

临床药师参与 1 例心脏移植术后患者 药物相互作用的药学监护实践

沈宵^① 傅军霞^① 张涛^② 徐艳艳^①

摘 要 目的: 为临床药师参与心脏移植术后患者药物相互作用的药学监护提供借鉴。方法: 临床药师参与 1 例心脏移植术后患者的治疗过程, 并对患者术后药物相互作用进行药学监护, 讨论心脏移植术后患者的药物相互作用监护点。结果与结论: 患者病情稳定出院。临床药师以药物相互作用的监护为切入点, 点为心脏移植术后患者提供专业服务, 与临床医师、护士形成互补, 既保证患者达到免疫抑制的疗效, 又减少因药物相互作用导致不良反应的发生, 从而保障安全有效的药物治疗。

关键词 心脏移植; 药物相互作用; 药学监护

中图分类号: R97 文献标识码: A 文章编号: 1005-0698(2015)10-0622-05

Pharmaceutical Care Practice by Clinical pharmacists Participate in One Heart Transplantation Patients on Drug Interactions

Shen Xiao¹, Fu Junxia¹, Zhang Tao², Xu Yanyan¹

1. Department of Pharmacy; 2. Department of Intensive Care Unit, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang, China

ABSTRACT Objective: To provide experiences for clinical pharmacist participate in the care of drug interactions of heart transplantation patients. **Methods:** Clinical pharmacists participated in the treatment process of a heart transplantation patient, analysis on pharmacy practice in the care of drug interactions of the patients after heart transplantation, and discussion monitoring points of drug interactions in heart transplantation patients. **Results and Conclusion:** The patient was discharged in stable condition. Clinical pharmacists could use the care of drug interactions as a starting point to provide pharmaceutical professional services for heart transplantation patients, which makes an excellent complement to clinicians and nurses, and to ensure safe and effective of drug treatment. Pharmaceutical care make sure the patient achieve the curative effect of immune suppression, and decrease the occurrence of drug adverse reactions induced by drug interactions, which was the security for safe and effective drug therapy.

KEY WORDS Heart transplantation; Drug interaction; Pharmaceutical care

本文对 1 例心脏移植术后应用多种药物治疗的患者进行药物相互作用的监护, 分析可能存在的药物间相互作用, 并提出监护点, 以期减少因药物导致的疗程不佳与药品不良反应。

1 病例资料

患者男, 49 岁, 因“活动后气促 7 年, 下肢水肿 3 个月”入院。患者有扩张型心肌病史 7 年, 入院后完善相关检查, 予以利尿、护胃、护肝、米力农、多巴酚丁胺强心, 维持血压及纠正水电解质紊乱等对症支持治疗, 心功能不全进行性加重, 出现少尿、高钾、肝功能障碍、黄疸。排除禁忌后于全麻体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB) 下行心脏移植术, 术中心脏复跳困难, 低血压, 需大剂量肾上腺素维持血压, 术后外接起搏器 100 次/min 保护频率。术后转

入 ICU 监护治疗。诊断: 扩张型心肌病, 左心扩大, 心功能Ⅳ级, 频发室性早搏, 急性肾功能不全, 高钾低钠低氯血症, 急性肝功能不全, 心脏移植术后, 临时起搏导线置入术后, 心源性休克, 代谢性酸中毒。

2 诊疗经过

根据我院心脏移植患者用药方案的 SOP 制定术后治疗方案, 患者气管插管呼吸机辅助机械通气, 加强气道护理, 给予补液扩容, 肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴酚丁胺维持平均动脉压 (MAP) 65 ~ 90 mmHg, 头孢哌酮/舒巴坦、更昔洛韦、氟康唑预防感染, 奥美拉唑护胃, 免抗人胸腺细胞免疫球蛋白、他克莫司、甲泼尼龙、麦考酚钠等药物抗排斥治疗。具体治疗方案见表 1。

