

转运体介导的核苷类抗病毒药与其他药物联合应用的相互作用研究

赵世媛*, 孙文学, 杨梦琦, 江 沛[#](济宁市第一人民医院临床药学科, 山东 济宁 272000)

中图分类号 R978.7 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)02-0253-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.02.031

摘 要 有机阳离子转运体、有机阴离子转运体、P 糖蛋白、多药耐药蛋白和核苷转运体是机体内参与核苷类抗病毒药转运及消除的蛋白,转运体通过介导药物的摄取和排出,能够调节体内抗病毒药的浓度,从而影响药物在体内的药动学和药效学行为。本文通过对核苷类抗病毒药和机体转运体相关文献进行综述,探究转运体介导的核苷类抗病毒药与其他药物联合应用时的相互作用,为临床合理用药提供参考。

关键词 转运体;核苷类抗病毒药;药物相互作用

Interaction of Transporter-Mediated Nucleoside Antivirals in Combination with Other Drugs

ZHAO Shiyuan, SUN Wenxue, YANG Mengqi, JIANG Pei (Dept. of Clinical Pharmacy, Jining NO. 1 People's Hospital, Shandong Jining 272000, China)

ABSTRACT Organic cation transporter, organic anion transporter, P glycoprotein, multidrug resistance protein and nucleoside transporter are transporters that are closely related to transport and elimination of nucleoside antivirals in the body. By mediating the flux and efflux of drugs, transporters can regulate the concentration of antivirals in vivo, thus affecting the pharmacokinetic and pharmacodynamic behavior of drugs in vivo. This thesis reviews the related literature of nucleoside antivirals and body transporters, and explores the interaction between transporter-mediated nucleoside antivirals in combination with other drugs, so as to provide references for rational drug use in clinic.

KEYWORDS Transporters; Nucleoside antivirals; Drug interactions

临床上所用的核苷类抗病毒药主要以破坏病毒转录、干扰或终止病毒核酸的合成目的。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者的诊疗方案中主要采取抗病毒药及其联合用药的方法^[1]。但核苷类抗病毒药之间联合应用或者同时服用其他治疗药物,极有可能使药品不良反应的发生风险升高。近期一篇回顾性报道分析了某医院收治的 222 例 COVID-19 患者的临床资料,结果表明,洛匹那韦/利托那韦联合其他抗病毒药治疗虽然能有一定的潜在治疗价值,但药品不良反应发生率较高^[2]。机体中的转运体在核苷类抗病毒药的体内消除过程中起着重要作用,药物联合应用时,转运体所介导的诱导或抑制作用可能是导致药物相互作用的关键所在。本文主要综述了转运体参与的核苷类抗病毒药的转运及转运体介导的药物间相互作用,以期临床 COVID-19 患者联合用药提供参考。

机体中与核苷酸类抗病毒药相关的转运体分为有机阴离子转运体(organic anion transporter, OAT)、有机阳离子转运体

(organic cation transporter, OCT)、P 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)、多药耐药蛋白(multidrug resistance protein, MRP)和核苷转运体(nucleoside transporter, NT)。

1 OAT

OAT 属于溶质载体转运蛋白家族 22(SLC22)成员,负责阴离子和两性离子(包括内源性物质和许多药物)的跨膜运输。在人类中,已鉴定出 10 种 OAT 亚型,包括 OAT1-8、OAT10 和人尿酸盐转运蛋白 1(hURAT1)。OAT 位于人体内皮细胞和其他几乎所有屏障的上皮细胞中,分布于肾脏、肝脏、小肠、脑和眼中^[3];位于肾小管上的 OAT 能促进阴离子穿过肾小管细胞膜,对药物的转运和代谢起到重要作用。核苷类抗病毒药西多福韦具有广谱抗病毒活性,能够有效抑制病毒 DNA 的合成,被多项研究鉴定为 OAT 底物,研究结果发现,其对 OAT1 的选择性比对 OAT3 的选择性高。在稳定表达 OAT1 或 OAT3 的人胚肾细胞 293(HEK293 细胞)中,西多福韦的摄取率分别为(22.5±0.4)μL/mg 或(0.295±0.024)μL/mg,而在不能稳定表达 OAT1 和 OAT3 的 HEK293 细胞中仅为(0.135±0.010)μL/mg^[4]。西多福韦对肾功能具有剂量限制性

