

头孢噻利致药品不良反应文献分析

周伟*, 杨爽, 陈鸣, 封亮, 王文娥[#](西安交通大学第一附属医院药学部, 陕西 西安 710061)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)06-0752-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.06.026

摘要 目的:探讨头孢噻利发生药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)的一般规律及特点,为临床用药提供参考。方法:检索中国知网数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库和PubMed数据库中从建库至2020年1月国内外医药期刊公开发表的头孢噻利致ADR的相关报告,对数据进行统计分析。结果:共检索出同期对照临床研究和非比较性病案报告20篇,使用头孢噻利合计1218例,报告ADR121例,ADR发生率为9.93%,其中肝胆系统反应发生率最高(3.69%,45例),其次为胃肠道系统反应(2.38%,29例)。共收集头孢噻利致ADR个案报道8篇,有效病例11例,其中男性9例(占81.82%),女性2例(占18.18%),男性明显多于女性;年龄35~87岁,主要集中于>60岁人群,尤其>80岁的高龄患者;ADR以意识障碍等中枢神经系统症状为主;给药2~3d出现的ADR病例数最多,共8例(占72.73%)。结论:临床使用头孢噻利时,应严格把握其适应证,加强用药监测,保证安全、有效、经济用药。

关键词 头孢噻利;药品不良反应;文献分析;安全用药

Literature Analysis on Adverse Drug Reactions Induced by Cefoselis

ZHOU Wei, YANG Shuang, CHEN Ming, FENG Liang, WANG Wen'e (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Xi'an 710061, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the general rule and characteristics of adverse drug reaction (ADR) induced by cefoselis, so as to provide references for clinical medication. METHODS: Reports related to ADR induced by cefoselis published in domestic and foreign medical journals from CNKI, VIP, Wanfang and PubMed from base-building to Jan. 2020 were retrieved and conducted statistical analysis on the data. RESULTS: Totally 20 controlled clinical studies and non-comparative case reports were retrieved in the same period, a total of 1218 cases of cefoselis used, 121 cases of ADR were reported, with the incidence of ADR was 9.93%, of which the incidence of hepatobiliary system reactions was the highest (3.69%, 45 cases), followed by gastrointestinal system reactions (2.38%, 29 cases). A total of 8 case reports of ADR caused by cefoselis were collected, with 11 valid cases, of which 9 cases (81.82%) were male and 2 cases (18.18%) were female, with obviously more males than females; the age ranged from 35 to 87 years, mainly concentrated in people aged >60 years, especially the elderly patients aged >80 years; the ADR were mainly manifested as central nervous system symptoms such as disturbance of consciousness; the number of ADR cases appeared in 2-3 d of drug administration was the highest, with 8 cases (72.73%). CONCLUSIONS: The clinical application of cefoselis should strictly grasp its indications and strengthen medication monitoring to ensure safe, effective and economic medication.

KEYWORDS Cefoselis; ADR; Literature analysis; Safe medication

头孢噻利是1998在日本上市的一种新型注射用的第4代头孢菌素类抗菌药物,其可以通过抑制细菌细胞壁黏肽链的交叉连接而影响细胞壁的合成,产生广谱的杀菌效应,两性离子的结构特性使其能够迅速穿过细菌细胞膜在细胞内富集,对多种革兰阳性菌和革兰阴性菌都有良好的抗菌活性。而且,头孢噻利对 β -内酰胺酶有较高的稳定性,耐药性相对较低,毒性反应较少,安全性较高,已成为一种治疗严重感染的重要抗菌药物,被临床广泛应用于呼吸道感染、尿路感染、血

流感染、皮肤软组织感染和妇产科感染等多种感染。作为重症感染常用药物,头孢噻利的药品说明书提示其不良反应有休克、过敏、痉挛、意识障碍、肾脏障碍、血液障碍、大肠炎、皮肤障碍、间质性肺炎、嗜酸性粒细胞浸润症以及维生素K、维生素B缺乏症,还有其他如全身倦怠感、头痛、呼吸困难、末梢冷感、低血压、恶心及呕吐等不良反应,但并未对其不良反应发生的频度、严重程度及预后等信息进行具体描述。上市初期,研究认为头孢噻利临床耐受性良好,不良反应发生率较低且症状大多轻微,停药后短期内可恢复正常^[1]。近年来,随着头孢噻利在临床应用的不断深化,其不良反应的报道也逐渐增多。因此,本研究对头孢噻利上市以来的药品不良反应

