

基于不平衡数据处理方法的丹红注射液上市后安全性监测和再评价研究^Δ

吴娅丽^{1*}, 吴东苑², 杨伟³, 张辉¹, 王晓艳¹, 陈小菲¹, 李伟霞^{1#}, 唐进法^{1#} (1. 河南中医药大学第一附属医院药学部, 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心, 河南省中药临床药理学中医药重点实验室, 郑州 450000; 2. 佛罗里达大学生物统计系, 美国佛罗里达盖斯维尔 FL 32611-4000; 3. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所大数据分析与应用技术国家工程实验室, 北京 100700)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)10-1233-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.10.018



摘要 目的:建立不平衡数据处理方法对丹红注射液(DHI)临床应用安全性进行再评价,预测临床不良反应发生因素,并为临床合理用药提供参考。方法:首先采用“多中心、大样本”医院集中监测法,收集2009年4月至2013年8月全国6个省内参与监测研究的37家综合性医院30888例临床使用DHI的住院患者,确定不良反应108例,发生率为3.5‰,属于不平衡数据;基于不平衡数据处理方法,构建重抽样-正则化法,对患者基本信息、患者症状、给药信息和联合用药等信息进行分析处理,确定不良反应相关因素。结果:基于所构建的不平衡数据处理方法,选取6种重抽样-正则化模型,发现随机欠采样和合成小类过采样组合(比例为3:3)的重抽样模式较优;以不少于3种模型选中作为筛选条件,共得到41个DHI不良反应相关变量;分析可知,女性、体重指数较小、具有过敏史的患者更易发生不良反应;首次使用DHI的患者更易发生不良反应,联合用药易引发不良反应,但与螺内酯、阿司匹林、盐酸氨溴索和盐酸贝那普利等联合应用或可缓解DHI致不良反应的发生。结论:本研究构建的重抽样-正则化法可用于处理DHI不良反应的不平衡数据,进而进行上市后安全性再评价及精确预测风险因素,指导临床合理用药及联合用药预警,但所构建的算法是否可用于其他中成药上市后再评价有待进一步研究。

关键词 丹红注射液;不平衡数据;临床用药;安全性评价;不良反应

Post-Marketing Safety Monitoring and Re-Evaluation of Danhong Injection Based on Unbalanced Data Processing Method^Δ

WU Yali¹, WU Dongyuan², YANG Wei³, ZHANG Hui¹, WANG Xiaoyan¹, CHEN Xiaofei¹, LI Weixia¹, TANG Jinfa¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Henan Province Engineering Research Center of Clinical Application, Evaluation And Transformation of Traditional Chinese Medicine, Henan Provincial Key Laboratory for Clinical Pharmacy of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China; 2. Dept. of Biostatistics, University of Florida, Gainesville, Florida, FL 32611-4000, USA; 3. National Engineering Laboratory of Big Data Analysis and Application Technology, Institute of Basic Research in Clinical Medicine China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish an unbalanced data processing method to re-evaluate the clinical application safety of Danhong injection (DHI), to predict the occurrence factors of clinical adverse drug reactions, so as to provide reference for the rational drug use in clinic. **METHODS:** Firstly, a “multi-center and large sample” hospital-based surveillance method was used to collect 30 888 inpatients who used DHI from Apr. 2009 to Aug. 2013 in 37 general hospitals in 6 provinces across China, and 108 adverse drug reaction cases were identified, with an incidence of 3.5‰, which belonged to unbalanced data. Based on the unbalanced data processing method, the resampling-regularization method was constructed to analyze and process patients’ basic information, symptoms, drug administration and drug combination to determine the factors associated with adverse drug reactions. **RESULTS:** Based

Δ 基金项目:河南省中医药科学研究专项项目(No. 20-21ZY2102);河南省中医药科学研究专项重点课题(No. 20-21ZY1001);河南省中医药拔尖人才培养项目(豫中医科教[2018]35号)

