

抗痛风药的临床评价与肾功能不全者的选用

彭昭*, 于龙泽#(解放军总医院医疗保障中心药剂科派驻第七医学中心药品保障室, 北京 100700)

中图分类号 R971+.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)10-1277-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.10.029

摘要 抗痛风药为一组通过抑制尿酸合成和促进尿酸排泄或分解而降低血液、尿液中尿酸水平,或抑制粒细胞浸润而控制关节炎症,对抗痛风发作的药物。对其进行临床评价可促进合理用药。临床治疗中,应结合痛风的分期、治疗靶标选择药品,对肾功能不全者应依据其肾功能、每日尿酸排出量选择药品,同时监护临床应用中的各种问题。

关键词 抗痛风药;临床评价;肾功能;用药监护

Clinical Evaluation of Antigout Drugs and Selection of Patients with Renal Insufficiency

PENG Zhao, YU Longze (Dept. of Pharmacy, Medical Security Center, General Hospital of PLA, Beijing 100700, China)

ABSTRACT Antigout drugs are a group of drugs that reduce the level of uric acid in the blood and urine by inhibiting the synthesis of uric acid and promoting the excretion or decomposition of uric acid, or inhibit the infiltration of granulocytes to control joint inflammation and resist gout attacks. In clinic, drugs should be selected according to the stage of gout and therapeutic target, and for those patients with renal insufficiency, drugs should be selected according to the renal function and daily excretion of uric acid, and various problems in clinical application should be monitored.

KEYWORDS Antigout drugs; Clinical evaluation; Renal function; Pharmaceutical care

抗痛风药为一组通过抑制尿酸合成和促进尿酸排泄或分解而降低血液、尿液中尿酸水平,或抑制粒细胞浸润而控制关节炎症,对抗痛风发作的药物,其合理应用和药学监护十分重要。

1 抗痛风药的临床评价

抗痛风药通过抑制尿酸生成途径,或促进尿酸分解和排泄,产生降低血液、尿液中尿酸水平的作用,从而治疗痛风(抗炎、抑制中性白细胞趋化和镇痛治疗)。依据药理作用机制的不同,抗痛风药可分为5类。

1.1 抑制粒细胞浸润药

秋水仙碱是首个用于痛风抗炎镇痛治疗和用于急性发作的一线药,应用历史悠久。1937年,美国科学家布莱克斯利人工合成了秋水仙碱,纯度提高了3倍,且相比天然品毒性得到了降低。(1)秋水仙碱可与非甾体抗炎药、糖皮质激素联合应用。(2)鉴于痛风急性发作的特征之一即24h内痛感达到顶峰,秋水仙碱宜尽早用药(力争越早越好),各国指南建议痛风急性发作24h甚至12h内给药(超过36h则疗效降低),24h最大剂量为5mg,3d内不得重复给药(须间隔3d后再次给药),以免发生蓄积性中毒。(3)秋水仙碱安全窗窄,不良反应大,可致消化道反应,或出现肝肾损害或骨髓抑制(可同时服

用维生素B₆,1次10mg,1日3次,以减轻不良反应),与剂量有明显相关性^[1]。(4)服用秋水仙碱期间,须定期监测血常规和肝肾功能。(5)肝功能不全时,肝脏解毒能力下降,使用秋水仙碱会加重肝毒性。(6)秋水仙碱可抑制骨髓功能,亦可引起肌炎和周围神经病变,表现为麻木、刺痛和无力,周围神经病变往往不易恢复,目前不主张其作为长期预防痛风性关节炎发作的药物^[2]。

1.2 促进尿酸排除药

促进尿酸排除药通过抑制尿酸盐在近曲肾小管的主动再吸收,或促进已形成的尿酸盐由尿液中排泄,降低血尿酸水平,药品有丙磺舒、磺吡酮和苯溴马隆,主要用于尿酸排泄减少型及对别嘌醇过敏或疗效不佳者。

1.2.1 苯溴马隆:(1)苯溴马隆排除尿酸作用强大,服用后24h血尿酸降低33.5%,降酸达标周期为3~7d,达标率高(91%~97%),起效较快,服用方便,1日1次。(2)该药血浆半衰期为3h,代谢物6-羟基苯溴马隆具有排酸作用,血浆半衰期为30h。(3)除排除尿酸外,该药尚可降低氧化应激,显著降低氧化应激标志物高级氧化蛋白产物水平,抑制血管紧张素II或尿酸所诱导的内皮细胞活性氧生成^[3-4]。上述发现表明,苯溴马隆具有直接清除自由基的能力,并可能作为抗氧化剂,在血直接清除自由基。(4)该药具有肝毒性。

