

# 239 例药源性低镁血症文献分析<sup>△</sup>

高婷\*, 崔向丽#, 郭明星, 张志琪, 王晓剑(首都医科大学附属北京友谊医院药学部, 北京 100050)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)02-0247-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.02.028

**摘要** 目的:探讨引起低镁血症的药品种类及其临床特征,提醒临床用药时警惕低镁血症的发生。方法:检索自建库至2021年3月中国知网、万方数据库和PubMed等数据库中药物引起低镁血症的相关文献,汇总病例分析中易引起低镁血症的药品种类、临床特征、治疗转归及相关影响因素。结果:共纳入药源性低镁血症个案报道文献20篇,多案例报道文献3篇,合计239例患者,涉及不同药理作用的5大类11种药品,包括免疫抑制剂(119例,占49.79%)、抗肿瘤药(102例,占42.68%)、质子泵抑制剂(15例,占6.28%)、抗菌药物(2例,占0.84%)和H<sub>2</sub>受体拮抗剂(1例,占0.42%)。个案报道的24例患者中,低镁血症程度分级为4级的有13例,3级3例,2级5例,1级3例。低镁血症的临床表现以神经-肌肉症状、意识改变伴癫痫和心血管症状为主。结论:患者服用上述易引起低镁血症的药物时,尤其是合并多种慢性疾病、长期联合应用多种药物治疗的中老年患者,临床应警惕药源性低镁血症,定期监测血镁浓度和神经系统症状,预防低镁血症的发生,根据患者血镁浓度水平和临床症状针对性治疗。

**关键词** 药源性;低镁血症;镁缺乏

## Literature Analysis on 239 Cases of Drug-Induced Hypomagnesemia<sup>△</sup>

GAO Ting, CUI Xiangli, GUO Mingxing, ZHANG Zhiqi, WANG Xiaojian (Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To investigate the types and clinical characteristics of drug-induced hypomagnesemia, so as to remind the clinic to be alert to the occurrence of hypomagnesemia. **METHODS:** CNKI, Wanfang Data and PubMed were retrieved to collect the related literature of drug-induced hypomagnesemia, the retrieval time was from the establishment of the database to Mar. 2021. Types of drugs, clinical characteristics, treatment outcomes and related influencing factors that were likely to induce hypomagnesemia were summarized and analyzed. **RESULTS:** A total of 239 patients were enrolled in 20 case reports and 3 multi-case reports, there were 11 kinds of drugs in 5 categories with different pharmacological effects, including immunosuppressants (119 cases, 49.79%), antitumor drugs (102 cases, 42.68%), proton pump inhibitors (15 cases, 6.28%), antibiotics (2 cases, 0.84%) and H<sub>2</sub> receptor antagonists (1 case, 0.42%). Among the 24 cases reported, the degree of hypomagnesemia was graded as grade 4 in 13 cases, grade 3 in 3 cases, grade 2 in 5 cases and grade 1 in 3 cases. The clinical manifestations of hypomagnesemia were mainly neuromuscular symptoms, altered consciousness with epilepsy and cardiovascular symptoms. **CONCLUSIONS:** Patients taking the above drugs that are likely to induce hypomagnesemia, especially the combination of multiple chronic diseases, long-term combined application of multiple drug therapy in middle-aged and elderly patients, clinicians should be alert to drug-induced hypomagnesemia, regularly provide monitoring for blood magnesium concentration and neurological symptoms to prevent the occurrence of hypomagnesemia. The treatment is targeted according to patients' blood magnesium concentration level and clinical symptoms.

