

# 11962 例氟喹诺酮类药物不良反应报告分析及肝损害风险信号挖掘

贾王平<sup>1,2</sup>, 郭代红<sup>1\*</sup>, 杨鸿溢<sup>1</sup>, 刘思源<sup>1</sup>, 寇炜<sup>1</sup>, 庞宁<sup>1</sup>

(1. 中国人民解放军总医院 解放军 ADR 监测中心, 北京 100853; 2. 陆军军医大学士官学校 药理学教研室, 石家庄 050081)

**【摘要】目的:** 了解氟喹诺酮类药物 (fluoroquinolones, FQN) 相关药品不良反应/不良事件 (adverse drug reactions/adverse drug events, ADR/ADE) 发生的情况和特点, 挖掘其引起药物性肝损害 (drug-induced liver injury, DILI) 的风险信号, 为临床用药提供参考。**方法:** 采用回顾性分析的方法, 调取解放军 ADR 数据库中 FQN 相关 ADR 报告, 对患者的年龄、性别、怀疑药品、累及系统/器官损害、ADR/ADE 表现、关联性评价及转归情况等进行统计分析。运用不同数据挖掘方法, 获取 FQN 相关 DILI 的风险信号。**结果:** 研究共纳入 2008—2018 年期间 FQN 相关的有效 ADR 报告 11 962 例, 男女比例为 1.05 : 1, 引发 ADR/ADE 频次最高的前 5 种药品分别为左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星、环丙沙星和依诺沙星, 药品品种和转归情况在男性与女性患者中分布一致。莫西沙星涉及的 DILI 报告最多, 且在 4 种信号挖掘方法中均生成阳性信号。**结论:** FQN 相关 ADR/ADE 的发生是否具有性别差异, 有待进一步研究。莫西沙星与 DILI 的发生高度相关, 在临床应用中, 应针对性强化警戒意识并予以防范。

**【关键词】** 氟喹诺酮类药物; 药品不良反应; 数据挖掘; 药物性肝损害

**【中图分类号】** R978.19; R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2019)07-0034-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2019.07.009

## Analysis of 11962 cases of fluoroquinolones-related adverse reactions and detection of risk signals of drug-induced liver injury

JIA Wang-ping<sup>1,2</sup>, GUO Dai-hong<sup>1\*</sup>, YANG Hong-yi<sup>1</sup>, LIU Si-yuan<sup>1</sup>, KOU Wei<sup>1</sup>, PANG Ning<sup>1</sup>

(1. Center for ADR Monitoring, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China; 2. Pharmacology Department, School of Non-commissioned Officer, Army Medical University, Shijiazhuang 050081, China)

**【Abstract】 Objective:** The condition and characteristics of fluoroquinolones (FQN)-related adverse drug reactions/adverse drug events (ADR/ADE) were investigated and risk signals of FQN related drug-induced liver injury (DILI) were detected to provide references for clinical medicine. **Methods:** The cases of FQN-related ADR/ADE were collected from the database of PLA ADR Monitoring Center from 2008 to 2018 and then patients' information, suspicious drugs, clinical manifestations, the causality assessment and outcome were analyzed retrospectively. The risk signals of FQN-related DILI were assessed by different kinds of data mining methods. **Results:** A total of 11 962 reports from 2008 to 2018 were analyzed, among which the ratio of males and females was 1.05 : 1. The top five FQN inducing ADR/ADE were levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, ciprofloxacin and enoxacin. The distribution of drug varieties and ADR/ADE outcomes were consistent between male and female patients. Moxifloxacin generated ADR/ADE positive signals in all 4 kinds of mining methods. **Conclusion:** Whether there is a gender difference in the occurrence of FQN-related ADR/ADE remains to be further studied. Moxifloxacin is highly correlated with the occurrence of DILI. The awareness of pharmacovigilance should be strengthened in the clinic and some measures should be taken to guard patients against ADR/ADE.