1.2.2 丙磺舒:(1)丙磺舒可抑制尿酸在肾小管的重吸收,有磺胺类药物过敏史者禁用。(2)作为有机酸药,丙磺舒通过抑

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:26584232@qq.com

通信作者:药师。研究方向:临床药学。E-mail:piratekiller@sina.com

制肾小管分泌,可影响主要通过肾小管途径排泄的药物,因此,药物相互作用较多(可抑制青霉素、头孢菌素在肾小管的分泌)。(3)丙磺舒没有镇痛、抗炎作用,对痛风急性发作无效,通过溶解沉积物增加尿酸盐和尿酸的血浆浓度,可触发或加重急性期发作^[2]。(4)磺胺类药物在体内可代谢为乙酰化物,溶解度极低,极易在泌尿道和肾脏析出结晶,导致血尿、结晶尿、疼痛、尿闭或结石;对于肾功能不全者[肌酐清除率(Ccr)≤30 ml/min]或肾功能降低时,丙磺舒的促尿酸排泄作用明显减弱或消失。

1.3 抑制尿酸生成药

人体中多种酶参与尿酸生成,其中5种酶均可促进尿酸合成,包括磷酸核糖焦磷酸氨转移酶、次黄嘌呤苷磷酸脱氢酶、腺嘌呤琥珀酸合成酶、磷酸核糖焦磷酸合成酶和黄嘌呤氧化酶,抑制尿酸生成药主要抑制黄嘌呤氧化酶的活性,阻滞次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸,减少尿酸的生成,降低血液、尿液中尿酸的含量,减少尿酸盐在骨关节、肾脏沉着,代表药为别嘌醇、奥昔嘌醇、非布司他和托匹司他。抑制尿酸生成药应在痛风急性发作缓解2周后开始应用。

1.3.1 别嘌醇:(1)别嘌醇降尿酸速度缓慢,达标周期约为7 d,达标率低(25%~53%),起效较慢(24 h)。(2)其可致泌尿结石及肾内尿酸沉积的危险,应摄入充足水分(2 000~3 000 ml/d)。(3)用药初期可能诱发痛风,治疗初始应尽早联合服用小剂量秋水仙碱。(4)该药的不良反应发生率约为5%,其中部分患者需停药。(5)肾功能不全者可导致别嘌醇在体内蓄积,促使不良反应增多。(6)别嘌醇可致超敏反应综合征,人类白细胞抗原等位基因(HLA-B*5801)阳性者发生严重超敏反应综合征的风险明显增高,建议在使用别嘌醇治疗前,对高危人群(汉族、泰国和肾病3期以上的韩国人群)进行快速聚合酶链式反应筛查HLA-B*5801基因^[1]。(7)别嘌醇可影响嘌呤和嘧啶代谢中的其他酶,影响其他器官的代谢,不良反应多。

1.3.2 非布司他:(1)非布司他对氧化型、还原型的黄嘌呤氧化酶均有显著抑制作用(双重抑制作用),抑制尿酸生成和降尿酸作用更为强大、持久。(2)非布司他不涉及嘌呤及嘧啶代谢的其他酶的活性,有更好的安全性。(3)对于服用别嘌醇后不耐受、疗效不佳、治疗失败或过敏者(过敏或超敏反应),非布司他可以替代。(4)相对于别嘌醇(起效大约7 d),非布司他的降尿酸速度较快,2周内可明显降低血尿酸水平,达标率高,治疗3个月后,约60%的患者能达标。(5)非布司他的抑制尿酸生成机制可防止发生肾结石,同时注意治疗期间碱化尿液,保证尿液pH在6.2~6.8,应注意服药与进食的间隔时间(间隔60 min)。(6)非布司它具有保护肾脏或减轻蛋白尿的作用,其代谢后的非活性物质仅约49%通过肾脏排泄,适于轻中度肾功能不全者^[5]。但是,美国一项安全性研究结果显示,非布司他所致心源性死亡风险高于别嘌醇^[6]。

1.3.3 托匹司他:(1)托匹司他具有高选择性,仅可逆性地抑制黄嘌呤氧化酶(针对性强,安全(对嘌呤、嘧啶发挥正常作用的酶影响极小))。(2)托匹司他具有双相抑制作用,对氧化型和还原型的黄嘌呤氧化酶均有抑制作用^[7]。(3)该药起效

