

1 例生殖道畸形患者术后感染性休克合并 癫痫患者的药学监护

刘姝灵 汤静

(复旦大学附属妇产科医院药学部 上海 200011)

摘要 对临床药师参与的 1 例生殖道畸形患者术后感染性休克合并癫痫患者的病例进行分析讨论,分享临床医生和临床药师之间的沟通经验,抗癫痫药物与抗菌药物的权衡与选择以及审方系统可能存在的问题。临床药师和临床医生的知识领域存在互补,可以从药物角度解释患者出现的症状,为临床医生提供全新的诊疗思路。本文为临床合理用药、前置审方系统规则维护提供了一定参考。

关键词 生殖道畸形术后;感染性休克;癫痫;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(2020)10-0700-05

Pharmaceutical Care of a Patient with Epilepsy and Septic Shock After Gynaecological Surgery for Female Genital Tract Congenital Anomalies

Liu Shuling, Tang Jing

Department of Pharmacy, Obstetrics and Gynaecology Hospital of Fudan University, Shanghai 200011, China

ABSTRACT With a discussion of the pharmaceutical care of a patient with epilepsy and septic shock after gynaecological surgery, we shared experience of deeper communications between clinical pharmacists and clinicians, balance between the use of antimicrobials and antiepileptics, and the potential problems on drug-drug interaction rules in prescription-reviewing system. The domains of clinical pharmacists and clinicians complement each other. They can explain patients' symptoms from the aspect of drug, thus providing a novel perspective on treatments for the clinicians. In this paper, we offered some reference on rational drug use and rules revision in pre-dispensing prescription-reviewing system.

KEY WORDS Postoperative genital tract anomalies; Septic shock; Epilepsy; Drug-drug interactions; Pharmaceutical care

女性生殖道畸形综合征多因青春期原发性闭经或周期性下腹痛就诊发现,是一种生殖道畸形合并泌尿、骨骼等多系统发育异常的先天性疾病,主要由于苗勒管发育不全所致。腹腔镜探查在该病的管理中占有重要地位,兼具诊断与治疗的双重价值^[1]。癫痫患者往往长期同时服用多种药物,如丙戊酸钠、奥卡西平等,当患者因合并其他疾病需要服药时,发生药物相互作用的概率比普通患者要高出许多。本文对 1 例生殖道畸形术后发生感染性休克患者,因合并癫痫,用药过程中发生的各种不良反应与相关监测指标进行分析,对抗菌药物与抗癫痫药的权衡及潜在的药事管理问题进行讨论,以期为临床合理用药以及临床药师与临床医生之间增强沟通、知识互补提供参考。

1 病例资料

患者女,26 岁,月经未来潮,自 16 岁以来,每年

出现 2~3 次阴道点滴状出血,伴不规则下腹痛,未予特殊诊疗,就诊于我院。查染色体:46XX;盆腔 MRI:子宫大小 3.9 cm×4.2 cm×3.3 cm;宫颈外口下方阴道内条状低信号灶,阴道横膈可能;阴道上段积血,阴道下段显影不清;左肾形态失常,左肾双肾盂畸形。妇科检查(经直肠):未见处女膜环。门诊以“生殖道畸形”收治入院。于 2019 年 8 月 26 日在我院行“腹腔镜检查+子宫颈闭锁切开+阴道成形术+宫内节育器放置术”。出院后,患者自诉持续安置阴道模具,但阴道呈进行性缩短,模具脱出,到我院复查,门诊以“阴道狭窄,生殖道畸形术后(子宫颈闭锁切开+阴道成形术后)”收入院,9 月 23 日行“阴道探查术+阴道扩张术”,术后予抗炎、补液支持治疗后,患者一般情况好,予以出院。1 个月前,患者再次出现下腹痛,伴有阴道脓性分泌物流出,无发热、寒战症状,在当地医院就诊,行宫颈分泌物培养

基金项目:上海市临床药学重点专科建设项目(编号:AB83110002017005)

