

克林霉素致伪膜性结肠炎的研究进展

赵程程*, 闫素英*(首都医科大学宣武医院药剂科, 北京 100053)

中图分类号 R978.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)36-3451-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.36.33

摘要 目的:为提高克林霉素临床应用的安全性提供参考。方法:查阅近年国内、外相关文献,对克林霉素致伪膜性结肠炎的流行病学研究、发病机制、临床表现及诊断、治疗及预防等进行综述。结果与结论:多数抗菌药物可引起伪膜性结肠炎,以克林霉素发生率较高。克林霉素主要在肝内代谢,经胆汁和粪便排出,肠道敏感菌可能受其抑制而发生菌群失调,迅速繁殖的难辨梭状芽孢杆菌产生大量的外毒素,引起黏膜坏死、渗出性炎症伴假膜形成。其主要治疗措施包括停药、对症及常规治疗、服用微生物生态制剂等。接触此病患者或可能带菌者时,应做好防护措施。

关键词 克林霉素;伪膜性结肠炎;难辨梭状芽孢杆菌;研究进展

克林霉素(Clindamycin)是以氯离子取代林可胺类抗菌药物林可霉素分子中第7位的羟基而得到的半合成衍生物^[1]。该药主要作用于敏感菌核糖体50S亚基,通过抑制肽链延长而抑制细菌细胞的蛋白质合成,对革兰阳性菌(如链球菌以及对甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌)和各类厌氧菌具有强大的抗菌活性。近年来,由于具备抗菌谱较广、不需做皮肤试验等优势,克林霉素逐渐成为抗革兰阳性菌和厌氧菌感染的一线用药。该药主要在肝内代谢,经胆汁和粪便排出,静脉给药胆汁中浓度约为血浓度的2~3倍^[2]。

伪膜性结肠炎(Pseudomembranous colitis, PMC),又称为抗生素相关性腹泻(Antibiotic associated diarrhea, AAD),是一种发生在结肠的急性纤维素渗出性炎症性病变,特点是结肠黏膜上黄白色斑块或广泛的伪膜形成,临床主要表现为腹痛、腹泻、发热、低蛋白血症及电解质紊乱等。近100%的PMC是由于难辨梭状芽孢杆菌(*Clostridium difficile*, CD)的大量繁殖和产生毒素导致的^[3-4]。近年来,国内、外报道克林霉素致PMC的严重不良反应日益增多。PMC病情严重,处理不当可导致患者死亡。现就克林霉素致PMC的临床特点、发病机制和防治措施等进行综述,以提高其临床应用的安全性。

1 克林霉素致PMC的发生率和流行病学研究

PMC于1883年由Finny首先提出,但直到1978年才首次被确认CD是PMC的主要致病菌。2000年之前,有关PMC的流行病学研究报道较少;2001年后,随着CD高毒力菌株的出现(B1/NAP1/027/毒素Ⅲ型),有关PMC的研究越来越受到重视。美国近年来的研究^[5-6]显示,在35个州的1000家医院,1993—2004年PMC的发病率从261/10万上升到546/10万,病死率在此期间也上升了4倍多。到2007年4月,在美国一些州还出现了PMC的暴发流行,对分离得到的187株CD进行分析,结果显示该菌株为具有很强毒力的NAP1,同时该菌株对氟喹诺酮类药物的耐药性也有所增强^[7]。来自英国的一项调查研究^[8]显示,PMC的患病例数从1990年的1100例上升到2006年的55635例(相当于2.45/1000),死亡率也随之增加,2007年因患PMC而死亡的人数较2006年上升了28%,该数字相当于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MASA)导致死亡人数的5倍以上,而这一现象到2008年有所下降。同样,西班牙的一项调查研究^[9]显示,该国PMC的发病率从1999年的3.92/1000上升到2007年的12.2/1000,病死率也随之上升。

Ratnayake L等^[10]对某医院的血管外科病房PMC的小范围

其液相系统^[2]中有一个主峰峰形较好,通过紫外扫描并与盐酸异丙嗪对照品图谱比较,确定该主峰即为盐酸异丙嗪峰。故在此基础上通过调整流动相比,确定了“2.1”项下的流动相。同时,对比各种文献^[8-9],选定以盐酸异丙嗪的最大吸收波长254 nm为检测波长。在上述条件下,盐酸异丙嗪峰形好,保留时间合适,分离效果好。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.国家药品标准:化学药品地方标准上升国家标准:第十一册[S].2002:235.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:139-140.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年

版.北京:中国医药科技出版社,2010:702-703.