速度快、疗效显著,长效可达24 h,半衰期长。(4)该药起始剂量小(20 mg/2 d)。(5)托匹司他可以大幅度降低血尿酸水平,可改善尿蛋白/肌酐比值和平均血压^[8]。(6)托匹司他100%经肝脏代谢和胆汁排泄,不经肾脏排泄,适于肾功能不全的痛风患者,适合人群多。(7)对于肾功能不全者,无需调整托匹司他的剂量。

1.4 促进尿酸分解药

促进尿酸分解药主要为尿酸氧化酶,促进尿酸氧化和分解,将尿酸转化为一种溶解性更好(高于尿酸5倍)的物质(尿酸素)且易被肾脏排泄,以降低尿酸水平,目前临床应用的有拉布立酶、聚乙二醇重组尿酸酶,可用于痛风石广泛、常规抗痛风药无效的难治性痛风者(人体内缺乏尿酸酶或酶活性丢失者)^[9]。(1)促进尿酸分解药开辟了治疗新途径,作用机制新颖。(2)该类药物治疗强大,用药4 h后多数痛风患者血尿酸水平显著降低(降幅约50%),溶解尿酸结石的疗效较高^[9]。(3)该类药易引起超敏反应(面部潮红、低血压和荨麻疹),易引起抗体,也易诱发痛风急性发作。(4)该类药价格昂贵,需静脉滴注给药,使用受限。(5)该类药可用于其他治疗措施无效者(化疗后高尿酸血症)、别嘌醇不耐受者或严重痛风性关节炎者^[10]。

1.5 非甾体抗炎药

痛风急性发作期,推荐应用非甾体抗炎药,作为足量、短疗程治疗。首选依托考昔,次选双氯芬酸、吲哚美辛或对乙酰氨基酚。依托考昔连续应用2~5 d的疼痛缓解程度与吲哚美辛、双氯芬酸相当,但胃肠道不良反应或头晕的发生率明显降低,所致胃肠道风险降低约50%^[1]。依托考昔可控制痛风的关节炎反应和镇痛,能抑制尿酸盐结晶的吞噬,我国和美国风湿病学会指南都强调“足量、足疗程”使用。

1.5.1 依托考昔:(1)依托考昔对环氧合酶2具有高度选择性,不良反应(胃十二指肠溃疡、黏膜出血)风险较小,安全性优于其他非选择性非甾体抗炎药^[11]。(2)作为国内外指南推荐的首选镇痛药,依托考昔镇痛效果确切,优于塞来昔布、吲哚美辛和双氯芬酸。(3)依托考昔起效迅速,成人空腹口服120 mg的血浆达峰时间为1 h,血浆峰浓度为3.6 μg/ml,血浆半衰期长达22 h。(4)该药对血小板的抑制作用(由环氧合酶、胶原介导的血小板聚集)较小,对出凝血时间几无影响^[12]。(5)妊娠晚期或哺乳妇女禁用。(6)依托考昔对心血管的危险性随剂量增加、用药时间延长而增加,建议尽可能缩短用药时间(7 d)和每日有效剂量(60或120 mg)。

1.5.2 对乙酰氨基酚:(1)对乙酰氨基酚对血小板聚集及凝血机制几无影响。(2)该药作用缓和持久,对胃肠道的刺激较小。(3)其一氧化代谢物有肝毒性,可使患有肝病或病毒性肝炎者风险增加;而谷胱甘肽可与其一氧化代谢物结合,变为无毒物质。

2015年,首个选择性尿酸再吸收抑制剂雷西那德上市,该药通过抑制肾脏中参与尿酸重吸收的转运蛋白1(URAT1)的功能,增加尿酸排泄,降低尿液中尿酸水平,且促进尿酸结石溶解^[13]。雷西那德宜与别嘌醇、非布司他联合治疗,可显著降低尿液中尿酸水平^[14]。2017年,美国食品药品监督管理局批

准固定剂量复方制剂雷西那德+别嘌醇(Duzallo)上市,为痛风患者高尿酸血症的治疗提供了一个新的选择。2020年,又一高选择性URAT1抑制剂Dotinurad在日本上市,其可通过肾脏排除过量的尿酸,用于高尿酸血症和痛风^[15]。

