

高原肺水肿治疗药物的超适应证用药现状分析^Δ

刘可欣^{1,2*}, 黄学文³, 徐福春², 阿呷尔布², 王聚乐^{2#}(1.四川大学华西医院临床药学部, 成都 610041; 2.西藏大学医学院药理学系, 拉萨 850000; 3.西藏军区总医院高山病科, 拉萨 850000)

中图分类号 R951 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)07-0995-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.07.32

摘要 目的:分析高原肺水肿治疗药物的超适应证使用现状,为促进高原地区各医疗机构合理用药,建立相关管理流程提供参考。方法:以“高原肺水肿”“治疗”“Altitude illness”“Treatment”等为关键词,组合查询自建库起至2017年9月的中国知网、PubMed、Embase等数据库,阅读文献后筛选提取高原肺水肿治疗药物,对比其在我国上市制剂的药品说明书信息,并进行归纳、总结和分析。结果:归纳文献中提及的高原肺水肿治疗药物,最终统计出硝苯地平、西地那非、他达拉非、氨茶碱等16种治疗药物,这些药物在我国上市的相应制剂说明书中,均未查见有高原肺水肿的适应证。结论:目前普遍存在高原肺水肿治疗药物超适应证用药现象,规范医院超说明书用药管理迫在眉睫。建议完善高原肺水肿治疗药物超说明书管理流程,促进药物的合理使用。

关键词 高原肺水肿;治疗;药物;超适应证用药

VAS评分、CGRP、血钾及血镁浓度、血管血流速度,且不良反应较少,但由于纳入文献质量较低,需要样本量大、多中心、长期随访、设计严谨的临床随机对照试验来进一步证实。

参考文献

[1] 王娟,申文娟,姚旭,等.氟桂利嗪联合丹参多酚酸盐治疗急性偏头痛的临床观察[J].中国药房,2017,28(21):2908-2911.

[2] 聂西周,杜霞,张瑞瑞,等.基于系统药理学方法研究头痛宁胶囊治疗偏头痛的TNF机制[J].中国中药杂志,2017,42(3):548-554.

[3] 马娟,刘宁,陈军,等.头痛宁胶囊联合氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛的临床疗效及机理研究[J].中成药,2013,35(4):677-680.

[4] 鲁启洪,刘红艳.头痛宁胶囊治疗偏头痛临床研究[J].中国中医急症,2011,20(12):1908-1909.

[5] 翁鸿,李胜,曾宪涛,等.试验序贯分析软件在Meta分析中的应用[J].中国循证医学杂志,2016,16(5):604-611.

[6] 高萍.氟桂利嗪联合头痛宁胶囊对偏头痛患者的疗效及对患者血清MMP-9、TNF- α 及LPA的影响[J].临床和实验医学杂志,2017,16(4):379-382.

[7] 李春生.氟桂利嗪联合头痛宁治疗偏头痛的临床效果分析[J].河南医学研究,2017,26(3):516-517.

[8] 李水峰.步长头痛宁胶囊加西比灵治疗偏头痛50例[J].中国民间疗法,2015,23(3):61-62.

[9] 林文海.头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床疗效观察[J].海峡药学,2017,29(2):133-134.

[10] 刘新举,刘祥,曹爱兵,等.头痛宁胶囊联合盐酸氟桂利嗪防治偏头痛疗效观察[J].实用中医药杂志,2013,29(12):1006-1007.

[11] 卢晓玲.头痛宁胶囊联合盐酸氟桂利嗪治疗偏头痛30例的疗效观察[J].广西医学,2013,35(7):960-961.

[12] 彭颖.头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛临床疗效观察[J].中国卫生产业,2014,11(5):91-93.

[13] 史海中.头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛临床疗效观察[J].中国民康医学,2011,23(6):690-699.

[14] 孙大宝,李文英,李秀玉.氟桂利嗪联合头痛宁治疗偏头痛疗效观察[J].人民军医,2011,54(8):705-706.

[15] 谭兴文,王新丽,金梅香,等.中西医结合治疗偏头痛30例临床分析[J].中国实用医药,2014,9(31):186-187.