**【Key words】** fluoroquinolones; adverse drug reactions; data mining; drug-induced liver injury

氟喹诺酮类药物 (fluoroquinolones, FQN) 属于第 3 代和第 4 代的喹诺酮类药物, 是临床应用广泛的抗感染药。例如左氧氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、莫西沙星等抗感染药均属于 FQN。由

[收稿日期] 2019-03-01

[基金项目] 2014 年全军后勤科研重点项目 (BWS14R039); 2017 年军事医学创新专项 (17CXZ010); 国家自然科学基金面上项目 (81773825)

[作者简介] 贾王平, 男, 博士, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)66939673; E-mail: 18519196066@163.com

[通信作者] \*郭代红, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学与药物警戒; Tel: (010)66939673; E-mail: guodh301@163.com

于 FQN 的药品不良反应 (adverse drug reactions, ADR) 报道逐渐增多, 引起了欧盟、美国、加拿大、中国等各国药监部门的重视。原国家食品药品监督管理局 (China Food and Drug Administration, CFDA) 公布的 2015—2017 年《药品不良反应监测年度报告》连续 3 年显示, 抗感染药物的药品不良反应/不良事件 (adverse drug reactions/adverse drug events, ADR/ADE) 数量排名第 2 位的药品类别是喹诺酮类, 排名第 1 位的品种为左氧氟沙星; 根据 Shen 等<sup>[1]</sup>大规模的药物性肝损害 (drug-induced liver injury, DILI) 流行病学研究, 我国普通人群中每年 DILI 的发生率至少为 23.80/10 万人, 其中 6.08% 由抗感染药物引起, 已成为不容忽视的问题。本研究拟通过对解放军 ADR 监测中心收集的 11 962 例 FQN 相关 ADR 报告进行回顾性分析, 从性别角度, 分别描述 FQN 相关 ADR/ADE 发生的情况, 总结其发生的临床特征; 并且运用比值失衡测量法对 FQN 相关 DILI 进行风险信号挖掘, 为 FQN 的安全应用提供参考依据。本研究以患者匿名的方式进行回顾性分析, 已通过解放军总医院伦理委员会的批准 (批件号: S2017-141-01 号)。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2008—2018 年解放军 ADR 监测中心数据库中所有 FQN 相关的 12 820 例 ADR 报告, 并进行筛选。纳入标准: ①第一怀疑药品为 FQN; ②药品名称、ADR/ADE 名称、性别等相关信息清晰明确; ③关联性评价为肯定、很可能或可能。排除标准: 对中心关联性评价结果是可能无关、无法评价的报告和重复报告予以排除。

### 1.2 方法

**1.2.1 观察指标** 患者年龄、性别、怀疑药品、累及系统/器官损害、ADR/ADE 表现、关联性评价及转归情况等。

**1.2.2 判定标准** 依据《新编药理学》(第 18 版)、《中华人民共和国药典: 临床用药须知》(2010 版)、《药品不良反应术语使用指南》<sup>[2]</sup> 的首选术语 (PT) 对药品名称和 ADR/ADE 名称进行规范化整理。同一品种药品不同厂家、不同剂型的计为 1 个品种; 对 ADR/ADE 表现、累及的系统/器官

进行分类时, 当同一报告累及多个系统/器官、涉及多个 ADR/ADE 表现时, 分别计算频次。因此当同一报告涉及多个 ADR/ADE 表现、累及多个系统/器官时, 其频次可大于报告数。

**1.2.3 风险信号挖掘** 对导致 DILI 的 FQN 分别进行风险信号挖掘。以其中一种 FQN 为目标药物, 其他 FQN 为非目标药物。当一份报告涉及多种 ADR/ADE 时, 按照药物 ADR/ADE 组合对其进行拆分, 将肝损害相关报告纳入肝损害组, 其他报告纳入非肝损害组。按 ADR 信号检测四格表对数据进行整理, 其中, A 为目标药物发生目标 ADR/ADE 的报告数; B 为目标药物发生其他 ADR/ADE 的报告数; C 为其他药物发生目标 ADR/ADE 的报告数; D 为其他药物发生其他 ADR/ADE 的报告数。采用比值失衡测量法对 FQN 相关 DILI 风险信号进行检测。