* 主管药师,博士。研究方向:中药新剂型与新技术、中药合理用药。E-mail:wuyali1993@163.com

通信作者1:主任药师,博士。研究方向:中药配伍物质基础和作用及合理应用。E-mail:a0519@163.com

通信作者2:副主任药师,博士。研究方向:中药合理用药。E-mail:liweixia01@126.com

on the constructed unbalanced data processing method, six resampling-regularization models were selected, and the combination of random under-sampling and synthetic minority over-sampling technique (in the ratio of 3:3) was found to be a better resampling model. A total of 41 DHI adverse drug reaction-related variables were obtained by using no less than three model selections as screening conditions. Analysis showed that women, patients with a lower body mass index and with a history of allergies were more likely to have adverse drug reactions. Patients using DHI for the first time were more likely to have adverse drug reactions, and drug combination was prone to cause adverse drug reactions, yet the combination with spironolactone, aspirin, ambroxol hydrochloride and benazepril hydrochloride might alleviate the occurrence of adverse drug reactions caused by DHI. CONCLUSIONS: The constructed resampling-regularization strategy can be used to deal with the unbalanced data of adverse drug reactions caused by DHI, and then perform post-marketing safety re-evaluation and accurate prediction of risk factors to guide rational clinical use and drug combination warning, yet whether the constructed algorithm can be used for post-marketing re-evaluation of other proprietary Chinese medicines needs further study.

KEYWORDS Danhong injection; Unbalanced data; Clinical drug use; Safety evaluation; Adverse reactions

中药注射剂具有起效快、作用迅速等特点,在急症治疗方面发挥着至关重要的作用^[1]。随着中药注射剂临床应用日益广泛,其不良反应报道也不断增多。国家药品不良反应监测中心数据显示,2019年中药不良反应/事件报告中,注射给药占45.5%^[2]。业内外对中药注射剂的安全性倍加关注,并开展了一系列中药注射剂安全性再评价工作,如复方苦参注射液、疏血通注射液、血栓通注射液和丹红注射液等^[3-6]。丹红注射液(Danhong injection, DHI)为临床常用中药注射剂,具有活血化瘀、通脉舒络之功,在临床常被用于治疗心脑血管疾病。课题组前期采用集中监测法、病例回顾法、文献研究法和自发呈报法研究DHI的不良反应,发现集中监测法能客观反映真实世界情况,是安全性研究的适宜方法^[7];继而通过巢式病例对照法研究河南中医药大学第一附属医院参与集中监测的8452例住院患者,发现DHI致不良反应的发生与用药人群具有较强相关性^[8];进一步收集全国37家综合医院30888例使用DHI的病例进行前瞻性医院集中监测,确定不良反应108例,不良反应发生率为3.5%^[6]。故DHI的不良反应发生率相对较低,此类仅有极少数样本的数据称为不平衡数据,采用一般的分类学习算法较难精确预测其不良反应的发生^[9]。因此,本研究基于不平衡数据处理方法,建立重抽样-正则化法对来自37家医院集中监测的30888例病例数据进一步深度挖掘,以期对DHI的临床使用人群、给药方式、联合用药等方面的不良反应因素进行预警,更为准确地指导临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入标准:2009年4月至2013年8月全国6个省内参与监测研究的37家综合性医院所有使用DHI的住院患者。排除标准:剔除依从性较差及缺少用药监测信息患者。临床试验注册:本方案于2012年9月10日在中国临床试验注册中心进行国际注册(注册号:ChiCTR-OCS-12002523)。共纳入30888例患者,涉及57个科室(包括心血管内科、神经内科和脑病科等);年龄跨度为1个月至99岁,平均年龄为62岁;平均体重指数为24.37 kg/m²;15.94%的患者(4923例)有个人药物、食物等过敏史,其中4866例患者有怀疑过敏药物(包括青霉素类、磺胺类、头孢菌素类和氨基糖苷类抗菌药物以及中

成药等);0.86%的患者(265例)有个人过敏疾病史,其中湿疹和过敏性鼻炎居多;有中医辨证的患者中,痰瘀证、血瘀证居多;共有30810例患者纳入观察“是否首次使用丹红注射液”,其中51.57%的患者(15890例)为首次使用DHI。原始记录不良反应共132例,专家评审后确定不良反应108例,不良反应发生率为0.35%,数据呈现极度不平衡的特点。

