

# 1例多因素所致药物性肝损伤病例的病因论证与药学监护

徐媛<sup>1</sup>, 方忠宏<sup>2</sup>, 冉 冉<sup>2</sup>

1. 上海市金山区牙病防治所药剂科 (上海 200540)

2. 复旦大学附属金山医院药剂科 (上海 201508)

**【摘要】** 临床药师参与1例多因素导致的药物性肝损伤(DILI)病例的病情与病因调查、论证、总结病因药物与治疗过程,为患者提供药学监护,并提出用药建议。临床药师建议停用有关药物,并进行用药教育与警示,治疗10 d后患者病情与肝生化指标明显好转、出院。2个月后随访患者肝功能各项指标均恢复正常。通过对该病例的报道说明DILI的病因药物鉴别明确至关重要,与最终医疗质量与生命安全相关联。报告DILI,尤其是中药相关DILI,更要做到报告规范、合理。

**【关键词】** 药物性肝损伤; 中药; 多因素; 病因药物; 药学监护

## Etiology demonstration and pharmaceutical care of a case of multi-factor drug-induced liver injury

Yuan XU<sup>1</sup>, Zhong-Hong FANG<sup>2</sup>, Shan RAN<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Jinshan Dental Disease Center, Shanghai 200540, China

2. Department of Pharmacy, Jinshan Hospital of Fudan University, Shanghai 201508, China

Corresponding author: Shan RAN, Email: 1945096574@qq.com

**【Abstract】** Clinical pharmacists participated in the disease and etiology investigation, demonstration, summary of etiological drugs and treatment process of a case of multifactorial drug-induced liver injury (DILI), provided pharmaceutical care for the patient, and put forward medication recommendations. The relevant drugs were stopped, and medication education and warnings were given. After 10 days of treatment, the patient's condition and liver biochemical indicators improved significantly and discharged from the hospital. After 2 months of follow-up, the liver function indexes of the patients returned to normal. The report of this case indicated that the clear identification of the etiology and drugs of DILI was very important, which was related to the ultimate medical quality and life safety. Reporting DILI, especially DILI related to traditional Chinese medicine, should be standardized and reasonable.

**【Keywords】** Drug-induced liver injury; Traditional Chinese medicine; Multiple factors; Causative drug; Pharmaceutical care

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.202303013

基金项目: 2019年上海市临床药学重点专科建设项目(1229)

通信作者: 冉 冉, 硕士, 初级药师, Email: 1945096574@qq.com

药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药物、保健品、膳食补充剂及其代谢产物以及辅料所诱发的肝损伤<sup>[1]</sup>。其中,传统中药、天然药物及其相关制剂引发的肝损伤统属于草药相关肝损伤 (herb-induced liver injury, HILI) 范畴<sup>[2]</sup>。目前国内大多数相关文献将 HILI 等同于中药 DILI, 得出中药是 DILI 首位病因, 较权威的回顾性研究报告显示 HILI 约占 DILI 的 26.8%<sup>[3]</sup>。前期研究发现中药相关的 DILI 报告很不规范, 作为药物不良反应/事件报告存在严重缺陷, 未对既往用药史等做周密调查与论证而得出中药 DILI 的结论等<sup>[4-6]</sup>。这说明 DILI 的病因鉴别诊断及规范报告很重要。本文报道 1 例多因素导致的 DILI 病例, 以说明其病因药物的复杂导向性和规范报告的学术难点。

## 1 病例资料

患者,女,41岁,长期从事油漆工作。因“恶心、呕吐伴中上腹不适 2 天”,于 2021 年 12 月 1 日住院。患者 2 d 前出现进食及饮水后恶心呕吐,呕吐物为胃内容物,无腹痛、无头晕、头痛、无发热、寒战,无皮肤、巩膜黄染,无呕血、黑便,亦无血尿等伴随症状。入院体检: T 37.5℃, P 80 次/min, R 17 次/min, BP 113/75 mmHg。患者自觉乏力,腹软,无压痛及反跳痛,莫氏征(-),麦氏点(-),肝脾肋下未及,肝区叩击痛(-)。入院当天肝功能指标检查(12月1日):丙氨酸氨基转移酶(ALT) 3 321 U·L<sup>-1</sup>,天冬氨酸氨基转移酶(AST) 2 241 U·L<sup>-1</sup>,碱性磷酸酶(AKP) 151 U·L<sup>-1</sup>, $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT) 66 U·L<sup>-1</sup>,总胆红素(TBIL) 40  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>,直接胆红素(DBIL) 25  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>,国际标准化比值(INR) 1.50,其他指标见表 1。患者既往体健,无传染病史、肝功能异常史、饮酒史、个人及食物药物过敏史。入院后完善相关检查,排除病毒性肝炎、胆道梗阻、肝癌、自身免疫性肝病。依据患者住院前曾服用中药 1 个月,住院医生诊断为中药 DILI。