[16] 唐珂.头痛宁联合氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛患者的疗效及生化指标临床观察[D].兰州:兰州大学,2011.

[17] 田龙.头痛宁胶囊联合氟桂利嗪治疗偏头痛疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(17):84-85.

[18] 王春雷.氟桂利嗪和头痛宁治疗偏头痛临床疗效观察[J].中国实用医药,2011,6(22):143-144.

[19] 肖永娟.西比灵胶囊联合中药治疗偏头痛临床效果观察[J].江西医药,2016,51(7):645-647.

[20] 左现海,王建筑.头痛宁胶囊联合西比灵治疗偏头痛[J].临床医学,2009,29(2):69-70.

[21] 章正祥,曹克刚,范吉平.偏头痛的中医诊治规律初探[J].中华中医药学刊,2011,29(4):717-719.

[22] 杨海霞,张玉芹,刘斌.头痛宁胶囊治疗偏头痛的疗效评价及其对血小板和血液流变学的影响[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(5):230-232.

^Δ 基金项目:西藏自治区自然科学基金资助项目(No.2016ZR-TU-13)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:028-85422965。E-mail:cathy_lau24@163.com

通信作者:教授,博士。研究方向:藏药药理学、毒理学。电话:0891-6832839。E-mail:jule_wang@163.com

(收稿日期:2017-07-20 修回日期:2018-01-18)

(编辑:刘明伟)

Present Analysis of Off-indication Drug Use of Drugs for High Altitude Pulmonary Edema

LIU Kexin^{1,2}, HUANG Xuewen³, XU Fuchun², Ajaerbu², WANG Jule² (1.Dept. of Clinical Pharmacy, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2.Dept. of Pharmacy, Medical College of Tibet University, Lhasa 850000, China; 3.Dept. of Mountain Disease, General Hospital of Tibet Military Region, Lhasa 850000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze the situation of off-indication drug use of drugs for high altitude pulmonary edema (HAPE), and to provide reference for promoting rational drug use in medical institutions of plateau area and establishing relevant management process. METHODS: By taking "HAPE" "treatment" "Altitude illness" "Treatment" as keywords, retrieving from CNKI, PubMed, Embase database during build up to Sept. 2017, drugs for HAPE were screened and extracted after reading the literatures. Drug package inserts of listed preparations were compared, summarized and analyzed. RESULTS: Drugs for HAPE in literatures were screened, and 16 kinds of drugs were summarized finally as nifedipine, sildenafil, tadalafil, aminophylline, etc. Indication of HAPE was not found in drug package inserts of those listed preparations. CONCLUSIONS: At present, there is a universal phenomenon of off-indication drug use of drugs for HAPE, and it is imminent to regulate the management of off-label drug use in the hospital. It is suggested to improve the off-label drug use management flow of drugs for HAPE so as to promote rational drug use.

KEYWORDS High altitude pulmonary edema; Treatment; Drugs; Off-indication use

高原肺水肿(High altitude pulmonary edema, HAPE)是一种特发于高原低氧环境的肺水肿,由于高原缺氧环境下肺动脉压力增大,肺循环阻力增加,而导致肺血管内液体渗透到肺泡或者肺间质内所形成的非心源性肺水肿^[1]。在我国,HAPE是高原地区(西藏、青海等地)特有的常见急重症,其进展及变化迅速,一旦诊治不及时会危及生命,对进入高原地区的人群有较大的危害^[2]。HAPE治疗措施主要包括气体治疗^[3-4](包括氧气治疗、一氧化氮治疗)和药物治疗^[5]。可能由于该疾病发生的区域有限,导致目前关于HAPE治疗指南较少,缺乏统一治疗药物,即使有指南^[6]中提及某些药品,也涉及到超适应证用药现象。笔者以“高原肺水肿”“治疗”“Altitude illness”“Treatment”等为关键词,组合查询自建库起至2017年9月的中国知网、PubMed、Embase等数据库。结果,共检索到相关文献454篇,其中有效文献18篇。笔者阅读文献后筛选提取HAPE治疗药物,对比其在我国上市的制剂的药品说明书信息,就HAPE近年来的治疗措施进行综述,探讨治疗药物的超适应证用药现状,为高原地区各医疗机构建立超说明书用药管理规定与管理流程提供参考。

