

补充叶酸对小剂量甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效和安全性的影响^Δ

靳思思^{1,2*}, 徐俊刚³, 冯婷婷^{4#} (1. 晋城大医院药学部, 山西 晋城 048006; 2. 晋城市人民医院药学部, 山西 晋城 048000; 3. 高平市人民医院药学部, 山西 高平 048400; 4. 上海交通大学医学院附属第一人民医院临床药学科, 上海 201620)

中图分类号 R977.2⁺2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0780-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.004

摘要 目的:探讨补充叶酸对小剂量甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎有效性和安全性的影响。方法:回顾性分析2019年1月至2021年1月晋城大医院风湿免疫科收治的首次使用甲氨蝶呤治疗的类风湿关节炎患者的临床资料,根据其服用甲氨蝶呤后是否预防性口服叶酸分为对照组(甲氨蝶呤)和观察组(甲氨蝶呤+叶酸),各40例。比较两组患者治疗24周的临床疗效和不良反应发生情况。结果:观察组、对照组患者临床治疗有效率相当[85.00%(34/40) vs. 80.00%(32/40)],差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的不良反应总发生率显著低于对照组[20.00%(8/40) vs. 42.50%(17/40)],差异有统计学意义($P<0.05$)。用药 ≤ 4 周和 >20 周时,观察组患者的不良反应发生率略低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组发生不良反应患者的平均用药剂量、联合用药数量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:在类风湿关节炎的治疗中,补充叶酸可提高小剂量甲氨蝶呤的用药安全性,且不影响治疗效果,可在甲氨蝶呤使用之后补充叶酸治疗。

关键词 甲氨蝶呤; 叶酸; 类风湿关节炎; 治疗效果; 安全性

Effects of Folic Acid Supplementation on Efficacy and Safety of Low-Dose Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis^Δ

JIN Sisi^{1,2}, XU Jungang³, FENG Tingting⁴ (1. Dept. of Pharmacy, Jincheng General Hospital, Shanxi Jincheng 048006, China; 2. Dept. of Pharmacy, Jincheng People's Hospital, Shanxi Jincheng 048000, China; 3. Dept. of Pharmacy, Gaoping People's Hospital, Shanxi Gaoping 048400, China; 4. Dept. of Clinical Pharmacy, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201620, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of folic acid supplementation on efficacy and safety of low-dose methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. **METHODS:** Clinical data of patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate for the first time from Jan. 2019 to Jan. 2021 in the department of rheumatology and immunology in Jincheng General Hospital were retrospectively analyzed. All patients were divided into the control group (methotrexate) and the observation group (methotrexate + folic acid) according to folic acid supplementation, with 40 cases in each group. The clinical efficacy and incidence of adverse drug reactions were compared between two groups for 24 weeks. **RESULTS:** The clinical effective rates of the observation group and the control group were similar [85.00% (34/40) vs. 80.00% (32/40)], the difference was not statistically significant ($P>0.05$). The total incidence of adverse drug reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group [20.00% (8/40) vs. 42.50% (17/40)], the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the observation group was slightly lower than that in the control group when the drug was used for ≤ 4 weeks and >20 weeks, yet the difference was not statistically significant ($P>0.05$). There was no significant difference in the average drug dose and the number of combined drugs between two groups of patients with adverse drug reactions ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** In the treatment of rheumatoid arthritis, folic acid supplementation can improve the safety of low-dose methotrexate without affecting the therapeutic effect. Folic acid supplementation can be used after methotrexate administration.