通讯作者:汤静 Tel:(021)33189900 转 6575 E-mail:angel_tj99@126.com

提示“肺炎克雷伯菌: 奇异变性菌, 对青霉素类、头孢菌素类敏感”, 给予头孢呋辛+奥硝唑联合抗感染10余天, 下腹痛症状减轻, 阴道仍有脓性分泌物流出。1 d前, 患者开始出现发热症状, 最高体温40℃, 伴全身乏力不适, 下腹痛症状未加重。为进一步治疗, 患者再次来我院就诊。11月26日妇科常规彩色超声(经阴道)诊断示: 颈管内及下方混合结构, 大小: 40 mm×19 mm×19 mm, 其余无异常。11月29日门诊以“发热、子宫畸形术后”收入院。患者目前精神、饮食、睡眠欠佳, 大便正常, 有尿频、尿急、尿痛不适, 近期体重无明显变化。家属述患者出生后出现癫痫发作, 持续至今, 2019年6月因发作频率增多, 调整用药, 目前口服丙戊酸钠、奥卡西平、奥氮平、苯巴比妥; 2008年发现颅内良性肿瘤, 行“光子刀”治疗(具体不详)。入院诊断: ①发热; ②女性生殖道畸形综合征: U0C4V4, 子宫颈发育不良, 先天性无阴道; ③手术后恢复期: 子宫颈闭锁切开+阴道成形术后; ④先天性肾盂畸形: 左肾双肾盂畸形; ⑤乙肝表面抗原携带者; ⑥癫痫。

2 诊疗过程

患者入院后完善检查, 11月28日查血常规等: WBC $11.68 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 74%; 降钙素原(PCT) $1.50 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, C反应蛋白(CRP) $87.7 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 血清淀粉样蛋白A(SAA) $>200.00 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。阴道分泌物、宫腔内容物培养: 奇异变形杆菌; 血培养: 初鉴革兰阴性杆菌; 尿培养: 产超广谱 β -内酰胺酶(ESBL)大肠埃希菌。11月28日予哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g , ivd, q8h, 奥硝唑 0.5 g , ivd, bid; 11月29日更换为亚胺培南/西司他丁 1.0 g , ivd, q8h 抗感染治疗; 同时予吡喹酮美辛栓纳肛降温等对症处理和积极术前准备。11月29日行3D腹腔镜下子宫体切除术, 术后转入重症监护病房(ICU)。患者术后血压偏低, 术后第2天半小时内反复愣神发作6次, 补充诊断感染性休克、菌血症(12月2日血培养回报: 产ESBL大肠埃希菌), 先后予去氧肾上腺素泵入、去甲肾上腺素 $3 \text{ mg} \cdot \text{h}^{-1}$ 维持血压(11月30日~12月1日), 人血白蛋白 10 g , ivd, qd(11月30日~12月2日), 10 g , ivd, bid(12月3~4日)扩容。11月30日给予哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g , ivd, q8h 抗感染。患者术后B型钠尿肽(BNP)呈进行性升高(11月30日: $761 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$, 12月1日: $863 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$, 12月2日: $1232 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$), 胸部平扫示呼吸窘迫综合征(RDS)伴两肺炎症可能, 两侧胸腔积液, 心影增大,

心功能不全可能。予控制补液量小于 $1000 \text{ ml} \cdot \text{d}^{-1}$, 保持出入量负平衡, 继续抗感染, 加强翻身、拍背等对症处理。患者住院期间持续口服自备药丙戊酸钠缓释片 1 g bid, 奥卡西平片 0.6 g bid, 苯巴比妥 30 mg qn 控制癫痫。术后因不明原因持续嗜睡, 请外院神经内科会诊, 请临床药师监测丙戊酸钠血药浓度提供给药建议。发现嗜睡原因是患者误将地西洋片当作苯巴比妥片服用。12月3日晨测丙戊酸钠谷浓度, 停用他西洋片, 加用维生素 B_1 、 B_{12} 每日1支肌注营养神经。经过一系列处理, 患者意识逐渐清醒, 血压回升。12月3日, 患者体温 37°C , WBC $7.22 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, N 60%, PCT $0.61 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, 较前明显下降, 提示休克逐渐纠正, 感染得到控制, 当日转出ICU。患者诉12月3日下午起出现腹泻, 考虑长期使用抗菌药物后肠道菌群失调, 不除外肠道感染可能, 予以大便常规、大便培养检查(后回报均为阴性), 先后予小檗碱片 0.1 g , po, tid 止泻(12月3日), 双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊 420 mg , po, bid 调整肠道菌群(12月4~5日)。12月5日复查血常规、感染指标、血培养、尿沉渣、阴道分泌物培养等, 除阴道分泌物培养(12月7日回报: 产ESBL肺炎克雷伯菌)外, 其他指标均恢复正常或转阴, 胸片较前明显好转, 胸腔积液消失。12月9日停用哌拉西林/他唑巴坦, 改为头孢克洛胶囊 0.25 g , po, tid, 甲硝唑栓 0.5 g , pv, qd 局部对症处理。12月11日患者出院。