* 药师。研究方向:临床药学。E-mail: zhaoshiyuan94@163.com

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学、药理学。E-mail: jiangpeicsu@sina.com

毒性,使用 OAT1/OAT3 抑制剂丙磺舒可以限制西多福韦进入肾小管上皮细胞,从而发挥对肾脏的保护作用(VISTIDE[®])。因此,美国所批准的西多福韦药品说明书(VISTIDE[®])中要求将其与丙磺舒联合使用,以减少西多福韦在肾小管中的摄取,降低肾毒性。人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)1 型逆转录酶抑制剂和乙型肝炎病毒逆转录酶抑制剂替诺福韦是 OAT1/OAT3 和多药耐药蛋白 4(MRP4)的底物,分别负责从血液中吸收替诺福韦进入肾小管细胞(主要是通过 OAT1)和从细胞排泄到尿液中^[5-6]。最近开发了替诺福韦的另一种前药——替诺福韦艾拉酚胺,替诺福韦艾拉酚胺不是 OAT1/OAT3 的底物,因此不具有 OAT 依赖性细胞毒性^[7];与替诺福韦相比,替诺福韦艾拉酚胺在全身循环中持续时间长,在靶细胞中积累更多,而由于缺乏 OAT 介导的摄取,推测其在肾小管细胞中的分布较少,可大大降低服用剂量并显著改善肾脏安全性^[8]。阿昔洛韦是嘌呤核苷类药物,是治疗疱疹病毒性脑炎的首选药物。类黄酮化合物芹菜素可显著阻断 OAT1 在体外对阿昔洛韦的吸收,抑制率为 55%。在体内,芹菜素与阿昔洛韦同时使用可升高血浆中阿昔洛韦的浓度^[9]。阿德福韦是用于治疗乙型肝炎病毒感染的处方药,并且主要通过肾小管分泌清除,其作为 OAT1 的底物,与 OAT1 抑制剂丙磺舒合用时显著增加了肾间质中阿德福韦的曲线下面积(AUC)和峰浓度,降低了肾间质清除率。阿德福韦联合丙磺舒长期治疗后,可能会导致阿德福韦在肾间质中积累,进而导致肾间质纤维化^[10]。肝脏中表达的 OAT2 可介导抗乙型肝炎病毒药恩替卡韦的吸收^[11];非癌性肝组织中 OAT2 的低表达可用于预测慢性丙型肝炎患者发生肝细胞癌的风险^[12]。

2 OCT

OCT 在许多内源性有机阳离子、阳离子药物和外源性物质的吸收、消除和分布中起着关键作用,包括 3 种亚型,即 OCT1、OCT2 和 OCT3^[13]。OCT1 和 OCT2 彼此具有 70% 的氨基酸同一性,其与 OCT3 具有约 50% 的氨基酸同一性。在人体中,OCT1 主要分布于肝细胞的窦状隙膜、气管和支气管上皮细胞膜以及肾脏近端肾小管刷状缘,OCT2 主要在肾脏和人脑中表达,OCT3 在骨骼肌、肝脏、胎盘和心脏中均有表达^[14]。拉米夫定和扎西他滨为 OCT1 和 OCT2 的底物,具有很高的转运功效^[15]。拉米夫定作为抗病毒药,可用于乙型肝炎病毒感染所致肝胆疾病的治疗,也是获得性免疫缺陷综合征治疗中广泛使用的药物。奈非那韦、利托那韦、沙奎那韦、茚地那韦和甲氧苄啶可对 OCT 起抑制作用^[16-17]。临床上拉米夫定经常与利托那韦联合使用以提高其血浆水平,通过利托那韦抑制 OCT1 和 OCT2,减少肾脏或肝脏的清除,增加底物拉米夫定在肾脏的保留^[18]。此外,在获得性免疫缺陷综合征的治疗中,经常将甲氧苄啶或喷他咪与拉米夫定联合应用,用于原发性和继发性肺孢子菌肺炎的预防。联合应用甲氧苄啶导致拉米夫定的肾脏清除率降低了 35%,这种降低可能是由于甲氧苄啶抑制了拉米夫定经由 OCT2 的肾脏转运所致^[19]。逆转录酶抑制剂依非韦伦或西咪替丁与拉米夫定之间存在 OCT 和多药

