

我院甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶致不良反应60例分析

钱玉兰*,高杰#(苏州大学附属第一医院药学部,江苏苏州 215006)

中图分类号 R969.3;R977.1⁺4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2783-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.15

摘要 目的:为临床合理使用抗甲状腺药物提供参考。方法:对我院2004年5月—2015年12月上报的甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶引起的药品不良反应(ADR)报告进行回顾性分析,分别从患者的年龄、性别、潜伏期、临床表现等方面进行统计和分析。结果:60例ADR患者中,女性多于男性,男女性别比例为1:2.75,平均年龄为(39.7±13.4)岁,83.3%的ADR发生于20~59岁;66.7%的ADR发生在用药30 d内。急性药物性肝病(66.7%,40/60)和中性粒细胞减少(25%,15/60)是最常见的临床表现。甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶引起急性药物性肝病占有ADR的比例差异有统计学意义($P<0.05$),丙硫氧嘧啶高于甲巯咪唑;而引起粒细胞缺乏症的比例差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:在使用抗甲状腺药物治疗前后,应检查肝功能和中性粒细胞数目,并进行监测及随访,以确保患者安全用药。

关键词 抗甲状腺药物;甲巯咪唑;丙硫氧嘧啶;药品不良反应

Analysis of 60 Cases of ADR Caused by Methimazole and Propylthiouracil in Our Hospital

QIAN Yulan, GAO Jie (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide reference for rational use of antithyroid drugs (ATD) in the clinic. METHODS: Retrospective analyzed 60 cases of adverse reaction caused by Methimazole and Propylthiouracil in terms of age, gender, incubation period, organ or system involved and clinical manifestation, which were searched from 2004 May-2014 Dec. in First Affiliated Hospital of Soochow University. RESULTS: Among 60 ADR cases, male was more than female, and the ratio of male to female was 1:2.75; average age was (39.7±13.4) years old, and 83.3% ADR occurred between 20 and 59 years old; 66.7% ADR occurred within 30 days. Most common clinical manifestations were drug-induced liver disease (66.7%, 40/60) and neutropenia (25%, 15/60). There was statistical significance in the proportion of drug-induced liver disease caused by methimazole and propylthiouracil in all ADR cases ($P<0.05$), there was no statistical significance in the proportion of agranulocytosis caused by these two drugs ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Before and after the treatment of antithyroid drugs, it's necessary to check hepatic function and the number of neutrophil granulocyte, and we should monitor and follow up it to ensure the safe use of drugs.

KEYWORDS Antithyroid drugs; Methimazole; Propylthiouracil; ADR

尿等实验室检查指标,以便能及时发现问题并予以对症处理。

另外,本研究经非条件Logistic多因素回归分析结果发现,给药剂量大、用药疗程长、静脉途径给药和同时使用3种以上药物等因素,均与ADR的发生有显著相关性($P<0.05$),均使患者出现ADR的危险性增加。

综上所述,临床在监测ADR工作中尤其需重视对老年患者ADR危险因素的监测,加强对其用药指导以提高用药依从性,采取必要的防治措施以降低ADR的发生。

参考文献

- [1] Martin P, Tamblin R, Ahmed S, et al. An educational intervention to reduce the use of potentially inappropriate medications among older adults (EMPOWER study): protocol for a cluster randomized trial[J]. *Trials*, 2013, 14(10):1.
- [2] Sahu RK, Yadav R, Prasad P, et al. Adverse drug reactions monitoring: prospects and impending challenges for pharmacovigilance[J]. *Springerplus*, 2014, 3(1):1.
- [3] 路长飞,盛洪涛,王冰洁,等.从监测数据看我省药品不良反应监测现状[J]. *药物流行病学杂志*, 2013, 22(11):597.

