

# 四川省药品不良反应监测中心2016年11月—2017年11月妊娠期患者药品不良反应回顾性分析<sup>△</sup>

吴 珊<sup>1,2\*</sup>, 闫峻峰<sup>2,3</sup>, 边 原<sup>3#</sup>, 于 楠<sup>2</sup>, 杜 姗<sup>3</sup>, 吴 越<sup>3</sup>, 兰 姗<sup>4</sup>, 李亚梅<sup>4</sup>, 邹 怡<sup>4</sup>(1.成都市双流区妇幼保健院药剂科, 成都 610200; 2.电子科技大学医学院, 成都 610054; 3.四川省医学科学院/四川省人民医院/电子科技大学附属医院/个体化药物治疗四川省重点实验室, 成都 610072; 4.四川省药品不良反应监测中心, 成都 610041)

中图分类号 R719 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)15-2125-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.15.21

**摘 要** 目的:了解四川省妊娠期(包括围产期)患者药品不良反应(ADR)发生的特点及规律,为保障临床用药安全、有效提供依据。方法:对2016年11月—2017年11月上报至四川省药品不良反应监测中心的妊娠期患者ADR进行统计分析,包括上报来源及人员分布、患者基本情况、给药途径、药品分类及主要药品、累及系统/器官、分级及转归等。结果:共计上报1 309例(1 340例次)妊娠期患者ADR,其中医疗机构上报1 305例、经营企业上报3例、生产企业上报1例,医师上报986例、护士上报188例、药师上报133例、药品安全专员上报2例;859例为21~30岁,占比最大(65.62%);867例次由静脉给药引起(64.70%);引起ADR的药品种类以生殖系统用药(491例次,36.64%)、抗微生物药(479例次,35.75%)和血液系统药(110例次,8.21%)为主,主要药品为卡前列素氨丁三醇注射液(187例次,13.96%)、注射用头孢唑林钠(122例次,9.10%)和缩宫素注射液(105例次,7.84%);ADR主要累及皮肤及其附件(517例次,33.95%)、胃肠道系统(387例次,25.41%)和全身(175例次,11.49%);在1 309例妊娠期ADR中,一般ADR有1 251例(95.57%)、严重ADR有58例(4.43%,包括14例危及生命、7例住院时间延长和37例其他),患者好转592例(45.22%)、痊愈716例(54.70%)、未好转1例(0.08%)。结论:临床应加强对妊娠期患者的用药监测,特别是监护妊娠期子宫收缩药物和抗微生物药的不良反应,谨慎用药,促进妊娠期患者临床用药安全。

**关键词** 四川省;药品不良反应;妊娠期;用药安全

## Retrospective Analysis of Gestational Adverse Drug Reactions from Sichuan Center for Adverse Drug Reaction Monitoring from Nov. 2016 to Nov. 2017

WU Shan<sup>1,2</sup>, YAN Junfeng<sup>2,3</sup>, BIAN Yuan<sup>3</sup>, YU Nan<sup>2</sup>, DU Shan<sup>3</sup>, WU Yue<sup>3</sup>, LAN Shan<sup>4</sup>, LI Yamei<sup>4</sup>, ZOU Yi<sup>4</sup>(1. Dept. of Pharmacy, Chengdu Shuangliu District Maternal and Child Health Hospital, Chengdu 610200, China; 2. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China; 3. Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital/the Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China/Sichuan Key Laboratory of Individualized Drug Treatment, Chengdu 610072, China; 4. Sichuan Center for Adverse Drug Reaction Monitoring, Chengdu 610041, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the characteristics and regularity of gestational (including perinatal period) adverse drug reactions (ADR) in Sichuan province, and to provide evidence for ensuring the safety and effectiveness of drug use in clinic. **METHODS:** Gestational ADR reported to Sichuan provincial ADR monitoring center from Nov. 2016 to Nov. 2017 were statistically analyzed in respects of report source, personnel distribution, general information of patients, route of administration, drug types and main drugs, involved system/organ, grading and outcome, etc. **RESULTS:** A total of 1 309 gestational ADR cases (1 340 case time) were collected, in which 1 305 were from medical institutions, 3 from enterprises and 1 from manufacturer. There were 986 physicians, 188 nurses, 133 pharmacists and 2 commissioners for drug safety. 859 cases (65.62%) were 21-30 years old, accounting for the largest proportion. 867 case time were caused by intravenous administration (64.70%). ADR-inducing drug types mainly included reproductive system drugs (491 case time, 36.64%), antimicrobial drugs (479 case time, 35.75%) and blood system drugs (110 case time, 8.21%). Main of them were Carboprost tromethamine injection (187 case time, 13.96%), Cefazolin sodium for injection (122 case time, 9.10%) and Oxytocin injection (105 case time, 7.84%). ADR mainly involved skin and its appendants (517 case time, 33.95%), gastrointestinal system (387 case time,

