

对477例莫西沙星致肌腱损伤的相关安全信号的数据挖掘和分析^Δ

田晓江^{1,2*},董志²,唐学文^{1,2},季欢欢²,贾运涛^{2#}(1.重庆医科大学药学院,重庆 400016;2.重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1827-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.24

摘要 目的:对莫西沙星致肌腱损伤相关安全信号发生的状况和一般规律进行检测和分析,为临床安全用药提供参考。方法:采用数据挖掘技术,以报告比值比法(ROR)对美国FDA不良事件公开数据库中莫西沙星的安全信号进行关键词检索,限定时间为“2004/01/01”至“2016/12/31”,限定目标药物通用名为“Moxifloxacin”,应用Microsoft Excel 2010建立信息提取表,并对肌腱损伤安全信号数据从患者基本信息、莫西沙星的应用情况等进行分析。结果:在检索到的16 543份以莫西沙星为首要怀疑药物的不良事件报告中,以ROR法检测出排名前10位的安全信号,其中肌腱安全信号占4个(共921份报告),经排除后纳入合格的报告477例;对报告进行分析后表明,患者平均体质量为(58.95±18.14) kg,女性占比略高于男性(56.81% vs. 42.14%),平均年龄为(50.55±15.43)岁(18~91岁);肌腱不良事件大多发生在用药后1~7 d(59.54%),中位天数为5 d,合并用药以其他氟喹诺酮类药物(36.79%)和糖皮质激素类药物(31.60%)多见。结论:在莫西沙星所有不良事件信号中,肌腱损伤信号与不良事件有着显著的统计学关联,提示临床应该高度关注莫西沙星肌腱不良事件的发生;影响莫西沙星肌腱安全信号的主要危险因素包括老年、合并应用激素或其他类型的氟喹诺酮类药物等。

关键词 盐酸莫西沙星;数据挖掘;不良事件;肌腱损伤;比值比法;信号检测

Data Mining and Analysis of 477 Related Safety Signals of Tendon Injury Induced by Moxifloxacin
TIAN Xiaojiang^{1,2}, DONG Zhi², TANG Xuewen^{1,2}, JI Huanhuan², JIA Yuntao² (1.School of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 2.Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

prSearch=110937&indexSearch=ID

[8] 史晓峰,张玥,王勇强.百草枯中毒的毒理机制及治疗进展[J].山东医药,2015,55(2):99-101.

[9] AMENO K, FUKU C, SHIRAKAWA Y, et al. Different distribution of paraquat and diquat in human poisoning cases after ingestion of a combined herbicide[J]. *Arch Toxicol*, 1994, 68(2): 134-137.

[10] 陆华,宁宗,程道海,等.高效液相色谱法测定广西4类土壤对百草枯的吸附力[J].医药导报,2015,34(7):938-941.

[11] 何宏平,郭九皋,谢先德,等.蒙脱石等黏土矿物对重金属离子吸附选择性的实验研究[J].矿物学报,1999,19(2): 231-235.

[12] 高海英,杨仁斌,龚道新.蒙脱石的吸附行为及其环境意义[J].农业环境科学学报,2006,25(增刊):438-442.

[13] 翟永功,次向明,邹星,等.药用蒙脱石黏土的矿物组成与化学成分分析[J].中草药,2002,33(4):291-293.

[14] 中国医师协会急诊医师分会.急性百草枯中毒诊治专家共识(2013)[J].中国急救医学,2013,33(6):484-489.

[15] 菅向东,张华,隋宏,等.百草枯中毒救治“齐鲁方案”(2014)[J].中国工业医学杂志,2014,27(2):119-120.

[16] 陈希妍,胡莹莹,石金河.泥浆水、白陶土救治急性百草枯中毒疗效观察[J].山东医药,2010,50(11):102-103.

[17] 张志,张昊,景莉,等.不同浓度土壤悬液对百草枯吸附作用的研究[J].检验医学与临床,2011,8(23):2841-2842.

[18] 董存元,李桂喜,田秋英,等.不同吸附剂对百草枯吸附作用的实验研究[J].河北北方学院学报(自然科学版),2005,21(4):26-28.

[19] 邹爱红,王厚亮,刘继富.天然消化道黏膜保护剂思密达的成分及物相分析[J].资源开发与市场,1999,15(4):201-202.