比值失衡测量法主要数据挖掘方法有 4 种, 分别是比例报告比法<sup>[3]</sup> (proportional reporting ratio, PRR)、报告比值比法<sup>[4]</sup> (reporting odd ratio, ROR)、英国药品和保健产品管理局 (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) 的综合标准法<sup>[5]</sup> 和贝叶斯可信区间递进神经网络法<sup>[6]</sup> (Bayesian confidence propagation neural network, BCPNN), 判断是否生成风险信号的标准分别为  $PRR-1.96SE > 1$ 、 $ROR-1.96SE > 1$ 、( $PRR \geq 2$ ,  $A \geq 3$ ,  $\chi^2 \geq 4$ ) 和  $IC-2SD > 0$ 。如果某一种药物生成了 1 个 DILI 风险信号, 就可说明该药物与其他 FQN 相比和 DILI 的关联强度更高, 临床用药时应引起足够重视。

### 1.3 统计分析

采用 Excel 2016 软件进行数据整理与统计分析, 计数资料描述用频数 (构成比) 表示。参照相应的计算公式<sup>[7]</sup>, 计算 ROR (95% CI)、PRR (95% CI)、 $\chi^2$  (MHRA 法) 和 IC (IC-2SD)。利用 SPSS 24.0 统计学软件, 采用  $\chi^2$  检验分析组间差异性, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

根据纳入与排除标准, 研究最终纳入 11 962 例 ADR 报告, 来自 135 家医疗机构。不同性别和年龄

表 1 不同性别、年龄患者不良反应发生情况[ $n(\%)$ ]

年龄(岁)	一般 ADR		严重 ADR		合计	
	男性	女性	男性	女性	男性	女性
0~18	119(2.0)	88(1.6)	3(1.3)	2(1.1)	122(2.0)	90(1.5)
19~44	2286(38.8)	2391(42.3)	58(24.5)	69(37.5)	2344(38.2)	2460(42.2)
45~64	1669(28.3)	1808(32.0)	72(30.4)	61(33.2)	1741(28.4)	1869(32.1)
≥65	1820(30.9)	1360(24.1)	104(43.9)	52(28.3)	1924(31.4)	1412(24.2)
合计	5894(100.0)	5647(100.0)	237(100.0)	184(100.0)	6131(100.0)	5831(100.0)

患者 ADR 报告、一般 ADR 报告、严重 ADR 报告数详见表 1。在 3 类报告中,不同性别患者在 19~64 岁与 ≥65 岁这 2 个年龄段的差异均具有统计学意义(ADR 报告:  $\chi^2 = 79.58$ ,  $P < 0.001$ ; 一般 ADR 报告:  $\chi^2 = 69.75$ ,  $P < 0.001$ ; 严重 ADR 报告:  $\chi^2 = 11.00$ ,  $P = 0.001$ )。

## 2.2 涉及的药物品种

11 962 例 FQN 相关 ADR 报告中第一怀疑药品共涉及 16 种 FQN, 详见表 2。引起 ADR/ADE 例数排序前 5 位的药品在男性与女性患者中分布一致, 分别为左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星、环丙沙星、依诺沙星, 共占总报告例数的 94.18%。

表 2 不同性别患者发生不良反应涉及的药物[ $n(\%)$ ]

药物名称	男性	女性	合计
左氧氟沙星	2982(24.93)	2778(23.22)	5774(48.27)
莫西沙星	1360(11.37)	1232(10.30)	2592(21.67)
加替沙星	760(6.35)	837(7.00)	1604(13.41)
环丙沙星	499(4.17)	394(3.29)	896(7.49)
依诺沙星	189(1.58)	211(1.76)	400(3.34)
诺氟沙星	92(0.77)	81(0.68)	173(1.45)
氟罗沙星	76(0.64)	95(0.79)	171(1.43)
帕珠沙星	70(0.59)	68(0.57)	138(1.15)
洛美沙星	52(0.43)	66(0.55)	118(0.99)
氧氟沙星	20(0.17)	25(0.21)	45(0.38)
芦氟沙星	14(0.12)	13(0.11)	28(0.23)
司帕沙星	7(0.06)	19(0.16)	27(0.23)
安妥沙星	5(0.04)	6(0.05)	11(0.09)
培氟沙星	4(0.03)	1(0.01)	5(0.04)
妥舒沙星	1(0.01)	4(0.03)	5(0.04)
托氟沙星	0(0.00)	1(0.01)	1(0.01)
合计	6131(51.25)	5831(48.75)	11 962(100.00)

