

骨科临床药师参与药物临床治疗 1 701 例次分析

张威¹, 宋霞², 关尚为³, 李静¹, 毛璐¹, 邢颖¹, 杨媛¹, 曹宇¹, 甄健存^{1*}

(1. 北京积水潭医院, 北京 100035; 2. 兰州大学第二医院, 兰州 730000; 3. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 哈尔滨 150081)

【摘要】目的: 对临床药师工作记录进行分析总结, 进一步提升药学服务质量。**方法:** 搜集北京积水潭医院在2014年8月—2015年8月ICU、脊柱、矫形、创伤手外、小儿骨、骨肿瘤7个科室临床药师工作记录, 对干预问题类型、涉及药物种类、主要病原菌分布等进行统计分析。**结果:** 在骨科临床药师干预问题中用药选择居多, 其次是药物的用法用量; 涉及药物种类主要是抗菌药物, 其他包括消化系统药物、血液系统药物等, 小儿骨科及骨肿瘤咨询问题比例相对较大; 抗菌药物干预问题类型基本与总体分类趋势一致。

【关键词】 骨科; 临床药师; 工作记录; 药学服务

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)06-0054-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.014

A retrospective analysis of 1701 cases of orthopedic clinical pharmacists involved in clinical drug treatment

ZHANG Wei¹, SONG Xia², GUAN Shang-Wei³, LI Jing¹, MAO Lu¹, XING Ying¹, YANG Yuan¹, CAO Yu¹, ZHEN Jian-Cun^{1*}

(1. Beijing Jishuitan Hospital, Beijing 100035; 2. Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000; 3. The Affiliated Tumor Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150081)

【Abstract】 Objective: To analyze and summarize working records of clinical pharmacists, and further improve the quality of pharmaceutical service. **Methods :** Work records of clinical pharmacists in seven departments (ICU, Spine, Orthopedic, Traumatology Hand surgery, Pediatric orthopaedic and Bone tumor) were collected from August 2014 to August 2015 to conduct a statistical analysis on types of interventions and involved drug as well as pathogenic bacteria distribution etc. **Results:** The main question type that clinical pharmacists interposed was the selection of clinical drugs, followed by the usage of drugs. Types of involved drugs were mainly antimicrobial agents, and the others included the digestive system drug, blood system drug and so on. Pediatric orthopaedic and Bone tumor accounted for a large proportion respectively. Intervention of question types of antibacterial drugs was basically similar to the general trend of classification. The etiology results of ICU and bone tumor department were mostly gram negative bacteria, and constituent ratios of two types of bacteria were similar in hand surgery, and the other four departments were mainly gram positive bacteria; Overall, the proportion of anaerobic bacteria and fungi was low. **Conclusion:** The retrospective analysis of working records of clinical pharmacists pinpointed the needs of pharmacist participating in clinical pharmaceutical service.

【Keywords】 orthopedic clinical pharmacists; working record; pharmaceutical service

依据2011年1月原卫生部公布的《医疗机构药事管理规定》, 医院药学部门应开展以病人为中心, 以合理用药为核心的临床药学工作, 组织药师参加药学查房、临床药物治疗, 提供药学专业技术服务。积水潭医院是全国著名的骨科医院, 也是开展临床药学工作相对较早的医疗机构之一, 日常工作主要涉及各临床科室的用药方案选择与评估、治

疗药物监测、药学信息支持、开展用药教育等, 与多学科医疗团队一同为患者提供有效安全的药学支持。现主要将各骨科临床药师开展药学服务的工作记录进行总结和分析, 以了解不同科室对药学服务的具体要求及临床药师在实践工作中发挥的作用, 了解开展药学咨询与信息支持工作对临床药师知识层次、专业能力的要求, 以及主要咨询问题分布,

[收稿日期] 2015-09-22

[作者简介] 张威, 女, 副主任药师, 研究方向: 临床药学。Tel: (010) 58516971, E-mail: zhangwei133@sina.com

[通讯作者] *甄健存, 女, 主任药师, 研究方向: 医院药学。Tel: (010) 58516003, E-mail: zhenjiancun@163.com

