

基于文献病例的他克莫司致急性胰腺炎临床特征分析

叶 超, 李 昕, 刘丽华, 何 鑫, 陈沈珏, 王 娟

长沙市第三医院(湖南中医药大学附属长沙医院)药学部(长沙 410015)

【摘要】目的 探讨他克莫司相关急性胰腺炎(AP)的临床特征。方法 检索 CNKI、WanFang Data、VIP、PubMed 和 Web of Science 等中英文文献数据库(截至 2023 年 3 月 10 日),收集他克莫司相关 AP 的病例报告文献,提取相关数据并进行描述性统计分析。结果 共收集 17 篇文献共 19 例病例,其中男性 10 例,女性 9 例;年龄 3~65 岁。共发生他克莫司相关 AP 21 例次。11 例次 AP 发作时他克莫司血药浓度水平 $> 15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,其中 8 例次接近或超过 $30 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。19 例次患者首次应用他克莫司后诱导 AP 时间为 3 d~7 年,中位时间为 20 d,2 例再诱发 AP 时间分别为 37 d 和 75 d。他克莫司相关 AP 的临床症状、实验室、影像学检查结果与其他药物引起的 AP 类似,主要症状为腹痛,部分患者伴有恶心、呕吐、腹泻,少部分患者合并糖尿病或糖尿病酮症症状,严重者合并休克。诊断 AP 后,20 例次有停药或对症支持治疗的描述,15 例次患者及时停用或降低他克莫司剂量。15 例次症状缓解或好转,5 例死亡,其中与 AP 相关的死亡 2 例。结论 他克莫司可能会引起 AP,一般预后较好,严重者可出现死亡。早期识别并及时处理至关重要,特别是对于合并使用多种药物患者应密切监测他克莫司血药浓度。

【关键词】他克莫司;急性胰腺炎;病例报告;药品不良反应;文献分析

Analysis of clinical features of tacrolimus induced acute pancreatitis based on literature cases

Chao YE, Xin LI, Li-Hua LIU, Xin HE, Shen-Jue CHEN, Juan WANG

Department of Pharmacy, The Third Hospital of Changsha (Changsha Hospital, Hunan University of Chinese Medicine), Changsha 410015, China

Corresponding author: Juan WANG, Email: juanjuan19830803@126.com

【Abstract】Objective To explore the clinical features of tacrolimus-related acute pancreatitis(AP). Methods The databases of CNKI, Wanfang Data, VIP, PubMed and Web of Science were searched (up to March 10, 2023), and the case reports of tacrolimus-related AP were collected and descriptively analyzed. Results A total of 19 cases were collected from 17 documents, including 10 males and 9 females, ages ranged from 3 to 65 years. A total of 21 case-times of tacrolimus related AP occurred. The plasma concentration of tacrolimus was more than $15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ in 11 case-times of AP, of which 8 case-times were close to or more than $30 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. The time from the first application of tacrolimus to the occurrence of AP in 19 patients was 3

days to 7 years, the median time was 20 days, and the second occurrence of AP in 2 patients was 37 days and 75 days, respectively. The clinical symptoms, laboratory tests, and imaging findings of tacrolimus-related AP were similar to those caused by other drugs. The main symptom was abdominal pain, some patients were accompanied by nausea, vomiting and diarrhea, a small number of patients with diabetes or diabetes ketosis symptoms, and severe patients with shock symptoms. After the diagnosis of AP, treatment measures were described in 20 cases, 15 patients discontinued or reduced the dose of tacrolimus. 15 case-times were relieved or improved, 5 cases died, including 2 cases of AP-related death. **Conclusions** Tacrolimus may cause AP, with a generally good prognosis, and in severe cases, death may occur. Early identification and timely treatment are essential, especially for patients treated with multiple drugs. The blood concentration of tacrolimus should be closely monitored.

【Keywords】 Tacrolimus; Acute pancreatitis; Case report; Adverse drug reactions; Literature analysis

他克莫司为临床常用的钙调神经磷酸酶抑制剂, 广泛应用于防治器官移植急性排斥反应、类风湿关节炎和自身免疫系统疾病等疾病^[1-3]。他克莫司常见的不良反应有高血钾症、神经毒性、肾功能损害、糖尿病、造血功能异常和腹泻等^[4]。胰腺炎系指胰酶消化自身胰腺及周围组织所引起的化学性炎症, 其病因主要是酗酒、暴食、胰管阻塞、胆道结石或感染、外伤或胆道手术等所致。随着他克莫司的广泛应用, 近年来国内外陆续有文献报道他克莫司相关急性胰腺炎 (acute pancreatitis, AP)^[5-7], 严重者发生死亡^[6-7]。了解他克莫司相关 AP 的临床特征有助于其早期识别和处置, 避免发生严重后果, 本研究收集国内外文献报道的他克莫司相关 AP 病例并进行分析。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准: ①在国内外期刊上公开发表的他克莫司相关 AP 的个案报告或可提取单个病案信息的个案系列; ② AP 的诊断符合《中国急性胰腺炎诊治指南(2021)》^[8]中的诊断标准; ③原发疾病、他克莫司应用情况、AP 临床表现和转归等临床资料相对完整; ④依据《药品不良反应报告和监测管理办法》^[9]中药品不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 的判定标准, 判定他克莫司与 ADR 的关联性评价结果为“可能”及以上的病例。排除标准: ①重复发表或含重复病例的文献; ②重要信息不完整、ADR 不明确的病例; ③非中文或英文文献。

1.2 文献检索策略

以“他克莫司”“FK506”“普乐可复”“胰腺炎”“急性胰腺炎”为关键词, 检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据 (WanFang Data) 和维普中文科技期刊数据库 (VIP) 等国内文献数据库; 以“Tacrolimus”“FK506”“Pancreatitis”“Pancreatic necrosis”“Amylase”“Lipase”为检索词, 检索 PubMed、Web of Science 等英文数据库。检索时限均为从建库至 2023 年 3 月 10 日。以 PubMed 为例, 具体检索策略见框 1。

```
#1 "Tacrolimus"[Title/Abstract] OR "FK506"[Title/Abstract]
#2 "Pancreatitis"[Title/Abstract] OR "pancreatic necrosis"
[Title/Abstract] OR "amylase"[Title/Abstract] OR "lipase"
[Title/Abstract]
#3 #1 AND #2
```

