

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.13.023

恶性肿瘤患者肺部感染细菌分布及耐药分析*

张达容¹,袁 龙²,吕自兰^{1△}

(1. 重庆大学附属肿瘤医院·重庆市肿瘤研究所·重庆市肿瘤医院,重庆 400030; 2. 重庆医科大学,重庆 400010)

摘要:目的 分析医院恶性肿瘤并发肺部感染患者的细菌分布及耐药情况,为临床合理使用抗菌药物提供依据。方法 统计、分析医院2016年恶性肿瘤伴肺部感染患者病原菌分布特点及耐药性。结果 共分离出病原菌617株,其中革兰阴性杆菌496株(占80.39%),革兰阳性球菌109株(占17.67%),真菌12株(占1.94%);分离出的前5位病原菌,分别是肺炎克雷伯菌(20.26%)、铜绿假单胞菌(19.77%)、流感嗜血杆菌(19.61%)、金黄色葡萄球菌(9.89%)、肺炎链球菌(6.32%)。肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗生素敏感;铜绿假单胞菌对氨曲南的耐药率为32.80%,对碳青霉烯类抗生素和头孢他啶等抗生素的敏感性都在85.00%以上;流感嗜血杆菌对除了氨苄西林和复方新诺明外的临床常用抗菌药物都比较敏感。未发现耐万古霉素、替加环素、奎奴普丁/达福普汀、利奈唑胺、利福平的金黄色葡萄球菌菌株和耐万古霉素、利奈唑胺的肺炎链球菌菌株,肺炎链球菌对青霉素的耐药率为5.13%。结论 做好医院耐药性监测,有助于指导临床医生合理选择抗菌药物,可有效减少医院耐药菌株的产生。

关键词:肺部感染;细菌分布;耐药分析;恶性肿瘤

中图分类号:R969.3;R378

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)13-0072-04

Analysis on Bacterial Distribution and Drug Resistance in Patients with Malignant Tumors Complicated with Pulmonary Infection

Zhang Darong¹, Yuan Long², Lü Zilan¹

(1. Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing Cancer Institute, Chongqing Cancer Hospital, Chongqing, China 400030;

2. Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010)

Abstract: Objective To analyze the bacterial distribution and drug resistance of patients with malignant tumors complicated with pulmonary infection, and to provide the basis for the rational use of antimicrobial agents. **Methods** The distribution characteristics and drug resistance of pathogens in patients with malignant tumors complicated with pulmonary infection in 2016 were statistically analyzed. **Results** A total of 617 strains of pathogenic bacteria were isolated, including 496 strains (80.39%) of gram-negative bacilli, 109 strains (17.67%) of Gram-positive cocci, 12 strains of fungi (1.94%). The top 5 pathogens were as follows: *Klebsiella pneumoniae* (20.26%), *Pseudomonas aeruginosa* (19.77%), *Haemophilus influenzae* (19.61%), *Staphylococcus aureus* (9.89%), *Streptococcus pneumoniae* (6.32%). *Klebsiella pneumoniae* was sensitive to carbapenem antibiotics. The resistant rate of *Pseudomonas aeruginosa* to aztreonam was 32.80%, the sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to carbapenem antibiotics and ceftazidime and other antibiotics was more than 85.00%. *Haemophilus influenzae* was sensitive to clinically common antimicrobial agents other than amoxicillin and cotrimoxazole. *Staphylococcus aureus* strains resistant to vancomycin, tigecycline, quinupristin/dalfopristin, linezolid, rifampicin and *Streptococcus pneumoniae* resistant strains of vancomycin and linezolid were not found, the resistant rate of *Streptococcus pneumoniae* to penicillin was 5.13%. **Conclusion** Monitoring of drug resistance might help to guide clinicians to choose antibiotics rationally and effectively reduce the emergence of hospital-resistant strains.