以便在实际工作中有的放矢,进一步提高药学服务质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

全部资料选自积水潭医院 2014 年 1 月—12 月临床药学室临床药师参与骨科药学查房的工作记录。

1.2 方法

采用回顾性分析方法,选择临床药学室临床药师 2014 年 8 月—2015 年 8 月分别在 ICU、脊柱、矫形、创伤、手外、小儿骨、骨肿瘤。开展药学服务的工作记录,对干预问题类型、涉及药物种类、主要病原菌分布等结果进行总结分析。

2 结果及讨论

2.1 干预问题类型

临床药师提供药学服务的主要干预问题类型见表 1。从表中可见,所有科室最需要临床药师给予支持的工作是临床用药选择。究其原因,主要在于外科患者常常需要手术治疗,术后对症支持(如止血、抗凝、镇痛等)、术后并发症处理(如应激性溃疡、肠梗阻等)大多依赖于药物控制,合理有效的药物应用是治疗成败的关键。需要临床药师运用扎实的药学基础知识、基本的临床知识以及良好的临床决策力,在临床科室常用药品中,综合考虑药物疗效、药理学、药代动力学、不良反应等特点,提供详细的治疗药物遴选与用药方案调整等方面建议。如一例骨肉瘤伴室性早搏(非持续性心动过速)

及轻度肝损伤患者采用甲氨蝶呤化疗期间抗心律失常药物的选择,综合考虑药物的临床疗效、相互作用(蛋白结合率、对 P450 酶系的影响等)、肝肾毒性以及治疗方案的影响(如碱化尿液对药物代谢的影响)等多方面因素,临床药师推荐选用 β 受体阻滞剂,并在化疗期间加强心电监护,有效控制了早搏且化疗方案未受到影响。

除临床用药选择之外,从表 1 中可知,临床药师在药品的用法用量方面也为临床提供了重要的药学技术支持。在临床实践中,药品如何使用以及选用何种剂量,需要密切关注时辰药理学和特殊人群用药等问题。如临床药师在实际工作中曾给予建议的以下问题:①骨肉瘤患者甲氨蝶呤化疗期间是否可以正常食用橙子、草莓等水果?临床药师通过查阅相关资料了解到水果对化疗药物本身无显著影响,并能够缓解化疗后恶心呕吐症状,因此建议患者食用。此外,临床药师在药学查房中曾遇到一患者用开水溶解地衣芽孢杆菌活菌胶囊的内容物,而后服用,临床药师对药物的剂型进行简单说明后,使患者了解到该药物既可整粒吞服,也可将内容物温水溶解后冲服,但溶解时水温不宜高于 40℃。同时,临床药师将此问题与病区护士沟通,以提高此类问题患者用药的依从性。因此,临床药师在关注病区患者服用药物方面,需要更多注意患者是否正确服用以及药物与饮食间的相互作用,为患者提供有效的用药教育。②面对不同的人群,临床药师进行的干预内容也有所不同。如针对临床护士的日常工作内容,临床药师更多在药物的溶媒量、输注时间、滴速、贮存等方面提供药学支持。如 1 g 万

表 1 临床药师参与药学干预问题分类.[例数(%)]

问题分类	ICU	脊柱	矫形	创伤	手外	小儿骨	骨肿瘤	总计
临床用药选择	107(65.64)	54(31.03)	123(53.95)	116(54.46)	218(56.04)	103(37.05)	88(34.11)	809(47.56)
用法用量	32(19.63)	41(23.56)	16(7.01)	59(27.69)	71(18.25)	92(33.09)	26(10.07)	337(19.81)
药学监护	5(3.07)	13(7.47)	21(9.21)	0(0.00)	3(0.77)	33(11.87)	36(13.95)	111(6.53)
用药疗程	5(3.07)	7(4.02)	26(11.4)	9(4.23)	41(10.54)	6(2.16)	5(1.94)	99(5.82)
药物不良反应	7(4.29)	8 (4.6)	4(1.75)	5(2.35)	11(2.83)	14(5.04)	36(13.95)	85(5.00)
药物相互作用	0(0.00)	10(5.74)	1(0.43)	3 (1.4)	6(1.54)	0(0.00)	2(0.77)	22(1.29)
医嘱错误	3(1.84)	13(7.47)	17(7.46)	0(0.00)	10(2.57)	1(0.36)	1(0.39)	45(2.65)
调剂问题	1(0.61)	6(3.45)	7(3.07)	16(7.51)	6(1.54)	2(0.72)	9(3.49)	47(2.76)
血药浓度监测	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	14(5.03)	16(6.2)	30(1.76)
用药教育	0(0.00)	2 (1.15)	12(5.26)	0(0.00)	5(1.28)	1(0.36)	2(0.78)	22(1.29)
其他	3(1.84)	20(11.49)	1(0.43)	5(2.35)	18(4.63)	12(4.32)	35(13.67)	94(5.53)
总例次	163(100)	174(100)	228(100)	213(100)	389(100)	278(100)	256(100)	1701(100)

