

告;(7)药物再刺激反应。根据量表逐项评分,结果判断标准为:>8分为非常可能;6~8分为很可能;3~5分为可能;1~2分为不太可能;≤0分为无关。本组纳入的122例患者RUCAM评分均≥3分,其中评分为6~8分(很可能)者62例,3~5分(可能)者60例。

1.4 应用Maria标准评分系统进行量化评分

Maria标准评分^[7]内容包括:(1)用药与临床症状出现的时间关系(包括用药至症状出现或检查异常时间、从停药至症状出现时间、停药至检查正常时间);(2)除外其他原因;(3)肝外症状;(4)有意或无意再用药;(5)所用药物有肝损伤报告。评分判断标准为:>17分为确定,14~17分为可能性大,10~13分为有可能,6~9分为可能性小,<6分为除外。

1.5 应用DDW-J标准评分系统进行量化评分

DDW-J标准评分^[8]内容包括:(1)服药至发病时间(用药中发病、停药后发病);(2)停药后肝功能恢复情况;(3)继续用药或不明危险因素(饮酒或妊娠);(4)除药物以外原因;(5)药物既往肝损伤报道;(6)嗜酸性粒细胞百分比;(7)药物淋巴细胞刺激试验;(8)再用药反应。最后判断结果为:≤2分为可能性低,3~4分为有可能,>5分为可能性大。

1.6 统计学方法

应用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RUCAM与Maria标准评分系统的评分结果

对122例DILI患者分别应用RUCAM与Maria标准评分系统进行定量评分,结果均以5级表示,结果见表1。由表1可知,两种评分系统评分结果完全符合者有28例,相差1级有61例,相差2级有33例。

表1 RUCAM与Maria标准评分系统的应用评价结果(例)

Tab 1 Application evaluation results of RUCAM and Maria standard (case)

Maria评分	RUCAM评分					合计
	非常可能	很可能	可能	不太可能	无关	
确定	0	0	0	0	0	0
可能性大	0	0	0	0	0	0
有可能	0	30	28	0	0	58
可能性小	0	32	31	0	0	63
除外	0	0	1	0	0	1
合计	0	62	60	0	0	122

2.2 RUCAM与DDW-J标准评分系统的评分结果

122例DILI患者分别应用RUCAM及DDW-J标准评分系统进行定量评分,将RUCAM评分结果的“很可能”和“可能”合并为一级,“不太可能”和“无关”合并为一级后,两种评分结果均可以用3级表示,评价结果见表2。由表2可知,两种评分系统评分结果完全符合者有15例,相差1级有107例。

2.3 Maria标准与DDW-J标准评分系统比较

Maria标准与DDW-J标准评分系统评分结果比较见表3。由表3可知,Maria标准评分系统评分结果≥10分,判定为DILI者58例,而DDW-J标准评分系统评分结果>2分,判定为

DILI者120例。应用 χ^2 检验进行两者比较后,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 RUCAM与DDW-J标准评分系统的应用评价结果(例)

Tab 2 Application evaluation results of RUCAM sand DDW-J standard (case)

DDW-J评分	RUCAM评分			合计
	非常可能	很可能&可能	不太可能&无关	
可能性大	0	105	0	105
有可能	0	15	0	15
可能性小	0	2	0	2
合计	0	122	0	122

表3 Maria与DDW-J标准评分系统评分结果比较(例)

Tab 3 Results comparison of Maria and DDW-J standard (case)

DDW-J评分,分	Maria评分,分		合计
	<10	≥10	
≤2	2	0	2
>2	62	58	120
合计	64	58	122

Maria标准、DDW-J标准与RUCAM评分结果判定见表4。由表4可知,Maria标准评分与RUCAM均有58例(47.5%)判定为DILI,而DDW-J标准与RUCAM均有120例(98.4%)判定为DILI,故DDW-J标准较于Maria标准更接近RUCAM评分结果。

表4 Maria标准、DDW-J标准与RUCAM评分结果判定(例)

Tab 4 Judgment results of Maria, DDW-J standard and RUCAM (case)

DDW-J评分,分	Maria评分,分		DDW-J评分,分	
	<10	≥10	<2	≥2
≥3	64	58	2	120

3 讨论

随着卫生事业的发展及人们对自身健康的日益重视,每年均有大量新研发的药品及保健品上市,但伴随而来的由药物引起的肝损伤也呈逐年上升的趋势。在欧美等发达国家爆发性肝衰竭患者中,约50%是DILI^[9]。我国的临床研究也发现,住院肝损伤患者中约近10%的患者由药物所诱发^[9]。DILI不仅对人们的身心造成了严重的损害,也造成了社会大量财力和物力的浪费。如何早期诊断、早期发现DILI,防治肝损伤的发生和发展,一直是肝病专家研究的重点。

早在1988年,Danan G等^[10]就提出了《急性DILI欧洲共识会议诊断标准》,但由于其内容繁多,不易量化,评价标准不清晰,且操作复杂,使其在临床应用中受到一定的局限。此后,Danan G等^[6]和Tajiri K等^[6]又通过不断研究探索,于1993年在优化和改良原有诊断内容的基础上,再次提出了RUCAM评分系统。该评分系统包括用药史、肝功能变化情况、排除因素、是否有药物既往肝损伤报告、伴随用药情况、危险因素和再用药反应等7个方面,将判定结果分为“非常可能”、“很可能”、“可能”、“不太可能”、“无关”5个等级,使评价内容清晰易量化。1997年,Maria VA等^[7]在RUCAM评分系统基础上进行简化,提出了改良的Maria标准评分系统用于DILI的因果评价,

使其在临床操作中更为简单易行,但由于评分中没有考虑到肝损伤的类型,容易在诊断胆汁淤积型 DILI 时造成漏诊。2004 年消化疾病周(DDW)日本会议由于考虑到不同人种药物代谢酶的基因不同,药物代谢也不同,针对亚洲人群提出了新的 DILI 诊断标准,即 DDW-J 标准^[6]。但目前将其应用于中国人群 DILI 诊断的研究较少,该标准是否也适用于我国人群有待于进一步研究。

目前国内外学者均认为 RUCAM 评分系统在 DILI 的因果评价中具有较好的一致性^[11-13],我国在 2015 年中华医学会第十七次全国病毒性肝炎及肝病学术会议中发布的《药物性肝损伤诊治指南》中也将其推荐为诊断 DILI 的评分量表^[4]。本组研究的 122 例患者均已先经 RUCAM 评分系统进行评分,结果判断为可能有因果关系,即可诊断为 DILI。122 例患者经 DDW-J 标准评分系统进行评分,>5 分为可能性大者 105 例(86.1%),3~4 分有可能者 15 例(12.3%),即可诊断为 DILI 的有 120 例(98.3%);经 Maria 标准评分系统进行评分,10~13 分有可能者仅 58 例(47.5%),即可诊断为 DILI 的有 58 例(47.5%)。将 DDW-J 标准与 Maria 标准两种评分进行统计学比较后,提示 DDW-J 标准在 DILI 的诊断中要优于 Maria 标准,且与 RUCAM 评分系统的一致性高。Maria 标准的评价性能较差,考虑可能与以下三个方面有关:(1)Maria 标准中单独将肝外表现给予赋值,而皮疹、发热、关节炎、白细胞减少等多体现的是过敏反应,从而在一定程度上使具有肝细胞毒性反应及特异质反应的患者在评分中所获得的权重减小。临床上也发现,并不是大多数患者均具有典型的过敏性表现,本组 122 例患者中也仅有 53 例具有肝外表现。(2)Maria 标准中,用药与临床症状出现的时间在 4~56 d 可赋予高分,但 DDW-J 标准在 5~90 d 均可赋予高分,故一部分潜伏期长的患者应用 Maria 标准进行评分容易造成漏诊。本组有 39 例患者于用药 56 d 后发病,其中 20 例患者的 Maria 标准评分<10 分,被判定为“不能诊断 DILI”,而此 20 例经 DDW-J 标准评分仅有 1 例被判定为“不能诊断 DILI”。(3)Maria 标准在评分中没有考虑肝损伤的分型,另造成胆汁淤积型肝损伤的漏诊和误诊,如本组研究中漏诊了 13 例胆汁淤积型 DILI 的患者。

本组研究在应用 RUCAM、DDW-J 标准与 Maria 标准 3 种评分系统对 122 例药物性肝损伤患者进行诊断评价过程中,发现 DDW-J 标准相比较 RUCAM 评分系统虽然在量表中增加了药物淋巴细胞刺激试验及嗜酸性粒细胞百分比两个项目,同时在总分上也增加了 2 分,但判定为可能是 DILI 的判定点仍与 RUCAM 评分系统的判定点一致,均为 3 分,并没有随增加项目和分数而提高判定点。说明药物淋巴细胞刺激试验在 DDW-J 标准评分系统中并没有起到很重要的作用,在评分中也没有占据较高的比重,在一定程度上与 RUCAM 评分系统的评价效果相近,也可以应用于 DILI 诊断的因果评价。正如本研究所示,122 例患者均未行药物淋巴细胞刺激试验,但应用 DDW-J 标准进行评分的最终判定结果与 RUCAM 评分系统基本一致,DILI 的诊断率达到 98.3%。

综上所述,在 DILI 诊断的因果评价中,RUCAM 和 DDW-J 标准评分系统均优于 Maria 标准评分系统。DDW-J 标准评分系统也适用于中国人群,且与 RUCAM 评分系统在诊断 DILI 中的效果相近,但 DDW-J 标准内容相对复杂,且包括目前开展并不广泛、实验结果不稳定的药物淋巴细胞刺激试验。因此,笔者认为 RUCAM 评分系统仍是目前较为准确、可操作性高的 DILI 诊断评价系统。