△ 基金项目:国家临床重点专科建设项目(No.30305030698);四川省科技计划项目(No.2018YSKY0017);四川省医学会科研课题计划(No.S16070);四川省医学科学院·四川省人民医院科研基金临床研究及转化项目(No.2018LY09)

\* 主管药师, 硕士研究生。研究方向:临床药学。电话:028-85812044。E-mail:2212537558@qq.com

# 通信作者:副主任药师, 硕士。研究方向:临床药学、药事管理。电话:028-87393405。E-mail:85778860@qq.com

25.41%), whole body (175 case time, 11.49%). In 1 309 gestational ADR, 1 251 cases (95.57%) were general ADR; 58 cases (4.43%) were severe ADR, including 14 life-threatening cases, 7 extended hospital stay and 37 others; 592 (45.22%) patients improved, 716 (54.70%) recovered and 1 (0.08%) did not improve. CONCLUSIONS: In clinical practice, it is necessary to strengthen the monitoring of drug use in patients during gestational, especially monitor ADR of uterine contraction drugs and antimicrobial drugs during gestational, use drug cautiously and promote clinical medication safety in gestational patients.

**KEYWORDS** Sichuan province; Adverse drug reaction; Gestational; Medication safety

妊娠期患者属于特殊人群,妊娠期间母体的生理性变化,会显著影响药物吸收、分布、代谢、排泄的全过程。妊娠期胃排空时间延长30%~50%、胃酸分泌减少40%,孕期恶心和呕吐发生率的增加,导致不同理化性质的药物生物利用度发生了显著的变化。妊娠期血浆容量在妊娠32~34周时,约增加40%~50%;总体液的增多,使药物分布容积增加,导致水溶性药物的负荷剂量增加。妊娠期白蛋白因合成减少、分解增加导致其浓度降低,而甾体和胎盘激素浓度增加,使药物的蛋白结合点位减少,导致药物与蛋白结合减少,游离部分增加,药物清除率增加。妊娠期肝细胞色素(CYP)3A4/CYP2D6活性增加,而CYP1A2/黄嘌呤氧化酶减少和N-乙酰转移酶活性的下降,导致依赖不同肝药酶的药物的代谢发生了不同的改变<sup>[1-4]</sup>。肾小球滤过率在妊娠中期增加约50%,因此经肾代谢的药物的排泄也会增加,如β-内酰胺类药物;另外血清肌酐随肾小球滤过率的增加,导致血清肌酐浓度下降,其在非妊娠患者中的正常值在妊娠晚期可能提示有肾功能不全<sup>[5]</sup>。

有研究对美国1997年11月—2000年12月期间7 111份婴幼儿药品不良反应(ADR)报告进行分析,结果显示平均每年有243名2岁以下的儿童死于围产期使用的药物;所有报告的不良事件中,有1/5是通过母亲在怀孕、分娩或哺乳期间接触到此类药物导致的,其中先天性异常或残疾是最常见的结果,约占41%<sup>[6]</sup>。

妊娠期用药安全一直是世界性的话题,保证妊娠期患者的用药合理性关乎着胎儿和母体的安全,妊娠期患者的用药监护是提升药学服务高质量发展的重要环节。本研究对四川省药品不良反应监测中心上报数据进行调查分析,为促进妊娠期患者用药安全提供参考。

## 1 方法

### 1.1 资料来源

提取2016年11月—2017年11月四川省药品不良反应监测中心数据库中的16~65岁女性的ADR数据,共计53 426例。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:妊娠期患者(包括围产期患者),不良反应关联性评价为“肯定”“很可能”“可能”的病例。排除标准:流产、引产、肿瘤、非妊娠患者。