* 主管药师,研究方向:临床药学。电话:0512-67781403。E-mail: money5194601@163.com

通信作者:主管药师,讲师。研究方向:临床药学。电话:0512-67781403。E-mail: gj1940@163.com

- [4] 秦艳荣.药品不良反应监测系统的设计与实现[D].成都:电子科技大学,2013.
- [5] 杜望春,杨涛,高宁舟,等.老年人药品不良反应的监测和预防[J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23(6):385.
- [6] 江佳,刘俊.老年患者发生药品不良反应的相关因素分析[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2013, 13(1):70.
- [7] 张守信,王恒辉,林允信,等.老年患者546例药品不良反应临床分析[J]. *临床军医杂志*, 2012, 40(3):594.
- [8] 郑海岚,陈佳,楼伟建.163例老年患者药品不良反应调查[J]. *药物流行病学杂志*, 2014, 23(5):308.
- [9] Schmiel S, Rottenkolber M, Hasford J, et al. Self-medication with over-the-counter and prescribed drugs causing adverse-drug-reaction-related hospital admissions: results of a prospective, long-term multi-centre study[J]. *Drug Safety*, 2014, 37(4):225.
- [10] 张立春,冯卉.某院老年人药物不良反应(ADR)的分析[J]. *中国医药指南*, 2012, 47(26):131.
- [11] 杨志伟,王琼,欧阳敏,等.老年患者药物不良反应的临床特点[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 33(24):28.
- [12] 张灯选.社区高血压患者的药物不良反应及其影响因素分析[J]. *大家健康:学术版*, 2015, 23(11):91.

(收稿日期:2016-01-26 修回日期:2016-05-16)

(编辑:晏妮)

甲状腺功能亢进症(Hyperthyroidism)简称“甲亢”,其中80%以上是由弥漫性毒性甲状腺肿(Graves病)引起的^[1],临床所说的甲亢一般特指Graves病。Graves病可以通过药物、手术、¹³¹I等措施进行有效治疗^[2]。采用抗甲状腺药物(ATD)是Graves病的基础疗法。常用的ATD分为硫脲类和咪唑类,国内普遍使用丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑,成本-效果法分析显示,甲巯咪唑优于丙硫氧嘧啶^[3]。两类药物常见的药品不良反应(ADR)均为皮疹、粒细胞减少、中毒性肝病和药物性甲状腺功能减退等^[1-11],但两药比较,丙硫氧嘧啶的肝脏毒性大于甲巯咪唑^[1,5]。为了解我院使用甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶致ADR的特点和规律,为临床合理使用此类药物提供参考,现将我院2004年5月—2015年12月上报的此2种药物致ADR报告作回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过全国药品不良反应监测网络在线呈报系统,检索我院2004年5月—2015年12月上报的甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶的ADR,得到41例甲巯咪唑报告和19例丙硫氧嘧啶报告。

1.2 方法

采用回顾性调查的方法,对报告中患者性别、年龄、过敏史、ADR发生时的药物剂量、严重程度、临床表现、转归情况等进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

在获取的ADR报告中,甲巯咪唑的服用剂量为5~45 mg/d,丙硫氧嘧啶的服用剂量为100~300 mg/d,均未超过指南推荐的治疗剂量^[7]。单用抗甲状腺药物引发的ADR有35例(85.3%),并用其他药物的患者有25例,其中普萘洛尔17例、维生素B₁₂ 8例、利可君7例、左氧氟沙星1例(其中有3例同时合用普萘洛尔和维生素B₁₂,有5例同时合用普萘洛尔和利可君)。

在60例ADR患者中,男性16例,女性44例,男女性别比例为1:2.75,平均年龄为(39.7±13.4)岁,主要分布于20~59岁(83.3%)。对比甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶在20~59岁年龄段的ADR占有所有年龄段的比例,差异无统计学意义($P = 0.90$)。甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶致ADR的患者性别和年龄分布分别见表1和表2。

表1 甲巯咪唑致ADR的患者性别与年龄分布(例)

Tab 1 Distribution of gender and age of methimazole-induced ADR(case)