临床药师在查房时对发病情况与具体用药进行详细调查。患者 3 周前因脱发、头皮出油及皮肤瘙痒服用中药汤剂(瞿麦 15 g、制首乌 30 g、蒿蓄 15 g、桑葚子 30 g、椿根皮 15 g、白鲜皮 30 g、草薢 15 g、猪苓 10 g、蒲公英 30 g、泽泻

30 g、连翘 30 g、仙茅 10 g、车前子 15 g、紫花地丁 15 g、枸杞子 30 g、覆盆子 15 g、菟丝子 30 g、砂仁 6 g、五味子 10 g、瓦楞子 30 g, 1 剂/d, 分 2 次煎服), 连续服用 10 d。1 周后患者自觉乏力、腹胀、食欲减退, 后乏力加重, 进食及饮水后恶心呕吐, 同时伴有中上腹痛, 自认为感冒, 自服用 999 感冒灵颗粒 2 袋, 症状未缓解, 次日自购复方氨酚烷胺胶囊(浙江亚峰药厂有限公司, 批号: 01210212) 1 粒 bid, po, 及头孢氨苄胶囊(上海衡山药业有限公司, 批号: 191001) 0.25 g bid, po, 服用 2 d 后, 乏力加重, 进食及饮水后即恶心呕吐, 呕吐物为胃内容物, 因无法忍受, 12 月 1 日来我院急诊就医, 收治住院。

住院后对其进行相关检查与临床评估(肝功能变化情况见表 1), 嘱停用有关可疑药物, 并对其进行用药教育。同时予多烯磷脂酰胆碱注射液 1395 mg, ivd, qd (12 月 1—11 日); 注射用还原型谷胱甘肽 1.8 g, iv, bid (12 月 1—11 日); 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(12 月 2—5 日 40mg, ivd, qd; 12 月 6—10 日 30mg, ivd, qd); 注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸(12 月 2—11 日 1 000 mg, ivd, qd); 熊去氧胆酸(12 月 2—11 日 250 mg, po, tid) 等抗炎保肝利胆对症治疗。12 月 4 日患者恶心呕吐好转, 肝生化指标显著降低(表 1)。12 月 10 日患者乏力及恶心症状进一步好转, 肝生化指标进一步降低(表 1)。12 月 11 日上级医生同意出院, 出院带药: 泼尼松龙片 25 mg qm (每 5 d 后减 5 mg) po, 多烯磷脂酰胆碱 456 mg, po, tid, 谷胱甘肽片 0.4 g, po, tid。2 个月后随访, 患者肝功能各项指标均基本正常(表 1)。

## 2 讨论

### 2.1 对病情、病因药物的分析论证

患者住院当天, 肝生化等相关检查结果示: TBIL 40.0  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>, DBIL 25.0  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup>, INR 1.50 等均明显异常, 提示肝功能受损严重, 为中-重度肝损伤<sup>[7]</sup>。凝血酶原时间(PT)、INR 延长说明 80% 的肝细胞合成能力的丧失, DBIL 明显升高也反映了肝功能损害的严重性<sup>[8]</sup>。ALT 急剧升高(> 1000 U·L<sup>-1</sup>), 提示肝细胞损伤较严重, 可见于急性 DILI。结合患者先后有中、西药用药史, 与发病情况具有时间相关性, 无感染、溶血、酒