[20] 王家燕,方伟钧,毛小媛.思密达与活性炭在治疗急性重度有机磷农药中毒中的疗效对比[J].实用医学杂志,2009,25(16):2750-2751.

[21] 韩璇,问慧娟,李玉巧.百草枯中毒机制及相关药物治疗进展[J].中国药房,2011,22(34):3235-3237.

(收稿日期:2018-02-08 修回日期:2018-05-09)
(编辑:邹丽娟)

Δ 基金项目:重庆市社会民生科技创新专项项目(No. cstc2016shmszx130048);重庆市卫生和计划生育委员会医学科研计划项目(No.2016ZDXM017)

* 药师,硕士研究生。研究方向:临床药学与数据挖掘。电话:023-63619303。E-mail:640990876@qq.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学、数据挖掘与药品不良反应监测。电话:023-63625666。E-mail:32233125@qq.com

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To detect and analyze the related safety signals and general regularity of moxifloxacin induced tendon injury, and to provide reference for safe drug use in clinic. **METHODS:** By data mining, reporting odd ratio (ROR) method was used for keyword retrieval of safety signals of moxifloxacin from FDA adverse event database. The retrieval duration ranged from “2004/01/01” to “2016/12/31”, and the general name of target drug was “Moxifloxacin”. Data extraction table was established by using Microsoft Excel 2010, and safety signals of tendon injury were analyzed in respects of general information of patients, moxifloxacin use, etc. **RESULTS:** Among 16 543 adverse event reports with moxifloxacin as the primary suspect drug, top 10 safety signals were detected by using ROR method, including 4 safety signal of tendon (921 reports). After exclusion, 477 cases of qualified report were included. After report analysis, mean body weight of the patients was (58.95 ± 18.14) kg, female accounted for slightly higher than male (56.81% vs. 42.14%); average age was (50.55 ± 15.43) years (18 to 91 years). Most of tendon ADR occurred 1-7 d after treatment (59.54%), median was 5 days; In drug combination, fluoroquinolones (36.79%) and glucocorticoids (31.60%) were most common. **CONCLUSIONS:** Among ADE signals of moxifloxacin, tendon injury signal have significant statistical relationship with adverse events, which indicates the attention should be closely paid to the occurrence of moxifloxacin tendon adverse events. The main risk factors affecting the tendon safety signal of moxifloxacin include senile, combined with hormone or other types of fluoroquinolones.

KEYWORDS Moxifloxacin hydrochloride; Data mining; Adverse events; Tendon injury; Reporting odd ratio method; Signal detection

药品不良事件(Adverse drug reaction, ADE)监测是世界各国卫生部门监管ADE的重要手段,其主要方法是基于对自发呈报数据库(Spontaneous reporting system, SRS)的数据挖掘,从而获取药品与ADE之间可能存在的因果关联以及关联程度,用于了解各类ADE的发生、发展与及药品是否关联及关联程度等信息^[1]。

作为美国药品上市后的监测体系之一的美国FDA不良事件报告系统(Adverse events reporting system, FAERS),其会实时收集发生在全球的、与用药相关的自发性安全报告及上市后临床研究报告,其中所有的ADE数据均采用国际医学用语词典(Medical dictionary for drug regulatory activities, MedDRA)编码^[2-3]。此系统收集信息量大、数据丰富,截至2016年12月31日,FAERS数据库已收集超过700万份的ADE报告,可有效用于支持药品上市后安全性风险监测及评价。

盐酸莫西沙星属于第4代氟喹诺酮类抗菌药物,被广泛用于呼吸道及皮肤软组织感染,其ADE报道也随其广泛使用而不断增加^[4-5]。氟喹诺酮类药物致肌腱损伤已成为已知的、较为严重的ADE,且美国FDA于2016年7月针对氟喹诺酮类抗菌药物增加了黑框警告,提示其可致永久性的肌肉、关节、神经系统损伤等不良事件发生^[6],但并未对单个药物做具体说明。目前,国内外关于左氧氟沙星致肌腱损伤的研究较多^[7-8],虽莫西沙星在我国的应用较为广泛,但关于莫西沙星致肌腱损伤的真实世界研究较少。因此,了解莫西沙星的ADE尤其是致肌腱损伤的发生情况对其临床应用具有重要意义。本研究拟通过数据挖掘技术对莫西沙星致肌腱损伤的相关安全信号发生的状况和一般规律进行检测和分析,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源与数据收集、分析方法