2 肾功能不全者抑制尿酸生成药和促进尿酸排除药的遴选

高尿酸血症和痛风患者中合并肾功能不全、肾病者较多,选择抑制尿酸生成药或促进尿酸排除药时,应结合痛风的临床分期、肾功能(Ccr、肾小球滤过率)和日尿酸排除量、药品的肾毒性和药动学参数等综合考虑。

2.1 依据痛风的临床分期(早期、中期和晚期)遴选抑制尿酸生成药和促进尿酸排除药

(1)当尿酸超过血液饱和浓度(血尿酸水平 $>405\ \mu\text{mol/L}$)即可沉积在组织中,造成痛风组织学改变。因此,血尿酸的最佳控制值为 $>375\ \mu\text{mol/L}$ 。(2)为加速痛风石的溶解,宜将血尿酸控制值降至 $238\ \mu\text{mol/L}$ ^[16]。(3)肾功能正常或轻度损害($\text{Ccr}\geq 50\ \text{ml/min}$)、无痛风石和肾结石、日尿酸排除量 $<700\ \text{mg}$ ($4.167\ \text{mmol/L}$)者,应选用促进尿酸排除药;有中等程度以上肾功能损害($\text{Ccr}\leq 30\ \text{ml/min}$)、日尿酸排除量 $\geq 800\ \text{mg}$ ($4.78\ \text{mmol/L}$)或有痛风石者,应选用抑制尿酸生成药。或者,痛风早中期以选用促进尿酸排除药为主,中晚期以选抑制尿酸生成药或促进尿酸分解药为主^[17]。

2.2 依据肾功能和日尿酸排除量遴选促进尿酸排除药

尿酸通过肾脏、肠道双通道排泄,其中,2/3的尿酸由肾脏排泄,于尿液中排泄 $500\sim 1\ 005\ \text{mg/d}$,全部经肾小球滤过,先被近曲小管重吸收,再由远曲小管分泌,随尿液排泄。因此,良好的肾功能(肾小球和肾小管状态)是保证尿酸排泄的重要条件,促进尿酸排除药仅适于肾功能良好者($\text{Ccr}\leq 80\ \text{ml/min}$);对肾功能不全者($\text{Ccr}\leq 30\ \text{ml/min}$)几近无效;对已有肾、泌尿道尿酸结石,或日尿酸排除量 $\geq 900\ \text{mg}$ ($5.40\ \text{mmol/L}$)者,则不宜使用^[1]。(1)苯溴马隆及其代谢物6-羟基苯溴马隆均具有排除尿酸作用,肾功能正常者或轻度肾功能不全者($\text{Ccr}\geq 30\ \text{ml/min}$)宜选用该药;丙磺舒受肾功能的影响较大,肾功能不全时,其促尿酸排泄作用明显减弱或消失,仅适用于肾功能正常或没有肾、泌尿道结石者。(2)日尿酸排除量 $\geq 1\ 000\ \text{mg}$ ($5.66\ \text{mmol/L}$),已有泌尿系结石史或促进尿酸排除药无效时,可选用抑制尿酸生成药。

2.3 依据肾功能遴选促进尿酸生成药

别嘌醇、非布司他和托匹司他经肾脏的排泄量分别为70%、50%和0%。(1)别嘌醇服用后在肝脏代谢为羟嘌呤醇,全部经肾脏排泄,肾功能不全可导致该药在体内蓄积,易引起中毒。应依据Ccr调整剂量,建议初始剂量 $100\ \text{mg/d}$;慢性肾脏病1—2期,起始剂量为 $100\ \text{mg/d}$,每2~4周增加 $100\ \text{mg/d}$,最大剂量为 $800\ \text{mg/d}$;慢性肾脏病3—4期,起始剂量为 $50\ \text{mg/d}$,每4周增加 $50\ \text{mg/d}$,最大剂量为 $200\ \text{mg/d}$ ^[18]。重度肾功能不全者($\text{Ccr}\leq 30\ \text{ml/min}$),忌用别嘌醇^[19]。(2)中度肾功能不全($\text{Ccr}<30\sim 60\ \text{ml/min}$)、日尿酸排除量 $\geq 800\ \text{mg}$ ($4.78\ \text{mmol/L}$)或有痛风石者,可选用非布司他,该药长期服