### 1.3 统计学方法

统计分析资料上报来源和上报人员;妊娠期患者基

本情况(年龄、体质量)、引起ADR的给药途径分布、药品分类及主要药品;ADR累及系统/器官、关联性评价、分级及转归等,主要采用Excel 2010对数据进行统计分析。

## 2 结果

### 2.1 上报来源及人员分布

根据纳入排除标准,共纳入病例1 309例。其中医疗机构上报1 305例(99.69%)、经营企业上报3例(0.23%)、生产企业上报1例(0.08%)。在上报的1 309例报告中,医师上报986例(75.32%)、护士上报188例(14.36%)、药师上报133例(10.16%)、药品安全专员上报2例(0.15%)。

### 2.2 患者基本情况

纳入分析的妊娠期患者平均年龄为28.18岁,平均体质量为63.79 kg。发生ADR最多的年龄层为21~30岁(859例,65.62%),其次为31~40岁(348例,26.59%)。发生ADR患者年龄分布见表1。

表1 发生妊娠期ADR患者年龄分布

Tab 1 Age distribution of gestational ADR patients

年龄	例次	构成比, %
20岁及以下	70	5.35
21~30岁	859	65.62
31~40岁	348	26.59
41~50岁	31	2.37
50岁以上	1	0.08
合计	1 309	100

### 2.3 引起妊娠期ADR药品的给药途径分布

引起ADR药品的给药途径中静脉给药的比例显著高于其他途径,占64.70%,其次为肌内注射(18.21%)和口服(13.96%)。妊娠期ADR的给药途径分布见表2。

### 2.4 引起妊娠期ADR的药品分类统计

根据《中国医师药师临床用药指南(第2版)》对所有涉及药品进行分类,引起ADR的怀疑药品共计17类,其中引起ADR居首位的药物为生殖系统用药(491例次,36.64%),其次为抗微生物药(479例次,35.75%)和血液系统药(110例次,8.21%)。引起妊娠期ADR的药品分类见表3。

### 2.5 引起妊娠期ADR的主要药品

引起ADR的药品中排名前20位的药品见表4。

如表4所示,前20位引起ADR的药品中以卡前列氨丁三醇注射液最多,有187例次,占13.96%;其次为注射用头孢唑林,有122例次,占9.10%。这与纳入患者有

表2 妊娠期ADR的给药途径分布

Tab 2 Distribution of administration route in gestational ADR

给药途径	例次	构成比,%
静脉给药	867	64.70
肌肉注射	244	18.21
口服	187	13.96
外用	13	0.97
阴道给药	8	0.60
鞘内注射	7	0.52
鼻黏膜给药	7	0.52
硬膜外注射	4	0.30
皮下注射	3	0.22
合计	1 340	100

注:部分妊娠期患者ADR由2种或2种以上药物引起,故总例次大于患者数。

Note: some ADRs are caused by two or more drugs, so the total number of cases is greater than the number of patients

表3 引起妊娠期ADR的药品分类

Tab 3 Classification of the drugs which caused gestational ADR

药品分类	例次	构成比,%
生殖系统药	491	36.64
抗微生物药	479	35.75
血液系统药	110	8.21
电解质、酸碱平衡及营养药	89	6.64
神经系统药	63	4.70
镇痛药	24	1.79
中成药	23	1.72
消化系统药	15	1.12
中药注射剂	14	1.04
麻醉用药	10	0.75
皮肤用药	9	0.67
内分泌系统药	5	0.37
心血管系统药	3	0.22
治疗神经障碍药	2	0.15
呼吸系统药	1	0.07
免疫系统药	1	0.07
中药饮片	1	0.07
合计	1 340	100

60%左右均为剖宫产患者,多数均需使用子宫收缩药引产、治疗产后出血和抗菌药物预防感染有关。排名前20位中,抗微生物药有11个,其次为子宫收缩药有4个。另外,使用硫酸镁注射液抑制子宫收缩及氨甲环酸氯化钠注射液止血,也易引起妊娠期患者ADR。前20位引起妊娠期ADR的药品占总数的72.08%。

### 2.6 妊娠期ADR累及系统/器官

根据世界卫生组织(WHO)药品不良反应术语集,将1 309例妊娠期ADR按累及系统/器官进行分类统计,其中皮肤及附件损害最为常见,有517例次,占33.95%;其次为胃肠道损害387例次(25.41%)和全身损害175例次(11.49%)。妊娠期ADR累及系统/器官排名见表5。