1 HAPE的治疗药物

药物是治疗HAPE重要手段之一。随着对HAPE发病机制等基础研究的不断深入,用于治疗HAPE的药物也推陈出新。笔者检索国内外相关数据库,用预先设计的数据表格提取HAPE治疗文献中提及的治疗药物,归纳整理后得出目前主要治疗药物包括降低肺动脉压药、利尿药、糖皮质激素类药、中成药及其他药物。

1.1 降低肺动脉压药

这些药主要有硝苯地平、西地那非、他达拉非、氨茶碱、波生坦、纳洛酮、伊洛前列素、酚妥拉明等。硝苯地平为二氢吡啶类钙离子通道阻滞药,能阻滞血管平滑肌钙内流,故可有效松弛肺部血管平滑肌、降低外周阻力从而降低肺动脉高压。动物实验提示,硝苯地平还具有

一定的抗氧化功能^[7]。西地那非、他达拉非均为肺血管高选择性的磷酸二酯酶5抑制剂,通过增加内皮细胞一氧化氮释放及抗增殖、抗氧化等作用舒张肺血管、降低肺动脉压、减低肺循环阻力,同时可以逆转血管重构,改善心肺功能。氨茶碱为茶碱与乙二胺复盐,主要药理作用来自于茶碱,其可通过降低肺动脉高压和肺血管阻力,改善血气和组织氧代谢障碍^[8]。波生坦为双重内皮素受体拮抗药,可降低肺和全身的血管阻力,逆转肺血管和右心室肥大。纳洛酮为阿片受体拮抗剂,通过拮抗内源性阿片肽释放,改善微循环,抑制花生四烯酸代谢,阻断 β -内啡肽的缩血管作用而降低肺动脉压、促进肺部气体交换及抑制对心功能的损害而改善心功能,达到抢救高原肺水肿的目的^[9]。伊洛前列素为人工合成前列环素类似物,吸入后直接扩张肺动脉血管,持续降低肺动脉压力和肺血管阻力,有研究显示其可以迅速改善高原低氧血症,加快高原习惯过程^[10]。酚妥拉明为 α 受体阻滞药,可扩张体循环小动脉和大静脉,使后者发挥正性肌力作用,改善肺动脉高压^[11]。

1.2 利尿药

由于HAPE的发生与患者水钠潴留密切相关,适当利尿脱水可减少血容量,减轻右心负荷,降低肺血管阻力,故使用利尿药成为治疗HAPE的方式之一。笔者查询后发现可用于治疗HAPE的利尿药主要有呋塞米和乙酰唑胺。呋塞米为强效利尿药中的袢利尿药,乙酰唑胺为非竞争性碳酸酐酶抑制剂,通过减少肾对碳酸氢盐的再吸收,增加尿液中钠和碳酸氢盐的排泄,可预防由高原地理环境所致由CO₂排出过多所形成的呼吸性碱中毒症状,促进高原习服。虽然有研究显示,利尿药能钝化低氧性肺血管收缩^[12],但没有证据特别支持该药具有预防HAPE作用^[12],仅临床观察提示乙酰唑胺可预防再入性HAPE发生。同时,应注意部分HAPE患者病发血容量损耗,不适用于利尿药治疗^[6]。

1.3 糖皮质激素类药

糖皮质激素类药的使用主要基于其可稳定血管内皮细胞及肺泡上皮细胞功能,降低毛细血管通透性,解除支气管痉挛,促进肺内渗出液吸收的作用。牟信兵等^[13]研究发现,HAPE患者可能存在肾上腺皮质功能障碍,故对一些严重患者使用糖皮质激素类药治疗,例如地塞米松、氢化可的松缓解HAPE。同时,Eide RP等^[14]研究也指出,不推荐将糖皮质激素类药作为HAPE首选治疗,因为其长期使用可能使肾上腺功能受抑制,发生一系列相关不良反应。