Key words: pulmonary infection; bacterial distribution; drug resistance analysis; malignant tumor

在国外,肿瘤患者引起呼吸道感染的病原微生物主要是肺炎克雷伯菌、 β -溶血链球菌和凝固酶阴性葡萄球菌,而我国主要是肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌、念珠菌等^[1-2]。临床应保持对感染的高度怀疑,及时、准确地确定病原微生物并进行药物敏感性试验(简称药敏试验),并根据试验结果合理用药。但临床很多时候并不能及时合理地制订用药方案,为了提高抗感染疗效,往往会选择最新研发、具有超广谱抗菌的药物^[3]。但在病原菌迅速产生

耐药菌株后,后续的治疗也会因此变得更加困难^[4-5]。因此,本研究中通过分析肿瘤医院肺部感染病原菌的细菌分布及耐药情况,总结本院的流行病学资料,对分离出的病原菌的分布及耐药情况进行回顾性分析,为临床合理用药和控制医院感染提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 菌株来源

病原菌均来自肿瘤医院2016年住院肿瘤患者肺部感染送检合格痰标本,剔除同一患者短时间内重复

*基金项目:广西代谢性疾病研究重点实验室开放基金课题项目[2016-181h-03]。

第一作者:张达容,女,主管技师,研究方向为临床微生物学,(电子信箱)zhangdarong1972@126.com。

△通信作者:吕自兰,女,博士研究生,副主任技师,研究方向为分子生物,(电子信箱)lvzilan1985@126.com。

送检分离的重复菌株;患者年龄 16~93 岁,平均 (65±9.1)岁。选择 A 级痰标本(上皮细胞<10 个/LP,白细胞>25 个/LP)进行培养,获得的病原菌结合了细菌与白细胞的相关性(即细菌是否被白细胞吞噬、包裹及伴行)确定。

1.2 试剂

血平板、巧克力平板、麦康凯平板均购自郑州安图生物工程股份有限公司;鉴定和药敏试剂均购自法国生物梅里埃公司;质控菌株包括肺炎克雷伯菌 ATCC700603,铜绿假单胞菌 ATCC27853,流感嗜血菌 ATCC49247,大肠埃希菌 ATCC25922,金黄色葡萄球菌 ATCC25923 及肺炎链球菌 ATCC49619。

1.3 菌株鉴定及药敏试验

应用 VITEK2 compact 全自动微生物鉴定/药敏分析系统(法国生物梅里埃公司)鉴定到种,药敏试验采用微量琼脂稀释法测定微生物对药物的最低抑菌浓度(MIC);对各种耐药表型如中低度耐药株,延迟表达耐药的菌株及多重耐药的菌株作 E-test 复核。试验方法、判读标准和质控要求均遵循 CLSI-2017 年版本规定。

1.4 统计学处理

使用 WHONET 5.5 软件进行统计分析。

2 结果

2.1 病原菌分布

共分离出病原菌 617 株,其中革兰阴性杆菌 496 株,占 80.39%;革兰阳性球菌 109 株,占 17.67%,真菌 12 株,占 1.94%。详见表 1。我院以革兰阴性菌感染为主;真菌感染较少,主要是白色念珠菌和热带念珠菌。

2.2 耐药情况

对前 5 位病原菌作耐药分析,详见表 2 和表 3。超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)阳性菌 36 株,其中肺炎克雷伯菌 20 株,检出率为 16.00%(20/125);大肠杆菌 16 株,检出率为 48.48%(16/33)。可见,产 ESBLs 的大肠杆菌比肺炎克雷伯菌比例高,因此临床如果对此类患者使用第 3 代头孢类抗生素时需及时检测细菌药物敏感性是否产生变化,以便及时调整抗生素。我院真菌感染主要是白色念珠菌和热带念珠菌,由于样本数量太少,未对真菌作耐药分析。

2.3 流感嗜血杆菌在各科室分布情况

本院流感嗜血杆菌检出率最高的是肿瘤放疗科,达 52.89%(见表 4),表明本院应加强放疗科患者的护理,减少患者的流动性,从而减少流感嗜血杆菌的感染率。

3 讨论

本研究结果显示,恶性肿瘤患者肺部感染革兰阴性杆菌占比为 80.39%,高于文献[6-8]报道的 64.6%,72.2%和 60.76%,表明患者生活的地域、习惯或医院