本研究数据来源于美国FDA公众健康项目(Open FDA)数据库,其ADE原始数据由FAERS导入^[2]。本文选用该数据库建库开始时间2004年1月1日—2016年12月31日的数据进行挖掘和分析。

本研究数据提取采用ResearchAE分析站点,该分析站点通过对接应用程序接口(API)直接提取Open FDA数据库中结构化的ADE报告信息,数据提取效率高且准确。选择ADE模块,为保证数据提取的完整性,限定时间为“2004/01/01”至“2016/12/31,限定目标药品通用名(Generic name)为“Moxifloxacin”,根据报告比值比法(ROR)检测出ADE相关ROR值排名前10的安全信号,采用人用药物注册技术要求国际协调理事会(ICH)发布的国际医学用语词典MedDRA19.0版对检测出的信号进行分类,并对肌腱损伤报告的详细信息进行提取,应用Microsoft Excel 2010建立ADE信息提取表,提取内容包括患者基本信息(体质量、性别、年龄、症状等)、莫西沙星的应用情况(给药方式、用量、发生ADE的时间、给药途径、用药天数、适应证、合并用药等)、主要适应证以及上报人群等。排除重复、印刷错误、非怀疑用药、怀疑药物超过3种的报告。

1.2 信号检测方法

采用比值失衡测量法(Measures of disproportionality)探测潜在的ADE信号^[9-10],算法列表见表1。

表1 比例失衡算法列表
Tab 1 Disproportionality algorithms list

项目	目标ADE(与肌腱相关ADE)报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物(莫西沙星)	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	a+b+c+d

根据相应数据计算ROR: (a/c)/(b/d); 95%置信区间(CI) = $e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$; 检测标准为: (1) a ≥ 3; (2)

ROR大于1,ROR 95%CI下限>1,提示生成一个可疑信号,反之则不能产生信号。

2 结果

2.1 信号检测结果

数据提取得到ADE报告数6 957 830份,以莫西沙星为首要怀疑的ADE的报告数为16 543份,经过ROR法检测出排名前10的安全信号分别为过敏反应(Anaphylactic reaction)、肌腱炎(Tendonitis)、肌腱断裂(Tendon rupture)、肌腱疼痛(Tendon pain)、周围神经病变(Neuropathy peripheral)、过敏性休克(Anaphylactic shock)、肌腱障碍(Tendon disorder)、QT间期延长(Electrocardiogram qt prolonged)、畏光(Photophobia)、舌头肿胀(Swollen tongue),结果见表2。

表2 安全信号检测排名前10结果

Tab 2 Results of top 10 safety signals				
不良事件	a值	ROR值	95%CI下限	在说明书中该项目是否标注
过敏反应	844	21.17	19.72	是
肌腱炎	331	20.79	18.60	是
肌腱断裂	260	18.66	16.46	是
肌腱疼痛	203	16.53	14.35	否
周围神经病变	987	14.84	13.90	是
过敏性休克	306	14.05	12.52	是
肌腱障碍	127	13.16	11.03	否
QT间期延长	188	6.61	5.72	是
畏光	93	6.09	5.00	否
舌头肿胀	190	5.65	4.89	否

2.2 肌腱相关安全信号资料分析

经ROR法检测得到的排名前10的安全信号中,肌腱相关信号占4个,包括肌腱炎、肌腱断裂、肌腱疼痛、肌腱障碍。由于关于莫西沙星致肌腱损伤ADE的研究较少,且肌腱损伤为比较严重的ADE,故本文重点对莫西沙星致肌腱损伤信号进行研究。

2.2.1 肌腱相关安全信号上报人群统计 在上报ADE报告人群的职业构成上,以消费者或其他非医疗专业人员上报数最多(178,占比37.32%),其他医疗专业人员上报次之(100,占比21.00%)。报告上报人员职业情况见表3。

表3 报告上报人员职业及其分布

Tab 3 Reporter's occupation and its distribution		
上报人员职业	ADE报告数,份	构成比,%
医师	80	16.78
药师	17	3.56
其他医疗专业人员	100	21.00
律师	8	1.68
消费者或其他非医疗专业人员	178	37.32
报告人员不详	94	19.71
总计	477	100

由于本研究纳入的ADE多为症状,故这可能是消费者或其他非医疗专业人员上报数最多的主要原因。由药师上报的数量仅占3.56%,笔者认为作为药品专业人员的药师,其对ADE的监管责任有待加强。