框1 文献检索策略

Box 1. Retrieval strategy of literature

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对, 如有分歧, 由小组讨论解决。采用 Microsoft Excel 软件设计统一的表格, 资料提取内容包括: 患者一般情况 (性别、年龄、基础疾病等), 他克莫司应用情况 (用药剂量、血药浓度、联合用药方案等), 以及 AP 的诱导时间、临床表现、血淀粉酶、脂肪酶、影像学特征、干预措施及转归等。

1.4 纳入文献的偏倚风险评价

采用改良的纽卡斯尔-渥太华量表 (Newcastle

Ottawa Scale)^[10-11]对纳入的文献进行方法学质量评价,具体参照以下5个条目进行评价:①患者是否代表医学中心的全部病例?②诊断是否明确?③是否排除了其他诊断?④报告中是否报道了所有重要数据?⑤结果是否正确的判定?以二元回答(是/否)的形式评价该项目是否具有较差的方法学质量(高偏倚风险),当所有5项标准都满足时,报告质量被认为是高的(低偏倚风险),当完成4项时为中偏倚风险,当完成3项或更少时为高偏倚风险。

1.5 统计学分析

使用 Microsoft Excel 软件对数据进行录入统计,对患者特征及 ADR 的特点和规律进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 230 篇,剔除不符合要求的文献,最终纳入符合要求的文献 17 篇^[5-7,12-25],其中英文文献 10 篇,中文文献 7 篇;共提取病例 19 例,其中来自英文文献报道的 10 例,中文报道的 9 例。文献检索流程图见图 1。

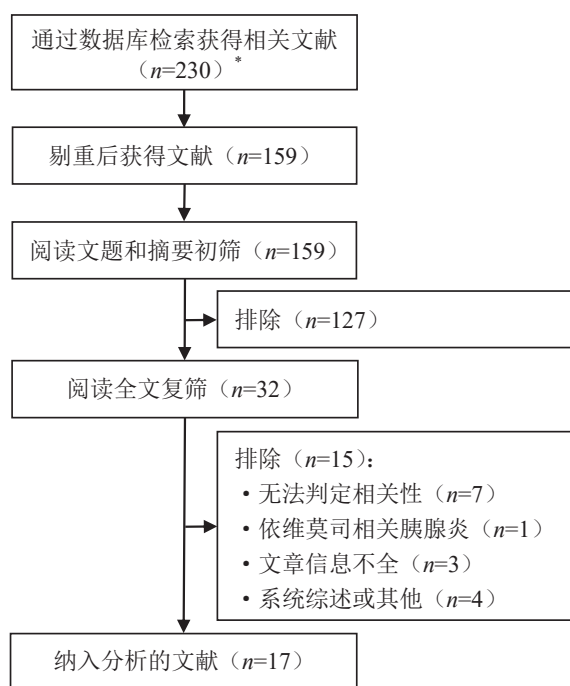


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flow chart of literature screening

注: *所检索的数据库及检出文献数具体如下: CNKI (n=28)、WanFang Data (n=16)、VIP (n=15)、PubMed (n=84)、Web of Science (n=87)

2.2 纳入研究的偏倚风险评价结果

12 项研究质量评价为高质量(低偏倚风险),3 项研究^[6,17,19]为中偏倚风险,2 项研究^[20,22]质量较差(高偏倚风险)。中偏倚风险研究是未进行 ADR 关联性评价,高偏倚风险研究是缺乏部分 ADR 信息和未进行 ADR 关联性评价,具体风险评价结果见表 1。

2.3 病例一般情况

19 例他克莫司相关 AP 病例情况见表 2。患者中,中国 12 例^[5-6,12-13,15-20],美国^[7,22,25]3 例,日本^[23]、韩国^[21]、印度^[14]、澳大利亚^[24]各 1 例;男性 10 例,女性 9 例;平均年龄(35±18)岁,范围 3~65 岁;使用他克莫司患者的原患疾病为肾移植 11 例,心脏移植、肺移植各 1 例,造血干细胞移植、骨髓移植、慢性髓性白血病脐带血移植各 1 例,狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、肾病综合征各 1 例。ADR 关联性评价结果为“肯定”1 例,“很可能”10 例,“可能”8 例。

2.4 他克莫司用药情况及联合用药

19 例患者发生 21 例次 AP,其中 2 例患者再激发阳性。19 例次 AP 发作有他克莫司剂量或血药浓度记录:4 例次 AP 发作患者的他克莫司剂量 > 6 mg·d⁻¹,其中 3 例次血药浓度 > 30 ng·mL⁻¹;4 例次他克莫司剂量为 6 mg·d⁻¹,其中 2 例次血药浓度 > 30 ng·mL⁻¹,1 例次为 29.2 ng·mL⁻¹,1 例次血药浓度范围为 8.8~21.4 ng·mL⁻¹;1 例次他克莫司剂量为 4 mg·d⁻¹,血药浓度 > 30 ng·mL⁻¹;3 例次他克莫司剂量为 2 mg·d⁻¹,其血药浓度分别为 2.7, 6.2 和 9.8 ng·mL⁻¹;1 例 3 岁患儿剂量为 1.5 mg·d⁻¹,未监测血药浓度;另 1 例给予 0.04 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量,血药浓度为 17.6 ng·mL⁻¹;5 例次未记录用药剂量但记录血药浓度,其中 1 例次 > 30 ng·mL⁻¹,1 例次 16.1 ng·mL⁻¹,2 例次 10~13 ng·mL⁻¹,1 例次 5.4 ng·mL⁻¹。患者他克莫司剂量分布见图 2。11 例次患者 AP 发作时他克莫司血药浓度 > 15 ng·mL⁻¹,其中 8 例次血药浓度接近或超过 30 ng·mL⁻¹。

19 例 AP 首次发作的患者均记录联合使用其他药物,主要为免疫抑制剂和糖皮质激素,10 例患者使用吗替麦考酚酯,17 例患者使用糖皮质激素;5 例患者使用抗菌或真菌药物,包括米卡芬净/卡泊芬净、美罗培南、替加环素等;3 例患者