用对肾脏有保护作用^[1,20]。(3)重度肾功能不全($\text{Ccr}\leq 30\ \text{ml/min}$)、日尿酸排除量 $\geq 800\ \text{mg}$ ($4.78\ \text{mmol/L}$)或有痛风石者,应选用托匹司他,该药不经肾脏排泄,100%经肝脏代谢和胆汁排泄。(4)慢性肾脏病(3期)患者,推荐选择非布司他、托匹司他,不推荐应用促进尿酸排除药^[19]。

3 用药监护

3.1 痛风急性发作期禁用别嘌醇和苯溴马隆

痛风急性发作期,以控制关节炎症(红肿热痛)为目的,治疗不包括降低血尿酸、尿酸,禁用别嘌醇、苯溴马隆或丙磺舒。(1)抑制尿酸生成药或促进尿酸排除药没有抗炎镇痛作用,且其通过反馈机制,使组织结石中的尿酸盐结晶减少和血尿酸下降过于迅速,促使痛风石表面溶解,形成不溶性结晶而加重炎症和疼痛,加重痛风性关节炎急性发作,犹如“火上浇油”^[2]。(2)痛风急性发作期,不应以任何目的开始使用别嘌醇,如已接受别嘌醇治疗的患者出现急性发作则可继续服用^[20]。应尽早服用秋水仙碱,别嘌醇通常在痛风发作平稳后2周开始应用。

3.2 痛风急性发作期镇痛时禁忌服用阿司匹林

痛风急性发作期镇痛时禁忌服用阿司匹林,主要缘于有机酸和尿酸竞争肾小管滤过、分泌和重吸收。(1)阿司匹林可抑制肾小管的分泌转运,导致尿酸在肾脏滞留^[21]。(2)阿司匹林以及赖氨酸盐、贝诺酯等虽可缓解轻度、中度关节痛,但可使血浆糖皮质激素浓度受到抑制、血浆胰岛素增高和血尿酸排泄减少,使尿酸在体内滞留,引起血尿酸水平升高。(3)大剂量($600\sim 2\ 400\ \text{mg/d}$)阿司匹林则可干扰尿酸的排泄。

3.3 监护秋水仙碱的应用安全性

(1)秋水仙碱安全窗窄,治疗量与中毒量接近,半数致死量较低,剂量稍大就会产生严重不良反应,甚至可能导致肾衰竭、骨髓抑制等致死性并发症,痛风急性发作期患者的炎症或疼痛一旦消失,应立即停药^[22]。(2)秋水仙碱不良反应大,应及时补液和纠正电解质紊乱。(3)秋水仙碱长期服用可能抑制骨髓造血功能,表现有粒细胞和血小板计数降低、再生障碍性贫血等,亦可引起肌炎和周围神经病变,后者往往不易恢复。目前,不主张秋水仙碱作为长期预防痛风性关节炎发作的药物。(4)秋水仙碱需经肝脏解毒,治疗期间应定期检查肝肾功能,肝功能不全时,肝脏对其解毒能力降低,易致蓄积性中毒,可酌减剂量和控制用药疗程^[23]。

参考文献

- [1] 徐东,朱小霞,曾学军,等. 痛风诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2020,59(6):421-426.
- [2] 希恩·C·斯威曼. 马丁代尔药物大典[M]. 原著35版. 李大魁,金有豫,汤光,等译. 北京:化学工业出版社,2009:434-440.
- [3] Muraya N, Kadowaki D, Miyamura S, et al. Benzbromarone attenuates oxidative stress in angiotensin II-and salt-induced hypertensive model rats[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 7635274.
- [4] Kadowaki D, Sakaguchi S, Miyamoto Y, et al. Direct radical scavenging activity of benzbromarone provides beneficial antioxidant properties for hyperuricemia treatment[J]. Biol Pharm Bull, 2015,