**KEYWORDS** Drug-induced; Hypomagnesemia; Magnesium defect

药源性低镁血症指由于药物导致镁离子经肾脏或胃肠道排泄增多或镁离子从细胞外移至细胞内,使血清镁离子浓

度<0.75 mmol/L,并导致一系列临床表现的综合征。药源性低镁血症的临床表现各异,并常被潜在疾病或药物的其他不良反应所掩盖,容易引起误诊,严重时可能危及患者生命。本研究通过检索近年来国内外药源性低镁血症的相关文献报道,从引起药源性低镁血症的药品种类、发病机制、临床特征和防治对策4个方面进行汇总分析,提示临床用药时应关注血清镁离子浓度,预防药源性低镁血症发生。

△基金项目:北京市医院管理中心2020年培育项目(No. PG2020002)

\*副主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:1021292951@qq.com

#通信作者:主任药师,博士,硕士生导师。研究方向:临床药学。

E-mail:cui10@163.com

## 1 资料与方法

以“hypomagnesemia”“magnesium defect”“drug-induced”“药源性”“低镁血症”和“镁缺乏”等为检索词,通过中国知网、万方数据库和 PubMed 等数据库,检索药物引起低镁血症的文献,检索时限为建库至 2021 年 3 月。纳入标准:药物引起的低镁血症;患者性别、年龄、原发疾病、临床症状、干预措施、转归和使用的药物等基本情况完整;可获得文献全文。排除标准:同一病例重复报道;信息不完整;非药物引起的低镁血症;综述。共检索到国内外公开发表的药物引起低镁血症文献 102 篇,最终纳入 23 篇(中文 8 篇、英文 15 篇),包含 239 例患者。对患者性别、年龄、药物分布、血清镁离子浓度、临床表现、干预措施及转归等信息进行汇总分析。血清镁离子浓度正

常范围为 0.75~1.25 mmol/L,血清镁离子浓度<0.75 mmol/L 为低镁血症。依据美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC)5.0 版,将低镁血症程度分为 1 级(血清镁离子浓度为 0.5~<0.75 mmol/L)、2 级(血清镁离子浓度为 0.4~<0.5 mmol/L)、3 级(血清镁离子浓度为 0.3~<0.4 mmol/L)、4 级(血清镁离子浓度<0.3 mmol/L,危及生命)。

## 2 结果

### 2.1 多案例文献汇总

3 篇药源性低镁血症多案例报道文献共涉及 215 例患者,其中男性 82 例,女性 133 例;涉及药物有顺铂、环孢素和他克莫司;原发病主要为肝肾移植、卵巢癌;临床表现主要为消化道和神经系统症状,见表 1。

表 1 多案例情况汇总

Tab 1 Summary of various cases

文献	药品	病例数	性别(例)	年龄/岁(范围、平均值)	原发疾病	主要症状	低镁原因	干预措施
韩来新(2016年) <sup>[1]</sup>	环孢素	74	男性(82);女性(37)	17~52	肝移植、肾移植	头痛、失眠、无力、腹泻、恶心和呕吐	影响肾小管对镁离子的重吸收	补钙
吴晓玲等(2000年) <sup>[2]</sup>	他克莫司	45						
李力等(1995年) <sup>[3]</sup>	顺铂	17	女性(17)	24~61	卵巢癌	消化道反应	顺铂累积量引起肾损害;胃肠道丢失	补钙
	顺铂	79	女性(79)	39.2	卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌和恶性滋养细胞肿瘤	消化道反应、神经系统症状	顺铂累积量引起肾损害;胃肠道丢失	补钙

### 2.2 个案文献汇总

20 篇药源性低镁血症个案报道文献共涉及 24 例患者,其中男性 13 例,女性 11 例;国外 19 例,国内 5 例;年龄 11~91 岁,中位年龄 66 岁;≥60 岁患者 14 例,所占比例最高(为 58.33%);用药时间为 15 d 至 20 年,中位时间 5 年;涉及药物有质子泵抑制剂(PPI)(15 例,所占比例最高,为 62.50%)、抗肿瘤药(6 例)、抗菌药物(2 例)和 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂(1 例);15 例患者的 PPI 使用时间为 1~20 年,其中 8 例使用 5~6 年;发生低镁血症后,1 例持续皮下泵入镁剂,2 例临床观察,21 例给予停用、替换药物并常规补钙;8 例患者(占 33.33%)的血清镁离子浓度在 7 d 后恢复正常,见表 2。