古霉素溶于 250mL 生理盐水中必须持续滴注 1 h 以上。水合氯醛开瓶后可以存放多久, 在能够保证存放环境并防止污染的情况下, 原则上可以保存至有效期标注时间, 但需注意的是开盖时间长可能会出现因溶剂挥发而导致药物浓度升高, 发生用药过量的风险, 因而可在瓶身标注开瓶时间, 酌情存放。罂粟碱泵入问题, 罂粟碱的稳定性实验显示在 6 h 内是稳定的, 之后会有降解, 每次 30 mg q 6 h, 不可一次溶解多支。③此外, 对于特殊人群, 用药选择、治疗药物的更换、剂量调整、给药顺序评估、等方面尤其需要临床药师发挥专业所长, 给予安全有效的用药建议。如糖尿病患者术前如何补液, 按照正常情况下, 在液体中加用胰岛素中和葡萄糖, 两者比例为 1:4~6。一患者截肢术后严重感染, 肝昏迷、消化道穿孔, 肌酐 328 mol/L, 不可使用泰能, 需用美洛培南, 根据肌酐清除率调整用量为 0.5 g q12 h。

从表 1 还可以看出骨肿瘤科与小儿骨科的药物不良反应占临床药师参与药学干预问题的比重相比其他科室较高, 这与两个科室的疾病、人群、用药特点相关。骨肿瘤多为恶性肿瘤, 药物剂量强度比较大, 不良反应较多。此外截肢患者的给药剂量、药物代谢基因的影响、营养免疫状况等, 需要临床药师的特别关注。小儿骨科患者均属于特殊群体, 儿童脏器发育尚不成熟, 对药物具有较高的敏感性, 药物很容易因小儿肾功能低下, 药物蓄积造成药物不良反应, 其给药剂量要依据患儿体重、体表面积以及与成人用药量的缩小剂量后来确定。因此, 这两个科室的临床药师需要就科室特点和常见不良反应发

生情况予以归纳总结, 从而为减少不良反应的发生提供更多用药建议。

药物相互作用所占临床药师参与药学干预问题的比重不大, 但却是用药过程中最容易忽视的部分, 而药师对特殊人群以及用药品种较多的患者进行的用药方案评估与监测, 在监测过程中关注药物疗效与安全性, 发挥着排除可能潜在不良事件的作用。如 1 例老年类风湿性关节炎患者行关节置换术后 2 天出现呕血、脓性血便, 临床诊断为应激性溃疡, 即刻转入重症监护室, 予以胃肠减压、奥美拉唑 40 mg qd、血凝酶 1u bid 治疗, 用药 3 d 后临床症状得以缓解。然患者近来嗜睡明显, 药师通过与患者沟通得知其既往服用劳拉西泮 4 mg qn 控制失眠, 此次入院后习惯性自行服用此药, 药师分析奥美拉唑与劳拉西泮均通过肝脏代谢, 奥美拉唑系苯并咪唑衍生物, 对肝药酶 P450 有抑制作用, 两药合用时, 可延长劳拉西泮的清除^[1], 因此患者嗜睡的不良反应疑与两药相互作用有关, 患者目前出血并未完全控制, 药师建议改用对肝药酶影响相对较弱的泮托拉唑 40 mg qd 治疗, 后不良反应消失。

2.2 涉及药物种类

各科室临床药师干预药品品种最多的是抗菌药物, 见表 2, 这也反映出抗菌药物的使用变化较多, 是临床需要药师协助的主要治疗药物。积水潭医院就诊患者多属于疑难危重者多, 手术频繁、伴随疾病多、生活质量评分低, 感染高危因素混杂, 并且复杂骨科手术伴有在骨骼受损处植入异物, 如骨水泥、钢板、骨髓针等, 手术时间通常较长^[2], 因此

表 2 临床药师药学干预中涉及的药物种类 . [例数 (%)]