### 2.7 妊娠期ADR关联性评价、分级及转归

在1 309例妊娠期ADR中,关联性评价结果中肯定

表4 排名前20位引起妊娠期ADR的药品

Tab 4 Top 20 drugs which caused gestational ADR

药品通用名	例次	构成比,%
卡前列素氨丁三醇注射液	187	13.96
注射用头孢唑林钠	122	9.10
缩宫素注射液	105	7.84
米索前列醇片	93	6.94
硫酸镁注射液	62	4.63
氨甲环酸氯化钠注射液	52	3.88
注射用头孢替唑钠	51	3.81
注射用头孢硫脒	47	3.51
黄体酮胶囊	36	2.69
注射用头孢西丁钠	33	2.46
注射用头孢噻肟钠	26	1.94
注射用头孢唑肟钠	23	1.72
注射用头孢曲松钠	21	1.57
聚明胶肽注射液	19	1.42
奥硝唑氯化钠注射液	16	1.19
马来酸麦角新碱注射液	16	1.19
维生素C注射液	16	1.19
注射用克林霉素磷酸酯	16	1.19
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	13	0.97
甲硝唑氯化钠注射液	12	0.90

表5 妊娠期ADR累及系统/器官

Tab 5 System/organ involved in gestational ADR

累及系统/器官	例次	构成比,%
皮肤及其附件损害	517	33.95
胃肠道损害	387	25.41
全身性损害	175	11.49
中枢及外周神经系统损害	148	9.72
心率及心律失常	85	5.58
呼吸系统损害	78	5.12
心血管系统一般损害	51	3.35
用药部位损害	27	1.77
心外血管损害	15	0.98
交感副交感神经系统损害	9	0.59
视觉损害	7	0.46
女性生殖系统损害	7	0.46
血小板、出血和凝血障碍	6	0.39
泌尿系统损害	4	0.26
肌肉骨骼系统损害	3	0.20
白细胞和网状内皮系统异常	2	0.13
其他特殊感觉功能损害	1	0.07
肝胆系统损害 代谢和营养障碍	1	0.07

199例(15.20%),很可能669例(51.11%),可能441例(33.69%);ADR评级中一般的ADR 1 251例(95.57%),严重的ADR 58例(4.43%),其中危及生命14例(24.14%,临床表现为过敏性休克、呼吸困难、低血压、心脏骤停)、导致住院时间延长7例(12.07%)、导致其他重要医学事件37例(63.79%,临床表现为高热、寒战、严重抽搐、肾功能异常等);好转592例(45.22%),痊愈716例(54.70%),未好转1例(0.08%)。

## 3 讨论

### 3.1 妊娠期ADR上报情况

本研究纳入1 309例妊娠期ADR,目前我国的ADR上报主要基于自发呈报制度,覆盖范围广,但存在漏报

的情况。由于药品使用环节的相关者本身的能力和责任心及对于ADR认知程度等原因,使ADR上报率与实际ADR发生率存在一定的误差。

医疗机构仍是ADR上报的主要来源,医疗机构中发生的ADR更容易发现和鉴别。医师为上报ADR的主要人群,其次为护士和药师。与全国ADR监测报告相比,药师上报比例较医师和护士少,考虑主要因素为纳入人群大部分为围产期患者,医师和护士为用药的终端环节,更容易发现和鉴别ADR。虽然随着临床药师制度的推行,更多的药师参与到临床的诊疗和用药中去,但药师参与手术室的临床工作相对较少。鉴于妊娠期患者用药的特殊性和围术期患者使用药物的繁杂性,临床药师参与围术期的药物治疗方案显得尤为重要。

### 3.2 关注高龄妊娠期患者用药

国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)将分娩年龄 $\geq 35$ 周岁的妊娠定义为高龄妊娠。本研究中,高龄妊娠患者有168例次,占ADR上报总例数的12.85%。当代女性受社会环境的影响,生育观念逐渐改变,高龄妊娠人数逐年增加。1996—2011年,我国高龄妊娠比例从2.96%升至14%<sup>[7]</sup>。随着年龄的增加,女性生殖内分泌功能、心脏储备功能等下降,合并糖尿病、甲状腺疾病和高血压风险逐渐上升。文献显示40岁以上患者自然流产的发生率约为35岁以下患者的3倍<sup>[8]</sup>。加之环境及工作、生活压力等各种危险因素长期影响,高龄妊娠患者发生不良妊娠结局的风险增加。俞晓敏等<sup>[9]</sup>研究显示高龄组妊娠剖宫产率、并发症比例、围产儿不良结局均高于非高龄组。妊娠期因出现先兆流产而服用较多保胎药物、合并糖尿病和高血压服用降糖药和降压药时,使用药物及联合用药增加,从而导致ADR发生的危险性也逐渐升高。因此关注高龄妊娠患者以及并发其他疾病的患者是产科用药监护的工作重点。

