

兰索拉唑临床应用的安全性评价与风险管理[△]

吴晓玲^{1*},周敏华^{1#},谢奕丹¹,林梅¹,丁燕²(1.广东省中西医结合医院药学部,广东佛山 528200;2.广州中医药大学,广州 510006)

中图分类号 R975⁺.6;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)48-4531-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.48.06

摘要 目的:了解兰索拉唑不同产品说明书内容的区别、不良反应发生的特点及其与不合理用药之间的相关性,加强兰索拉唑临床应用的风险管理。方法:比较国内外兰索拉唑药品说明书在主要内容上的异同点;检索中国期刊全文数据库及PubMed,获得自数据库建立至2014年6月收录的国内外有关兰索拉唑不良反应的文献报道,进行汇总分析,并对其中的个案报道进行不合理用药分析。结果:不同口服剂型兰索拉唑药品说明书间未存在明显差异,仅适应症、不良反应、药物相互作用方面稍有不同,而注射剂型兰索拉唑药品说明书在配制方法上存在一定差异;共检索到兰索拉唑致不良反应国内报道73篇、国外报道16篇,其中消化系统不良反应发生率均居首位,所占比例分别为57.4%、69.1%,均主要表现为腹泻、恶心、肝功能异常等;17例不良反应个案报道中有10例存在不合理用药,其中超适应症用药发生率最高。结论:兰索拉唑正确使用安全性较高,多数不良反应轻微且可自行缓解,而不合理使用时较易引起不良反应的发生,尤其是超适应症用药。为提高兰索拉唑临床应用的安全性,医师应严格遵守说明书适应症、谨慎对待特殊人群用药,药师应积极协助临床个体化用药、加强不良反应监测及做好超说明书用药管理。

关键词 兰索拉唑;药品说明书;不良反应;不合理用药;风险管理

Clinical Safety Evaluation and Risk Management of Lansoprazole

WU Xiao-ling¹, ZHOU Min-hua¹, XIE Yi-dan¹, LIN Mei¹, DING Yan²(1. Dept. of Pharmacy, Guangdong Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Guangdong Foshan 528200, China; 2. Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To understand the difference of drug instructions of lansoprazole, the characteristics of ADR and its correlation with irrational drug use, and to give the risk management suggestions for the clinical application of lansoprazole. METHODS: The drug instructions of domestic and foreign lansoprazole were compared in content similarities and differences. Retrieved from CNKI and PubMed, domestic and foreign literature reports about lansoprazole-induced ADR were collected during the time of database establishment to Jun. 2014. Those reports were summarized and analyzed, and irrational drug use of case reports was analyzed. RESULTS: No significant difference was found in drug instructions of lansoprazole among different oral dosage forms; only indications, ADR and drug interactions had a slightly differences. For the drug instructions of lansoprazole injection, there are some differences in the preparation methods. Moreover, 73 domestic and 16 foreign related ADR reports of lansoprazole were searched, and in these reports, the incidence of digestive system ADR ranked the first, accounting for 57.4% and 69.1%, respectively; in addition, diarrhea, nausea and abnormal liver function etc were all their clinical features. Among 17 cases of ADR case reports, irrational drug use was found in 10 cases, and super indications medication had the highest rate. CONCLUSIONS: When used properly, lansoprazole is relatively safe, and most ADR are mild and can alleviate by themselves. Then when used unreasonably, lansoprazole can cause ADR, especially super indications medication. In order to improve the safety of clinical application of lansoprazole, physicians should strictly abide by the instructions indications, and be cautious to use for special populations; pharmacists should actively assist the clinical individualized medication, strengthen ADR monitoring and the management of off-label drug use.

