

眼用制剂致不良反应208例文献分析

马勤*,黄滔敏*(复旦大学附属眼耳鼻喉科医院药剂科,上海 200031)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4192-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.20

摘要 目的:探讨眼用制剂致不良反应(ADR)的特点及一般规律,为临床合理用药提供参考。方法:检索1995年1月—2013年6月国内医药期刊发表的文献,获得眼用制剂致ADR文献137篇,合计208例患者,就其ADR相关情况进行统计分析。结果:临床上眼用制剂致ADR以阿托品滴眼液、复方托吡卡胺滴眼液、氯霉素滴眼液、盐酸丁卡因滴眼液最为常见,妥布霉素地塞米松滴眼液和噻吗洛尔滴眼液致ADR也较多见;在儿童和老年人中发生率较高;多发生在给药后24 h内;其临床表现以过敏反应、变态反应和心血管系统反应居多。结论:临床医师、药师应重视眼用制剂致ADR的规律和特点,加强其合理使用和监测,确保用药安全。**关键词** 眼用制剂;不良反应;文献;分析;合理用药

Adverse Drug Reactions Induced by Ophthalmic Preparations: Literature Analysis of 208 Cases

MA Qin, HUANG Tao-min (Dept. of Pharmacy, Eye&Ent Hospital of Fudan University, Shanghai 200031, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the pattern and general characteristics of adverse drug reactions (ADRs) induced by ophthalmic preparations, and to provide reference for rational use of drugs in the clinic. METHODS: 208 cases of systematic ADRs induced by ophthalmic preparations in 137 literatures were collected from domestic medical journals during Jan. 1995—Jun. 2013, and then ADR cases were analyzed statistically. RESULTS: ADR were often caused by Atropine eye drops, Compound tropicamide eye drops, Chloramphenicol eye drops, Tetracaine hydrochloride eye drops, followed by Tobramycin and dexamethasone eye drops and Timolol eye drops. The children and aged people occupied the highest proportion; they often appeared 24 h after medication. The main clinical manifestations of ADRs were allergic reaction, anaphylaxis and cardiovascular system reaction. CONCLUSIONS: Clinical physicians and pharmacist should pay attention to the pattern and characteristics of ADRs induced by ophthalmic preparations and strengthen ADR monitoring to ensure that the safety of drug use.

KEY WORDS Ophthalmic preparation; Adverse drug reactions; Literature; Analysis; Rational drug use

眼用制剂是直接用于眼部发挥治疗作用的无菌制剂^[1],包括眼用溶液剂、眼用混悬液、眼膏剂、眼用注射剂、眼用凝胶剂、眼用膜剂等制剂和用于提高视力的接触眼镜及其附属制剂等。眼用制剂可用于杀菌、消炎、散瞳、麻醉、治疗青光眼、降低眼压等,可采用滴入给药、眼内注射给药、眼外给药。药物从眼睑缝隙溢出是眼用制剂吸收差的主要原因;另外,药物从外周血管消除和药物的pH和pKa值、刺激性、表面张力、黏度、分子质量以及眼部创伤等因素都会影响眼用制剂中药物的吸收。随着医药技术的不断发展,目前临床上可供选择的眼用制剂越来越多,抗胆碱药、抗菌药物、抗青光眼药、抗白内障药、激素类药及非甾体抗炎药等的广泛应用为临床治疗眼科疾病提供了多种选择。然而,眼用制剂致不良反应(ADR)的相关病例也越来越多,有的发生局部ADR,有的甚至引起严重的全身ADR;轻者给患者造成不必要的痛苦,重者可导致失明甚至危及生命。眼用制剂的ADR常常易被人们所忽视,因此笔者通过检索近年来国内报道的眼用制剂致ADR并进行统计分析,探讨和总结了眼用制剂致ADR的特点及一般规律,以为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

* 药师。研究方向:医院药学。E-mail:13661551652@139.com

通信作者:主管药师,博士研究生。研究方向:医院药学。电话:021-64377134-257。E-mail:taominhuang@126.com

1.1 资料来源

检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库、万方数据库和中国生物医学文献数据库,对1995年1月—2013年6月国内公开发行的主要医药期刊报道的有关眼用制剂致ADR的文献进行统计。剔除综述、重复报道和病例报道过于简单的文献后,共查阅到137篇文献,合计208例患者。