药理分类	ICU	脊柱	矫形	创伤	手外	小儿骨	骨肿瘤	总计
抗菌药物	123(75.46)	68(39.08)	177(77.63)	165(77.46)	281(72.24)	63(22.66)	96(37.21)	973(60.96)
抗肿瘤药物	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.47)	0(0.00)	96(34.53)	40(23.26)	137(8.58)
镇痛药	3(1.84)	19(10.92)	3(1.32)	11(5.17)	18(4.62)	14(5.04)	10(3.88)	78(4.89)
消化系统药物	20(12.26)	17(9.76)	9(3.96)	4(1.88)	21(5.38)	35(12.6)	12(4.65)	118(7.39)
血液系统药物	6(3.68)	18(10.34)	6(2.63)	2(0.94)	21(5.4)	19(6.84)	15(5.82)	87(5.45)
心血管系统药物	3(1.84)	4(2.3)	4(1.76)	10(4.7)	1(0.26)	5(1.8)	6(2.33)	33(2.07)
神经系统药物	4(2.46)	19(10.91)	2(0.88)	2(0.94)	9(2.31)	12(4.32)	3(1.17)	51(3.19)
免疫系统药物	1(0.61)	7(4.02)	3(1.32)	3(1.41)	4(1.03)	6(2.16)	6(2.33)	30(1.90)
呼吸系统用药	0(0.00)	7(3.45)	2(0.88)	1(0.47)	3(0.77)	3(1.08)	1(0.39)	17(1.07)
内分泌系统药物	0(0.00)	5(2.86)	2(0.88)	1(0.47)	2(0.51)	0(0.00)	5(1.94)	15(0.94)
水电解质酸碱平衡药	1(0.61)	10(5.74)	5(2.19)	3(1.41)	15(3.86)	3(1.08)	1(0.39)	38(2.38)
其他	1(0.61)	5(2.86)	3(1.32)	3(1.41)	2(0.51)	1(0.36)	4(1.56)	19(1.19)
总计	162(99.37)	179(102.24)	216(94.37)	109(96.73)	37 796.89	257(92.47)	159(84.93)	1 596(100)

围手术期抗感染预防或者治疗就显得尤为重要。这就要求在骨科工作的临床药师必须具备过硬的抗感染知识,无论在感染诊断如伤口感染、药物热、肿瘤热的鉴别,抗感染方式的选择如清创、局部冲洗、药物治疗、病原菌的分析,还是抗菌药物的选择方面,都做到客观有据,有效参与到抗菌药物合理使用的管理团队中。比如外伤患者伤口涂片见到革兰阳性粗大杆菌,在应用青霉素的同时,敞开伤口、扩创、高压氧治疗是防治气疽坏死的必要措施。多发性骨髓瘤患者 PICC 置管处发红,偶有疼痛,体温不高,怀疑为导管相关性感染,予以头孢呋辛治疗 5 d 后置管处分泌物结果回报粪肠球菌、枯草芽孢杆菌,此时置管处红肿已消失,在临床医生对此进行咨询时,药师怀疑细菌为感染可能性大,建议继续目前治疗,患者治愈出院。

抗肿瘤药物应用基本集中于骨肿瘤及小儿骨科,肿瘤科临床药师除了关注药物的赋形剂、配制浓度、溶媒、给药顺序、成品的稳定性及药物外渗或者医患暴露的处置外,还需掌握特殊患者化疗方案的选择。如骨肉瘤伴有乙型肝炎患者的化疗药物选择,必须考虑乙肝病毒再激活的风险,化疗药物体内的药动学过程,衡量化疗风险与获益。4 岁尤文氏肉瘤患儿对细胞毒药物敏感性高,通常不能选择成人常规的 IE+VAC 方案,其单药治疗的安全性更高。此外,一个完整的化疗方案的制定及实施包括化疗药物及各种辅助支持药物的应用,包括止吐、保肝、抗凝、保护心肌、镇痛、营养、骨髓生长因子支持等。有研究^[3]显示 30.5% 的肿瘤患者存在营养不良及体重减轻,其中 60% 的骨肉瘤患者存在营养风险。而是否所有的肿瘤患者都需要免疫调节剂,如胸腺五肽、康莱特的支持,目前尚无指南或者共识可参考,仍需要药师在工作中摸索探讨。