及毒素外排蛋白(MATE1)介导的显著抑制作用^[17]。依非韦伦或西咪替丁与拉米夫定联合应用,增加了拉米夫定 AUC 并降低了体内清除率,延长了消除半衰期,增加了该药在肾脏组织中的保留^[20]。阿昔洛韦、更昔洛韦由人肠道细胞上的 OCT1 转运。抗结核药乙胺丁醇对肠上皮细胞 OCT1 和 OCT3 具有抑制作用,可对拉米夫定和二巯双胍的药动力学产生影响。

3 P-gp

P-gp 是 170 kDa 的质膜蛋白,属于 ABC 转运蛋白。P-gp 利用 ATP 水解产生的能量将其底物输出到细胞外。P-gp 在人类特定器官(包括肠、肝脏、肾脏、脑、睾丸、胎盘和眼睛)中高表达。P-gp 具有广泛的底物范围,包括化疗药、HIV 蛋白酶抑制剂、免疫抑制剂、钙通道阻滞剂、抗心律失常药、抗组胺药、抗菌药物、镇痛药和天然产物等^[21]。抗病毒药洛匹那韦、茚地那韦和利托那韦通常是 P-gp 的强抑制剂,上述药物的联合应用可能会增加血浆或组织中其他药物(P-gp 底物)的血浆含量,并增加其功效和毒性^[22]。HIV 整合酶抑制剂雷特格韦是 P-gp 和乳腺癌耐药蛋白的底物,蛋白酶抑制剂(包括奈非那韦、利托那韦和洛匹那韦)可部分通过作用于 P-gp 来提高雷特格韦在人克隆结肠腺癌细胞(Caco-2 细胞模型)中的转运以及在 T 细胞中的蓄积。而逆转录酶抑制剂(如齐多夫定、依非韦伦和奈韦拉平)对雷特格韦的转运没有影响^[23]。烯胺酮为 β -二羰基化合物,具有 P-gp 底物特性,研究结果发现,烯胺酮化合物 DM27 对抗病毒药的体外转运产生影响,DM27 作为 P-gp 抑制剂可能抑制抗逆转录病毒药(阿昔那韦、沙奎那韦等)的外排^[24]。某些中成药也可能对核苷类抗 HIV 药的 P-gp 转运产生影响,丹参滴注液、注射用血塞通可能会增加齐多夫定的吸收和组织浓度,其原理可能是因为上述中成药所含的活性成分三七皂苷、丹参酮 II A 具有明显的 P-gp 底物转运特性以及抑制 P-gp 底物外排作用^[25]。

4 MRP

MRP 是多药耐药形成机制之一,主要参与细胞内外多种复合物的转运,调整细胞内物质的分布。MRP 蛋白家族由 9 个成员组成(MRP1—9),参与核苷类抗病毒药转运的主要包括 MRP2、MRP4 和 MRP5^[26]。抗病毒药阿德福韦、替诺福韦、更昔洛韦、洛匹那韦和沙奎那韦是 MRP 的底物。实验研究结果显示,奈非那韦既能有效刺激 MRP4 ATP 酶活性,又能抑制底物刺激的 ATP 酶活性,因此,奈非那韦既是 MRP4 的抑制剂又是其底物。通过构建 MRP4 药效团模型,可见奈非那韦的结合位点与阿德福韦、甲氧蝶呤相同,提示接受奈非那韦治疗的感染 HIV 的恶性肿瘤患者可能会同时经历抗肿瘤疗效增强和不良反应增加现象^[27]。

5 NT

目前已发现 2 类 NT,即浓度型 NT(concentrative NT,CNT)和平衡型 NT(equilibrative NT,ENT),两者对核苷类药物具有不同的底物特异性。CNT 共包括有 3 种亚型:CNT1 优先转运嘧啶类的核苷类药物;CNT2 优先转运嘌呤类的核苷类药物;CNT3 具有广泛的底物选择性,可转运嘧啶类和嘌呤类的核苷