3 治疗分析与药学监护

3.1 抗菌药物选择与药学监护

患者因生殖道畸形, 反复进行多次盆腔手术并有节育器植入, 都是发生感染的高风险因素。患者曾在外院使用抗菌药物治疗感染, 加大了病原菌耐药的可能性。入院时发热 40°C 、腹痛伴有阴道脓性分泌物流出及泌尿系统症状, 阴道分泌物、宫腔内容物培养: 奇异变形杆菌, 血培养: 初鉴革兰阴性杆菌, 尿培养: 产ESBL大肠埃希菌, 是多种革兰阴性杆菌混合感染。对产ESBLs细菌, 青霉素类和头孢菌素类药物均耐药, 故患者于外院接受治疗后仍复发。根据《盆腔炎症性疾病诊治规范(2019修订版)》, 可直接选用 β -内酰胺类+酶抑制剂复合制剂联合硝基咪唑类覆盖厌氧菌。待体温下降后再行手术。根据药动学(PK)/药效学(PD)理论, 哌拉西林/他唑巴坦为时间依赖性抗菌药物, 延长输注时间可增强药物疗效, 故建议护士控制滴速, 输注时间维持2~

3 h,提高抗感染效果。因患者症状较为严重,细菌感染证据较明确,围术期用药可选择较高级别的药物,即维持原状选用 β -内酰胺类+酶抑制剂复合制剂或升级为碳青霉烯类。患者术后体温有较明显下降,故第二天即改用哌拉西林/他唑巴坦。由于哌拉西林/他唑巴坦容易引起药物热及过敏反应^[2],需警惕患者是否出现皮疹、瘙痒等不适,定时复查血常规,监测体温。另哌拉西林/他唑巴坦经肾脏代谢,用药期间应注意监测肾功能。

3.2 丙戊酸钠药物相互作用的药学监护

患者因术后不明原因嗜睡,床位医生怀疑丙戊酸钠药物过量,因此申请监测丙戊酸钠血药浓度。临床于12月3日晨送检患者血样,监测谷浓度,结果为 $57.4 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$,在参考范围($50 \sim 100 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)内。告知临床暂不需调整丙戊酸钠用量,但其可与多种药物发生相互作用导致各种不良反应,凡是患者有新症状出现,除外其他原因之后需考虑药物导致。临床医生表示理解。该例患者诊疗过程中,可能与丙戊酸钠发生相互作用的药物有亚胺培南/西司他丁、地西洋和低分子肝素。

患者丙戊酸钠血药浓度虽在参考范围内,但接近下限。追问病史,患者于手术当天(11月29日)使用过亚胺培南/西司他丁,第2天起改为哌拉西林/他唑巴坦。患者术后第2天曾“半小时内反复愣神发作6次”。考虑亚胺培南/西司他丁导致丙戊酸钠血药浓度急剧降低,癫痫控制不佳所致。患者术后感染灶切除且体温平稳,故术后第2天立刻降级抗菌药物,因此亚胺培南/西司他丁对丙戊酸钠的影响很早就解除,只能待其慢慢恢复。但患者未在入院时检测血药浓度基线水平,也未在癫痫症状最明显时检测血药浓度,临床药师可获取的资料有限。

丙戊酸钠(商品名:Depakene)说明书提示,在使用丙戊酸类药品的同时使用抗凝药物,需要检测凝血功能^[3]。患者每晚皮下注射低分子肝素,查凝血功能,PT、APTT、INR均有轻微上升。临床药师建议医生常规监测即可,如未超过正常值上限1.5倍则无需特殊处理,但需监测至患者停用低分子肝素为止。

