

· 药物警戒与安全用药 ·

# 某院外科手术患者围手术期用药评价及危险因素分析

董娜<sup>1,2</sup> 王晔<sup>1,2</sup> 吴晓燕<sup>1</sup> 张海霞<sup>1</sup>

(1. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部 南京 210008; 2. 中国药科大学基础医学与临床药学院)

**摘要 目的:**基于老年人围术期高风险用药目录评价某院普通外科围手术期用药情况,分析用药风险的相关因素,为老年患者围手术期合理用药提供参考依据。**方法:**收集、分析某院普通外科 2019 年 7~12 月的老年手术患者临床资料。以 2019 年发布的老年人围术期高风险用药目录为评价标准,总结分析普通外科高风险用药情况。按是否出现用药风险分组,分析年龄、性别、体重指数、疾病种类、美国麻醉医师协会(ASA)麻醉分类、使用风险药物种类、基础血压和心率、手术出血量等因素与实际发生用药风险的相关性。**结果:**共纳入 1 109 例使用高风险药物的老年患者,其中男 670 例,女 439 例,平均年龄(72.44±6.32)岁;涉及 2 728 例次用药,其中咪达唑仑(1 059/2 728)、右美托咪定(1 039/2 728)、托拉塞米(127/2 728)的使用例次位列前 3 位。根据患者使用高风险药物后是否出现用药风险分组,出现风险组 672 例,未发生风险组 437 例。单因素分析表明,使用风险药物种类、肾功能不全、患者基础心率、手术类型及手术出血量是患者出现用药风险的相关因素( $P<0.05$ );多因素 Logistic 回归分析可知,使用风险药物种类和患者基础心率是影响出现用药风险的因素( $P<0.05$ )。**结论:**使用风险药物的种类和患者的基础心率与患者的用药风险存在一定相关性,且主要与使用右美托咪定相关,需予以关注。

**关键词** 老年患者;外科手术;围手术期;高风险用药目录;危险因素;药物警戒

**中图分类号:**R95 **文献标识码:**A **文章编号:**1005-0698(2021)09-0590-06

**DOI:**10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2021.09.004

## Evaluation of Safety and Risk Factors Analysis of Elderly Surgical Patients in a Hospital

Dong Na<sup>1,2</sup>, Wang Ye<sup>1,2</sup>, Wu Xiaoyan<sup>1</sup>, Zhang Haixia<sup>1</sup>

1. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University

**ABSTRACT Objective:**To evaluate the perioperative drug use in general surgery department of a hospital based on the list of perioperative high-risk medicine for the elderly, and to analyze the factors of drug use risk, in order to provide reference for rational drug use in the perioperative period of the elderly patients. **Methods:**The clinical data of elderly pa-

**基金项目:**江苏省药学会-奥赛康临床药理学基金科研项目(编号:A201705);中国毒理学会临床毒理专项研究课题(编号:CST2019CT305)  
**通信作者:**张海霞 Tel:13851728810 E-mail:zhx\_510@hotmail.com

17 毛文晴,严锋,徐重白,等.急性脑梗死中医证候特点分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(17):2554-2555

18 张贵萍,李海僖,金蕾.一测多评法同时测定脑栓通胶囊中 4 种指标成分的含量[J].中国药师,2019,22(1):156-159

19 杨廷海,张洪伟,殷建保,等.脑心通胶囊联合尿激酶溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效及其对血清中 VEGF、Ang-2 的影响[J].世界中西医结合杂志,2017,12(10):1405-1407

20 谢兵兵,刘丽娟,卢宝全,等.赤芍总苷对局灶性脑梗死大鼠脑组织 Notch 信号通路的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2019,40(5):830-833

21 王艳旭,李世举,梁晖,等.天麻钩藤饮治疗风阳上扰型急性脑梗死氧化应激机制临床研究[J].山东中医药大学学报,2016,40(2):140-142

22 Chen L, Yang Q, Ding R, et al. Carotid thickness and atherosclerotic plaque stability, serum inflammation, serum MMP-2 and MMP-9 were associated with acute cerebral infarction[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(6):5253-5257

23 吴亚琨,王利宇,孟庆刚,等.急性脑梗死溶栓后出现脑缺血再灌注损伤与炎症反应,糖化清蛋白水平之间的关系以及异丙酚的保护效果分析[J].山西医药杂志,2019,48(1):9-13