KEYWORDS Lansoprazole; Drug instructions; ADR; Irrational drug usage; Risk management

兰索拉唑(Lansoprazole)为苯并咪唑类质子泵抑制剂(PPIs),能迅速穿过胃壁细胞膜,作用于H⁺/K⁺-ATP酶,强力抑制胃酸分泌,阻断胃酸分泌的最后通道,临床广泛用于治疗十二指肠溃疡、胃溃疡、胃食管反流性疾病和卓-艾综合征等。根

据PPIs的研发历史和临床应用经验,有人将兰索拉唑列为第一代PPIs,系继奥美拉唑之后由日本武田公司开发,1992年12月首次在日本上市。至今,国内外医药市场上销售使用的兰索拉唑产品主要有片剂、肠溶片、胶囊、肠溶胶囊及注射用灭菌粉末等剂型,生产厂家达50多家。由于兰索拉唑临床应用广泛且时间较长,有关该药的不良反应(ADR)报道也较多,因而临床如何安全、合理地使用该药是值得关注的问题。笔者通过对国内外兰索拉唑药品说明书,查阅与该药相关的ADR报道,并结合临床药学查房经验,制定相应的风险管理策

△基金项目:国家科技支撑计划子课题(No.2013BAI06B04)

*主任药师,硕士。研究方向:医院药学。电话:0757-86288506。E-mail:doctorwuxiaoling@126.com

#通信作者:副主任中药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0757-86288583。E-mail:zhouminhua7964@163.com

略, 以为其临床合理应用提供参考。

1 国内外兰索拉唑药品说明书对比分析

对比国内外兰索拉唑口服剂型药品说明书发现, 两者并无明显差异, 但原研药品说明书中对适应证、用法用量、ADR、药物相互作用、用药注意事项的描述更详细具体。适应证方面, 国产药品说明书标明的适应证为胃溃疡、十二指肠溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征, 而原研药品说明书除包含以上适应证外, 还包括吻合口溃疡; 用法用量方面, 原研药品说明书描述更具体细致, 如用于治疗反流性食管炎, 其标明成人 30 mg, 每日 1 次, 连续服用 8 周, 而国产药品说明书标注的是成人 30 mg, 每日 1 次, 连续服用 6~8 周。此外, 原研药品说明书中对反复发作和复发性反流性食管炎的维持治疗剂量作了详细介绍, 而国产药品说明书中并无相关内容的描述; 特殊人群用药方面, 国内外药品说明书基本一致; ADR 方面, 原研药品说明书中除标有国产药品说明书中描述的 ADR 外, 还特别标出了临床上一些较严重或罕见的 ADR 及其发生率, 如中毒性表皮坏死 (<0.1%)、皮肤黏膜眼症候群 (<0.1%)、间质性肺炎 (<0.1%); 药物相互作用方面, 国产药品说明书中简单介绍与苯妥英钠、地西洋、对乙酰氨基酚的相互作用, 而原研药品说明书中除了介绍与苯妥英钠、地西洋的相互作用外, 还介绍了与硫酸阿扎那韦、茶碱、他克莫司、地高辛、甲基地高辛、伊曲康唑、吉非替尼的相互作用; 用药注意事项方面, 原研药品说明书中内容更丰富, 如其注明长期服用可导致骨折、低镁血症等, 而国产药品说明书中暂无相关介绍。

兰索拉唑注射剂型药品说明书方面, 由于难以获得国外原研兰索拉唑注射剂型的原始药品说明书, 所以本文仅对国内不同厂家生产的兰索拉唑的药品说明书进行比较。结果发现, 在药品适应证、用法用量、特殊人群用药、ADR、药物相互作用、用药注意事项等方面, 不同厂家说明书之间并没有明显差异, 大部分重要信息均有所体现。如用法方面, 给药方式均为静脉滴注, 溶剂选择均为 0.9% 氯化钠注射液, 且都有注明避免与 0.9% 氯化钠注射液以外的液体或其他药物混合静脉滴注, 溶解后应尽快使用, 勿保存。此外, 大部分厂家说明书中是直接 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 溶解后使用, 而个别厂家说明书中则指出临用前将瓶中内容物用 5 ml 灭菌注射用水溶解, 再用 0.9% 氯化钠注射液 100 ml 稀释后静脉滴注。

通过以上对国内外兰索拉唑药品说明书的比较分析, 提示口服剂型中原研药品说明书的内容更全面、具体, 所以掌握此类药品的安全用药信息应更多地以原研药品说明书为参照, 以避免潜在的 ADR 发生; 而注射剂型因不同厂家在配制方法上存在差异, 所以医师在处方前应关注所选择药品的厂家及相应说明书, 不能盲目用药。