表1 纳入研究的偏倚风险评价结果

Table 1. Results of bias risk assessment of included studies

纳入研究	问题1	问题2	问题3	问题4	问题5	偏倚风险评价结果
李广萍 2022 ^[5]	是	是	是	是	是	低偏倚风险
张飞 2021 ^[6]	是	是	是	是	否	中偏倚风险
Ogunseinde 2003 ^[7]	是	是	是	是	是	低偏倚风险
陈楷柠 2023 ^[12]	是	是	是	是	是	低偏倚风险
Ding 2022 ^[13]	是	是	是	是	是	低偏倚风险
Mazumder 2022 ^[14]	是	是	是	是	是	低偏倚风险
Liu 2021 ^[15]	是	是	是	是	是	低偏倚风险
Xu 2019 ^[16]	是	是	是	是	是	低偏倚风险
程学芳 2018 ^[17]	是	是	是	是	否	中偏倚风险
刘红霞 2017 ^[18]	是	是	是	是	是	低偏倚风险
马军 2017 ^[19]	是	是	是	是	否	中偏倚风险
甄洪磊 2015 ^[20]	是	是	否	是	否	高偏倚风险
Im 2013 ^[21]	是	是	是	是	是	低偏倚风险
Khan 2006 ^[22]	是	是	否	是	否	高偏倚风险
Tsutsumi 2003 ^[23]	是	是	是	是	是	低偏倚风险
Sastry 2004 ^[24]	是	是	是	是	是	低偏倚风险
Nieto 2000 ^[25]	是	是	是	是	是	低偏倚风险

注：问题1.患者是否代表医学中心的全部病例？问题2.诊断是否明确？问题3.是否排除了其它诊断？问题4.报告中是否报道了所有重要数据？问题5.结果是否正确判定？以二元回答(是/否)的形式评价该项目是否具有较差的方法学质量(高偏倚风险)，当所有5项标准都满足时，报告质量被认为是高的(低偏倚风险)，当完成4项时为中偏倚风险，当完成3项或更少时为差(高偏倚风险)

使用质子泵抑制剂；3例患者同时使用骨化三醇，联合使用药物情况详见图3。

2.5 急性胰腺炎发生情况

2.5.1 诱导时间

21例次均有使用他克莫司相关AP潜伏期的记录。有19例次首次AP发生在他克莫司使用后的3d~7年，中位时间为20d；其中6例(31.6%)在用药7d内发生，5例(26.3%)在用药14~28d内发生，3例(15.8%)在1~3个月内发生，5例(26.3%)患者在6个月后发现。2例患者再次使用他克莫司再发生AP，再发生的时间分别为37d和75d。

2.5.2 临床表现及辅助检查

19例次AP发作时均有腹痛症状，伴有恶心症状的有9例次，伴有呕吐症状的有11例次，伴有腹泻症状的有3例次；4例次患者出现糖尿病或糖尿病酮症相关症状；3例次患者出现休克相关症状。

21例次AP发作时有血清淀粉酶水平记录，其中17例次血清淀粉酶升高，为157~2 631 U·L⁻¹；

4例次血清淀粉酶正常；3例次AP并发糖尿病或糖尿病酮症酸中毒有血糖或尿酮升高数据。

20例次AP发作有影像学检查记录，其中CT、超声和核磁共振检查分别为17、5和2例次。14例次CT检查示胰腺或胰周炎症、积液或渗出，2例次CT示无明显胰腺病变，1例次示大量腹水及盆腔积液；3例次B超检查示胰腺病变，2例次示无明显胰腺变化；1例次MRI胰腺无异常，1例次提示胰腺肿胀、胰周少许渗出。2例AP经病理证实，均为尸检发现。

2.6 处置与转归

有20例次AP发作有治疗措施描述，其中12例次在明确AP诊断后停用他克莫司，2例次未及时停用他克莫司(1例次因重症AP行外科手术清除胰腺组织后再停用他克莫司，另1例次因腹痛症状反复14d后停用他克莫司)，以上14例次中8例次换为环孢素治疗。3例次降低他克莫司剂量，2例次未停用他克莫司，1例次未记录他克莫司更换情况，于急诊行剖腹探查胰腺坏死清除术。17例次AP发作给予描述了禁食、补液、

表2 19例他克莫司相关急性胰腺炎病例信息
Table 2. Information of 19 cases of tacrolimus-associated acute pancreatitis