年龄,岁	男性	女性	合计	构成比,%
10~19	1	1	2	4.9
20~29	3	3	6	14.6
30~39	4	8	12	29.3
40~49	1	10	11	26.8
50~59	0	5	5	12.2
60~69	0	4	4	9.8
70~79	1	0	1	2.4
合计	10	31	41	100
构成比,%	24.4	75.6	100	

表2 丙硫氧嘧啶致ADR的患者性别与年龄分布(例)

Tab 2 Distribution of gender and age of propylthiouracil-induced ADR(case)

年龄,岁	男性	女性	合计	构成比,%
10~19	1	1	2	10.5
20~29	3	2	5	26.3
30~39	0	1	1	5.3
40~49	2	5	7	36.8
50~59	0	3	3	15.8
60~69	0	1	1	5.3
合计	6	13	19	100
构成比,%	31.6	68.4	100	

60例ADR中,严重的ADR 33例,占55.0%;一般的ADR 27例,占45.0%。ADR转归,好转为49例,占81.7%;痊愈为11例,占18.3%。通过停药及对症处理,ADR均得到有效控制,无死亡病例发生,也未导致其他后遗症。

2.2 既往过敏史

41例甲巯咪唑致ADR患者既往无药物过敏史35例(85.4%),有过敏史3例(7.3%),过敏史不详3例(7.3%)。有过敏史的患者中,1例为用丙硫氧嘧啶出现过敏样反应后换用甲巯咪唑后出现过敏样反应,1例为丙硫氧嘧啶皮疹史换用甲巯咪唑后出现肝功能异常,1例为有左氧氟沙星皮疹史使用甲巯咪唑后出现皮疹伴瘙痒。

19例丙硫氧嘧啶致ADR患者既往无药物过敏史17例(89.5%),有过敏史2例(10.5%),其中1例为青霉素及红霉素过敏,另1例为干扰素致甲状腺功能亢进。

2.3 潜伏期

60例ADR潜伏期中位数为18.5 d,66.7%的ADR发现在用药30 d内(含30 d)。甲巯咪唑致ADR患者中,有2例用药1 d即发生ADR,分别表现为腹泻和皮疹伴瘙痒,最长潜伏期为178 d,中位数为20 d,75.6%(31/41)的ADR发生在用药30 d内(含30 d);丙硫氧嘧啶致ADR患者中,最短5 d发生ADR,最长潜伏期为125 d,中位数为22 d,82.4%(14/17)的ADR发生在用药40 d内(含40 d)。

2.4 临床表现及不同的药物剂量、潜伏期及病程

从发生ADR累及的系统/器官看,消化系统发生ADR的例次最多,共42例次,占57.5%。药物性肝病是消化系统常见的ADR,临床以急性药物性肝病最为常见。急性药物性肝病按临床特征可以分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型三种类型^[1]。42例次消化系统损害的ADR中,急性药物性肝病40例次。比较两药引起急性药物性肝病占有所有ADR的比例,丙硫氧嘧啶高于甲巯咪唑,差异有统计学意义($P = 0.037$)。

中性粒细胞减少指成人外周血中性粒细胞绝对计数低于 $2 \times 10^9 L^{-1}$,严重者低于 $0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 时,成为粒细胞缺乏症^[1]。共有15例次中性粒细胞减少的ADR,其中粒细胞缺乏症6例,均伴有发热,甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶致粒细胞缺乏症占有所有ADR的比例比较,差异无统计学意义($P = 0.83$)。

甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶致ADR累及器官/系统、主要临床表现及日剂量、潜伏期及病程分别见表3和表4。

表3 甲巯咪唑致ADR累及器官/系统、主要临床表现及日剂量、潜伏期及病程($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Systems or organs, main clinical manifestations involved in methimazole-induced ADR and daily dose, incubation period and duration of different clinical manifestations($\bar{x} \pm s$)