24 何金邦,赵晓萍,赵秀欣,等.急性脑梗死患者血清 MMP-9、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、IL-1 $\beta$ 、IL-17 水平与颈动脉粥样硬化斑块类型的关系[J].脑与神经疾病杂志,2018,26(9):539-543

25 郝攀. Hcy、NT-proBNP、D-dimer 联合检测对急性脑梗死诊断的应用价值[J].标记免疫分析与临床,2019,26(2):212-215,233

(2021-03-23 收稿 2021-05-14 修回)

tients undergoing surgery in the general surgery department of a hospital from July to December 2019 were collected and analyzed. Taking the list of perioperative high-risk medicine for the elderly released in 2019 as the evaluation criteria, the situation of high-risk medicine in general surgery was summarized. The patients were divided into two groups according to whether there was drug risk or not. The correlation between the actual risk of drug use and age, gender, body mass index, type of disease, American Society of Anesthesiologists (ASA) anesthesia classification, type of drug use risk, basal blood pressure and heart rate, operative blood loss and so on were analyzed. **Results:** A total of 1 109 elderly patients using high-risk drugs were included, including 670 males and 439 females. The mean age was (72.44±6.32) years old. It involved 2 728 drugs, of which the use of midazolam (1 059/2 728), dexmedetomidine (1 039/2 728), and torasemide (127/2 728) ranked in the top three. The patients were divided into risk group ( $n=672$ ) and non-risk group ( $n=437$ ) according to whether there was medication risk after the use of high-risk drugs. Univariate analysis showed that the type of risky drugs, renal insufficiency, patients' basal heart rate, type of operation and amount of surgical bleeding were related factors of drug use risk in patients, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that the type of risky drugs and the patients' basal heart rate were the factors affecting the occurrence of drug risk ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** There are certain correlations between the types of risky drugs, patients' baseline heart rate, and the drugs are mainly related to the use of dexmedetomidine. We should pay more attention.

**KEY WORDS** Elderly patients; Surgery; Perioperative period; List of high-risk medications; Risk factor; Pharmacovigilance

有研究表明,术后死亡病例中,65岁以上的老年患者占60%以上,且术后并发症发生率显著高于年轻人。在非心脏手术患者中,大于80岁的患者年龄每增加1岁,死亡率增加5%<sup>[1-3]</sup>。由于老年人机体功能减退,常存在多病共存,多药共用,围手术期存在更大的风险。我国于2015年、2017年分别发布了围手术期老年术前评估<sup>[4]</sup>和中国老年人潜在不适当用药标准<sup>[5]</sup>,但目前对于老年患者围手术期用药安全鲜有研究。2019年,我国老年疾病临床医学研究中心-老年药学联盟闫素英团队制定并发布了中国首个老年人围术期高风险药物目录(以下简称“《目录》”)<sup>[6]</sup>,该目录共遴选出13大类86种/类药物,涉及120条筛查条目,并给出了每种药物的围手术期风险点和风险规避建议,为围手术期老年患者用药提供了新的依据,也填补了老年围手术期用药无指南的空白。本项目前期采用抽样调查法对《目录》的临床适用性进行了初步探讨,发现该院老年患者围手术期使用高风险药物存在较高的风险<sup>[7]</sup>。为进一步探讨普通外科围手术期老年患者高风险用药使用情况,本文依据《目录》对某院2019年7~12月普通外科所有老年住院患者围手术期用药进行回顾性研究,探究年龄、性别、体重指数(BMI)、基础血压和心率、风险用药种类等因素与用药风险的相关性。以期临床合理用药提供参考,减少围手术期老年患者药品不良事件的发生风险。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

利用处方点评系统调取某医院2019年7月1日

~12月31日普通外科所有老年手术患者的病例。纳入标准:①年龄 $\geq 65$ 岁;②3 d $\leq$ 住院时间 $\leq 30$  d;③住院期间只进行过一次手术。排除标准:①死亡病例;②未使用风险药物的患者。

### 1.2 调查方法

1.2.1 围手术期定义 围手术期是指从患者开始接受手术治疗起到手术后患者基本康复的一段时间,包括手术前、手术中及手术后3个阶段,但具体长度尚无明确定义。本文以患者手术日为界线,查看患者手术前5~7 d、手术中及手术后7~12 d的高风险用药情况<sup>[8]</sup>。