表 1 病原菌分布及构成比

病原菌	株数	构成比(%)
革兰阴性杆菌	496	80.39
肺炎克雷伯菌	125	20.26
铜绿假单胞菌	122	19.77
流感嗜血杆菌	121	19.61
大肠埃希菌	33	5.35
鲍曼不动杆菌	31	5.02
卡他莫拉菌	25	4.05
嗜麦芽窄食单胞菌	21	3.40
阴沟肠杆菌	18	2.92
革兰阳性球菌	109	17.67
金黄色葡萄球菌	61	9.89
肺炎链球菌	39	6.32
其他	9	1.46
真菌	12	1.94
白色念珠菌	9	1.46
热带念珠菌	3	0.48
合计	617	100.00

表 2 主要革兰阴性杆菌对常用抗菌药物的耐药率

抗菌药物	肺炎克雷伯菌 (n=125)		铜绿假单胞菌 (n=122)		流感嗜血杆菌 (n=121)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
氨苄西林	-	-	-	-	43	35.54
氨苄西林舒巴坦	33	26.40	-	-	21	17.36
哌拉西林他唑巴坦	6	4.80	7	5.74	-	-
头孢唑林	125	100.00	-	-	-	-
头孢他啶	12	9.60	18	14.75	0	0
头孢曲松	25	20.00	-	-	-	-
头孢吡肟	3	2.40	12	9.84	-	-
头孢替坦	4	3.20	-	-	-	-
氨曲南	10	8.00	40	32.80	0	0
美洛培南	-	-	0	0	0	0
厄他培南	0	0	-	-	-	-
亚胺培南	0	0	10	8.20	-	-
阿奇霉素	-	-	-	-	0	0
庆大霉素	13	10.40	7	5.74	-	-
妥布霉素	5	4.00	4	3.28	-	-
阿米卡星	0	0	2	1.64	-	-
环丙沙星	11	8.80	5	4.10	2	1.65
左氧氟沙星	10	8.00	4	3.28	3	2.48
复方新诺明	18	14.40	-	-	55	45.45

注:“-”表示天然耐药或者未对该菌开展该药物的药敏试验。

环境差异都会导致病原菌的分布不同。本院流感嗜血杆菌的检出率较高,取代了杨妮珍等^[9]报道的湖北地区肿瘤患者肺部感染鲍曼不动杆菌的位置。本院流感嗜血杆菌标本来源主要是肿瘤放射治疗科的患者,占比为 52.89%。分析原因可能是,肿瘤放疗科的患者相较于其

表 3 主要革兰阳性球菌对常用抗菌药物的耐药率

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(n=61)		肺炎链球菌(n=39)	
	株数	耐药率(%)	株数	耐药率(%)
青霉素	57	93.44	2	5.13
四环素	16	26.23	32	82.05
克林霉素	30	49.18	39	100.00
红霉素	32	52.46	39	100.00
万古霉素	0	0	0	0
替加环素	0	0	-	-
庆大霉素	7	11.47	-	-
苯唑西林	11	18.03	-	-
环丙沙星	9	14.75	-	-
左旋氧氟沙星	9	14.75	-	-
莫西沙星	8	13.11	-	-
奎奴普丁达福普汀	0	0	-	-
复方新诺明	18	29.51	29	74.36
利奈唑胺	0	0	0	0
利福平	0	0	3	7.69
头孢呋辛	-	-	21	53.85
头孢曲松	-	-	8	20.51
美洛培南	-	-	8	20.51
阿莫西林	-	-	6	15.38

注:“-”表示未对该菌开展该药物的药敏试验。

表 4 流感嗜血杆菌各科室病原菌分布情况

科室	株数	比例(%)
肿瘤放疗科	64	52.89
肿瘤内科	27	22.31
中医肿瘤科	16	13.22
血液肿瘤科	11	9.09
胸外科	3	2.48

他科室的患者具有较高程度的流动性,部分患者未住院进行放疗。患者此时由于刚接受化疗,服用化疗药物和接收物理射线照射,免疫系统遭到破坏,特别容易受到细菌的侵袭感染。本院真菌感染较少,主要是白色念珠菌和热带念珠菌,与杨爱平等^[10]报道的一致。

