瘤(5)和关节肿瘤(7)
呼吸系统、胸及纵隔疾病	支气管息肉(8) *、沙门菌性肺炎(5)和食管支气管瘘(12) *
内分泌系统疾病	腰骶神经根神经丛病变(12)
免疫系统疾病	恶性病性多神经病(11)
全身性疾病及给药部位各种反应	输液部位神经损伤(10)、畸形(910)
血液及淋巴系统疾病	先天性血液疾病(3) *、高纤维蛋白原血症(11)和淋巴郁滞(3)
血管与淋巴管类疾病	颈动脉痛(8)、阻塞性休克(9)和主动脉炎(46) *
良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	促结缔组织增生性小圆细胞肿瘤(16)、汗腺恶性肿瘤(6)、多形性腺瘤(5)和子宫平滑肌肉瘤(6)
生殖系统及乳腺疾病	生殖毒性(11)
肾脏及泌尿系统疾病	尿路毒性(9)
心脏器官疾病	心内膜纤维化(3) *
代谢及营养类疾病	脂沉积症(7) *
各种先天家族性遗传性疾病	先天性梅毒骨性软骨炎(8) *、双行睫(3) *、乳腺癌易感基因 1(<i>BRC1</i>) 基因突变(11) *和乳腺癌易感基因 2(<i>BRC2</i>) 基因突变(10) *

注：“*”为药品说明书中未报告的不良反应。

报告的地域来源,美国为主要的报告来源,其次为欧洲。这一差异可能反映了 FAERS 数据库在不同地区的使用和报告的偏好^[8],但未能排除可能与不同地区或人种之间疾病发病率的差异有关。

3.2 ADE 信号累及的 SOC 分析

ADE 信号所累及的 26 个 SOC 与药品说明书具有一定程度的一致性,常见的 SOC 包括皮肤及皮下组织类疾病、精神病类、全身性疾病及给药部位各种反应、血液及淋巴系统疾病等。

其中,信号数和报告数排序均居第 1 位的 SOC 为皮肤及皮下组织类疾病,提示该 SOC 下的 ADE 在临床实际中最为常见,临床用药期间应给予关注。目前,关于多西他赛相关精神病类 ADE 的研究相对较少,既往只有个别案例报道^[9]。但本研究结果显示,精神病类 ADE 报告数排序居第 2 位,提醒临床用药期间,仍应关注多西他赛相关精神病类 ADE 的发生风险。值得注意的是,全身性疾病及给药部位各种反应分类下的信号数及报告数排序均靠前,其中报告数较多的 ADE 主要包括给药

部位外渗、毛细血管渗漏综合征、输液部位神经损伤、药物特异质反应等,提示多西他赛临床使用过程中的操作规范性和用药安全性问题不容忽视。

3.3 ADE 信号分析

3.3.1 药品说明书中有记录的不良反应:多西他赛的药品说明书中提及的不良反应包括骨髓抑制、体液潴留、感染、胃肠道反应、肝肾功能异常等,“注意事项”中还提及心脏毒性、眼器官异常、闭经、白血病等,在一定程度上与本研究结果相符,与既往研究也有一致性。骨髓抑制是目前多西他赛相关不良反应的研究热点,邢雪婷等^[10]对进口与国产的多西他赛进行了不良反应相关研究,发现两者均可导致骨髓抑制,主要表现为中性粒细胞和白细胞减少,其次还会造成肝功能损伤和血红蛋白减少。美国 FDA 也对多西他赛相关中毒性死亡、肝毒性、中性粒细胞减少、超敏反应、体液潴留进行了黑框警告。另外,本研究结果与药品说明书也存在部分差异,如药品说明书中各类神经系统疾病下的外周感觉神经病被标注为非常常见不良反应(发生率为 1.2%),而在本研究结果中该不良反应报告数仅有 75 份,占比约为 0.11%。

