

贝伐珠单抗注射液致药品不良反应的特点分析

何瑜娜*,王旖旎(首都医科大学附属北京友谊医院全科医学科,北京 100050)

中图分类号 R969.3;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)07-0889-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.07.026



摘要 目的:探讨贝伐珠单抗注射液致药品不良反应(ADR)的规律和特点,旨在为临床用药提供指导和帮助。方法:收集2017—2022年该院使用贝伐珠单抗注射液的病例,共纳入符合入选标准的患者161例(男性患者74例,女性87例),调取其入院记录,回顾性分析发生ADR患者的性别、年龄、原患疾病以及ADR严重程度分级。结果:161例使用贝伐珠单抗注射液的患者中,57例患者发生贝伐珠单抗注射液药品说明书及相关文献中提及的ADR 92例次。在排除患者基础疾病、联合用药、统计不合理等相关因素的基础上,认为其ADR的发生与使用贝伐珠单抗注射液高度相关的患者共42例(76例次)。大部分ADR在可控范围内,给予干预后患者可继续使用该软件。高度怀疑与贝伐珠单抗注射液相关的ADR主要涉及血液系统损害(42例,发生率为26.1%)、胃肠道反应(16例,发生率为9.9%)、循环系统损害(18例,发生率为11.2%)、泌尿系统损害(蛋白尿3例,发生率为1.9%)、皮肤及其附件损害(6例,发生率为3.7%)等;其中出血9例(发生率为5.6%),高血压6例(发生率为3.7%),血栓3例(发生率为1.9%)。结论:贝伐珠单抗注射液所致ADR可涉及多个器官和(或)系统。临床使用时,应熟悉贝伐珠单抗注射液的ADR特点,有相关系统基础病或使用该软件可能发生严重ADR的高危人群应谨慎使用该药;在使用该药物过程中,需要对患者出现的异常指标及不适情况密切监测,及时规范处理,防范严重ADR的发生。

关键词 贝伐珠单抗;药品不良反应;回顾性研究

Characteristics of Adverse Drug Reactions Induced by Bevacizumab Injection

HE Yuna, WANG Yini (Dept. of General Practice, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the rules and characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by bevacizumab injection, so as to provide guidance and assistance for clinical medication. **METHODS:** A total of 161 patients (74 males and 87 females) received bevacizumab injection in the hospital from 2017 to 2022 who met the inclusion criteria were enrolled, and the admission records were retrieved to retrospectively analyse the gender, age, primary disease and ADR severity grading of the patients who developed ADR. **RESULTS:** Among the 161 patients received bevacizumab injection, 57 patients had developed 92 cases of ADR that mentioned in the drug instructions and related literature of bevacizumab injection. Based on the exclusion of patients' underlying diseases, drug combination, statistical irrationality and other related factors, a total of 42 patients (76 cases) were considered to have a high correlation between the occurrence of ADR and the application of bevacizumab injection. Most ADR were within the controllable range and the patients could continue to use the drug after intervention. ADR that highly suspected to be associated with bevacizumab injection were mainly related to hematological system damage (42 cases, the incidence rate was 26.1%), gastrointestinal reactions (16 cases, the incidence rate was 9.9%), circulatory system damage (18 cases, the incidence rate was 11.2%), urinary system damage (3 cases of proteinuria, the incidence rate was 1.9%) and damage of skin and its accessories (6 cases, the incidence rate was 3.7%). Among them, there were 9 cases of bleeding (the incidence rate was 5.6%), 6 cases of hypertension (the incidence rate was 3.7%) and 3 cases of thrombosis (the incidence rate was 1.9%). **CONCLUSIONS:** ADR induced by bevacizumab injection can involve multiple organs and (or) systems. Clinical application should be familiar with the ADR characteristics of bevacizumab injection, and bevacizumab injection should be used with caution in high-risk groups with relevant systemic underlying diseases or those may develop severe ADR. During the application of bevacizumab injection, it is necessary to closely monitor the abnormal indicators and discomforts in patients, and regulate the treatment in time to prevent the occurrence of severe ADR.