2.2.2 患者体质量、年龄、性别 肌腱相关安全信号总

报告数为921份,经排除标准排除后纳入报告477份。在体质量分布上,平均体质量为(58.95±18.14) kg,最大为127.0 kg,最小为40.8 kg;在性别构成上,女性271(56.81%)名,略高于男性201(42.14%)名;在年龄分布上,平均年龄为(50.55±15.43)岁,最小年龄18岁,最大91岁。患者的体质量、性别、年龄情况见表4;肌腱相关ADE在男女性别差异上的卡方检验结果见表5。

表4 患者的体质量、性别、年龄情况

Tab 4 Patient's information of body weight, gender and age

影响因素	报告数,份	构成比,%
体质量		
100 kg以下	259	54.30
100 kg及以上	32	6.70
不详	186	39.00
年龄		
18岁以下	0	0.00
18~59岁	285	59.75
59岁及以上	96	20.13
不详	96	20.12
性别		
女	271	56.81
男	201	42.14
不详	5	1.05

表5 肌腱相关ADE在男女性别差异上的卡方检验结果

Tab 5 Results of Chi-square test for gender related differences of tendon related adverse events

肌腱相关ADE	女	男	P
肌腱障碍	42	32	0.90
肌腱断裂	40	49	0.008
肌腱疼痛	67	49	0.93
肌腱炎	122	71	0.034

由表4结果显示,上报的发生ADE的平均年龄为(50.55±15.43)岁,这与国外研究报道的平均年龄55.8岁^[11]相一致。在总的性别构成上,女性(56.81%)略高于男性(42.14%),Wise BL等^[12]的研究表明,氟喹诺酮类药物致女性发生肌腱炎和肌腱断裂风险高于男性,本研究也得出莫西沙星致肌腱炎的发生在女性中高于男性;但对肌腱断裂风险,男性高于女性,且差异具有统计学意义(P<0.05)。在肌腱障碍以及肌腱疼痛方面,男女比较差异无统计学意义。

2.2.3 给药剂量、给药途径、用药天数 在给药剂量分布中,剂量集中在说明书规定剂量(本研究药品厂家:拜耳公司;商品名:拜复乐)共230例,其余超说明书用药5例;给药途径大多以口服给药为主,其他还有静脉滴注以及滴眼给药,给药途径构成比见表6;ADE大多出现在给药后的1~7 d,ADE的具体出现时间见表7。

美国FDA说明书对莫西沙星的推荐剂量为0.4 g,每天1次,但本研究出现超说明书用药5例(400 mg,每天2次,共4例;800 mg,每天1次,共1例),其可能对ADE的发生产生一定的影响。给药途径可采用口服、静

表6 患者的给药途径类型及其构成比

Tab 6 Route of administration and composition of patients

给药途径	报告数,份	构成比,%
口服	322	67.51
静脉滴注	5	1.05
滴眼	18	3.77
不详	132	27.67

表7 ADE发生时间及其构成比

Tab 7 Occurrence time and constituent ratio of adverse events

时间(用药后)	报告数,份	构成比,%
≤7 d	284	59.54
7~14 d	68	14.26
>14 d	19	3.98
不详	106	22.22

脉滴注等,本研究显示约67.51%的患者予以口服治疗方式,这与国外对于输液管控严格密切相关^[13]。分析用药时长时发现,ADE大多发生在用药后的1~7 d内(59.54%),中位时间为5 d。

2.2.4 适应证 在FAERS报告中,289例(60.59%)均因为呼吸道感染而应用莫西沙星,而其中的154例(32.29%)为鼻窦炎用药。其他适应证还包括眼部感染、尿路感染、皮肤感染等。报告中列出的莫西沙星的适应证类型及其构成比见表8。

表8 报告中列出的莫西沙星的适应证类型及其构成比

Tab 8 Types and its constituent ratio of indications in reports

适应证	报告数,份	构成比,%
呼吸道感染	289	60.59
鼻窦炎	154	32.29
支气管炎	38	7.97
肺炎	85	17.82
其他肺部感染	12	2.52
眼部感染	12	2.52
尿路感染	11	2.31
皮肤感染	10	2.10
耳部感染	8	1.68
其他	28	5.87
不详	119	24.95

本次研究显示,莫西沙星的适应证以呼吸道感染多见,由于其对革兰氏阳性菌以及非典型病原菌有良好的抗菌活性,临床常用于社区获得性肺炎以及慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期的治疗^[14]。