- [4] 谢强,宋新康,饶春意.HPLC法测定盐酸异丙嗪注射液含量[J].中国药品标准,2011,12(1):31.
- [5] 王璐.高效液相色谱法测定盐酸异丙嗪氯化铵糖浆中盐酸异丙嗪的含量[J].海峡药学,2012,24(3):68.
- [6] 王昕,赵喆.HPLC法测定复方降压片中利血平及盐酸异丙嗪的含量[J].中国药品标准,2005,6(2):13.
- [7] 刘芳.RP-HPLC法测定盐酸异丙嗪注射液中主药和有关物质的含量[J].中国药房,2010,21(17):1608.
- [8] 王玲娜,张晓璐,丁建.HPLC法对复方罗布麻片I中主要化学成分的检测[J].齐鲁药事,2011,30(2):83.
- [9] 谢秉湘,叶海燕.高效液相色谱法测定化痰平喘片中盐酸异丙嗪含量[J].海峡药学,2010,22(4):42.

(收稿日期:2013-04-01 修回日期:2013-07-25)

*药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:010-83198351

#通信作者:副主任药师,本科。研究方向:医院药学。电话:010-83198682。E-mail:Yansuying1@yahoo.cn

暴发流行进行了研究,结果显示患 PMC 的 9 例患者年龄为 38~90 岁,用药情况均为克林霉素联合环丙沙星。该研究者认为,此次小范围的暴发流行可能与致病菌孢子在克林霉素与环丙沙星联合用药的环境中交叉感染所致。

张维亚等^[1]对 320 例患者应用克林霉素的情况进行了密切观察,结果显示,临床出现腹泻 68 例,发生率 21.25%。根据 CD 感染的诊断标准判断,68 例腹泻患者中有 31 例系 CD 感染,感染率 9.68%,占腹泻发生例数的 45% 以上。CD 感染发生在用药后的 4~9 d,伴随发热、恶心、呕吐、纳差、腹胀、腹痛、腹泻、大便呈黏液脓血样等症状。

王奇志等^[2]通过对 MEDLINE 数据库检索国外有关林霉素的 722 例不良反应进行回顾性分析,发现经胃肠镜确诊为 PMC 的病例占 5.2%。封宇飞等^[3]通过对 1999—2000 年有关克林霉素致不良反应的有关文献进行统计、分析,发现克林霉素所致不良反应有 243 例,其中包括 PMC 等胃肠道不良反应 23 例,占总例数的 9.47%。

目前的研究发现,多数抗菌药物可引起 PMC,以克林霉素发生率较高。发生 PMC 的相对危险性与抗菌药物的使用频率、强度和使用时间有关,老年人比年轻人发病严重,且发生率和死亡率比年轻人高。PMC 还多见于患有严重原发病(恶性肿瘤、白血病等)者及行大手术者。

2 克林霉素致 PMC 的发病机制

将近 100% 的 PMC 的发生与 CD 有关。CD 是一种革兰阳性厌氧芽孢杆菌,于 1935 年被 Hall 等从新生儿的粪便中首次分离出来^[4]。在正常情况下,人体肠道有大量定植菌群,细菌间通过相互依赖和制约形成微生态平衡。但是,如果长期、大量使用抗菌药物,尤其是肝内代谢的克林霉素,肠道敏感菌受到抑制,而对其耐药的 CD 因失去了其他细菌的拮抗和制约而大量繁殖,于是发生菌群失调,迅速繁殖的 CD 产生大量的外毒素,从而引起黏膜坏死、渗出性炎症伴假膜形成。