1.2 方法

构建重抽样-正则化法,进一步深度挖掘DHI相关临床纳入病例,包括数据预处理与划分、数据重抽样、正则化、模型运行与评价。首先依据原始数据集比例^[9],将预处理后的数据随机分为训练集(80%)和测试集(20%);为排除不平衡数据对预测精确度的影响,采用重抽样法重新平衡数据集,本研究采用过采样法[随机过采样(ROS)、合成小类过采样技术(SMOTE)]^[10]和欠采样法[随机欠采样(RUS)、基于聚类算法欠采样(SBC)]^[11]相组合的研究方法,采用Lasso^[12]和Group Lasso^[13]进行数据正则化处理,同时采用基于树的模型(决策树、随机森林和XGBoost)进行算法层面处理予以对比;采用灵敏度、精确度和受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评价所构建方法对DHI的不良反应不平衡数据的表现。

2 结果

2.1 DHI的不良反应数据分析

临床安全集中监测所收集的108例DHI致不良反应患者中,平均年龄为60岁,女性居多,41.67%的患者有过敏史,个人过敏疾病史以湿疹居多(占50%);59.26%的患者进行了中医辨证,以痰瘀证、血瘀证居多,见表1。多为轻度(73例,占67.59%)和中度(28例,占25.93%)不良反应;26.85%的患者(29例)无需处理即可转归,50.00%的患者(54例)需做停药处理,19.44%的患者(21例)需做对症处理;且不良反应对原患疾病的影响多不明显(104例,占96.30%);血常规、尿常规等实验室检查指标多与不良反应无关(>94%)。108例不良反应多为A类反应(毒副作用,60例,占55.56%)和B类反应(过敏反应,26例,占24.07%);多表现于皮肤损伤(47例,占43.52%)、中枢及外周神经系统损伤(34例,占31.48%)和心外血管损伤(25例,占23.15%);临床症状多为皮肤瘙痒及皮

疹(42例,占38.89%)、头晕头痛(33例,占30.56%)、浅表性静脉炎(12例,占11.11%)、心悸(10例,占9.26%)等;97.22%出现不良反应的患者(105例)存在联合用药情况,多为1~5种(60例,占55.56%)。

2.2 重抽样-正则化法对不平衡数据的处理

DHI的不良反应发生概率截取值设为0.5,灵敏度和专属性设为0.8,选择模型见表2。本研究选取6种重抽样-正则化模型,并与基于树的模型对比,可知正则化处理方法(Lasso和Group Lasso)与基于树的模型相当;尽管其他数据处理组合模式效果尚可,但大多数情况下,RUS和SMOTE组合(比例为3:3)的重抽样模式优于其他模式。将6种正则化法处理所得DHI的不良反应风险因素用于进一步分析,以不少于3种模型选中作为筛选条件,经筛选,共得到41个变量,见表3。由分析结果可知,所筛选的41个变量可分为4类,即患者基本信息、患者症状、给药条件和联合用药。采用6种不同算法分析变量,所得结果为正,表明该变量促进不良反应发生。分析患者信息可知,女性,体重指数较小,有个人药物、食物过敏史,有湿疹个人过敏史以及有中成药过敏史的患者更易发生不良反应;分析患者症状可知,亚急性甲状腺炎、其他明示的关节炎和其他未明示的肺病患者更易发生不良反应;首次使用DHI的患者更易发生不良反应,故临床针对以上人群使用DHI时应注意。临床给药过程中,10%葡萄糖为溶剂较适宜,静脉滴注速度>60滴/min更易引发不良反应;联合用药易引发不良反应,但与螺内酯、阿司匹林、盐酸氨溴索和盐酸贝那普利等联合应用或可缓解DHI致不良反应的发生。

表1 全数据及不良反应统计结果对比

Tab 1 Comparison of statistical results of total data and adverse drug reactions data

项目	内容	全数据统计		不良反应统计(n=108)	
		病例数	占比/%*	病例数	占比/%*
性别	男性	16 883	54.66	37	34.26
	女性	14 004	45.34	71	65.74
有个人药物、食物等过敏史		4 923	15.94	37	34.26
	有家属过敏史	97	0.31	2	1.85
有个人过敏疾病史		265	0.86	6	5.56
	湿疹	100	37.74	3	50.00
中医辨证	过敏性鼻炎	55	20.75	1	16.67
		12 323	40.68	64	59.26
首次使用DHI	痰瘀证	8 108	67.30	46	73.02
	血瘀证	4 467	37.08	35	55.56
存在临床联合用药		15 890	51.57	72	66.67
		30 639	99.21	105	97.22