3.3.2 新发现的可疑不良反应:本研究共挖掘到 21 个新发现的疑似不良反应。其中报告数最多的 ADE 信号为心理创伤,其信号强度排序在所有 ADE 信号中居第 5 位,提示心理创伤可能是最常见的潜在可疑不良反应,且与多西他赛关联性较强。这可能与恶性肿瘤患者承受着较大的心理压力有关^[11]。有研究结果显示,在多西他赛联合卡铂治疗卵巢癌的过程中辅以相应的认知心理干预,可以明显改善患者的用药依从性和生活质量;同时,可以改善患者的身体应激状况,有效防止和减少不良反应的发生^[12]。主动脉炎是另一个报告数较多的潜在可疑不良反应,但目前有关研究相对较少。杨佳丽^[13]通过实验研究发现,高浓度的多西他赛可减弱血管内皮细胞抗氧化的能力,抑制血管新生,延迟损伤内膜的修复等,使得内皮细胞层丧失了对血管中膜的保护能力,血液中的炎症细胞、炎症因子和趋化因子等趁机在内膜损伤处沉积。值得注意的是,各类检查分类下的潜在可疑不良反应分布较多,如巨噬肌酸激酶、脂蛋白升高、雌二醇异常、ALK 基因重排阳性和支气管镜检查异常等。这些发现为进一步的药物安全性评估提供了重要线索和数据支持。本研究发现的其他潜在可疑不良反应还包括致密性胃炎、心内膜纤维化和脂沉积症等。在临床用药过程中,若患者出现上述不良反应,医师应该排除是否与多西他赛有关,并及时采取干预措施。

3.4 本研究的局限性

FAERS 数据库是一个自发报告系统,因而存在数据漏报、错误报告及信息缺失的问题;由于信息来源涵盖了制药公司、

患者和医师等多个渠道,可能导致报告中的偏倚现象。在这种背景下,尽管本研究采用了 ROR 法与 BCPNN 法相结合的方式来提升对 ADE 信号的筛选精度,但仍然不能完全排除假阳性信号的可能性^[14]。ADE 信号的检测结果只能表明药物与 ADE 之间存在统计学关联,而无法证实二者之间的因果关系,需要通过进一步的临床研究来验证。此外,本研究所使用的数据主要来源于欧美国家,因此,上述发现是否适用于我国患者群体仍需进一步验证。

参考文献

[1] 多西他赛[J]. 上海医药, 2020, 41(S2): 28-30.

[2] 史筱倩. 多西他赛不良反应及分析[J]. 中国医药导报, 2009, 6(6): 90-91.

[3] BÖHM R, BULIN C, WAETZIG V, et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: the search for inverse signals via OpenVigil identifies putative drugs against viral respiratory infections[J]. Br J Clin Pharmacol, 2021, 87(11): 4421-4431.

[4] 李健, 陈耀鑫, 彭德强, 等. 基于 FAERS 数据库的特立帕肽不良事件信号挖掘与分析[J]. 现代药物与临床, 2023, 38(1): 194-200.

[5] GUAN Y Y, JI L, ZHENG L, et al. Development of a drug risk analysis and assessment system and its application in signal excavation and analysis of 263 cases of fluoroquinolone-induced adverse reactions[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 892503.

[6] 王文娜, 李俏, 兰波, 等. 《中国乳腺癌规范诊疗质量控制年鉴》解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2023, 9(3): 23-29.

[7] 毕新刚. 前列腺癌 PSA 筛查国内外研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2023, 25(12): 1-8.

[8] 熊瑞, 王瑾, 杨振, 等. 基于 FAERS 的阿伐曲泊帕不良事件信号挖掘与分析[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(4): 369-376.

[9] 闵光宁, 张玉春, 吴多明, 等. 1 例多西他赛引发的精神异常[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(18): 1565-1566.

[10] 邢雪婷, 丁维洁, 张若梅, 等. 两种多西他赛联合环磷酰胺治疗乳腺癌的不良反应及影响因素研究[J]. 中国医药, 2023, 18(12): 1817-1821.

[11] 徐宇馨, 洪飞若. 癌症患者孤独感的研究进展[J]. 护理与康复, 2024, 23(1): 77-81.

[12] 马莉, 纪元元, 孙春杰, 等. 认知心理干预在卵巢癌患者药物化疗期间的应用效果[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(9): 1673-1676.

[13] 杨佳丽. 多西他赛影响内皮细胞生物学行为及抑制其迁移机制的研究[D]. 重庆: 重庆大学, 2015.

[14] 张婧媛, 白羽霞, 韩晟, 等. 数据挖掘方法检测药品不良反应信号的应用研究[J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(6): 412-416.

(收稿日期:2024-04-12 修回日期:2024-07-12)

(上接第 627 页)

[20] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes care in the hospital: standards of care in diabetes-2024[J]. Diabetes Care, 2024, 47(S1): S295-S306.

[21] 刘奔月. 临床药师参与骨科围手术期多学科合作疼痛管理的临床实践[D]. 广州: 广州医科大学, 2023.

[22] 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(36): 2861-2888.

[23] KENNEDY J M, VAN RIJ A M, SPEARS G F, et al. Polypharmacy in a general surgical unit and consequences of drug withdrawal[J]. Br J Clin Pharmacol, 2000, 49(4): 353-362.

(收稿日期:2025-01-22 修回日期:2025-03-02)