1.2 研究方法

采用文献计量学方法进行研究,并按世界卫生组织(WHO)药品不良反应监测中心的标准进行分类、统计,就其年龄与性别、发生ADR的时间、患者既往过敏史、药物剂型、ADR所涉及药品及具体临床表现、严重ADR所涉及药品情况等方面进行汇总分析,以探讨ADR发生的有关特征^[2]。

2 结果

2.1 患者年龄与性别

208例患者中,男性109例(52.4%),女性99例(47.6%),年龄28 d~92岁,以60岁以上的老年人及10岁以下的儿童居多。患者的年龄分布见表1。

2.2 发生ADR的时间

208例患者中ADR发生时间最短为0.5 min,最长为9个月。大多发生在用药后24 h内(占72.7%)。发生时间不详者11例,占5.3%。发生ADR的时间分布见表2。

2.3 患者既往过敏史

表1 患者的年龄分布

Tab 1 Distribution of patient's age in ADR cases

项目	年龄,岁						
	<10	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	≥60
例数	34	29	22	16	17	33	57
构成比,%	16.3	13.9	10.6	7.7	8.2	15.9	27.4

表2 发生ADR的时间分布

Tab 2 Distribution of occurrence time of ADR

项目	时间					
	<0.5 h	0.5~1 h	>1~24 h	>1~7 d	>7 d	不详
例数	74	33	44	24	22	11
构成比,%	35.6	15.9	21.2	11.5	10.6	5.3

208例患者中12例有既往过敏史(5例对青霉素过敏,4例对磺胺类药物过敏,3例对链霉素过敏),62例无过敏史,134例过敏史不详(但不表示无过敏史)。

2.4 药物剂型

208例ADR中,剂型为滴眼液的有204例,剂型为眼膏的有4例。

2.5 ADR涉及药品及临床表现

208例ADR共涉及药品40种,临床表现复杂多样,以过敏反应、变态反应和心血管系统反应居多,详见表3。

表3 ADR涉及药品及临床表现

Tab 3 Drugs involved in ADR and main clinical manifestations

药品名称	临床表现(例数)	合计例数	构成比,%
阿托品滴眼液	面潮口干、心率上升、瞳孔散大畏光(16),尿潴留(8),中毒(5),急性心肌缺血(1),对侧瞳孔散大(1),反复丝状角膜炎(1)	32	15.4
复方托吡卡胺滴眼液	恶心、头晕、面色苍白、肢冷无汗(6),心脏病(4),皮疹(3),变态反应(3),过敏性休克(4),眼压上升、继发青光眼(2),双手抖动不能言语(1),睑裂过度增大(1),新生儿心率减慢(1),角膜水肿(1),呼吸困难、呕吐(3),心功能不全(1),突发性耳聋(1)	31	14.9
氯霉素滴眼液	变态反应(15),再生障碍性贫血(2),结膜充血水肿(1),青光眼(1),白细胞减少(1),中性粒细胞减少(1),血小板减少性紫癜(1),大疱性表皮坏死松解型药疹(1),小儿皮疹(1),严重呕吐(1)	25	12.0
盐酸丁卡因滴眼液	过敏性休克(12),房室传导阻滞(1),室性期前收缩二联律(1),角膜上皮损伤(1),急性毒性反应致死(1)	16	7.7
妥布霉素地塞米松滴眼液	激发性青光眼(12),角膜溃疡(2)	14	6.7
噻吗洛尔滴眼液	血管收缩性鼻炎(3),变态反应(3),心动过缓(2),心源性脑缺血综合征(1),诱发心绞痛(1),支气管哮喘(1),神经系统反应表现为四肢发麻、口角麻木、精神异常、头痛、共济失调、四肢颤抖等(1),急性心肌梗死(1)	13	6.3
托吡卡胺滴眼液	过敏性休克(4),诱发心脏病发作(4),诱发青光眼(3),全身皮疹(1),锥体外系反应(1)	13	6.3
复方托品酰胺滴眼液	继发青光眼(10)	10	4.8
复方新霉素滴眼液	角膜毒性反应(4)	4	1.9
利福平滴眼液	全身变态反应(2),眼部疼痛流泪(1),过敏反应(1)	4	1.9