消化系统药物在 ICU、小儿骨科、脊柱科的比重接近或大于 10%,主要涉及品种为质子泵抑制剂、止吐药、保肝药。在骨科领域,脊髓损伤、人工关节置换术后、脊柱手术和严重的骨盆骨折后,常伴有应激性溃疡(SU)的发生,质子泵抑制剂是治疗 SU 的主要药物,可有效的控制胃内 pH。质子泵抑制剂多经过 P450 系统(主要是 CYP2C19 与 CYP3C4)代谢,与多种药物存在相互作用,其中雷贝拉唑与泮托拉唑对肝药酶影响较其他药物小^[4]。止吐药可用于化疗药物和术后的恶心、呕吐预防,不同治疗目的剂量不同。如托烷司琼用于化疗药物

引起的恶心呕吐剂量为 $5\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$,联用 6 d,用于术后呕吐 $2\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。保肝药在临床应用普遍存在治疗过度或治疗不足的现象,2014 年我国最新出台了《肝脏炎症及其防治专家共识》及《肿瘤药物相关性肝损伤防治专家共识》,可做为参考。

血液系统药物包括抗凝药、细胞因子等,用以骨科术后患者或肿瘤患者的抗凝治疗及药物相关性骨髓抑制的支持,用药期间注意监测凝血指标、血象变化。用药教育在外科系统所占比例不大,可能与外科治疗特定的模式以及用药特点相关。

2.3 抗菌药物干预问题分类

抗菌药物干预问题分类见图 1,可以看出,各科室最关注的仍是临床用药选择与药物的用法用量,与表 1 趋势基本相同。其他问题如用药疗程,可结合相应的指南或者疾病恢复状态决定。抗菌药物的不良反应以骨肿瘤科患者居多,考虑与机体免疫状态、胃肠功能损伤、骨髓抑制等相关。如对 β -内酰胺类抗菌药物过敏的骨肿瘤患者围手术期应用克林霉素 1.2g bid 抗感染,多例患者出现过敏症状,表现为全身红疹、瘙痒,而药师咨询其他科室,未发现克林霉素过敏现象,考虑过敏现象与应用克林霉素以及肿瘤科患者的特殊疾病免疫状态有关,目前这一数据评价正在搜集整理当中。

2.4 病原学分布

骨科常见的感染有皮肤软组织感染、伤口感染、骨关节感染等见表 3。由表 3 可以看出,在多数科室的治疗决策中,药师参与较多的是予以用药选择建议,创伤科、手外科依据药敏结果选药比例较高,ICU 比例基本相平。

综合表 3 可见,ICU 与骨肿瘤科感染主要病原菌为革兰阴性菌,分析原因可能为:①疾病恶性程

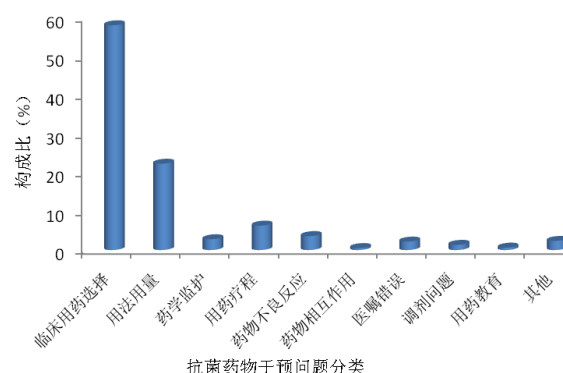


图 1 临床药师干预的抗菌药物问题分类

表3 临床药师药学干预中相关感染的病原学分布. [例数 (%)]

科室	经验性选药	药敏结果选药	病原学结果				
			G ⁻	G ⁺	厌氧菌	真菌	总计
ICU	38 (53.52)	33 (46.48)	24 (33.8)	11 (15.49)	4 (5.63)	2	41 (12.42)
脊柱	22 (84.61)	4 (15.39)	2 (7.69)	3 (11.54)	0 (0.00)	0 (0.00)	5 (1.52)
矫形	69 (61.06)	44 (38.94)	7 (6.19)	33 (29.20)	0 (0.00)	3 (2.65)	43 (13.03)
创伤	30 (33.33)	60 (66.67)	22 (24.44)	40 (44.44)	0 (0.00)	1 (1.11)	63 (19.09)
手外	41 (25.31)	121 (74.69)	72 (44.44)	60 (37.04)	13 (8.02)	2 (1.23)	147 (44.55)
小儿骨	24 (66.67)	12 (33.33)	2 (5.55)	9 (25.00)	1 (2.78)	0 (0.00)	12 (2.64)
骨肿瘤	48 (71.64)	19 (28.36)	12 (17.91)	7 (10.45)	0 (0.00)	0 (0.00)	19 (5.76)
总计	272 (48.14)	293 (51.86)	141 (24.95)	163 (28.85)	18 (3.19)	8 (1.42)	330 (100)