KEYWORDS Bevacizumab; Adverse drug reactions; Retrospective study

贝伐珠单抗属于重组人源化单克隆抗体,通过与血管内皮生长因子(VEGF)受体结合,使体内VEGF的活性受到抑制,肿瘤组织内血管生成减缓,从而起到抑制肿瘤组织供血和肿瘤细胞生长的作用^[1-2]。目前,贝伐珠单抗多被用于非鳞状

非小细胞肺癌、晚期上皮性卵巢癌、转移性直肠癌及宫颈癌、转移性乳腺癌等的治疗^[2]。该药具有较低毒性、较广的作用靶点、较高性价比、无需基因检测的特点,相对于其他抗体靶向药物,其在临床的应用更广泛,但在使用过程中会出现胃肠道穿孔、栓塞、出血、高血压、蛋白尿等多种药品不良反应(adverse drug reaction, ADR),甚至导致患者不能继续使用原

* 主治医师。研究方向:全科医学。E-mail:1079599925@qq.com

有化疗方案,严重损害患者生命健康^[3-5]。故贝伐珠单抗导致的 ADR 引起了关注。为进一步探讨贝伐珠单抗注射液在临床应用中导致 ADR 发生的情况与相关特点,本研究收集近年来我院贝伐珠单抗注射液致 ADR 的相关资料进行分析,为今后规避相关风险、促进临床合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2017 年我院首次引入贝伐珠单抗注射液,本研究收集 2017—2022 年在我院使用过贝伐珠单抗注射液的患者。

1.2 方法

将身体状况较好、美国东部肿瘤协作组体能状态评分 ≤ 2 分的患者纳入病例收集范围。对符合标准的患者的相关资料进行检索,从中筛选出有完整病历记载的患者,作为本研究考察对象。提取患者的年龄、性别、基础疾病、ADR 种类、ADR 发生率以及 ADR 分级的严重程度等相关信息进行统计、分析。由 2 名经过相关培训的医师独立判断、共同汇总决策后,将 ADR 分为两类:(1)药品说明书中提及的 ADR;(2)排除明确为其他药物导致的 ADR 和患者基础疾病的影响后,对使用贝伐珠单抗注射液相关的 ADR 仍有较高的怀疑。涵盖但不限于循环系统问题,包括血管毒性问题,如血栓、出血、高血压等;泌尿系统不良反应,如蛋白尿;胃肠道的严重不良反应,如胃肠道毒性引起腹痛、腹泻、便秘,以及胃肠道穿孔等。根据美国国家癌症研究所的常见不良事件术语评定标准 4.0,对 ADR 的严重程度进行分级。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件对相关数据进行分析。

2 结果

2.1 患者的基本资料

本研究共纳入符合相关标准的患者 161 例,其中 74 例为男性,87 例为女性;年龄为 32~83 岁,中位年龄为 64 岁,主要集中于 >50~80 岁,见表 1。贝伐珠单抗注射液的相应用药方案根据患者病情制定,静脉滴注给药途径 154 例,采用超说明书用法的有 7 例,其中胸腔灌注 3 例、腹腔灌注 3 例、胸腔加腹腔灌注 1 例。

表 1 使用贝伐珠单抗注射液患者的年龄、性别分布

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
≤40	2	2	4	2.5
>40~50	4	10	14	8.7
>50~60	20	23	43	26.7
>60~70	38	32	70	43.5
>70~80	9	17	26	16.1
>80	1	3	4	2.5
合计	74	87	161	100.0

2.2 原患疾病情况

161 例患者的原患疾病:结直肠癌 72 例,占 44.7%;肺癌 60 例,占 37.3%;卵巢癌 16 例,占 9.9%;子宫癌 4 例,占 2.5%;乳腺癌 4 例,占 2.5%;其他 5 例(其中膀胱癌、腹膜尖皮瘤、盆腔高级别浆液性癌、十二指肠癌、胸膜恶性间皮瘤各 1 例),占 3.1%。

2.3 ADR 类型及分级

有 57 例患者发生贝伐珠单抗注射液药品说明书中提及的 ADR 92 例次,排除患者基础疾病、联合用药、统计不合理等

相关因素,42 例患者的 ADR(共 76 例次)高度怀疑与使用贝伐珠单抗注射液有关,其余 16 例次不良反应考虑与其他药物联合应用及患者基础疾病有一定相关性。ADR 主要涉及血液系统损害(42 例,发生率为 26.1%)、胃肠道反应(16 例,发生率为 9.9%)、循环系统损害[18 例,发生率为 11.2%,包括出血 9 例(发生率为 5.6%)、高血压 6 例(发生率为 3.7%)、血栓 3 例(发生率为 1.9%)]、泌尿系统损害(蛋白尿 3 例,发生率为 1.9%)、皮肤及其附件损害(6 例,发生率为 3.7%),见表 2。