### 3.3 合理选择给药途径

本研究中注射给药途径引起的ADR比例最高,一方面,纳入人群多为围术期,静脉用药频率较高,除去药物本身的因素外,其溶液的pH、渗透压、热原、不溶性微粒等均是引起ADR的重要因素。另外药品滴注速度、药品浓度、稳定性以及配伍禁忌等也是引发ADR的原因。因此谨慎选择适宜的给药途径,严格把握静脉用药指征,同时加强患者的用药监护,可以大大降低发生严重ADR的风险。

### 3.4 关注常用产科药物及其ADR

本研究发现引起ADR最多的药物是生殖系统用药,其中卡前列氨丁三醇注射液引起不良反应最多,其次为缩宫素注射液和米索前列醇片。产后出血是产科常见并发症之一,其发病率高、危害性大,容易导致休克乃至死亡,发生产后出血最常见的原因是子宫收缩乏

力<sup>[10-11]</sup>。临床治疗子宫收缩乏力主要采用缩宫素和前列腺素类药物。卡前列氨丁三醇可刺激子宫平滑肌收缩,增加子宫平滑肌收缩力度和频率,降低产后出血情况的发生。因其可同时刺激胃肠道平滑肌,因此ADR中最常见的是恶心、呕吐、腹泻(160例次,85.56%),刺激血管平滑肌后导致血压升高、心慌(15例次,8.11%)等症,另外还可影响下丘脑体温调节中枢,出现体温升高、寒战(13例次,6.95%)等反应。米索前列醇片相比更容易引起全身损害(68例次,73.12%),表现为体温升高、高热、寒战等,其次为胃肠道损害(16例次,17.20%)。

另外硫酸镁在产科治疗中有着悠久的历史,是子痫的一线治疗药物,也是重度子痫前期的首选药物<sup>[12-14]</sup>。虽然普遍认为在产科治疗中,硫酸镁对妊娠期患者造成严重ADR是罕见的,但有也病例报告镁中毒导致了呼吸骤停、心跳骤停和死亡。妊娠期患者使用硫酸镁后常见的ADR包括脸红、镁的外周血管舒张效应导致的体温升高和出汗,以及恶心、呕吐、头痛、肌肉无力、视力模糊和注射部位疼痛或不适<sup>[15]</sup>。62例使用硫酸镁的病例中有24例次(38.71%)发生胃肠道系统损害(恶心、呕吐),其次为14例次(22.58%)神经系统损害(头晕头痛),其余有潮红、发热、低血压等临床表现。虽然这些ADR可能被认为相对轻微,但可能会导致早期停止硫酸镁的治疗,而这种治疗对于母亲和胎儿的神经保护是有益处的<sup>[16-17]</sup>。因此对于不同的适应证,应寻求更多权威指南的推荐,同时关注患者个体化需求,以确定最优的治疗方案,保证最大的治疗效果和最小的不良反应。

### 3.5 加强抗微生物药合理使用

本研究中有479例次(35.75%)是由抗微生物药导致的ADR,且引起ADR的前20位药品中抗微生物药占11席。根据妊娠期患者的特点,应对围产期患者常用抗菌药物的用法用量以及用药安全性进行评估。重点监控抗菌药物引起的过敏性休克和迟发性过敏性休克等严重的ADR。同时应加强围术期抗菌药物的合理使用,严格按照《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》选择适宜的抗微生物药、适宜的预防用药时机以及适宜的疗程。