参考文献

- [1] Devarbhavi H. An update on drug-induced liver injury[J]. *J Clin Ep Hepatol*, 2012, 2(3):247.
- [2] Miguel A, Azevedo LF, Araujo M, et al. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(11):1 139.
- [3] 杨蒙蒙,任静,衡宇,等.临床药师在预防和治疗药物性肝损伤中的作用探讨[J]. *中国药房*, 2015, 26(2):264.
- [4] 中华医学会肝脏病学分会药物性肝病学组. *药物性肝损伤诊疗指南*[S]. 上海:上海科学技术出版社, 2015:35.
- [5] Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs-I.A novel method based on the conclusions of international consensus meeting: application to drug-induced liver injuries[J]. *J Clinical Epidemiol*, 1993, 46(11):1 323.
- [6] Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(44):6 774.
- [7] Maria VA, Victorino RM. Development and validation of clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis[J]. *Hepatology*, 1997, 26(3):664.
- [8] 陈成伟. 药物性肝病发病机制及诊治[J]. *传染病信息*, 2007, 20(3):147.
- [9] 王凡,刘宾,李莉,等.急性药物性肝损伤的临床分析和治疗探索[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2007, 7(3):193.
- [10] Danan G. Causality assessment of drug-induced liver injury. Hepatology Working Group[J]. *J Hepatology*, 1988, 7(1):132.
- [11] 唐岸柳,沈守荣,贺达仁.药物性肝损伤的诊断思维[J]. *医学与哲学*, 2009, 30(11):63.
- [12] Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, et al. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7):950.
- [13] 许彪,何卫平,张爱民,等.两种国际诊断标准对 230 例药物性肝损伤诊断的比较[J]. *中华肝脏病杂志*, 2007, 15(12):926.

(收稿日期:2016-05-27 修回日期:2016-07-26)

(编辑:晏妮)

我院患儿使用热毒宁注射液致不良反应的影响因素分析^Δ

施长城^{1*}, 张鹏飞¹, 祁天寿^{2#}(1.扬州大学医学院附属医院/扬州市妇幼保健院药剂科, 江苏扬州 225002; 2.扬州大学医学院附属医院/扬州市妇幼保健院中医内科, 江苏扬州 225002)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3636-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.11

摘要 目的: 为患儿合理使用热毒宁注射液提供参考。方法: 收集我院儿科2014年11月—2015年10月使用热毒宁注射液患儿的临床信息, 以ADR为结局指标, 进行队列内病例对照研究, 采用二分类单因素及多因素Logistic回归和Cox回归拟合1:3匹配Logistic回归分析患儿使用热毒宁注射液致ADR的影响因素。结果: 9 187例使用热毒宁注射液的患儿, 平均年龄(4.21±2.63)岁, 共发生ADR 23例, 发生率为0.25%。其中, 皮疹21例(合并瘙痒9例); 有2例严重的ADR(包括四肢抽动、面色青紫、末梢凉、高热、腿痛1例, 手足冷、高热1例), 23例ADR经处理转归良好。基于我院的药物剂量与低浓度低滴速用法, 回归分析显示: 年龄、性别、药物剂量、溶剂量、浓度、滴速、患儿来源、联合用药、连续输注组数、输注顺序和连续用药天数等因素比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 使用热毒宁注射液ADR发生率, 1~<3岁患儿组为0.11%, 3~16岁患儿组为0.31%, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 热毒宁注射液ADR发生的原因可能有药物本身因素、错误的使用方法等。合理的药物用量、低浓度、低滴速、使用精密过滤装置输液器以及换药即换输液器是减少或避免ADR发生的防护措施。

关键词 热毒宁注射液; 不良反应; 队列内病例对照; 影响因素

Analysis of Influential Factors of ADR Induced by Reduning Injection in Pediatric Patients of Our Hospital

SHI Changcheng¹, ZHANG Pengfei¹, QI Tianshou²(1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Medical College of Yangzhou University/Yangzhou Maternal and Child Healthcare Hospital, Jiangsu Yangzhou 225002, China; 2. Dept. of TCM Internal Medicine, the Affiliated Hospital of Medical College of Yangzhou University/Yangzhou Maternal and Child Healthcare Hospital, Jiangsu Yangzhou 225002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the characteristics and influential factors of adverse drug reaction (ADR) induced by Reduning injection. METHODS: The clinical information of pediatric patients receiving Reduning injection were collected from pediatric department of our hospital during Nov. 2014-Oct. 2015. Using ADR as outcome indicators, case control in the queue design was conducted. The influential factors of ADR induced by Reduning injection were analyzed by using binary univariate and multivariate Logistic regression analysis, Cox regression fitted 1:3 matching Logistic regression analysis. RESULTS: Of 9 187 cases, the average age of children was (4.21±2.63) year-old; there were 23 ADR cases, with the incidence of 0.25%. There were 21 cases of rash (9 cases of combined pruritus) and 2 severe ADR cases (including 1 case of twitching limbs, blue complexion, peripheral cold, high fever, leg pain and 1 case of limbs cold and high fever); 23 cases of ADR symptoms finally disappeared after treated. Based on drug dose and usage of low concentrations and low drip rate in our hospital, regression analysis showed that age, sex, drug dose, solvent amount, concentration, drip rate, source of children, drug combination, the group number of daily continuous intravenous infusion, infusion order, the days of continuous medication and other factors were not statistically significant ($P>0.05$); the incidence of ADR induced by Reduning injection was 0.11% in the group of 1-3 years old children and was 0.31% in the group of 3-16 years old children. There was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The reasons for ADR induced by Reduning injection might be the drug itself, the wrong methods, etc. Reasonable drug dosage, low concentration, low drip rate, using sophisticated filters infusion device and changing infusion device while dressing can reduce the occurrence of ADR.

KEYWORDS Reduning injection; Adverse drug reaction; Case control in the queue; Influential factor

热毒宁注射液是我国自主研发的国家二类新药, 是第一个把中药指纹图谱列入质量标准的中药注射液, 全方由青蒿、金银花、栀子3味中药组成, 具有解热降温、抗病毒、抗菌、增强免疫等作用^[1], 临床常应用于治疗呼吸道感染、手足口病、小儿病毒性腹泻等。

本研究监测了我院2014年11月—2015年10月使用热毒

^Δ 基金项目: 扬州市科技指导性计划(临床药学)资助项目(No. YZCSYJJ410)

* 副主任药师。研究方向: 临床药学。电话: 0514-87937739。E-mail: scc6739@163.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 中医内科。电话: 0514-87937752。E-mail: yzqts@126.com

宁注射液的患儿, 旨在观察热毒宁注射液药品不良反应(ADR)的特征, 比较1~<3岁患儿组与3~16岁患儿组使用热毒宁注射液ADR发生情况的差异, 并分析发生原因。

1 资料与方法

1.1 资料来源

监测我院2014年11月—2015年10月使用热毒宁注射液的门诊及住院患儿共9 187例, 年龄1~16岁(我院规定1岁以下患儿禁止使用热毒宁注射液, 16岁以上患儿已经不在我院儿科就诊)。

1.2 方法

采取大样本、前瞻性、医院集中监测、队列内病例对照研究的方法。ADR判断标准参照《药品不良反应报告和监测管

理办法》^[2]和《常见严重药品不良反应技术规范及评价标准》^[3]。
1.2.1 ADR/药品不良事件(ADE)监测及评价 由临床医师/护士/药师在监测表中填写患儿治疗期间的一般情况。如果患儿在用药期间出现ADR/ADE则填写《热毒宁注射液不良反应/事件报告表》,并详细记录患儿的ADR/ADE的临床表现及怀疑药品的情况,同时,由药学、临床等专家组成的ADR/ADE评价小组进行评价。

ADR/ADE评价主要包括:①报告基本信息——ADR/ADE报告类型及类别;②患儿基本信息——患儿姓名、性别、民族、出生年月、年龄、体质量、原患疾病、既往ADR/ADE、家族ADR/ADE等;③相关重要信息——怀疑用药与合并用药信息,包括批准文号、通用名称、生产厂家、生产批号、用法用量、给药途径、用药起止时间、用药原因等;④ADR/ADE详细信息——ADR/ADE名称、发生时间、过程描述、结果、停药或者减量后是否消失或减轻、再次使用可疑药品后是否再次出现同样ADR/ADE、对原患疾病的影响等;⑤报告人信息及其他信息等。

1.2.2 数据录入 采用网上平台录入系统的方式,统一给处方医师发放用户名与密码,为了保证录入质量,采用单人录入双药师核对处方的形式,最后把实际处方作为监测表有效录入数据来源。

1.2.3 数据质量监控 制定监查及质量控制标准操作规范,对监测进行现场监查,以保证监测表填写内容能严格遵守方案;配备临床协调员定期检查数据质量与监测进度,并做好质量控制记录。收集监测表后,对监测表再次核对,删除重复,补充录入漏填部分,核对校正错误,以保证数据质量。

1.2.4 我院热毒宁注射液用法用量与说明书对照 我院热毒宁注射液用法用量与说明书对照见表1(注:说明书中年龄段间的上下界限含混不清,本文制表时保持原貌;我院用法用量6岁以上参照说明书低值;表中“滴药量比”指30 min滴药量最大值与最小值的比例倍数)。

