

· 药物警戒与安全用药 ·

某院氟喹诺酮类注射液高风险因素人群用药安全性分析

管玉瑶¹ 刘雪梅¹ 杨静¹ 任继波² 郑磊¹ 张晓丽¹

(1. 山东省立第三医院药学部 济南 250031; 2. 山东齐都药业有限公司)

摘要 目的:调查氟喹诺酮类注射液的临床应用与不良反应,了解高危因素的用药与不良反应发生情况。**方法:**对某院2017年1月~2019年3月使用氟喹诺酮类注射液的病例进行统计分析,包括性别、年龄、用药原因,高危因素[高风险患者(动脉瘤、主动脉夹层、血管瘤、血栓、外周动脉粥样硬化血管疾病、高血压疾病及老年患者)、联用糖皮质激素]用药情况,以及相应的药品不良反应发生情况等。**结果:**共5394例患者使用氟喹诺酮类注射液,报告药品不良反应59例,药品不良反应报告率为1.09%。高风险患者3845例(71.28%),报告药品不良反应43例,药品不良反应报告率为1.12%,与一般患者药品不良反应报告率(1.03%,16/1549)相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。联用糖皮质激素患者2096例(38.86%),报告17例(28.8%)不良反应,其药品不良反应报告率为0.8%,与非联用糖皮质激素的患者不良反应报告率(1.27%,42/3298)相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**应严格按照氟喹诺酮类注射液药品说明书的要求用药,关注高风险患者、联合应用糖皮质激素等用药危险因素,降低药品不良反应风险,确保用药安全。

关键词 氟喹诺酮类注射液;高风险因素;药品不良反应;联合用药;糖皮质激素

中图分类号:R978.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2020)10-0666-05

Analysis of Drug Safety in Patients with High Risk Factors of Fluoroquinolones Injection in a Hospital

Guan Yuyao¹, Liu Xuemei¹, Yang Jing¹, Ren Jibo², Zheng Lei¹, Zhang Xiaoli¹

1. Department of Pharmacy, Shandong Provincial Third Hospital, Jinan 250031, China;

2. Shandong Qidu Pharmaceutical Co., Ltd.

ABSTRACT Objective: To investigate and analyze the clinical application and adverse reactions of fluoroquinolone injection, and to understand the drug use and adverse reactions of high risk factors. **Methods:** The cases that used fluoroquinolone injection collected over the period of January 2017 to March 2019 were classified and analyzed, including gender, age, medical reasons, high risk factors with medication [high-risk patients (aneurysms, aortic dissection, hemangioma, thrombosis, peripheral atherosclerotic vascular disease, hypertensive disease and elderly patients), combined use of glucocorticoids], and the incidence of adverse drug reactions (ADR). **Results:** A total of 5394 patients received fluoroquinolone injection, and 59 patients experienced ADR, with a reporting rate of 1.09%. Among the 3845 high-risk patients (71.28%), 43 patients had ADR, the reporting rate was 1.12%, which showed no statistically significant difference compared with the reporting rate of the general patients (1.03%, 16/1549) ($P>0.05$). Among the 2096 patients combined with glucocorticoids (38.86%), 17 patients (28.8%) had ADR, the reporting rate was 0.8%, which showed no statistically significant difference compared with that of the patients hadn't combined with glucocorticoids (1.27%, 42/3298) ($P>0.05$). **Conclusion:** We should strictly follow the requirements of the drug instructions of fluoroquinolone injection, pay attention to high-risk patients, combined use of glucocorticoids and other risk factors, reduce the risk of ADR, and ensure drug safety.