注:“*”占比依据对应项目的纳入观察数据计算得出;“性别”项下共纳入观察数据30 887例,“中医辨证”项下共纳入观察数据30 294例,其中明确记录中医证候的共纳入观察数据12 047例,“是否首次使用丹红注射液”项下共纳入观察数据30 810例,“联合用药”项下共纳入观察数据30 883例;不良反应统计中,“是否中医辨证”项下具有中医证候的患者共64例,其中明确记录中医证候的共纳入观察数据63例

Note:“*”, the proportion is calculated based on the included observation data of the corresponding project; A total of 30 887 cases of observation data were included under the item of “gender”, 30 294 cases of observation data were included under the item of “syndrome differentiation of traditional Chinese medicine”, of which 12 047 cases of observation data were explicitly recorded under the item of “whether to use Danhong injection for the first time”, 30 810 cases of observation data were included under the item of “whether to use Danhong injection for the first time”, and 30 883 cases of observation data were included under the item of “combined drug use”; In the statistics of adverse reactions, there were 64 patients with traditional Chinese medicine syndrome differentiation under the item of “whether traditional Chinese medicine syndrome differentiation”, of which 63 cases were included in the observation data with traditional Chinese medicine syndrome clearly recorded

表2 各算法分类结果比较

Tab 2 Comparison of classification results of each algorithm

模型	重抽样(比例)	准确度	灵敏度	专属性	AUC	时间
Lasso	RUS+SMOTE(2:2)	0.830 229	0.857 143	0.830 135	0.906 152	0.556 552
Lasso	RUS+SMOTE(3:3)	0.835 384	0.809 524	0.835 475	0.868 307	1.778 327
Group Lasso	RUS+ROS(2:2)	0.857 167	0.809 524	0.857 334	0.901 715	1.614 867
Group Lasso	RUS+SMOTE(2:2)	0.848 520	0.857 143	0.848 490	0.916 267	1.610 809
Group Lasso	RUS+SMOTE(3:3)	0.860 991	0.809 524	0.861 171	0.901 298	19.540 540
Group Lasso	SBC+ROS(4:4)	0.833 222	0.857 143	0.833 139	0.910 713	21.227 830
决策树	RUS+ROS(3:3)	0.808 281	0.809 524	0.808 276	0.824 017	0.431 957
决策树	RUS+SMOTE(3:3)	0.801 962	0.809 524	0.801 936	0.817 879	0.376 025
决策树	SBC+ROS(4:4)	0.870 801	0.809 524	0.871 016	0.907 364	0.481 749
随机森林	SBC+ROS(2:2)	0.817 592	0.809 524	0.817 621	0.878 481	0.957 671
XGBoost	RUS+SMOTE(3:3)	0.858 663	0.809 524	0.858 835	0.874 338	85.834 010

3 讨论

我国健康体系同时包含中医药监测和西医药监测,迄今为止,二者共享相同的自发呈报系统,但中药的特异性和风险因素影响了中医药的安全性,且影响其安全预警^[14]。课题组前期采用集中监测法收集30 888例使用DHI患者的真实世界数据,发现不良反应108例;本研究构建重抽样-正则化法对此类不平衡数据进行处理,以期精确预测DHI的不良反应,对其临床风险因素提出预警。

本研究所构建的6种正则化处理方法可用于预测DHI致不良反应的临床风险因素,共筛选出41种变量,涉及患者基本信息、患者症状、给药条件和联合用药,为DHI临床适用人群及给药条件提出预警。通过分析集中监测数据及所筛选的变量,发现DHI具有联合用药现象,联合使用的西药中,阿司匹林的使用率最高(36.3%),其次为阿托伐他汀钙、门冬氨酸钾镁和胰岛素等,联合使用的中成药中,使用率最高的为参麦注