表1 患者肝功能指标监测结果

Table 1. Monitoring results of liver function indexes of patients

日期	ALT (U · L <sup>-1</sup> )	AST (U · L <sup>-1</sup> )	AKP (U · L <sup>-1</sup> )	GGT (U · L <sup>-1</sup> )	PT(s)	INR	TBIL (μmol · L <sup>-1</sup> )	DBIL (μmol · L <sup>-1</sup> )	Alb (g · L <sup>-1</sup> )	PA (mg · L <sup>-1</sup> )
2021年12月1日	3 321	2 241	151	66	-	1.50	40.0	25.0	-	-
2021年12月2日	2 689	-	162	77	18.70	1.56	52.8	29.8	36	84
2021年12月3日	2 584	1 684	-	-	16.00	1.42	74.0	47.6	41	85
2021年12月4日	1 910	872	-	-	15.00	1.33	53.7	34.0	36	77
2021年12月6日	1 259	-	-	-	13.30	1.18	30.1	15.5	36	83
2021年12月8日	918	249	-	-	12.40	1.10	24.1	10.4	37	105
2021年12月10日	621	152	-	-	12.10	1.07	21.3	7.9	37	129
2022年2月15日	23	16	100	15	-	-	10.3	1.5	41	-
参考值范围	7~40	13~35	35~135	7~45	9.4~12.5	0.77~1.25	5~21	0~3.4	35~52	200~400

注: ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; AKP: 碱性磷酸酶; GGT:  $\gamma$  谷氨酰转肽酶; PT: 凝血酶原时间; INR: 国际标准化比值; TBIL: 总胆红素; DBIL: 直接胆红素; Alb: 白蛋白; PA: 前白蛋白; -表示数据缺失

精等因素存在, 经相关检查排除肝胆疾病与肿瘤的可能, 根据《药物性肝损伤诊治指南》<sup>[1]</sup> 考虑为 DILI 可能性较大, 根据患者的临床表现及检验结果进行 RUCAM 评分<sup>[1]</sup>, 得分为 8 分, 为很可能。按照整合证据链 (Integrated evidence chain, iEC) 的中草药相关肝损伤诊断流程<sup>[2]</sup>, 该患者肝功能异常达到 iEC 建议的 DILI 生化标准 [ALT > 5 倍正常值上限 (upper limit of normal value, ULN)], 此外患者肝功能异常前 3 周有中药使用史。接着进一步全面筛查可能导致肝损伤的原因, 该患者既往无特殊疾病史, 可排除其他导致肝损伤的原因, RUCAM 评分 8 分。综上, 达到 DILI 疑似诊断。但该患者服用过 999 感冒灵、复方氨酚烷胺及头孢氨苄, 不能排除与肝损化学药物联合应用。对于中药相关信息, 虽有中药处方组成、用法用量等信息, 但余留药材、中草药基原、体内特征代谢物信息缺失。故按照 iEC 法诊断流程只能得到中药致 DILI 的疑似诊断。住院医生依据患者住院前曾服用中药 1 周后发生肝功能异常而简单认为中药是导致 DILI 的病因, 但药师通过对发病情况与用药情况的调查、分析, 发现其病因药物需要慎重鉴别, 要有客观证据的支持。

患者服用中药汤剂 10 d, 1 周后自觉乏力、腹胀、食欲减退, 以为感冒, 说明当时病情不严重, 身体可耐受, 故未住院。当服用 999 感冒灵颗粒和复方氨酚烷胺及头孢氨苄胶囊后, 病情出现异常加重, 患者无法耐受才住院治疗, 住院时肝功能数据也提示病情的严重性。Alb、PA 反映肝脏合成代谢功能和储备功能, 也是评估肝损伤

严重程度及判断预后的指标, 该患者 Alb 值正常, PA 明显低于正常值, 且 PT 延长, 提示为近期发生的较严重的肝功能损伤<sup>[6]</sup>。提示治疗感冒等的化学药物是导致肝损伤快速加重的关键病因, 999 感冒灵颗粒和复方氨酚烷胺胶囊均含有对乙酰氨基酚, 而对乙酰氨基酚的肝毒性已得到公认, 其致 DILI 具有明确的证据。在肝功能受损时, 再服用对乙酰氨基酚其危害应该更大、更严重。对乙酰氨基酚在体内经肝脏代谢, 代谢中间产物 *N*-乙酰对苯醌亚胺具有较大毒性<sup>[9]</sup>。此外调查知患者从事油漆工作, 因为职业关系, 可能平时工作环境对肝功能有一定损伤, 服用药物前可能已存在肝功能损伤。中药的服用当然对其肝功能也有损伤, 患者服药 1 周后出现的乏力、腹胀提示存在肝损伤。中国药典 2020 年版一部中记载的制首乌法定用量为 6~12 g, 患者服用剂量 30 g<sup>[10-11]</sup>。处方中的白鲜皮的使用可能与肝损伤有关, 其肝损伤的证据也已明确<sup>[12]</sup>。