目前,CD 引起 PMC 的机制已被证实是由于其产生的 A、B 两种毒素。毒素 A 具有肠毒素作用和弱细胞毒素作用,可导致明显的炎症和出血,其主要通过激活巨噬细胞、肥大细胞及中性粒细胞,释放强效的炎症递质因子,引起局部黏膜血管通透性增加,黏液分泌,炎性细胞浸润、出血及绒毛损害,甚至导致黏膜坏死。毒素 B 是一种毒性很强的细胞毒素,细胞毒性比毒素 A 大 1 000 倍以上。以往的研究^[5]认为,A、B 两种毒素具有协同作用。毒素 B 在毒素 A 的基础上有可能直接到达肠壁肌层,作用于平滑肌产生细胞毒作用,损伤肠黏膜。Drudy D 等^[6]对 73 例住院 PMC 患者采用聚合酶链反应(PCR)扩增技术进行测定,结果显示 95% 的患者分离的 CD 菌株毒素 A 呈阴性而毒素 B 呈阳性,故应引起人们对于毒素 B 研究的重视。

3 克林霉素致 PMC 的临床表现及诊断

PMC 的发病在 50~59 岁的女性中较为多见,起病大多急骤,病型可分为轻、中、重型及暴发型^[5]。腹泻是该病的主要症状,多发生在应用克林霉素或林霉素的 4~10 d 内,或在停药后的 1~2 周内,或于手术后 5~20 d 内发生。腹泻程度和次数不一,轻者大便每日 2~3 次,可在停用该抗菌药物后缓解;重者大量腹泻,大便每日可多达 30 余次,有时可持续 4~5 周,腹泻物呈绿色海水样或黄色蛋花样稀便,少数病例可排出脱落的伪膜,血便少见。腹痛为较常见的症状,伴有腹胀、恶心、呕吐,以致可被误诊为急腹症等。该病的毒血症表现包括心动

过速、发热、谵妄以及定向障碍等,重者常发生低血压、休克、严重脱水、电解质失衡以及酸中毒、少尿甚至急性肾功能不全等^[7]。随着病情严重程度加重,患者体温增高,甚至高于 39℃,严重时患者可出现脱水、重度酸中毒,或出现中毒性休克、中毒性巨结肠等,外周血白细胞计数 $>15 \times 10^9/L$ 。

目前,临床上对于 PMC 较为可靠的诊断方法主要包括粪便厌氧菌培养和毒素测定^[8],但该方法培养条件要求较高,结果报告不及时,故国内尚未常规开展。所以,通常对于 PMC 的正确诊断主要依赖于病史、临床表现及肠镜下特征等。PMC 的组织学表现为肠内浅表隐窝与表浅上皮由于血管内皮的轻微损伤产生大量微小坏死灶,浅表上皮形成许多特征性点状炎性伪膜。其在肠镜下主要表现为倒灌型,可见红斑性黏膜面,覆盖有大量散在细小而隆起的圆形黄色乳酪样伪膜,类似口腔鹅口疮样病变,周边有红晕。重症患者伪膜可融合成不规则片状、地图样斑片状病变,甚至可覆盖整个黏膜,与典型缺血性结肠炎难以区分^[9]。李承恩等^[20]对 28 例住院 PMC 患者的其中 6 例行肠镜检查,均有特征性表现。且由于病灶部位常在直肠、乙状结肠,故肠镜进入 20~30 cm 即可确诊,无需行全结肠检查,较易操作。