病例序号	性别	国家	年龄(岁)	原发疾病	合并用药	潜伏期 ^a	剂量和浓度 ^b	临床表现	检验、检查指标	处置和转归
1 ^[1]	男	中国	11	紫癜性肾炎	醋酸泼尼松、骨化三醇	8个月	1 mg, bid 2.7 ng · mL ⁻¹	腹痛伴发热	AMY 207 U · L ⁻¹ , LPS 1 505 U · L ⁻¹ , B超: 胰腺肿大; MRCP: 胰腺肿胀, 胰周少许渗出	停用他克莫司, 禁食、补液, 抗感染、抑酶等, 7 d后痊愈
2 ^[2]	女	中国	11	狼疮性肾炎	醋酸泼尼松、叶酸、维生素B ₁₂ 、多糖铁复合物、左卡尼汀口服溶液、盐酸贝尼地平片、碳酸钙D ₃ 、骨化三醇、呋塞米、螺内酯	28 d	1 mg, bid 6.2 ng · mL ⁻¹	双下肢水肿伴呼吸困难	AMY 888 U · L ⁻¹ , LPS 3 631 U · L ⁻¹ , FBG 27.8 mmol · L ⁻¹ , 乳酸5.4 mmol · L ⁻¹ , CT: 胰腺周围少许渗出, 皮下散在渗出	停用他克莫司, CRRT、降糖、抗感染、抑酶等, 10 d后痊愈
3 ^[3]	女	中国	38	肾移植	吗替麦考酚酯、泼尼松, 美罗培南, 卡泊芬净, 奥美拉唑	20 d	6 mg · d ⁻¹ >30 ng · mL ⁻¹	左中腹痛、恶心、呕吐、腹泻	AMY 450 U · L ⁻¹ , LPS 345 U · L ⁻¹ , CT: 胰腺肿大伴胰周炎性渗出	换药: 环孢素, 禁食, 补液, 镇痛等, 15 d后痊愈
4 ^[5]	女	中国	38	肾移植	吗替麦考酚酯、泼尼松	17 d	2 mg · d ⁻¹ 9.8 ng · mL ⁻¹	腹痛、恶心、呕吐	AMY 47 U · L ⁻¹ , LPS 28.2 U · L ⁻¹ , CT: 胰腺体积增大, 边缘不规则, 胰周及腹腔可见明显渗出	换药: 环孢素, 禁食, 补液, 镇痛等, 19 d后痊愈
5 ^[4]	男	印度	17	肾移植	吗替麦考酚酯、泼尼松	52 d	6 mg · d ⁻¹ 29.3 ng · mL ⁻¹	腹痛、呕吐、腹泻	AMY 706 U · L ⁻¹ , LPS 2 727 U · L ⁻¹ , TG 18.19 mmol · L ⁻¹ , HbA1c 10.7%; CT: 胰脏肿大, 胰脏周围有积液	换药: 环孢素, 补液、降脂、降糖, 5 d后痊愈
6 ^[6]	女	中国	44	肾移植	吗替麦考酚酯、糖皮质激素、头孢哌酮舒巴坦、替加环素、米卡芬净、伏立康唑	4 d	>30 ng · mL ⁻¹	腹痛、腹胀	AMY 157 U · L ⁻¹ , LPS 665 U · L ⁻¹ , B超: 无异常; 腹部CT检查未提示异常, 病理: 胰腺组织广泛出血坏死伴炎性渗出	剖腹探查胰腺坏死清除, 休克死亡
7 ^[5]	男	中国	24	肾移植	吗替麦考酚酯、糖皮质激素、美罗培南、替加环素、米卡芬净	3 d	4 mg · d ⁻¹ >30 ng · mL ⁻¹	腹痛、腹胀、恶心、呕吐、腹泻	AMY 512.5 U · L ⁻¹ , LPS 728.8 U · L ⁻¹ , B超: 肠梗阻; CT: 大量腹水及盆腔积液	他克莫司间断使用后换环孢素、停替加环素、吗替麦考酚酯, 8 d后痊愈; 2 d后停环孢素换他克莫司
8 ^[6]	男	中国	45	肾移植	吗替麦考酚酯、糖皮质激素、骨化三醇、雷贝拉唑	67 d	<2 mg · d ⁻¹ <10 ng · mL ⁻¹ 6 mg · d ⁻¹ >30 ng · mL ⁻¹	腹部无明显不适 左中腹痛、恶心、呕吐	AMY 382.7 U · L ⁻¹ , LPS 328.8 U · L ⁻¹ , CT: 胰尾积液 AMY 679.3 U · L ⁻¹ , LPS 755 U · L ⁻¹ , FPG 29.49 mmol · L ⁻¹ , 血酮(+), CT: 胰头肿大伴胰周渗出	换药: 环孢素, 12 d后AMY 128.6 U · L ⁻¹ , LPS 192.6 U · L ⁻¹ 抑酸、降糖、补液、抗感染, 3 d后症状缓解, 换用环孢素, 7个月后无复发

续表2

病例序号	性别	国家	年龄(岁)	原发疾病	合并用药	潜伏期 ^a	剂量和浓度 ^b	临床表现	检验、检查指标	处置和转归
9 ^[17]	男	中国	53	肾移植	吗替麦考酚酯、糖皮质激素、替加环素、米卡芬净、莫西沙星、两性霉素B	7 d	6~9 mg·d ⁻¹ >30 ng·mL ⁻¹	上腹疼痛、呕吐	AMY 589 U·L ⁻¹ , CT: 腹腔内和腹腔后高密度影, 胰腺炎 症改变	停他克莫司胶囊、替加环素, 换他克莫司注射液1 mg 泵, 禁食, 补液, 抑酸, 抗感染等, 10 d后痊愈
10 ^[18]	女	中国	3	原发性肾病综合征	双嘧达莫、缬沙坦、糖皮质激素	16个月	1.5 mg·d ⁻¹	急性腹痛	AMY 24 U·L ⁻¹ , B超: 胰腺弥漫性肿大	停他克莫司, 禁食, 补液, 抑酸等, 10 d后痊愈, 后予以利妥昔单抗治疗原发性病
11 ^[19]	男	中国	49	肾移植	吗替麦考酚酯、糖皮质激素	4 d	8 mg·d ⁻¹ 30 ng·mL ⁻¹	腹痛、恶心、呕吐	AMY 55 U·L ⁻¹ , CT: 胰腺非特异性增大、增厚, 胰腺周围边缘不规则, 14 d后胰腺大量坏死、积液	换药: 环孢素, 剖腹探查, 清除坏死组织, 留置引流管, 术后1月痊愈
12 ^[20]	男	中国	49	肾移植	吗替麦考酚酯、糖皮质激素	3 d	10~13 ng·mL ⁻¹	腹痛、恶心、呕吐	AMY 360.9 U·L ⁻¹ , LPS 467 U·L ⁻¹ , CT: 胰腺非特异性增大和增厚, 胰腺周围边缘不规则, 增强扫描后更明显	维持方案, 禁食, 补液, 抑酸等
13 ^[20]	女	中国	48	肾移植	吗替麦考酚酯、糖皮质激素	3 d	10~13 ng·mL ⁻¹	腹痛、恶心、呕吐	AMY 1709.4 U·L ⁻¹ , LPS 116 U·L ⁻¹ , CT: 胰腺肿胀, 胰管略扩张, 胰头间隙不清	维持方案, 禁食, 补液, 抑酸等
14 ^[21]	女	韩国	22	心脏移植	糖皮质激素	7个月	11 mg·d ⁻¹ >30 ng·mL ⁻¹	腹痛、烦渴、厌食	AMY 1740 U·L ⁻¹ , LPS 1920 U·L ⁻¹ , FPG 39 mmol·L ⁻¹ , 尿酮(+), CT: 胰腺特别胰头肿胀、胰周积液	他克莫司减量至8 mg·d ⁻¹ , 浓度8.4 ng·mL ⁻¹ , 补液、降糖, 9 d后痊愈
15 ^[22]	男	美国	65	单肺移植	硫唑嘌呤, 泼尼松	7年	8 mg·d ⁻¹	腹痛	AMY、LPS升高, MRI胰腺无异常、肝多发结节, 病理提示B细胞淋巴瘤	降低他克莫司剂量至0.5 mg·d ⁻¹ , 停硫唑嘌呤, 胰腺炎预后不详
16 ^[23]	男	日本	58	非骨髓造血干细胞移植	甲泼尼龙	46d	6 mg·d ⁻¹ 8.8~21.4 ng·mL ⁻¹	腹痛, 糖尿病昏迷	AMY 251 U·L ⁻¹ , CT: 未见胆道扩张或胰腺肿胀	停他克莫司和甲泼尼龙, 胰腺炎和糖尿病昏迷很快改善
17 ^[24]	男	澳大利亚	9	骨髓移植	昂丹司琼、依诺肝素、卡泊芬净、甲氧氟普胺、伐昔洛韦、美罗培南、吗替麦考酚酯、两性霉素B、熊去氧胆酸、奥美拉唑、劳拉西泮	19d	5.4 ng·mL ⁻¹	腹痛、乏力、恶心、呕吐	AMY 1116 U·L ⁻¹ , LPS 150 U·L ⁻¹ , B超: 胰腺肿大、回声不均, CT也证实	换环孢素, 禁食、补液、镇痛, 几天后症状缓解