2.2.1 药品种类分布:24 例个案中引起低镁血症的药物种类分布见表 3。

2.2.2 低镁血症程度分布:4 级 13 例,包括抗肿瘤药 3 例(西妥昔单抗),PPI 9 例(奥美拉唑 6 例,泮托拉唑 2 例,雷贝拉唑 1 例),抗菌药物 1 例(妥布霉素);3 级 3 例,包括抗肿瘤药 1 例(顺铂),PPI 2 例(奥美拉唑、埃索美拉唑各 1 例);2 级 5 例,包括抗肿瘤药 2 例(顺铂、西妥昔单抗各 1 例),PPI 2 例(奥美拉唑、埃索美拉唑各 1 例),抗菌药物 1 例(泊沙康唑);1 级 3 例,包括 PPI 2 例(奥美拉唑、泮托拉唑各 1 例),H<sub>2</sub> 受体拮抗剂 1 例(法莫替丁)。

2.2.3 低镁血症的临床表现:24 例药源性低镁血症个案患者的临床表现不同,以神经肌肉症状为主(14 例次),主要表现为肌肉痉挛、麻木、四肢感觉异常、头晕和行走不稳等;其次为癫痫伴意识不清(6 例次),见表 4。

## 3 讨论

镁离子是细胞内仅次于钾离子的重要阳离子,参与超过

300 个酶系统,参与水解三磷酸腺苷的重要部分反应,因此在维持细胞内稳态中起核心作用。体内镁离子的稳态主要通过肠道吸收与肾脏排泄及重吸收共同调节<sup>[24]</sup>。如 PPI 可抑制胃酸,导致肠道 pH 升高,使瞬时受体电位阳离子通道 M6/M7 蛋白活性降低,减少镁吸收;抗肿瘤药顺铂对肾小管的损伤,可导致镁的重吸收减少;免疫抑制剂他克莫司和环孢素可抑制肾小管对镁的重吸收。因此,临床应用上述药物时应重视药源性低镁血症的发生。

本研究中,13 例患者发生严重低镁血症(4 级),涉及西妥昔单抗、妥布霉素、奥美拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑。一项荟萃分析结果表明,西妥昔单抗治疗的各种恶性肿瘤患者中,5.6% 的患者出现 3/4 级低镁血症<sup>[25]</sup>。妥布霉素引起低镁血症一般发生于长期用药(>2 周)。本研究中,PPI 引起低镁血症的人群和 PPI 种类与美国食品药品监督管理局的数据一致<sup>[26]</sup>;且 PPI 持续使用时间为 1~20 年,中位时间为 5.5 年,提示长期(≥1 年)使用 PPI 存在发生低镁血症的风险<sup>[27]</sup>。PPI 引起低镁血症的临床表现以神经肌肉症状为主,少数患者同时伴有心律失常、癫痫等严重症状,个别患者无症状。出现低镁血症临床症状后,极少数给予口服或静脉输注镁剂可能有效,短时间可以缓解症状,但很难纠正血镁水平,及时停用 PPI 仍是逆转低镁血症的最有效方案。通常停用 PPI 7 d 后,血镁水平将恢复正常。刘琛<sup>[28]</sup>的研究结果也表明,停用 PPI 后血镁水平恢复正常的中位时间为 1 周。表 1 显示,肝肾移植患者术后使用环孢素、他克莫司引起低镁血症分别为 74、45 例,主要是由于肾小管对镁的重吸收减少,导致镁丢失过多,因此,移植术后应监测血镁水平,及时补充镁剂。