1.4 中成药

中医观点认为,气血两虚、气滞不顺为HAPE主要病因。结合该理论,我国学者对传统中药抗缺氧作用及疗效进行了大量研究,筛选出一些可用于预防和治疗HAPE的中成药,包括单方制剂和复方制剂。单方制剂以红景天、枸杞、刺五加等为代表,复方制剂以含有西洋

参、人参、红景天等组成的多参高山宁片、益心康胶囊、高原安胶囊、银杏叶提取物、复方天棘胶囊、高防I号、洛布桑胶囊、诺迪康胶囊、复方红景天胶囊、藏王宝胶囊、地奥心血康胶囊等为代表^[15]。但目前暂无中成药制剂被国际公认或已广泛用于治疗HAPE。

1.5 其他药物

有文献报道普萘洛尔、重组人脑利钠肽、厄贝沙坦、左旋精氨酸在高原肺水肿治疗中也具有一定的作用^[15-18]。

2 治疗HAPE药物的药品说明书中相关适应证内容

对上述16种药品收集其说明书,列出其说明书适应证内容,发现各药品说明书适应证均无HAPE,仅波生坦、伊洛前列素适应证包含肺动脉高压。说明目前在HAPE治疗领域,超适应证用药现象普遍存在。16种药品说明书适应证内容详见表1。

表1 16种药品说明书适应证内容
Tab 1 The indications of 16 kinds of drugs

药物分类		药品名称	说明书内容*	适应证	有无HAPE
文献中分类	ATC分类				
降低肺动脉压药	主要对血管产生影响的二氢吡啶类钙通道阻滞药	硝苯地平	各类型的高血压及心绞痛		无
		西地那非	男性勃起功能障碍		无
	勃起功能障碍用药类的泌尿系统药	他达拉非	男性勃起功能障碍		无
		氨茶碱	支气管哮喘、喘息型支气管炎、阻塞性肺气肿、心源性哮喘		无
	其他类阻塞性气管病系统用药	波生坦	世界卫生组织Ⅲ期和Ⅳ期的原发性肺动脉高压、硬皮病引起的肺动脉高压		无
	其他类抗高血压药	纳洛酮	麻醉后苏醒、逆转阿片类所致的呼吸抑制、解救乙醇中毒、诊断急性阿片类药物中毒		无
	解毒剂	伊洛前列素	中、重度原发性肺动脉高压		无
	非肝素类血小板聚集抑制剂	酚妥拉明	男性勃起功能障碍		无
	咪唑衍生物类外周血管扩张药	注射剂	诊断嗜铬细胞瘤、左心室衰竭、治疗去甲肾上腺素给药外溢		无
	利尿药	碳酸酐酶抑制剂类抗青光眼药和缩瞳药	乙酰唑胺	青光眼	
呋塞米			水肿性疾病包括充血性心力衰竭、肝硬化、肾疾病等、高血压、预防急性肾功能衰竭导致的肾血流灌注不足、高钾血症及高钙血症、稀释性低钠血症、抗利尿激素分泌过多症、急性药物中毒		无
糖皮质激素类药	盐肾上腺皮质激素类	地塞米松	过敏性与自身免疫性炎症性疾病、某些肾上腺皮质疾病诊断		无
		注射剂	过敏性与自身免疫性炎症性疾病、某些严重感染及中毒、恶性淋巴瘤的综合治疗		无
		氢化可的松	肾上腺皮质功能减退症的替代治疗、先天性肾上腺皮质增生症		无
		注射剂	抢救危重患者如中毒性感染、过敏性休克、严重的肾上腺皮质功能减退症、结缔组织病、严重的支气管哮喘等过敏性疾病、预防和治疗移植急性排斥		无
其他类药	非选择性β受体阻滞药	普萘洛尔	二级预防降低心肌梗死死亡率、高血压、劳力型心绞痛、心律失常、肥厚型疾病、配合α受体阻滞药用于嗜铬细胞瘤、控制甲亢心率过快		无
		N	重组人脑利钠肽	心力衰竭	
	血管紧张素Ⅱ拮抗药	厄贝沙坦	高血压		无
	肝病治疗药	左旋精氨酸	肝性脑病		无