### 3.6 关注妊娠期ADR常见累及的靶器官或系统及其临床表现

本研究的妊娠期ADR累及系统/器官排名与2017年国家药品不良反应监测年度报告<sup>[18]</sup>一致,排名前5位的是皮肤及其附件损害、胃肠系统损害、全身性损害、中枢及外周神经系统损害和心血管系统损害。皮肤及其附件的损害易于观察,患者往往能够及时发现,并告知医务人员进行对症处理<sup>[19]</sup>。药物性皮炎、瘙痒等多由变态反应所致,妊娠期常用的抗菌药物等因抗原性较强,更易引起此类反应。胃肠系统的不良反应一般表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻等,妊娠期患者多使用前列腺素

类药物用于产后出血的治疗,这类药物因其对平滑肌的作用,最易导致腹泻的发生。本研究中,全身损害主要表现为体温升高、高热、寒战以及过敏性休克等,用药过程中必须严密监测 ADR,并做好急救准备,以防止发生危及生命等严重不良事件。

临床应加强妊娠期患者用药监测,特别是监护妊娠期子宫收缩药物和抗微生物药的不良反应,关注严重不良反应发生的可能性,谨慎用药,促进妊娠期患者临床用药安全。

本研究中纳入的妊娠期 ADR 大多数是一些相对容易观察且程度较轻的 ADR,整体上报率相比总体上报率仍较少。根据本研究所示,对于妊娠期患者应特别监护围产期用药,特别是子宫收缩药和抗菌药物,根据妊娠期患者特殊情况,谨慎选择适宜的药物,适宜的用法用量以及疗程等。临床药师应全面、深入参与临床药物治疗,对药物使用情况进行前瞻性的集中监测,重点关注严重的和隐匿的 ADR,保障临床用药安全。

### 参考文献

[1] LOEBSTEIN R, KOREN G. Clinical relevance of therapeutic drug monitoring during pregnancy[J]. *Ther Drug Monit*, 2002, 24(1): 15-22.

[2] FREDERIKSEN MC. Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition[J]. *Semin Perinatol*, 2001, 25(3): 120-123.

[3] LITTLE BB. Pharmacokinetics during pregnancy: evidence-based maternal dose formulation[J]. *Obstet Gynecol*, 1999, 93(5): 858-868.

[4] MCAULEY JW, ANDERSON GD. Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2002, 41(8): 559-579.

[5] GOTTLIEB S. Serious adverse events associated with perinatal drugs[J]. *BMJ*, 2002, 325(7373): 1132.

[6] BOWERS D, WENK RE. *Cherry and Merkatz's complications of pregnancy*[M]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 873.

[7] 俞玫君, 刘巧英, 吴玉坤. 2015年青岛市高龄产妇二胎生育孕前保健调查研究[J]. *实用预防医学*, 2017, 24(7): 852-854.

[8] KROON B, HARRISON K, MARTIN N, et al. Miscarria-

ge karyotype and its relationship with maternal body mass index, age, and mode of conception[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(5): 1827-1829.

[9] 俞晓敏, 古航. 高龄孕妇妊娠合并症和并发症临床分析[J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39(2): 159-164.

[10] 干胜利. 卡前列素氨丁三醇注射液治疗宫缩乏力性产后出血 40 例[J]. *中国药业*, 2013, 22(7): 106-107.

[11] 谷红梅. 118 例宫缩乏力性产后出血的治疗分析[J]. *中国医师进修杂志*, 2014, 37(30): 33-35.

[12] DULEY L, GÜLMEZOĞLU A, CHOU D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD002960.pub2.

[13] DULEY L, HENDERSON-SMART D, CHOU D. Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD000128.pub2.

[14] DULEY L, HENDERSON-SMART D, WALKER G, et al. Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003. DOI: 10.1002/14651858.CD000127.pub2.

[15] LU J, NIGHTINGALE C. Magnesium sulfate in eclampsia and pre-eclampsia: pharmacokinetic principles[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2000, 38(4): 305-314.

[16] DULEY L, GULMEZOĞLU A, HENDERSON-SMART D, et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD000025.pub2.

[17] DOYLE LW, CROWTHER CA, MIDDLETON P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009. DOI: 10.1002/14651858.CD004661.pub3.

[18] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布国家药品不良反应监测年度报告(2017年)的公告(2018年第3号)[EB/OL]. [2019-01-03]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2050/227761.html>.

[19] 徐帆, 张云玲. 我院 2013-2014 年 15 例新的药品不良反应报告分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(32): 4510-4512.

(收稿日期: 2019-02-21 修回日期: 2019-05-06)

(编辑: 刘明伟)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊, 欢迎投稿、订阅