表1 我院热毒宁注射液用法用量与说明书对照

Tab 1 Comparison of usage and dosage of Reduning injection in our hospital with the instructions

项目	1~<3岁		3~5岁		6~10岁		11~13岁		≥14岁	
	我院	说明书	我院	说明书	说明书	说明书	说明书	说明书	说明书	说明书
单次剂量,ml	6	无	10	10	10	15	20			
溶剂量,ml	100~150	无	100~150	50~100	100~200	200~250	250			
浓度,%	3.8~5.7	无	6.3~9.1	9.1~16.7	4.8~9.1	5.7~7.0	7.4			
滴速,滴/min	20~25	无	25~40	30~40	30~60	30~60	30~60			
30 min滴药量,ml	1.2~2.1	无	2.3~5.5	4.1~10.0	2.1~8.2	2.6~6.3	3.3~6.7			
滴药量比	1.84	无	2.33	2.44	3.82	2.47	2.03			

1.2.5 队列内病例对照研究匹配因素与方法 以纳入全部9187例患儿作为全队列,其中23例发生ADR的患儿,每例按照1:3匹配比例从队列中选取对照,共纳入69例患儿作为对照。选择对照人群采用的匹配因素有门诊或住院、年龄、性别、输注热毒宁注射液日期。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数和率表示,采用 χ^2 检验,进行基线分析。采用二分类单因素及多因素Logistic回归和Cox回归拟合1:3匹配Logistic回归分析,探讨引起ADR/ADE发生的影响因素。

2 结果

2.1 统计描述

共收集19792份资料,合并重复者,共纳入观察9187例

患儿,平均年龄(4.21 ± 2.63)岁,发生ADR 23例,发生率为0.25%。按照年龄分为两组:1~<3岁患儿组、3~16岁患儿组,两组患儿ADR发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.03$, $P>0.05$),具体见表2。

表2 热毒宁注射液ADR统计[例(%)]

Tab 2 ADR statistics of Reduning injection[case(%)]

组别	有不良反应	无不良反应	合计
1~<3岁患儿组	3(0.11)	2715(99.89)	2718(100)
3~16岁患儿组	20(0.31)	6449(99.69)	6469(100)

2.1.1 发生ADR患儿的一般情况 23例ADR均属首次报告,无跟踪报告,均为已知类型。其中,一般的ADR 21例,严重的ADR 2例;男性11例,女性12例;均为汉族;年龄21月~8岁,平均4.78岁,其中21月~<3岁3例,3~8岁20例;体质量10~30 kg,平均19.3 kg;原患疾病:急性支气管炎7例,急性喘息性支气管炎2例,支气管肺炎6例,上呼吸道感染2例,急性感染性咽炎、急性喉炎、急性扁桃体炎、疱疹性口膜炎、感染性发热和急性胃肠炎各1例;既往有青霉素过敏史2例,热毒宁ADR/ADE史1例;既往无ADR/ADE家族史。

2.1.2 ADR表现、处理与结局 ADR表现为皮疹21例(其中合并瘙痒9例),手足冷、高热1例,四肢抽动、面色青紫、末梢凉、高热、腿痛1例。

ADR出现时间最早者为开始输注热毒宁注射液2 min时,最晚为从首次输注起第3天;其中,2~30 min 6例,1 h左右6例,2 h左右4例,3 h左右3例,24 h左右2例,48 h以上2例。

ADR处理过程:23例患儿在发现ADR时都予停用热毒宁注射液处理;其中,8例同时给予药物处理,包括3例予地塞米松2~4 mg静脉注射,1例予地塞米松5 mg静脉滴注,1例予盐酸异丙嗪15 mg肌内注射,3例予氯雷他定糖浆3~5 ml口服。

处理后,23例患儿ADR症状均消失;皮疹或瘙痒均在24 h内消退,其中1 h内7例,2 h内4例,其余12例在24 h内。例如,1例3岁11月患儿患上呼吸道感染,静脉滴注热毒宁注射液20 min出现四肢抽动、面色青紫、末梢凉,立即停用并予以地塞米松3 mg静脉注射,测体温39.8℃,患儿诉腿痛,2 h后好转,最终ADR症状消失。又如,1例4岁1月患儿患支气管炎,静脉滴注热毒宁注射液10 min时出现手足冷,5 min后体温升至39.2℃,立即停用并予地塞米松5 mg静脉滴注,2 h后体温恢复至37.2℃;该例患儿28 d后,又因患支气管炎静脉滴注热毒宁注射液,15 min后出现面部瘙痒,立即停药观察,30 min后瘙痒开始缓解。

2.1.3 发生ADR患儿的用药信息 热毒宁注射液用法:单次剂量6~10 ml, qd,均采用5%葡萄糖注射液稀释,静脉滴注,平均单次剂量(8.13 ± 1.33)ml,按体质量计平均0.43 ml/kg。怀疑合并用药:ADR发生当天,连续输注1组1例,2组9例,3组12例,4组1例;在输注热毒宁注射液前输注其他药品19例,其中头孢类13例(包括头孢硫脒8例、头孢西丁2例、头孢美唑2例、头孢唑肟1例),阿莫西林钠克拉维酸钾5例,阿奇霉素1例,赖氨匹林3例(在头孢类药物后、热毒宁注射液前输注);在输注热毒宁后输注盐酸溴己新葡萄糖注射液13例。

2.2 队列内病例对照研究分析结果

2.2.1 发生ADR患儿与匹配患儿基线分析 对两组患儿基线数据进行比较,计数样本和计量样本各因素差异均无统计学意义($P>0.05$),具体见表3、表4(注:表4中第2~5列,“1”所在行表示有ADR组,“2”所在行表示无ADR组;表中第7~8列,“1”所在行表示假设方差相等,“2”所在行表示假设方差不相等)。

表3 计数样本组统计量与统计分析

Tab 3 Statistics and statistical analysis of count sample group

因素	分组	ADR,例		合计,例	χ^2	P
		有	无			
患儿来源	门诊	19	57	76	0.000	1.000
	住院	4	12	16		
性别	女	12	33	45	0.130	0.178
	男	11	36	47		
连续输注组数	1	1	0	1	7.487	0.058
	2	9	20	29		
	3	12	49	61		
	4	1	0	1		
联合用药	无	1	0	1	3.033	0.082
	有	22	69	91		

表4 计量样本组统计量与检验

Tab 4 Statistics and test of measurement sample group

因素	分组	例数	均值	标准差	P	t	95%CI
年龄,岁	1	23	4.78	1.83	0.72	0.14	-0.79~0.91
	2	69	4.72	1.77		0.13	-0.83~0.94
体质量,kg	1	23	19.24	5.28	0.77	0.19	-2.33~2.80
	2	69	19.00	5.39		0.19	-2.35~2.83
药物剂量,ml/d	1	23	8.13	1.33	0.46	0.58	-0.49~0.89
	2	69	7.93	1.48		0.62	-0.46~0.87
溶剂量,ml	1	23	117.39	35.70	0.64	0.00	-14.45~14.45
	2	69	117.39	28.21		0.00	-16.68~16.68
浓度,%	1	23	6.70	1.23	0.76	0.87	-0.003~0.008
	2	69	6.46	1.17		0.84	-0.003~0.008
滴速,滴/min	1	23	35.00	7.54	0.58	0.31	-2.91~4.00
	2	69	34.46	7.12		0.30	-3.09~4.17
药物剂量(按体质量计),ml/kg	1	23	0.44	0.09	0.82	0.26	-0.03~0.05
	2	69	0.44	0.08		0.25	-0.04~0.05

2.2.2 单因素 Logistic 回归分析结果 单因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄、性别、药物剂量、浓度、滴速、患儿来源、联合用药、连续输注组数、输注顺序和连续用药天数等因素,均无统计学意义($P>0.05$),不能纳入回归模型。具体见表5(注:表中全部 $P>0.05$,多分类变量按照哑变量处理时,结论相同)。

2.2.3 多因素 Logistic 回归分析结果 与单因素 Logistic 回归分析结果相同,上述各因素均无统计学意义($P>0.05$),不能纳入回归模型,具体见表5。

2.2.4 Cox 回归拟合 1:3 匹配 Logistic 回归分析结果 与单因素及多因素 Logistic 回归分析结果类似,各因素均无统计学意义($P>0.05$),具体见表5。

3 讨论

据热毒宁注射液说明书记载,ADR 仅与用药总量或者是否合并用药有关。依据本研究监测数据,回归分析显示:在按照我院用法用量时,年龄、性别、药物剂量、溶剂量、浓度、滴速、门诊或住院、联合用药、连续输注组数、输注顺序、连续用药天数等因素比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本文结论仅与说明书有两点不同,以下予以分析。

3.1 ADR 发生率与构成比

本研究共监测了 9 187 例使用热毒宁注射液的患儿,共发生 ADR 23 例,发生率为 0.25%,低于热毒宁注射液说明书记载的 0.38%,但两组数据比较,差异无统计学意义($\chi^2=2.85$, $P>0.05$)。

需要注意区分发生率与构成比的概念。有报道热毒宁注射液 ADR 特征为:“年龄以 9 岁以下婴幼儿及患儿为主”(占 87.50%)^[4]，“10 岁以下患儿发生热毒宁注射液不良反应的比

表5 单因素、多因素与 Cox 回归拟合 1:3 匹配 Logistic 回归分析

Tab 5 Logistic regression analysis of single factor, multifactor and cox regression fit 1:3 match

