

328例住院患者应用甲磺酸加贝酯的合理性分析[△]

王维娜*,李纪佳,郭恒,沈素[#](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 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)01-0089-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.01.018

摘要 目的:调查该院住院患者甲磺酸加贝酯的使用情况,并评价用药合理性。方法:调取2019—2020年该院328例使用甲磺酸加贝酯的住院患者病历,收集患者基本信息、住院信息和用药信息等,根据国内外指南和文献对用药合理性进行评价;从中筛选出诊断为急性胰腺炎的非手术患者286例,初步探讨甲磺酸加贝酯不同给药方案对治疗结局的影响。结果:328例使用甲磺酸加贝酯的住院患者中,超说明书适应证用药22例(占6.71%),均为手术患者;溶剂不适宜94例(占28.66%),93例使用0.9%氯化钠注射液作为溶剂,1例使用10%葡萄糖注射液作为溶剂;滴注速度过快7例(占2.13%),其滴注速度 $>2.5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$;与乌司他丁联合应用161例(占49.09%)。是否联合乌司他丁、不同给药疗程($\leq 5\text{ d}$ 和 $>6\text{ d}$)对患者的实验室指标、腹痛缓解时间和住院时间均无显著影响($P>0.05$)。结论:甲磺酸加贝酯的临床应用尚存在不足,临床应予以高度重视,促进合理用药。

关键词 甲磺酸加贝酯;急性胰腺炎;临床用药;合理性分析

Application Rationality of Gabexate Mesilate in 328 Inpatients[△]

WANG Weina, LI Jijia, GUO Heng, SHEN Su (Dept. of Pharmacy, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the application of gabexate mesilate in inpatients from this hospital, so as to evaluate its rationality. **METHODS:** Medical records of 328 inpatients using gabexate mesilate in this hospital during 2019-2020 were acquired, patients' general information, hospitalization information and medication information were collected, the medication rationality was evaluated according to domestic and overseas guidelines and literature; totally 286 non-surgical patients diagnosed with acute pancreatitis were screened out, effects of different dosage regimens of gabexate mesilate on the treatment outcomes were preliminarily discussed. **RESULTS:** Among the 328 inpatients using gabexate mesilate, 22 cases (6.71%) were off-label and over-indication medication, all of them were surgical patients; 94 cases (28.66%) were inappropriate solvents, 93 cases used 0.9% sodium chloride injection as the solvent and 1 case used 10% dextrose injection as the solvent; 7 cases (2.13%) were over-fast infusion speed, which was $>2.5\text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$; 161 cases (49.09%) were combined application with ulinastatin. The combined application of ulinastatin and the different dosage regimens ($\leq 5\text{ d}$ and $>6\text{ d}$) did not have significant effects on laboratory indicators, remission time of abdominal pain and length of hospital stay ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The clinical application of gabexate mesilate is still inadequate, and the clinic should pay close attention to promote its rational application.

KEYWORDS Gabexate mesilate; Acute pancreatitis; Clinical medication; Rationality analysis

甲磺酸加贝酯是一种人工合成的非肽类丝氨酸蛋白酶抑制剂,能抑制糜蛋白酶、弹性蛋白酶、淀粉酶和磷脂酶A2的活性,可进入胰管降低胰液中酶活性,并能抑制Oddi括约肌的运动^[1]。故目前国内指南推荐将甲磺酸加贝酯作为急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)的治疗药物,并主张早期足量应用^[2-5]。但由于尚缺乏高级别循证证据,国内外对甲磺酸加贝酯是否可用于AP的治疗还未达成共识。日本^[6]和英国^[7]指南不推荐将甲磺酸加贝酯用于AP的治疗,加拿大^[8]、美国^[9]和2013年国际胰腺学会/美国胰腺学会^[10]指南均未提及将其

用于AP的治疗,意大利^[11]指南认为早期连续静脉输注蛋白酶抑制剂可降低重度AP并发症的发病率。因此,规范甲磺酸加贝酯在国内的临床应用尤为重要。本研究对我院328例住院患者临床使用甲磺酸加贝酯的合理性进行分析,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

利用医院信息系统,调取2019—2020年我院使用注射用甲磺酸加贝酯(规格:0.1g)的住院患者病历,共328例患者病历。

1.2 方法

利用Excel软件记录患者的基本信息(姓名、年龄和性别等)、住院信息(住院科室、临床诊断、住院时间和是否手术等)