续表3

Continued tab 3

药品名称	临床表现(例数)	合计例数	构成比,%
氧氟沙星滴眼液	眼睑皮肤接触性皮炎(1),全身变态反应(1),角膜毒性反应(2)	4	1.9
阿托品眼膏	面潮口干、心率上升、瞳孔散大畏光(1),短暂性精神错乱(1),继发性青光眼(1)	3	1.4
去氧肾上腺素滴眼液	诱发急性闭角型青光眼(1),左心衰竭(1),双眼球结膜充血(1)	3	1.4
环丙沙星滴眼液	结膜充血水肿(2),过敏反应(1)	3	1.4
青霉素滴眼液	变态反应致死(1),支气管哮喘(1),失明(1)	3	1.4
酮咯酸氨丁三醇滴眼液	变态反应(2)	2	1.0
诺氟沙星滴眼液	全身变态反应(1),眼局部过敏(1)	2	1.0
左氧氟沙星滴眼液	过敏性休克(3),严重肝损伤(1)	2	1.0
盐酸洛美沙星滴眼液	过敏性休克(1),眼部局部过敏(1)	2	1.0
盐酸卡替洛尔滴眼液	诱发支气管哮喘(1),心动过速(1)	2	1.0
阿昔洛韦滴眼液	严重皮肤过敏(1)	1	0.5
羧甲基纤维素钠滴眼液	眼痛(1)	1	0.5
玻璃酸钠滴眼液	过敏(1)	1	0.5
四环素可的松软膏	变态反应(1)	1	0.5
双氯芬酸钠滴眼液	血压升高(1)	1	0.5
小诺霉素滴眼液	全身变态反应(1)	1	0.5
红霉素滴眼液	重症多形红斑型药疹(1)	1	0.5
妥布霉素滴眼液	全身变态反应(1)	1	0.5
利巴韦林滴眼液	致角膜上皮剥脱(1)	1	0.5
眼氨肽滴眼液	变态反应(1)	1	0.5
障复明滴眼液	头痛、头晕、血压升高(1)	1	0.5
环孢素滴眼液	血压下降(1)	1	0.5
毛果芸香碱滴眼液	过敏性休克(1)	1	0.5
氟米龙滴眼液	真菌性角膜炎(1)	1	0.5
奥布卡因滴眼液	双眼严重角膜损伤(1)	1	0.5
盐酸乙基吗啡滴眼液	诱发青光眼(1)	1	0.5
七叶洋地黄双苷滴眼液	频发室性期前收缩(1)	1	0.5
卡那霉素滴眼液	变态反应(1)	1	0.5
复方妥布霉素滴眼液	过敏反应(1)	1	0.5
牛磺酸滴眼液	结膜重度充血水肿(1)	1	0.5
合计		208	100.0

2.6 严重ADR涉及药品情况

208例ADR中,一般ADR有145例,占69.7%;严重ADR有63例,占30.3%,其中死亡2例,占1.0%。发生过敏性休克25例,其中盐酸丁卡因滴眼液12例,复方托吡卡胺滴眼液4例,托吡卡胺滴眼液4例,左氧氟沙星滴眼液3例,盐酸洛美沙星滴眼液1例,毛果芸香碱滴眼液1例。发生再生障碍性贫血2例,均为应用氯霉素滴眼液引起。发生严重心脏病发作20例,其中阿托品滴眼液1例,复方托吡卡胺滴眼液6例,盐酸丁卡因滴眼液2例,噻吗洛尔滴眼液5例,托吡卡胺滴眼液4例,去氧肾上腺素滴眼液1例,盐酸卡替洛尔滴眼液1例。发生呼吸困难3例,均为复方托吡卡胺滴眼液引起。发生大疱性表皮坏死松解型药疹1例,为氯霉素滴眼液引起。发生重症多形红斑型药疹1例,为红霉素滴眼液引起。发生锥体外系反应1例,为托吡卡胺滴眼液引起。发生急性毒性反应致死1例,为盐酸丁卡因滴眼液引起。发生变态反应致死1例,为青霉素滴眼液引起。发生严重肝损伤1例,为左氧氟沙星滴眼液引起。发生严重皮肤过敏1例,为阿昔洛韦滴眼液引起。发生头痛、头晕、血压升高1例,为障复明滴眼液引起。发生血压下降1例,为环孢素滴眼液引起。发生双眼严重角膜损伤1例,为奥