2.2.5 合并用药 纳入的报告中,未合并用药265份(55.56%),其余212份(44.44%)均合并应用其他药物。其中合并一种药物最多见,合并药物以其他氟喹诺酮类药物最多,共78份(36.79%);其次为糖皮质激素67份(31.60%);质子泵抑制剂21份。报告中列出的莫西沙星的合并用药及其构成比见表9。

3 讨论

肌腱损伤属于肌肉骨骼及结缔组织疾病,本研究检测出的安全信号肌腱炎、肌腱断裂、肌腱疼痛、肌腱障碍

表9 报告中列出的莫西沙星的合并用药及其构成比

Tab 9 Drug combination and its constituent ratio in reports

合并用药种数	报告数,份	构成比,%
0	265	55.56
1	105	22.01
2	56	11.74
3	27	5.66
4	9	1.89
>4	15	3.14

均属于肌腱损伤。目前,国内外对氟喹诺酮类药物大多只关注肌腱断裂的风险,本研究认为肌腱损伤早期可能会出现肌腱疼痛、肌腱炎等,临床应注意早期监护,及时发现。国外文献也有对氟喹诺酮类药物导致肌腱断裂的安全信号进行挖掘^[4],显示左氧氟沙星与肌腱断裂相关性最强,其次为环丙沙星和莫西沙星,且表明肌腱损伤发生的平均年龄为59岁,大于60岁的人群风险更为显著,而男女比较差异无统计学意义,合并用药以激素为主。

本研究基于大样本真实世界研究,结果表明,莫西沙星平均发病年龄在50岁左右,且肌腱炎的发生女性高于男性,但肌腱断裂风险,男性高于女性,这可能与男性运动负荷大有关。本研究通过对肌腱相关ADE发生的时间进行分析,可知,大多患者ADE发生在用药后1周,且进一步统计发现,44.37%的患者在用药第1天就开始出现肌腱相关ADE症状。因此,提示临床医护人员应重点随访患者在用药后1周以内ADE发生情况。国内外研究表明,合并糖皮质激素会增加肌腱损伤的发生率^[15-16]。本研究亦有67份报告合并应用糖皮质激素,存在呼吸系统疾病的患者大多为高龄,且存在低氧血症及合并应用多种抗生素及糖皮质激素的情况,故在应用莫西沙星时更应该评估利益风险比,谨慎给药,从而避免ADE的发生。

本研究通过对FAERS数据库的信号挖掘和评价,表明在莫西沙星所有ADE信号中,肌腱损伤信号与ADE有着显著的统计学关联,提示临床应该高度关注莫西沙星肌腱ADE的发生。但本研究也存在一定的局限性,对药品安全性问题的研究,只形成了某种假设或猜想,表明药品-ADE组合有统计学关联,但相关ADE风险还需要进一步的评估、验证及相关专家咨询。同时数据库中部分ADE报告带有随意性和偏倚,低报漏报、内容不完整性等也会对结果造成影响。尽管如此,笔者认为本文为药物安全性评价提供了一种新思路,有助于提高医务工作者对莫西沙星药物安全性的认识,降低临床用药风险。

参考文献

[1] 张晓兰,夏佳.浅谈药物警戒中的安全信号与信号管理[J].药物流行病学杂志,2012,21(2):90-94.
[2] 包旭.美国OpenFDA公众健康项目介绍[J].中国执业药师,2015,12(10):18-22.

肝炎后肝硬化患者使用质子泵抑制剂与自发性细菌性腹膜炎发生风险相关性的Meta分析^Δ

周 强^{1,2*}, 魏 萌², 宋周焱¹, 黄晓晖², 齐谢敏², 周国华², 邹秉杰², 于 锋^{1#}(1.中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 210009; 2.南京军区南京总医院药理科, 南京 210002)

中图分类号 R575.2; R975+.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)13-1831-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.13.25