△ 基金项目:北京市医院管理局重点项目(No. XXZ06)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:wwaina@126.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:shensu11022000@163.com

和用药信息(用药剂量、疗程、是否联合乌司他丁、滴注速度和溶剂等)。根据国内外临床指南及相关文献,对甲磺酸加贝酯临床应用的合理性进行分析。328例患者中,诊断为“急性胰腺炎”的非手术患者共306例,排除各项指标检测不全的病例,共纳入286例。比较短疗程(1~5 d)与长疗程(≥ 6 d)、单用甲磺酸加贝酯与联合应用乌司他丁对AP治疗效果的影响。比较患者用药前后血清淀粉酶(AMY)、血清脂肪酶(LPS)、白细胞计数(WBC)和C反应蛋白(CRP)水平,记录腹痛缓解时间等。

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行两两比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各临床科室用药情况

328例患者共使用甲磺酸加贝酯4 375支,总药费为105 000.00元,人均药费为320.12元;分布于8个临床科室,分别为急诊科、感染内科、消化科、普外科、血液科、风湿科、妇产科和泌尿外科,见表1。

表1 甲磺酸加贝酯在各临床科室的使用情况

Tab 1 Application of gabexate mesilate in various clinical departments

科室	使用量/支	病例数	人均使用量/支	人均药费/元	总药费/元
急诊科	2 203	209	10.54	252.98	52 872.00
感染内科	1 672	64	26.13	627.00	40 128.00
消化科	422	46	9.17	220.17	10 128.00
普外科	44	4	11.00	264.00	1 056.00
血液科	18	2	9.00	216.00	432.00
风湿科	8	1	8.00	192.00	192.00
妇产科	6	1	6.00	144.00	144.00
泌尿外科	2	1	2.00	48.00	48.00
合计/平均值	4 375	328	13.34	320.12	105 000.00

2.2 患者的临床特征

328例患者的平均年龄为(56.67 \pm 17.94)岁;男性患者173例,女性患者155例;手术患者22例,非手术患者306例,见表2。

2.3 甲磺酸加贝酯使用情况

328例患者中,147例疗程 ≤ 5 d,181例疗程 ≥ 6 d;161例联合应用乌司他丁;93例溶剂为0.9%氯化钠注射液,1例溶剂为10%葡萄糖注射液;7例滴注速度 > 2.5 mg/(kg·h),见表3。

2.4 不同治疗方案对AP治疗的影响

对286例非手术患者按照治疗方案进行分组。(1)比较甲磺酸加贝酯单独用药组(136例)与乌司他丁联合用药组(150例)患者的性别、年龄、AP严重程度,用药前AMY、LPS、WBC、CRP水平及用药后上述指标下降数值(用药前水平-用药后水平),腹痛缓解时间和住院时间,结果显示,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表4。(2)比较甲磺酸加贝酯短疗程组(140例)与长疗程组(146例)患者的性别、年龄、AP严重程度,用药前AMY、LPS、WBC、CRP水平及用药后上述指标下降数值,腹痛缓解时间和住院时间,结果显示,差异均无统计学

表2 328例使用甲磺酸加贝酯患者的临床特征
Tab 2 Clinical characteristics of 328 patients with gabexate mesilate

项目	内容	病例数	占总病例数的比例/%
年龄/岁	<20	4	1.22
	20~40	86	26.22
	>40~60	82	25.00
	>60~80	115	35.06
	>80	41	12.50
性别	男性	173	52.74
	女性	155	47.26
是否手术患者	是	22	6.71
	否	306	93.29
手术患者的手术类型	经内镜逆行胆胰管成像胆总管取石术	9	2.74
	腹腔镜下胆囊切除术	7	2.13
	开腹胆道手术(胆总管探查取石,胆总管修补术)	2	0.61
	腹腔镜下胆总管切开取石术	2	0.61
	经尿道输尿管支架置入术+腹腔镜下左肾上腺病损切除术	1	0.30
	剖宫产术	1	0.30
非手术患者的疾病诊断	AP	267	81.40
	经内镜逆行胆胰管成像术后胰腺炎	39	11.89

表3 328例使用甲磺酸加贝酯患者的用药情况
Tab 3 Medication situation of 328 patients with gabexate mesilate