KEYWORDS Methotrexate; Folic acid; Rheumatoid arthritis; Therapeutic effect; Safety

Δ 基金项目:国家自然科学基金青年项目(No. 81703503);上海市“医苑新星”青年医学人才项目-临床药师[No. SHWRS(2020)_087];上海交通大学医学院“临床药学创新研究院研究基金”青年项目(No. CXYJY2019QN005);上海交通大学医工交叉研究基金青年项目(No. YG2019QN26)

* 主管药师, 硕士。研究方向:免疫药物临床药学研究。E-mail: jss393900019@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:临床药学、心血管药物药理学。E-mail: ycttfeng@163.com

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 为自身免疫系统疾病, 表现为外周关节非特异性炎症^[1]。美国风湿病学会及欧洲抗风湿病联盟均将小剂量甲氨蝶呤 (≤ 30 mg/周) 作为 RA 的初始治疗药物^[2-3]。在 RA 的治疗中, 小剂量甲氨蝶呤需长期使用, 如果发生不良反应, 如肝功能异常、骨髓抑制等, 需停药或者改变患者治疗时选择的药物剂量。在接受甲氨蝶呤治疗的 RA 患者中, 叶酸缺乏发生率较高^[4]。《中国临床合理补充叶酸多学科专家共识》指出, 对于长期使用小剂量甲氨蝶呤的患者, 补充叶酸可减少常见的不良反应发生^[5]。目前, 我国临床实践对补充叶酸的价值认识不足。此外, 补充叶酸是否会降低甲氨蝶呤的疗效, 以及叶酸对小剂量甲氨蝶呤在 RA 患者中的有效性和安全性的影响尚缺乏系统性研究。本研究对晋城大医院 (以下简称“我院”) 首次使用小剂量甲氨蝶呤的 RA 患者进行回顾性研究, 探讨补充叶酸对小剂量甲氨蝶呤治疗 RA 的临床疗效和不良反应发生情况的影响, 为临床安全使用小剂量甲氨蝶呤提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月我院确诊为 RA 且首次使用甲氨蝶呤治疗的患者 80 例为研究对象, 其中女性

患者 63 例, 男性患者 17 例。纳入标准: (1) 年龄 > 18 周岁; (2) 实验室检查结果及临床表现符合《2018 中国类风湿关节炎诊疗指南》^[6] 中 RA 的分类诊治标准; (3) 首次接受甲氨蝶呤治疗; (4) 临床资料相对完整。排除标准: (1) 患有除 RA 外的其他炎症性关节疾病 (如痛风、反应性关节炎和脊柱关节炎等) 者; (2) 患有除 RA 外的其他系统性自身免疫性疾病 (如系统性红斑狼疮、炎症性肠病和重叠综合征等) 者; (3) 首次用甲氨蝶呤前实验室检查结果 (如血常规、肝功能等) 异常者; (4) 联合应用生物制剂者。根据患者使用甲氨蝶呤后是否预防性使用叶酸分为对照组 (甲氨蝶呤) 和观察组 (甲氨蝶呤+叶酸)。两组患者的一般资料具有可比性, 见表 1。

1.2 方法

对照组患者口服甲氨蝶呤片 (规格: 2.5 mg), 1 周 1 次。观察组患者口服相同甲氨蝶呤片 24 h 后口服叶酸片 (规格: 5 mg) 5 mg, 1 周 1 次。

1.3 观察指标

观察用药期间两组患者的临床疗效。观察并记录两组患者治疗期间药品不良反应发生情况, 统计用药 ≤ 4 周、5~20 周和 > 20 周两组患者的不良反应发生率, 并对不良反应的发生时间、甲氨蝶呤的用药剂量和联合用药情况进行分析。

表 1 两组患者基线资料比较

Tab 1 Comparison of baseline data between two groups								
组别	性别/例		年龄/ ($\bar{x}\pm s$, 岁)	体重指数/ ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	肌酐清除率/ ($\bar{x}\pm s$, mL/min)	血清白蛋白/ ($\bar{x}\pm s$, g/L)	红细胞沉降率/ ($\bar{x}\pm s$, mm/h)	C反应蛋白/ ($\bar{x}\pm s$, mg/L)
	男性	女性						
观察组($n=40$)	8	32	53.05±11.82	23.42±3.27	98.93±28.82	41.55±6.05	58.58±29.51	33.45±40.58
对照组($n=40$)	9	31	51.68±11.14	22.95±2.62	101.75±28.14	39.98±5.75	64.19±34.45	28.03±33.69