续表2

病例序号	性别	国家	年龄(岁)	原发疾病	合并用药	潜伏期 ^a	剂量和浓度 ^b	临床表现	检验、检查指标	处置和转归
18 ⁽⁷⁾	女	美国	52	肾移植	硫唑嘌呤	2年	16.1 ng · mL ⁻¹	腹痛、恶心、呕吐	AMY 2 631 U · L ⁻¹ , LPS 4 494 U · L ⁻¹ , 1个月后CT: 胰腺假性囊肿	停他克莫司和硫唑嘌呤, 28 d后痊愈, 71 d后重新加他克莫司
19 ⁽²⁵⁾	女	美国	28	慢性髓性白血病 血行无血 缘关系脐带血移植	甲泼尼龙、戊烷咪	15d	0.04 mg · kg ⁻¹ · d ⁻¹ 17.6 ng · mL ⁻¹	腹痛、气促、少尿 呕吐	AMY 369 U · L ⁻¹ , LPS 475 U · L ⁻¹ , CT: 胰腺肿大、水肿, 胰腺周围炎症 病理: 胰尾坏死性组织和脓肿, 累及脾曲	停他克莫司, 补液、抗感染, 12 d后症状好转

注: ^a: 从开始应用他克莫司到发生急性胰腺炎时间; ^b: 发生急性胰腺炎时他克莫司的剂量和血药浓度; AMY: 血清淀粉酶; LPS: 血清脂肪酶; TG: 三酰甘油; HbA1c: 糖化血红蛋白; FPG: 空腹血糖; MRCP: 磁共振胰胆管造影; CRRT: 连续性肾脏替代疗法

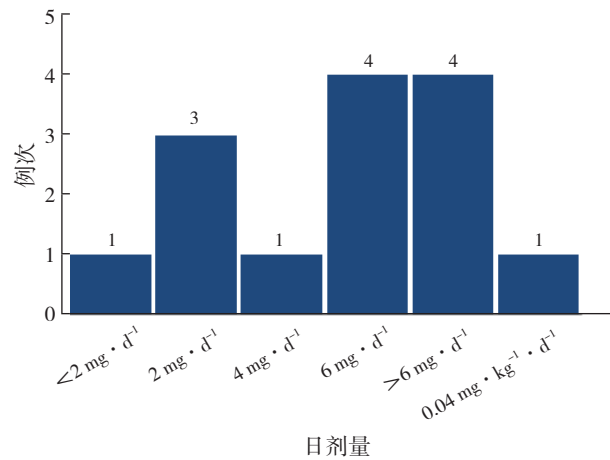


图2 他克莫司日剂量分布图
Figure 2. Daily dose distribution of tacrolimus

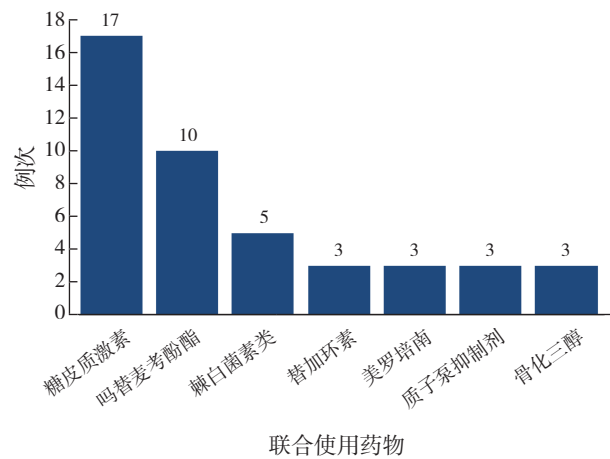


图3 联合使用药物情况
Figure 3. Combined use of drugs

抑酸、抑酶、胃肠减压、维持水电解质平衡等对症支持治疗措施。15 例次 AP 发作经综合处理后症状缓解或好转, 10 例次描述了症状缓解时间, 时间范围 2~30 d; 5 例 AP 发生后患者近期或远期死亡, 其中与 AP 相关的死亡 2 例。

3 讨论

药物性胰腺炎是一种罕见且严重的药源性疾病, 目前报道有超过 500 种药物可以导致胰腺炎, 约占所有 AP 病因的 2%^[26]。有文献报道^[7,27-28] 他克莫司、环孢素、吗替麦考酚酯、甲泼尼龙和抗淋巴细胞免疫球蛋白等免疫抑制剂可能和 AP 相关, 然而只有硫唑嘌呤被证实可导致 AP^[29]。他克莫司药品说明书记载急性胰腺炎为“偶见”、胰腺假性囊肿为“罕见”的不良反应。查阅国内外中英文数据库, 目前尚无完整他克莫司相

关 AP 发病率的流行病学数据。刘冬雪等^[30]总结 2010—2020 年国内发表的他克莫司不良反应案例报道, 116 例次 ADR 中仅 1 例为 AP。目前他克莫司相关的 AP 临床并不常见, 但是随着他克莫司广泛应用于临床, 其发生例数也会随之增加, 严重不良反应如本文总结的 2 例 AP 相关死亡与他克莫司相关足够引起临床医药人员重视。