项目	内容	病例数	占总病例数的比例/%
疗程/d	≤ 5	147	44.82
	6~10	134	40.85
	>10	47	14.33
单次剂量/mg*	300,3 d后改为100	86	26.22
	300,2 d后改为100	38	11.59
	300,1 d后改为100	32	9.76
	300	103	31.40
	200	1	0.30
溶剂	100	68	20.73
	10%葡萄糖注射液	1	0.30
	5%葡萄糖注射液	234	71.34
	氯化钠注射液	93	28.35
滴注速度/[mg/(kg·h)]	> 2.5	7	2.13
	≤ 2.5	321	97.87
是否联合乌司他丁	是	161	49.09
	否	167	50.91

注:“*”表示均为1日1次给药

Note:“*” indicated that they were administered once a day

表4 甲磺酸加贝酯单独使用与联合用药对AP治疗的影响
Tab 4 Effect of gabexate mesilate alone and in drug combination for the treatment of AP

项目	单独用药组(n=136)	联合用药组(n=150)	P
男性	70	74	0.42
女性	66	76	
年龄/($\bar{x} \pm s$,岁)	56.43 \pm 17.34	56.89 \pm 18.69	0.87
严重程度(重症/非重症)/例	16/120	60/90	0.40
用药前AMY/($\bar{x} \pm s$,U/L)	573.45 \pm 636.77	845.00 \pm 996.12	0.19
用药后AMY下降数值/($\bar{x} \pm s$,U/L)	482.95 \pm 617.19	755.59 \pm 965.95	0.13
用药前LPS/($\bar{x} \pm s$,U/L)	705.25 \pm 845.50	1 169.96 \pm 1 947.02	0.15
用药后LPS下降数值/($\bar{x} \pm s$,U/L)	621.44 \pm 842.92	1 037.50 \pm 1 888.29	0.21
用药前WBC/($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	11.18 \pm 5.73	11.62 \pm 5.74	0.75
用药后WBC下降数值/($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	4.52 \pm 4.82	6.27 \pm 5.15	0.19
用药前CRP/($\bar{x} \pm s$,mg/L)	107.74 \pm 97.10	90.45 \pm 85.81	0.46
用药后CRP下降数值/($\bar{x} \pm s$,mg/L)	63.11 \pm 62.74	71.23 \pm 75.81	0.69
腹痛缓解时间/($\bar{x} \pm s$,d)	1.72 \pm 0.84	1.63 \pm 0.76	0.87
住院时间/($\bar{x} \pm s$,d)	13.01 \pm 11.11	11.03 \pm 3.91	0.20

表 5 甲磺酸加贝酯短疗程与长疗程对 AP 治疗的影响

Tab 5 Effects of short and long treatment course of gabexate mesilate for the treatment of AP

项目	短疗程组(n=140)	长疗程组(n=146)	P
男性	78	66	0.86
女性	62	80	
年龄/($\bar{x}\pm s$,岁)	60.02 \pm 17.82	54.73 \pm 17.59	0.08
严重程度(重症/非重症)/例	36/104	40/106	0.62
联合用药(联合乌司他丁/单用甲磺酸加贝酯)/例	67/73	83/63	0.62
用药前 AMY/($\bar{x}\pm s$,U/L)	712.88 \pm 685.97	646.15 \pm 822.02	0.73
用药后 AMY 下降数值/($\bar{x}\pm s$,U/L)	623.21 \pm 656.34	552.19 \pm 798.49	0.95
用药前 LPS/($\bar{x}\pm s$,U/L)	874.71 \pm 972.32	851.94 \pm 1453.32	0.95
用药后 LPS 下降数值/($\bar{x}\pm s$,U/L)	801.58 \pm 963.03	738.02 \pm 1410.33	0.13
用药前 WBC/($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	11.39 \pm 5.20	11.30 \pm 6.18	0.71
用药后 WBC 下降数值/($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9$ /L)	3.63 \pm 3.41	5.80 \pm 5.43	0.85
用药前 CRP/($\bar{x}\pm s$,mg/L)	125.73 \pm 98.43	89.96 \pm 89.84	0.08
用药后 CRP 下降数值/($\bar{x}\pm s$,mg/L)	61.88 \pm 51.62	67.03 \pm 73.71	0.76
腹痛缓解时间/($\bar{x}\pm s$,d)	1.57 \pm 0.82	1.54 \pm 0.71	0.88
住院时间/($\bar{x}\pm s$,d)	10.52 \pm 5.11	12.96 \pm 9.67	0.08