1.4 疗效评定标准

本研究为回顾性研究, 疗效根据住院、门诊病例中对患者临床表现的描述进行判断, 观察患者首次使用甲氨蝶呤至用药 24 周的临床疗效。临床症状完全/基本消失、显著改善及缓解均判为有效; 临床症状无缓解或加重判为无效; 甲氨蝶呤用药时间未到 4 周停药的患者, 临床疗效判为未能判断。有效率 = 有效病例数/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据, 平均用药剂量等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行独立样本 t 检验或配对 t 检验; 临床疗效等计数资料以率 (%) 表示, 无序分类资料比较行 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, 有序分类资料比较行 Z 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组、对照组患者临床治疗有效率相当 (85.00% *vs.*

80.00%), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 [例 (%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]			
组别	有效	无效	未能判断
观察组 ($n=40$)	34 (85.00)	4 (10.00)	2 (5.00)
对照组 ($n=40$)	32 (80.00)	4 (10.00)	4 (10.00)

2.2 两组患者不良反应发生情况比较

采用小剂量甲氨蝶呤治疗 RA 的过程中, 对照组患者发生不良反应 17 例, 4 例因不良反应而停用甲氨蝶呤; 观察组患者发生不良反应 8 例, 2 例因不良反应而停用甲氨蝶呤。补充叶酸对甲氨蝶呤总体不良反应发生率有影响。观察组患者的不良反应总发生率显著低于对照组 [20.00% (8/40) *vs.* 42.50% (17/40)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者的不良反应以肝功能异常最为常见, 但两组患者肝功能异常发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较 [例 (%)]

Tab 3 Comparison of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]						
组别	胃肠道反应	肝功能异常	肾功能异常	感染	骨髓抑制	合计
观察组 ($n=40$)	1 (2.50)	5 (12.50)	1 (2.50)	1 (2.50)	0 (0)	8 (20.00)
对照组 ($n=40$)	3 (7.50)	10 (25.00)	1 (2.50)	1 (2.50)	2 (5.00)	17 (42.50)

2.3 两组患者不良反应发生时间比较

两组共 25 例患者 (占 31.25%, 25/80) 发生不良反应。17 例患者 (占 68.00%, 17/25) 的不良反应发生于服用甲氨蝶

呤 4 周内, 其中对照组 11 例, 观察组 6 例, 对照组患者不良反应发生例数多于观察组。用药时间 > 20 周, 对照组 5 例患者发生不良反应, 观察组患者未发生不良反应。各时间段, 两组患

者不良反应发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 两组患者不良反应发生时间比较[例(%)]
Tab 4 Comparison of occurrence time of adverse drug reactions between two groups [cases (%)]

项目	≤4周	5~20周	>20周
观察组($n=40$)	6 (15.00)	2 (5.00)	0 (0)
对照组($n=40$)	11 (27.50)	1 (2.50)	5 (12.50)

2.4 两组发生不良反应患者的用药情况比较

进一步分析两组发生不良反应患者的服药剂量、联合用药情况,结果显示,对照组患者平均用药剂量为(9.85±0.61)mg,观察组为(10.63±2.22)mg,两组的差异无统计学意义($P>0.05$);对照组患者平均联合用药数量为(1.82±0.88)个,观察组为(1.75±1.04)个,两组的差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

RA是常见的病因不明的炎症性关节炎,主要表现为特征性对称型滑膜炎[7]。RA的各种治疗策略均以控制滑膜炎和防止关节损伤为目标(即达标治疗),要求在病程早期开始使用改善病情的抗风湿药,以实现并维持低疾病活动度[6]。在最常用的改善病情的抗风湿药中,甲氨蝶呤通常作为初始治疗的首选药物[8]。