类药物。ENT 的亚型包括 ENT1 和 ENT2,两者均可以转运嘌呤类和嘧啶类的核苷类药物,这些转运蛋白的底物特异性不同,协同介导核苷类抗病毒药的转运。利巴韦林是一种广谱抗病毒药,与 α 干扰素联合应用可用于治疗慢性丙型肝炎患者,也可用于治疗 COVID-19 患者^[28]。利巴韦林为嘌呤核苷衍生物,通过 NT 转运入肝细胞,利巴韦林主要在肝脏代谢,经肾脏排泄。有实验研究结果表明, α 干扰素能够上调利巴韦林转运蛋白 CNT2 的活性,可能增强靶细胞内利巴韦林的保留^[29]。

6 讨论

转运体在核苷类药物转运和消除中扮演着重要作用,对药物转运机制的研究有利于分析药物之间的相互作用,提高药物的疗效,避免不良反应的发生。但遗憾的是,一些核苷类抗病毒药虽为相同系列的转运体底物,在体外试验中存在相互作用,但尚未得到临床结果的证明,因此,转运体在联合用药中所起到的作用仍需进一步研究。在 COVID-19 疫情时期,抗病毒药及其联合用药仍将作为主要的治疗手段,希望通过本综述,能够对 COVID-19 患者的临床用药提供科学的参考依据。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[S]. 国卫办医函[2020]184号. 2020-03-03.
- [2] 余爱荣,范星,赵燕,等.洛匹那韦/利托那韦联合其他抗病毒药治疗新型冠状病毒肺炎的疗效与安全性[J]. 医药导报,2020,39(5):628-632.
- [3] Bueckhardt G. Drug transport by organic anion transporters(OATs)[J]. Pharmacol Ther,2012,136(1):106-130.
- [4] Uwai Y, Ida H, Tsuji Y, et al. Renal transport of adefovir, cidofovir, and tenofovir by SLC22A family members(hOAT1, hOAT3, and hOCT2)[J]. Pharm Res,2007,24(4):811-815.
- [5] Mathialagan S, Piotrowski MA, Tess DA, et al. Quantitative prediction of human renal clearance and drug-drug interactions of organic anion transporter substrates using in vitro transport data: A relative activity factor approach[J]. Drug Metab Dispos,2017,45(4):409-417.
- [6] Liu SN, Desta Z, Gufford BT. Probenecid-boosted tenofovir: A physiologically-based pharmacokinetic model-informed strategy for on-demand HIV preexposure prophylaxis[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol,2020,9(1):40-47.
- [7] Snopková S, Havlíčková K, Husa P. Tenofovir alafenamide fumarate—a new generation of tenofovir[J]. Klin Mikrobiol Infekc Lek,2016,22(3):111-117.
- [8] Ray AS, Fordyce MW, Hitchcock MJ. Tenofovir alafenamide: A novel prodrug of tenofovir for the treatment of Human Immunodeficiency Virus[J]. Antiviral Res,2016,125:63-70.
- [9] Wu T, Li H, Chen J, et al. Apigenin, a novel candidate involving herb-drug interaction (HDI), interacts with organic anion trans-