在本院肠杆菌科细菌引起的感染中,肺炎克雷伯菌检出率最高。本院该菌对第 3 代头孢菌素的耐药率均低于 20%,低于文献[6-8]报道的青岛地区肿瘤患者感染肺炎克雷伯菌对第 3 代头孢菌素的耐药率;肺炎克雷伯菌对碳青霉烯类抗菌药物如厄他培南、亚胺培南表现敏感,未分离出其耐药菌株,同时阿米卡星对肺炎克雷伯菌也表显现了良好的活性。在非发酵菌引起的感染中以铜绿假单胞菌为主,与王怡云等^[11]报道一致。在统计的药敏试验结果中,耐碳青霉烯的铜绿假单胞菌为 8.20%,对头孢他啶的敏感性也较高。除肠杆菌科和非发酵菌外的革兰阴性菌以流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌

为主,头孢曲松、左旋氧氟沙星、环丙沙星、氨曲南、阿奇霉素对流感嗜血杆菌都具有良好的抗菌活性,在药敏试验中未发现其耐药菌株。

革兰阳性球菌引起的感染中以金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌为主,葡萄球菌中耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌检出率为 18.03%,远低于叶彩玲等^[12]报道的肿瘤患者中耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)检出率(60%)。从药敏试验结果看,很多对金黄色葡萄球菌具有良好抗菌活性的药物都对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌表现不佳。本院的统计结果中未发现耐万古霉素、替加环素的金黄色葡萄球菌菌株,与文献[13-14]报道一致。肺炎链球菌对青霉素的敏感性较好,对克林霉素、红霉素、四环素和复方新诺明的耐药率都超过 70%,甚至红霉素和克林霉素的耐药率都达到了 100%。肺炎链球菌对红霉素和克林霉素耐药率处于较高水平,这一情况应引起临床的高度重视,治疗过程中要按照微生物室的药敏试验结果及时调整抗菌药物,避免因抗菌药物的滥用而产生耐药菌株。我院特殊耐药病原菌如亚胺培南耐药鲍曼不动杆菌的检出率为 20.00%,亚胺培南耐药肺炎克雷伯菌为 0,说明本院在特殊病原菌抗菌药物应用监测方面取得了一定成效。

抗菌药物的滥用和误用导致临床耐药水平的提高,根据常见病原体的数据,据估计,如果没有适当行动计划,到 2050 年,高度或完全耐药菌感染的死亡人数可能每年增加 1 000 万人,累计成本为全球经济产值 100 万亿美元^[15]。在全球化的时代,抗菌药物耐药性是一个复杂的国际问题,需要多部门的共同努力。微生物室检验师、临床医生和医院感染管理科在工作中要更重视这一问题。临床医生除了要了解临床常见感染细菌的临床症状和耐药情况,熟悉各个病房内感染细菌分布情况外,还要明白肿瘤患者由于免疫力低下等特点,应根据感染患者被检菌药敏试验结果选择治疗药物,在未获得药敏试验结果前,可根据经验选择药物,但药敏试验结果与经验用药不符应尽早更改;另外,尽量选择对病原菌有效的窄谱抗菌素,广谱药不可长期使用,也不可多种药物同时使用,以免杀灭体内正常菌导致菌群失调,诱发二重感染。微生物室检验人员也要提高自己的工作素养水平,提高了工作能力,才能作出正确的报告,给临床提供用药依据。微生物室更应优化细菌鉴定和报告流程,重视检验标本涂片等前处理过程;通过抗感染早期就准确地用药,抗感染过程中联合交替用药,做好多重耐药性检测和抗菌药物检测等工作,避免新的耐药菌株的产生。

参考文献:

