

酮咯酸氨丁三醇注射液致危重症哮喘急性发作1例

蒲旭辉¹, 王正亚²

1. 上海健康医学院附属嘉定区中心医院药剂科 (上海 201800)
2. 上海健康医学院附属嘉定区中心医院呼吸与危重症医学科 (上海 201800)

【摘要】 1例67岁男性患者因右侧嵌顿性腹股沟疝手术后给予酮咯酸氨丁三醇注射液90 mg+0.9%氯化钠注射液250 mL, ivd, qd, 首次给药120 min后患者出现呼吸困难、大汗淋漓, HR 120次/min, R 32次/min, 血氧饱和度88% (鼻导管吸氧3 L·min⁻¹), 神志淡漠, 三凹征阳性, 可闻及喉鸣音, 双肺可闻及响亮哮鸣音。诊断为支气管哮喘急性发作(危重)。立即停药并予以地塞米松、氨茶碱注射液等治疗, 1h后患者呼吸困难好转, HR 102次/min, R 28次/min, 血氧饱和度100% (面罩吸氧5 L·min⁻¹), 神志清楚。1 d后患者无呼吸困难, 双肺未闻及哮鸣音。经关联性分析, 评价本次哮喘急性发作与酮咯酸氨丁三醇注射液的因果关系为“很可能”。

【关键词】 酮咯酸氨丁三醇; 老年人; 支气管哮喘; 药品不良反应

Acute attack of critical asthma caused by ketorolac tromethamine injection: a case report

Xu-Hui PU¹, Zheng-Ya WANG²

1. Department of Pharmacy, Jiading District Central Hospital Affiliated Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201800, China
 2. Department of Respiratory Medicine, Jiading District Central Hospital Affiliated Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201800, China
- Corresponding author: Xu-Hui PU, Email: jzpxh@163.com

【Abstract】 A 67-year-old male patient was given ketorolac tromethamine injection (90mg) and 0.9% sodium chloride injection (250 mL) intravenously once a day after the operation of the right incarcerated inguinal hernia. The patient had dyspnea and sweating at 120 minutes after the first administration, with a heart rate of 120 times/min and a respiration rate of 32 times/min. The patient's blood oxygen saturation was 88% (nasal catheterization with oxygen at 3 L·min⁻¹), and was lethargic, with positive triplectral signs, audible laryngeal sounds, and loud wheezing sounds in both lungs. The diagnosis was an acute attack of severe bronchial asthma. The drug was stopped and the patient was treated with dexamethasone and aminophylline injections. After 1 hour, the patient's dyspnea improved. The heart rate was 102 times/min, the breathing rate was 28 times/min, the blood oxygen saturation was 100%

DOI: 10.19960/j.issn.1005-0698.2210311

基金项目: 上海健康医学院附属嘉定区中心医院中青年骨干培养项目 (ZQN202016)

通信作者: 蒲旭辉, 硕士, 主管药师, Email: jzpxh@163.com

(oxygen absorption by mask was $5 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$), and his consciousness was clear. After 1 day, the patient had no dyspnea, and no wheezing sound was heard in both lungs. By correlation analysis, the causal relationship between the acute asthma attack and ketorolac ambulator injection was evaluated as "very possible".

【Keywords】 Ketorolac tromethamine; The elderly; Bronchial asthma; Adverse drug reactions

阿司匹林加重呼吸系统疾病 (aspirin-exacerbated respiratory disease, AERD), 又称为非甾体抗炎药加重呼吸系统疾病 (NSAID-exacerbated respiratory disease, NERD), 是一种慢性嗜酸性炎症性呼吸系统疾病, 常发生于哮喘、慢性鼻-鼻窦炎伴鼻息肉病患者, 其症状在摄入阿司匹林或其他环氧合酶-1 抑制剂后加重, 其发生机制与经典 IgE 介导的超敏反应不同^[1], 故两者的鉴别对后续治疗有重要的指导意义。但因 AERD 与超敏反应的临床表现有众多相似之处, 临床没有足够认识, 国内鲜见报道。本文报道 1 例酮咯酸氨丁三醇注射液致危重症哮喘急性发作的病例, 结合相关文献, 分析不良反应的发生机制, 为临床安全用药提供参考。本文已征得患者本人知情同意。