KEY WORDS Fluoroquinolone injection; High risk factors; Adverse drug reaction; Drug combination; Glucocorticoids

氟喹诺酮类抗菌药物目前仍是全球广泛使用的抗菌药物^[1-3],临床应用广泛,疗效较好,但其存在罕见毒性也会对公共健康造成严重后果。氟喹诺酮类药物上市后监测数据显示其严重不良反应不断增加。

国家药品不良反应监测中心发布的2016~2018年药品不良反应监测报告显示,氟喹诺酮类药物的不良反应/事件报告数在抗感染药报告总数中所占比例一直居第2位,左氧氟沙星的报告总数居第一位^[4-6]。

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(编号:2017WS473);山东省中医药科技发展计划项目(编号:2017-284)

通讯作者:张晓丽 Tel:(0531)81656381 E-mail:sdsjtyyyjk@163.com

2018年12月20日,美国食品药品监督管理局(FDA)评估发现,氟喹诺酮类药物能增加罕见且严重的主动脉瘤破裂或夹层风险发生^[7-14]。美国FDA要求所有氟喹诺酮类药物的说明书和患者用药指南中增加对此风险的警告信息。2018年11月16日,欧洲药品管理局(EMA)评估了氟喹诺酮类药物严重的、致残性的和潜在持续性不良反应,提示氟喹诺酮类药物应慎用于老年患者、肾功能不全患者以及器官移植患者,且同时联用糖皮质激素将增加上述风险的发生^[14]。某院氟喹诺酮类药物的不良反应以注射剂型为主,口服和其他剂型较少。为了解该院氟喹诺酮类药物注射剂型的用药安全性,以及上述高危因素患者用药与不良反应发生情况,本文收集该院近27个月氟喹诺酮类注射液的用药情况以及不良反应发生情况进行回顾性分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用临床药学管理系统的处方点评模块导出2017年1月~2019年3月某院使用氟喹诺酮类注射液的全部病例。并收集同期该院上报国家药品不良反应监测数据库的全部药品不良反应报告中,使用氟喹诺酮类注射液的报告。

1.2 方法

1.2.1 统计项目与方法 针对研究时间内全部使用病例,统计患者年龄、性别、用药原因、药品品种、用药剂量、生产厂家与涉及的病例数,联合应用糖皮质激素情况,超说明书用药情况;以及各类高风险因素患者的例数和构成比。针对发生不良反应的病例,统计关联性评价结果、不良反应报告率、严重不良反应患者的详细情况;以及高风险患者和一般患者的不良反应例数与报告率,各类高风险因素患者不良反应例数、构成比与临床表现,发生肌腱断裂、肌肉疼痛、肌无力等不良反应情况。

由两名临床药师独立从系统中提取相关信息,录入Excel软件中,对有效信息进行统计分析。存在争议的交由高职称临床药学专家审定。

1.2.2 高风险因素患者筛选 参照文献^[14],将动脉瘤、主动脉夹层、血管瘤、血栓、外周动脉粥样硬化血管疾病、高血压等疾病患者和老年患者(≥ 65 岁)确定为高风险因素患者。根据病例的出院诊断及患者基本信息中的年龄进行筛选。

1.2.3 药品不良反应关联性评价标准和类型判定 根据原国家卫生部颁布的《药品不良反应报告和

监测管理办法》中的相关标准^[15],对不良反应进行关联性评价,纳入评价结果为肯定、很可能、可能的报告;对药品不良反应类型进行判定,并区分为一般的、新的及严重的药品不良反应。

1.2.4 统计分析 利用SPSS 22.0软件进行统计分析,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 喹诺酮类注射液使用情况

2.1.1 不同品种和生产厂家药品及使用病例数 共收集2017年1月~2019年3月使用氟喹诺酮类注射液的病例5394例,使用氟喹诺酮类注射液品种3个,分别是左氧氟沙星注射液(3300例)、莫西沙星注射液(1734例)和环丙沙星注射液(360例),3种药品分别来自4个生产企业。其中甲磺酸左氧氟沙星氯化钠注射液(华润双鹤药业股份有限公司,27个批号)使用病例数1947例,乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液(浙江医药股份有限公司,21个批号)使用病例数1353例,盐酸莫西沙星氯化钠注射液(拜耳医药保健有限公司,34个批号)使用病例数1734例;乳酸环丙沙星注射液(广州南新制药有限公司,10个批号)使用病例数360例。