- [1] Ashour HM, El-Sharif A. Species distribution and antimicrobial susceptibility of gram-negative aerobic bacteria in hospitalized cancer patients[J]. Journal of Translational Medicine, 2009, 7(1):

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.13.024

中医方剂研究中数据统计分析方法应用解析

梁欢, 兰鸿[△]

(湖北省十堰市太和医院·湖北医药学院附属医院, 湖北 十堰 442000)

摘要:目的 探讨数据统计分析方法在中医方剂中的应用。方法 收集、整理近年来有关统计方法在方剂“证-药-方”中的应用文献,并进行归纳、分析。结果 整理了方剂在聚类分析、主成分分析、因子分析和关联规则分析中的应用研究,且从证、药、方3个方面阐述中医学理论在方剂中的指导作用。结论 运用数据统计分析方法对中医方剂证候特点、本质等核心问题进行分析,可发现隐藏在其中的规律或数据间的关系,为临床辨证论治、遣药组方提供了依据。

关键词:聚类分析;主成分分析;因子分析;关联规则;方剂

中图分类号:R289;R288

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)13-0075-03

Application and Analysis of Data Statistical Analysis Method in Traditional Chinese Medicine Prescription

Liang Huan, Lan Hong

(Shiyan Taihe Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei, China 442000)

Abstract: Objective To investigate the data statistical analysis method in the application of the traditional Chinese medicine(TCM) prescription. **Methods** The application researches of statistical methods in syndrome, drugs and prescriptions were collected and summarized in recent years. **Results** The application of prescriptions in cluster analysis, principal component analysis, factor analysis and association rule analysis was summarized. It elaborated that the TCM theory guided the prescription from the syndrome, drugs and prescriptions three aspects. **Conclusion** The data statistical analysis method is used to analyze the core issues of TCM syndrome characteristics, essence and so on, in order to find the relationship between the hidden rules and the data. The results can provide the basis for clinical syndrome differentiation and construction of prescription.

Key words: cluster analysis; principal component analysis; factor analysis; association rules; prescription

第一作者:梁欢(1988-),女,硕士研究生,药师,主要从事门诊中药房调剂工作,(电子信箱)lianghuan198810@163.com。

[△]通信作者:兰鸿(1976-),男,硕士研究生,副主任药师,主要从事药房管理工作,(电子信箱)lh76117611@163.com。

- 1-13.
- [2] Ashour HM, El-Sharif A. Microbial spectrum and antibiotic susceptibility profile of gram-positive aerobic bacteria isolated from cancer patients[J]. Journal of Clinical Oncology, 2007, 25(25): 5763-5769.
- [3] 尹剑辉. 临床抗生素不合理用药影响因素分析及干预对策探究[J]. 医药前沿, 2017, 7(11): 126-127.
- [4] Pletzer D, Hancock RE. Antibiofilm peptides: potential as Broad-Spectrum agents[J]. J Bacteriol, 2016, 198(19): 2572-2578.
- [5] 蒲聪颖, 李珊, 张媛媛. 肿瘤耐药性产生的分子机制研究进展[J]. 四川生理科学杂志, 2015, 37(2): 89-93.
- [6] 张美莲, 张海茂, 赵白云, 等. 恶性肿瘤患者肺部感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(21): 15354-15356.
- [7] 刘艳萍, 张俊华, 郭本成. 中晚期肿瘤患者肺部感染的病原菌分布[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(10): 2383-2385.
- [8] 郭彩霞, 石红梅, 李飞, 等. 晚期肺癌患者肺部感染病原菌与药敏分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(16): 3702-3704.
- [9] 杨妮珍, 胡少春, 童先丽, 等. 肿瘤患者痰标本分离出革兰阴性杆菌的耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(Z2): 82-84.
- [10] 杨爱平, 雷和月, 刘军, 等. 恶性肿瘤患者侵袭性真菌感染菌种分布及耐药性分析[J]. 中国微生物学杂志, 2014, 26(1): 79-81.
- [11] 王怡云, 姚伯程, 胡红莲. 肿瘤患者医院感染病原菌分布及其耐药性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 485-487.
- [12] 叶彩玲, 江奕楠, 潘扬勋, 等. 肿瘤患者医院感染革兰阳性球菌的分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11): 2522-2525.
- [13] 陆娟, 王忠明, 顾建兴. 2014年江苏省无锡市肿瘤医院临床分离病原菌的分布及耐药分析[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(11): 37-39.
- [14] 罗庆, 王伟, 白权菊. 贵州省肿瘤医院2012年病原菌分布及耐药分析[J]. 实验与检验医学, 2015, 33(3): 370-373.
- [15] Jia B, Raphenya AR, Alcock B, et al. CARD 2017: expansion and model-centric curation of the comprehensive antibiotic resistance database[J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(D1): D566-D573.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-03-20)