本组的 19 例患者中年龄范围 3~65 岁, 提示他克莫司相关 AP 可发生于任何年龄段人群。本组数据提示他克莫司相关 AP 在移植受者特别是肾移植患者中较多发生。Kroner 等^[31]使用美国全国住院患者样本数据库调查 13 425 例肾移植和 5 期慢性肾脏疾病 (CKD 5 期) 人群中 AP 的患病率、病因和结局数据, 对其中 1 320 例肾移植患者发生 AP 进行危险因素分析, 结果提示药物相关、病毒感染、遗传和自身免疫原因等混杂因素是导致 AP 的潜在原因之一 [OR=1.75, 95%CI (1.41, 2.18), $P < 0.01$]。该研究同时提示高钙血症是 CKD 5 期透析依赖型和非透析依赖型患者中发生 AP 最常见的病因, 而病毒性和药物性胰腺炎在移植受者中则更为普遍^[31]。文献结论与本研究数据提示, 对于移植特别是肾移植患者需重视药源性 AP 发生, 而移植中首选的免疫抑制剂他克莫司是重点关注药物之一。

本组 11 例次 AP 发作时他克莫司血药浓度水平 $> 15 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 其中 8 例次接近或超过 $30 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 提示他克莫司体内高水平暴露可能和 AP 发生相关。Böttiger 等^[32]回顾性分析他克莫司血药浓度和不良反应关系的数据提示, 他克莫司浓度范围在 $\geq 30 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $20 \sim < 30 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $10 \sim < 20 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $< 10 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 区间, 不良反应发生率分别为 76%, 41%, 26% 和 5.3%。另外有国内外研究^[33-35]提示, 移植术后高浓度的他克莫司血药浓度水平与移植受者新发糖尿病相关。Rodrigo 等^[34]分析 73 例肾移植患者新发糖尿病危险因素提示, 经多因素校正后年龄和他克莫司首次高血药浓度水平 [RR=1.154, 95%CI (1.038, 1.283), $P=0.008$] 是新发糖尿病独立的危险因素, 该研究同时提示当移植术后第 1 个月他克莫司谷浓度超过 $15 \sim 20 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 新发糖尿病发生率明显升高。本研究中 4 例次 AP 合并新发糖尿病, 其中 3 例次他克莫司血药浓度水平升高^[14,19,21], 2 例次的血药浓度 $> 30 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 也侧面说明他

克莫司高浓度水平和 AP 及新发糖尿病相关。本研究中 1 例患者肾移植术后因血药浓度较高 ($> 30 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$) 出现腹部症状后, 根据血药浓度减量至 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 症状逐渐缓解, 术后 21 d 他克莫司加量至 $2 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 血药浓度再次升高, 并再次出现腹部症状^[19], 提示使用他克莫司期间其血药浓度与胰腺炎症状严重程度呈正相关。

影响他克莫司血药浓度因素较多, 包括基因多态性、给药剂量、药物相互作用等。2020 年美国食品药品监督管理局对替加环素说明书增加警示: 替加环素与钙调磷酸酶抑制剂合用会增加后者的暴露量, 建议监测他克莫司的血药浓度、避免过高药物浓度所致药物毒性。国内外报道 3 例个案病例中, 使用替加环素后, 他克莫司的血药浓度都出现了不同程度的升高, 停用替加环素后, 他克莫司血药浓度水平降低^[36-38]。本研究中 3 例患者同时使用替加环素, AP 发生时他克莫司的血药浓度 $> 30 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 也说明了替加环素和他克莫司的相互作用致他克莫司血药浓度异常升高而诱发 AP 可能。

诱导时间方面, 21 例次 AP 发作中位时间 20 d, 12 例次 (57.1%) 在他克莫司使用 30 d 内发生, 说明他克莫司相关 AP 的潜伏期大部分处于用药的早期, 这和临床上报道的其他药物如替加环素^[39]、甲硝唑^[40]相关 AP 发作主要在用药早期相似, 但是本研究总结的数据诱导时间最长为 7 年, 提示在他克莫司整个使用周期都不容忽视 AP 发生。他克莫司相关 AP 的临床症状主要为腹痛, 且腹痛前多出现恶心、呕吐等前驱症状, 少部分患者伴有腹泻、休克相关的症状; 实验室检查可发现血淀粉酶和 (或) 脂肪酶水平升高, 影像学检查可发现胰腺或胰周炎症、积液、胰头水肿或渗出, 与其他药物引起的胰腺炎临床表现类似^[39-40]。20 例次 AP 有治疗情况描述, 14 例次采取了停用他克莫司或降低药物剂量, 其他还包括禁食、补液、镇痛、抗感染及止吐等措施; 12 例次停药后 2 例死亡 (与 AP 无关), 而 2 例次 AP 相关死亡病例均未及时停药, 说明及时停药是控制他克莫司相关 AP 进展的最有效措施。

1980 年国外学者 Mallory 和 Kern 制定药物性胰腺炎关联标准^[41]: ①在使用药物期间发生胰腺炎; ②停药后症状消失; ③排除了其他原因; ④再次使用后复发; 符合以上全部 4 项判断为“肯

定”相关。本研究中, 7 例病例的文献原作者采用上述标准评价, 结果 6 例符合前 3 项, 判断“可能”相关, 1 例符合 4 项, 判断“肯定”相关。本研究根据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》^[9] 进行评价, 6 例判断为“很可能”相关, 1 例判断为“肯定”相关。3 篇文献原作者采用诺氏评估量表 (Naranjo 法)^[42] 评价 4 例病例的关联性, 评价结果分别为“很可能”“很可能”“可能”“可能”相关; 本研究的关联性评价结果和 Naranjo 法结果一致。1 例病例文献原作者采用我国评价标准^[9], 判断为“很可能”相关; 与本研究评价结果一致。7 例病例的原文献作者仅描述使用他克莫司后发生 AP 现象, 未进行关联性评价; 本研究进行关联性评价, 1 例判断为“很可能”相关, 6 例判断为“可能”相关。

本研究是对目前已报道的他克莫司相关 AP 的资料进行二次分析和总结, 因此存在一定局限性。首先, 并不是所有病例报告均完整记录他克莫司相关 AP 信息, 文献质量存在差异, 导致本文的结论存在一定的偏倚。其次, 部分文献只对患者发生 AP 相关因素进行描述, 未进行不良反应关联性评价, 而本研究根据描述性资料进行回顾性关联评价, 会存在一定的偏差。最后, 目前国内外 ADR 关联性评价判定的标准较多, 本研究统计原始文献作者共采用三种不同评价方法判定关联性, 三种评价方法是否具有 consistency 目前尚无定论。