因素	单因素		多因素		Cox 回归拟合 1:3 匹配	
	回归系数	P	回归系数	P	回归系数	P
年龄	-0.019	0.891	0.177	0.604	-0.114	0.725
性别	-0.174	0.718	0.107	0.829	0.094	0.862
药物剂量	-0.100	0.556	0.652	0.316	-0.137	0.741
溶剂量	1.435	0.338	-0.044	0.207	0.007	0.760
浓度	-17.680	0.385	-112.069	0.178	0.203	0.746
滴速	-0.011	0.752	-0.016	0.841	0.024	0.774
患儿来源	0.000	1.000	0.000	1.000	0.009	0.978
联合用药	-22.346	1.000	22.378	1.000	-0.299	0.826
连续输注组数	0.532	0.245	0.532	0.248	0.222	0.716
输注顺序	-0.791	0.443	-0.792	0.437	-0.128	0.856
连续用药天数	6.102	0.090	26.651	0.999	-5.920	0.165

例占 72.3%”^[5],报道的数字都是构成比。有报道“0~12 岁年龄组患者发生 ADR 的几率高于其他年龄组”(所占比例为 82.97%)，“尤其是 6 岁以下患儿发生率更高”(所占比例为 69.23%)^[6];还有报道“10 岁以下患儿发生率较高”^[7];查看原文可知是混淆了发生率与构成比。查阅近 10 年国内相关报道,热毒宁 ADR 数据实际多是构成比。

3.2 ADR 与年龄

说明书记载了 11 707 例使用热毒宁注射液的观察数据,“14 岁以下患儿有 8 074 例,占 69%”,8 074 是患儿使用例数,69% 是患儿使用率。有报道显示,热毒宁注射液 ADR<10 岁年龄组占 37.93%,高于其他组,这与本组患儿较多、用药机会多有关,也与患儿生理代谢、排泄功能差异和对药物敏感性高有关^[8]。

热毒宁注射液说明书中没有记载 3 岁以下患儿 ADR 发生率以及用法用量。为此,本研究做了专题监测,数据表明:2 718 例 1~<3 岁患儿,发生 3 例(0.11%)ADR,与 6 469 例 3~16 岁患儿发生 20 例(0.31%)比较,ADR 发生率更低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

热毒宁注射液说明书中列出的三类使用禁忌者中,没有包括 3 岁以下患儿,但由于 3 岁以下患儿的生理特性,建议临床谨慎合理使用热毒宁注射液。

3.3 ADR 与性别

有报道热毒宁注射液 ADR “男女比例无显著差异”^[9],又有报道“男性略多于女性”^[10],这都是构成比数据,相关报道中没有基线分析资料,所以无法判断 ADR 性别发生率。

说明书记载了多中心(46 家医院)大样本(11 707 例)的数据,其中也无性别发生率的记载:纳入观察的“男性患者多于女性”(是构成比),不过回归分析并不提示性别差异是影响因素。本监测数据亦显示,热毒宁注射液 ADR 发生率无性别差异。

3.4 ADR 与药物用量、溶剂量和最高浓度

有报道显示,中、低浓度组不良反应发生率分别为 4.92% 和 4.55%,差异无统计学意义($P>0.05$),但均显著低于高浓度组的 16.22% ($P<0.05$)^[11]。由表 1 可以看出,在 3 岁以上 4 个不同年龄段,热毒宁注射液说明书中一次性最高用量依次为 10、10、15、20 ml,可是相应的溶剂最低用量依次为 50、100、200、250 ml,由此折算出相应最高浓度依次为 16.7%、9.1%、7.0%、7.4%,3~5 岁与 6~10 岁年龄段热毒宁注射液浓度为最高及次高,11~13 岁及 ≥14 岁年龄段热毒宁浓度反而为最低及次低。

3.5 我院热毒宁注射液用法用量与说明书比较

一般认为热毒宁注射液“滴速不宜过快”^[12]。由表1可知,说明书中4个年龄段最高滴速依次为40、60、60、60滴/min,最高滴速结合最高浓度测算为30 min热毒宁最高滴入量,依次为10.00、8.18、6.28、6.67 ml,可见3~5岁与6~10岁年龄段为最高及次高。测算说明书最低滴速与最低浓度,3~5岁年龄段的30 min最低滴药量为4.09 ml,高于其他所有年龄段的相应最低滴入量。

根据表1,我院规定的用法与用量相对合理,综合单次剂量、溶剂量、浓度、滴速等,测算成30 min热毒宁最高滴入量,说明书中4个年龄段依次为5.46、8.18、6.28、6.67 ml,不过我院实际是按照最低浓度与最低滴速实施,折算成30 min滴入量依次为1.15(1~<3岁)、2.34、2.14、2.55、3.33 ml,序列比较合理。

说明书溶剂量规定的缺陷带来了浓度以及30 min滴入量的巨大差异。表1中显示:3~5岁年龄段,说明书的最高量与我院的最低量相比,达到4.27倍(10.00/2.34)。有报道^[5,7,13]在说明书规定范围内用药仍然发生ADR,笔者认为这可能是由于浓度较高所致。说明书隐含的溶剂量规定不合理有可能导致高浓度。按照说明书用法虽然合法,但有时并不合理,建议厂商引起重视,必要时修订说明书。

说明书研究的ADR影响因素未包括浓度、滴速,可能是监测人群的浓度与滴速被控制在合理范围。本研究监测数据Logistic回归分析显示:剂量、浓度、滴速、30 min滴入量等,均无统计学意义($P>0.05$),与说明书结论一致;这里的结论具有前提条件,就是低剂量、低浓度、低滴速,否则结论另议。

3.6 ADR与联合用药

说明书提示,合并用药是ADR发生的影响因素。有报道提示,联合用药不冲管可导致ADR发生,更换药物前后冲管,可以减少ADR的发生^[14-16]。我院常规用法为热毒宁注射液与其他药物联合使用时,在更换输注药物的同时必须更换输液器,从而消除了联合用药的配伍禁忌这一影响因素。所以,本监测数据回归分析显示,联合用药不影响ADR的发生,但这个结论的前提是在联合用药时必须更换输液器。

3.7 我院ADR防护措施

我院一直非常注意管控ADR的发生,在儿童输液方面有严格的规范及措施,药库、药房与药师层层严把药品质量关,医师严格控制输注药物浓度,护士严格按照规定执行输液操作,并且注意热毒宁注射液即配即用。

我院成人输液使用普通一次性输液器,但是儿童输液全部使用带有精密过滤装置的一次性输液器,以减少ADR的发生。

3.8 ADR发生时间

本监测显示:热毒宁注射液ADR多发生在首日使用时(21/23),在输注开始2 h内为多;多项报道^[5,7,17-22]结论一致。严重的ADR多发生在用药初期,并且首次使用立即发生,少数为几天后发生。因此,在首次输注的开始30 min内,需要缓慢滴注,密切观察,以便及时处置。

3.9 ADR与过敏史

监测中1例患儿两次输注热毒宁注射液都出现ADR,建议对热毒宁注射液过敏者必须禁止再次使用。

3.10 ADR与用药总量

热毒宁注射液说明书记载ADR与用药总量有关。仔细分析,热毒宁注射液所致的ADR可分为速发型和迟发型,ADR发生在30 min以内,与I型速发型过敏反应相符,推测速发型应与用药总量无关,迟发型或许与用药总量有关。

3.11 ADR与辅料聚山梨酯80

热毒宁注射液辅料是聚山梨酯80,又名吐温80,是最常用的中药注射剂增溶剂。研究表明,聚山梨酯80是引起ADR的主要原因之一^[23],聚山梨酯80中所含杂质含量是关键因素。2010年版《中国药典》附录II药用辅料中规定:注射剂用药用辅料应符合注射用质量要求。然而,在聚山梨酯80的【类别】项下,简单地标明“药用辅料,增溶剂和乳化剂等”,没有区分注射级和非注射级。2015年版《中国药典》未再收录注射用聚山梨酯80,导致含有聚山梨酯80的注射液在临床应用中存在很大风险。

聚山梨酯80贮藏后会造成pH下降,在酸性溶液中可使溶液变浊,所以储藏时间宜短,临床使用时需要注意即配即用。

3.12 ADR与药效成分

热毒宁注射液中的成分金银花含有的绿原酸是一种半抗原,对人有致敏作用,可发生气喘、皮炎;亦含有挥发油、有机酸类、三萜皂苷类及黄酮类等化合物,上述物质在血液中易形成免疫复合物而引起变态反应。

综上所述,我院1~<3岁患儿使用热毒宁注射液ADR发生率并不高于3~16岁。热毒宁注射液ADR发生的原因可能有:药物本身因素、药物贮存不当和错误的使用方法等。高浓度、高滴速和联合用药可能与ADR发生有关;合理的药物用量、低浓度、低滴速和使用精密过滤装置输液器以及换药即换输液器是减少或避免ADR发生的防护措施。