2 兰索拉唑的 ADR 监测情况

2.1 兰索拉唑国内 ADR 监测情况

2.1.1 资料来源 检索中国期刊全文数据库(CNKI), 时限为自数据库建立至 2014 年 6 月, 以“兰索拉唑 AND(安全性 or 不良反应)”为检索式, 共检索出 573 篇文献。首先通过阅读标题、摘要排除非临床研究、单纯临床疗效研究以及重复发表的文献, 随后阅读全文, 排除联合用药的 ADR 报道, 最终筛选出

兰索拉唑相关 ADR 报道文献共 73 篇, 合计 202 例。

2.1.2 ADR 累及器官/系统的类型分布及主要临床表现 国内报道的 202 例兰索拉唑致 ADR 中, 口服给药的有 139 例, 静脉滴注给药的有 63 例。其中, 口服用药发生的 ADR 中, 以消化系统、神经系统 ADR 为主, 发生比例分别为 63.3%、20.1%; 静脉用药发生的 ADR 中, 则以消化系统症状及皮肤及其附件反应为主, 发生比例分别为 44.4%、27.0%。国内报道兰索拉唑致 ADR 累及器官/系统及临床表现详见表 1。由表 1 中可知, 消化系统 ADR 的发生比例居首位, 共有 116 例, 占 57.4%, 主要表现为腹泻、腹胀、口干、便秘等症状。

表 1 国内报道兰索拉唑致 ADR 累及器官/系统及临床表现

Tab 1 Organs or systems involved in lansoprazole-induced ADR in domestic report and clinical manifestations

累及器官/系统	例数	比例, %	主要临床表现
消化系统	116	57.4	恶心、口干、腹胀、腹泻、便秘、丙氨酸氨基转移酶轻度升高、舌苔变黑伴食欲减退等
神经系统	30	14.8	头晕、头痛、失眠、锥体外系反应等
皮肤及其附件	30	14.8	皮肤瘙痒、皮疹等
血液系统	20	9.9	白细胞减少、血小板减少
运动系统	2	1.0	关节疼痛
呼吸系统	1	0.5	干咳
其他	3	1.5	眼脸水肿、过敏性休克

2.2 兰索拉唑国外 ADR 监测情况

2.2.1 资料来源 检索 PubMed, 时限为自数据库建立至 2014 年 6 月, 以“lansoprazole and (adverse drug reaction or safety) and Clinical Trial”为检索式, 共检索出 95 篇文献。首先通过阅读标题、摘要排除非临床研究、单纯临床疗效研究以及重复发表的文献, 随后阅读全文, 排除联合用药的 ADR 报道, 最终筛选出兰索拉唑致 ADR 报道文献共 16 篇, 共报道 ADR 81 例。

2.2.2 ADR 累及器官/系统的类型分布及主要临床表现 国外报道的 81 例兰索拉唑致 ADR 中, 口服给药的有 72 例, 静脉滴注给药的有 7 例, 另 2 例因无法获得原文, 给药方式不明。其中, 口服用药发生的 ADR 中, 以消化系统、神经系统不良反应为主, 发生比例分别为 65.3%、18.1%; 静脉用药发生的 ADR, 均表现为消化系统症状。国外报道兰索拉唑致 ADR 累及器官/系统及临床表现详见表 2。由表 2 可知, 与国内报道一致, 国外报道的兰索拉唑致 ADR 中消化系统(69.1%)、神经系统(16.0%)与皮肤及其附件(3.7%)反应依然排在前三位。且对于长期用药导致的罕见 ADR 如低镁血症, 国外也较国内更予重视, 这也提示国内临床应用中对于兰索拉唑致罕见 ADR 应加强重视。

3 兰索拉唑致 ADR 与不合理用药相关性分析

采用同“2.1.1”“2.2.1”项下方法, 检索国内外有关兰索拉唑致 ADR 报道, 共获得能提供详细用药信息的病例报道 17 例^[1-17]。依据药品说明书、《中华人民共和国药典·临床用药须知》2010 年版西药卷, 从适应证、用法用量、用药适宜性、配伍禁忌、联合用药五方面对用药的合理性进行评价, 统计分析各项不合理用药发生率(不合理用药例次数/17)。结果, 17 例兰索拉唑致 ADR 报道中, 出现不合理用药的有 10 例(共 18 例次), 占 58.8%, 其中不合理用药发生率排序超适应证居首位。