表 1 患者术后抗免疫排斥及预防感染药物的治疗方案

用药目的	治疗药物	用法用量	日期
抗排斥反应	他克莫司	3.0mg <i>po</i> bid	12 月 21 日~9 月 30 日血药谷浓度维持在 $8 \sim 12 \text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$
	甲泼尼龙	680mg <i>ivd</i> qd	12 月 21~22 日
		340mg <i>ivd</i> qd	12 月 23 日
		120mg <i>ivd</i> qd	12 月 24~25 日
		40mg <i>ivd</i> qd	12 月 26 日~1 月 1 日
	泼尼松片	20mg <i>po</i> qd	1 月 2 日~1 月 3 日
		15mg <i>po</i> qd	1 月 3 日~1 月 4 日
		10mg <i>po</i> qd	1 月 5 日~9 月 30 日
	兔抗人胸腺细胞 免疫球蛋白(即复宁)	$1.0 \sim 1.5 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ <i>ivd</i> >4h	12 月 21~24 日
	麦考酚钠肠溶片	720mg <i>po</i> bid	12 月 21 日~1 月 3 日
预防感染		540mg <i>po</i> bid	1 月 4 日~9 月 30 日
	头孢哌酮/舒巴坦	2.0g <i>ivd</i> q12h	12 月 21 日~12 月 29 日
	氟康唑	200mg <i>po</i> qd	12 月 24 日~1 月 3 日
	更昔洛韦	0.45g <i>ivd</i> qd	12 月 21 日~1 月 3 日
		0.5g <i>po</i> tid	1 月 4 日~4 月 4 日
	复方磺胺甲噁唑片(SMZ)	0.5~1 片 <i>po</i> qd	12 月 30 日~9 月 30 日
碱化尿液	碳酸氢钠片	2 片 <i>po</i> bid	12 月 30 日~9 月 30 日

21 日患者转入第 1 天,尿量少,血 pH 偏低,乳酸高,行连续肾脏替代方法(CRRT)治疗,并予输注红细胞悬液 1.5u ,应用维生素 K、新鲜冰冻血浆进行术前抗凝治疗的拮抗,目标为恢复国际标准化比值(INR)至正常值,同时加用阿司匹林片 100mg qd 抗血小板聚集。22 日术后第 2 天,患者呈镇静状态,呼唤可睁眼,可完成简单动作,无发热,无尿,SCr $162 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,持续 CRRT 治疗。血生化示:ALT $41 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$,AST $160 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$,总胆红素 $180 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,直接胆红素 $128 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,间接胆红素 $52 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,予以丁二磺酸腺苷蛋氨酸退黄治疗。患者术前胆红素水平(总胆红素 $294 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,直接胆红素为主 $200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)偏高,而肝酶不高,考虑与患者长期心功能差致肝脏淤血和缺血再灌注相关。23 日患者神志清,精神软,甲泼尼龙改为 340mg qd。

24 日患者术后第 4 天,神志清,精神较昨日好转,无发热,无尿,SCr $180 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,仍持续 CRRT 治疗,拔气管插管,改面罩吸氧,予以小剂量肠内营养乳剂鼻饲加强营养支持治疗。根据移植用药方案,停用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白,激素减量至 120mg qd,并予氟康唑 200mg qd 口服预防真菌感染。查他克莫司血清药物浓度偏高($30.52 \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)。根据心脏移植围手术期管理排斥反应诊治及远期治疗策略^[1]有关免疫抑制药浓度监测的推荐,药师建议调整他克莫司剂量,改为 1mg q12h,每周 3 次监测他克莫司谷浓度,目标谷浓度在术后近期阶段(0~60 d)维持在 $10 \sim 15 \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。根据肝

功能的 Child-Pugh 分级标准,患者目前处 B 级,氟康唑主要以原形由尿排出,肾功能受损的患者单剂量给药治疗时不需调整剂量,因此,药师认为氟康唑无需调整剂量,建议于 CRRT 结束后给药。

25 日患者在撤除血管活性药物后生命体征平稳,予拔除颈内静脉置管及导尿管,24 h 总尿量 500ml ,肾功能逐渐恢复(SCr $142 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),改行 12 h 间断 CRRT 治疗。患者昨行肠内营养有呕吐,改行肠外营养支持治疗,并加用乳果糖 15ml bid 鼻饲通便治疗。临床医师给患者配置的肠外营养液,热卡共 1088kCal ,而患者体重 68kg ,根据危重患者能量补充原则^[2],该患者每日所需的能量至少为 1360kCal ,不足以满足患者最低热量需求。同时药师计算肠外营养液的糖脂比为 $1.23:1$,符合 $1 \sim 2.3:1$ 的标准,热氮比 $155.43:1$,不符合 $90 \sim 150:1$ 标准,建议调整肠外营养液的配方,使其肠外营养支持治疗更科学、合理。患者他克莫司血药浓度($31.82 \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)进一步升高,暂停他克莫司。患者血压偏高($160/95 \text{mmHg}$),加用氨氯地平片 5mg qd 调节血压。