## 2.3 累及系统/器官(疾病)及 ADR/ADE 主要临床表现

11 962 例 FQN 相关 ADR 报告中累及多个系统/器官(疾病), 共 16 988 频次, 详见表 3。FQN 相关 ADR/ADE 主要累及的系统为皮肤及皮肤附件疾病; 其次为血管, 出血及凝血疾病; 然后为胃肠疾病。主要的 ADR/ADE 表现共 18 797 频次, ADR 报告中男女排名前 10 种 ADR/ADE 表现详见表 4。严重 ADR 报告中男女排名前 10 种 ADR/ADE 表现详见表 5。

表 3 不同性别患者发生不良反应累及的系统/器官(疾病)[ $n(\%)$ ]

累及系统/器官(疾病)	男性	女性	合计
胃肠疾病	1040(6.12)	1484(8.74)	2524(14.86)
皮肤及皮肤附件疾病	2699(15.89)	2453(14.44)	5152(30.33)
全身整体疾病	523(3.08)	577(3.40)	1100(6.48)
神经系统疾病	633(3.73)	798(4.70)	1431(8.42)
血管, 出血及凝血疾病	1427(8.40)	1128(6.64)	2555(15.04)
心血管疾病	243(1.43)	401(2.36)	644(3.79)
精神疾病	338(1.99)	231(1.36)	569(3.35)
用药部位疾病	760(4.47)	712(4.19)	1472(8.66)
呼吸系统疾病	135(0.79)	143(0.84)	278(1.64)
肝胆疾病	185(1.09)	73(0.43)	258(1.52)
血液系统疾病	49(0.29)	38(0.22)	87(0.51)
尿路疾病	53(0.31)	48(0.28)	101(0.59)
代谢及营养疾病	29(0.17)	29(0.17)	58(0.34)
免疫疾病及感染	184(1.08)	217(1.28)	401(2.36)
肌肉骨骼疾病	40(0.24)	27(0.16)	67(0.39)
视觉疾病	132(0.78)	99(0.58)	231(1.36)
听觉, 前庭及特殊感官疾病	22(0.13)	23(0.14)	45(0.26)
生殖系统疾病	1(0.01)	1(0.01)	2(0.01)
肿瘤	7(0.04)	6(0.04)	13(0.08)
合计	8500(50.04)	8488(49.96)	16 988(100.00)

表4 不同性别患者发生的不良反应表现排名前10位情况(例数)

序号	男性	女性
1	瘙痒(1738)	皮疹(1627)
2	皮疹(1652)	瘙痒(1543)
3	静脉炎(1245)	恶心(1082)
4	恶心(711)	静脉炎(983)
5	头晕(394)	呕吐(640)
6	呕吐(377)	头晕(562)
7	心悸(189)	心悸(325)
8	胸痛(187)	胸痛(256)
9	潮红(128)	注射部位疼痛(152)
10	注射部位疼痛(120)	过敏样反应(148)

表5 不同性别患者发生严重的不良反应表现排名前10位情况(例数)

序号	男性	女性
1	肝功能异常(32)	过敏性休克(27)
2	过敏性休克(25)	过敏样反应(25)
3	皮疹(21)	肝功能异常(17)
4	癫痫(19)	皮疹(14)
5	过敏样反应(18)	头晕(7)
6	意识障碍(11)	呼吸困难(7)
7	谵妄(9)	焦虑(6)
8	呼吸困难(9)	瘙痒(5)
9	肾功能异常(8)	晕厥(5)
10	高热(6)	谵妄(5)

## 2.4 关联性评价和转归

11 962例报告的关联性评价结果,肯定460例(3.85%)、很可能7935例(66.33%)、可能3567例(29.82%)。有2例患者转归结果为死亡,其中一例是因为肝衰竭,另一例是因为过敏性休克,关联性评价均为可能,均与莫西沙星有关。转归情况详见表6。