提示不合理用药是导致兰索拉唑发生ADR的主要因素之一,且超适应证用药是主要原因。17例兰索拉唑致ADR不合理用药分析详见表3。

表2 国外报道兰索拉唑致ADR累及器官/系统及临床表现

Tab 2 Organs or systems involved in lansoprazole-induced ADR in foreign report and clinical manifestations

累及器官/系统	例数	比例, %	主要临床表现
消化系统	56	69.1	腹泻、腹痛、恶心、呕吐、肝功能异常等
神经系统	13	16.0	头晕、头痛等
呼吸系统	3	3.7	咽炎
皮肤及其附件	3	3.7	皮炎、红皮病、中毒性表皮坏死松解症
血液系统	1	1.2	血小板减少
内分泌及体液平衡异常	1	1.2	低镁血症
其他	4	4.9	疲劳、过敏性休克

表3 17例兰索拉唑致ADR不合理用药分析

Tab 3 Analysis of irrational drug use in 17 cases of lansoprazole-induced ADR

不合理用药项目	例次数	不合理用药发生率, %	简要情况
超适应证	7	41.2	用于消化性溃疡1例;慢性浅表性胃炎1例;消化道出血1例;中段食管癌1例;局部胃切除术1例;消化不良2例
用法不当	4	23.5	注射剂滴速过快1例,超疗程使用2例;口服制剂超疗程使用1例
选药不适宜	4	23.5	既往有奥美拉唑药物过敏史,再次使用兰索拉唑后出现过敏4例
用量不当	3	17.6	高龄患者维持使用剂量偏大2例,超剂量1例

4 兰索拉唑临床应用的风险管理建议

4.1 加强处方双审核制度,严格监控药物应用的适应证

从ADR与不合理用药相关性分析来看,兰索拉唑超适应证用药与ADR的发生关系最为密切。这提示药师在调配使用兰索拉唑的处方时,应严格监控药物应用的适应证。

而从兰索拉唑药品说明书内容比较来看,不同厂家生产的口服制剂,除原研药品增加了吻合口溃疡这一适应证外,其他都只注明用于胃溃疡、十二指肠溃疡等5类疾病,而兰索拉唑注射剂适应证就更单一,仅注明用于口服疗法不适用的伴有出血的十二指肠溃疡。但是实际应用中,兰索拉唑作为一种PPIs,临床已广泛用于治疗或预防几乎所有酸相关性消化系统疾病,这其中包括预防使用抗血小板药物、非甾体抗炎药等所导致的胃黏膜损伤以及围手术期或正在接受机械通气治疗等患者所出现的应激性溃疡(SU)。但是,不论是以治疗还是以预防为目的,对所有超说明书适应证使用兰索拉唑,都必须在充分获得循证医学证据的支持下才能施行。所以,对使用兰索拉唑的处方,审核适应证时应注意以下几点:首先,判断临床诊断与药品的适应证是否相符;不相符时,其应用的疾病是否具有循证医学证据,对未有循证医学证据的超适应证用药应及时提醒医师更改,而对具有循证医学证据的,则应查看此类疾病的超说明书用药是否已通过药师管理委员会备案,未予备案的则应提醒医师双签名。其次,处方在调配及发药时需经过两次审核过程,从而避免遗漏不合理用药问题。

4.2 药师通过制定特殊人群用药推荐表,积极参与临床个体化用药

药品说明书是临床医师获取药品信息最直接的来源,但

从兰索拉唑药品说明书来看,不论是国产还是原研药品,对特殊人群用药都持谨慎态度,大多数均只建议在权衡利弊的情况下使用,且对具体可使用的剂量描述也较含糊,所以对于特殊人群如何正确用药,医师获取的信息有限,也因此会出现由于未熟悉高龄患者使用的安全、有效剂量,而导致超量用药引起ADR的发生。针对该问题,临床药师可将其作为参与临床用药的一个切入点,通过结合药物的药动学特点及有关循证医学证据,制定特殊人群用药推荐表,为临床实现个体化用药提供依据。如针对肝肾功不全者用药,曾有报道兰索拉唑在肾功能衰竭患者中药动学基本无明显变化,但在缺乏CYP2C19的慢代谢者、老年人及轻、中度肝功能不全患者中,其消除半衰期延长且生物利用度均有不同程度的提高^[19],所以从安全性方面考虑,建议尽量从较低剂量开始;而对严重的肝硬化患者由于其半衰期及AUC变化较显著,更需注意剂量调整。通常建议,肝功能损害较重且需长期用药者药物剂量下调30%;存在严重肝功能损害时日剂量则调整为15 mg^[19]。另外,有报道指出儿童使用兰索拉唑的药动学与健康成年人相似,一般建议体质量<30 kg,每日剂量给予15 mg;体质量≥30 kg,每日剂量给予30 mg^[19]。然而,由于兰索拉唑应用于小儿的临床经验极少,所以使用中仍应密切关注不良事件的发生。