4 克林霉素致 PMC 的治疗及预防

对于 PMC 确诊或高度疑诊患者要积极治疗,主要治疗措施包括:(1)立即停用抗菌药物,轻型患者在停药后可自行恢复。对原发病必须使用者,可选用针对性强的窄谱抗菌药物。联合用药时避免使用抗蠕动止泻药,如阿片类和洛哌丁胺等,以免影响毒素排出,加重不良反应^[21]。(2)对重症患者应加强支持疗法,纠正低清蛋白血症,纠正水、电解质、酸碱失衡,补充血容量、血浆,增强机体抵抗力,并应酌情给予肠外营养支持,上述措施有利于疾病的控制^[22]。(3)针对病因的常规治疗,如口服甲硝唑 200~250 mg,每日 4 次,需连续用药 7~14 d。对于重症频繁呕吐者可静脉给药,但疗效显著低于口服给药。针对甲硝唑治疗无效及病情严重者可口服万古霉素 125 mg,每日 4 次,服用 7~14 d。Freeman J 等^[23]应用克林霉素在体外三阶段恒温培育法模拟的人体肠道模型中以及在仓鼠肠道内诱导 CD 的大量繁殖,比较糖肽类抗菌药物雷莫拉宁与万古霉素的作用。两种实验模型的结果显示,雷莫拉宁与万古霉素均可清除因 CD 在肠道内大量繁殖生成的毒素,但雷莫拉宁可能较万古霉素更能有效地杀死 CD 的孢子,并防止孢子复燃,但仍需进一步研究。美国食品与药品管理局(FDA)于 2011 年 5 月 27 日批准 Optimer 公司生产的大环内酯类新药 Fidaxomicin^[24]用于治疗 PMC。相关研究^[25]显示,其针对 CD 感染比万古霉素更为有效。(4)服用微生态制剂,如培菲康(双歧杆菌三联活菌散)、整肠生(地衣芽孢杆菌活菌胶囊)等,有促进肠道正常菌群生长的作用,同时也有一定的治疗作用^[26]。但是,微生态制剂应与甲硝唑、万古霉素等分隔 2 h 服用,防止有益菌群被杀灭。虽然以上的治疗方案对 PMC 均有一定的疗效,但为保证患者能够及时得到治疗,Lungulescu OA 等^[27]利用回顾性队列研究对 CD 感染进行了严重程度分级,重度 CD 感染患者包括:需行结肠切除术、进入重症监护病房、住院日 >10 d 以及死亡患者。以下 4 个风险因素被确定为重度 CD 感染的高风险因素:恶性肿瘤病史、入院时白细胞计数 $>20 000/dl$ 、肌酐为基准值的 1.5 倍、血浆白蛋白 <3.0 mg/dl。

研究^[17]证实,有 20%~25% 的 PMC 患者在初治停药后的 1~

3周后易复发,原因可能为同一菌株或另一菌株CD感染,或结肠中残留孢子发芽繁殖,或重新启用该抗菌药物,而对于多数病例再次应用甲硝唑或万古霉素仍然有效。代天修^[28]应用大蒜辅以清热燥湿方剂治疗PMC,以1周为一疗程进行临床观察,有66.0%的病例大便恢复正常,57.4%的病例毒素A、B检测阴转;第3周内97.9%的病例临床症状消失,95.7%的病例毒素A、B检测阴转;连续观察1个月无复发。该治疗方法应引起临床的重视。针对PMC应合理选用抗菌药物,加强抗菌药物的监督管理,以窄谱、短程为宜。此外,接触该病的患者或可能带菌者时,应做好防护措施,接触后注意手部清洁,推荐使用以氯为主(或其他可杀灭芽孢的制剂)的清洁剂对PMC发生病区进行消毒,以消除环境中细菌来源及传播媒介^[29]。

5 结语

克林霉素因具有良好的抗菌效果,在临床上得到广泛应用。克林霉素主要的不良反应包括注射部位轻微疼痛、恶心、呕吐、过敏反应等,并具有较高的致PMC率,临床医师和药师在使用该药时必须根据患者的适应证和个体差异制订合理的给药方案。由于PMC的复发率较高,新的变异及耐药菌株不断出现,临床表现形式多样,故临床医师应提高对PMC的认识,以期做到对该病的早期诊断、早期治疗。美国生产的克林霉素制剂说明书中多处、多次强调克林霉素可能导致PMC,将此风险添加到黑框警示中,并分别针对医务人员和患者强调该风险,给出预防和治疗措施,而国内该药说明书对此安全信息描述甚为简略,故修订其说明书也是药品风险控制的方法之一^[30]。

参考文献

[1] 夏万东,李少华.林可酰胺类抗生素研究进展[J].江西医学院学报,2005,45(5):183.

[2] 戴自英.实用抗感染治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2004:89,278.