抗肿瘤药顺铂治疗的患者中,40%~100% 发生低镁血症,

表 2 24 例个案情况汇总

Tab 2 Summary of 24 individual cases

文献	性别	年龄/岁	原发病	药品	用药时间	血清镁离子浓度/ (mmol/L)	低镁血症程度	主要症状	低镁原因	干预措施	转归(时间)
Vermeulen 等 (2017 年) <sup>[4]</sup>	女性	11	右膝骨肉瘤	顺铂	11 岁开始化疗,疗程不详	0.32	3 级	手部痉挛、头痛、意识改变、头晕和晕厥	肾远端小管受到不可逆损害	终身持续皮下泵入镁剂	正常
王静等 (2015 年) <sup>[5]</sup>	女性	72	左肺癌	顺铂	第 5 次化疗	0.46	2 级	轻度恶心、呕吐	肾性失镁	临床观察	正常 (15 d 后)
Eberhard 等(2017 年) <sup>[6]</sup>	女性	51	系统性硬化症、高血压	奥美拉唑	5 年	0.18	4 级	高血压加重和癫痫	胃肠道失镁	奥美拉唑减量,改用雷尼替丁,补充镁剂	正常 (7 d 后)
	女性	91	胃食管反流病	奥美拉唑	2 年	0.15	4 级	双手不稳、麻木和刺痛	胃肠道失镁	停用奥美拉唑,静脉输注镁剂	正常 (7 d 后)
Koh 等(2017 年) <sup>[7]</sup>	男性	90	血管性痴呆、2 型糖尿病、高血压、高脂血症、多发性胃溃疡和幽门溃疡等	奥美拉唑	6 年	0.30	3 级	无症状	胃肠道失镁	停用奥美拉唑,改用法莫替丁	正常 (7 d 后)
Pawlukiewicz 等 (2020 年) <sup>[8]</sup>	男性	77	高血压、高脂血症、慢性肾脏病和脑血管意外	奥美拉唑、呋塞米	数年	<0.30	4 级	震颤、行走困难	胃肠道失镁	停用奥美拉唑,静脉输注镁剂,口服镁剂 8 个月	正常 (7 d 后)
Semb 等 (2017 年) <sup>[9]</sup>	男性	67	胃食管反流病、高血压	奥美拉唑、氨氯地平	数年	0.23	4 级	严重头晕、复视、呕吐和癫痫	胃肠道失镁	停用奥美拉唑,接受抗反流手术,静脉输注、口服镁剂	正常
Dos Santos 等 (2015 年) <sup>[10]</sup>	女性	65	糖尿病、高血压和胃溃疡	奥美拉唑	10 年	0.40	2 级	心律失常	胃肠道失镁	停用奥美拉唑,静脉输注镁剂	正常 (7 d 后)
Morris 等 (2017 年) <sup>[11]</sup>	男性	81	缺血性心脏病、胃食管反流病、慢性肾脏病和高血压	奥美拉唑	—	0.19	4 级	头晕、四肢感觉异常	胃肠道失镁	停用奥美拉唑,静脉输注镁剂,口服雷尼替丁	正常 (7 d 后)
Hansen 等 (2016 年) <sup>[12]</sup>	女性	40	高胆固醇、胃食管反流病	奥美拉唑	13 年	0.28	4 级	恶心、疲劳、腹泻和心悸	胃肠道失镁	停用奥美拉唑,口服镁剂	正常 (5 个月后)
张志辉等 (2012 年) <sup>[13]</sup>	男性	46	十二指肠球部溃疡	奥美拉唑	1 年	0.63	1 级	双侧手足痉挛、无法正常活动	胃肠道失镁	停用奥美拉唑,静脉输注镁剂	正常 (7 d 后)