摘 要 目的:系统评价肝炎后肝硬化患者使用质子泵抑制剂(PPI)与自发性细菌性腹膜炎(SBP)发生风险的相关性。方法:计算机检索2008年1月1日—2017年2月1日发布于PubMed、Web of science、Science director数据库、中国期刊全文数据库、万方、中文科技期刊数据库中有关肝炎后肝硬化患者(或合并感染、腹水等)使用PPI与SBP发生风险(SBP发生率)的病例对照和队列研究,对符合纳入标准的研究进行资料提取、采用卡尔斯-渥太华质量评估量表(NOS)进行质量评价后,采用RevMan 5.3软件进行统计分析。结果:共纳入18项研究,合计8 486例患者;Meta分析结果显示,肝炎后肝硬化患者使用PPI会显著增加SBP发生率[OR=1.77, 95%CI(1.39, 2.24), $P<0.001$];亚组分析结果显示,欧洲[OR=1.87, 95%CI(1.32, 2.66), $P<0.001$]、北美洲[OR=2.35, 95%CI(1.64, 3.36), $P<0.001$]、亚洲[OR=1.75, 95%CI(1.12, 2.71), $P=0.01$]地区患者使用PPI后SBP发生率均显著升高;肝硬化腹水[OR=1.99, 95%CI(1.33, 2.98), $P<0.001$]、肝硬化[OR=1.56, 95%CI(1.27, 1.99), $P<0.001$]患者使用PPI后SBP发生率均显著升高,但中国患者使用PPI后SBP发生率未显著升高[OR=1.39, 95%CI(0.61, 3.19), $P=0.44$]。结论:肝炎肝硬化患者在使用PPI时会显著增加SBP的发生风险,在中国患者中未得到该结论,主要是由于纳入研究数过少,质量不高导致的,故应谨慎对待;该类患者应在合理评估病情后谨慎使用PPI。

关键词 质子泵抑制剂;肝炎后肝硬化;自发性细菌性腹膜炎;Meta分析

[3] XU R, WANG QQ. Large-scale combining signals from both biomedical literature and the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) to improve post-marketing drug safety signal detection[J]. *Bmc Bioinformatics*, 2014, 15 (1):1-17.

[4] ARABYAT RM, RAISCH DW, MCKOY JM, et al. Fluoroquinolone-associated tendon-rupture: a summary of reports in the Food and Drug Administration's adverse event reporting system[J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2015, 14(11):1653-1660.

[5] LEONE DR, VENEGONI M, MOTOLA D, et al. Adverse drug reactions related to the use of fluoroquinolone antimicrobials[J]. *Drug Safety*, 2003, 26(2):109-120.

[6] 江苏省药品不良反应监测中心. 2016年7月美国FDA公布的药品安全信息[J]. *药学与临床研究*, 2016, 24(4):311.

[7] SENTHILKUMARAN S, SHAH S, BALAMURUGAN N, et al. Levofloxacin, tendon rupture and acute kidney injury: Thinking outside the box[J]. *Indian J Nephrol*, 2012, 22(1):65-66.

[8] DUREY A, BAEK YS, PARK JS, et al. Levofloxacin-induced Achilles tendinitis in a young adult in the absence of predisposing conditions[J]. *Yonsei Med J*, 2010, 51(3):454-456.

[9] 李婵娟. 药品不良反应信号检测方法理论及应用研究[D]. 西安:第四军医大学, 2008.

[10] BATE A, EVANS SJ. Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2009, 18(6):427-436.

[11] TSAI WC, YANG YM. Fluoroquinolone-associated tendinopathy[J]. *Chang Gung Med J*, 2011, 34(5):461-467.

[12] WISE BL, PELOQUIN C, CHOI H, et al. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders[J]. *Am J Med*, 2012, 125 (12) : 1228.e23-1228.e28.

[13] GORSKI LA. The 2016 infusion therapy standards of practice[J]. *Home Healthcare Now*, 2017, 35(1):10-18.

[14] Furqan S, Paracha SA. Frequency of Streptococcus pneumonia and Haemophilus influenza in acute exacerbation of chronic obstructive airway disease and their sensitivity to levofloxacin[J]. *JPM*, 2014, 64(4):399-402.

[15] MITTMANN N, KNOWLES SR, GOMEZ M, et al. Evaluation of the extent of under-reporting of serious adverse drug reactions[J]. *Drug Safety*, 2004, 27(7):477-487.

[16] 许红玮, 郑弘. 莫西沙星不良反应70例文献分析[J]. *中国药房*, 2010, 21(36):3433-3434.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81603219)
* 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:025-83271262。E-mail:1196008514@qq.com
通信作者:教授, 博士。研究方向:临床药学。电话:025-83271262。E-mail:yufengcpu@163.com

(收稿日期:2017-10-25 修回日期:2018-03-15)
(编辑:刘 萍)