将临床病情的变化情况与具体用药情况结合起来, 其病因药物也就确定了, 是多因素导致的肝损伤。中药是其中一部分病因, 可能是肝损伤的起始阶段; 而感冒药是导致其住院的主要原因, 是 DILI 的关键阶段。故明确病因药物, 禁止服用感冒药是很重要的治疗, 涉及到其生命的安危。如果仅将此次 DILI 病因归结为中药, 患者出院后再随意服用感冒药, 再次发病就会有生命危险。在临床上, DILI 患者经常反复发作。在临床药师指导下, 该患者肝功能快速好转, 未再次住院诊疗。可见正确认清病因药物很重要, 提高了其生

命质量。该病例的情形也提示 DILI 的病因可能是多样性的,故在进行报告时,要注意将病因相关项目调查全面、报告全面。

## 2.2 中药相关DILI的报告注意避免以偏盖全

目前国内外用于 DILI 诊断的方法主要有三种: RUCAM 量表因果关系评估法、结构化专家意见 SEOP 法和整合证据链法 iEC。《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》推荐的因果关系评价法是 iEC 整合证据链法,其是在 RUCAM 基础上,依据中药本身的特点,在形成一个完整证据链的基础上对中药相关 DILI 进行评价,按照“肝损伤信号-肝损伤-药物性肝损伤-药物-具体中药”的思路进行追溯、识别和评估,通过多方面构建证据链,提高 DILI 诊断和因果关系评价的可信度<sup>[2,13-14]</sup>。

近年来 DILI 报道越来越多,有研究表明中草药成为 DILI 发病的主要原因<sup>[15]</sup>。但研究发现在已有中药 DILI 报告中,药物不良反应/事件报告存在严重缺项,提示其研究结果可信度不高<sup>[4]</sup>。与西药导致的 DILI 相比,中药 DILI 因果关系的判断更加的复杂,诊断难度更大,更需慎重,因此全面细致的追溯可疑药物应用史及用药完整信息对于建立 DILI 诊断至关重要。《中草药相关肝损伤临床诊疗指南》中建议在 DILI 诊断流程的基础上,加强中草药应用史的详细调查,推荐使用《药物性肝损伤用药调查表》方式进行客观的病史采集,将中西药联合应用情况的甄别、可疑导致肝损伤中草药的生物学溯源鉴定和质量检测、中草药体内特征代谢物和生物标志物的分析等纳入诊断中,形成客观诊断证据链<sup>[2]</sup>。在报告中药 DILI 时应详查并登记准确信息,包括基本信息、疾病史、全部用药情况、保健品史、烟酒史、中西药的用量用法及用药时间,中药生产厂家及药物批号,非正规药品需说明准确来源或中药鉴定信息等。中西药合用时,应报告 DILI 患者的全部用药,厘清患者诊疗史与全部用药史等对其进行规范报告。

## 2.3 药学监护

临床药师查明其 DILI 的病因药物,并进行用药教育是药学监护的重要内容。药师具备良好的专业背景知识。在临床工作中及 DILI 报告前,要多方面将可能的因果关系查明,并进行充分的论证分析,不宜盲目下结论。在此基础上,临床药师才能做好用药安全的教育及用药指导。指导患

者避免易致肝毒性中药与对乙酰氨基酚等解热镇痛药合用,警示患者勿自主服用药物,尤其是感冒药和止痛药,重视中西药联合肝损伤患者的用药监护。

该病例患者严重肝损伤入院后给予糖皮质激素(注射用甲泼尼龙琥珀酸钠)抗炎、膜保护药(多烯磷脂酰胆碱)、解毒类药物(注射用还原型谷胱甘肽)及利胆药(注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸、熊去氧胆酸)进行保肝利胆治疗后,肝功能逐渐好转,说明治疗有效。对于所用保肝药物,药师也及时对其进行了药学监护。