1 病例资料

患者, 男, 67 岁, 体重 73 kg; 因下腹痛 2 h, 于 2022 年 6 月 9 日 21:49 来上海健康医学院附属嘉定区中心医院急诊科就诊。入院前 2 h, 患者无明显诱因出现下腹部疼痛不适, 呈阵发性钝痛, 无放射痛, 无恶心、呕吐, 无尿频、尿急、尿痛, 肛门有排便, 停止排气。予以盐酸罂粟碱注射液、氢溴酸山莨菪碱注射液等对症治疗, 患者疼痛缓解不明显, 进展为持续性钝痛, 右下腹可扪及一包块。6 月 10 日 2:52 收入院治疗。患者既往有鼻窦炎、鼻息肉病史 10 余年, 慢性阻塞性肺疾病史 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 5 年, 曾吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗, 已停药 1 年余, 停药期间未因病情急性加重入院治疗。有右侧尿路结石手术史 20 余年, 有安乃近过敏史。

入院体检: T 36.7°C , P 67 次/min, R 20 次/min, BP 141/86 mmHg; 神志清, 肋间隙增宽, 呼吸音粗, 未闻及啰音; 心律齐, 未闻及杂音; 腹平坦, 未见胃肠型及胃肠蠕动波, 右腹部可见

一条长约 5 cm 陈旧性手术疤痕, 右侧腹股沟区可见 $6 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$ 肿块突出, 不能回纳, 轻触痛, 右下腹部压痛, 无反跳痛, 无肌卫, 无肾区叩击痛, 无移动性浊音, 肠鸣音正常, 双侧睾丸可扪及。实验室检查: WBC $9.3 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, N $7.84 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, E $0.13 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, RBC $4.34 \times 10^{12} \cdot \text{L}^{-1}$, Hb $132 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, Plt $114 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$; BUN $4.8 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, SCr $93 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 血电解质、肝功能、凝血功能检查等未见异常。尿镜检: WBC 15~20/HP, 尿白细胞酯酶 +++。心电图结果正常。胸部 CT 示: 右肺中叶内侧段及左肺上叶舌段、两肺下叶基底段纤维增殖灶。腹部 CT 示: 右侧腹股沟区疝, 伴小肠肠梗阻; 双肾结石, 膀胱结石, 前列腺增大伴钙化; 肝脏多发囊肿。入院诊断: 右侧嵌顿性腹股沟疝, 急性肠梗阻, 泌尿道感染, 双肾结石、膀胱结石, COPD 史。

6 月 10 日 3:02 给予注射用丁溴东莨菪碱 20 mg, im, st, 手推右腹股沟肿块仍不能回纳。3:20 全麻下行右侧腹股沟疝嵌顿松解术 + Bassini 修补术, 用时 145 min, 患者清醒后安返病房。先后给予头孢美唑钠、罂粟碱注射液、矛头蝮蛇血凝酶、奥美拉唑及酮咯酸氨丁三醇注射液 (四川美大康佳乐药业有限公司, 批号: 22062571, 规格: $1 \text{ mL} : 30 \text{ mg}$) 治疗, 用药情况见表 1。

11:45 患者突发呼吸困难, 大汗淋漓, HR 120 次/min, R 32 次/min, BP 160/80 mmHg, 血氧饱和度 88% (鼻导管吸氧 $3 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$), 神志淡漠, 口唇无紫绀, 三凹征阳性, 可闻及喉鸣音, 双肺可闻及响亮弥散哮鸣音。11:54 给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 $40 \text{ mg} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 20 mL, iv, st, 葡萄糖酸钙注射液 $1 \text{ g} + 10\%$ 葡萄糖注射液 10 mL, iv, st, 面罩吸氧 $3 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$, 10 min 后患者呼吸困难缓解仍未明显。12:05 给予地塞米松磷酸钠注射液 $10 \text{ mg} + 5\%$ 葡萄糖注射液 100 mL, ivd, st, 肾上腺素注射液 0.3 mg, im, st (10 min 后追加 1 次), 氨茶碱注射液 $0.5 \text{ g} + 5\%$ 葡萄糖注