2.1.2 使用病例性别及年龄分布 5394个病例中,男性2880例(53.4%),女性2514例(46.6%);患者年龄范围16~102岁,其中, $16 \leq$ 年龄 < 18 岁5例(0.09%), $18 \leq$ 年龄 < 41 岁554例(10.3%), $41 \leq$ 年龄 < 65 岁1983例(36.8%), ≥ 65 岁2849例(52.8%)。根据药品说明书规定,18岁以下禁用该类药品,因此 < 18 岁的5例属于超说明书用药。

2.1.3 患者用药剂量、用药原因与联合糖皮质激素用药情况 5394例患者的氟喹诺酮类注射液用法用量均为说明书推荐剂量:莫西沙星氯化钠注射液:400 mg, ivd, qd; 乳酸环丙沙星氯化钠注射液:100~400 mg, ivd, bid 或 tid; 甲磺酸左氧氟沙星注射液:250~750 mg, ivd, qd; 乳酸左氧氟沙星注射液:100~300 mg, ivd, bid。用药天数1~10 d不等。用药原因主要为呼吸系统感染(3159例,58.6%)、腹腔和消化道感染(1358例,25.2%)、泌尿系统感染(496例,9.2%)等。5394例病例中联合使用糖皮质激素的有2096例(38.86%)。

2.2 高风险因素患者用药情况

5394例患者中高风险因素患者共3845例(71.28%),其中合并高血压和外周动脉粥样硬化血

管疾病者 1 211 例(31.50%),高血压患者 1 123 例(29.21%),外周动脉粥样硬化血管疾病患者 596 例(15.50%);高风险患者中老年患者共 2 849 例(74.1%)。见表 1。

表 1 使用氟喹诺酮类注射液的高风险因素

患者分布[n(%)]

高风险因素类型	全部患者	老年患者
高血压	1123(29.21)	563(19.76)
外周动脉粥样硬化血管疾病	596(15.50)	596(20.92)
同时患有高血压和外周动脉粥样硬化血管疾病	1211(31.50)	955(33.52)
血栓	658(17.11)	533(18.71)
血管瘤	59(1.53)	28(0.98)
动脉瘤	37(0.96)	16(0.56)
主动脉夹层	3(0.08)	0(0)
其他老年患者	158(4.11)	158(5.55)
合计	3845(100.00)	2849(100.00)

2.3 药品不良反应发生情况

5 394 例病例中,报告药品不良反应 59 例,报告率 1.09%;同期住院患者共 64 570 例,报告药品不良反应 617 例,报告率 0.96%,氟喹诺酮类注射液不良反应报告率略高于同期医院总不良反应报告率,但差异无统计学意义($P>0.05$)。59 例不良反应病例用药原因为呼吸系统感染、泌尿系统感染、消化系统感染和皮肤软组织感染等,患者平均年龄(66.5 ± 18.9)岁;药品不良反应关联性评价结果:53 例为很可能,6 例为可能。

2.3.1 一般情况 59 例中,男 19 例(32.2%),女 40 例(67.8%);患者年龄范围 29~102 岁,其中,18 ≤ 年龄 < 41 岁 7 例(11.9%),41 ≤ 年龄 < 65 岁 18 例(30.5%),≥ 65 岁 34 例(57.6%)。

2.3.2 不良反应损害类型和主要临床表现 不良反应类型以皮肤及其附件、神经系统、消化系统、心血管系统损害为主,见表 2。

2.3.3 新的、严重的不良反应 59 例中,新的不良反应 2 例(包括抽搐和痔疮加重),严重的不良反应

3 例(包括幻视、心悸、口周麻木和胸闷),其余为一般的不良反应。3 例严重不良反应详情见表 3。

表 2 ADR 损害类型和主要临床表现

ADR 损害类型	例次(n)	构成比(%)	主要临床表现
皮肤及其附件	32	47.06	瘙痒、皮疹、红斑疹、斑丘疹
神经系统	12	17.65	抽搐、失眠、震颤、幻视、头晕
消化系统	9	13.24	恶心、呕吐、腹泻
心血管系统	8	11.76	心慌、胸闷、静脉炎、血压降低
全身及其他	4	5.88	寒战、乏力、疼痛
眼器官	2	2.94	眼睑水肿、眼痒
呼吸系统	1	1.47	气促
合计	68	100.00	