- 38(3):487-492.
- [5] Komers R, Xu B, Schneider J, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with febuxostat on the development of nephropathy in experimental type 2 diabetes[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(17):2573-2588.
- [6] Aschenbrenner DS. Risk of heart-related death from gout medication[J]. *Am J Nurs*, 2018, 118(3):23.
- [7] Luo Z, Yu G, Han X, et al. Prediction of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of toproxostat in humans by integrating the physiologically based pharmacokinetic model with the drug-target residence time model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121:109660.
- [8] Hosoya T, Ishikawa T, Ogawa Y, et al. Multicenter, open-label study of long-term toproxostat (FYX-051) administration in Japanese hyperuricemic patients with or without gout[J]. *Clin Drug Investig*, 2018, 38(12):1135-1143.
- [9] Schlesinger N, Lipsky PE. Pegloticase treatment of chronic refractory gout: Update on efficacy and safety[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, 50(3S):S31-S38.
- [10] Richette P. Gout: an overview of available urate lowering therapies[J]. *Ann Pharm Fr*, 2012, 70(3):133-138.
- [11] Zhang S, Zhang Y, Liu P, et al. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(1):151-158.
- [12] Lin TM, Chi JE, Chang CC, et al. Do etoricoxib and indometacin have similar effects and safety for gouty arthritis? A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Pain Res*, 2018, 12:83-91.
- [13] Deeks ED. Lesinurad: A review in hyperuricaemia of gout[J]. *Drugs Aging*, 2017, 34(5):401-410.
- [14] Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, et al. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2017, 69(9):1903-1913.
- [15] Kuriyama S. Dotinurad: a novel selective urate reabsorption inhibitor as a future therapeutic option for hyperuricemia[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24(Suppl 1):1-5.
- [16] Gröbner W. Hyperuricemia and gout[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2015, 140(21):1615-1626.
- [17] Khanna D, Fitzgerald JD, WKhanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia[J]. *Arthritis Care Res(Hoboken)*, 2012, 64(10):1431-1446.
- [18] FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout[J]. *Arthritis Care Res(Hoboken)*, 2020, 72(6):744-760.
- [19] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 痛风及高尿酸血症基层诊疗指南(2019年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2020, 19(4):293-303.
- [20] 黄叶飞, 杨克虎, 陈澍洪, 等. 高尿酸血症/痛风患者实践指南[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(7):519-527.
- [21] Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites AM, et al. Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts[J]. *Nephron*, 2000, 86(3):287-291.
- [22] 贾西, 张进安. 痛风治疗新理念——EULAR2016 痛风诊治指南的更新要点和解读[J]. *上海医药*, 2018, 39(2):3-7.
- [23] Todd BA, Billups SJ, Delate T, et al. Assessment of the association between colchicine therapy and serious adverse events[J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(11):974-980.

(收稿日期:2021-01-28)

(上接第 1276 页)

- [8] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(6):557-581.
- [9] 中国医师协会急诊医师分会, 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. *临床急诊杂志*, 2018, 19(9):567-588.
- [10] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 《中华医学杂志》编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(6):408-417.
- [11] 栗啸阳, 郭代红, 刘思源, 等. 注射用头孢哌酮舒巴坦钠相关血小板减少的自动监测研究[J]. *中国药物警戒*, 2020, 17(12):890-893, 903.
- [12] 戴晓琴, 马纯雪, 蔡月, 等. 头孢哌酮舒巴坦钠致凝血功能异常的危险因素分析及护理[J]. *护理学报*, 2013, 20(9):59-61.
- [13] 王钰莹, 于建海, 段京莉. 头孢哌酮舒巴坦引起凝血功能异常的影响因素分析研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(S1):138-140.
- [14] 杜佳丽, 焦红梅, 孙丹, 等. 头孢哌酮/舒巴坦致老年患者凝血功能异常的相关因素分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(24):2303-2306.
- [15] Niwa T, Watanabe T, Suzuki A, et al. Reduction of linezolid-associated thrombocytopenia by the dose adjustment based on the risk factors such as basal platelet count and body weight[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 79(1):93-97.
- [16] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国“脓毒症早期预防与阻断”急诊专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(5):518-530.
- [17] 陆元兰, 岑祥莹, 张炉英, 等. 血小板早期变化与脓毒症所致器官功能障碍相关性[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(4):493-497.
- [18] 齐慧敏, 魏敏吉, 赵彩芸, 等. 健康老年肾对头孢哌酮/舒巴坦(1:1)药代动力学的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2007, 23(6):433-436.
- [19] 曹毅, 彭国茁, 王时云. 老年患者应用头孢哌酮舒巴坦血药浓度监测分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(25):4-7.
- [20] 张寒钰, 吴迪, 王国兴, 等. 头孢哌酮/舒巴坦钠引起凝血功能异常的因素分析[J]. *中国病案*, 2019, 20(6):81-84.
- [21] 梁河, 蒙光义, 钟丽球, 等. 头孢哌酮舒巴坦钠对缺血性脑血管病患者凝血功能的影响[J]. *中国药业*, 2020, 29(9):148-150.

(收稿日期:2021-03-05)