1.2.2 数据采集方法 通过住院号人工逐一查阅医院电子病历系统、手术麻醉系统、护理记录、检验报告系统等,提取患者一般资料包括性别、年龄、身高、体重、BMI、基础疾病资料、诊断、手术名称、切口类别、美国麻醉医师协会(ASA)麻醉分级、住院天数、切口愈合情况等;高风险药物使用情况包括药品名称、用法用量、使用时机、疗程、日剂量、药品不良反应(ADR)等;生命体征包括血压(收缩压SBP)、呼吸、脉搏、心率(HR)等;患者生化指标如肝肾功能等。

1.2.3 风险点评价标准 由于《目录》中关于潜在风险点的判定标准较模糊,对于一些风险点如低血压、心动过缓等,未给出具体判断指标。为便于统计,本文依据相关文献对部分风险点的判断标准进行了细化,具体见表1。

### 1.3 统计分析

采用SPSS 20.0软件进行分析。计量资料满足正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用独立样本 $t$ 检验;

表 1 本研究风险点评价标准

目录风险点	本研究细化标准	参考文献
低血压	SBP 绝对值低于 100 mmHg 或平均动脉压 (MAP) 绝对值低于 70 mmHg	[9,10]
心动过缓	HR<50 次/min	[11]
电解质紊乱	血钾低于 3.5 mmol · L <sup>-1</sup> 时称为低钾血症;临床分为轻、中、重度 3 种	[12]
	血钠低于 135 mmol · L <sup>-1</sup> 为低钠血症,分为轻、中、重度 3 种类型	
	血钙低于 2.25 mmol · L <sup>-1</sup> 称为低钙血症。分为轻、重度两种	
华法林	国际标准化比值 (INR) >3 时风险增加	[13]
肝素	活化部分凝血酶原时间 (APTT) 高于正常值上限 (ULN) 2 倍以上的患者出血风险增加	[14]
利伐沙班	凝血酶原时间 (PT) 高于 2×ULN 以上的患者出血风险增加	[15]
出血风险增加	APTT 高于 2×ULN 以上的患者出血风险增加	[15]
阿司匹林	血小板计数 (Plt) <100×10 <sup>9</sup> · L <sup>-1</sup> 开始有出血风险,Plt <50×10 <sup>9</sup> · L <sup>-1</sup> 为重度血小板减少,需要干预	[16]
氯吡格雷	Plt <100×10 <sup>9</sup> · L <sup>-1</sup> 开始有出血风险,Plt <50×10 <sup>9</sup> · L <sup>-1</sup> 为重度血小板减少,需要干预	[16]

不满足正态分布用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,行非参数检验。计数资料采用交叉列联表,比较用  $\chi^2$  检验。应用多因素 Logistic 回归分析风险用药相关影响因素。检验水准  $\alpha=0.05, P<0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料分析

共纳入符合纳入标准的患者 1 109 例。根据患者使用高风险药物后是否出现用药风险分组,出现风险组的患者 437 例 (39.40%);未出现风险组的患者 672 例 (60.60%)。出现风险组男 267 例,女 169 例。未出现风险组男 403 例,女 270 例,出现风险组平均年龄为 (72.16±6.11) 岁,未出现风险组平均年龄为 (72.63±6.45) 岁。

### 2.2 高风险药物使用情况

围手术期用药涉及 12 大类 52 种药物,共计 2 728 例次用药,其中咪达唑仑、右美托咪定、托拉塞米使用例次位列前 3 位,分别为 1 059, 1 039 和 127 例次,见表 2。

### 2.3 风险发生情况

出现风险 437 例患者中,使用右美托咪定出现低血压和心动过缓 365 例,5 例 80 岁以上患者使用咪达唑仑出现苏醒延迟,54 例患者使用托拉塞米出现电解质紊乱,20 例患者使用呋塞米出现电解质紊乱,24 例患者使用地西洋出现跌倒评分风险增加,3 例患者使用丙泊酚心血管系统风险增加。见表 2。

### 2.3 风险因素分析

2.3.1 单因素分析 以患者实际是否发生用药风险为因变量,以一般资料 (性别、年龄、ASA 麻醉分级、BMI 等) 作为自变量进行单因素分析。单因素分析表明,使用风险药物种类、肾功能不全、基础心率、手术类型及手术出血量是患者出现用药风险的相关因素,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),而其他因

素如性别、年龄、BMI、住院时长、疾病种类、ASA 麻醉分级等差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ )。具体见表 3、表 4。

2.3.2 多因素 Logistic 分析 将单因素分析结果有统计学意义的协变量纳入进行多因素 Logistic 分析,可知使用风险药物的种类、患者的心率是影响出现用药风险的因素 ( $P<0.05$ )。见表 5。