- porter 1(OAT1)[J]. Pharmacol Rep,2017,69(6):1254-1262.
- [10] Zhou Y, Yang Y, Wang P, et al. Adefovir accumulation and nephrotoxicity in renal interstitium: Role of organic anion transporters of kidney[J]. Life Sci,2019,224:41-50.
- [11] Furihata T, Morio H, Zhu M, et al. Human organic anion transporter 2 is an entecavir, but not tenofovir, transporter[J]. Drug Metab Pharmacokinet,2017,32(1):116-119.
- [12] Yasui Y, Kudo A, Kurosaki M, et al. Reduced organic anion transporter expression is a risk factor for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients: a propensity score matching study[J]. Oncology,2014,86(1):53-62.
- [13] Zhou F, Zhu L, Wang K, et al. Recent advance in the pharmacogenomics of human Solute Carrier Transporters (SLCs) in drug disposition[J]. Adv Drug Deliv Rev,2017,116:21-36.
- [14] Koepsell H. Organic cation transporters in health and disease[J]. Pharmacol Rev,2020,72(1):253-319.
- [15] Jung N, Lehmann C, Rubbert A, et al. Relevance of the organic cation transporters 1 and 2 for antiretroviral drug therapy in human immunodeficiency virus infection[J]. Drug Metab Dispos,2008,36(8):1616-1623.
- [16] Jung N, Lehmann C, Rubbert A, et al. Organic cation transporters OCT1 and OCT2 determine the accumulation of lamivudine in CD4 cells of HIV-infected patients[J]. Infection,2013,41(2):379-385.
- [17] Elsby R, Chidlaw S, Outteridge S, et al. Mechanistic in vitro studies confirm that inhibition of the renal apical efflux transporter multidrug and toxin extrusion (MATE) 1, and not altered absorption, underlies the increased metformin exposure observed in clinical interactions with cimetidine, trimethoprim or pyrimethamine[J]. Pharmacol Res Perspect,2017,5(5):e00357.
- [18] Kosloski MP, Oberoi R, Wang S, et al. Drug-drug interactions of glecaprevir and pibrentasvir coadministered with human immunodeficiency virus antiretrovirals[J]. J Infect Dis,2020,221(2):223-231.
- [19] Müller F, König J, Hoier E, et al. Role of organic cation transporter OCT2 and multidrug and toxin extrusion proteins MATE1 and MATE2-K for transport and drug interactions of the antiviral lamivudine[J]. Biochem Pharmacol,2013,86(6):808-815.
- [20] Ceckova M, Reznicek J, Deutsch B, et al. Efavirenz reduces renal excretion of lamivudine in rats by inhibiting organic cation transporters(OCT, Oct) and multidrug and toxin extrusion proteins (MATE, Mate)[J]. PLoS One,2018,13(8):e0202706.
- [21] Fan Y, Liu X. Alterations in expression and function of ABC family transporters at blood-brain barrier under liver failure and their clinical significances[J]. Pharmaceutics,2018,10(3):102.
- [22] Lund M, Petersen T, Dalhoff K. Clinical Implications of P-Glycoprotein Modulation in Drug-Drug Interactions[J]. Drugs,2017,77(8):859-883.
- [23] Hashiguchi Y, Hamada A, Shinohara T, et al. Role of P-glycoprotein

in the efflux of raltegravir from human intestinal cells and CD4⁺ T-cells as an interaction target for anti-HIV agents[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 439(2): 221-227.

[24] Salama NN, Scott KR, Eddington ND. DM27, an enaminone, modifies the in vitro transport of antiviral therapeutic agents[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2004, 25(5): 227-236.

[25] 张明明, 李燕, 郑莉, 等. 某院艾滋病住院患者常用中成药与 HIV 抗病毒药物潜在相互作用分析[J]. *中国药师*, 2018, 21(9): 1611-1612, 1636.

[26] Amawi H, Sim HM, Tiwari AK, et al. ABC transporter-mediated multidrug-resistant cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1141: 549-580.

[27] Fukuda Y, Takenaka K, Sparreboom A, et al. Human immunodeficiency virus protease inhibitors interact with ATP binding cassette transporter 4/multidrug resistance protein 4: a basis for unanticipated enhanced cytotoxicity[J]. *Mol Pharmacol*, 2013, 84(3): 361-371.

[28] 朱文艳, 姚甜甜, 解伟伟, 等. 利巴韦林联合 IFN 治疗冠状病毒感染的研究进展[J]. *传染病信息*, 2020, 33(3): 263-267.

[29] Pinilla-Macua I, Ferná'ndez-Calotti P, Pérez-Del-Pulgar S, et al. Ribavirin uptake into human hepatocyte HHL5 cells is enhanced by interferon- α via up-regulation of the human concentrative nucleoside transporter(hCNT2)[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(9): 3223-3230.