Toh 等 (2015 年) <sup>[14]</sup>	男性	84	糖尿病、高血压、前列腺癌和胃食管反流病	埃索美拉唑	7 年	0.33	3 级	下肢肌肉痉挛	胃肠道失镁	停用埃索美拉唑,口服镁剂、雷尼替丁	正常 (3 个月后)
	女性	83	2 型糖尿病、甲状腺功能减退症、高血压和胃脘痛	泮托拉唑	5 年	0.54	1 级	肌肉痉挛、便秘和嗜睡	胃肠道失镁	停用泮托拉唑,口服镁剂	正常 (2 个月后)
	男性	72	2 型糖尿病、骨关节炎、消化性溃疡、缺血性心脏病和心房颤动等	泮托拉唑	6 年	0.27	4 级	全身无力、无法站立和呼吸短促	胃肠道失镁	停用泮托拉唑,口服雷尼替丁,口服、静脉输注钙剂、镁剂	正常 (6 个月后)
Fatuzzo 等 (2017 年) <sup>[15]</sup>	女性	68	糖尿病、高血压、甲状腺功能减退症和骨关节炎	埃索美拉唑	5 年	0.43	2 级	腿抽筋,昏睡	胃肠道失镁	停用埃索美拉唑,口服雷尼替丁、镁剂	正常 (8 个月后)
	男性	65	有高血压、糖尿病和胃炎病史	泮托拉唑	20 年	0.08	4 级	眩晕、恶心、呕吐、行走不稳、共济失调和眼球震颤	胃肠道失镁	停用泮托拉唑,口服镁剂、雷尼替丁	正常 (1 个月后)
Burston 等 (2019 年) <sup>[16]</sup>	男性	73	眼眶蜂窝织炎、缺血性心脏病和高血压	泊沙康唑、伊扎康唑	15 d	0.49	2 级	全身无力	胃肠道失镁	停用泊沙康唑,口服镁剂	正常 (15 d 后)
Essrani 等 (2020 年) <sup>[17]</sup>	女性	55	胃食管反流病	法莫替丁	2 年	0.55	1 级	嗜睡、意识混乱及肌肉痉挛	胃肠道失镁	停用法莫替丁,口服钙镁胶囊	正常 (7 d 后)
Boudrias-Dalle 等(2019 年) <sup>[18]</sup>	女性	45	绝经期抑郁症、高血压和直肠癌	西妥昔单抗	9 个月	0.29	4 级	无症状	肾性失镁	口服、静脉输注镁剂	正常 (3 个月后)
Fukui 等 (2019 年) <sup>[19]</sup>	男性	69	升结肠癌和多发性肝转移	西妥昔单抗、伊利替康	第 17 次服用	—	2 级	诱导意识丧失,无其他症状	肾性失镁	静脉补钙	正常 (6 周后)
缪若羽等 (2008 年) <sup>[20]</sup>	男性	34	结直肠癌伴肝肺广泛转移	西妥昔单抗	2 周	<0.30	4 级	皮疹、腹泻、乏力和双手感觉异常	肾性失镁	静脉输注镁剂	正常 (5 周后)
祁春艳等 (2015 年) <sup>[21]</sup>	男性	42	直肠癌	西妥昔单抗	2~3 周	0.12	4 级	未提及	肾性失镁	常规补钙	正常 (13 d 后)
Nand 等 (2014 年) <sup>[22]</sup>	女性	51	糖尿病、高血压和胃食管反流病	雷贝拉唑	5 年	0.40	4 级	癫痫、舌咬、肌肉僵硬及尿失禁	胃肠道失镁	监测镁离子浓度	—
杨俊何 (1987 年) <sup>[23]</sup>	女性	25	镰状细胞贫血	妥布霉素	31 d	0.16	4 级	腕足痉挛	肾小管失镁	停用妥布霉素,补钙	正常 (58 d 后)