表1 患者术后用药情况

Table 1. Postoperative medication of the patient

药品名称	溶媒	用法用量	给药开始时间	给药结束时间	滴速 (滴/min)
注射用头孢美唑钠	0.9%氯化钠注射液250mL	1.5 g, ivd, q12h	6:37	7:45	74
盐酸罂粟碱注射液	0.9%氯化钠注射液250mL	90 mg, ivd, qd	7:45	8:31	89
酮咯酸氨丁三醇注射液	0.9%氯化钠注射液250mL	90 mg, ivd, qd	8:33	9:45	70
注射用矛头蝮蛇血凝酶	0.9%氯化钠注射液20mL	2 Ku, iv, st	8:00	—	—
注射用奥美拉唑	专用溶媒10mL	40 mg, iv, q12h	8:25	—	—

注射液 100 mL, ivd, st, 吸入用布地奈德混悬溶液 1 mg+ 特布他林雾化吸入用溶液 5 mg, 雾化吸入, st, 面罩吸氧 $7\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$, 1 h 后患者呼吸困难较前好转, 大汗淋漓明显缓解, HR 102 次 /min, R 28 次 /min, BP 110/78 mmHg, 血氧饱和度 100% (面罩吸氧 $5\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$), 神志清楚, 三凹征阴性, 未闻及喉鸣音, 双肺呼吸音粗, 可闻及哮鸣音及散在湿啰音。动脉血气分析 (面罩吸氧 $7\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$) 示: pH (校正) 7.27, 二氧化碳分压 (校正) 47.8 mmHg, 氧分压 (校正) 169.5 mmHg; 实验室检查: WBC $11.1\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, N $8.94\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, E $0.14\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$, RBC $3.85\times 10^{12}\cdot\text{L}^{-1}$, Hb $118\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$, Plt $104\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$; C反应蛋白 (CRP) $46.3\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 降钙素原 (PCT) $0.08\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; D-二聚体 $7.88\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$; 肌红蛋白 $55.41\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, N末端-B型钠尿肽前体 (NT-proBNP) $327.91\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 超敏肌钙蛋白 I $<0.02\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 肌酸激酶同工酶 $8.41\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$; BUN $8.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, SCr $130.78\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。心电图示: 窦性心动过速; 床旁胸片示: 两肺多发感染性病灶, 右侧胸腔少量积液。诊断: 支气管哮喘急性发作 (危重), 阿司匹林加重呼吸系统疾病? 予注射用头孢噻肟钠 2 g+0.9%氯化钠注射液 100 mL, ivd, q12h, 氨茶碱注射液 0.5 g+5%葡萄糖注射液 100 mL, ivd, q12h, 布地奈德福莫特罗粉吸入剂 (320 μg : 9 μg /吸) 1吸, bid, 孟鲁司特钠咀嚼片 10 mg, po, qd。

6月11日, 患者无胸闷、气促, 无头晕、头痛等不适, HR 76 次 /min, R 22 次 /min, BP 131/74 mmHg, 血氧饱和度 100% (鼻导管吸氧 $3\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$), 神志清楚, 双肺呼吸音粗, 未闻及哮鸣音, 可闻及少许湿啰音。实验室检查: 肌红蛋白 $86.87\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, NT-proBNP $1\text{ }340.04\text{ pg}\cdot\text{mL}^{-1}$, 超敏肌钙蛋白 I $0.08\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$,

肌酸激酶同工酶 $7.57\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。继续原发病治疗。6月13日, 患者好转出院。7月24日随访, 患者肺功能检查: 第1秒用力呼气量占总呼气量的预计值为 72%, 呼出气一氧化氮 25 ppb, 支气管舒张试验阴性。未完善药物激发试验。