表 2 ADR 类型及分级(例)

ARD 类型	ARD 分级				合计
	1 级	2 级	3 级	4 级	
药品说明书中提及的 ADR					
白细胞减少	3	7	6	0	16
中粒细胞减少	0	2	1	1	4
粒细胞缺乏伴发热	0	0	2	0	2
血小板减少	1	7	6	0	14
贫血	2	2	2	0	6
蛋白尿	1	1	1	0	3
外周神经感觉病变	0	1	1	0	2
恶心	2	3	1	0	6
呕吐	1	3	2	0	6
腹泻	1	1	1	0	3
便秘	0	1	0	0	1
皮肤反应	4	1	1	0	6
特殊的 ADR					
过敏	0	0	1	0	1
高血压	2	2	2	0	6
出血	5	2	1	1	9
血栓	0	1	2	0	3
脱发	1	0	0	0	1
乏力,周身不适	0	2	1	0	3
合计	23	36	31	2	92

3 讨论

在我国,贝伐珠单抗注射液的上市时间为 2010 年,因为进入我国应用的时间并不长,故其相关的 ADR 报道相对匮乏。本研究选取了 2017—2022 年我院使用贝伐珠单抗注射液出现的相关 ADR 进行分析。

3.1 高血压

1 项纳入 1 634 例次贝伐珠单抗 ADR 的 Meta 分析结果显示,蛋白尿、高血压及出血事件是较常见的 ADR^[6]。有研究结果显示,使用贝伐珠单抗后,所有级别高血压不良反应的发生率为 36%,其中 3—4 级高血压发生率为 1.8%~22%^[7-8]。贝伐珠单抗引起的高血压常发生在治疗早期,尤以第 1 个周期常见^[9-10]。

本研究发现,有 6 例患者发生高血压(发生率为 3.7%),其中 4 例患者为首次发生高血压,另外 2 例患者在治疗前就有高血压病史;3 例患者的高血压发生于用药第 1 个周期,伴随症状多为头晕、恶心、头痛、心悸等,没有出现恶性的、三级高血压反应,采取相应降压措施后血压均可降至正常。本研究中,使用贝伐珠单抗注射液后的高血压发生率较相关文献报道较低,可能与研究病例数较少,使结果存在一定偏差有关,也与近年来相关报道增多后,医务工作者重视相关问题而提早采取预防措施或停止用药有关。在我院,所有患者均处置合理、及时,随后密切监测血压,无恶性不良事件发生。

贝伐珠单抗引起高血压的可能原因解释为:VEGF 在体内可与其内皮细胞上的受体结合,促进内皮细胞产生如前列抑

素和一氧化氮等诱导血管扩张的物质,用药后,贝伐珠单抗抢占 VEGF 的结合位点,使得与内皮细胞结合的 VEGF 数量减少,从而体内产生的血管扩张物质一氧化氮等减少,血管舒张功能受到抑制,导致血管收缩,血压升高。另外,这种现象可能与药物导致毛细血管密度降低或微血管稀疏有关,从而更多血液进入外周血管,致外周血管阻力增加,血压升高^[11]。

3.2 出血

贝伐珠单抗注射液在肿瘤患者的治疗中,导致的出血主要有 2 种形式。一类为用药后出现黏膜、皮肤出血,常见的有鼻黏膜、牙龈以及阴道出血,但多病情不重,多为 1 级 ADR。另一类为原发病肿瘤的出血,常见的形式有肺癌患者的咯血、肺出血;肠癌患者的下消化道出血、黑便^[12]。文献报道,贝伐珠单抗导致的出血事件发生率较高,为 13.4%,但主要为 1—2 级 ADR^[9];其中 3 级以上出血的发生率仅为 0.6%^[13-14]。