[3] Kelly CP, LaMont JT. Clostridium difficile infection[J]. *Annu Rev Med*, 1998,49(1):375.

[4] Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, et al. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrheadue to Clostridium difficile[J]. *Clin Infect Dis*, 2002,34(3):346.

[5] McDonald LC, Owings M, Jernigan DB, et al. Clostridium difficile infection in patients discharged from US short stay hospitals, 1996-2003[J]. *Emerg Infect Dis*, 2006,12(3):409.

[6] Ricciardi R, Rothenberger DA, Madoff RD, et al. Increasing prevalence and severity of Clostridium difficile colitis in hospitalized patients in the United States[J]. *Arch Surg*, 2007,142(7):624.

[7] Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe [J]. *Lancet*, 2005,366(9491):1079.

[8] Kuehne SA, Cartman ST, Heap JT, et al. The role of toxin A and toxin B in Clostridium difficile infection[J]. *Nature*, 2010,467(7316):711.

[9] Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, et al. In-

creasing rates in Clostridium difficile infection (CDI) among hospitalised patients, Spain 1999-2007[J]. *Euro Surveill*, 2008,13(31):18943.

[10] Ratnayake L, McEwen J, Henderson N, et al. Control of an outbreak of diarrhoea in a vascular surgery unit caused by a high-level clindamycin-resistant Clostridium difficile PCR ribotype 106[J]. *J Hosp Infect*, 2011,79(3):242.

[11] 张维亚,张瑞.克林霉素毒副作用与艰难梭状芽孢杆菌的关系[J].中国实用医药,2009,4(30):131.

[12] 王奇志,杜文民,徐建龙.林可霉素不良反应的回顾性分析[J].中国新药与临床杂志,2003,22(9):571.

[13] 封宇飞,乔彦.克林霉素不良反应文献分析[J].药物流行病学杂志,2011,20(5):260.

[14] Han IC, O'Toole E. Intestinal flora in new-born infants with description of a new pathogenic anerobe: Bacillus difficilis[J]. *Am J Dis Child*, 1935,49(2):390.

[15] 李岩.抗生素相关性腹泻[J].中国实用内科杂志,2007,27(13):1012.

[16] Drudy D, Harnedy N, Fanning S, et al. Emergence and control of fluoroquinolone-resistant, toxin A-negative, toxin B-positive Clostridium difficile[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2007,28(8):932.

[17] Bartlett JG. Antibiotic-associated diarrhea[J]. *N Engl J Med*, 2002,34(6):334.

[18] Barreiro PM, Pintor E, Rosario Burón M, et al. Darrhea associated with Clostridium difficle. One-year retrospective study at a tertiary hospital[J]. *Enferm Infecc Microbiol-lin*, 1998,16(8):359.

[19] 郑家驹,周春立.伪膜性结肠炎的内镜、组织学特点及其治疗[J].中华消化内镜杂志,2007,24(3):226.

[20] 李承恩,欧希龙,贺永军.28例伪膜性结肠炎临床分析[J].东南大学学报:医学版,2011,30(6):921.

[21] 张宪安.实用药源病学[M].北京:中国医药科技出版社,1998:226.

[22] 高媛,秦军.艰难梭菌肠炎的诊疗进展[J].中国感染与化疗杂志,2009,9(2):158.

[23] Freeman J, Baines SD, Jabes D, et al. Comparison of the efficacy of ramoplanin and vancomycin in both in vitro and in vivo models of clindamycin-induced Clostridium difficile infection[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2005,56(4):717.

[24] Mullane KM, Miller HA, Weiss k, et al. Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for Clostridium difficile infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2011,53(5):440.

[25] Kee VR. Clostridium difficile infection in older adults: a review and update on its management[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012,10(1):14.

[26] 王文宴.地衣芽孢杆菌胶囊治疗抗生素相关性腹泻31例[J].实用医学杂志,1998,14(6):461.