布卡因滴眼液引起。发生突发性耳聋1例,为复方托吡卡胺滴眼液引起。

3 讨论

从性别分布来看,眼用制剂致ADR与性别无显著关系,男女比例比较接近。从年龄分布来看,以60岁以上的老年人(27.4%)和10岁以下儿童(16.3%)相对居多,同文献^[3]报道的全身用药致ADR年龄分布类似,提示老年人和儿童应用眼用制剂后可能更易引起ADR,应予重视。

临床上ADR以阿托品滴眼液、复方托吡卡胺滴眼液、氯霉素滴眼液、盐酸丁卡因滴眼液最为常见,妥布霉素地塞米松滴眼液、噻吗洛尔滴眼液致ADR也较多见。

3.1 抗胆碱药类眼用制剂致ADR

阿托品滴眼液、复方托吡卡胺滴眼液致ADR的构成比较2007年以前的统计有所升高^[4],这可能与近年来青少年近视发病率逐年上升有很大关系。眼科屈光度检查多用此类药物散瞳,以求验光和眼底检查结果更加准确;另外,该类药物作为治疗假性近视药物,近年来的使用率很高。阿托品滴眼液作为散瞳药,可通过鼻泪管进入咽腔和胃肠道而被吸收,浓度越高,ADR越容易发生,多为抗胆碱药中毒症状。虽然该药致ADR较多见,但很多ADR是可以耐受的,且其具有验光和眼底检查更准的优点,因而在临床上仍常用。复方托吡卡胺滴眼液作为临床散瞳检查和眼底检查药,因其起效时间短,滴眼后5~10 min即可进行检查,因此越来越受到患者和医师的欢迎。随着近年来的大量使用,该药致ADR的构成比相对较高,以个体差异引起的非胆碱类ADR居多。一般来说,抗胆碱药类眼用制剂药物含量低,且局部给药,相对于其他剂型抗胆碱药其ADR发生率较低,使用相对较安全。但也不能忽视抗胆碱药类眼用制剂致ADR,特别是儿童和老年患者,应密切观察^[5-9]。

3.2 氯霉素滴眼液致ADR

氯霉素滴眼液是临床常用药物之一,用于治疗由大肠杆菌、流感嗜血杆菌、克雷伯菌属、金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌和其他敏感菌所致眼部感染,如沙眼、结膜炎、角膜炎、眼睑缘炎等。因其组织穿透力强,容易全身吸收,也容易引起ADR,而其ADR也常常比较严重。如再生障碍性贫血,一旦发生,难以逆转(少数存活者亦可能发展为粒细胞性白血病),儿童、少年及女性的发生率较高,且发生ADR的病例常有各种过敏史。另外,氯霉素滴眼液还会引起血小板减少性紫癜、大疱性表皮坏死松解型药疹和肝损伤,因此临床使用该药时要慎重。

3.3 盐酸丁卡因滴眼液致ADR

丁卡因致ADR多由于患者的呼吸道黏膜处于高应激状态致局部吸收加速所致,其中属过敏反应者约为1%,其余为毒性反应^[10]。从笔者的统计结果看,盐酸丁卡因滴眼液致ADR多为严重的ADR,具体表现为过敏性休克,发生时间大多在30 min内。盐酸丁卡因滴眼液浓度相对于其注射剂浓度较低,而仅眼部用药即导致严重ADR的主要原因可能与存在引起严重ADR的因素有关,如咽喉部充血、黏膜损伤或发热等。

3.4 其他滴眼液致ADR

长期不规范应用妥布霉素地塞米松滴眼液可引起激素性青光眼,因此需强调其合理用药。噻吗洛尔滴眼液属 β 受体阻滞药,对于支气管哮喘、心动过缓、传导阻滞、心力衰竭等患者