26 日患者精神可,停他克莫司后,他克莫司浓度明显下降($20.33 \text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)。患者尿量部分恢复(约 $70 \text{ml} \cdot \text{h}^{-1}$),肾功能(SCr $155 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)较昨日略有上升,予 CRRT 脱水剂量下调。黄疸仍未明显减退,总胆红素无下降(生化:总胆红素 $184 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,直接胆红素 $136 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,间接胆红素 $48 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。根据会诊意见给予还原型谷胱甘肽注射液 1.2g ,*ivd* bid 联合门冬氨酸鸟氨酸注射液 15

g ivd qd 护肝治疗。

27 日患者术后 1 周,精神可,肠鸣音正常,因肠外营养可能导致或加重感染风险,再次予以小剂量(瑞代)肠内营养乳剂行肠内营养支持。患者血压仍偏高维持在 160 ~ 170/100 ~ 110 mmHg,氨氯地平片加量至 5 mg bid 对症处理。拔除纵膈和心包引流管。

28 日患者胃肠功能可,昨鼻饲小剂量肠内营养液胃排空可,无反流、呕吐、腹泻等不耐受状况,予以停用肠外营养,改肠内营养支持。肾功能较前明显好转($\text{SCr } 103 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$),停 CRRT 替代治疗。

29 日患者术后第 9 天,他克莫司血药浓度降至 $10.38 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$,以 0.5 mg q12h 剂量恢复服用他克莫司。总胆红素水平降至 $81 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,直接胆红素 $85 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,患者病情稳定,肝肾功能较前明显好转,转回专科进一步治疗。嘱医生继续监测他克莫司血清药物浓度,目标谷浓度在术后近期阶段(0 ~ 60 d)维持在 $10 \sim 15 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。

术后 20 d 患者总胆红素水平降至 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,直接胆红素 $35 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,此后维持在此水平至出院。出院时患者肝功能明显好转。在整个治疗过程中,无因药物导致严重不良反应,患者病情逐渐好转出院。

3 治疗过程潜在的药物相互作用分析与监护点

3.1 药物相互作用对他克莫司的影响

他克莫司是一种强效免疫抑制药,主要通过肝脏细胞色素 P450 3A 酶系统代谢,因此与抑制或诱导细胞色素 P450 3A 酶系统的药物联合应用时,代谢将受到影响,疗效增强降低或不良反应增加。本例患者联合用药中与他克莫司可能存在相互作用的药物与监护点如下:①肾功能、尿量:因他克莫司与非甾体抗炎药(NSAIDs)阿司匹林的联合使用可增加他克莫司的肾毒性。肾毒性是他克莫司发生率较高的不良反应,当联合 NSAIDs 时,NSAIDs 可通过阻断环氧化酶,抑制前列腺素的合成,减少肾血流量和降低肾小球滤过率,使他克莫司肾毒性的保护机制减弱,从而增加他克莫司肾毒性^[3]。②嗜睡、昏迷、复视、肌肉疼痛、运动无力、感觉异常等神经毒性临床表现:他克莫司与具有潜在神经毒性的化合物合用时,如阿昔洛韦或更昔洛韦,可能会增强这些药物的神经毒性^[4]。③他克莫司血药浓度:氟康唑为 CYP2C9 的强效抑制药和 CYP3A4 的中效抑制药,与他克莫司合用时可能会升高其血药浓度。奥美拉唑为

他克莫司代谢的潜在抑制药,可能会升高其血药浓度。他克莫司经 CYP3A4 代谢,也可能使奥美拉唑的血浆浓度升高^[4]。氨氯地平为非二氢吡啶类钙拮抗剂可通过竞争 CYP3A4 酶影响他克莫司的代谢^[3]。甲泼尼龙主要通过肝脏细胞色素 CYP3A4 代谢,与他克莫司联合应用时将竞争代谢酶,两药的代谢将受到影响,药品不良反应可能增加。