方剂是中医理、法、方、药的重要组成部分,本质表现为方与方、方与药、药与药、药与剂量,以及方药与证候交叉错综的多维关联与对应,具有复杂性和非线性动态变化的特性,具有以“方-药-证”为核心的多维结构。由于方剂中蕴涵海量数据,缺乏科学的信息处理方法,大量方剂长期处于分散流失状态,难以进行系统、深入的研究,以至传统方药理论难有突破和发展^[1]。数据统计分析是同时分析和处理多组变量,从整体把握事件的特征和发生规律的统计分析方法,其核心内容是总体参数估计的修正和统计推断,具体表现出来就是各类统计方法,如聚类分析、主成分分析、因子分析、关联规则分析等^[2]。本研究中首次从聚类分析、主成分分析、因子分析、关联规则4个方面,从证、药、方3个层次进行数据统计分析,以发现在中医方剂中的应用规律,现介绍如下。

1 聚类分析

聚类分析是一种探索性分析,能从样本数据出发,自动进行分类,不必事先给出分类标准。聚类方法可将一组或一群症状自然地聚为一族或一群,从而揭示一组症状与证候之间的密切关系。聚类分析按其分类目的,可分为两大类:一是R型聚类,又称为指标聚类,其目的是将指标降维,从而选择有代表性的指标;二是Q型聚类,又称为样品聚类,其目的是找出样品的共性。在应用方剂研究时,多选用Q型聚类。根据聚类样品的不同进行分类。

对证候的聚类:中医在辨证论治的过程中,四诊信息量非常大,对同一病种的辨证分型亦不相同,为了明确各分类证候的属性,可在大规模流行病学调查基础上采用聚类分析,对收集到的症状的属性进行归纳和分类,然后依据专业知识找出比较公认的中医证型。阎玥等^[3]采用聚类分析方法探讨感冒后咳嗽中医证候的分布特点,得到感冒后咳嗽常见证候类别有风邪恋肺、肺气虚、阴津亏虚、脾虚、肺热、痰浊、风寒袭表、肺卫亏虚、肝火上炎和肾虚。孙文军等^[4]运用聚类分析研究广泛性焦虑症的中医证候学规律,总结了肝郁化火、肾精亏虚、心胆气虚、心血亏虚、气血两虚、痰湿困脾、阴阳两虚、气郁血瘀8个证候类型,为最终制订《广泛性焦虑症的中医证候诊断标准》提供了依据。巩璇^[5]根据症状、体征、舌脉等四诊信息进行聚类分析,归纳出2型糖尿病中医证候类型为脾肾气虚证、肝肾阴虚证、阴虚热盛证、气阴两虚夹痰湿证、阳虚血瘀证5个证候类型。

对方的聚类:对治疗某种病的大量方剂进行研究时,从众多方剂的几大类型推测该病治疗的基本方,可

基于方中药物的属性对方聚类。吕晓东等^[6]在总结特发性肺纤维化的中医治法方药规律时,利用聚类分析对107首中药复方进行治法分析和方药配伍研究,结果7类中有6类复方主要体现了益气的治法,有5类主要体现了活血的治法,有4类主要体现了养阴止咳平喘的治法,可见益气、活血、养阴、止咳平喘是众医家的最主要共识。杨雯晴等^[7]对筛选出的315首治疗头痛的方剂进行分析,提取出核心药物组合26个,并在此基础上进行聚类,得到新处方13个。吴嘉瑞等^[8]采用中医传承辅助系统平台软件对筛选出的颜正华教授治疗风湿痹证102首处方进行关联规则和复杂系统熵聚类的用药规律研究,挖掘出22个核心组合和11首新处方。