意义($P>0.05$),见表 5。

3 讨论

AP 是由胆石症、高三酰甘油血症和饮酒等多种原因引起的胰酶被激活后胰腺组织自身消化所引起的急性化学性炎症反应,伴或不伴其他器官功能改变的一种常见的消化系统疾病^[12]。AP 在全球的发病率逐渐升高,与肥胖和胆石症的发病率升高有关^[13]。甲磺酸加贝酯的药品说明书适应证为用于急性轻型(水肿型)胰腺炎的治疗,也可用于急性出血坏死型胰腺炎的辅助治疗。但目前尚缺乏大样本、高质量研究提示甲磺酸加贝酯对 AP 患者有良好的疗效,现有临床结果也多有争议。因此,国外指南大都不推荐或未提及甲磺酸加贝酯用于 AP 的治疗^[6-10],意大利^[11]指南仅认为早期连续静脉输注蛋白酶抑制剂可降低重度 AP 并发症发病率。虽然国内指南^[2-5]推荐 AP 患者早期足量应用甲磺酸加贝酯,但是均没有给出相应的循证证据。甲磺酸加贝酯能否用于所有 AP 患者的治疗,国内外还缺乏一致意见,因此,严格规范甲磺酸加贝酯的临床应用适应证尤为重要。本研究中,有 22 例患者超药品说明书适应证使用甲磺酸加贝酯,其中 9 例为预防经内镜逆行胆胰管成像术后胰腺炎。目前,仅有个别随机对照研究结果证明甲磺酸加贝酯可预防经内镜逆行胆胰管成像术后胰腺炎,大剂量缓慢滴定对术后高淀粉酶血症的预防有一定效果^[14-16]。但越来越多的研究结果显示,甲磺酸加贝酯及乌司他丁对经内镜逆行胆胰管成像术后胰腺炎无效^[17]。2019 年,欧洲胃肠内镜学会指南明确不推荐使用蛋白酶抑制剂来预防经内镜逆行胆胰管成像术后胰腺炎(强推荐)^[18];2017 年日本胃肠病学会指南^[19]和《中国 ERCP 指南(2018 版)》^[20]也都认为该用法缺乏证据,尚需要进一步研究。本调查中,还有 13 例其他手术患者应用甲磺酸加贝酯,均无循证证据支持。

甲磺酸加贝酯的药品说明书推荐用法为在治疗开始 3 d 内 1 日 300 mg,待症状减轻后改为 1 日 100 mg,疗程为 6~10 d。国内指南建议,在病情严重时可考虑增加甲磺酸加贝酯的剂量^[4-5]。本研究中,甲磺酸加贝酯的用量无明显不适宜,疗程 ≤ 5 d 的有 147 例(占 44.82%),6~10 d 的有 134 例(占

40.85%), >10 d 的有 47 例(占 14.33%)。本研究初步探讨了甲磺酸加贝酯的长疗程(≥ 6 d)、短疗程(≤ 5 d)对 AP 治疗效果的影响,结果显示,长疗程与短疗程组患者在实验室指标(AMY、LPS、WBC 和 CRP)、腹痛缓解时间和住院时间方面的差异均无统计学意义($P>0.05$),与文献报道结果一致^[21]。提示甲磺酸加贝酯主要在疾病早期发挥抗炎、抑制胰蛋白酶等作用。

根据药品说明书,甲磺酸加贝酯的溶剂为 5% 葡萄糖注射液或乳酸林格溶液,滴注速度应控制在 1 mg/(kg·h) 以内,不宜 >2.5 mg/(kg·h)。本调查中,有 93 例患者的溶剂为氯化钠注射液,1 例为 10% 葡萄糖注射液;7 例患者(占 2.13%)的滴注速度 >2.5 mg/(kg·h),其余患者的滴注速度均在规范范围内。甲磺酸加贝酯的主要不良反应包括注射部位不适和过敏症状,罕见过敏性休克。国内最新报道了 3 例甲磺酸加贝酯引起的过敏性休克病例,均使用氯化钠注射液作为溶剂,且滴注速度均过快,约为 2.5~5 mg/(kg·h)^[22]。以氯化钠注射液作为甲磺酸加贝酯的溶剂可能导致药物稳定性或不溶性微粒等改变,这可能是引起过敏反应的一个重要因素^[23]。滴注速度过快时,药物在体内很快被代谢清除,不但无法保证药效,还会增加不良反应发生风险^[22]。因此,临床应严格规范溶剂的选择和滴注速度的设定,以保证用药安全性。