2 讨论

本例患者因手术给予酮咯酸氨丁三醇注射液, 首次给药结束 120 min 后出现呼吸困难、大汗淋漓、神志淡漠, 血氧饱和度 88% (鼻导管吸氧 $3\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$), R 32 次 /min, 三凹征阳性, 双肺可闻及响亮弥散哮鸣音。诊断为支气管哮喘急性发作 (危重)。停药并给予氨茶碱、地塞米松、孟鲁司特钠等治疗后, 患者好转。酮咯酸氨丁三醇注射液说明书提示其呼吸系统不良反应包括呼吸困难、支气管痉挛、气喘等, 患者入院时无在服药物, 同时使用的其他药物未见导致支气管哮喘急性发作的报道, 原发疾病不能解释本次疾病发生, 术后患者已清醒, 床旁胸片等检查排除气胸、心衰等疾病。患者未再使用非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)。根据我国《药品不良反应报告和监测管理办法》^[2] 中的不良反应因果关系评价标准, 本例支气管哮喘急性发作与酮咯酸氨丁三醇的关联性评价结果为“很可能”。

NSAIDs 诱导支气管哮喘急性发作的原因主要有两种, 一种由免疫球蛋白 (Ig) E 介导的过敏反应, 一种以前列腺素 (prostaglandin, PG) E₂ 失调为中心的阿司匹林哮喘^[2]。前者主要机制为由 IgE 介导的肥大细胞等细胞脱颗粒活化, 与给药剂量无关, 一般出现在用药数分钟后; 后者即 AERD^[3], 主要机制为 NSAIDs 通过抑制 PGE₂, 使其对支气管的舒张作用和对脂氧化酶 (lipoxygenase, LOX) 途径的抑制作用减弱, 导致白三烯 E₄ (leukotriene E₄, LTE₄) 等炎性代

谢产物增多,在 NERD 患者尿液中可以检测出 LTE4 排泄量增加^[4]。AERD 与给药剂量有关,一般出现在用药数小时后^[2]。一项使用奥马珠单抗治疗 AERD 患者的小型研究显示,两种机制在 NSAIDs 诱导支气管哮喘急性发作的患者中可能同时存在^[5]。该患者既往有鼻窦炎、鼻息肉病史 10 余年,有安乃近过敏史,本次哮喘急性发作发生在酮咯酸氨丁三醇给药结束后 2 h,嗜酸性粒细胞未明显升高,治疗期间,矛头蝮蛇血凝酶、奥美拉唑等其他治疗药物仍然继续使用,推测此次哮喘急性发作,阿司匹林哮喘占主导作用。

研究表明,阿司匹林诱发的哮喘与 COX-1 抑制剂的关系更密切,对 COX-1 有抑制作用的 NSAIDs 剂量越大,呼吸系统反应越大^[6]。一项 Meta 分析表明,在稳定期的哮喘患者,使用小剂量选择性 COX-2 抑制剂是比较安全的^[7]。酮咯酸是一种非选择性的 COX 抑制剂,其抑制 COX-1/COX-2 的比率为 0.36,新药上市后监测期内数据显示,由其导致的哮喘急性发作和支气管痉挛发生率较低,据估算低于万分之一^[8],但有死亡病例^[9]等严重不良反应发生。国外案例报道,一名 25 岁男性,既往有严重息肉样鼻窦炎,阿司匹林过敏,术后给予酮咯酸氨丁三醇止痛,给药 90 min 后出现呼吸困难,经甲泼尼龙、插管等治疗后,患者 1 d 左右好转^[10]。另一名 44 岁女性,既往有哮喘、鼻息肉并且对多种药物过敏,因过敏性结膜炎给予酮咯酸滴眼,第一次用药数小时后,患者出现咳嗽、胸闷,再次用药后患者症状逐渐加重,经住院治疗,1 d 后患者好转^[11]。2021 年我国亦报道 1 例使用布洛芬后诊断 NERD 的病例^[12],患者使用含布洛芬成分的止痛片 30 min 后出现咳嗽、胸闷、面色潮红等症状,经鼻黏膜激发试验确诊为 NERD。