射液(2.8%),其次为镇心痛口服液、麝香保心丸和稳心颗粒等;本研究中发现,螺内酯、阿司匹林、盐酸氨溴索和盐酸贝那普利等联合应用或可缓解DHI致不良反应的发生,门冬氨酸钾镁、硫酸氨基葡萄糖和盐酸氨基葡萄糖、苯巴比妥以及丁酸氢化可的松等联合应用或可加重DHI致不良反应的发生。

阿司匹林与DHI临床联合应用频率较高,有研究报道,二者间存在药物相互作用,DHI可通过促进胃黏液分泌、降低胃蛋白酶活性、降低活性氧簇水平而减轻阿司匹林所致胃黏膜损伤,并通过抑制有机阴离子转运体以减少水杨酸的肾脏排泄,增强阿司匹林的抗血小板聚集作用,改善阿司匹林抵抗,但对DHI主要丹酚酸类成分的代谢动力学无显著影响^[15-16]。β受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂是治疗慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)的“金三角”^[17]。螺内酯为一种醛固酮拮抗剂,盐酸贝那普利可抑制血管紧张素转换酶,但二者治疗CHF的临床使用效果不理想,DHI辅助螺

表3 重抽样-正则化法筛选所得DHI的不良反应变量

Tab 3 Screened adverse drug reaction variables of DHI by resampling-regularization method

变量	描述	算法						计数
		A	B	C	D	E	F	
患者基本信息	性别	0.699	0.674	0.312	0.000	0.406	0.737	5
	体重指数	-0.033	-0.306	-0.085	-0.009	0.000	-0.398	5
	是否有个人药物食物过敏史	0.049	0.017	0.160	0.060	0.000	0.000	4
	过敏史:中成药	0.149	0.931	0.474	0.239	0.000	1.166	5
患者症状	过敏史:湿疹	0.000	0.000	0.439	1.189	0.000	0.610	3
	不明是否瘀证	-0.486	-0.283	0.000	-0.180	-0.238	-0.276	5
	不是瘀证	-0.448	-0.309	0.000	-0.139	0.000	0.000	3
	与药品说明书中证型不符	-0.506	-0.736	-0.155	0.000	0.000	-1.051	4
	高血压	-0.822	-0.670	-0.867	-0.215	0.000	-0.810	5
	未明示的糖尿病	-0.177	-0.686	0.000	-0.004	0.000	-0.931	4
	亚急性甲状腺炎	0.365	0.072	2.009	0.015	0.000	0.459	5
	其他明示的关节炎	1.102	1.106	0.382	0.000	0.000	0.000	4
	其他未明示的肺病	0.550	0.000	0.997	0.000	0.000	0.270	3
	给药信息	溶剂:10%葡萄糖	0.000	-0.153	0.000	-0.058	0.000	-0.825
单次给药量为10~20 mL		0.267	0.544	0.000	0.000	0.000	0.781	3
末次静脉滴注速度为20~40滴/min		-0.993	-0.846	-0.568	0.181	0.000	-0.644	5
末次静脉滴注速度>40~60滴/min		-0.197	-0.210	-0.139	0.209	0.000	0.000	4
末次静脉滴注速度>60滴/min		0.439	0.382	0.305	0.364	0.537	0.830	6
是否首次使用DHI		0.356	0.465	0.000	0.119	0.059	0.484	5
用药次数为2~3次		-0.233	-0.123	-0.526	-0.748	0.412	0.308	6
用药次数为4~7次		-1.636	-1.817	-1.782	-1.960	0.000	-1.241	5
用药次数>7次		-2.696	-2.638	-3.341	-2.729	-1.488	-2.529	6
联合用药		联合用药1~4种	0.094	1.156	0.000	0.000	0.167	1.305
	螺内酯	-0.788	-0.355	-1.107	-0.765	0.000	-0.191	5
	阿司匹林	-0.234	-0.334	0.000	-0.897	-0.068	-0.228	5
	盐酸氨溴索	-0.273	-0.307	-0.012	0.000	0.000	-0.288	4
	盐酸贝那普利	-0.088	-0.186	-0.326	0.000	0.000	-0.156	4
	氨曲南	-0.043	-0.268	-0.253	0.000	0.000	-0.471	4
	阿托伐他汀钙	-0.273	0.000	-0.053	-0.023	0.000	0.000	3
	门冬胰岛素	-0.218	-0.286	0.000	0.000	0.000	-0.174	3
	谷胱甘肽	-0.073	-0.248	0.000	0.000	0.000	-0.738	3
	门冬氨酸钾镁	0.215	0.259	0.871	0.257	0.000	0.490	5
	硫酸/盐酸氨基葡萄糖	0.747	0.230	2.789	1.611	0.000	0.156	5
	苯巴比妥	2.416	1.880	2.578	2.301	0.000	0.096	5
	丁酸氢化可的松	2.211	2.412	3.124	1.624	0.000	3.170	5
	盐酸咪达普利	1.283	2.310	0.904	0.000	0.000	3.451	4
	盐酸苯海拉明	1.634	0.000	2.647	1.834	0.000	1.007	4
	消栓胶囊	1.792	2.122	1.165	0.000	0.000	2.542	4
	胸腺肽	0.459	0.000	1.711	1.174	0.000	0.000	3
盐酸美西律	0.008	0.828	0.000	0.000	0.000	1.299	3	
茶苯海明	0.000	0.692	0.000	0.473	0.000	0.894	3	