应慎用。而对青霉素类、磺胺类、喹诺酮类药物有变态反应史的患者,虽然滴眼液的药物浓度比注射剂低,但仍可能引起严重的ADR,临床对此也应引起足够的重视。

玻璃酸钠滴眼液作为治疗干眼症的药物,具有修复角膜上皮的作用,对于干眼症、干燥综合征有较好的疗效。姜增新^[11]报道了使用玻璃酸钠滴眼液出现结膜炎的症状,主要因为过敏所致。虽然临床应用该药出现ADR极少,但临床眼科医师也应当加以重视,随时注意ADR的发生。

羧甲基纤维素钠滴眼液是一种人工泪液,能润湿眼部,并在一定时间内保持眼部水分。张春雨等^[12]报道了羧甲基纤维素钠滴眼液引起眼痛1例。该类ADR在药品说明书中未说明,以往也未见报道。因此,在今后的使用过程中应引起临床的重视。

3.5 避免和预防眼用制剂致ADR的措施

应用眼用制剂的目的在于利用药物在眼组织的渗透作用,发挥局部药效进行诊断和治疗。但是,药理研究表明,由于多种因素的影响,只有小部分(1%~5%)药物通过角膜和结膜的吸收发挥局部效应^[13]。绝大部分未被局部吸收的药物通过结膜和鼻黏膜的血管进入血液循环。其中,经鼻泪管进入鼻腔,进而产生的鼻黏膜吸收是造成全身吸收而引发ADR的主要原因。同时,当眼部存在炎症时,结膜充血、血管渗透性增加,亦增大了全身吸收的比例,增加了ADR发生率。另外,伴随基础疾病或同时使用与眼用制剂产生相互作用的药物时,也会导致ADR的发生。因此,为避免和预防眼用制剂致ADR,应注意以下几点:(1)使用眼用制剂时应在用药前详细询问患者的药物过敏史,包括是否有青光眼、心脏病和脑血管疾病等,应在详细评估患者疾病情况后谨慎用药。(2)选择合适的剂型。黏稠度增加可延长药物与眼球的接触时间,减少和降低药物进入体循环的药量和速度。特别是对于儿童,推荐使用凝胶剂或眼膏,以减少全身吸收。(3)多种眼部制剂要间隔使用。联合应用两种及以上的眼用制剂时,每两种药物之间使用间隔要在5 min以上,以避免或减少因药物相互作用而引起的ADR。(4)严格按医嘱剂量和给药间隔应用药物,避免自行增加药量和用药次数。

综上所述,临床医师、药师应重视眼用制剂致ADR的规律和特点,加强其合理使用和监测,确保用药安全。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录9.
- [2] 项迎春,徐旭东.奥美拉唑致不良反应96例文献分析[J].中国药房,2008,19(11):863.
- [3] 陆岳敏.氯霉素滴眼液的不良反应[J].抗感染药学,2005,2(1):44.
- [4] 方宝霞.眼用制剂致不良反应125例分析[J].医药导报,2009,28(3):380.
- [5] 姚毅.阿托品滴眼液用法不当致药物反应16例[J].儿科药学杂志,2007,13(2):60.
- [6] 万华,胥欢,屈波,等.招飞体检中散瞳诱发青光眼10例分析[J].中华航空航天医学杂志,2010,21(3):230.
- [7] 吴伟,何梅凤,唐细兰.眼局部用药致全身药物不良反应分析[J].中国医药,2011,6(10):1243.
- [8] 刘子琦,张春雨,庄海英.抗胆碱类药眼用制剂不良反应

托哌酮上市后在我国人群中的安全性再评价

李文武^{1*}, 王丽¹, 卢洁², 郭慧¹, 张惠霞¹, 刘超¹(1.河南省食品药品评价中心, 郑州 450004; 2.郑州大学公共卫生学院, 郑州 450001)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)44-4195-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.44.21