叶酸为水溶性B族维生素,在体内经二氢叶酸还原酶的作用,形成四氢叶酸,四氢叶酸为细胞内的活性代谢物。甲氨蝶呤为叶酸类似物,可减少细胞内可利用的四氢叶酸量,并影响依赖四氢叶酸的细胞内代谢途径。甲氨蝶呤在RA中发挥作用的确切机制尚不清楚。有文献报道,甲氨蝶呤可通过抑制叶酸代谢发挥免疫抑制作用[9]。但是,本研究结果发现,两组患者的治疗有效率相当,表明使用甲氨蝶呤后补充叶酸,对甲氨蝶呤治疗的有效性无明显影响。Whittle等[10]的研究结果发现,在RA的治疗中,补充叶酸对甲氨蝶呤的临床疗效无明显影响,提示抑制叶酸代谢不是甲氨蝶呤在RA中发挥主要机制。Wessels等[11]的研究结果发现,参与腺苷代谢酶的某些等位基因变异型与早期RA患者对甲氨蝶呤治疗的临床反应有关。有研究结果显示,甲氨蝶呤对RA患者发挥其免疫抑制作用的主要机制为腺苷信号通路[12]。腺苷是一种具有强大抗炎活性的自体活性物质,通过细胞膜表面的腺苷受体来调节抗炎作用,甲氨蝶呤能增加细胞外腺苷浓度从而发挥抗炎作用[13]。补充叶酸对腺苷信号通路无影响。

甲氨蝶呤可引发多种不良反应,有研究结果表明,在RA的治疗中,30%~40%服用甲氨蝶呤的患者会出现不良反应[14]。甲氨蝶呤常见的不良反应包括消化系统症状(恶心、呕吐、口炎和腹泻等)、皮肤黏膜溃疡、脱发、中枢神经系统损害、肝损害、间质性肺炎及骨髓抑制等,最常见的不良反应为胃肠道反应(占30.80%),其次为肝毒性(占18.50%) [15]。本研究结果显示,所有患者总不良反应发生率为31.25%(25/80),与文献报道结果基本一致[14]。而本研究中最常见的不良反应为肝功能异常,胃肠道反应发生率较低,这一现象可能与部分患者预防性使用质子泵抑制剂有关。甲氨蝶呤不良反应的发生多与抑制叶酸代谢有关,使用叶酸可预防不良反应的发生[10];补充叶酸最可能减少的症状及表现包括胃肠道症状和转氨酶升高[4]。本研究结果与上述报道一致,观察组患者不良反应

总发生率为20.00%,与对照组(42.50%)的差异有统计学意义($P<0.05$);其中,两组患者肝功能异常发生率的差异最明显,观察组为12.50%,而对照组为25.00%。因此,对于长期使用小剂量甲氨蝶呤的患者,建议予以补充叶酸治疗,以降低甲氨蝶呤常见不良反应的发生率,减少停药或者改变患者治疗的最佳药物剂量等情况发生。

服用小剂量甲氨蝶呤的患者,用药≤4周的不良反应发生率高。赵娅等[16]报道,小剂量甲氨蝶呤服用30d内的不良反应发生率为52.50%。本研究中共观察到25例不良反应,其中17例(占68.00%)不良反应发生于服用甲氨蝶呤4周内,对照组患者11例,而观察组仅6例,提示补充叶酸可减少甲氨蝶呤4周内不良反应的发生。此外,有文献报道,甲氨蝶呤稳定剂量连续服用>6个月仍可发生不良反应,可能与甲氨蝶呤剂量累积有关[17]。本研究中,甲氨蝶呤稳定剂量连续用药>20周时,对照组5例患者发生不良反应,而观察组患者未见不良反应发生,提示补充叶酸对减少甲氨蝶呤长期使用所致不良反应同样有效。在RA的治疗中,甲氨蝶呤长期低剂量使用,通常为1周7.5~15mg,可增至25mg[18]。联合用药可影响甲氨蝶呤的清除,有文献报道,联合应用非甾体抗炎药、来氟米特和质子泵抑制剂是低剂量甲氨蝶呤发生不良反应的危险因素[16]。本研究中,所有患者的用药剂量均在常用剂量范围内,两组发生不良反应患者的用药剂量、联合用药数量的差异均无统计学意义($P>0.05$)。《类风湿关节炎患者实践指南》指出,使用小剂量甲氨蝶呤治疗RA时可适当补充叶酸,可考虑1周5mg[4]。也有文献报道,甲氨蝶呤治疗后补充不同剂量叶酸(1mg/d、5mg/周和27.5mg/周)均可降低不良反应发生率[10,19]。补充叶酸的剂量有待进一步研究。本研究中,观察组患者叶酸的补充剂量为5mg,1周1次,有效降低了甲氨蝶呤不良反应的发生率。