## 2.5 肝损害信号挖掘

对11 962例FQN相关ADR报告按照药物ADR/ADE组合进行拆分,共拆分为18 797对药物ADR/ADE组合。其中肝损害相关组合为182例(0.97%),

涉及FQN共6种,其中出现频次最高的前3种药物分别为莫西沙星(96例)、左氧氟沙星(63例)、环丙沙星(13例),占有肝损害相关组合的94.51%。

采用4种数据挖掘方法对肝损害的风险信号进行挖掘,莫西沙星和洛美沙星分别生成了4个和2个阳性信号。发生例数在3例以上的药物-肝损害风险信号检测结果见表7。

表6 不同性别患者发生不良反应转归情况[n(%)]

转归结果	男性	女性	合计
痊愈	3213(26.86)	2809(23.48)	6022(50.34)
好转	2776(23.21)	2908(24.31)	5684(47.52)
未好转	99(0.83)	88(0.74)	187(1.56)
有后遗症	2(0.02)	2(0.02)	4(0.03)
死亡*	2(0.02)	0(0.00)	2(0.02)
不详	39(0.33)	24(0.20)	63(0.53)
合计	6131(51.25)	5831(48.75)	11 962(100.00)

注:\*84岁男性1例,莫西沙星疑似致肝衰竭,关联性评价为可能;78岁男性1例,莫西沙星疑似致过敏性休克,关联性评价为可能

## 3 讨论

### 3.1 FQN相关ADR/ADE与患者性别、年龄的关系

发生ADR、一般ADR、严重ADR的患者在19~64岁与≥65岁这2个年龄段的构成比存在统计学差异。在19~64岁年龄段内,女性患者的比例高于男性患者。有研究显示,ADR/ADE在女性患者中的发生率要高于男性,且女性本身就是ADR/ADE发生的危险因素之一<sup>[8]</sup>;但65岁以上的男性患者比例高于65岁以上的女性患者。所以使用FQN后ADR/ADE的发生是否具有性别差异,值得进一步研究。值得注意的是,由于可能会导致关节软骨损害,FQN说明书早已规定禁止未满18周岁的患者使用该类药物。但本研究中仍有212例未满18周岁患者使用FQN,提示临床医务人员应进一步规范使用该类药物。

表7 肝损害风险信号检测结果

药品名称	ROR(95%CI)	PRR(95%CI)	$\chi^2$ (MHRA法)	IC(IC-2SD)
左氧氟沙星(n=63)	0.58(0.43~0.79)	0.59(0.43~0.80)	11.59	-0.46(-0.82)
莫西沙星(n=96)	4.72(3.52~6.33)*	4.62(3.45~6.20)*	127.85*	1.41(1.11)*
加替沙星(n=4)	0.12(0.04~0.32)	0.12(0.05~0.33)	24.05	-2.56(-3.86)
环丙沙星(n=13)	0.89(0.50~1.56)	0.89(0.50~1.56)	0.08	-0.16(-0.93)
洛美沙星(n=5)	2.75(1.12~6.78)*	2.71(1.10~6.66)*	3.73	1.05(-0.16)

注:\*检出风险信号;ROR:报告比值比法;PRR:比例报告比法;MHRA法:英国药品和保健产品管理局综合标准法

### 3.2 FQN 相关 ADR/ADE 涉及的药物品种

左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星、环丙沙星和依诺沙星是 ADR 报告的主要药物, 占了所有品种的 94.18%; 并且各个品种的 ADR 报告, 在男女患者之间的分布基本相同。而其中左氧氟沙星和莫西沙星的 ADR 报告最多, 占 69.94%。这 2 种药物因抗菌谱广、抗菌活性强、不需要皮肤过敏试验等特点在临床广泛应用, 可能导致 ADR 报告也相应增多; 也可能与两药的 ADR/ADE 发生率有关。但 ADR 自发报告由于无法获得用药总人群, 因此无法获得 ADR/ADE 发生率。张莉蓉等<sup>[9]</sup>曾通过对使用 FQN 的 2003 例住院患者进行 ADR 集中监测, 发现 FQN 在我国人群中 ADR 的发生率为 13.93%, 但是该研究的样本量不够大, 且 10 多年前列入监测的药物中尚未包括莫西沙星, 而目前莫西沙星在临床上应用广泛。因此对于这 2 种药物, 特别是莫西沙星在我国真实世界的 ADR/ADE 发生率, 还有待进一步研究。