4.3 临床药师通过药学查房,协助医师针对不同疾病合理制订用药方案,避免过度使用

药学查房是临床药师参与临床用药的重要途径。由于在医疗服务中,医师更多地侧重于本专科疾病的鉴别、诊断及治疗的有效性,所以有时难以作出安全、有效、经济、合理用药的决策,而临床药师可通过发挥自身药物知识专业特长,协助医师作出比较全面的用药决策。

如制订合理使用兰索拉唑的用药方案,其内容包括正确的给药途径、用药剂量、给药间隔及使用疗程等多方面。当使用兰索拉唑时应注意根据不同疾病种类和病情程度对其有效性和安全性进行定期评估,有效性评价如恶心、反酸、出血等缓解情况,辅助检查如消化道pH、消化内镜变化情况,安全性可通过观察该药物、该给药途径可能出现的各种近期及远期的ADR判断,进而根据不同评估结果及时做出中止用药、换药、维持治疗等不同处置。而预防使用该药时应根据胃肠道风险分级或发生SU的高危因素变化及时调整用药。如,预防性用于抗血小板药物引起的胃黏膜损伤时,当患者存在年龄大于65岁、幽门螺杆菌感染、吸烟与饮酒等高危因素时,药师可提出联合兰索拉唑或其他PPIs是防范胃肠道损伤的首选方案^[19],而未存在上述高危因素时则可提醒医师无必要加用PPIs;又如,针对存在高危因素的围手术期预防性使用PPIs,药师可及时提醒医师,参照相关指南^[20]当患者能停止机械通气或转出重症监护室并可耐受肠内营养时即可停药,避免因不必要的长时间用药引起ADR的发生。

4.4 加强ADR监测

从本次收集的兰索拉唑致ADR种类来看,消化系统方面的ADR发生率居首位,而往往使用该药的患者常常合并有消化系统方面的疾病,所以临床应用中要根据患者具体病情变

化,认真区分是原发病的进展还是 ADR,以便及时调整用药,避免药物的滥用、错用。此外,国家食品药品监督管理局 2013 年曾发文指出应警惕 PPIs 的骨折、低镁血症风险。但是,从本次收集的国内外有关兰索拉唑致 ADR 种类看,低镁血症仅 1 例,而骨折方面的 ADR 更无报道。除考虑与收集文献有限的因素有关外,也侧面反映了目前医务人员对长期使用兰索拉唑致 ADR 还未引起足够的重视。因此,为更安全、有效地使用兰索拉唑,建议进一步提高医务人员对该药所引发的 ADR 种类的认识;加强监测由该药本身造成的 ADR,以及因该药与其他药物合并使用所引发的 ADR;尤其关注其长期使用后带来的 ADR。

4.5 实施药品未注册用法管理

药品未注册用法的具体含义包括给药剂量、适应人群、适应症或给药途径等与药品说明书不同的用法。在临床工作中,使用“药品未注册用法”应具备以下条件:(1)在影响患者生活质量或危及生命的情况下,无合理的可替代药品;(2)用药目的不是试验研究;(3)有合理的医学实践证据;(4)经医院药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会批准;(5)保护患者的知情权^[21]。根据兰索拉唑的临床应用特点,为降低风险,建议实施药品未注册用法管理。如,注射用兰索拉唑说明书适应症仅注明用于口服疗法不适用的伴有出血的十二指肠溃疡,但实际临床却广泛用于所有的酸相关疾病的治疗或预防;说明书亦指出疗程不超过 7 d,但临床中连续用药超过 7 d 的并不少见;另外,口服制剂说明书指出,由于未有足够的长期用药经验,不推荐用于胃溃疡、十二指肠溃疡和吻合口溃疡的维持治疗,但临床应用中往往忽略这一点。诸如此类的超出说明书用法,均应严格按照规范的流程进行相应的管理和监控,对确没有充分循证医学或药理学证据的超说明书用法,应严格禁止。

参考文献

[1] 刘芸,关铭华.兰索拉唑引起关节疼痛及行走困难[J].药物不良反应杂志,1999(1):52.