* 药师。研究方向:医院药学。E-mail:zhouwei0038@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:wangwene@

xjtufh.edu.cn

(adverse drug reaction, ADR) 相关临床资料进行回顾性统计分析,寻找其 ADR 发生的规律和特点,以期临床安全用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

分为同期对照临床研究、非比较性病案报告和 ADR 个案报告 3 类文献进行分类检索与搜集^[2]。(1) 纳入标准:以头孢噻利为研究药物,详细记录了 ADR 具体数量及表现的比较性和非比较性研究,个案报道要记录患者的基本情况及 ADR 的具体情况。(2) 排除标准:①重复发表的文献(保留报告内容更为详实或者日期靠前的文献);②综述性报告;③相关信息不完善以及大会论文病例报道。

1.2 文献检索策略

以“头孢噻利”和“不良反应”为中文检索词,以“cefoselis”“CFSL”“FK037”和“ADR”或“Adverse reaction”为英文检索词进行检索,从中国知网数据库、维普中文科技期刊数据库、万方数据库和 PubMed 等数据库检索建库至 2020 年 1 月公开发表的使用头孢噻利发生 ADR 的文献资料。

1.3 统计分析方法

运用 Excel 软件,建立病例资料数据库,采用回顾性的研

究方法,分别整理归纳和统计分析病例报告中的相关资料。同期对照临床研究和非比较性病案报告统计内容包括第一作者、文章题目、发表源、发表年份、使用头孢噻利患者数、发生 ADR 患者数、ADR 累及器官和(或)系统及临床表现(以《WHO 药品不良反应术语集》为标准进行分类和统计)。个案报告统计内容包括第一作者、文章题目、发表源、发表年份、发生 ADR 患者数、患者的性别、年龄、主要原患疾病、过敏史、ADR 发生时间、ADR 累及器官和(或)系统及临床表现、ADR 的治疗及转归等。

2 结果

2.1 同期对照临床研究和非比较性病案报告

共检索出同期对照临床研究 20 篇,有 18 篇具体描述了 ADR 发生例数,排除 1 篇未报道 ADR 具体类型所占数量的文献,有 17 篇文献纳入 ADR 发生率的计算;非比较性病案报告 3 篇。纳入文献的基本信息见表 1。文献中使用头孢噻利合计 1 218 例,报告 ADR 121 例,ADR 发生率为 9.93%;其中肝胆系统反应发生率最高(3.69%,45 例),其次为胃肠系统反应(2.38%,29 例),见表 2。ADR 累及器官和(或)系统及临床表现见表 3,临床表现以氨基转移酶升高、恶心、头痛头晕及皮疹等最为常见。