3.3 用药错误的药学监护

患者术后不明原因嗜睡,临床医生一开始认为原因是丙戊酸钠药物过量,但监测血药浓度正常。再度追问病史,家属告知患者错将地西洋当做苯巴比妥服用,导致每晚口服地西洋片2.5 mg。临床药师回复医生,丙戊酸钠与地西洋存在药物相互作用,

可增加地西洋血药浓度,建议药物减量或立即停药观察。患者停药第2天仍有嗜睡但明显好转,第3天恢复。

经详细询问病史,患者的用药错误属于用药依从性错误,即患者未按要求进行治疗,用药行为与医嘱不一致。发生用药错误的严重性为第三层级E级,对患者造成了暂时性的损伤。

患者误服地西洋期间嗜睡,停药后即好转。通过Lexicomp查询,有文献报道,每日使用1500 mg丙戊酸可使地西洋浓度增加2倍^[4],其机制是丙戊酸可将地西洋从其血浆蛋白结合位点置换下来,并抑制其代谢,因此导致游离地西洋浓度增高,血浆清除率和分布容积可能降低,但半衰期不变。由此推断,患者嗜睡原因很有可能是由于地西洋在丙戊酸钠的作用下血药浓度上升导致,而非丙戊酸钠过量。另外,患者当时存在低蛋白血症,也可加重嗜睡症状。

患者的用药错误属于用药依从性错误,也体现了自备药管理方面的不足。我院原则上不同意患者使用自备药,若根据病情需要必须使用时,应由患者的主管医师决定是否开具自备药医嘱。因患者是错将地西洋放置进苯巴比妥药瓶内才导致误服,若非患者家属告知,医护人员很难发现。建议当患者所服药品在本院药品目录内时,应当优先使用由本院药房单剂量配发的药品,避免发生用药依从性错误,对患者造成伤害。

另外,建议加强丙戊酸钠血药浓度监测。临床医生曾考虑丙戊酸钠药物过量导致患者嗜睡,但患者在入院时未监测丙戊酸钠血药浓度,而是嗜睡发生2~3 d后才进行监测。如果尽早监测血药浓度,可尽快排除丙戊酸钠过量可能,更早发现问题。因此,对于治疗窗窄的药物,应当加强血药浓度监测。

3.4 抗感染药物与抗癫痫药物的选择

本例患者的感染症状以外科治疗手段为主,感染灶消除后体温血象下降明显,故降级抗菌药物。但仍存在一系列问题:当癫痫长期服药患者发生严重感染时该如何权衡?是放弃碳青霉烯类还是放弃丙戊酸?如不用丙戊酸,何种药物可以代替?加用或换用抗癫痫药物从何时开始?何时可以重新启用丙戊酸?

2016年一项研究发现,碳青霉烯类药物在最初给药24 h内可使丙戊酸钠血药浓度降低60%^[5],其机制十分复杂,可能与碳青霉烯在吸收、分布、代谢等方面影响丙戊酸钠体内药动学过程有关^[6]。一项针对中国台湾人群的研究发现,美罗培南导致的

丙戊酸钠血药浓度平均降幅可达 77% (34% ~ 99%), 厄他培南次之, 为 71% (38% ~ 98%), 亚胺培南平均降幅最少, 为 52% (29% ~ 73%)^[5]。此外, 由于药物相互作用, 丙戊酸钠血药浓度下降迅速而显著, 恢复则较慢, 不呈剂量依赖性, 加大丙戊酸剂量并不足以克服该相互作用, 并存在较大的个体差异。研究还发现, 患者使用美罗培南和厄他培南, 在 10 d 后丙戊酸钠浓度较基线水平仍在下降, 而使用亚胺培南的患者则有一些回升, 但未恢复至基线水平^[4]。因此, 如何在抗癫痫治疗和抗感染治疗之间寻求平衡, 是主要治疗矛盾。