[2] 杨莉.兰索拉唑引起不良反应 2 例[J].中国医刊,1999,34(9):45.

[3] 吴荫惠,高瑞灏,张玮.兰索拉唑引起舌苔变黑 1 例[J].潍坊医学院学报,2000,22(3):195.

[4] 刘洪云,刘涛,赵延福.兰索拉唑致干咳 1 例[J].药学研究,2013,32(7):434.

[5] 于秋影,陈娟,李永丽,等.兰索拉唑致锥体外系反应 1 例[EB/OL]. (2013-10-10) [2014-07-09].<http://www.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20131010.1214.028.html>.

[6] 徐小燕,张静.兰索拉唑胶囊致眼睑水肿 1 例[J].药物流行病学杂志,2013,22(9):525.

[7] 郑雪梅,温悦.注射用兰索拉唑致血小板减少[J].中国药

物应用与监测,2013,10(6):363.

[8] 王小军,杨秀丽,石佳娜,等.口服兰索拉唑胶囊致过敏性休克 1 例[J].中国现代应用药学,2013,30(4):437.

[9] 王宝树,刘小红,蒋永丰,等.注射用兰索拉唑致过敏性休克 1 例[J].药物流行病学杂志,2012,21(3):151.

[10] 杨莉.兰索拉唑引起不良反应 2 例[J].中国医刊,1999,34(9):46.

[11] Bong JL, Lucke TW, Douglas WS. Lichenoid drug eruption with proton pump inhibitors[J]. *BMJ*, 2000, 320(7 230):283.

[12] Cockayne SE, Glet RJ, Gawkrödger DJ, et al. Severe erythrodermic reactions to the proton pump inhibitors omeprazole and lansoprazole[J]. *British Journal of Dermatology*, 1999,141(1):173.

[13] Heaton NR, Edmonds EV, Francis ND, et al. Fatal toxic epidermal necrolysis due to lansoprazole[J]. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2004,29(6):612.

[14] K Demirhan, B Bozkurt, G Karakaya, et al. Anaphylactic Reaction to Drugs Commonly Used for Gastrointestinal System Diseases: 3 Case Reports and Review of the Literature[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2006, 16(3):203.

[15] Zlabek JA, Anderson CG. Lansoprazole-induced thrombocytopenia[J]. *Ann Pharmacother*, 2002,36(5):809.

[16] Natsch S, Vinks MH, Voogt AK, et al. Anaphylactic reactions to proton-pump inhibitors[J]. *Ann Pharmacother*, 2000,34(4):474.

[17] Krupa LZ, Fellows IW. Lansoprazole-induced hypomagnesaemia[J]. *BMJ Case Rep*, 2014:bcr2012006342.

[18] 朱珠,蔡乐.质子泵抑制剂的安全性与合理应用[J].药物不良反应杂志,2005(2):81.

[19] 中国医院协会药事管理专业委员会.质子泵抑制剂临床应用的药理学监护[M].北京:人民卫生出版社,2013:39-96.

[20] Guillaumondegui OD, Gunter OL, Bonaides JA, et al. *Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis.Eastern Association for the Surgery of Trauma*[EB/OL]. (2008) [2014-07-09]. <http://wenku.baidu.com/link?url=mnZateI-3qFz8GBu5MILoEOuXMSxUC8wNBp97K-rM3U6fIlVxpYWPgfNncByg4TOtn77oCWFg7qmLAX-x-s5YgjBgg7IaPe2kFzachiZFOwBe>.

[21] 广东省药学会.关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[J].今日药学,2010(4):1.

(收稿日期:2014-09-17 修回日期:2014-11-13)

《中国药房》杂志——《中国科学引文数据库》(CSCD)来源期刊,欢迎投稿、订阅