患者在使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠进行治疗时,医生询问药师建议,是否需要加用质子泵抑制剂(PPI)预防糖皮质激素可能引起的黏膜损伤、应激性溃疡等风险。根据 2020 版《质子泵抑制剂临床应用指导原则》:对于单独服用糖皮质激素(剂量>氢化可的松 250 mg·d<sup>-1</sup>或其他剂量相当的药物),但无其他危险因素的患者,不建议常规使用 PPI<sup>[16]</sup>。该患者使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40 mg·d<sup>-1</sup>,相当于 200 mg·d<sup>-1</sup> 氢化可的松,且甲泼尼龙琥珀酸钠用药时间短,同时结合其他各项指标,临床药师认为可暂时不予预防性使用 PPI,医生采纳药师建议,患者在用药过程中也未出现应激性溃疡。同时药师建议早上 8 时左右使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠,减少不良反应,用药严格遵循:足量、足疗程、缓慢减量<sup>[17]</sup>。同时告诉护士需要定期监测血糖血压水平,并嘱咐患者用药期间低钠高钾高蛋白饮食。

多烯磷脂酰胆碱是保护肝细胞膜及促肝细胞再生的药物,其主要活性成分为 1,2-二亚酰磷脂胆碱,可提供人体的内源性磷脂,结合并进入生物膜,增加膜的流动性和稳定性,改善和恢复线粒体、内质网和高尔基体等细胞器功能<sup>[18]</sup>。多烯磷脂酰胆碱目前有口服和注射剂两种剂型,在使用注射剂时应注意溶媒的选择问题,不可用电解质溶液稀释,只能用不含电解质的葡萄糖溶液稀释(如 5%/10% 葡萄糖溶液)。近年来关于注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸的不良反应报告逐渐增多<sup>[19-20]</sup>,提示临床使用丁二磺酸腺苷蛋氨酸时要注意其使用方法及用药监护。丁二磺酸腺苷蛋氨酸说明书指出其内附有专用溶剂,并在注意事项中注明需用所附溶剂溶解,静脉滴注必须非常缓慢,配伍禁忌不应与碱性溶液或含钙溶液混

合。临床在使用过程中严格掌握适应证及给药剂量和给药速度,避免超剂量使用,关注药物的配伍和药物的相互作用。

## 2.4 小结

重视 DILI 的病因鉴别诊断很重要,与医疗质量密切相关。DILI 的病因可能是多样性的,对于 DILI 尤其是中药 DILI 的报告,应查清患者用药前后病情异常变化及病因药物鉴别;加强中草药应用史的详细调查,病史的客观采集,中西药联合应用情况的甄别。同时临床药师需进一步加大用药安全教育及用药监护。