参考文献

- [1] 罗先才.热毒宁注射液药理作用、临床应用及不良反应[J].中国药物警戒,2013,10(4):215.
- [2] 卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法[J].药物不良反应杂志,2011,13(3):173.
- [3] 国家药品不良反应监测中心.常见严重药品不良反应技术规范及评价标准[EB/OL].[2013-12-10].http://wenku.baidu.com/view/806c64e9856a561252d36f49.html.
- [4] 常艳鹏,萧伟,杨伟,等.热毒宁注射液医院集中监测不良反应特征分析[J].中医杂志,2014,55(9):791.
- [5] 林茵,伍俊妍,李国成,等.47例热毒宁注射液引发不良反应文献复习及分析[J].中国现代药物应用,2013,7(11):137.
- [6] 杨雪,杨玉涛,李文武,等.182例热毒宁注射液药品不良反应报告分析[J].光明中医,2012,27(6):1250.
- [7] 陈琳,周其如,邓真国.热毒宁注射液致过敏反应分析[J].西部中医药,2015,28(3):93.
- [8] 张桂芬,支文煜,归莱,等.261例药品不良反应报告分析[J].中国医院用药评价与分析,2012,12(11):1031.
- [9] 田晓华.热毒宁注射液不良反应25例分析[J].中国医药指南,2015,13(16):1.
- [10] 李继友,孙骏,周静,等.热毒宁注射液相关风险因素分析[J].中国药物警戒,2013,10(10):627.
- [11] 周小琳,宋香清.热毒宁注射液不同稀释浓度治疗患儿急性上呼吸道感染的疗效与安全性观察[J].药学与临床研究,2015,23(5):494.
- [12] 黄镜娟.热毒宁注射液的28例不良反应文献分析[J].淮海医药,2011,29(2):164.
- [13] 孙永旭,高翠华,唐启令,等.我院热毒宁注射液临床应用分析[J].中国药房,2015,26(20):2742.
- [14] 徐芳.热毒宁注射液的药理作用临床应用和不良反应分析[J].药学与临床,2016,10(6):146.
- [15] 蒙忠.我院2012-2013年热毒宁注射液不良反应/事件分析[J].中国执业药师,2015,12(7):53.

我院433例药品不良反应报告分析

余文浩*,李玉珍#,曾繁涛,刘君波,陈旒旒,徐小英(深圳市福田区人民医院药学部,广东深圳 518000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3640-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.12

摘要 目的:探讨我院药品不良反应(ADR)发生的临床特点、规律,为临床合理、安全用药提供参考。方法:对广东省ADR监测中心收录的我院2014年1月—2015年6月的ADR报告进行整理、统计与分析。结果:433例发生ADR的患者中,男性185例(42.73%),女性248例(57.27%),男女比例为1:1.34。中青年(20~59岁)患者ADR发生率较高(71.59%),且男性明显少于女性(1:1.37)。ADR给药途径以静脉滴注(48.04%)和口服给药(41.57%)为主。抗感染药物引发ADR的例数最多(167例,38.57%),其中以头孢菌素类为主(64.07%)。ADR累及器官/系统以消化系统损害(262例次,36.19%)和皮肤及其附件损害(237例次,32.73%)为主。严重的ADR主要涉及抗感染药物和抗肿瘤药物。结论:临床医务人员应加强头孢菌素类抗菌药物和抗肿瘤药物的ADR监测,谨慎选择给药途径。

关键词 药品不良反应;分析;合理用药

Analysis of 433 ADR Reports in Our Hospital

YU Wenhao, LI Yuzhen, ZENG Fantao, LIU Junbo, CHEN Nini, XU Xiaoying (Dept. of Pharmacy, Shenzhen Futian District People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical characteristics and regularity of adverse drug reaction (ADR), and to provide reference for rational and safe drug use in the clinic. METHODS: ADR reports collected from our hospital by Guangdong ADR Monitoring Center during Jan. 2014 to June. 2015 were summarized and analyzed statistically. RESULTS: Of 433 ADR cases, there were 185 male cases (42.73%) and 248 female cases (57.27%), with ratio of 1:1.34. The incidence of ADR was in high level (71.59%) in young and middle-aged patients (20-59 year-old); that of male was significantly lower than that of female (1:1.37). ADR cases caused by intravenous drip (48.04%) and oral administration (41.57%) were most common. The most ADR cases were related with anti-infective drugs (167 cases, 38.57%), mainly were related with cephalosporins (64.07%). Organs/systems involved in ADR were main the damages of gastrointestinal system (262 cases, 36.19%) and the lesion of skin and appendants (237 cases, 32.73%). The serious ADR was mainly induced by anti-infective and anti-tumor drugs. CONCLUSIONS: Clinical medical personnel should strengthen the ADR monitoring of cephalosporin antibiotics and anti-tumor drug, and select route of administration carefully.

KEYWORDS Adverse drug reaction; Analysis; Rational drug use

药品不良反应(Adverse drug reaction, ADR)是指合格的药品在正常用法、用量下出现的与用药目的无关的有害反应。根据世界卫生组织(WHO)在发展中国家的调查表明,住院患者ADR的发生率为10%~20%,约有5%的住院患者因ADR而入院。我国每年有500万~1000万住院患者发生ADR,其中严重的ADR达25万~50万,约19.2万人死于ADR^[1]。因此,加强ADR的监测在促进临床合理用药、弥补药品上市前研究不足、药源性疾病监测及保障患者用药安全等方面具有重要意义^[2]。本研究通过对我院2014年1月—2015年6月的上报的有效ADR报告进行统计分析,旨在探讨ADR的影响因素和临床表现,为临床安全、合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

资料来源于广东省ADR监测中心收录的我院2014年1月—2015年6月的ADR报告,共计433例。

1.2 方法

收集发生ADR患者的基本情况、药品信息、累及系统/器官、临床表现、报告类型及结果转归、报告人职业等方面的数据进行统计分析。

2 结果

2.1 发生ADR患者的性别、年龄分布

433例ADR中,男性185例(占42.73%),女性248例(占

- [16] 黎明全,萧伟,谢雁鸣,等.基于巢式设计的热毒宁注射液不良反应特征及影响因素分析[J].中医杂志,2014,55(9):786.
- [17] 王训乐.热毒宁注射液21例不良反应文献分析[J].中国校医,2013,27(9):714.
- [18] 邵艳.我院热毒宁注射液致不良反应65例分析[J].中国药房,2015,26(8):1096.

- [19] 欧剑.热毒宁注射液导致与药物不良反应的62例文献资料分析[J].现代诊断与治疗,2014,25(1):73.
- [20] 柯秀芬,陈云艳.热毒宁注射液不良反应1537例文献分析[J].中国实用医药,2015,10(29):129.
- [21] 李蓉,董志,路晓钦,等.热毒宁注射液不良反应/事件监测及安全性评价[J].中国新药与临床杂志,2014,33(3):233.
- [22] 詹云丽,杨小瑶,罗东丽.41例热毒宁注射液不良反应分析[J].药物流行病学杂志,2015,24(10):602.
- [23] 武美蓉,芮广虎,宋晓霞,等.聚山梨酯80质量标准的分析比较[J].中国药事,2015,29(1):104.

* 药师,硕士。研究方向:药品不良反应分析与评价。电话:0755-82511484。E-mail:yuwenhao15@139.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学、药事管理。电话:0755-82511484。E-mail:yuzhen628@126.com

(收稿日期:2015-12-19 修回日期:2016-06-07)
(编辑:晏妮)

57.27%),男女比例为1:1.34。中青年(20~59岁)患者ADR发生率较高,占71.59%,且男性明显少于女性(1:1.37)。发生ADR患者年龄与性别分布见表1。

表1 发生ADR患者年龄与性别分布

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
<10	8	6	14	3.23
10~19	12	4	16	3.70
20~29	32	47	79	18.24
30~39	30	42	72	16.63
40~49	42	53	95	21.94
50~59	27	37	64	14.78
60~69	16	29	45	10.39
70~79	13	26	39	9.01
≥80	5	4	9	2.08
合计	185	248	433	100

2.2 发生ADR患者的给药途径分布

433例ADR的给药途径以静脉滴注(48.04%)和口服给药(41.57%)为主。发生ADR患者给药途径分布见表2(注:表中“其他”3例给药途径包括:关节内注射、鞘内注射和阴道内给药各1例)。

表2 发生ADR患者给药途径分布

给药途径	例数	构成比,%
静脉滴注	208	48.04
口服	180	41.57
肌内注射	18	4.16
静脉注射	10	2.31
直肠给药	6	1.39
皮下注射	4	0.92
吸入剂	2	0.46
局部用药	2	0.46
其他	3	0.69
合计	433	100

2.3 ADR涉及药物种类

根据《新编药理学》(第17版)^[3]中药品的分类方法对怀疑药品进行分类,所有中药品种归属中药制剂一类。抗感染药物引发ADR的例数最多,为167例,占38.57%。ADR涉及药品种类及构成比见表3。引发ADR的各类型抗感染药物中以头孢菌素类为主,占64.07%。ADR涉及抗感染药物种类及构成比见表4。

表3 ADR涉及药品种类及构成比

药物种类	ADR例数	构成比,%
抗感染药物	167	38.57
抗肿瘤药物	73	16.86
心血管系统药物	54	12.47
神经系统药物	30	6.93
激素及有关药物	28	6.47
中药制剂	24	5.54
营养支持类药物	13	3.00
变态反应和免疫系统药物	10	2.31
血液及造血系统药物	9	2.08
呼吸系统药物	8	1.85
消化系统药物	7	1.62
其他药物	10	2.31
合计	433	100

表4 ADR涉及抗感染药物种类及构成比

Tab 4 The types and proportion of anti-infective drug involved in ADR

抗感染药物分类	ADR例数	构成比,%
头孢菌素类	107	64.07
喹诺酮类	17	10.18
大环内酯类	16	9.58
头霉素类	7	4.19
抗真菌药	5	2.99
硝基咪唑类	5	2.99
氨基糖苷类	3	1.80
碳青霉烯类	3	1.80
抗病毒药	3	1.80
单环β-内酰胺类	1	0.60
合计	167	100