表 1 纳入文献的基本信息

Tab 1 Basic information of involved studies

第一作者	文章题目	研究类型	发表源	发表年份	使用头孢噻利/例	发生 ADR/例
刘慧	清热利湿通淋汤联合头孢噻利治疗急性泌尿系感染的效果	同期对照临床研究	西南国防医药	2017 年	48	5
晁薇	硫酸头孢噻利应用于小儿麻疹合并肺炎的临床疗效观察	同期对照临床研究	临床医学研究与实践	2017 年	40	8
蒋本富	头孢噻利和头孢哌酮舒巴坦治疗中重度肺部细菌感染的临床效果分析	同期对照临床研究	医学信息	2016 年	42	3
付晓青	硫酸头孢噻利治疗呼吸系统细菌感染疗效及安全性分析	同期对照临床研究	河南医学研究	2016 年	42	6
程幼光	头孢噻利治疗老年社区获得性肺炎疗效观察	同期对照临床研究	中国药物与临床	2016 年	38	6
燕海英	注射用硫酸头孢吡肟与硫酸头孢噻利治疗中重度社区获得性肺炎的临床疗效分析	同期对照临床研究	西部医学	2016 年	38	4
李宏	注射用硫酸头孢噻利与头孢他啶治疗急性细菌性感染临床疗效对比研究	同期对照临床研究	中外女性健康研究	2015 年	65	4
朱亮	硫酸头孢噻利治疗呼吸与泌尿系统感染性疾病的疗效分析	同期对照临床研究	中华医院感染学杂志	2015 年	75	6
冯靖雄	头孢噻利治疗老年细菌性下呼吸道感染疗效观察及安全性评价	同期对照临床研究	求医问药	2012 年	32	3
付仁清	头孢噻利治疗老年细菌性下呼吸道感染疗效与安全性	同期对照临床研究	中国医药指南	2012 年	40	5
金阳	头孢噻利治疗急性细菌性下呼吸道感染的临床观察	同期对照临床研究	中国医院药学杂志	2011 年	46	2
徐德斌	注射用头孢噻利治疗急性细菌感染的多中心双盲随机对照临床研究	同期对照临床研究	中国感染与化疗杂志	2010 年	123	4
刘华	下呼吸道感染的临床疗效观察	同期对照临床研究	国外医药	2010 年	45	0
杜丰	注射用硫酸头孢噻利治疗急性细菌性感染随机对照临床研究	同期对照临床研究	中国临床药理学杂志	2009 年	120	13
周华	头孢噻利和头孢哌酮/舒巴坦治疗中重度肺部细菌感染临床疗效	同期对照临床研究	医药导报	2009 年	43	3
刘航	头孢噻利治疗社区获得性肺炎临床研究	同期对照临床研究	重庆医学	2009 年	21	1
王慧玲	注射用硫酸头孢噻利与头孢他啶治疗急性细菌性感染随机对照临床研究	同期对照临床研究	中国临床药理学杂志	2006 年	129	7
朱雅艳	118 例住院患者头孢噻利用药评估及影响因素分析	非比较性病案报告	中华医院感染学杂志	2013 年	118	35
Chimura	Clinical effects of cefoselis (CFSL) on infections in obstetric and gynecologic field and prevention of postoperative infections	非比较性病案报告	The Japanese journal of antibiotics	2000 年	100	3
Suzuki	Clinical study of a new injectable cephem, FK037, for acute bacterial prostatitis	非比较性病案报告	Hinyokika Kiyu Acta Urologica Japonica	1994 年	13	3
合计					1 218	121

表 2 头孢噻利致 ADR 的类型及其发生率

Tab 2 Types and incidences of ADR induced by cefoselis

ADR 类型	文献数/篇	ADR/例	ADR 发生率/%
肝胆系统反应	13	45	3.69
胃肠系统反应	14	29	2.38
神经系统反应	8	20	1.64
皮肤反应	6	8	0.66
其他	9	19	1.56
合计		121	9.93

2.2 个案报告

2.2.1 文献基本情况:共收集头孢噻利致 ADR 个案报告文献 8 篇^[3-10],涉及的医药期刊有《海峡药学》《医学理论与实践》《北方药学》《中国医院药学杂志》《中国血液净化》《求医问药》《中国药房》和《抗感染药学》8 种,共报道 ADR 11 例。

2.2.2 患者性别及年龄分布:共提取有效病例 11 例,其中男性患者 9 例(占 81.82%),女性患者 2 例(占 18.18%),男性

表3 头孢噻利致 ADR 累及器官和(或)系统及主要临床表现(同期对照临床研究和非比较性病案报告)

Tab 3 Organs/systems involved in ADR induced by cefoselis and its main clinical manifestations(controlled clinical studies and non-comparative case reports at the same period)

累及器官和(或)系统	例次数	构成比/%	主要临床表现(例次)
肝胆系统	45	33.09	氨基转移酶升高(45)
胃肠系统	38	27.94	恶心(15), 呕吐(4), 腹泻(10), 厌食(3), 呃逆(1), 症状不清(5)
神经系统	28	20.59	头晕(12), 头痛(8), 失眠、做梦异常(2), 痉挛(1), 症状不清(5)
皮肤	8	5.88	皮疹(8)
其他	17	12.50	血常规异常(11), 心动徐缓(2), 静脉炎(1), 变态反应(1), 凝血酶原升高(1), 不适(1)
合计	136	100.00	