## 参考文献

- 中华医学会肝病学会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南 [J]. 实用肝脏病杂志, 2017, 20(2): 1-18. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2017.02.039.
- 中华中医药学会肝胆病分会, 中华中医药学会中成药分会. 中草药相关肝损伤临床诊疗指南 [J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(5): 835-843. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2016.05.003.
- Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156: 2230-2241. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.002.
- 冉姗, 方忠宏, 黄海茵, 等. 中药药物性肝损伤报告中存在的问题及建议 [J]. 中医杂志, 2021, 62(7): 581-584. [Ran S, Fang ZH, Huang HY, et al. Problems and suggestions in the report of liver injury caused by traditional Chinese medicine[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2021, 62(7): 581-584.] DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.07.007.
- 蒋淼, 方忠宏, 刘玉娟, 等. 药(含中药)源性肝损伤的病因溯源 [J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(2): 149-159. [Jiang M, Fang ZH, Liu YJ, et al. Cause of drug-induced liver injury (including Chinese medicinals) [J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2019, 42(2): 149-159.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-2157.2019.02.011.
- 姜华侨, 王飞, 吕小群, 等. 1 例药源性肝损伤的病因药物鉴别报告 [J]. 中医杂志, 2020, 61(9): 824-826. [Jiang HQ, Wang F, Lyu XQ, et al. Etiology and drug identification of a case of drug-induced liver injury[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2020, 61(9): 824-826.] DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.09.022.
- 中华医学会, 消化系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 药物性肝损伤基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(10): 868-875. DOI: 10.3760/ema.j.cn114798-20200812-00900.
- Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. Evaluation of abnormal liver function tests[J]. *Postgrad Med J*, 2016, 92(1086): 223-234. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133715.
- Cai X, Cai H, Wang J, et al. Molecular pathogenesis of acetaminophen-induced liver injury and its treatment options[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(4): 265-285. DOI: 10.1631/jzus.B2100977.
- 中国药典 2020 年版. 一部 [S]. 2020: 184.
- Li C, Rao T, Chen X, et al. HLA-B\*35: 01 allele is a potential biomarker for predicting *Polygonum multiflorum*-induced liver injury in humans[J]. *Hepatology*, 2019, 70(1): 346-357. DOI: 10.1002/hep.30660.
- 葛斐林, 牛明, 韩紫欣, 等. 白鲜皮制剂相关肝损伤的药物流行病学特征分析 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(5): 1048-1052. [Ge FL, Niu M, Han ZX, et al. Analysis of epidemiological characteristics of drug induced liver injury associated with Baixianpi Preparations[J]. *China Journal of Chinese Materia Medica*, 2019, 44(5): 1048-1052.] DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20181217.001.
- 葛斐林, 肖小河, 王伽伯, 等. 中药药物性肝损伤评价方法及风险因素研究进展 [J]. 中国现代中药, 2019, 21(3): 284-290. [Ge FL, Xiao XH, Wang KB, et al. Research progress in evaluation methods and risk factors for Chinese medicines-induced liver injury[J]. *Mod Chin Med*, 2019, 21(3): 284-290.] DOI: 10.13313/j.issn.1673-4890.20180925002.
- 何婷婷, 王丽苹, 任璐彤, 等. 中西药肝损伤临床及病理特征分析 [J]. 肝脏, 2021, 26(9): 962-967. [He TT, Wang LP, Ren LT, et al. Analysis of clinical and pathological characteristics of liver injury induced by Chinese and western medicine based on integrated evidencechain[J]. *Chinese Hepatology*, 2021, 26(9): 962-967.] DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2021.09.006.
- 林云霞, 何晓彬. 药物性肝损伤的临床特点及危险因素分析 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(6): 1237-1241. [Lin YX, He XB. Clinical features of drug-induced liver injury and related risk factors[J]. *J Clin Hepatol*, 2018, 34(6): 1237-1241.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-

- 5256.2018.06.021.
- 16 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2021, 28(1): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7185.2021.01.001.
  - 17 万瑞融, 黄振光, 张宏亮, 等. 原发性肾病综合征患者的药学监护要点[J]. 中国药师, 2014, 17(8): 1380-1382. [Wan RR, Huang ZG, Zhang HL, et al. Pharmaceutical care for patients with primary nephrotic syndrome[J]. China Pharmacist, 2014, 17(8): 1380-1382.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2014.08.045.
  - 18 中国肝病科相关专家小组. 多烯磷脂酰胆碱在肝病临床应用的专家共识[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2017, 11(4): 313-319. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2017.04.001.
  - 19 张春梅, 周俊卿. 静脉滴注注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸溶剂使用不当致局部疼痛、红肿 2 例[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(19): 128. [Zhang CM, Zhou JQ. 2 cases of local pain, redness and swelling caused by improper use of intravenous infusion of adenosine methionine succinate[J]. Chin J of Clinical Rational Drug Use, 2016, 9(19): 128.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.19.073.
  - 20 朱晶晶, 陈静, 金慧, 等. 注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸致过敏性休克 1 例[J]. 中国药师, 2021, 24(11): 2071-2072. [Zhu JJ, Chen J, Jin H, et al. Anaphylactic shock caused by adenosine succinate for injection: a case report[J]. China Pharmacist, 2021, 24(11): 2071-2072.] DOI: 10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2021.11.023.

收稿日期: 2022 年 09 月 16 日 修回日期: 2023 年 01 月 05 日

本文编辑: 周璐敏 洗静怡