累及的器官/系统	临床表现	例次	日剂量,mg	潜伏期,d	病程,d
皮肤及附件损害	皮疹	1	15.0±0.0	16.0±0.0	15.0±0.0
	瘙痒	1	5.0±0.0	6.0±0.0	7.0±0.0
	皮疹伴瘙痒	5	24.0±13.9	9.6±7.6	14.0±6.7
血液系统损害	中性粒细胞减少	6	27.5±9.9	13.2±8.2	28.5±13.2
	粒细胞缺乏症	4	30.0±0.0	39.5±13.5	44.0±4.1
全身性损害	发热	4	30.0±0.0	39.5±13.5	44.0±4.1
消化系统损害	味觉异常	1	30.0±0.0	52.0±0.0	7.0±0.0
	腹泻	1	15.0±0.0	1.0±0.0	10.0±0.0
	肝细胞损伤型肝病	17	22.1±6.6	24.5±17.9	22.5±15.6
	胆汁淤积型肝病	7	20.7±7.3	39.3±61.9	57.3±16.0
	合计	47			

表4 丙硫氧嘧啶致ADR累及器官/系统、主要临床表现及日剂量、潜伏期及病程($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Systems or organs, main clinical manifestations involved in propylthiouracil-induced ADR and daily dose, incubation period and duration of different clinical manifestations($\bar{x} \pm s$)

累及的器官/系统	临床表现	例次	日剂量,mg	潜伏期,d	病程,d
皮肤及附件损害	皮疹伴瘙痒	2	250.0±70.7	13.5±12.0	14.0±15.6
	粒细胞缺乏症	2	125.0±35.4	49.0±50.9	27.5±3.5
血液系统损害	中性粒细胞减少	3	183.3±104.1	79.7±59.9	34.3±16.2
全身性损害	发热	3	183.3±104.1	40.0±39.2	26.7±2.9
消化系统损害	肝细胞损伤型肝病	15	213.3±74.3	36.2±33.7	23.4±13.4
	胆汁淤积型肝病	1	300.0±0.0	22.0±0.0	35.0±0.0
	合计	26			

3 讨论

我院上报的60例甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶致ADR患者男女性别比例为1:2.75,平均年龄为(39.7±13.4)岁,与甲亢好发于女性、高发年龄为20~50岁^[1]相符合。表1、表2提示,中青年人群在使用这两种药治疗甲亢时也需注意ADR的发生。分析患者既往过敏史,提示临床,若丙硫氧嘧啶和甲巯咪唑中有1种药物引起ADR,一般不推荐换用另一种药物继续治疗^[2]。60例ADR发生在服药后的不同时间,在甲巯咪唑用药30 d内和丙硫氧嘧啶用药40 d内需特别留意;但因ATD导致的ADR可以发生在服药后的任何时间,提示临床医师和药师应在患者用药全程关注患者是否发生ADR。

粒细胞缺乏症是ATD的严重并发症,服用甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶发生的几率大致相等,在0.3%左右^[1]。通过表3和表4可知,甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶均可导致中性粒细胞减少甚至缺乏,6例粒细胞缺乏症患者既往均无ADR史,提示既往是否发生ADR与发生粒细胞缺乏症相关性不大。甲巯咪唑所致粒细胞减少的严重程度呈剂量依赖性,而丙硫氧嘧啶可能与剂量相关性不大,即使在低剂量也可能导致粒细胞缺乏,因此近年来有专家提倡甲巯咪唑小量服用法^[1]。6例粒细胞缺乏症均发生在用药3个月内,提示临床在用药的前3个月需更频