初步检索中国知网和万方数据库,截止到 2022 年 8 月,尚未见酮咯酸氨丁三醇注射液致支气管哮喘急性发作、AERD、NERD 的国内报道。

该患者本次支气管哮喘急性发作与双硫仑样反应、慢性阻塞性肺疾病急性加重(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)有诸多相似表现,应予以鉴别。首先既往文献报道,含醇辅料合并用药时可出现双硫仑样反应^[13],其特点:①年龄 > 50 岁中老年为主;②常在合并用药后 0.5~1.5 h 出现

症状;③以轻、中度表现为主;④及时发现并对症治疗后,短期内可好转或治愈,老年患者双硫仑样反应主要累及心血管系统,表现为心律失常、心肌损伤、心功能不全等^[14]。酮咯酸氨丁三醇注射液辅料中含有乙醇,与头孢美唑联合使用可能导致双硫仑样反应发生。该患者的年龄、某些临床表现(如呼吸困难、大汗淋漓等)及 NT-proBNP 升高均符合上述特点。但双硫仑样反应患者肺部听诊多无哮鸣音,且 NT-proBNP 和 SCr 的升高与酮咯酸氨丁三醇注射液说明书记录的不良反应一致,故暂不考虑该反应。其次患者有 COPD 史,发病时床旁胸片检查结果示两肺多发感染性病灶,是 AECOPD 的危险因素之一,该患者的呼吸困难等表现亦为 AECOPD 的临床表现,但 AECOPD 通常无突发突止的特征,故暂不考虑。

酮咯酸镇痛作用强大,适用于急性中重度疼痛的短期治疗,是老年患者围手术期多模式镇痛的推荐药品,考虑老年人的增龄性改变,建议降低药物剂量 25%~50%,即年龄 ≥ 65 岁患者,单次给药剂量 15 mg,最大日剂量 60 mg,给药间隔适当延长^[15]。本例患者既往安乃近过敏,有鼻窦炎-鼻息肉多年,给药剂量过高,存在诱发支气管哮喘急性发作的危险因素。酮咯酸氨丁三醇与其他 NSAIDs 存在交叉过敏,首次给药剂量是推荐给药剂量的 6 倍,属于用药错误导致的药物不良事件,用药错误类型为处方错误,分级为 F 级。

本例提示,首先,在使用 NSAIDs 前应对危险因素进行综合评估,存在诱发支气管哮喘急性发作危险因素的患者,可选用其他止痛药物、COX-2/5-脂氧合酶双重抑制剂或 COX-2 选择性抑制剂,并合理使用药物;其次,提高对 AERD 的认识,尽量完善药物激发试验,确诊疾病并指导后续治疗;最后,临床药师应发挥处方审核和药学监护功能。研究显示:酮咯酸氨丁三醇注射液在临床使用过程中存在多种问题,主要涉及使用合理性和安全性,如用法用量不适宜、联合用药不适宜等^[16-17]。故该患者上述用药错误并非个案,临床药师应注意处方审核的时效性,尽量完善电子审方系统的建设和使用。对有危险因素的患者应进行重点监护并向医护预警,以便及早识别和干预。