本研究发现,治疗过程中共有 9 例患者发生了出血的不良事件,包括鼻出血、便血各 2 例,咳血、脑出血、牙龈、阴道出血各 1 例。其中,1 例患者同时伴有脑出血的较重不良反应,但结合该患者有肿瘤脑转移病史,综合考量其脑出血的情况与原发病有关,与使用贝伐珠单抗注射液关系不大。相关研究结果显示,贝伐珠单抗注射液导致出血为其抑制 VEGF 的活性,进而使纤溶酶原的活性和纤维蛋白酶原在机体内的表达减少,从而造成凝血功能失衡障碍;同时这也会影响内皮细胞功能,使内皮细胞更新功能障碍,使机体凝血功能不佳,更易出血。另外,VEGF 作为血小板的载体,贝伐珠单抗抑制其活性,也会导致血小板生成受阻而造成机体出血。肿瘤相关性出血往往与肿瘤细胞的血管浸润相关,这都会干扰正常止血功能,使血管易出血^[13]。

3.3 蛋白尿

使用贝伐珠单抗后发生蛋白尿,按蛋白定量将严重程度分为 3 级,以往研究结果显示,用药后总体蛋白尿的发生率为 2.1%~64%,其中严重不良反应及 3 级以上蛋白尿和肾病综合征的比例很小,多以 1 级和 2 级蛋白尿常见,且使用较大剂量时出现蛋白尿的概率更大,其不良反应呈剂量依赖性^[15-17]。本研究中,3 例患者尿蛋白检测呈阳性,且均伴有高血压病史。相关研究结果表明,高血压患者使用贝伐珠单抗时发生蛋白尿的概率更高,用药时收缩压 > 135 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 是发生蛋白尿的危险因素之一^[18-20]。提示合并高血压的患者使用该药时,需要更加密切观察其蛋白尿发生情况。接受贝伐珠单抗治疗的肿瘤患者发生蛋白尿,与肾脏中的蛋白质过滤作用有关。VEGF 由肾脏小球足细胞产生,是维持肾脏小球滤过屏障的重要物质。贝伐珠单抗不能分辨肿瘤血管和正常血管,故其也会抑制足细胞 VEGF 的表达,导致肾脏滤过屏障出现问题,肾小球滤过膜的通透性增加,使其滤液中的蛋白质等物质增多,当超过肾小管的重吸收能力上限,再吸收能力下降,最终导致尿液中的蛋白质外溢,从而导致肾小管对蛋白的重吸收降低,出现蛋白尿。

3.4 血栓栓塞

文献报道,肿瘤患者常见的并发症——血栓栓塞是导致患者死亡的重要原因,而使用贝伐珠单抗会使肿瘤患者发生血栓栓塞的概率增加。相关研究结果显示,最常见的动脉血栓事件是心脑血管事件;静脉血栓事件包括深静脉血栓和肺

栓塞,而使用贝伐珠单抗会确切增加肿瘤患者发生栓塞的概率。1 项对贝伐珠单抗治疗各类实体瘤的 Meta 分析结果显示,标准抗肿瘤治疗的贝伐珠单抗用药组所有级别静脉血栓栓塞症的发生风险较不使用贝伐珠单抗的对照组显著增加,其与化疗剂量无明显关联性,而与年龄呈现一定相关性,故老年患者尤其是高龄患者使用贝伐珠单抗时一定需谨慎观察有无栓塞事件的发生,一旦发生任何级别的危险事件,需要立即停止用药^[21]。其机制可解释为,VEGF 是维持血管内皮细胞功能的重要分子,贝伐珠单抗对其产生抑制,会造成细胞因子释放和内皮细胞改变,从而降低血管内皮修复能力,阻碍内皮细胞再生,甚至导致内皮细胞死亡,进而破坏内皮细胞的完整性,使血管血栓形成的风险增加。同时,VEGF 信号通路受到抑制,会导致机体释放出大量的一氧化氮等物质,而这些物质会促进血小板聚集,使得机体发生血栓的概率增加^[22]。

本研究中,3 例患者发生了静脉血栓栓塞,表现为深静脉血栓,分别为肺栓塞、上肢栓塞和锁骨下血栓。这些事件除与使用贝伐珠单抗注射液有关外,也不排除与肿瘤患者高凝高黏状态、血小板凝聚作用、联合化疗等导致血流缓慢有关,在使用相关抗凝血药后病情都有所好转。