繁地监测血常规,若患者在治疗中出现发热等症状,需立即监测血常规^[12],以及时发现粒细胞缺乏症的发生,及时处理或治疗,避免出现败血症甚至死亡。

国内报道,丙硫氧嘧啶致显著性肝损害发生率为1.3%^[13],甲巯咪唑致显著性肝损害发生率未见明确报道。由表3和表4可以看出,甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶均可致急性药物性肝病,两药所致急性药物性肝病的比例差异有统计学意义($P < 0.05$),可能与2014年我国食品药品监督管理总局(CFDA)发布“警惕丙硫氧嘧啶严重不良反应”^[12]后临床使用丙硫氧嘧啶的频次下降有关;但两药引起急性药物性肝病均不存在剂量相关性。两药均可引起肝细胞损伤型肝病,主要表现为转氨酶升高。但是甲亢本身也能引起转氨酶升高,因此在用药前应检查患者基础肝功能,以区别是否为ADR^[12]。既往多认为甲巯咪唑可致胆汁淤积型肝病^[1],但本次统计分析发现,丙硫氧嘧啶亦可引起胆汁淤积型肝病,与最新的报道一致^[12,14],提示临床医师在使用丙硫氧嘧啶时,除监测转氨酶外,也需要监测碱性磷酸酶等相关指标。急性药物性肝病病程一般在3个月以内^[1],与本文的结果相符。

60例ADR患者全部得到了治愈或好转,未发生死亡病例,这可能与停药及时、采取积极有效的治疗措施以及患者的生理病理情况有关。

综上所述,甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶致ADR可以发生在各个年龄段和用药的各个时期,主要导致药物性肝病。甲巯咪唑和丙硫氧嘧啶引起药物性肝病均为非剂量依赖性;甲巯咪唑所致粒细胞减少呈剂量依赖性,而丙硫氧嘧啶呈非剂量依赖性。因临床医师选择ATD种类时存在一定的个人偏好,可能导致本文数据存在片面性,需要收集更多地区或医院的数据进行综合性分析。因此,若选择甲巯咪唑治疗甲亢,建议使用小剂量。临床医师在使用ATD治疗前需检查基础肝功能和白细胞数作为对照,治疗中需提醒患者定期复查血常规、肝功能等;临床药师应告知患者服药可能发生的ADR,若出现不明原因的发热、疲劳、瘙痒、皮肤或眼白变黄等应及时就医^[12],定期对患者进行随访,以确保患者用药的安全、有效和合理。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:416-418,685-690.
- [2] 廖二元.内分泌代谢病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2012:434-435.
- [3] 黄际薇,郑琼良,肖珮玉,等.3种药物治疗甲亢的经济学分析[J].中国药房,2008,19(11):805.
- [4] 姚涤非.甲巯咪唑长期治疗甲亢疗效观察[J].中国实用医药,2013,8(7):38.
- [5] 朱黎,钱方兴.甲巯咪唑导致胆汁淤积性肝损害的临床观察[J].肝脏,2013,18(5):354.
- [6] 曾文谊,林颖,李军,等.抗甲亢药物致粒细胞缺乏症11例临床分析[J].中国药物经济学,2013,8(3):151.
- [7] 张靖.抗甲状腺药物致粒细胞缺乏症30例报道[J].中国医药指南,2013,11(31):73.

美国不良事件报告系统数据库中培美曲塞安全信号的检测

钟 燕^{1,2*}, 边桂芝^{1,2}, 张志勇^{1#} (1. 四川大学华西医院药剂科, 成都 610041; 2. 四川大学华西药学院, 成都 610041)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)20-2786-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.20.16

摘要 目的: 检测和分析培美曲塞上市后的安全信号, 为临床合理用药提供参考。方法: 采用数据挖掘法对美国不良事件报告系统数据库中培美曲塞的安全信号进行检测, 并利用 SPSS 19.0 软件分析性别、年龄、剂量、适应证对目标信号的影响。结果: 在纳入分析的 5 397 235 份报告中, 共挖掘出 173 个培美曲塞安全信号, 其中血液及淋巴系统报告数最多 (491 份), 胃肠系统信号数最多 (17 个)。经统计学分析, 相比其他系统不良事件, 血液及淋巴系统和胃肠系统在性别 ($P=0.075$) 和年龄 ($P=0.726$) 分布中无统计学意义, 在剂量 ($P=0.007$) 和适应证 ($P=0.001$) 分布中有统计学意义。结论: 临床使用培美曲塞时应重视监测血液及淋巴系统和胃肠系统不良事件, 尤其是合并使用非甾体抗炎药时。