抗癫痫药物和抗感染药物的“去留”问题取决于患者的实际病情, 需要仔细评估感染程度, 考虑是否必须使用碳青霉烯类。本例患者因感染灶切除后症状明显改善, 因此改用哌拉西林/他唑巴坦, 对丙戊酸的影响降到最小。但并非所有患者都有相似情况, 假如患者病情确实需要使用碳青霉烯类药物, 结合文献可知, 亚胺培南是较优选择, 同时需监测丙戊酸血药浓度, 根据感染情况尽早更换抗菌药物。丙戊酸是所有抗癫痫药物中抗癫痫谱最广的一类, 但其抗癫痫谱可被其他药物联用所覆盖, 如左乙拉西坦+拉莫三嗪。因此, 如需替换丙戊酸或增加药物治疗, 需要请神经内科会诊评估病情后决定。丙戊酸血药浓度在首次使用碳青霉烯类药物当天就有明显下降^[7], 所以换用药物的时机可选在使用碳青霉烯类药物的当天。文献报道丙戊酸血药浓度一般在美罗培南停药后 3~14 d 内慢慢恢复^[8]。因此, 重新启用丙戊酸需要等到碳青霉烯类停药后 2 周。

3.5 利用前置审方系统处理药物相互作用问题

该患者服用的丙戊酸钠为自备药, 无需开具药品医嘱, 故审方系统在医生开具亚胺培南/西司他丁时未进行警示, 这又引出一个问题: 当医生开具丙戊酸类药物和碳青霉烯类药物, 在已知药物相互作用影响较大的情况下, 审方系统是否要直接拦截此张处方?

美罗培南说明书(商品名: 美平, 修改日期: 2017年2月24日)在“禁用”栏标注: “使用丙戊酸的患者禁用”, 而美国食品药品监督管理局核准的说明书中未提及禁用, 但建议补充抗惊厥治疗^[9]。亚胺培南/西司他丁说明书(商品名: 泰能, 修改日期: 2018年4月17日)在“注意事项”栏标注: “一般不推荐亚胺培南与丙戊酸/双丙戊酸钠同时给药, ……如果必须使用本品, 应考虑补充抗惊厥治疗”。丙戊酸钠缓释片说明书(商品名: 德巴金, 更新日期:

2017年2月20日)在“注意事项”栏标注: “不建议和碳青霉烯类药物同时使用”。查询 Micromedex 药物相互作用数据库, 丙戊酸类与碳青霉烯类的相互作用等级为 Major, 没有到 Contraindicated 等级, 给出的临床处理意见为: “避免同时使用; 如果必须合用, 考虑增加抗癫痫药物的治疗”。Lexicomp 数据库对该相互作用标注的等级为 D (consider therapy modification), 也没有到 X 级 (avoid combination), 给出的建议为: 如必须同时使用, 考虑增加抗癫痫治疗药物, 如苯二氮草类或其他经肾脏清除的抗癫痫药物。综上, 两药相互作用并未达到“禁忌”水平, 且相互作用有较大个体差异, 因此审方系统可不作强制拦截, 但需要设置提醒功能。

4 讨论

本例患者抗感染治疗过程中, 由于及时降级抗菌药物, 因此对抗癫痫治疗的影响较小, 丙戊酸钠血药浓度在治疗范围内。但由于患者自行服药过程出现错误, 导致了一定程度的损伤。通过检测血药浓度, 临床药师发现了导致患者嗜睡的原因, 并及时干预, 使患者很快恢复。临床药师在规范临床用药过程中应更加积极主动, 对临床用药严密把控, 关注潜在的药物相互作用和不良反应, 及时干预, 加强对药物不良反应的应对能力, 并能借助治疗药物监测等手段对患者进行药学监护, 保证患者用药的安全性和有效性。

随着近年来医药政策的改革, 药师更多地参与到临床治疗的过程中。但是有调查显示, 部分医生对药师转型后“以患者为中心”的药学服务模式不太适应, 不信任药师有能力解决临床问题, 也不重视药师的建议, 更相信自己的临床经验^[10]。因此, 临床药学工作者及管理部门除了加大宣传力度以外, 更需要加强沟通, 将自身知识应用于临床实践中, 如开展个体化用药或药物利用评价等。医师和药师各自的知识领域并非“包含”关系, 而是“互补”关系。从本案例中可以得知, 临床医生对药物相互作用不甚了解甚至存在错误判断, 需要药师发挥专长提供建议。而药师仅限于本专科知识是远远不够的, 因为患者可能身患多种疾病, 长期服用多种药物。只有掌握更多知识, 加强学科之间的联系, 对此类患者的用药进行综合管理, 严密监测疗效, 避免不良反应, 才能更好地服务于临床。

参 考 文 献

- 1 Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee

opinion No. 728: Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment[J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 131(1): e35-e42