备注:ATC分类:药品的解剖学、治疗学及化学分类系统(ATC)分类,是WHO对药品的官方分类系统;N:未查见;* :适应证来源于药品说明书,不同厂家药物可能存在差异

Notes: ATC classification: Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification, which is the WHO's official classification system for pharmaceuticals; N: not found; *: the indications are from the drug package inserts, and different manufacturers may differ

3 讨论

3.1 超适应证用药与超说明书用药

本文探讨的超适应证用药为超说明书用药中的一种类型。药品说明书是药品生产企业提供,并经国家药品监管部门批准后,用来指导患者合理使用的技术性资料及申请注册时必备的资料,承担着保护患者用药安全的法律使命^[19]。目前定义的超说明书用药,又称“药品说明书外用法”“药品未注册用法”,是指药品使用的适应证、剂量、疗程、途径或人群等未在药品监督管理部门批准的药品说明书记载范围内的用法^[20],故超适应证使用

药品属于超说明书用药。

3.2 超说明书用药管理的国内外情况

目前全球已有7个国家^[21]对超说明书用药进行相关立法,分别为美国、意大利、德国、新西兰、荷兰、印度和日本。仅印度明令禁止超说明书用药,其余国家从法律或规范等层面接受超说明书用药。同时在美国,FDA已批准药物中有21%存在超说明书用药情况^[22]。而我国相关政府部门先后制订了《中华人民共和国药品管理法》《医疗机构药事管理规定》《处方管理办法》《药品不良反应报告和监测管理办法》等多部规范药品使用的法

规,但迄今尚无法律法规明确对“超说明书用药”这一行为进行规定^[23-24],且《中华人民共和国侵权责任法》《中华人民共和国执业医师法》《中华人民共和国药品管理法》中涉及的相关条款原则上都不支持超说明书用药。直至2015年中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组发布《超说明书用药专家共识》^[20]才指出,超说明书用药必须有充分的文献报道、循证医学研究结果等证据支持。有调研报告^[25]纳入我国1 163家医院,收集到涉及405种药品的756例超药品说明书用法。其中71.88%的医院允许超说明书用药,仅32.07%医院有超说明书用药管理规定。提示规范医院超说明书用药管理迫在眉睫。

3.3 建议

目前虽然尚无我国超说明书用药情况的大数据调查,但超说明书用药现象已经非常普遍^[25-27]。本研究以HAPE的治疗药物为例,文献报道的治疗药物几乎均存在超适应症用药。由于HAPE为高原地区特有疾病,高原地区又属于医疗水平相对落后地区,因而相关报道文献类型以综述和临床队列研究为主,缺乏大规模随机对照试验,故即使这些治疗药物疗效可能已得到医学实践的证实,仍然缺乏充分的循证医学研究^[28]。于是此类情况如同一把“双刃剑”,虽满足一些临床治疗需要,也带来诸多问题,如患者的安全隐患及医方的法律责任风险等。因此,在目前超说明书用药的法律法规暂时缺乏、超说明书用药规范不够完善的时候,卫生职能部门有必要加强对药品说明书的规范化管理,加强对药品生产企业的监管;医疗机构有必要明确超说明书用药的操作流程,规范超说明书用药行为;医师与临床药师有必要推进循证医学的开展,严格把握药物治疗与试验的界限,强化药品使用知识培训避免超说明书用药危害或风险,完善患者知情告知流程,监测超说明书用药的相关不良反应^[29],最终既保障患者的安全,又保证合理用药,切实降低医疗执业和患者的用药风险。