关键词 培美曲塞; 数据挖掘; 药物不良事件; 合理用药; 美国不良事件报告系统; 安全信号

Safety Signal Detection of Pemetrexed in American Adverse Events Reporting System

ZHONG Yan^{1,2}, BIAN Guizhi^{1,2}, ZHANG Zhiyong¹ (1. Dept. of Pharmacy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To detect and analyze the safety signals of pemetrexed in post-marketing, and provide references for rational drug use in the clinic. METHODS: A form of data mining techniques was used to detect the safety signals of pemetrexed in American adverse events reporting system and the analysis of signal effect factors i.e., gender, age, dosage and indication was performed by SPSS 19.0. RESULTS: 173 signals related to pemetrexed were excavated in 5 397 235 reports, and the number of reported adverse event in blood-lymphatic system was the most (491) and the number of signals in gastrointestinal system was the most (17). There was no statistical significance in the distribution of blood-lymphatic system and gastrointestinal system in gender ($P=0.075$) and age ($P=0.726$) compared to other system adverse event, but there was statistical significance in dosage ($P=0.007$) and indication ($P=0.001$). CONCLUSIONS: Adverse events induced by pemetrexed in blood-lymphatic system and gastrointestinal system should be monitored at the same time, especially combined with non-steroidal anti-inflammatory drugs.

KEYWORDS Pemetrexed; Data mining; Adverse drug event; Rational drug use; American adverse events reporting system; Safety signals

随着医学数据库和计算机系统的发展, 数据挖掘技术能够迅速准确地检测信号, 在发现上市药物安全性问题中发挥着越来越重要的作用^[1]。所谓信号, 世界卫生组织的定义是药物与不良事件之间可能存在因果关系的信息^[2], 而这种关系是未知的或目前尚未完全证明的。培美曲塞是一种新型的抗叶

酸抗代谢药物, 作用靶点包括嘧啶和嘌呤合成中的多种酶, 2004 年被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准与顺铂联用治疗恶性胸膜间皮瘤 (malignant pleural mesothelioma, MPM) 和局部晚期肺癌或转移性非鳞状细胞型非小细胞肺癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC)^[3]。

[8] 连小兰. 抗甲状腺药物治疗的利与弊[J]. 药品评价, 2014, 11(3): 22.

[9] 金钰, 朱静. 抗甲状腺药物治疗甲亢患者血清 FT₃、FT₄、TSH、CRP、APN、β₂-m 和 FBG 测定及不良反应影响因素探讨[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(1): 12.

[10] 吴和, 夏治纲. 抗甲状腺药物引发关节炎综合征 4 例报道[J]. 中华全科医学, 2013, 11(6): 993.

[11] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南: 甲状腺功能亢进症

[J]. 中华内科杂志, 2007, 46(10): 876.

[12] 国家食品药品监督管理总局. 药品不良反应信息通报: 第 63 期: 警惕丙硫氧嘧啶的严重不良反应[EB]. (2014-09-23)[2015-08-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/106757.html>.

[13] 连小兰, 白耀, 戴为信, 等. 丙硫氧嘧啶导致症状性肝损伤的临床特征及相关因素分析[J]. 中华内科杂志, 2004, 43(6): 442.

[14] Yang J, Li LF, Xu Q, et al. Analysis of 90 cases of anti-thyroid drug-induced severe hepatotoxicity over 13 years in China[J]. *Thyroid*, 2015, 25(3): 278.

* 药师, 硕士研究生。研究方向: 上市药物评价研究。电话: 028-85422667。E-mail: zhyanyan222@163.com

通信作者: 主任药师, 硕士生导师。研究方向: 上市药物评价研究。电话: 028-85422667。E-mail: asg-yong@163.com

(收稿日期: 2015-09-14 修回日期: 2016-03-20)

(编辑: 晏 妮)