综上所述, 随着他克莫司临床广泛应用, 其相关的 AP 报道的例数增多, 任何年龄段人群皆有可能发生, 严重者可导致死亡。他克莫司相关的 AP 在移植特别是肾移植患者中多见, 其主要发生于用药的 30 d 内, 但是部分患者长达几年后仍可能发生。体内的高药物暴露可能是他克莫司导致 AP 的原因之一, 多种药物作用如替加环素和他克莫司合用可导致后者浓度升高可能导致 AP 发生。临床使用他克莫司应密切监测药物浓度, 警惕药物相互作用导致血药浓度异常升高而发生 AP, 一旦发生 AP 应停药, 给予对症治疗, 多数患者预后良好。

参考文献

- 1 Li CJ, Li L. Tacrolimus in preventing transplant rejection in Chinese patients—optimizing use[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 473–485. DOI: 10.2147/DDDT.S41349.
- 2 Migita K, Akeda Y, Akazawa M, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tacrolimus[J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17(1): 149. DOI: 10.1186/s13075-015-0662-x.
- 3 王化英, 周广宇, 王艺璇, 等. 他克莫司治疗难治性肾病综合征的新进展 [J]. *中华肾病研究电子杂志*, 2018, 7(4): 186–189. [Wang HY, Zhou GY, Wang YX, et al. Progress of treatment for refractory nephrotic syndrome with tacrolimus[J]. *Chinese Journal of Kidney Disease Investigation (Electronic Edition)*, 2018, 7(4): 186–189.] DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3216.2018.04.011.
- 4 孙雨平, 史国兵, 樊蓉, 等. 他克莫司致不良反应 67 例文献分析 [J]. *医药导报*, 2014, 33(11): 1535–1537. [Sun YP, Shi GB, Fan R, et al. Literature analysis of 67 cases of adverse reactions induced by tacrolimus[J]. *Herald of Medicine*, 2014, 33(11): 1535–1537.] DOI: 10.3870/yydb.2014.11.039.
- 5 李广萍, 吴江涛, 王琦, 等. 他克莫司致肾移植术后患者急性胰腺炎 [J]. *药物不良反应杂志*, 2022, 24(4): 213–215. [Li GP, Wu JT, Wang Q, et al. Acute pancreatitis induced by tacrolimus in a patient after kidney transplantation[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2022, 24(4): 213–215.] DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20210510-00548.
- 6 张飞, 廖贵益. 肾移植后并发急性出血坏死性胰腺炎 1 例报告及文献复习 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2021, 48(3): 423–426. [Zhang F, Liao GY. Acute hemorrhagic necrotizing pancreatitis after renal transplantation: a case report and literature review[J]. *Fudan University Journal of Medical Sciences*, 2021, 48(3): 423–426.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.03.023.
- 7 Ogunseinde BA, Wimmers E, Washington B, et al. A case of tacrolimus (FK506)-induced pancreatitis and fatality 2 years postcadaveric renal transplant[J]. *Transplantation*, 2003, 76(2): 448. DOI: 10.1097/01.TP.0000070434.73865.7A.
- 8 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2021) [J]. *中华外科杂志*, 2021, 59(7): 578–587. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20210416-00172.
- 9 国家药品监督管理局. 药品不良反应报告和监测管理办法 (卫生部令第 81 号) [EB/OL]. (2011-05-

- 04) [2023-09-17]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/bmgzh/20110504162501325.html>.
- 10 Murad MH, Sultan S, Haffar S, et al. Methodological quality and synthesis of case series and case reports[J]. *BMJ Evid Based Med*, 2018, 23(2): 60-63. DOI: 10.1136/bmjebm-2017-110853.
 - 11 Milosavljević MN, Janković SM, Kostić MJ, et al. Mirtazapine-induced acute pancreatitis in patients with depression: a systematic review[J]. *J Psychiatr Pract*, 2023, 29(1): 58-70. DOI: 10.1097/PRA.0000000000000687.
 - 12 陈楷柠, 杜悦. 他克莫司致儿童急性胰腺炎 2 例 [J]. *儿科药学杂志*, 2023, 29(3): 45-48. [Chen KN, Du Y. Two cases of acute pancreatitis in children induced by tacrolimus[J]. *Journal of Pediatric Pharmacy*, 2023, 29(3): 45-48.] DOI: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.03.012.
 - 13 Ding Y, Qu C, He H, et al. Case report: acute pancreatitis associated with tacrolimus in kidney transplantation and a review of the literature[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 843870. DOI: 10.3389/fmed.2022.843870.
 - 14 Mazumder MA, Gulati S, Narula AS, et al. Tacrolimus-induced acute pancreatitis and diabetic ketoacidosis (DKA) in pediatric kidney transplant recipient[J]. *Pediatr Transplant*, 2022, 26(2): e14194. DOI: 10.1111/ptr.14194.
 - 15 Liu XH, Chen H, Tan RY, et al. Acute pancreatitis due to tacrolimus in kidney transplant and review of the literature[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(1): 230-235. DOI: 10.1111/jcpt.13269.
 - 16 Xu J, Xu L, Wei X, et al. A case report: acute pancreatitis associated with tacrolimus in kidney transplantation[J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 209. DOI: 10.1186/s12882-019-1395-x.
 - 17 程学芳, 冯丽娟, 温燕. 对一例肾移植术后急性胰腺炎诱发因素的分析 [J]. *药学服务与研究*, 2018, 18(5): 391-393. [Cheng XF, Feng LJ, Wen Y. Analysis of the inducing factors of acute pancreatitis after kidney transplantation in a case[J]. *Pharmaceutical Care and Research*, 2018, 18(5): 391-393.] DOI: 10.5428/pcar.20180520.
 - 18 刘红霞, 姜志虎, 李志玲, 等. 他克莫司致儿童急性胰腺炎一例 [J]. *实用药物与临床*, 2017, 20(8): 983-985. [Liu HX, Jiang ZH, Li ZL, et al. Acute pancreatitis induced by tacrolimus in children: a case report[J]. *Practical Pharmacy And Clinical Remedies*, 2017, 20(8): 983-985.] DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201708029.
 - 19 马军, 寇建涛, 张欣雪, 等. 肾移植术后重症急性胰腺炎一例 [J]. *中华移植杂志 (电子版)*, 2017, 11(4): 238-240. [Ma J, Kou JT, Zhang XX, et al. A case report of acute severe pancreatitis after kidney transplantation[J]. *Chinese Journal of Transplantation (Electronic Edition)*, 2017, 11(4): 238-240.] DOI: 10.3877/cma.J.issn.1674-3903.2017.04.010.
 - 20 甄洪磊, 徐健. 肾移植术后合并急性胰腺炎两例 [J]. *中华器官移植杂志*, 2015, 36(6): 372-373. [Zhen HL, Xu J. Two cases of acute pancreatitis after kidney transplantation[J]. *Chinese Journal of Organ Transplantation*, 2015, 36(6): 372-373.] DOI: 10.3760/emaj.issn.0254-1785.2015.06.011.
 - 21 Im MS, Ahn HS, Cho HJ, et al. Diabetic ketoacidosis associated with acute pancreatitis in a heart transplant recipient treated with tacrolimus[J]. *Exp Clin Transplant*, 2013, 11(1): 72-74. DOI: 10.6002/ect.2012.0106.
 - 22 Khan BA, Deel C, Hellman RN. Tumor lysis syndrome associated with reduced immunosuppression in a lung transplant recipient[J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(10): 1397-1399. DOI: 10.4065/81.10.1397.
 - 23 Tsutsumi Y, Kanamori H, Mashiko S, et al. Leukoencephalopathy with cerebral hemorrhage following acute pancreatitis due to tacrolimus in a case of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(5): 943-947. DOI: 10.1080/10428190500404449.
 - 24 Sastry J, Young S, Shaw PJ. Acute pancreatitis due to tacrolimus in a case of allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33(8): 867-868. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704429.
 - 25 Nieto Y, Russ P, Everson G, et al. Acute pancreatitis during immunosuppression with tacrolimus following an allogeneic umbilical cord blood transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26(1): 109-111. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702471.
 - 26 Weissman S, Aziz M, Perumpail RB, et al. Everincreasing diversity of drug-induced pancreatitis[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(22): 2902-2915. DOI: 10.3748/wjg.v26.i22.2902.