参考文献

- [1] LUKS AM. Physiology in medicine: a physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses[J]. *J Appl Physiol*, 2015, 118(5): 509-519.
- [2] KORZENIEWSKI K, NITSCH-OSUCH A, GUZEK A, et al. High altitude pulmonary edema in mountain climbers[J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2015, 209(5): 33-38.
- [3] 汤恩杰,周其全,罗勇军.高原肺水肿的诊疗及预防研究进展[J]. *人民军医*, 2014, 57(2): 213-215.
- [4] 罗晓红,郭文静.高原肺水肿易感基因多态性研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2016, 37(1): 96-98.
- [5] 姜艳,王雷琛,王剑波.高原肺水肿发病机制及防治研究进展[J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(1): 139-145.
- [6] LUKS AM, MCINTOSH SE, GRISSOM CK, et al. Wilderness medical society practice guidelines for the prevention and treatment of acute altitude illness: 2014 update[J]. *Wilderness Environ Med*, 2014, 25(4): 4-14.
- [7] 张天泰,戴德哉.硝苯地平对大鼠肺动脉高压的治疗作用及其机制探讨[J]. *药学进展*, 2003, 27(4): 227-229.
- [8] 赵振,顾玉海,多杰.高原肺水肿的治疗研究进展[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(7): 468-470.
- [9] 李彦辉.临床急救中纳洛酮的有效应用[J]. *吉林医学*, 2009, 30(22): 2800-2801.
- [10] 马广全,蒋伟,曹同文,等.吸入伊洛前列素对初入海拔5200 m青年肺通气功能的影响[J]. *西北国防医学杂志*, 2011, 32(6): 443-444.
- [11] TABER RL. Protocols for the use of portable hyperbaric chamber for the treatment of high altitude disorders[J]. *J Wilderness Med*, 1990, 1(3): 181-192.
- [12] GRISSOM CK, ROACH RC, SARNQUIST FH, et al. Acetazolamide in the treatment of acute mountain sickness: clinical efficacy and effect on gas exchange[J]. *Ann Intern Med*, 1992, 116(6): 461-465.
- [13] 牟信兵,李素芝,高钰琪,等.高原肺水肿患者再缺氧损伤的观察[J]. *中华航空航天医学杂志*, 2003, 14(2): 110-112.
- [14] EIDE RP, ASPLUND CA. Altitude illness: update on prevention and treatment[J]. *Sideline Event Manage*, 2012, 11(3): 124-130.
- [15] 孙芳云,赵勤,袁东亚.高原肺水肿药物治疗机制研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2016, 30(10): 1088-1089.
- [16] 侯铜川.重组人脑利钠肽在治疗高原肺水肿中的应用[J]. *西南军医*, 2009, 11(1): 124.
- [17] 陈礴,张素琴.厄贝沙坦治疗高原肺水肿疗效观察[J]. *临床荟萃*, 2008, 23(7): 509-510.
- [18] 朱永安,张西洲,哈振德,等.左旋精氨酸治疗高原肺水肿患者血流动力学观察[J]. *中国急救医学*, 2002, 22(4): 217-218.
- [19] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[S]. 2006-06-01.
- [20] 中国药理学学会治疗药物监测研究专业委员会药品风险管理学组.超说明书用药专家共识[J]. *药物不良反应杂志*, 2015, 17(2): 101-103.
- [21] 张伶俐,李幼平,曾力楠,等.15国超说明书用药政策的循证评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(4): 426-435.
- [22] RADLEY DC, FINKELSTEIN SN, STAFFORD RS. Off-label prescribing among office-based physicians[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(9): 1021-1026.
- [23] 唐蕾,韦炳华,何秋毅,等.超说明书用药的现状及其法律风险[J]. *中国药房*, 2014, 25(45): 4225-4228.
- [24] 邓斌,韦炳华,洪晓丹,等.超说明书用药与司法评判冲突的现状与对策[J]. *中国药房*, 2017, 28(28): 3892-3895.
- [25] 韩毅音,徐蓓,梅升辉,等.中国医院超说明书用药调查与对策研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(8): 756-758.
- [26] 张波,赵彬,张钰宣,等.我院“药品说明书之外的用法”现状调查和探讨[J]. *实用药物与临床*, 2014, 17(5): 661-665.
- [27] 姜德春,元华龙.儿科超说明书用药的研究现状与进展[J]. *儿科药理学杂志*, 2013, 19(4): 53-56.
- [28] 曾宪涛,崔一民,冯佳佳,等.制订/修订《超说明书用药循证评价》的基本方法与程序[J]. *中国研究型医院*, 2017, 4(5): 35-39.
- [29] 朱安祥,汪涛.超说明书用药的风险及其防范[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2016, 16(1): 126-128.

(收稿日期:2017-12-11 修回日期:2018-03-01)
(编辑:余庆华)