在本例患者的前期药物治疗,应临床医师的要求,临床药师作了该患者治疗方案中潜在药物相互作用的分析,通过与临床医生讨论,用药方案中潜在相互作用导致的结果主要体现在两个方面:①药物竞争代谢酶致血药浓度升高;②因药物相互作用致药物不良反应增加。如氟康唑、奥美拉唑与他克莫司的潜在相互作用,根据心脏移植围手术期管理排斥反应诊治及远期治疗策略^[1],药师建议将氟康唑胶囊改为 I 类推荐的制霉菌素预防真菌感染;与奥美拉唑相比,泮托拉唑对细胞色素 P450 酶一致的抑制作用较弱,与其他药物的相互作用小,因此,建议 PPI 制剂改为泮托拉唑。但是临床医生认为这些相互作用恰恰可以提高他克莫司等免疫抑制药的血药浓度,减少药物用量和治疗费用,同时奥美拉唑的代谢减慢,其药效相对加强,认为这些相互作用对患者有益,只要注意监护患者的不良反应即可,因而未采纳药师的建议。

后续治疗中患者因药物相互作用所致的临床表现有二个方面:①他克莫司血清药物浓度升高,患者术后第 4 天他克莫司血清药物浓度($30.52 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$),第 5 天进一步升高($31.82 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$),予以暂停他克莫司,第 6 天浓度降至 $20.33 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$,第 9 天降至 $10.38 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,再重新以 0.5 mg q12h 小剂量开始继续服他克莫司抗免疫排斥,见图 1。②肾毒性,患者入 ICU 后无尿,肌酐值高,行持续 CRRT 治疗,后肾功能逐渐恢复,改间断治疗,于术后第 8 天停 CRRT 治疗,后无出现少尿及肌酐值升高等情况,但考虑患者本身有急性肾功能不全,与他克莫司和其他药物相互作用可能无关。因患者治疗过程中无嗜睡、昏迷、复视、肌肉疼痛、运动无力、感觉异常等神经毒性的临床表现。

3.2 药物相互作用对麦考酚钠肠溶片的影响

麦考酚钠肠溶片的活性成分为麦考酚酸(MPA),是 DNA 合成抑制类免疫抑制药。因此,本例患者中可能存在药物相互作用与监护点如下:①与他克莫司合用可能使 MPA 的代谢减慢,根据药品说明书药物相互作用,与使用环孢素治疗相比,使用

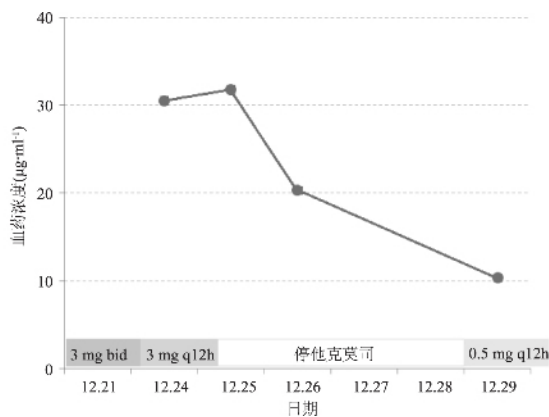


图1 患者入住ICU期间他克莫司血药浓度变化

他克莫司治疗时MPAG的AUC和 C_{max} 都降低了约30%。监护点:MPA血药浓度。②大剂量阿司匹林以及血清的清蛋白水平降低,均可增加游离MPA的水平^[4]。监护点:MPA血药浓度。因指南目前不建议通过常规监测吗替麦考酚酯浓度来调整吗替麦考酚酯剂量^[1]。只有当怀疑移植心脏功能不全与吗替麦考酚酯的暴露浓度改变相关时,通过检测吗替麦考酚酯血药谷浓度来指导药物应用剂量。因此,本例患者未常规监测MPA血药浓度。