2.4 累及器官/系统及临床表现

依据WHO ADR分类方法^[4],按照累及的器官/系统逐一进行分类。由于部分患者的ADR同时累及多个器官/系统,因此433例ADR共产生724例次的临床表现。其中,以消化系统损害和皮肤及其附件损害为主,分别为262和237例次,占36.19%和32.73%。ADR累及器官/系统及临床表现见表5。

表5 ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 5 Systems/organs involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例次	构成比,%	临床表现(例次)
消化系统	262	36.19	恶心(96)、呕吐(46)、腹痛(44)、腹泻(20)、腹胀(18)、肝功能异常(9)、食欲减退(8)、胃肠道不适(5)、咽痛(4)、腹部不适(3)、便秘(3)、胃肠道出血(2)、胃灼热(2)、大便变色(1)、呕血(1)
皮肤及其附件	237	32.73	皮疹(89)、痒疹(87)、潮红(19)、斑丘疹(12)、红斑疹(8)、荨麻疹(5)、下肢肿胀(4)、局部麻木(3)、红肿(3)、静脉炎(2)、剥脱性皮炎(1)、口腔黏膜炎(1)、皮肤干燥(1)、脱发(1)、局部麻木(1)
神经系统	66	9.12	头晕(35)、头痛(11)、嗜睡(3)、幻觉(3)、躁狂(3)、失眠(2)、谵妄(2)、抽搐(2)、癫痫样发作(1)、发困(1)、兴奋(1)、耳鸣(1)、飞蝇幻视(1)
全身性	51	7.04	水肿(11)、寒战(8)、发热(6)、高热(4)、疼痛(4)、冷汗(4)、畏寒(4)、无力(3)、过敏样反应(3)、过敏性休克(1)、口干(1)、乏力(1)、全身发冷(1)
呼吸系统	45	6.22	胸闷(28)、呼吸困难(6)、气促(6)、胸痛(3)、鼻塞(1)、咳嗽(1)
循环系统	31	4.28	心悸(14)、静脉炎(8)、血压升高(3)、烦躁(2)、血压降低(2)、紫绀(1)、心律失常(1)
骨骼肌系统	12	1.66	腰背痛(6)、关节痛(3)、骨痛(2)、肌紧张(1)
血液及造血系统	7	0.97	白细胞减少(4)、骨髓抑制(2)、血小板减少(1)
其他	13	1.80	闭经(2)、皮肤黄染(2)、牙龈出血(2)、尿潜血(2)、苍白(2)、视觉异常(2)、低血糖(1)
合计	724	100	

2.5 ADR报告分级

根据《药品不良反应报告和监测管理办法》中属于严重的

ADR的6种情形的规定^[5],433例ADR中,严重的(包括严重的和新的严重的)报告为24例(占5.54%)。其中,60岁以上老年患者严重的报告为15例(占62.50%),涉及抗感染药物的报告为9例(占37.50%),分别为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠3例、注射用亚胺培南西司他丁钠1例、注射用硫酸依替米星1例、头孢羟氨苄片2例、注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠1例、注射

用五水头孢唑林钠1例。严重的ADR药品及相关信息见表6。此外,新的一般的ADR例数为110例(占25.40%),涉及71种药物,其中由注射用头孢孟多酯钠引起的ADR最多(10例);与ADR相关的给药途径以静脉滴注(52例)和口服(50例)为主(共占92.73%)。

2.6 ADR转归

表6 严重的ADR涉及药品及相关信息

Tab 6 Serious ADR-inducing drugs and related information

药品名称	临床表现	例数	影响	处理方案	结果
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	高热、寒战、畏寒	2	住院时间延长	停药,洛索洛芬钠片治疗	治愈
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	血小板减少、白细胞减少	1	住院时间延长	停药,重组人粒细胞刺激因子注射液等对症治疗	好转
注射用盐酸阿糖胞苷	骨髓抑制	3	住院时间延长	停药,输血小板,重组人粒细胞集落刺激因子注射液等升血细胞治疗	好转
昆仙胶囊	严重闭经	2	其他有意义的重要医学事件	停药	治愈
盐酸法舒地尔注射液	心悸、胸闷、呼吸困难、潮红	1	住院时间延长	停药,地塞米松磷酸钠注射液等对症治疗	治愈
盐酸罗哌卡因注射液	过敏性休克	1	住院时间延长	停药,地塞米松磷酸钠注射液、吸氧等治疗	治愈
注射用亚胺培南西司他丁钠	躁狂反应、情绪不稳定	1	住院时间延长	停药,盐酸异丙嗪注射液等对症治疗	好转
注射用硫酸依替米星	剥脱性皮炎	1	住院时间延长	停药,葡萄糖酸钙注射液等治疗	治愈
注射用盐酸伊立替康	白细胞减少	1	住院时间延长	停药,重组人粒细胞集落刺激因子注射液等升血细胞治疗	治愈
头孢羟氨苄片	过敏样反应	2	其他有意义的重要医学事件	停药,地塞米松磷酸钠注射液、吸氧、盐酸多巴胺注射液等治疗	好转
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	癫痫样发作	1	住院时间延长	停药,注射用苯巴比妥钠、丙戊酸钠片、吸氧等治疗	治愈
注射用顺铂	白细胞减少	1	住院时间延长	停药,重组人粒细胞集落刺激因子注射液等升血细胞治疗	好转
双氯芬酸钠肠溶片	大便变色、呕血	1	其他有意义的重要医学事件	停药,埃索美拉唑镁肠溶片、磷酸铝凝胶等治疗	痊愈
双氯芬酸钠肠溶片	过敏样反应	1	导致住院	停药,注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、氯雷他定片等治疗	治愈
驱白巴布期片	肝功能异常、胃肠道反应	1	其他有意义的重要医学事件	停药,谷胱甘肽片、奥美拉唑肠溶胶囊等治疗	好转
普瑞巴林胶囊	重症多形性红斑型药疹	1	其他有意义的重要医学事件	停药,倍他米松磷酸钠注射液、盐酸西替利嗪胶囊等治疗	好转
酚磺乙胺注射液	血压升高、心悸、胸闷、气促、寒战	1	其他有意义的重要医学事件	停药,地塞米松磷酸钠注射液、氨茶碱注射液等治疗	治愈
注射用环磷酰胺	血尿	1	其他有意义的重要医学事件	停药,碳酸氢钠片	治愈
注射用五水头孢唑林钠	过敏样反应	1	导致住院	停药,地塞米松磷酸钠注射液、吸氧等治疗	治愈

患者停用可疑药品并接受对症治疗,治愈338例(占78.06%),好转93例(占21.48%),未好转1例(占0.23%),结果不详1例(占0.23%)。

2.7 报告人职业分布

433例报告中,医师上报224例,占51.73%;护士上报104例,占24.02%;药师上报101例,占23.33%;其他人员上报4例,占0.92%。上报ADR的药师以临床药师为主,其对ADR敏感、善于判断ADR的类型、上报的严重的ADR多,在ADR报告工作中起着至关重要的作用^[6]。

3 讨论

3.1 性别、年龄对ADR的影响

ADR在不同年龄段发生的比例不同,可能由于药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄的差异所引起^[7]。由表1可知,433例发生ADR患者中男女比例为1:1.34,女性明显多于男性,这可能与其生理和激素水平的差异有关^[8],且与文献报道“对药物的不良反应,女性较男性更为敏感”相一致^[9-10]。其中,60岁以上老年患者发生ADR的比例为21.48%。虽然发生率不高,但是严重的ADR发生率较高,达62.50%。这可能与老年患者各方面生理机能退化,如肾功能减退、血浆蛋白量较低等引起药动学方面的改变,或对应用药物的敏感性增加和用药依从性较差有关;且老年人常并发多种疾病,服用多种药物,由药物相互作用引起的ADR也不容忽视^[11]。然而,本研究中中青年(20~59岁)患者ADR的发生率占到了绝大多数,占71.59%,该年龄段人群常常需面对社会和家庭的压力,容易忽视自身疾病,可能是导致ADR发生率较高的风险因素。所以临床医务人员也应关注中青年患者发生ADR的风险,并做好用药宣教工作。

3.2 给药途径对ADR的影响

433例ADR涉及的给药途径中静脉滴注最多,占48.04%。静脉给药由于不经首关效应,直接进入循环系统,生物利用度为100%,且易引起血药浓度剧烈波动,因此较其他给药途径更易引起ADR发生^[12]。另外,药物浓度、滴注速度、溶剂、药物辅料等也是静脉滴注ADR发生率的影响因素。因此,医师在临床用药时,应依据患者的病情和用药指征选择合适的给药途径,坚守“能口服不注射”的原则。

3.3 药物种类对ADR的影响

抗感染药物不仅总ADR发生率最高,占38.57%,而且严重的ADR发生率也最高,占37.50%,其中以头孢菌素类所占比例最大,且以过敏反应为主。抗感染药物在临床应用中普遍存在无指征用药、围术期用药不规范、选用药物级别过高、疗程过长、无指征联合用药等问题,这些均是导致ADR的危险因素。同时,抗菌药物ADR与滴注速度也存在相关性,头孢菌素类滴注过快易致速发型过敏反应;喹诺酮类滴注过快易致头痛、头晕等中枢神经系统反应^[13]。因此,医师应依据《抗菌药物临床应用指导原则》的规定,合理选用抗菌药物。