(收稿日期: 2020-03-26)

(上接第 252 页)

基础疾病是否严重、是否为过敏体质、是否有过敏史或对比剂过敏史、是否有严重肝肾疾病等。了解患者病史能够有效减少对比剂使用后的不良反应发生概率。

3.5.3 做好抗过敏治疗的准备: 检查过程中及结束后要严密观察患者的反应, 尽量缓解患者的紧张情绪, 当出现不同程度的症状时, 要根据情况给予对症治疗, 出现过敏反应时, 应立即停止注射对比剂, 必要时进行抗过敏治疗^[16]。对于轻度不良反应, 可给予口服抗过敏药; 对于中度不良反应, 可肌肉注射地塞米松、异丙嗪及吸氧等; 对于重度不良反应及过敏性休克, 要立即抢救, 给予肾上腺素、氢化可的松或地塞米松、抗组胺药及血管活性药物等抗休克治疗, 必要时采用甲泼尼龙冲击疗法, 尽快缓解症状, 严密观察并监测生命指标, 以防止过敏性休克再次发生。

4 结论

综上所述, 2010—2018 年我院共上报对比剂致 ADR 报告 858 例, 其中有 32 例严重的 ADR, 部分严重的 ADR 导致患者住院时间延长、基础疾病加重和危及生命, 并出现了 3 例死亡病例, 因此, 对比剂在临床使用中存在的风险不可忽视。

对于已知的 ADR, 临床医师如能正确诊断疾病、掌握所用药品情况、制定合理的治疗方案, 则可有效地避免或减轻潜在的 ADR; 对于新的 ADR, 临床医护人员应做到仔细观察, 利用信息化技术及时上报, 以利于在以后的应用中避免该类不良反应的发生。因此, 积极宣传 ADR 上报工作的重要性, 是提高临床合理用药的关键。

不同的对比剂所致 ADR 的发生率和严重程度存在较大差异, 在使用前要仔细询问患者病史, 用药过程中需加强监测, 针对高危人群要加强管理, 在用药的各环节做好应对工作, 尽量避免严重不良反应的发生, 最大限度地保障患者的生命安全。

参考文献

[1] 卫生部. 药品不良反应报告和监测管理办法[S]. 卫生部令 81 号. 2011-05-04.

[2] Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, et al. Clinical

practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media[J]. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2016, 26(3): 144-155.

[3] 李宁, 马满玲. 我院 72 例碘比醇注射液致药品不良反应分析[J]. *中国药房*, 2017, 28(8): 1063-1065.

[4] 牛记军. 碘造影剂不良反应[J]. *山西医药杂志*, 2016, 45(6): 648-651.

[5] 何天伟, 曹建勋, 王彩琴, 等. 我院 2014 年非离子型碘造影剂急性过敏样反应的报告分析[J]. *卫生职业教育*, 2016, 34(22): 131-133.

[6] 李晓丹, 张阳鑫, 刘琛, 等. 我院 2011—2018 年 6 种造影剂的不良反应发生及预后回顾性分析[J]. *中国药物警戒*, 2019, 16(7): 436-441.

[7] 梁瑶, 孙路路. 碘造影剂过敏反应发生机制研究进展及防治[J]. *临床药物治疗杂志*, 2016, 14(3): 6-10.

[8] 陈韵岱, 陈记言, 傅国胜, 等. 碘对比剂血管造影应用相关不良反应中国专家共识[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2014, 22(6): 341-348.

[9] 王冠珍. CT 增强造影剂过敏的应对分析总结[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(36): 169, 172.

[10] 王亮亮. 碘造影剂不良反应处理的临床分析[J]. *中国实用医药*, 2017, 12(35): 186-187.

[11] 王武庆. 碘造影剂在 CT 增强扫描中的合理应用[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(25): 163-164.

[12] 胡立禄, 高全清, 刘振良. 苯海拉明联合泼尼松预防碘造影剂过敏反应的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(6): 765-767.

[13] 万宝艳, 陈霞, 罗子妹, 等. 冠状动脉造影及介入术后造影剂迟发型过敏反应的观察和护理[J]. *中国医药*, 2019, 14(7): 1100-1103.

[14] 牟必鸿, 李胜前, 幸勇, 等. 非离子型碘造影剂的不良反应及防治进展[J]. *中国药业*, 2015, 24(9): 124-126.

[15] 刘红军, 梁长虹. 碘对比剂安全和规范使用[J]. *现代实用医学*, 2017, 29(5): 561-562.

[16] 杨亮, 何争民. 非离子型碘造影剂的不良反应及防治进展[J]. *海峡药学*, 2019, 31(2): 284-286.

(收稿日期: 2020-04-25)