摘要 目的:了解中国人群中托哌酮致不良反应/不良事件(ADR/ADE)尤其是超敏反应的发生特点及规律,为临床合理用药提供依据。方法:回顾性分析河南省药品不良反应监测数据库中托哌酮病例报告数据;计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane临床对照试验资料库、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库中有关托哌酮治疗中国人群引起ADR/ADE的文献并作系统评价。结果:河南省药品不良反应监测数据显示,托哌酮致ADR/ADE主要累及中枢及外周神经系统损害(38.50%)、胃肠道系统损害(30.23%)、皮肤及其附件损害(12.66%)等,临床主要表现为头晕、腹痛、嗜睡、乏力、潮红、厌食等。系统评价最终纳入2篇有关服用常规剂量托哌酮致ADR/ADE的文献,一篇报告2例患儿出现嗜睡症状,另一篇报告1例55岁男性出现瘙痒、荨麻疹等过敏反应症状。结论:托哌酮在中国人群中的ADR/ADE大多为说明书中已记载的,且少见有欧洲药品管理局(EMA)提到的超敏反应。建议加强对托哌酮致ADR/ADE的监测,进一步开展大规模、多中心、随机对照的临床试验,以确保公众临床用药安全。

关键词 托哌酮;上市后;不良反应/不良事件;评价

Re-evaluation of Post-marketing Safety of Tolperisone in China

LI Wen-wu¹, WANG Li¹, LU Jie², GUO Hui¹, ZHANG Hui-xia¹, LIU Chao¹(1.Henan Provincial Food and Drug Evaluation Center, Zhengzhou 450004, China; 2.College of Public Health, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the characteristics and regulations of adverse drug reaction/event (ADR/ADE) in Chinese, especially the hypersensitivity, and to provide reference for rational drug use in the clinic. METHODS: All ADR/ADE reports of tolperitone collected by Henan ADR monitoring database were analyzed retrospectively. All literatures about tolperisone-induced ADR/ADE were retrieved from PubMed, EMbase, Cochrane Central Database, CBM, CNKI, VIP and Wanfang database, and meta-analysis were performed. RESULTS: Henan ADR monitoring data suggested that the main tolperisone-induced ADRs/ADE were central and peripheral nervous system injury (38.50%), gastrointestinal system damage (30.23%) and lesion of skin and its appendents (12.66%). The observed clinical features included dizziness, abdominal pain, drowsiness, fatigue, flushing, anorexia, etc. Whereas, literature reviewing found 2 literatures about common dosage tolperisone induced ADRs, a literature about 2 children suffering from drowsiness and other one literature about adult male aged 55 suffering from pruritus and urticaria. CONCLUSIONS: The ADR/ADE induced by tolperisone among Chinese population have been almost recorded in the instruction, and there are less occurrence frequency in hypersensitivity ADRs which were reported by EMA. Thus, it is suggested to upgrade tolperisone-induced ADR/ADE monitoring and develop large-scale multiple center randomized-controlled clinical trials, in order to ensure the safety of national clinical drug use in China.

KEY WORDS Tolperisone; Post-marketing; Adverse drug reaction/event (ADR/ADE); Evaluation

托哌酮是一种中枢性肌肉松弛药,也有扩张血管的作用^[1]。19世纪60年代,托哌酮作为一种肌肉松弛药开始在欧洲使用,1982年在我国上市,获批的临床适应证为“缺血性血管病,如

动脉硬化、血管内膜炎等;还有中风后遗症、脑性麻痹症、脊髓末梢神经疾患等”。目前我国临床应用的是其盐酸盐口服制剂。2012年,欧洲药品管理局(EMA)人用药品委员会对托

- 59例[J].中国药师,2011,14(3):421.
- [9] 丁海燕,王浩.药物不良反应587例监测报告分析[J].中国医药,2009,4(7):526.
- [10] 徐昉,赖苏何,刘琼.丁卡因表面麻醉致过敏性休克[J].重庆医科大学学报,2009,34(4):511.
- [11] 娄增新.玻璃酸钠眼水不良反应[J].中国误诊学杂志,

- 2011,11(22):5296.
- [12] 张春雨,刘子琦,战卿.羧甲基纤维素钠滴眼液引起眼痛1例[J].药物流行病学杂志,2010,19(10):594.
- [13] Labetoulle M, Frau E, Le Jeune C. Systemic adverse effects of topical ocular treatments[J]. *Presse Med*, 2005, 34(8):589.

* 副主任药师。研究方向:药械安全性监测。电话:0371-60956908。E-mail:hnadrliww@163.com

(收稿日期:2013-07-01 修回日期:2013-10-01)