3.4 ADR的临床症状

监测数据显示,433例ADR几乎累及各个器官/系统,主要以消化系统损害为主,其次为皮肤及其附件和神经系统损害。临床表现主要以恶心呕吐、皮疹瘙痒、腹痛腹泻为主,上述损害易被患者或医务人员发现和区分。皮肤及其附件损害中,各种皮疹高发,一般症状较轻,经对症治疗效果较好,但作为易观察症状,应尽早采取对症措施避免进展为严重的ADR。此外,肝、肾等器官的损害需生化检测才能发现,临床医师应严密监测对肝、肾功能有害的药物,并告知患者定期复查,以

甲硝唑致心脏损害58例不良反应/事件分析

王 丽*,周晓杰,张惠霞(河南省食品药品评价中心,郑州 450004)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)26-3643-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.26.13

摘要 目的:探讨甲硝唑致心脏损害的特点和规律,为临床安全用药提供参考。方法:采用回顾性研究方法,对河南省药品不良反应(ADR)监测中心2010年1月—2015年12月收到的58例甲硝唑致心脏损害的报告进行分析。结果:58例甲硝唑致心脏损害病例中,男性25例,女性33例,男女比例为0.76:1;发生ADR/药品不良事件(ADE)患者年龄以15~64岁为主(74.14%);静脉给药途径最多见(79.31%);发生在30 min内居多(70.69%);主要表现为心悸,严重者可致心动过速和心律失常;58例患者经停药或对症治疗后ADR均好转或痊愈。结论:临床应加强对甲硝唑致ADR/ADE的观察,特别是对心脏毒性反应的监测;药品生产企业应完善药品说明书,以确保临床用药的安全。

关键词 甲硝唑;心脏损害;药品不良反应/事件;分析

Analysis of 58 Cases of ADR/ADE with Cardiac Damage Induced by Metranidazole

WANG Li, ZHOU Xiaojie, ZHANG Huixia (Food and Drug Reevaluation Center of Henan Province, Zhengzhou 450004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To explore the characteristics and regularities of cardiac damage induced by metranidazole, and provide reference for clinical safe application. METHODS: In retrospective study, 58 cases of cardiac damage caused by metranidazole in Henan ADR Monitoring Center for Drug from Jan. 2010 to Dec. 2015 were analyzed statistically. RESULTS: In 58 cases of cardiac damage induced by metranidazole, 25 cases were male, 33 were female, the ratio of male to female was 0.76:1, the patients with ADR/ADE aged 15-64 years (74.14%), most were intravenous administration (79.31%) and happened within 30 min (70.69%), cardiac damage mainly manifested as palpitation, severe cases can cause tachycardia and arrhythmia, the ADR improved or cured after withdrawal or symptomatic treatment. CONCLUSIONS: Clinic should strengthen observation of ADR/ADE caused by metranidazole, especially the monitoring of cardiac toxicity reactions; pharmaceutical manufacturers should improve the drug instructions to insure the safety of clinical medication.

KEYWORDS Metranidazole; Cardiac damage; Adverse drug reaction/event; Analysis

及时发现隐匿的ADR。

3.5 关注严重的ADR

严重的ADR会对患者健康有较大的危害,且会延长患者住院时间,加重患者经济负担。危及生命的情形主要表现为骨髓抑制、过敏性休克、严重高热、胸闷和呼吸困难等,经过及时、有效的抢救和对症治疗等处理均好转或治愈。

综上所述,ADR的发生与患者自身因素、给药途径和药物品种等因素相关,所累及的器官/系统范围广、危害大,加重了患者生理和经济负担。因此,积极开展ADR的监测工作,组建医师、护士和药师的ADR监测网络,及时收集、上报和分析ADR信息,不断提升医务工作者和患者对合理用药的认知水平,可减少和避免ADR的重复发生,提高合理用药水平,进一步保障患者的用药安全。

参考文献

- [1] 谢金洲. 药品不良反应与监测[M].北京:中国医药科技出版社,2004:7-8.
- [2] Vessal G, Mardani Z, Mollai M. Knowledge, attitudes, and perceptions of pharmacists to ADR reporting in Iran[J]. *Pharm World Sci*, 2009, 31(2):183.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:34-881.
- [4] 国家药品不良反应中心. WHO药品不良反应术语集[M].

* 工程师,硕士。研究方向:药品安全性监测。电话:0371-60956908。E-mail: 19841006wangli@163.com

北京:中国医药科技出版社,2002:1-172.

- [5] 卫生部. 药品不良反应报告与监测管理办法[S].2011-07-01.
- [6] Baniyasi S, Habibi M, Haghgoo R, *et al.* Increasing the number of adverse drug reactions reporting: the role of clinical pharmacy residents[J]. *Iran J Pharm Res*, 2014, 13(1): 291.
- [7] 周晶鑫. 56例参麦注射液不良反应分析[J]. *中国药物警戒*, 2012, 9(11):693.
- [8] 雷招宝. 药物不良反应中的性别差异[J]. *药物不良反应杂志*, 2000, 2(3):177.
- [9] 李家柱,王杰,程诗思,等. 我院292例药品不良反应报告分析[J]. *中国药房*, 2014, 25(46):4 379.
- [10] 范峥,刘洋,王宏蕾,等. 某院1 484例药物不良反应报告分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(20):1 776.
- [11] Passarelli MC, Jacob-Filho W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause[J]. *Drugs & Aging*, 2005, 22(9): 767.
- [12] 党和勤,苏风云,尹玲,等. 378例药品不良反应报告分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(12):1 126.
- [13] 王凤霞,沈钦华,樊国斌,等. 我院190例药品不良反应报告分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(5):641.

(收稿日期:2015-12-30 修回日期:2016-03-28)

(编辑:晏妮)

甲硝唑(Metronidazole)又名灭滴灵,为人工合成的咪唑类化合物,其硝基在无氧环境中可还原成氨基而显示出抗厌氧菌的作用,但对需氧菌或兼性需氧菌无效^[1]。该药是临床上常用的抗感染基本药物,主要用于厌氧菌感染,在临床上应用非常广泛。甲硝唑的药品不良反应(ADR)以消化道反应多见,如恶心、呕吐、厌食、腹泻、腹痛、口腔金属味等^[2]。2010年1月1日—2016年3月31日,河南省ADR监测中心ADR/药品不良事件(ADE)自发报告系统收集到58例甲硝唑制剂引发心脏损害的报告,但甲硝唑制剂说明书中却无心脏损害的风险提示。现将我中心收到的58例甲硝唑制剂引发的心脏损害报告进行分析统计,探讨甲硝唑制剂对患者心脏的影响因素,为临床安全合理用药提供参考。

1 资料与方法

采用回归性研究方法,对河南省ADR监测中心2010年1月1日—2016年3月31日收集到的58例甲硝唑制剂引发心脏损害的ADR/ADE病例报告的患者性别、年龄、原患疾病、药品剂型、用法用量、ADR/ADE累及器官/系统及临床表现、ADR/ADE发生时间等信息进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 患者年龄及性别

58例患者中,男性25例,女性33例,男女比例为0.76:1;最小年龄14岁,最大年龄81岁;15~64岁患者有43例,占74.14%。患者性别与年龄分布见表1。

表1 患者性别与年龄分布

年龄,岁	男性,例	女性,例	合计,例	构成比,%
≤14	0	2	2	3.45
15~44	7	15	22	37.93
45~64	9	12	21	36.21
≥65	9	4	13	22.41
合计	25	33	58	100

2.2 患者原患疾病

甲硝唑注射液说明书中明确该药临床主要用于治疗厌氧菌感染。58例患者中,原发病外伤、牙周炎、肠炎各6例,阑尾炎、盆腔炎各5例,骨折、术后抗感染、泌尿道感染各4例,恶性肿瘤3例,胃炎、滴虫性阴道炎、胆囊炎、口腔炎各2例,上呼吸道感染、鼻炎、卵巢囊肿、内痔、子宫炎、哮喘、阿米巴病各1例。

2.3 引发ADR的剂型及给药途径分布

58例ADR/ADE报告中,46例为甲硝唑注射剂,12例为口服制剂;46例注射剂均为静脉滴注给药,占79.31%。剂型与给药途径分布见表2。

表2 剂型与给药途径分布

剂型	给药途径	例数	构成比,%
注射剂	静脉滴注	46	79.31
口服制剂	口服	12	20.69
合计		58	100

2.4 甲硝唑用法用量

58例患者中,46例患者予甲硝唑注射剂250 ml(含甲硝唑0.5~1.25 g),静脉滴注,每日1次;12例口服给药,甲硝唑0.6~1.8 g/d,每日2~3次。

2.5 ADR/ADE发生时间

58例报告中,ADR/ADE主要发生在用药30 min以内,共41例,占70.69%。其中,注射剂ADR/ADE出现时间最早的是

滴注开始后5 min,最晚的是滴注3 d后;口服制剂ADR/ADE出现时间最早的是给药后10 min,最晚的是给药后4 d。ADR/ADE发生时间分布见表3。

表3 ADR/ADE发生时间分布

时间	例数	百分比,%	累计百分比,%
≤10 min	18	31.03	31.03
11~30 min	23	39.66	70.69
31~60 min	10	17.24	87.93
>1 h	6	10.35	98.28
不详	1	1.72	100
合计	58	100	