对药物的聚类:如想了解治疗某病的药物种类时,可对类方中所有药物聚类,可基于药物功效或性味归经。若分析某一个方剂时,可对该方所包含的药物聚类,一般根据药物的性味归经聚类。刘嘉辉等^[9]对国医大师治疗慢性乙型肝炎的常用药物进行聚类分析为5类,I类和II类都是益气健脾的药物为主,III类为利水祛湿之品,IV类为活血祛瘀之品,V类则为清热解毒之品。

2 主成分分析和因子分析

主成分分析与因子分析都是寻求少数几个变量(或因子)来综合反映全部变量(或因子)的大部分信息,变量虽然较原始变量减少,但所包含的信息量可占原始信息的85%以上,且这些新变量彼此互不相关,消除了多重共线性^[10]。陈光兰等^[11]采用主成分分析法对治疗幽门螺杆菌感染的常用12种中药方剂进行定量评价,结果发现主要中药为清热解毒药、温里药、活血化瘀药、补益药和止血药的组合。王春晓等^[12]采用主成分分析法分析颈椎病中医证型分布特点,对98个常见症状进行分析,结果其基本病机是以“邪实”为主,主要表现为气滞、湿热、寒湿、痰湿,并见血瘀之邪,提示主成分分析用于中医证型的分类研究具有一定科学性。孙大志等^[13]分析胃癌的中医证候构成及其分布规律,因子分析结果显示为证候或病机,胃气上逆、痰湿内蕴、脾气亏虚、瘀血内阻、脾胃虚寒、肝气犯胃、气血两虚、内热和脾胃气滞。金香兰等^[14]通过因子分析得出了高血压病的主要证候要素是气虚、火、血瘀、痰,次要证候要素是阴虚、血虚;主要涉及脏腑为肝、肾两脏,次要脏腑为心。

3 关联规则分析

关联规则是通过数据挖掘某事物与其他事物之间的联系,寻求相互依存性及关联程度。通过分析不同类型方剂数据集的关联可得到中药与中药间的相关性,从而发现目标方剂集的核心药对或药组。其应用主要

有3类。

药对的发掘与研究:利用关联规则的频繁项集探寻方剂中的高频药组。陈芳等^[15]探讨四物汤方中药物间的配伍关系,采用“以药类方”的方法,从中医方剂数据库中检索得到含有四物汤其中任意3味药物的方剂842首,建立数据库,采用Apriori算法,研究类方中药物间配伍关系。结果发现,作为四物汤类方核心的当归、地黄、川芎、白芍4味药中,当归与其他药物的联系最紧密,表现为四物汤类方的中心环节,“当归-地黄”药对则为方中的中心药对。

以药聚方:以药为类,搜集方剂建立数据库,然后从中发掘出用药规律。吴嘉瑞等^[16]应用关联规则Apriori算法研究含甘草处方中单味药物频次、药物组合频次、关联规则与核心药物组合等。结果,含甘草处方常用于治疗咳嗽、胃痛、感冒等病证,高频次药物包括甘草、陈皮、赤芍、茯苓、丹参等,高频次药物组合包括“甘草,赤芍”“甘草,连翘”“甘草,陈皮”“甘草,金银花”等,置信度 ≥ 0.9 的关联规则包括“连翘 $\rightarrow$ 甘草”“金银花 $\rightarrow$ 甘草”“连翘,金银花 $\rightarrow$ 甘草”“桔梗 $\rightarrow$ 甘草”等,治疗咳嗽的关联规则核心药物组合与止咳散有一定相似性,治疗胃痛的关联规则核心药物组合与香砂养胃丸有一定相似性。