2.3.4 超说明书用药、联用糖皮质激素不良反应发生情况 5 例超说明书使用病例未发生药品不良反应。联用糖皮质激素患者发生不良反应 17 例,其中联用地塞米松磷酸钠注射液 13 例,联用甲泼尼龙琥珀酸钠 4 例,其药品不良反应报告率为 0.8%(17/2 096),非联用糖皮质激素的患者不良反应报告率为 1.27%(42/3 298),差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 高风险因素患者不良反应发生情况

高风险因素患者共发生不良反应 43 例,占全部 59 例不良反应病例的 72.9%;高风险因素患者药品不良反应报告率为 1.12%(43/3 845),而其他一般患者的药品不良反应报告率为 1.03%(16/1 549),高风险因素患者不良反应报告率略高于一般患者,差异无统计学意义($P>0.05$)。高风险因素患者不良反应的临床表现主要为瘙痒、皮疹、恶心、失眠、静脉炎等。见表 4。高风险患者发生 2 例严重的不良反应,分别为老年患者与合并动脉粥样硬化血管疾病老年患者,不良反应的临床表现主要为幻视、失眠、口周麻木、胸闷。未发生主动脉瘤破裂或夹层等不良反应。

3 讨论

氟喹诺酮类药物抗菌作用强,抗菌谱广,呈现出血浆半衰期相对较长以及组织分布较为广泛的特点,

表 3 氟喹诺酮类注射液所致严重不良反应病例

年龄(岁)	性别	原患疾病	药品通用名	用法用量	用药天数(d)	住院天数(d)	关联性评价	不良反应表现
91	女	慢性阻塞性肺疾病(急性加重期),社区获得性肺炎,胸腔积液,肺源性心脏病,肺间质纤维化,肺动脉高压(轻度)	莫西沙星氯化钠注射液	0.4g, ivd, qd	3	12	很可能	幻视、失眠
41	女	社区获得性肺炎(非重症),肺结节,甲状腺功能亢进	莫西沙星氯化钠注射液	0.4g, ivd, qd	1	5	很可能	心悸
84	女	社区获得性肺炎,冠状动脉粥样硬化性心脏病,心功能不全,肾功能不全,低蛋白血症,骨质疏松,低钙血症,中度贫血	甲磺酸左氧氟沙星注射液	0.6g, ivd, qd	1	7	很可能	口周麻木,胸闷

表 4 高风险患者不良反应表现及分布

高风险因素类型	年龄段(岁)	例数	不良反应临床表现	合计例数(构成比%)
高血压	41~65	3	皮疹、瘙痒、皮肤红肿、输液部位疼痛、失眠、寒战、红斑疹、恶心	11(25.58)
	≥65	8		
外周动脉粥样硬化血管疾病	41~65	2	皮疹、瘙痒、皮肤红肿、胸闷、痔疮加重、恶心、幻觉、幻视、失眠、口周麻木、胸闷	9(20.93)
	≥65	7		
同时患有高血压和外周动脉粥样硬化血管疾病	41~65	3	皮疹、瘙痒、皮肤红肿、静脉炎、头痛、失眠、震颤	8(18.60)
	≥65	5		
血栓	41~65	0	瘙痒、失眠、静脉炎、消化道刺激	4(9.30)
	≥65	4		
动脉瘤	41~65	1	气促、憋气、喘息	1(2.33)
	≥65	0		
其他老年患者	≥65	10	皮疹、瘙痒、头晕、呕吐、斑丘疹、风团、心慌(一般);胸闷(一般)	10(23.26)