- 27 Yahiaoui N, Roche M, Aissaoui-Hoffmann N, et al. Intravenous methylprednisolone induced acute pancreatitis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2017, 73(5): 645–646. DOI: 10.1007/s00228-017-2207-5.
- 28 Einollahi B, Dolatimehr F. Acute pancreatitis induced by mycophenolate mofetil in a kidney transplant patient[J]. *J Nephropharmacol*, 2015, 4(2): 72–74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28197482/>.
- 29 Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, et al. Azathioprine-induced acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel diseases – a prospective study on incidence and severity[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(1): 61–68. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv188.
- 30 刘冬雪, 陈頔, 王洋, 等. 他克莫司的药品不良反应及药物相互作用文献分析 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(9): 1122–1124, 1128. [Liu DX, Chen D, Wang Y, et al. Literature analysis of adverse drug reactions and drug interaction of tacrolimus[J]. *Evaluation and analysis of drug-use in hospitals of China*, 2020, 20(9): 1122–1124, 1128.] DOI: 10.14009/j.issn.1672-2124.2020.09.026.
- 31 Kroner PT, Mareth K, Raimondo M, et al. Acute pancreatitis in advanced chronic kidney disease and kidney transplant recipients: results of a US nationwide analysis[J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2019, 3(2): 160–168. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.006.
- 32 Böttiger Y, Brattström C, Tydén G, et al. Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1999, 48(3): 445–448. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00007.x.
- 33 王梓宇, 董晨, 王洪阳, 等. 他克莫司与肾移植术后糖尿病相关性的单中心研究 [J]. *器官移植*, 2022, 13(6): 776–782. [Wang ZY, Dong C, Wang HY, et al. Correlation between tacrolimus and diabetes mellitus after kidney transplantation: a single center study[J]. *Organ Transplantation*, 2022, 13(6): 776–782.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2022.06.013.
- 34 Rodrigo E, Piñera C, de Cos MA, et al. Evolution of tacrolimus blood levels and concentration-dose ratios in patients who develop new onset diabetes mellitus after kidney transplantation[J]. *Transpl Int*, 2005, 18(10): 1152–1157. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2005.00191.x.
- 35 Pirsch JD, Miller J, Deierhoi MH, et al. A comparison of tacrolimus (FK506) and cyclosporine for immunosuppression after cadaveric renal transplantation FK506 Kidney Transplant Study Group[J]. *Transplantation*, 1997, 63(7): 977–983. DOI: 10.1097/00007890-199704150-00013.
- 36 Pavan M, Chaudhari AP, Ranganth R. Altered bioavailability of tacrolimus following intravenous administration of tigecycline[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(2): 354. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.10.040.
- 37 Chow KM, Pang WF, Chan GCK, et al. Beware of drug interaction between tigecycline and tacrolimus[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2020, 25(1): 99–100. DOI: 10.1111/nep.13594.
- 38 王璐, 李伟杰, 贡雪芑. 1 例他克莫司与替加环素药物相互作用病例分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2022, 31(10): 683–685. [Wang L, Li WJ, Gong XP. Analysis of a case of drug interaction between tacrolimus and tigecycline[J]. *Chinese Journal of Pharmacoepidemiology*, 2022, 31(10): 683–685. DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.10.007.
- 39 Fang W, Yi D, Sun L, Wang C. Analysis of clinical characteristics of tigecycline-induced acute pancreatitis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(6): 1320–1324. DOI: 10.1111/jcpt.13212.
- 40 程军, 张冠军, 韩一萱. 基于文献病例的甲硝唑致急性胰腺炎临床特征分析 [J]. *药物不良反应杂志*, 2020, 22(10): 568–572. [Cheng J, Zhang GJ, Han YX. Analysis of clinical features of metronidazole induced acute pancreatitis based on literature cases[J]. *Adverse Drug Reactions Journal*, 2020, 22(10): 568–572.] DOI: 10.3760/cma.j.cn114015-20191230-01099.
- 41 Mallory A, Kern F Jr. Drug-induced pancreatitis: a critical review[J]. *Gastroenterology*, 1980, 78(4): 813–820. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6986321/>
- 42 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239–245. DOI: 10.1038/clpt.1981.

收稿日期: 2023 年 03 月 23 日 修回日期: 2023 年 09 月 20 日
本文编辑: 洗静怡 杨燕