3.5 药品说明书中提及的其他 ADR

使用贝伐珠单抗注射液过程中,患者还会出现一些不良反应,例如,恶心、呕吐、腹泻等胃肠道不适;肢体发木的外周感觉神经病变;白细胞减少、血小板减少的血液系统表现;还有乏力、脱发、嗜睡、过敏等,考虑部分与贝伐珠单抗注射液的使用有关,但与患者原发疾病及使用化疗药出现共同、常见 ADR 的相关性更大^[23]。本研究发现,患者出现胃肠道反应 16 例(发生率为 9.9%),皮肤及其附件损害 6 例(发生率为 3.7%),乏力、周身不适 3 例(发生率 1.9%),脱发 1 例(发生率为 0.6%),考虑为使用化疗药后的常见 ADR,还考虑与患者肿瘤原发病的基础情况相关。

综上所述,贝伐珠单抗注射液会发生高血压、蛋白尿、出血、血栓栓塞等不良反应,因为贝伐珠单抗注射液在影响肿瘤血管生长的同时,容易影响正常血管内皮细胞的增殖和生长,但临床观察显示,绝大多数贝伐珠单抗注射液所致 ADR 在处理得当的情况下是可控的,也是可逆的,严重程度多为 1—2 级,严重的 ADR 少有发生。贝伐珠单抗注射液用于大部分晚期肿瘤患者,有效抑制了恶性肿瘤细胞的生长,也降低了血清肿瘤标志物的水平。权衡利弊后发现,大多数患者使用贝伐珠单抗注射液的获益远大于使用风险。

参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会,中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会,中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗专家组. 晚期非小细胞肺癌抗血管生成药物治疗中国专家共识(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(48): 3819-3835.
- [2] 唐欣颖,匡泽民.《接受贝伐珠单抗治疗的卵巢癌和宫颈癌患者血压管理专家共识》;2019 英国专家建议解读[J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(1): 11-15.
- [3] 任晓蕾,邢丽秋,詹铁秋,等.北京地区贝伐珠单抗不良反应报告分析及安全性研究[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(14): 1670-1674.
- [4] 颜楠,徐文俊,陈旭,等.回顾性分析贝伐珠单抗致高血压等重要不良反应[J]. 药学与临床研究, 2023, 31(2): 164-167.

[5] 王明媚, 马建丽, 王心慧, 等. 117 例贝伐珠单抗注射液致药品不良反应的特点分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(7): 872-875.

[6] 徐雯静, 陈宁, 甄健存. 贝伐珠单抗相关不良反应的文献分析[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(2): 415-419.

[7] ZHU X L, WU S H, DAHUT W L, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(2): 186-193.

[8] RANPURA V, PULIPATI B, CHU D, et al. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis[J]. Am J Hypertens, 2010, 23(5): 460-468.

[9] NAKAYA A, KURATA T, YOKOI T, et al. Retrospective analysis of bevacizumab-induced hypertension and clinical outcome in patients with colorectal cancer and lung cancer[J]. Cancer Med, 2016, 5(7): 1381-1387.

[10] MAITLAND M L, BAKRIS G L, BLACK H R, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway

inhibitors[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(9): 596-604.

[11] 陈李超, 朱华, 颜楠. 贝伐珠单抗致高血压不良反应与影响因素分析[J]. 实用药物与临床, 2023, 26(7): 639-643.

[12] 裘琳, 刘异, 侯黎伟, 等. 贝伐珠单抗治疗恶性肿瘤相关不良反应回顾性分析[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(2): 118-121.

[13] 程刚, 张力. 贝伐珠单抗治疗非小细胞肺癌的相关不良反应及处理原则[J]. 中国肺癌杂志, 2010, 13(6): 563-567.

[14] TSAI C, GRIESINGER F, LASKIN J, et al. Low incidence of grade 3 bleeding events and low discontinuation rates associated with first-line bevacizumab (Bev) in patients with advanced NSCLC: data from the SAiL (MO19390) study[J]. Eur J Cancer Suppl, 2009, 7(2): 557-558.

[15] ABBAS A, MIRZA M M, GANTI A K, et al. Renal toxicities of targeted therapies[J]. Target Oncol, 2015, 10(4): 487-499.

[16] KOZLOFF M, YOOD M U, BERLIN J, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study [J]. Oncologist, 2009, 14(9): 862-870.