## 3 讨论

本研究基于《目录》回顾性分析某院普通外科老年患者围手术期使用高风险药物的情况,发现 97.36% 的患者使用了高风险用药,且 39.40% 的患者使用后发生风险。

单因素分析显示:使用风险药物种类、术前患者的基础心率、肾功能不全、手术类型及手术出血量是影响患者出现用药风险的危险因素 ( $P<0.05$ )。经多因素 Logistic 回归分析,最终得出风险药物种类和患者基础心率是患者出现用药风险的独立危险因素 ( $P<0.05$ )。分析结果显示,同时使用 2 种及以上高风险药物,可能会增加不良风险的比例。同时,患者的基础心率与风险用药存在一定的相关性,说明对于基础心率偏低的患者,使用风险药物时应谨慎。围手术期尤其是术中患者的血流动力学不稳定,使用影响患者血流动力学的药物会增加风险<sup>[17]</sup>,因此在手术中一定要注意监测患者的血流动力学参数,应时刻做好干预的准备。

本文结果显示,围手术期使用率较高的高风险药物有两类,分别为神经系统药物和泌尿系统药物。神经系统药物主要为右美托咪定、咪达唑仑。两药为手术中联合麻醉药使用的镇静药物,目前是术中常规药物。右美托咪定在老年患者体内半衰期延长,80 岁患者的清除率比 60 岁的患者下降 25%,清除率与年龄呈负相关,导致镇静作用延长,低血压和

表 2 1 109 例围手术期老年患者高风险用药情况

药物或药物类	合并风险因素	例次	出现风险次数	占比 (%)
神经系统药物		2198	396	18.02
艾司唑仑		5	1	2.00
地西洋		86	24	27.90
氯硝西洋		1	0	0
咪达唑仑		895	0	0
	≥80 岁	164	5	3.05
唑吡坦		7	1	14.28
右美托咪定		1039	365	35.13
多奈哌齐		1	0	0
麻醉药或麻醉辅助药物		11	3	27.27
丙泊酚	严重心脏病(射血分数<50%)	4	3	75.00
哌替啶		1	0	0
曲马多	慢性癫痫或癫痫发作	6	0	0
精神类药物		5	0	0
奥氮平		1	0	0
氯丙嗪		1	0	0
奥氮平	全身麻醉	2	0	0
西酞普兰	出血风险低的手术	1	0	0
心血管系统药物		94	15	15.96
美托洛尔		18	0	0
硝苯地平普通制剂		22	1	4.54
氨氯地平	非心脏手术;血管痉挛性心绞痛	1	0	0
厄贝沙坦		13	5	15.38
卡托普利		3	0	0
福辛普利		1	0	0
氯沙坦	非心脏手术	5	2	40.00
培哚普利		1	0	0
替米沙坦		1	0	0
缬沙坦		20	6	30.00
依那普利		3	1	33.33
多沙唑嗪	全身麻醉	2	0	0
胍屈嗪		1	0	0
胺碘酮		2	0	0
硝酸异山梨酯		1	0	0
呼吸系统药物		2	0	0
氨茶碱		2	0	0
消化系统药物		14	0	0
碳酸钙		6	0	0
西咪替丁		1	0	0
东莨菪碱		1	0	0
甲氧氯普胺	帕金森病	1	0	0
开塞露		5	0	0
泌尿系统药物		174	74	42.53
呋塞米		44	20	45.45
托拉塞米		127	54	42.52
螺内酯		3	0	0
血液系统药物		89	3	3.37
肝素钠		45	0	0
依诺肝素		5	1	20.00
那屈肝素(速碧林)		13	0	0
阿司匹林(≤100 mg·d <sup>-1</sup> )	出血风险低的手术	26	2	7.69
内分泌系统药物		59	1	1.69
地塞米松		5	0	0
诺和锐	合用 NSAIDs	1	0	0
胰岛素	需要禁食水的手术	51	1	1.96
格列吡嗪	需要禁食水的手术	1	0	0
瑞格列奈	需要禁食水的手术	1	0	0
抗感染药物		45	2	4.44
万古霉素		1	0	0
阿米卡星		44	2	4.55
解热,镇痛,抗炎和抗风湿药物		31	3	9.67
布洛芬		1	0	0
阿司匹林(>325mg·d <sup>-1</sup> )	年龄>75 岁;口服或肠外给予糖皮质激素, 抗凝药/抗血小板药,抗抑郁药/高蛋白结合率的药物	1	0	0
塞来昔布		14	0	0
帕瑞昔布		15	3	20.00
抗过敏药物		6	0	0
异丙嗪		6	0	0
合计		2728	497	18.23