注:“—”表示未提及

Note:“—” means not mentioned

主要与顺铂累积量导致肾损害,肾小管对镁的重吸收减少有关。顺铂引起的镁丢失一般是短暂且可逆的,可能是由于肾小

表3 24例个案中引起低镁血症的药物种类分布

Tab 3 Distribution of drugs inducing hypomagnesemia in 24 cases

药物类别	病例数	构成比/%	具体药品(例)
PPI	15	62.50	泮托拉唑(3)、奥美拉唑(9)、埃索美拉唑(2)和雷贝拉唑(1)
抗肿瘤药	6	25.00	西妥昔单抗(4)、顺铂(2)
抗菌药物	2	8.33	泊沙康唑(1)、妥布霉素(1)
H <sub>2</sub> 受体拮抗剂	1	4.17	法莫替丁(1)
合计	24	100.00	

表4 各药品引起低镁血症的临床症状(例次)

Tab 4 Clinical symptoms of hypomagnesemia induced by various drugs (case-times)

药品	低镁血症的临床症状				
	神经肌肉症状	癫痫伴意识不清	消化道症状	心血管症状	无症状
奥美拉唑	4	2	1	2	1
顺铂	1	1	1	0	0
泊沙康唑	1	0	0	0	0
泮托拉唑	3	0	1	0	0
西妥昔单抗	1	1	0	0	1
妥布霉素	1	0	0	0	0
埃索美拉唑	2	0	0	0	0
雷贝拉唑	0	1	0	0	0
法莫替丁	1	1	0	0	0
合计	14	6	3	2	2

管上皮细胞再生所致。多数文献报道顺铂引起的临床症状较轻微,但文献[6]中1例11岁患儿使用顺铂后导致肾远端小管不可逆性损害,停用顺铂后仍存在持续性低镁血症,需终身补充镁剂。该文献未报道顺铂的剂量与疗程,引起持续性低镁血症可能的原因为儿童的药物代谢(肾脏排泄、肾小球滤过和肾小管分泌)与成人存在差异,故儿童患者使用顺铂时,应注意剂量、疗程、血镁水平和肾功能,在肾功能不全时及时停药、换药并给予相关治疗。

个案文献数据显示,≥60岁的老年患者发生低镁血症相对较多(14例),主要涉及PPI(3种药品,共11例),PPI使用时间为1~20年。究其原因,一是老年患者萎缩性胃炎和低胃酸发病率较高,导致镁等微量元素的吸收受到影响;二是老年患者多有基础性疾病,如慢性肾脏病、糖尿病和高血压等,肾功能不全或细胞内镁区隔离化易受胰岛素影响,会导致患者发生低镁血症<sup>[24]</sup>。多药联合治疗也是老年患者发生低镁血症的影响因素,有文献报道,奥美拉唑联合呋塞米可致低镁血症风险增加,延长使用1个月,风险增加1.5%<sup>[24]</sup>。Tejpar等<sup>[29]</sup>的研究结果提示,年龄也是西妥昔单抗引起低镁血症的重要危险因素。

患者使用上述对血镁水平有影响的药物时,需要定期进行血清镁离子浓度监测和神经系统症状监测。低镁血症程度为1—2级且无临床症状时,可以仅临床观察或口服镁剂;低镁血症程度较重(3—4级)时,无论是否有临床症状,都建议补充镁剂,且建议静脉输注镁剂,换用或停用导致低镁血症的药物。

综上所述,药源性低镁血症具有隐匿性,临床表现不具有特异性。药物治疗过程中,加强血清镁离子浓度监测,既有利于治疗,也可达到预防目的。目前尚无关于药物引起低镁血症的治疗、预防和监测的具体指导原则,建议临床医师对可能发生药源性低镁血症的患者给予密切关注,对出现低镁血症的患者及时补充镁剂,换用或停用导致血清镁离子浓度降低的药物,以保持患者体内电解质平衡,减少并发症的发生。