(下转第 896 页)

(上接第 888 页)

调查问卷结果显示, 医务人员经过宣教和培训, 对高警示药品有了更为全面的了解和掌握, 医师在诊疗过程中对高警示药品愈加重视, 给药更加谨慎, 处方更加规范, 在计算机系统的预警辅助下, 高警示药品处方不合理率持续降低。本研究中, 用法不适宜处方占比有所升高, 分析原因, 系医师勾选用法时误操作所致。药师团队已与医院计算机中心沟通, 合作开发了新的程序, 通过剂型与用法的对照关系, 自动推送用药途径, 避免用法不适宜的情况发生。计算机预警信息系统预警后, 护理人员对老年患者用药交代和个体化护理更加规范、合理, 老年病医院精细化护理水平明显提高。

总之, 高警示药品计算机预警信息系统的开发和推广, 给老年病医院高警示药品的管理提供了一个切入点, 给用药过程增加了一条“安全带”, 使得高警示药品不再“高危”, 在一定程度上提高了临床医师对高警示药品的认知和理解, 对进一步降低临床用药风险、促进合理用药、提升医院整体医疗水平具有积极的推动作用。

参考文献

[1] 孙世光, 闫荟. 高危药品临床应用指导[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 2.

[2] 中国医药教育协会高警示药品管理专业委员会, 中国药学会医院药学专业委员会, 中国药理学会药源性疾病学专业委员会. 中国高警示药品临床使用与管理专家共识(2017)[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(6): 409-413.

[3] 中国妇幼保健协会药事管理专业委员会编写组. 妇幼专科医院高警示药品安全管理与使用专家共识[J]. 药学服务与研究, 2020, 20(4): 255-260.

[4] 国家药品监督管理局药品评价中心, 中国药师协会, 中国药学会医院药学专业委员会, 等. 医疗机构药物警戒体系建设专家共识[J]. 中国药物应用与监测, 2022, 19(3): 135-144.

[5] 司倩, 林丽开, 陈楠. 中国医疗机构高警示药品风险管理指南计划书[J]. 药物流行病学杂志, 2023, 32(8): 841-848.

[6] 合理用药国际网络中国中心组临床安全用药组, 中国药理学会

药源性疾病学专业委员会, 中国药学会医院药学专业委员会, 等. 高警示药品用药错误防范技术指导原则[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(6): 403-408.

[7] KARTHIK R, VEERENDRANATH H P K, WALI S, et al. Suicidal ingestion of potassium permanganate crystals: a rare encounter[J]. Toxicol Int, 2014, 21(3): 331-334.

[8] SODRÉ ALVES B M C, DE ANDRADE T N G, CERQUEIRA SANTOS S, et al. Harm prevalence due to medication errors involving high-alert medications: a systematic review[J]. J Patient Saf, 2021, 17(1): e1-e9.

[9] 董迪, 宋菲, 陈宁, 等. 242 例老年患者用药错误回顾性分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(5): 52-55.

[10] 杨洁, 蒋永春, 胡燕, 等. 高危药品分级警示标识用于医院药房管理效果评价[J]. 中国药业, 2018, 27(18): 88-90.

[11] 毛盼盼, 宋沧桑, 张阳, 等. 高警示药品“警示标识”符合率数据验证实践[J]. 中国药业, 2019, 28(12): 117-118.

[12] 中国药学会医院药学专业委员会. 中国高警示药品推荐目录(2019 版)[EB/OL]. (2019-05-27) [2021-05-10]. <https://www.psmchina.cn/psm/specialtopic/jsyp/jsyp.html>.

[13] 王少娜, 董瑞, 谢晖, 等. 德尔菲法及其构建指标体系的应用进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(5): 695-698.

[14] 盖迪, 袁德恩, 李轶凡, 等. 基于德尔菲法对妇幼专科医院高警示药品目录的筛选[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(11): 54-58.

[15] By the American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults [J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63(11): 2227-2246.

[16] 闫妍, 王育琴, 沈芊, 等. 中国老年人潜在不适当用药目录的研制[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(1): 19-26.

[17] 刘芳, 张婷, 张晓乐, 等. 基于专家共识和医务人员调查的高警示药品目录建立[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(17): 1523-1528.

[18] 中国药学会医院药学专业委员会. 高警示药品: 高危药品分级管理策略及推荐目录(2019 年)[EB/OL]. (2019-01-26) [2021-03-01]. <https://www.hnysfw.com/article.php?id=776>.

(收稿日期: 2023-11-14 修回日期: 2024-03-20)