此外,在本调查中,有 161 例患者(占 49.09%)联合应用乌司他丁治疗。国内指南推荐 AP 患者可以选择乌司他丁或甲磺酸加贝酯治疗,病情严重时可考虑增加剂量,但未提及两药联合应用^[4-5]。本研究初步探讨了联合用药与否对 AP 治疗效果的影响,结果显示,甲磺酸加贝酯单独用药组与联合乌司他丁组患者在主要实验室指标(AMY、LPS、WBC 和 CRP)、腹痛缓解时间和住院时间方面的差异均无统计学意义($P>0.05$),与文献报道结果一致^[21]。提示联合应用乌司他丁的疗效并不优于甲磺酸加贝酯单药治疗。乌司他丁和甲磺酸加贝酯都是蛋白酶抑制剂,药理作用相似,临床应用时选择一种即可。

综上所述,甲磺酸加贝酯的临床应用还存在不足,临床应引起重视,促进合理用药。本研究为单中心研究,存在局限性,病例数较少,在长、短疗程以及联合用药与否对 AP 治疗结局的影响方面仅进行了初步探讨,有待进一步扩大病例数,进行更深入的研究。

参考文献

- [1] 关云艳,吴海荣,欧希龙.甲磺酸加贝酯药理作用的分子机制及应用概况[J].中国药房,2010,21(9):851-853.
- [2] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会.中国急性胰腺炎诊治指南(2019,沈阳)[J].中华胰腺病杂志,2019,19(5):321-331.
- [3] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组.急性胰腺炎诊治指南(2014)[J].中国实用外科杂志,2015,35(1):4-7.
- [4] 中国医师协会急诊医师分会.2013 中国急诊急性胰腺炎临床实践指南[J].中国急救医学,2013,33(12):1057-1071.
- [5] 中国医师协会胰腺病学专业委员会.中国急性胰腺炎多学科(MDT)诊治共识意见(草案)[J].中华胰腺病杂志,2015,15(4):217-224.

[6] YOKOE M, TAKADA T, MAYUMI T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese guidelines 2015 [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2015, 22(6): 405-432.

[7] Working Party of the British Society of Gastroenterology, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, et al. UK guidelines for the management of acute pancreatitis[J]. *Gut*, 2005, 54(Suppl 3): iii1-iii9.

[8] GREENBERG J A, HSU J, BAWAZEER M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis[J]. *Can J Surg*, 2016, 59(2): 128-140.

[9] TENNER S, BAILLIE J, DEWITT J, et al. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(9): 1400-1415, 1416.

[10] Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2013, 13(4 Suppl 2): e1-e15.

[11] PEZZILLI R, ZERBI A, DI CARLO V, et al. Practical guidelines for acute pancreatitis[J]. *Pancreatology*, 2010, 10(5): 523-535.

[12] 刘希宇, 何建平. 急性胰腺炎的危险因素和早期治疗研究进展 [J]. *吉林医学*, 2020, 41(2): 417-420.

[13] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会消化病分会, 等. 急性胰腺炎基层诊疗指南(2019年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(9): 819-826.

[14] CHIU Y J, CHEN S C, KANG Y N, et al. Efficacy of gabexate mesilate in preventing post endoscopic retrograde cholangio-pancreato-graphy pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *J Formos Med Assoc*, 2021, 120(4): 1090-1099.

[15] 张骏, 李非. 加贝酯预防 ERCP 术后胰腺炎的 Meta 分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2012, 19(1): 48-57.

[16] 汪润芝, 韩真. 加贝酯预防 ERCP 术后胰腺炎疗效分析[J]. *国际消化病杂志*, 2013, 33(2): 136-138.

[17] ZHANG Z F, YANG N, ZHAO G, et al. Preventive effect of ulinastatin and gabexate mesylate on post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(18): 2600-2606.