度高,免疫力低下,机体长时间处于应激状态,营养风险高,住院周期延长,院内感染的易感性增加;②手术范围大,拔管时间长;③既往长程预防或治疗性使用广谱抗生素,助长了阴性菌或者耐药菌的滋生。其中最常见的依次为铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、嗜麦芽窄食单胞菌,与2014年CHINET细菌耐药监测^[5]分离的院内感染常见阴性菌结果基本相符。对于此类细菌的治疗,碳青霉烯类仍是抗菌效能最强的一类抗生素,其次作用较好的是 β -内酰胺类酶抑制剂(如哌拉西林舒巴坦、头孢哌酮舒巴坦)、头孢吡肟以及氟喹诺酮类药物莫西沙星、左氧氟沙星等。ICU患者常常会遇到混合菌感染的情况,治疗相对棘手。如一患者在住院的不同时间培养出4种细菌:血培养为肺炎克雷伯菌+鲍曼不动杆菌、分泌物培养为大肠埃希菌+鲍曼不动杆菌、痰培养为嗜麦芽窄食单胞菌,药师结合其临床症状其细菌的致病性能,排除污染可能性,最终推荐选择亚胺培南西司他丁钠联合复方新诺明治疗,配合清创手术,20 d后成功降级为头孢哌酮舒巴坦,患者病情好转。脊柱科手术多为I类切口,一旦发生感染,将会造成不可逆的损害,因此抗生素应用以围手术期预防为主,主要为革兰阳性菌。矫形科患者多属于关节置换术后感染,革兰阳性菌多见,可能存在假体松动、窦道形成、关节液异常等情况,需要二期修翻处理,由于长期应用抗生素,其真菌感染的发生率较其他手术相对高。手外科革兰阳性菌与阴性菌的分布相差不大,创伤科患者多为挫伤、撕裂伤、挤压伤等,伤口不清洁,感染率高,及时行伤口涂片与清创是其常规治疗措施,且阳性菌居多。小儿骨科患者年龄小、取样困难,培养结果的阳性率

本身低,其致病菌也主要见革兰阳性菌。总体而言,7个科室阳性菌感染率略高于阴性菌。提示药师在此类患者的感染控制上,依据《抗菌药物临床应用指导原则》以及科室常见感染类别,首先考虑向临床推荐选择可以覆盖阳性菌的抗生素。厌氧菌比例较低,真菌所占比例最小,根据临床情况选择用药。

3 小结

全面的临床药师工作记录是药师在药学服务过程中的工作积累,虽然存在主观因素的影响,但在一定程度上反映临床的需求、药师的工作切入点、工作现状等,并为今后更好的开展临床药学工作提供借鉴。药物是药师工作的本职核心,药师应该熟悉药物的理化性质、药代动力学、不良反应、相互作用等多方面的专业知识,综合掌握典型的临床诊断、微生物、检验等多方面知识,为临床合理用药的实施保驾护航。

【参考文献】

- [1] Jones H M, Hallifax D, Houston J B. Quantitative prediction of the in vivo inhibition of diazepam metabolism by omeprazole using rat liver microsomes and hepatocytes[J]. Drug Metab Dispos, 2004, 32(5):572-580.
- [2] 吴敬美.骨科患者手术部位感染危险因素分析及预防[J].齐鲁护理杂志, 2014, 20(12):46-48.
- [3] Cai S P, Ji J. The impact of nutrition status, nutrition risk, and nutrition treatment on clinical outcome of 2248 hospitalized cancer patients: a multi-center, prospective cohort study in Chinese teaching hospitals[J]. nutrition and cancer, 2013, 65(1):62-70.
- [4] Henning B, Frank D, Andre W. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump Inhibitors[J]. Drug safety, 2006, 29(9):769-784.
- [5] 胡付品,朱德妹,汪复,等.2014年中国CHINET细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志, 2015, 15(5):401-410.