综上所述,本研究回顾性分析了在RA治疗中补充叶酸对小剂量甲氨蝶呤临床治疗有效性和安全性的影响,结果显示,小剂量甲氨蝶呤治疗24h后预防性口服叶酸,6个月内对甲氨蝶呤的临床疗效无影响,并可显著降低药品相关不良反应发生率。补充叶酸是保证甲氨蝶呤长期用药安全性的重要措施。

参考文献

[1] NGIAN G S. Rheumatoid arthritis[J]. Aust Fam Physician, 2010, 39(9): 626-628.
[2] SINGH J A, SAAG K G, BRIDGES S L Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheumatol, 2016, 68(1): 1-26.
[3] SMOLEN J S, LANDEWÉ R, BIJLSMA J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(6): 960-977.
[4] SHEA B, SWINDEN M V, GHOGOMU E T, et al. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2014, 41(6): 1049-1060.
[5] 中国医药教育协会临床合理用药专业委员会, 中国医疗保健国际交流促进会高血压分会, 中国妇幼保健协会围产营养与代谢专业委员会, 等. 中国临床合理补充叶酸多学科专家共识[J].

医药导报, 2021, 40(1): 1-19.

[6] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.

[7] LEE D M, WEINBLATT M E. Rheumatoid arthritis[J]. Lancet, 2001, 358(9285): 903-911.

[8] VAN VOLLENHOVEN R F. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009[J]. Nat Rev Rheumatol, 2009, 5(10): 531-541.

[9] 郑辉虎, 何和与. 艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎疗效评价[J]. 中国药业, 2021, 30(3): 36-39.

[10] WHITTLE S L, HUGHES R A. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review [J]. Rheumatology (Oxford), 2004, 43(3): 267-271.

[11] WESSELS J A M, KOOLOOS W M, DE JONGE R, et al. Relationship between genetic variants in the adenosine pathway and outcome of methotrexate treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(9): 2830-2839.

[12] FRIEDMAN B, CRONSTEIN B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis[J]. Joint Bone Spine, 2019, 86(3): 301-307.

[13] CRONSTEIN B N, SITKOVSKY M. Adenosine and adenosine receptors

in the pathogenesis and treatment of rheumatic diseases[J]. Nat Rev Rheumatol, 2017, 13(1): 41-51.

[14] 黄晶, 舒晓明, 王贵, 等. 甲氨蝶呤治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(21): 3276-3280.

[15] 韦秀宁, 梁锦坚, 马剑达, 等. 小剂量甲氨蝶呤致骨髓抑制的临床特点及危险因素分析[J]. 新医学, 2019, 50(3): 174-178.

[16] 赵娅, 凌霄, 杨亚蕾, 等. 小剂量甲氨蝶呤致药品不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(5): 521-526.

[17] WANG W Y, ZHOU H, LIU L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic review[J]. Eur J Med Chem, 2018, 158: 502-516.

[18] 王曼, 张磊, 彭昭, 等. 中国风湿科医生类风湿关节炎治疗策略调查[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 375-379.

[19] VAN EDE A E, LAAN R F, ROOD M J, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. Arthritis Rheum, 2001, 44(7): 1515-1524.

(收稿日期:2021-11-26 修回日期:2022-01-28)

(上接第 779 页)

10%。因此,帕瑞昔布钠与 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、葡萄糖氯化钠注射液配伍后在室温下 48 h 内稳定。

本实验研究结果可为合理使用帕瑞昔布钠提供临床用药依据。临床配制静脉输液时,建议充分考虑药物自身的理化性质,配伍时需综合考虑可能的影响因素,如溶剂的选择、输液配置后放置时间及药物的相互作用等,规避药品不良事件的发生,促进静脉药物的临床合理使用。

参考文献

[1] LIU Y Y, HSIAO H T, WANG J C F, et al. Parecoxib, a selective blocker of cyclooxygenase-2, directly inhibits neuronal delayed-rectifier K^+ current, M-type K^+ current and Na^+ current[J]. Eur J Pharmacol, 2019, 844: 95-101.