2 朱秀美, 卜艳丽. 哌拉西林钠他唑巴坦钠所致不良反应文献概述[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2014, 20(2): 112

3 AbbVie Inc. Product information. Depakene [EB/OL]. (2016-11) [2019-12] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/018081s065_018082s0481bl.pdf

4 Dhilon S, Richens A. Valproic acid and diazepam interaction *in vivo*[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1982, 13(4): 553-560

5 Huang CR, Lin CH, Hsiao SC, et al. Drug interaction between valproic acid and carbapenems in patients with epileptic seizures[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2017, 33(3): 130-136

6 Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics

on plasma concentrations of valproic acid[J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(12): 2082-2087

7 Wu CC, Pai TY, Hsiao FY, et al. The effect of different carbapenem antibiotics (ertapenem, imipenem/cilastatin and meropenem) on serum valproic acid concentrations[J]. *Ther Drug Monit*, 2016, 38(5): 587, 592

8 Vélez Díaz-Pallarés M, Delgado Silveira E, Alvarez Díaz AM, et al. Analysis of the valproic acid-meropenem interaction in hospitalised patients[J]. *Neurologia*, 2012, 27(1): 34-38

9 AstraZeneca Pharmaceuticals LP. Product information. Merrem [EB/OL]. (2016-12) [2019-12] https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/050706s0371bl.pdf

10 张在丽, 崔敏. 临床药师在医嘱安全管理中的工作探讨[J]. *中国药师*, 2016, 19(4): 703-706
(2020-02-03 收稿 2020-08-05 修回)



(上接第 669 页)

6 国家药品监督管理局. 关于发布国家药品不良反应监测年度报告(2018年)的通告[EB/OL]. (2019-10-18) [2020-02-02] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/359373.html>

7 FDA. FDA warns that fluoroquinolone antibiotics can cause aortic aneurysm in certain patients[EB/OL]. (2018-12-20) [2019-9-24]. <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-warns-fluoroquinolone-antibiotics-can-cause-aortic-aneu-rysm-certain-patients>

8 FDA. FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients[EB/OL]. (2018-12-20) [2019-9-24]. <https://www.fda.gov/media/119532/download>

9 Lee CC, Lee MG, Chen YS, et al. Risk of aortic dissection and aortic aneurysm in patients taking oral fluoroquinolone [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(11): 1839-1847

10 Pasternak B, Inghammar M, Svanstrom H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study[J]. *Br Med J*, 2018, 360: k678

11 Daneman N, Lu H, Redelmeier DA. Fluoroquinolones and collagen associated severe adverse events: a longitudinal cohort study[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(11): e010077

12 Lee CC, Lee MG, Hsieh R, et al. Oral fluoroquinolones and the risk of aortic dissection[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(12): 1369-1378

13 Howard DPJ, Banerjee A, Fairchild JF, et al. Age-specific

incidence, risk factors and outcome of acute abdominal aortic aneurysms in a defined population[J]. *Br J Surg*, 2015, 102(8): 907-915

14 国家药品不良反应监测中心. 药物警戒快讯 2019 年第 1 期(总第 189 期)[EB/OL]. (2019-01-23) [2019-04-10] http://www.cdr-adr.org.cn/drug_1/aqjs_1/drug_aqjs_jjkk/201901/t20190123_46670.html

15 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]. (2011-07-01) [2019-04-10] <http://www.lnfda.gov.cn/directory/web/WS01/CL0916/34216.html>

16 魏欣. 氟喹诺酮类不良反应发生机制、临床表现及防治措施[J]. *中国当代医药*, 2013, 20(20): 23-24

17 尹航, 谢程. 111 例氟喹诺酮类药物不良反应/事件临床分析[J]. *中国药物应用与监测*, 2017, 14(3): 163-182

18 郭晓莺, 李青山, 程景民. 216 例氟喹诺酮类药物不良反应的回顾性分析[J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(3): 162-163

19 董书云, 陈慧慧, 王琼, 等. 喹诺酮类药物的严重不良反应及临床合理应用[J]. *中华全科医学*, 2014, 12(12): 1998-2000

20 Persson R, Jick S. Clinical implications of the association between fluoroquinolones and tendon rupture: The magnitude of the effect with and without corticosteroids[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(5): 949-959
(2019-11-01 收稿 2020-07-13 修回)