参考文献

- 1 Corey KB, Cahill KN. Aspirin-exacerbated respiratory

- disease: a unique case of drug hypersensitivity[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2022, 42(2): 421–432. DOI: 10.1016/j.iacl.2021.12.005.
- 2 原国家卫生部. 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)[2019-04-21]. <http://www.nhc.gov.cn/fzs/s3576/201105/ac4ab24c135a43379f2af1694457f65e.shtml>.
 - 3 White AA, Stevenson DD. Aspirin-exacerbated respiratory disease[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(11): 1060–1070. DOI: 10.1056/NEJMra1712125.
 - 4 Divekar R, Hagan J, Rank M, et al. Diagnostic utility of urinary LTE4 in asthma, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, and aspirin sensitivity[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2016, 4(4): 665–670. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.03.004.
 - 5 Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, et al. Omalizumab for aspirin hypersensitivity and leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. A randomized controlled trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(12): 1488–1498. DOI: 10.1164/rccm.201906-1215OC.
 - 6 Mastalerz L, Sanak M, Gawlewicz-Mroccka A, et al. Prostaglandin E₂ systemic production in patients with asthma with and without aspirin hypersensitivity[J]. *Thorax*, 2008, 63(1): 27–34. DOI: 10.1136/thx.2007.080903.
 - 7 Morales DR, Lipworth BJ, Guthrie B, et al. Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(1): 40–45. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.057.
 - 8 何振凤, 鲁云兰. 酮咯酸的临床不良反应[J]. *中国新药杂志*, 1995(2): 42–43. [He ZF, Lu YL. Clinical adverse effects of ketorolac[J]. *Chinese Journal of New Drugs*, 1995(2): 42–43.] DOI: CNKI:SUN:ZXYZ.0.1995-02-014.
 - 9 Campobasso CP, Procacci R, Caligara M. Fatal adverse reaction to ketorolac tromethamine in asthmatic patient[J]. *Am J Forensic Med Pathol*, 2008, 29(4): 358–363. DOI: 10.1097/PAF.0b013e318185a00a.
 - 10 Chen AH, Bennett CR. Ketorolac-induced bronchospasm in an aspirin-intolerant patient[J]. *Anesth Prog*, 1994, 41(4): 102–107. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/202102/t20210227_1814154.html.
 - 11 Sitenga GL, Ing EB, Van Dellen RG, et al. Asthma caused by topical application of ketorolac[J]. *Ophthalmology*, 1996, 103(6): 890–892. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30591-5.
 - 12 王淑云, 窦菲菲, 刘丽萍, 等. 鼻黏膜激发试验诊断非甾体抗炎药加重呼吸道疾病一例报告[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2021, 15(6): 664–668. [Wang SY, Dou FF, Liu LP, et al. Nasal mucosal stimulation test for diagnosis of respiratory disease aggravated by non-steroidal anti-inflammatory drugs: a case report[J]. *Chinese Journal of Allergy & Clinical Immunology*, 2021, 15(6): 664–668.] DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2021.06.010.
 - 13 沈秉正, 宋金春, 施偲, 等. 合并用药含醇辅料导致双硫仑样不良反应 12 例分析[J]. *药学与临床研究*, 2013, 21(6): 680–681. [Shen BZ, Song JC, Shi S, et al. Analysis on 12 cases of disulfiram-like reaction caused by drug excipients in drug combination[J]. *Pharmaceutical and Clinical Research*, 2013, 21(6): 680–681.] DOI: 10.13664/j.cnki.pcr.2013.06.023.
 - 14 文力, 韩兴, 任爽, 等. 老年双硫仑样反应患者的临床特征分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2019, 38(5): 537–541. [Wen L, Han X, Ren S, et al. Clinical characteristics of elderly patients with disulfiram-like reaction: a retrospective analysis of 19 cases[J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2019, 38(5): 537–541.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.05.016.
 - 15 中华医学会麻醉学分会老年人麻醉与围术期管理学组, 中华医学会麻醉学分会疼痛学组, 国家老年疾病临床医学研究中心, 国家老年麻醉联盟. 老年患者围手术期多模式镇痛低阿片方案中国专家共识(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(3): 170–184. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200520-01600.
 - 16 宋佳伟, 汪龙, 施朕善, 等. 酮咯酸氨丁三醇注射液药物利用评价标准的建立及应用[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(21): 2659–2663. [Song JW, Wang L, Shi ZS, et al. Establishment and application of drug use evaluation criteria for ketorolac tromethamine injection[J]. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2020, 37(21): 2659–2663.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.21.018.
 - 17 张冠军. 酮咯酸氨丁三醇注射液临床应用的药物相关问题分析[J]. *中国药业*, 2022, 31(7): 121–124. [Zhang GJ. Drug-related problem in clinical application of ketorolac tromethamine injection[J]. *China Pharmaceuticals*, 2022, 31(7): 121–124.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2022.07.031.

收稿日期: 2022年09月22日 修回日期: 2023年02月09日
本文编辑: 周璐敏 洗静怡