[27] Lungulescu OA, Cao W, Gatskevich E, et al. CSI: a se-

高职药学专业开展处方调剂实训课程的探讨

陈立^{1*}, 陈宇星¹, 林桦²(1.福建医科大学省立临床医学院/福建省立医院, 福州 350001; 2.福建生物工程职业技术学院, 福州 350002)

中图分类号 R95 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)36-3454-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.36.34

摘要 目的:为提高高职药学专业学生的岗位能力和就业能力提供参考。方法:在高职药学专业中开展处方调剂实训课程,培养高职药学生收方、审方、调配、核对、发药以及指导患者用药的岗位技能。结果与结论:通过确定教学指导思想、设立教学目标、编订教材、实地参观、模拟药房教学等手段,学生对处方调剂的各环节有了深刻的认识,有助于促进学生岗位能力的培养,提升其就业竞争力。

关键词 实训;处方调剂;高职;药学;模拟药房

Development of Training Courses of Prescription Dispensing for Higher Vocational Pharmacy Major

CHEN Li¹, CHEN Yu-xing¹, LIN Hua²(1.Provincial Clinical College of Fujian Medical University/Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China; 2.Fujian Vocational College of Bio-engineering, Fuzhou 350002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To promote the culture of job skills, enhance employment power for the higher vocational pharmacy major student. METHODS: By means of developing training courses of prescription dispensing for higher vocational pharmacy major, the job skills of higher vocational pharmaceutical students were trained, including debiting, censoring, allocating, checking, dispensing and guiding the rational use of drugs in patients. RESULTS & CONCLUSIONS: The results showed that the training of prescription dispensing strengthens the cognition of the student to prescription dispensing so as to promote the culture of job skills and enhance employment power through confirming the guideline of teaching, establishing teaching purpose, compiling teaching material, conducting on-the-spot investigation and simulated pharmacy.

KEY WORDS Training; Prescription dispensing; Higher vocational; Pharmacy; Simulated pharmacy

高职药学教育目标是培养具有专业知识和较强实践能力的高级药学技能型人才。教育部曾明确提出,高等职业教育应以服务为宗旨,以就业为导向,走“产、学、研”结合的发展道路,为生产、建设、管理、服务一线培养“下得去、留得住、用得上”,实践能力强,具有良好职业道德的高技能人才。在教学工作中,应以加强人才培养的针对性、应用性、实践性为核心,以就业为导向,突出技能训练。而高职药学教育正是以技术型教育为主的一种教育体系,其目标是使学生获得从事药学行业所需的实际技能与知识,使其成为第一线的高级技术应用型和实用型人才^[1]。

处方调剂工作是医院药学部门日常工作的重要内容之一,是一项技术性、法规性和服务性很强的工作。其主要工作

是根据医师处方或科室请领单,按照配发程序,及时、准确地调配和分发药剂,调配处方必须严格按照处方调配操作规程,仔细审方,认真调配及复核,耐心向患者讲解药物用法、用量和注意事项^[2]。高职药学生在完成相关理论知识的学习后,必须通过药房调剂工作的实训,才能逐步达到理论与实践的统一,具备处方调剂的能力^[3]。近年来,福建省立医院(我院)药学部与福建生物工程职业技术学院合作,在该学院药学专业开展处方调剂实训课程,以促进学生岗位能力的培养,提高学生的就业能力^[4]。

1 教学指导思想

处方调剂实训课程以高职药学专业培养目标和处方调剂的实际需要为出发点,强化处方调剂的技能训练,培养高职药

verity index for Clostridium difficile infection at the time of admission[J]. *J Hosp Infect*, 2011, 79(2):151.

[28] 代天修.大蒜制剂配合清热燥湿方辅佐治疗伪膜性结肠炎疗效观察[J].*湖北中医学院学报*, 2010, 12(1):53.

[29] Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adu-

lts: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA)[J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2010, 31(5):431.

[30] 张俊,张黎明,朱兰.克林霉素磷酸酯注射液药品说明书所致用药风险定性评估[J].*药物流行病学杂志*, 2012, 21(3):105.

* 副主任药师,本科。研究方向:医院药学。电话:0591-88216354。E-mail:chenhuang459105@yeah.net

(收稿日期:2013-03-26 修回日期:2013-07-26)