患者明显多于女性患者;年龄 35~87 岁,主要集中于>60 岁人群,尤其>80 岁的高龄患者,见表 4。

表 4 不同性别使用头孢噻利发生 ADR 患者的年龄分布[例(%)]

Tab 4 Distribution of patients' age and gender in ADR cases induced by cefoselis[cases (%)]

性别	年龄/岁				合计
	≤60	>60~70	>70~80	>80~90	
男性	2 (18.18)	3 (27.27)	1 (9.09)	3 (27.27)	9 (81.82)
女性	0 (0)	0 (0)	1 (9.09)	1 (9.09)	2 (18.18)
合计	2 (18.18)	3 (27.27)	2 (18.18)	4 (36.36)	11 (100.00)

2.2.3 患者的主要原发疾病及用药情况:患者的主要原发疾病方面,呼吸道感染 5 例(占 45.45%),消化系统感染 5 例(占 45.45%),泌尿系统感染 1 例(占 9.09%)。所有患者的头孢噻利给药频次均为 1 日 2 次;7 例患者单次剂量为 1.0 g, 2 例为 1.5 g,1 例为 2.0 g,1 例未提及。

2.2.4 患者过敏史和 ADR 发生时间:11 例发生 ADR 的患者中,仅 1 例患者(占 9.09%)提及对青霉素有过敏史,其余患者过敏史不详。ADR 发现时间最快在首次用药 7 h 即出现,最迟则在连续用药 5 d 后(2 例)发现;给药 2~3 d 出现的 ADR 病例数最多,共 8 例(占 72.73%)。

2.2.5 ADR 累及器官和(或)系统及临床表现:头孢噻利致 ADR 主要累及神经系统,以意识障碍等中枢神经系统症状为主,见表 5。

表 5 头孢噻利致 ADR 累及器官和(或)系统及主要临床表现(个案报道)

Tab 5 Organs/systems involved in ADR induced by cefoselis and its main clinical manifestations(individual case report)

累及器官和(或)系统	例次数	构成比/%	主要临床表现(例数)
神经系统	30	88.24	躁狂反应(6), 语言障碍(6), 意识模糊(5), 抽搐(4), 谵妄(3), 昏迷(2), 失语(2), 感觉迟钝(1), 震颤(1)
泌尿系统	3	8.82	肾功能异常(3)
血液系统	1	2.94	口腔出血(1)
合计	34	100.00	

2.2.6 ADR 的治疗及转归:除 1 例患者未报道治疗及转归情况外,其余患者均通过停药、减量、更换抗菌药物及停药进行血液透析后症状好转。

3 讨论

第 4 代头孢菌素抗革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌的活性以及对 β-内酰胺酶的稳定性均较第 3 代头孢菌素有所增强^[11-12]。头孢噻利为临床应用较为广泛的第 4 代头孢菌素,

可以快速穿透身体各部位组织和体液,药物分布广范^[13];而且,其血清蛋白结合率较低,在较高剂量时也可以有效地穿过血-脑脊液屏障,在脑内形成较高的药物浓度,是头孢菌素中较少的可用于中枢神经系统感染的药物^[14]。相对的,头孢噻利在治疗其他部位感染时,由于其穿透血-脑脊液屏障的能力较强,也增加了中枢神经系统不良反应的发生风险,头孢噻利很早就被证实会引起实验小鼠的脑功能紊乱而出现癫痫,提示其有神经毒性^[15]。这与本研究结果一致,特别是个案报告的头孢噻利相关中枢神经系统障碍占比高达 88.24%,尤其是治疗老年患者的严重感染时。

头孢噻利自上市以来就间断有临床研究关注其不良反应,2009 年以后我国的相关报道也逐渐增加,这可能与其临床应用在国内逐渐普及有关。对同期对照临床研究和非比较性病案报告文献的统计结果显示,头孢噻利常见的 ADR 以轻度的氨基转移酶升高、胃肠道反应(如恶心、呕吐)、头痛头晕以及皮疹为主,停药后皆好转。朱雅艳等^[16]的研究认为,头孢噻利引起氨基转移酶升高与高龄(年龄>65 岁)、日剂量>3 g、肾功能不全、联合应用多种抗菌药物以及原患心脏疾病有关,因此,虽然头孢噻利引起的 ADR 较少,但对于高危患者,用药期间应注意加强监测,发现异常应及时减量或停药。