[18] DUMONCEAU J M, KAPRAL C, AABAKKEN L, et al. ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline[J]. *Endoscopy*, 2020, 52(2): 127-149.

[19] 朱奕舟, 王颖, 朱昌, 等. 《2017 年日本胃肠病学会经内镜逆行胰胆管造影术后胰腺炎临床实践指南》摘译[J]. *临床肝胆病杂志*, 2017, 33(12): 2283-2287.

[20] 中华医学会消化内镜学分会 ERCP 学组, 中国医师协会消化医师分会胆胰学组, 国家消化系统疾病临床医学研究中心. 中国 ERCP 指南(2018 版) [J]. *中国医刊*, 2018, 53(11): 1185-1215.

[21] 王华光, 郑芸颖, 王诗卉, 等. 115 例注射用甲磺酸加贝酯临床应用合理性评价[J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(1): 110-116.

[22] 陈敬, 鲁虹, 毛艳梅, 等. 甲磺酸加贝酯致过敏性休克 3 例并文献分析[J]. *中南药学*, 2020, 18(7): 1262-1263.

[23] 唐曦婷, 王波. 注射用甲磺酸加贝酯致过敏反应 1 例[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(47): 58.

(收稿日期:2021-02-25 修回日期:2021-03-15)

(上接第 88 页)

[6] 王学美. 《高血脂血症中医诊疗指南(2008)》关键内容解读[J]. *中华全科医师杂志*, 2012, 11(3): 180-182.

[7] 中华医学会, 中华医学会临床药学会, 中华医学会杂志社, 等. 慢性心力衰竭基层合理用药指南[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(1): 42-49.

[8] 徐德生, 宋如珺, 刘力. 中西药联合应用研究现状分析[C]//中华中医药学会 2014 年医院药学会学术年会暨世界中联中药专业委员会 2014 年国际学术会议暨北京药师协会慢病防治药学会专业委员会成立大会论文汇编, 2014: 469-473.

[9] 北京协和医院世界卫生组织国际分类家族合作中心, 编译. 疾病和有关健康问题的国际统计分类·第 10 次修订本: 第 2 卷[M]. 2 版. 董景五, 主译. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 89-679.

[10] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2020 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1-1902.

[11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知: 化学药和生物制品卷[S]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 1-1500.

[12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知: 中药成方制剂卷[S]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 1-1350.

[13] 杜婧, 杨薇, 易丹辉, 等. 基于 HIS“真实世界”的丹红注射液治疗冠心病患者合并用药分析[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(20): 2821-2824.

[14] 刘伟, 姜怀琛, 姚家琦, 等. 基于关联规则挖掘算法 Apriori 的中药方剂数据研究[J]. *信息与电脑*, 2020, 32(16): 51-55.

[15] 聂慧芳, 钟达源, 徐文峰, 等. 基于 Apriori 关联规则探讨心肾综合征中药复方组方规律[J]. *湖南中医药大学学报*, 2021, 41(1): 129-133.

[16] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南(第 2 版)[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2017, 9(7): 28-126.

[17] 祝善尧, 葛伟, 张欢, 等. 血栓通联合阿司匹林对急性脑梗死患者凝血纤溶功能及血清神经递质的影响[J]. *临床神经病学杂志*, 2020, 33(1): 27-31.

[18] 王盼盼, 李学林, 李春晓, 等. 脑心通胶囊联合阿司匹林和他汀类药物治疗脑梗死临床疗效和安全性的 Meta 分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2019, 28(10): 636-642.

[19] 姚瑶, 吕健, 谢雁鸣, 等. 速效救心丸治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的真实世界研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(1): 1-7.

[20] 黄程亮, 林雪颖, 何卓凡, 等. 复方丹参滴丸联合阿司匹林出血风险的 meta 分析[J]. *现代临床医学*, 2020, 46(5): 360-362, 372.

[21] 杨星辰. “藿香正气水”和“藿香正气液”, 原来不一样! [N]. *上海中医药报*, 2020-07-03(004).

[22] 潘锋. 壮大全科医生队伍, 为健康中国提供有力人才支撑——访中华医学会全科医学分会主任委员、中国医科大学副校长于晓松教授[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(29): 1-6.

(收稿日期:2021-06-01 修回日期:2021-10-06)