3.3 药物相互作用对甲泼尼龙的影响

甲泼尼龙是肾上腺皮质激素类免疫抑制药,是细胞色素P450酶的底物,主要经CYP3A4酶代谢。本例患者中可能存在药物相互作用与监护点如下:①大剂量的激素冲击治疗与非甾体抗炎药(NSAID)阿司匹林合用可能增加胃肠道出血和溃疡的发生率。监护点:隐血试验、血色素的变化。②他克莫司、氟康唑、氨氯地平与甲泼尼龙都主要经CYP3A4酶代谢,合用时代谢将受到影响,必要时调整激素剂量避免类固醇毒性^[3]。监护点:激素剂量与疗程。患者的激素剂量与疗程按SOP执行,除术后第1天有血红蛋白偏低,输注红细胞悬液1.5 u外,治疗过程隐血试验阴性,未见消化道出血等表现。

3.4 药物相互作用对兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白的影响

兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白属于抗淋巴细胞抗体类免疫抑制药。本例患者中与兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白的相互作用主要为联合他克莫司、麦考酚钠、大剂量糖皮质激素使机体过度免疫抑制,导致淋巴细胞增生。根据心脏移植围手术期管理排斥反应的推荐^[1],采用多克隆抗体(如抗胸腺细胞免疫球蛋白)作为诱导方案的免疫治疗,其剂量调整和给药频率可通过每日检测CD3或CD2细胞计数来监

测,其目标为维持CD2或CD3细胞计数在25~50个/mm³或者总淋巴细胞计数<100~200个/mm³(b类推荐,C级证据)。监护点:①CD2/CD3细胞计数或总淋巴细胞计数;②感染情况。本例患者未因免疫抑制治疗不足导致急性排斥反应,至术后1周、兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白应用后3天总淋巴细胞均正常,无明显发热,除术后有一过性的CRP偏高外,无显著地血象、炎症指标升高等感染迹象。

综上,本例移植术后患者的治疗监护主要包括两个方面:①药物竞争代谢酶致血药浓度升高,监护他克莫司、麦考酚酯血药浓度,根据患者临床表现及辅助检查结果调整给药剂量;②因药物相互作用致药物不良反应增加,监护患者肝肾功能、胃肠道出血、神经毒性、类固醇毒性、血常规、CRP、血压、血糖、电解质等。

4 做好宣教工作

该患者的宣教工作有三个阶段:第一阶段为入住ICU期间,包括向患者及其家属和护士的宣教。因患者术后免疫抑制状态易致感染,嘱患者及家属做好隔离,预防感染。与管床护士的用药交待:①氟康唑胶囊200 mg在CRRT结束后给药。②麦考酚钠为肠溶片剂,应整片吞服。③氨氯地平片5 mg qd于早晨给药。

第二阶段为转专科治疗期间,患者用药宣教:①麦考酚钠的用法用量:540 mg bid,应在进食前1 h或进食后2 h空腹服用。该药物为肠溶片剂,不要碾碎、咀嚼或切割药片,应整片吞服以保持片剂肠溶衣的完整性。②他克莫司胶囊的用法用量:0.5 mg, po bid,间隔12 h服用。

第三阶段为出院时,向患者宣教以下几点:①口服抗排斥和抗感染药物的用法用量:泼尼松片,每日1次,早饭后用。②定期监测他克莫司的血药浓度,移植后3~6个月的目标浓度为8~12 ng·ml⁻¹,6个月后情况稳定的目标浓度维持在5~10 ng·ml⁻¹。③因同时服用多种抗排斥药物和抗感染药物可导致肝肾功能的损伤,需每月监测1次肝肾功能。④没有医生指导不可随意更换药品(包括药品剂型)。⑤因心脏移植术后高血压、糖耐量异常等心血管风险增大,鼓励换进行有氧运动辅助心脏康复,提高活动耐力,进行阻力运动防止骨矿物质丢失和肌肉萎缩,并有助于预防服用激素和抗免疫排斥药物导致的骨骼肌不良反应。临床药师并在患者出院时提供联系方式,随时解答患者的各项用药疑问。