头孢噻利致 ADR 的个案报告较少,但明显集中于>60 岁的老年患者(9 例,占 81.82%),这与老年人特殊的生理特点有很大的关系。老年人随着年龄的不断增长,其各组织及器官的功能都在逐渐减退,特别是与药物代谢紧密相关的肝脏和肾脏对有些药物的代谢明显减慢,药动学和药效学较青年人均有较大差距,对药物的反应性显著增加;而且,老年人由于基础疾病较多,用药较为复杂,不同药物之间的相互作用也增加了 ADR 的发生风险^[17]。因此,建议对于老年患者选择抗菌药物时一定要严格掌握适应证,及时评估患者的临床综合状况,个体化给药,严格控制给药浓度、剂量及速度,尽量减少联合用药,最大程度地降低 ADR 的发生率^[18-19]。头孢噻利的药品说明书中明确提示,高龄患者容易发生肾功能降低,并且造成持续高血药浓度,导致重度的痉挛、意识障碍等中枢神经系统症状,原则上禁止使用,必须使用时,初始应采用低剂量(1 次 0.5 g),并且需要留意监测肾功能。另外,药品说明书提示,含透析患者在内的肾功能不全患者,应禁止使用头孢噻利,该药主要通过肾小球滤过后排泄,>99%的药物都是以原型药排出体外,而其在肾功能减退患者体内的消除半衰期会显著延长,容易引起药物蓄积中毒。但是,本研究收集的个案报告中,高龄患者初始剂量均未做出减量调整,且有 4 例患者都有较严重的肾

病,属于禁忌证下用药。发生凝血障碍的患者为 85 岁高龄,肾功能失常且长期服用华法林,医师超禁忌证选择头孢噻利抗感染治疗,且并未对华法林和头孢噻利做出相应的剂量调整^[10]。过低的肾排泄引起的持续高血药浓度可导致肠内菌群的过度抑制,维生素 K 的合成急剧减少。而华法林主要通过抑制维生素 K 的还原而抑制维生素 K 依赖性凝血因子的活化,从而产生抗凝作用^[20]。华法林与头孢噻利同时使用,很容易导致维生素 K 依赖性凝血障碍。建议临床应用抗菌药物时,应加强治疗药物筛选,严格根据细菌培养和药物敏感试验结果,同时结合药物、细菌流行病学及 ADR 等相关信息,合理选用。

头孢噻利致 ADR 的发生时间主要集中在给药 2~3 d,这可能与药物蓄积时间有关,提示临床需特别留意用药初期患者状况,及时发现问题。有病例报告患者联合应用了利尿剂布美他尼和螺内酯,而头孢噻利与利尿剂合用有加剧肾功能障碍的风险,因此,临床用药时也应关注药物相互作用的问题。

总之,临床应用头孢噻利应注意以下几点:(1)严格掌握用药适应证,根据细菌培养和药物敏感试验结果慎重选择;(2)肾功能不全患者原则上禁用该药,必须应用时,给药剂量应相应减少并适当延长给药间隔,同时加强血药浓度监测,特别是用药 2~3 d 时^[21];(3)有中枢神经系统疾病和癫痫发作史的患者慎用或小剂量应用;(4)特殊人群(如老人及儿童)应加强 ADR 监测^[22];(5)加强基础疾病复杂的患者,特别是患有心脏疾病患者的用药监测;(6)关注用药复杂患者头孢噻利相

关的药物相互作用。随着医药行业的蓬勃发展,大量新型抗菌药物不断研发问世,在给抗感染治疗带来更多选择的同时也增加了治疗的风险。抗菌药物选择不当,不仅不能及时控制感染,还会增加 ADR 发生风险,甚至导致细菌耐药性产生。提示应加强医师及临床药师对药学前沿及专业知识的培训与学习,不断更新知识,提高合理用药意识,及时整合重症患者治疗药物,尽量避免使用易发生 ADR 的药物,同时避免使用容易发生相互作用的药物,加强 ADR 监测工作,尽量减少或避免 ADR 发生,确保患者安全、有效、经济用药。