### 3.3 FQN 相关 ADR/ADE 的临床特点分析

本次研究中有关 FQN 的 ADR 报告中最主要累及的系统/器官为皮肤及皮肤附件疾病、血管、出血及凝血疾病、胃肠疾病。与徐红冰<sup>[10]</sup>、尹航<sup>[11]</sup>报道 ADR/ADE 累及的系统/器官及表现相似。在 ADR/ADE 转归方面, 男性与女性患者的转归情况分布基本相同, 痊愈与好转患者分别占 50.34%、47.52%。这表明大多数患者经停药或对症治疗, 多数 ADR/ADE 转归良好。但由莫西沙星引起过敏性休克与肝衰竭导致死亡 2 例。所以对于一些可能会引起死亡的严重 ADR/ADE, 应主动监测用药风险, 及时采取相应措施, 尽量减少 ADR/ADE 带来的危害。

### 3.4 FQN 相关 ADR/ADE 中的 DILI 信号挖掘

在涉及肝损害的 6 种 FQN 中, 仅莫西沙星和洛美沙星生成了阳性信号。其中莫西沙星涉及的 DILI 报告最多, 且用 4 种信号挖掘方法进行检测均生成了阳性信号, 提示使用该药物与 DILI 的发生高度相关。对于这些风险信号, 我们要结合专业知识, 充分考虑到患者的临床信息, 并进一步深入研究, 才能验证数据挖掘得出的假设。国外文献报道, 在经常使用的 FQN (莫西沙星、左氧氟沙星和环丙沙

星) 中, 莫西沙星导致相关 DILI 的风险更高<sup>[12]</sup>。然而, 目前我国还缺少对莫西沙星导致 DILI 的发生率及相关风险因素的大样本研究, 因此亟待借助新的药物安全性评价模式开展真实世界大样本的前瞻性研究, 获取莫西沙星在国人中准确的 DILI 发生率及相关危险因素。

### 【参考文献】

- [1] Shen T, Liu Y, Shang J, et al. Incidence and etiology of drug-induced liver injury in mainland China [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2230-2241.
- [2] 国家药品不良反应监测中心. 药品不良反应术语使用指南 [S]. 北京: 国家药品不良反应监测中心, 2016.
- [3] Evans S J, Waller P C, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2001, 10(6): 483-486.
- [4] Wechwithan S, Suwankesawong W, Sornsrivichai V, et al. Signal detection for Thai traditional medicine: examination of national pharmacovigilance data using reporting odds ratio and reported population attributable risk [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2014, 70(1): 407-412.
- [5] Li C, Xia J, Deng J, et al. A comparison of measures of disproportionality for signal detection on adverse drug reaction spontaneous reporting database of Guangdong province in China [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2008, 17(6): 593-600.
- [6] Bate A, Lindquist M, Edwards I R, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998, 54(4): 315-321.
- [7] 李婵娟. 药品不良反应信号检测方法理论及应用研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2008.
- [8] Tran C, Knowles S R, Liu B A, et al. Gender differences in adverse drug reactions [J]. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38(11): 1003-1009.
- [9] 张莉蓉. 氟喹诺酮类抗菌药物不良反应的流行病学及中枢神经毒性研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2003.
- [10] 徐红冰, 谭吉良, 李晓宇, 等. 191 例氟喹诺酮类药物不良反应分析 [J]. *上海医药*, 2012, 33(3): 36-38.
- [11] 尹航, 谢程. 111 例氟喹诺酮类药品不良反应/事件临床分析 [J]. *中国药物应用与监测*, 2017, 14(3): 163-165, 182.
- [12] Paterson J M, Mamdani M M, Manno M, et al. Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study [J]. *CMAJ*, 2012, 184(14): 1565-1570.

(本文编辑: 杨昕)