## 参考文献

- [1] 韩来新. 免疫抑制剂对血清镁离子浓度的影响[C]//中国中药杂志 2015/专集: 基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集, 2016: 1925.
- [2] 吴晓玲, 陈卓. 顺铂化疗致低镁血症的临床观察[J]. 贵州医药, 2000, 24(10): 614-615.
- [3] 李力, 黄薇, 朱波, 等. 恶性肿瘤患者顺铂化疗对血清镁的影响[J]. 中华妇产科杂志, 1995, 30(6): 363-365.
- [4] VERMEULEN E A, VERVLOET M G, LUBACH C H, et al. Feasibility of long-term continuous subcutaneous magnesium supplementation in a patient with irreversible magnesium wasting due to cisplatin[J]. Neth J Med, 2017, 75(1): 35-38.
- [5] 王静, 李超, 陈宏. 顺铂致低镁血症1例[J]. 中国药师, 2015, 18(12): 2133-2134.
- [6] EBERHARD J, MACDONALD A, CUNDY T. Severe proton pump inhibitor-induced hypomagnesaemia in a mother and daughter[J]. Intern Med J, 2017, 47(3): 341-342.
- [7] KOH Z Y, LIM S W M, LIM W S. An interesting case of "refractory" hypomagnesemia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2017, 18(7): 632-633.
- [8] PAWLUKIEWICZ A J, GERINGER M, DADO D, et al. Proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia: a rare, potentially fatal complication[J]. Cureus, 2020, 12(5): e8191.
- [9] SEMB S, HELGSTRAND F, HJØRNE F, et al. Persistent severe hypomagnesemia caused by proton pump inhibitor resolved after laparoscopic fundoplication[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(37): 6907-6910.
- [10] DOS SANTOS L M, GUERRA R A, LAZARETTI-CASTRO M, et al. An approach to the diagnosis and management of a case presenting with recurrent hypomagnesemia secondary to the chronic use of a proton pump inhibitor[J]. Magnes Res, 2015, 28(4): 136-145.
- [11] MORRIS C, PILLANS P. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesaemia and hypocalcaemia[J]. Aust Prescr, 2017, 40(2): 79-80.
- [12] HANSEN B A, BRUSERUD Ø. Hypomagnesemia as a potentially life-threatening adverse effect of omeprazole[J]. Oxf Med Case Reports, 2016, 2016(7): 147-149.
- [13] 张志辉, 王惠英, 王敏. 长期服用奥美拉唑致低镁血症1例[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(4): 11.
- [14] TOH J W T, ONG E, WILSON R. Hypomagnesaemia associated with long-term use of proton pump inhibitors[J]. Gastroenterol Rep (Oxf), 2015, 3(3): 243-253.
- [15] FATUZZO P, PORTALE G, SCOLLO V, et al. Proton pump

- inhibitors and symptomatic hypomagnesemic hypoparathyroidism [J]. *J Nephrol*, 2017, 30(2): 297-301.
- [16] BURSTON J, ROBERTSON M, VAN HAL S, et al. Posaconazole and isavuconazole induced hypomagnesaemia [J]. *Med Mycol Case Rep*, 2019, 23: 29-30.
- [17] ESSRANI R, MEHERSHAHI S, RAVI S J K, et al. Famotidine induced hypomagnesemia leading to hypocalcemia [J]. *Oxf Med Case Reports*, 2020, 2020(1): omz133.
- [18] BOUDRIAS-DALLE E, CLOUTIER M, HARVEY M, et al. Durable complete remission following anti-EGFR antibodies in recurrent metastatic colorectal cancer [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(1): 239-243.
- [19] FUKUI T, SUZUKI K, TAMAKI S, et al. Temporary loss of consciousness during cetuximab treatment of a patient with metastatic colon cancer: a case report [J]. *Surg Case Rep*, 2019, 5(1): 145.
- [20] 缪若羽, 李龙芸. 抗 EGFR 治疗与低镁血症 [J]. *癌症进展*, 2008, 6(3): 250-254, 249.
- [21] 祁春艳, 齐晓光. 西妥昔单抗致严重低镁血症 1 例 [J]. *中国药物应用与监测*, 2015, 12(2): 131-132.
- [22] NAND B, BHAGAT M. Serious and commonly overlooked side effect of prolonged use of PPI [J]. *Am J Med*, 2014, 127(9): e5.
- [23] 杨俊何. 长期应用氨基糖苷类抗生素引起的低镁血症与手足搐搦 [J]. *国外药学(抗生素分册)*, 1987(4): 321-322.
- [24] GRÖBER U. Magnesium and drugs [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2094.
- [25] CAO Y F, LIAO C, TAN A H, et al. Meta-analysis of incidence and risk of hypomagnesemia with cetuximab for advanced cancer [J]. *Chemotherapy*, 2010, 56(6): 459-465.
- [26] LUK C P, PARSONS R, LEE Y P, et al. Proton pump inhibitor-associated hypomagnesemia: what do FDA data tell us? [J]. *Ann Pharmacother*, 2013, 47(6): 773-780.
- [27] SABBAGH E, HOUGHINS C R, ALLMAN J II, et al. Incidence of hypomagnesemia on proton pump inhibitors at the Huntington Veterans Affairs Medical Center-IHOP [J]. *Marshall J Med*, 2016, 2(3): 13.
- [28] 刘琛. 长期使用质子泵抑制剂增加低镁血症风险 [J]. *药物不良反应杂志*, 2011, 13(2): 84.
- [29] TEJPAR S, PIESSEVAUX H, CLAES K, et al. Magnesium wasting associated with epidermal-growth-factor receptor-targeting antibodies in colorectal cancer: a prospective study [J]. *Lancet Oncol*, 2007, 8(5): 387-394.