5 小结与体会

随着科学技术的不断发展,心脏移植作为晚期心力衰竭的有效治疗手段将会开展地越来越广泛^[5]。术后的急性排斥反应是阻碍心脏移植成功的最主要因素,因此移植术后的患者需要应用免疫抑制剂以维持移植器官的正常功能、保护其免遭宿主免疫活性细胞破坏^[3]。单一使用免疫抑制药不良反应大,临床上多采用联合用药的方法来减少各种免疫药物的剂量及不良反应。本例患者术后联合应用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白、他克莫司、甲泼尼龙以及麦考酚钠肠溶片等四种免疫抑制药防止脏器移植的急性排斥反应。由于多种免疫抑制药的使用,加上联合感染预防用药、护胃药等多种药物使得药物间相互作用及反应较为复杂,因此,监护可能因药物相互作用导致药效增强或减弱的治疗显得非常重要。药师参与本例患者的药物治疗工作主要包括四个方面的内容:①他克莫司、麦考酚钠、糖皮质激素、兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白等药物的不良反应。监护过程中,本例患者除术后有一过性的急性肾损伤和胆红素水平的升高,无因药物导致严重不良反应。②药物相互作用的监护。③药物用法用量的监护:如他克莫司、麦考酚钠、氟康唑等药物的服用方法。④用药宣教,从患者术后入住ICU、转科及出院三个阶段对患者进行用药宣教,使患者更清楚服药的方

法与剂量,促进更安全、合理地用药。由此可见,药师以药物相互作用、用药剂量以及不良反应为切入点参与移植术后患者的管理,协助临床为患者制定更优化及个体化的治疗方案,补充医生对药物相互作用的关注度的不足,保证患者用药的安全性与有效性。这些工作不仅被临床接受,更受患者欢迎,提高了患者心中药师的地位与存在感。

参 考 文 献

- Costanzo MR, 王春生, 林熠, 等. 心脏移植围手术期管理排斥反应诊治及远期治疗策略[J/CD]. 中华移植杂志(电子版), 2011, 5(2): 157-172
- 万献尧, 于凯江, 马晓春, 等. 中国重症加强治疗病房危重患者营养支持指导意见(2006). 中华外科杂志, 2006, 44(17): 1167-1178
- 缪海均, 刘皋林. 他克莫司与其它药物的相互作用[J]. 中国医院用药评价与分析, 2001, 1: 167-168
- 李琴, 李晓宇, 刘皋林. 药物相互作用对免疫抑制剂合理用药的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2011, 27: 629-633
- 潘春树, 何雪菲, 钱华. 常用免疫抑制剂的作用机制及应用[J]. 安徽医药, 2008, 12: 892-895.

(2015-04-30 收稿 2015-07-23 修回)

[通讯作者]沈宵, Tel: 0578-2681490, E-mail: xyy0412099@126.com

(上接第601页)

- Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy[J]. JAMA, 2003, 289(13): 1681-1690
- 卜一珊, 徐彦贵, 崔桅, 等. 天津市部分医疗机构输液相关不良事件发生情况及相关因素分析研究[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(2): 155-158
- 朱曼, 凡超, 郭代红, 等. 军队医院1175例抗感染药物严重药品不良反应/事件报告分析[J]. 中国药物应用与监测, 2015, 12(3): 163-166
- Salgueiro E, Rubio T, Hidalgo A, et al. Safety profile of proton pump inhibitors according to the spontaneous reports of suspected adverse reactions[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2006, 44(11): 548-556
- 梁茂本, 孟祥梅. 114例质子泵抑制剂不良反应病例分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(1): 39-41
- 王琨, 段丽萍. 长期使用质子泵抑制剂可能导致的副作用分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 19(8): 766-769
- 叶玲梅, 蔡咏梅. 质子泵抑制剂的不良反应及防治对策[J]. 中国药房, 2011, 22(8): 760-761
- Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, et al. Inci-

- dence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland[J]. Gastroenterology, 2013, 144(7): 1419-1425
- Wang P, Kan QC, Yu ZJ, et al. Effects of cefodizime on chemokines of liver tissues in mice with immunological hepatic injury[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(5): 746-750
- Jacquot C, Moayeri M, Kim B, et al. Prolonged ceftriaxone-induced immune thrombocytopenia due to impaired drug clearance: a case report[J]. Transfusion, 2013, 53(11): 2715-2721
- 王涓, 徐冰. 临床药师干预电子计算机X射线断层扫描技术对比剂用药指导的临床效果[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(11): 1063-1065
- 刘艳辉, 高卫真. 药物过敏性休克致死死亡56例文献分析[J]. 天津医科大学学报, 2007, 13(1): 26-28

(2015-03-19 收稿 2015-07-17 修回)

[通讯作者]蔡蕴敏, Tel: 021-57039503, E-mail: cymajj@126.com