参考文献

- [1] 袁瑾懿,李光辉.第四代头孢菌素新品种:头孢噻利[J].中国感染与化疗杂志,2011,11(4):308-313.
- [2] 于福文,阎姝.丹红注射液的不良反文献献分析[J].中国药房,2013,24(35):3328-3333.
- [3] 王洁,李红燕.注射用头孢噻利致全身震颤与护理[J].抗感染药学,2010,7(3):152,218.
- [4] 胡健敏,蓝宇频.1例头孢菌素类抗生素致意识障碍与凝血障碍病例分析[J].中国药房,2013,24(2):183-185.
- [5] 章丹,赵华.1例注射用硫酸头孢噻利致急性意识障碍患者的救治体会[J].求医问药:下半月刊,2013,11(9):184-185.
- [6] 何建强,朱文芳,夏炎,等.注射用头孢噻利致肾衰竭患者意识障碍 4 例[J].中国血液净化,2013,12(10):579.
- [7] 艾常虹.头孢噻利致意识障碍 1 例[J].中国医院药学杂志,2016,36(23):2135-2136.

(下转第 760 页)

(上接第 751 页)

- [4] 刘妙娜,肖玮,叶麟欢,等.ABC-VED 分类法在传染病医院药库药品管理的应用[J].中国药师,2016,19(1):177-179.
- [5] World Health Organization. List of Vital Essential and Necessary (VEN) drugs and medical sundries for public health institutions (6th edition, 2015) [EB/OL]. (2015-12-02) [2020-05-03]. <https://www.moh.gov.jm/wp-content/uploads/2015/12/Ven-List-2015.pdf>.
- [6] 国家卫生健康委员会,国家中医药管理局.关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知[S].国卫药政发[2018]31号.2018-09-30.
- [7] 人力资源社会保障部.关于印发国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2017年版)的通知[S].人社部发[2017]15号.2017-02-21.
- [8] Mousnad MA, Ibrahim MIM, Palaian S, et al. Medicine expenditures in Sudan National Health Insurance Fund: an ABC-VEN analysis of 5-year medicine consumption[J]. Journal of Pharmaceutical Health Services Research, 2016, 7(3): 165-171.
- [9] 张晓昊. 2014—2015 年我院药品短缺情况分析[J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(2): 44-46.
- [10] 魏晓霞,江清菊,刘凌霄,等.595例静注人免疫球蛋白(pH4)临床应用合理性分析[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(11):1536-1538,1542.
- [11] 范琳琳,王丽满,卢贞.我院静注人免球蛋白用药情况调查与合理性分析[J].海峡药理学,2019,31(9):217-218.

- [12] 党安建.应用多方面的药学服务技术促临床合理用药的实践研究[D].长春:吉林大学,2018.
- [13] 贾自力,武明芬,张树荣,等.ABC-VEN法优化医院药品目录及库存管理[J].临床合理用药杂志,2017,10(6):129-131.
- [14] 安静,董占军,邱志宏.基于ABC-VEN分析法的医院药品管理[J].中国药房,2015,26(4):503-506.
- [15] 董志军.ABC-VEN分析法在药品库存周转率管理的应用[J].兵团医学,2015,44(2):49-52.
- [16] 陈晟,胡斌,薛小荣,等.基于ABC-VEN矩阵分析法的某妇产医院重点监控药品分析[J].中国药房,2019,30(4):439-442.
- [17] 孙梦茹,王莉英,钱春艳,等.我院辅助用药合理使用的管控实践[J].中国药房,2018,29(17):2310-2314.
- [18] 王源,许伟,崔永华,等.综合干预国家重点监控药品临床应用的成效分析[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(6):729-733.
- [19] 张志峰,林惠红,许佳音.临床药师干预对提高辅助用药应用合理性的作用研究[J].临床合理用药杂志,2019,12(35):108-110.
- [20] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药局办公室.关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录(化药及生物制品)的通知[S].国卫办医函[2019]558号.2019-06-11.
- [21] 王海坤,王婕,吴娜,等.基于限定日剂量和ABC-改进VEN法的2018年亳州市人民医院质子泵抑制剂应用分析[J].中国医院用药评价与分析,2020,20(4):472-475.

(收稿日期:2020-05-03)