(收稿日期:2021-05-09 修回日期:2021-10-29)

(上接第 246 页)

- [5] 《 $\beta$ -内酰胺类抗生素/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识》编写专家组.  $\beta$ -内酰胺类抗生素/ $\beta$ -内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020 年版) [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(10): 738-747.
- [6] 孙巍, 张景海, 韩林. 头孢哌酮-舒巴坦钠(2:1) 体外抗菌活性研究 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2004, 21(6): 465-467.
- [7] HOLSEN M R, WARDLOW L C, BAZAN J A, et al. Clinical outcomes following treatment of *Enterobacter* species pneumonia with piperacillin/tazobactam compared to cefepime or ertapenem [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2019, 54(6): 824-828.
- [8] 张淑华, 王昉彤, 欧真容, 等. 头孢哌酮钠/三唑巴坦钠不同配比复方制剂的体内、外抗菌活性试验及小鼠毒性研究 [J]. *中国抗生素杂志*, 2004, 29(3): 154-162.
- [9] 刘广军, 翁春梅. 哌拉西林与不同配比他唑巴坦、舒巴坦对产 ESBLs 菌株的体外抗菌作用 [J]. *中国药师*, 2007, 10(2): 176-178.
- [10] 何冬婷, 张炜, 艾书玲. 不同配比哌拉西林/他唑巴坦治疗社区获得性肺炎的疗效比较 [J]. *临床合理用药杂志*, 2020, 13(11): 52-53.
- [11] 王时荣, 肖军海, 闫心林, 等. 新型广谱  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂的设计、合成和活性评价 [J]. *国际药学研究杂志*, 2018, 45(3): 230-237.
- [12] SHARMA R, PARK T E, MOY S. Ceftazidime-Avibactam: a novel cephalosporin/ $\beta$ -lactamase inhibitor combination for the treatment of resistant gram-negative organisms [J]. *Clin Ther*, 2016, 38(3): 431-444.
- [13] TUON F F, ROCHA J L, FORMIGONI-PINTO M R. Pharmacological aspects and spectrum of action of ceftazidime-avibactam: a systematic review [J]. *Infection*, 2018, 46(2): 165-181.
- [14] VENA A, CASTALDO N, BASSETTI M. The role of new  $\beta$ -lactamase inhibitors in gram-negative infections [J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2019, 32(6): 638-646.
- [15] TSOLAKI V, MANTZARLIS K, MPAKALIS A, et al. Ceftazidime-avibactam to treat life-threatening infections by carbapenem-resistant pathogens in critically ill mechanically ventilated patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(3): e02320-19.
- [16] ZHENG G H, ZHANG J X, WANG B, et al. Ceftazidime-Avibactam in combination with *in vitro* non-susceptible antimicrobials versus ceftazidime-avibactam in monotherapy in critically ill patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a retrospective cohort study [J]. *Infect Dis Ther*, 2021, 10(3): 1699-1713.
- [17] 曾志旋, 曹胜华, 陈林. 新型  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂——阿维巴坦的研究进展 [J]. *国外医药(抗生素分册)*, 2014, 35(2): 58-62.
- [18] VAN DUIN D, BONOMO R A. Ceftazidime/avibactam and ceftolozane/tazobactam: second-generation  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(2): 234-241.
- [19] WANG Y H, WANG J, WANG R, et al. Resistance to ceftazidime-avibactam and underlying mechanisms [J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2020, 22: 18-27.
- [20] JONES R N, HOLLIDAY N M, KRAUSE K M. Validation of sensititre dry-form broth microdilution panels for susceptibility testing of ceftazidime-avibactam, a broad-spectrum- $\beta$ -lactamase inhibitor combination [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(8): 5036-5039.

(收稿日期:2021-05-08 修回日期:2021-08-11)