2.6 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现

58例患者在使用甲硝唑制剂后均有不同程度的心率及心律紊乱,其中9例为严重心脏损害,主要表现为心动过速、心律失常。58例患者经停药或对症治疗ADR均好转或痊愈。累及器官/系统及临床表现见表4(注:由于部分ADR/ADE累及多个器官系统,故合计例次>病例数)。

表4 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现

Tab 4 Organs/systems and clinical manifestations involved in ADR/ADE

累及器官/系统	临床表现(例次)	例次	构成比,%
心率及心律失常	心悸(49)、心动过速(7)、心律失常(2)	58	42.34
胃肠系统损害	恶心(20)、呕吐(5)、腹痛(1)	26	18.98
呼吸系统损害	胸闷(15)、呼吸困难(2)	17	12.41
中枢及外周神经系统损害	头晕(9)、头痛(1)、精神障碍(1)、焦急不安(1)	12	8.76
全身性损害	寒战(5)、乏力(3)、高热(1)、出汗(1)	10	7.29
皮肤及其附件损害	瘙痒(4)、皮疹(2)、斑丘疹(1)	7	5.11
心外血管损害	潮红(2)、血压升高(2)	4	2.92
用药部位损害	注射部位麻木(1)、局部麻木(1)、局部肿胀(1)	3	2.19
合计		137	100

2.7 典型病例

病例1:男性患者,81岁,体质量60 kg,既往无ADR史,于2014年7月21日因急性肠炎入院就诊。医嘱:静脉滴注甲硝唑注射液(山东华鲁制药有限公司)250 ml,qd。当天静脉滴注约30 min时,患者出现心悸、心动过速症状。立即停药,查体:心率150次/min,心电图示室性心动过速,怀疑应用甲硝唑注射液引起的ADR。立即停药,并给予吸氧,静脉推注利多卡因注射液5 ml,于11点10分患者上述症状缓解至消失。未再使用该药。

病例2:男性患者,61岁,体质量80 kg,于2010年2月22日因上腹痛伴恶心呃逆1 d入院就诊,既往身体健康,无特殊病史及过敏史。心电图、生化检查正常,胃镜示十二指肠球部溃疡。医嘱:口服奥美拉唑片20 mg,bid;阿莫西林1 g,bid;甲硝唑0.4 g,bid。服药2 d后出现明显心悸。第3天来我院就诊,查体:心率120次/min,心律不齐,早搏。当日停用甲硝唑,其余药物继续服用,次日心悸早搏明显好转。停药后反应消失,考虑为甲硝唑所致。未再使用该药。

3 讨论

3.1 ADR/ADE与患者性别、年龄

58例发生ADR/ADE患者中,男女比例为0.76:1,女性多于男性,且以15~64岁的患者居多(74.14%)。这可能与该药可用于女性盆腔炎及分娩或妊娠术后有关。

3.2 ADR/ADE与发生时间

58例患者中,注射制剂ADR/ADE出现时间最早的是滴注开始后5 min,最晚的是滴注3 d后;口服制剂ADR/ADE出现时间最早的是给药后10 min,最晚的是给药后4 d。用药后5 min~4 d各时间段均有发生,但用药30 min内发生率较高(70.69%)。提示甲硝唑制剂致ADR/ADE多为速发型。因此,在应用甲硝唑制剂,特别是注射制剂时,医务人员应高度警惕,重点观察用药30 min内的临床反应,若发现异常,应立即停药,并采取积极救治措施,以减少对患者的伤害。

3.3 ADR/ADE累及器官/系统及临床表现分析

本组资料表明,治疗剂量的甲硝唑制剂也可引起心脏毒性,且静脉给药更易引发心脏毒性。邓昌宁^[9]报道,甲硝唑制剂常规剂量用药第3天出现心律失常,停药后均能恢复。其原因可能为甲硝唑对心脏有一定的毒性反应,可能抑制窦房结的传导性,诱发潜在起搏点除极,形成异位心律。

有报道称甲硝唑ADR发生率约为6.23%,主要见于消化系统、中枢神经系统、心血管系统、泌尿系统等,心脏毒性较少见^[4];王一波等^[6]报道,自1984年以来即有甲硝唑引发心脏毒性反应的报道,且甲硝唑对心脏毒性反应多表现为心电图检查异常,如阵发性室上性心动过速、频发性结性期前收缩伴心动过速、单纯室性期前收缩、不完全右束支传导阻滞等,严重者可能造成休克、死亡。甲硝唑对心脏的毒性反应是全心性的,并不单纯是对普通心肌的损害,已经涉及到心脏的传导系统。甲硝唑对心脏毒性反应的表现程度与用药的剂量、时间并不成正比。

笔者经检索文献发现,亦有多篇文章报道了甲硝唑导致心脏毒性反应病例。例如,李智^[6]报道3例口服甲硝唑出现酷似消化道反应,心电图检查证实为心肌损伤;李志毅^[7]曾收集到甲硝唑致心律失常2例,均为室性早搏;齐运鑫^[8]报道,甲硝唑所致心脏毒性主要表现为胸闷、心悸、心律失常,心电图可见阵发性室上性心动过速、室性心动过速伴室性早搏、心肌缺血等;李秀梅等^[9]报道,甲硝唑所致心脏毒性主要表现为心动过速、心律失常,且来势凶猛;冯艳萍等^[10]报道甲硝唑静滴致Ⅱ°房室传导阻滞;张婕^[11]则报道3例使用甲硝唑后饮酒出现双硫仑样反应似心肌梗死表现。

4 结语

甲硝唑临床疗效可靠,ADR一般少而轻,多数医务人员未意识到其心脏毒性,说明书中也未见有心脏毒性的风险提示,

因此药品生产企业应不断完善药品说明书,为临床安全使用甲硝唑提供指导。目前,甲硝唑引发心脏毒性的机制尚不清楚,但鉴于该药对心脏的毒性反应会造成各种不良后果,临床应用必须给予高度重视,在使用甲硝唑前,应注意以下几点:(1)详细询问病史,了解有无心脏疾患,对有心脏病的患者应慎用或禁用;(2)在使用甲硝唑时注意观察心脏毒性反应,用药期间注意观察心律的变化;(3)甲硝唑引起的心律紊乱用抗心律失常的药物往往无效,最好的治疗方法是立即停用甲硝唑^[12]。

参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].15版.北京:人民卫生出版社,2003:110.
- [2] 戴自英,刘裕昆,汪复.实用抗菌药理学[M].上海:上海科学技术出版社,1999:293.
- [3] 邓昌宁.甲硝唑致心律失常2例[J].广西医学,2002,24(7):1132.
- [4] 于永强.甲硝唑致心动过速1例[J].张家口医学院学报,1998,15(1):82.
- [5] 王一波,庄丽英.超大剂量甲硝唑片致心脏毒性反应1例[J].临床心血管病杂志,2006,22(2):96.
- [6] 李智.2例口服甲硝唑致心肌损伤报道[J].中国老年保健医学,2013,11(3):89.
- [7] 李志毅.甲硝唑少见的不良反应[J].中国误诊学杂志,2007,7(21):5189.
- [8] 齐运鑫.浅析甲硝唑的不良反应[J].中外医疗,2009,28(4):164.
- [9] 李秀梅,王秀芹.静脉滴注甲硝唑严重不良反应的观察与护理对策[J].中国社区医师:医学专业,2010,12(19):32.
- [10] 冯艳萍,姚立.甲硝唑静滴致Ⅱ°房室传导阻滞[J].药物不良反应杂志,2000,2(1):59.
- [11] 张婕.双硫仑样反应酷似心肌梗死12例分析[J].现代中西医结合杂志,2012,21(11):1224.
- [12] 王银富.甲硝唑致心肌损害2例[J].上海预防医学杂志,1996,8(6):279.

(收稿日期:2015-10-07 修回日期:2016-04-21)

(编辑:晏妮)

国家卫生计生委副主任刘谦访问津巴布韦和南非

本刊讯 应津巴布韦卫生部和南非卫生部的邀请,经国务院批准,国家卫生计生委副主任刘谦于7月21-29日访问上述两国。

在津巴布韦期间,刘谦副主任先后与津巴布韦卫生部部长大卫·帕瑞仁雅塔瓦、副部长阿德瑞·穆希瓦举行会谈。刘谦表示,中国政府高度重视中非卫生合作,习近平主席宣布开展中非公共卫生合作计划,中方愿意支持津巴布韦提高妇幼健康水平以及开展对口医院合作。帕瑞仁雅塔瓦感谢中国政府长期以来对津巴布韦卫生事业的支持,医疗卫生合作为推动津中人民的友谊发挥了重要作用,希望中国继续支持津巴布韦的医疗卫生事业。刘谦和帕瑞仁雅塔瓦分别代表本国卫生部门签署了《关于开展妇幼健康项目的谅解备忘录》《关于

支持津巴布韦帕瑞仁雅塔瓦医院泌尿专业发展的谅解备忘录》等2个合作协议。

访津期间,刘谦还参观了帕瑞仁雅塔瓦医院,看望了我援津巴布韦第14批医疗队。

在南非期间,刘谦与南非卫生部副部长乔·法尔拉举行了双边会谈。刘谦表示,中国和南非同为金砖机制国家和发展中大国,在医药卫生和科研领域具有各自的优势,互补合作潜力巨大。双方的医学科学家已经在食道癌、宫颈癌、心脏病研究以及实验室技术等开展合作,具备扎实的合作基础,希望双方继续努力共同推动实质合作。乔·法尔拉表示,南非重视发展与中国的双边合作关系,两国在卫生领域有许多共同感兴趣的议题,可以相互学习,交流经验。