表 3 影响老年患者出现用药风险的基础资料分析

[n, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), $\bar{x} \pm s$ ]				
变量	出现风险组 (n=437)	未出现风险组 (n=672)	$\chi^2/t/Z$	P
性别				
男/女	268/169	402/270	0.251	0.616
年龄(岁)	71(67,77)	71(66,76.75)	0.968	0.333
BMI(kg·m <sup>-2</sup> )	23.58 (21.29,25.24)	23.58 (21.27,25.62)	-0.648	0.517
ASA 麻醉分级(≥3)	394	593	0.993	0.319
使用风险药物种类				
1	9	73	47.848	<0.001
2~3	345	538		
>3	83	61		
疾病种类≥4种	216	319	0.406	0.524
患者病史				
心脏病史	55	94	0.448	0.503
哮喘及 COPD	5	6	0.412	0.679
肺炎	5	11	-0.672	0.501
肾功能不全	11	6	-2.150	0.032
呼吸	2	3	-0.020	0.978
脑梗死	47	64	-0.667	0.505
贫血	11	18	0.027	0.869
糖尿病	70	116	0.293	0.588
高血压	210	312	0.281	0.596
术前生命体征				
HR(次/min)				
<60	81	347	14.226	<0.001
≥60	89	591		
SBP(mmHg)	136.05±18.07	134.34±16.94	-1.594	0.111

注: COPD; 慢性阻塞性肺病。

表 4 两组手术信息比较 [n, M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>) ]

项目	出现风险组 (n=437)	未出现风险组 (n=672)	$\chi^2/t/Z$	P
手术类型				
胃肠手术	206	274	11.714	0.020
肝胆手术	96	146		
腹股沟疝手术	49	112		
甲状腺手术	17	44		
其他手术	69	96		
麻醉类型				
全身麻醉	425	652	5.774	0.123
神经阻滞麻醉	8	16		
静脉麻醉	1	4		
局部麻醉	3	0		
手术出血量	100(50,200)	100(20,200)	-3.879	<0.001

心动过缓的 ADR 为多见<sup>[9,10]</sup>。因此,建议临床医生在围手术期应用右美托咪定时应该注意密切监测心率,心率低于 50 次/min,应及时予以血管活性药物

表 5 应用 Logistic 回归分析出现用药风险的因素

变量	B	Wald $\chi^2$	OR(95%CI)	P
药物种类(2~3种)	1.617	21.548	5.037(2.545,9.969)	<0.001
药物种类(>3)	2.414	39.897	11.18(5.286,23.648)	<0.001
HR(次/min)	0.751	18.524	2.119(1.505,2.982)	<0.001

注:赋值:HR 低于 60 次/min 为 1,大于等于 60 次/min 为 0。

或阿托品等干预。此外文献中患者的基础血压也是主要影响因素,与本文结果不一致,可能由于本文主要针对老年人围手术期所有药物的研究,存在偏差,后期将深入研究。对老年泌尿系统药物主要为托拉塞米和呋塞米,使用后发生风险的比例较高,分别为 45.45%和 42.52%,文献报道托拉塞米的 ADR 发生率为极低<sup>[18]</sup>,而呋塞米发生电解质紊乱的 ADR 较常见<sup>[19,20]</sup>。本文中两种药物的 ADR 发生率较高,可能由于该研究研究对象为围手术期老年患者,与文献报道中研究对象不同,也可能与样本量较小,存在一定的局限性有关。

综上,使用风险药物品种数和患者基础心率是该院老年患者围手术期使用高风险药物出现风险的关键因素,风险较高的药物有神经系统药物、血液系统药物、泌尿系统药物和心血管系统药物。提示临床围手术期用药管理应特别关注以上因素和药物,注意重点监护,及时评估,以减少或避免药物风险。本文未将普通外科与其他手术科室高风险药物的使用情况做对比研究;此外,回顾性用药研究存在一定局限性。今后,课题组将开展前瞻性及多中心的临床研究,期望能进一步完善老年人围手术期用药目录并形成适合老年人群的用药决策。

参 考 文 献

- 1 Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. Circulation, 2014, 130(24): 2215-2245
- 2 中国老年患者围术期麻醉管理指导意见(2020版)(一) [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(31): 2404-2415
- 3 Mohanty S, Rosenthal RA, Russell MM, et al. Optimal perioperative management of the geriatric patient: A best practices guideline from the American College of Surgeons NSQIP and the American Geriatrics Society [J]. J Am Coll Surg, 2016, 222(5): 930-947
- 4 王赛, 刘琛, 张兰, 等. 中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版) [J]. 药物不良反应杂志, 2018, 20