耐药性还未大量产生、与其他药物交叉耐药少^[16]。国内文献报道其不良反应主要包括头痛、头昏、失眠、兴奋、烦躁、癫痫样发作、发热、寒战、光敏反应、急性尿潴留、心律不齐等^[17-19],但尚无对高风险人群用药、联合糖皮质激素用药进行研究的文献报道,本文对 5 394 例患者使用氟喹诺酮类注射液的患者性别、年龄、适应证、高风险患者用药情况、药品不良反应情况、联合用药情况进行统计分析,为临床合理使用该药提供参考。因其他剂型的氟喹诺酮类药物不良反应上报数据较少,不足以进行数据分析,因此本文中未进行讨论。

本次调查中,美国 FDA 警示的高风险因素患者有 3 845 例,占全部病例的 71.28%,但高风险因素患者药品不良反应报告率与一般患者无明显差异($P>0.05$)。高风险用药情况较为普遍,应该重点关注,尤其是动脉瘤(37 例)和主动脉夹层(3 例)患者。此类患者使用氟喹诺酮类注射液发生罕见、严重的主动脉瘤破裂或夹层风险的危险性较大,可导致出血甚至死亡^[10]。对 FDA 不良事件报告系统(FAERS)数据库病例报告的流行病学研究显示,使用氟喹诺酮抗菌药物和主动脉瘤/夹层风险具有相关性^[7,8]。多项研究均显示,主动脉瘤或主动脉夹层患者使用氟喹诺酮类药物,发生主动脉瘤破裂和夹层的风险增加约 2 倍,发生率为 0.35%;未使用氟喹诺酮类药物的患者主动脉瘤破裂和夹层的发生率仅为 0.13%^[9-11]。除非没有其他治疗选择,建议避免给患有动脉瘤、主动脉夹层的患者使用氟喹诺酮类注射液。如果必须使用,应做好严密监护,一旦患者出现胃部、胸部或背部突发的严重且持续疼痛,应及时采取相应抢救措施。

本研究发现,使用氟喹诺酮类注射液的患者中联合应用糖皮质激素 2 096 例(38.86%),其中 17 例发生药品不良反应,占总不良反应的比例为 28.81%,不

良反应表现为心悸、憋气、皮疹、失眠、恶心、幻视等,未发现肌腱断裂、肌腱疼痛、肿胀等不良反应。EMA 提示糖皮质激素和氟喹诺酮合并使用增加发生肌腱损伤的风险,应避免这些药品联合使用。单用氟喹诺酮类药物跟腱损伤的发生率 0.037%,联用糖皮质激素跟腱损伤的发生率 0.21%,风险增加约 5 倍^[20]。如果必须联用,对这些患者注意监测,出现肌腱疼痛、肿胀的症状及时采取相应救治措施。

本研究显示,氟喹诺酮类注射液应用于高风险患者的比例较高,且联合应用糖皮质激素病例较多,这给临床安全用药带来较大风险。医师对于美国 FDA 和 EMA 的警示信息了解较少,未能引起重视。针对这一情况的应对措施建议:加强宣传,加深医师对新警示信息的了解;将警示信息嵌入到前置审方软件中,对氟喹诺酮类应用于高风险患者、联合糖皮质激素的处方进行提醒;通过临床药师在科室中进行相关的用药知识培训,提高医师对警示信息的认知度和执行力。

参 考 文 献

- Zhang Y, Steinman MA, Kaplan CM. Geographic variation in outpatient antibiotic prescribing among older adults [J]. Arch Intern Med, 2012, 172(19): 1465-1471
- Linder JA, Huang ES, Steinman MA, et al. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002 [J]. Am J Med, 2005, 118(3): 259-268
- Mamdani M, McNeely D, Evans G, et al. Impact of a fluoroquinolone restriction policy in an elderly population [J]. Am J Med, 2007, 120(10): 893-900
- 国家药品监督管理局. 国家药品不良反应监测年度报告(2016 年)[EB/OL]. (2017-04-28) [2019-06-22] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2196/324177.html>
- 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(2017 年)的公告(2018 年第 3 号)[EB/OL]. (2018-04-13) [2019-06-22] <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2138/227761.html>

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)