[2] LV N, KONG Y N, MU L W, et al. Effect of perioperative parecoxib sodium on postoperative pain control for transcatheter arterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial[J]. Eur Radiol, 2016, 26(10): 3492-3499.

[3] 尹一峰, 罗鸣, 秦蜀, 等. 帕瑞昔布钠在腹腔镜胆囊切除术中超前镇痛的有效性 & 安全性的 Meta 分析[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(9): 1086-1101.

[4] SCHUG S A, PARSONS B, LI C M, et al. The safety profile of parecoxib for the treatment of postoperative pain: a pooled analysis of 28 randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials and a review of over 10 years of postauthorization data[J]. J Pain Res, 2017, 10: 2451-2459.

[5] 唐红元, 倪建农, 张灿桃. 帕瑞昔布钠在胸腰椎骨折术后镇痛中的临床疗效[J]. 实用临床医学, 2020, 21(11): 26-27.

[6] 杨显珠. 注射用帕瑞昔布钠与维生素 B_6 存在配伍禁忌[J]. 海峡药学, 2016, 28(11): 274.

[7] 刘茜, 王茜, 郑丹萍, 等. 注射用帕瑞昔布钠与注射用埃索美拉唑存在配伍禁忌[J]. 中华现代护理杂志, 2015, 21(5): 510.

[8] 吴春燕, 钱佩佩, 肖海鸟, 等. 乳酸环丙沙星与注射用帕瑞昔布钠存在配伍禁忌[J]. 中华现代护理杂志, 2015, 21(7): 759.

[9] LIU G N, MA Y S, CHEN Y R, et al. Effects of parecoxib after pancreaticoduodenectomy: a single center randomized controlled trial [J]. Int J Surg, 2021, 90: 105962.

[10] MA H H, CHOU T F A, WANG H Y, et al. An opioid-sparing protocol with intravenous parecoxib can effectively reduce morphine consumption after simultaneous bilateral total knee arthroplasty[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 7362.

[11] NAKATA K, HANAI T, TAKE Y, et al. Disease-modifying effects of COX-2 selective inhibitors and non-selective NSAIDs in osteoarthritis: a systematic review[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2018, 26(10): 1263-1273.

[12] 宋佳伟, 陈慧娟, 施朕善, 等. 帕瑞昔布药物利用评价标准的建立及应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(11): 683-687.

[13] 王芳, 李小东, 任心慈, 等. 我院注射用帕瑞昔布钠药物利用评价标准的建立与应用[J]. 中国药师, 2020, 23(10): 1974-1977.

[14] 于雯, 王培华, 单萍, 等. 帕瑞昔布钠的配伍禁忌文献概述[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2015, 21(5): 285-286.

[15] 张义春, 彭军, 李霞霞, 等. 乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液与注射用帕瑞昔布存在配伍禁忌[J]. 海峡药学, 2021, 33(10): 140-141.

[16] 李世浩, 赵彦昌, 林伟彬, 等. 注射用帕瑞昔布钠在不同输液器具中的稳定性及配伍考察[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(9): 146-148.

[17] 王涛, 梁苗苗, 崔丽贤, 等. 静脉药物体外相互作用发生机制及配伍禁忌文献分析[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2022, 28(1): 113-121.

[18] JUTGLAR M, FORADADA M, CABALLERO F, et al. Influence of the solvent system on the stability of doxycycline solutions [J]. J Pharm Biomed Anal, 2018, 159: 60-65.

[19] KOKOTIS K. Preventing chemical phlebitis[J]. Nursing, 1998, 28(11): 41-46; quiz 47.

[20] VAN HINSBERGH V W M. Endothelium—role in regulation of coagulation and inflammation [J]. Semin Immunopathol, 2012, 34(1): 93-106.

(收稿日期:2021-12-22 修回日期:2022-03-23)