注:算法A-F分别表示Group Lasso-RUS+SMOTE(2:2)、Group Lasso-RUS+SMOTE(3:3)、Group Lasso-RUS+ROS(2:2)、Group Lasso-ROS+SBC(4:4)、Lasso-RUS+SMOTE(2:2)和Lasso-RUS+SMOTE(3:3);性别变量默认值为男性,数字变量默认值为最小值

Note:the algorithm A-F represents Group Lasso-RUS+SMOTE(2:2), Group Lasso-RUS+SMOTE(3:3), Group Lasso-RUS+ROS(2:2), Group Lasso-ROS+SBC(4:4), Lasso-RUS+SMOTE(2:2), and Lasso-RUS+SMOTE(3:3) in order; the default value of gender variable is male, and the default value of digital variable is minimum

内酯、盐酸贝那普利治疗CHF的疗效较好、安全性好,DHI辅助螺内酯可使脑钠肽前体、左心室舒张末期左心室收缩末期左心室射血分数等指标显著改善;DHI辅助盐酸贝那普利或可通过下调转化生长因子 $\beta 1$ 和高迁移率族蛋白B1水平改善患者心功能和生活质量,且联合用药能有效缓解高血压肾损害患者的肾功能损伤^[18-20]。DHI联合阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛^[21]、糖尿病合并脑梗死^[22]、腔隙性脑梗死^[23]等均有较好疗效;且与单用阿托伐他汀钙相比,联合用药的不良反应发生率降低^[23]。门冬氨酸钾镁为临床常用的电解质补充剂,其与丹参酚酸类药物配伍使用时可使浅棕色颜色加深甚至产生铁锈色絮状沉淀,故其与DHI配伍使用时应予以重视,推荐使用0.9%氯化钠注射液为溶剂且在配置后4h内使用^[24-25]。丁酸氢化可的松、盐酸苯海拉明和茶苯海明通常被用于治疗过敏,DHI与上述药物联合应用或可产生不良反应,可能与有过敏史人群更易发生不良反应有关。

综上所述,本研究所构建的重抽样-正则化法可用于处理DHI不良反应的不平衡数据,进而进行上市后安全性再评价及精确预测风险因素,指导临床合理用药及联合用药预警,但DHI的药物相互作用有待进一步研究确证,且所构建的算法是否可用于其他中成药上市后再评价有待进一步研究。

参考文献

- [1] 张晓兰,李瑛,尹爱群.中药注射剂稳定性研究进展[J].广州中医药大学学报,2020,37(7):1417-1420.
- [2] 国家药品不良反应监测中心.关于发布国家药品不良反应监测年度报告(2019年)的通告[EB/OL].(2020-04-20)[2022-03-29].https://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_sjbg/202004/t20200420_47318.html.
- [3] 王培,王丽娟,付强,等.复方苦参注射液临床使用合理性与安全性再评价研究[J].中国合理用药探索,2018,15(8):1-4.

(下转第1243页)