(1): 2-8

5 李小鹰,曹剑,陈倩.老年患者术前评估中国专家建议(2015)[J].中华老年医学杂志,2015,34(11):1273-1280

6 Wang K, Shen JH, Jiang DC, et al. Development of a list of high-risk perioperative medications for the elderly: A Delphi method[J]. Expert Opin Drug Saf, 2019, 18(9): 853-859

7 董娜,何丹,吴晓燕,等.基于老年围术期高风险用药目录的老年手术患者用药情况分析[J].中国药物警戒,2020,17(10):692-696

8 冯燕君,黄国立.医院外科围术期患者预防用抗菌药物干预前后的合理性成效比较[J].抗感染药学,2019,16(6):958-961

9 Wesselink E, Kappen T, Torn H, et al. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: A systematic review[J]. Br J Anaesth,2018, 121(4): 706-721

10 赵本惠,陈倩,何心海,等.老年患者围术期死亡相关因素的 Logistic 回归分析[J].第三军医大学学报,2019,41(2):148-152

11 Kusumoto FM,Schoenfeld MH,Barrett C,et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. Circulation,2019, 140(8): e333-e381

12 张瑞丽. 妇科术后电解质紊乱的影响因素分析[D]. 长春:吉林大学硕士学位论文,2016

13 中华医学会心血管病学分会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志,2013,52(1):76-82

14 Baglin T,Barrowcliffe TW,Cohen A,等. 肝素使用和监控指南[J]. 血栓与止血学,2006,12(1):42-48

15 秦明照,张新军,张迎怡,等. 老年人非瓣膜性心房颤动诊治中国专家建议(2016)[J]. 中华老年医学杂志. 2016, 35(9): 915-928

16 《中国血栓性疾病防治指南》专家委员会. 中国血栓性疾病防治指南[J]. 中华医学杂志,2018,98(36):2861-2888

17 季惠,尤新民,程志军,等. 不同剂量右美托咪啶对老年患者血流动力学指标的影响[J]. 世界临床药物,2013,34(5):285-288

18 Kido H, Ohtaki Y. Torasemide (LUPRAC): A review of its pharmacological and clinical profile[J]. Nihon Yakurigaku Zasshi,2001, 118(2): 97-105

19 苏伊新. 托拉塞米与呋塞米的药理和临床作用对比研究[J]. 中国药房,2010,21(24):2300-2302

20 王翠兰,秦建斌. 新型袪利尿剂托拉塞米治疗心力衰竭的疗效分析[J]. 中国医药指南,2018,16(7):118  
(2021-01-26 收稿 2021-07-01 修回)

~~~~~  
(上接第 578 页)

16 宫建,刘美,李翠英,等.探讨循证医学在临床药学专业的教学模式,构建多领域的人才培养体系[A].辽宁省高等教育学会2017年学术年会优秀论文集[C].沈阳:辽宁省高等教育学会,2018

17 徐静,周锦,李慧,等. MMP-2 作为骨肿瘤预后因子的系统评价[A].第十八届沈阳科学学术年会论文集[C].沈阳:沈阳科学技术协会,2021

18 Kamangar F. Effect modification in epidemiology and medicine[J]. Arch Iran Med,2012,15(9):575-582

19 Kamangar F. Confounding variables in epidemiologic studies: Basics and beyond[J]. Arch Iran Med,2012,15(8):508-516

20 牛建军,苏艳华,韩耀风,等.厦门市不同吸烟类型与其他危险因素致肝癌效应修饰作用[J].中华流行病学杂志,2010,31(8):350-352

21 曾韦霖,马文军,张永慧,等. 纬度对高温与老年人死亡效应关系修饰作用的 Meta 分析[J]. 环境与健康杂志,2012,29(7):639-642

22 陈明珠,胥洋,张兴会,等. 药物流行病学研究中处理偏倚的方法[J]. 药物流行病学杂志,2021,30(7):431-435

23 Kurz X,Perez-Gutthann S. Strengthening standards, transparency, and collaboration to support medicine evaluation: Ten years of the European network of centres for pharmacoepidemiology and pharmacovigilance (ENCePP) [J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf,2018, 27(3): 245-252  
(2020-09-25 收稿 2021-08-10 修回)