以病(证)统方:以病(证)为类,搜集方剂建立数据库,然后从中发掘出用药规律。艾军等^[17]以大样本、多中心的480例小儿肺炎病例为数据源,进行症状关联规则运算,结果小儿肺炎的基本病机为化热、气郁与生痰。风热犯肺证与痰热闭肺证与热相关的病机之间具有较高的关联度;与郁相关的病机之间,痰热闭肺证比风热犯肺证关联度高;与痰相关的病机之间,痰热闭肺证比风热犯肺证关联度高。吴嘉瑞等^[18]采用关联规则Apriori算法研究补气类中成药组方规律,结果处方中药物组合置信度较高的有“川芎、熟地黄 $\rightarrow$ 当归”“白芍、熟地黄 $\rightarrow$ 当归”“白芍,茯苓 $\rightarrow$ 当归”“川芎,白芍 $\rightarrow$ 当归”。

方剂是中医辨证论治的完整体现,充满非线性思维,但数据统计分析方法能以线性和非线性方式解析数据,且能进行高层次的知识整合,又善处理模糊和非量化数据,对集成方剂文献信息、评价方剂效应以及中医药知识发现具有重要指导作用。由于各种统计分析方法自身的特点,在具体的应用中又都存在着各自的局限,通过几种方法联合应用,可获得更加广阔的数据和规律,在实际应用中要灵活掌握。

参考文献:

- [1] 郭锡琴,方向明. 数据挖掘技术在方剂学配伍研究中的应用探讨[J]. 安徽中医学院学报,2009,28(6):10-12.
- [2] 朱小梅. 多元统计分析方法在宏观经济分析中的应用[J]. 赤峰学院学报(自然科学版),2013,29(20):5.
- [3] 阎 玥,王辛秋,史 琦,等. 基于聚类分析的感冒后咳嗽中医证候研究[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(6):741-743.
- [4] 孙文军,曲 森,唐启盛. 广泛性焦虑症中医证候的聚类研究[J]. 中华中医药杂志,2014,29(7):2298-2300.
- [5] 巩 璇. 基于聚类分析的2型糖尿病证候规律的研究[D]. 大连:大连医科大学,2014.
- [6] 吕晓东,刘 创,庞立健,等. 基于数据挖掘的特发性肺纤维化中医治法方药研究[J]. 中华中医药杂志,2015,31(7):2509-2513.
- [7] 杨雯晴,李运伦,丁学义,等. 基于数据挖掘的治疗头痛方剂药物规律分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(2):231-234.
- [8] 吴嘉瑞,郭位先,张 冰,等. 基于关联规则和复杂系统熵聚类的颜正华教授治疗风湿痹证用药规律研究[J]. 中华中医药杂志,2014,29(3):696-699.
- [9] 刘嘉辉,韦志辉,何洁茹,等. 基于数据挖掘的国医大师治疗慢性乙型肝炎用药规律研究[J]. 中国中医药科技,2016,23(2):248-249.
- [10] 王 芳. 主成分分析与因子分析的异同比较及应用[J]. 统计教育,2003(5):14.
- [11] 陈光兰,陈成龙,汪望月,等. 基于聚类分析和主成分分析探讨治疗幽门螺杆菌感染的中药方剂的用药规律[J]. 医学研究杂志,2013,42(6):108-111.
- [12] 王春晓,谢兴文,李 宁. 聚类分析与主成分分析在颈椎病中医证型规范化研究中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2011,15(43):8083-8088.
- [13] 孙大志,修丽娟,施 俊,等. 胃癌中医证候多元分析[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(10):16-20.
- [14] 金香兰,张允岭,陈志刚,等. 运用因子分析探讨原发性高血压病证候要素[J]. 北京中医药大学学报,2011,34(2):131-134.
- [15] 陈 芳,朱 敏,尚尔鑫,等. 基于Apriori算法的四物汤类方组方特点分析[J]. 中华中医药杂志,2011,26(2):249-252.
- [16] 吴嘉瑞,郭位先,张晓滕,等. 基于数据挖掘的国医大师颜正华含甘草处方用药规律研究[J]. 中华中医药杂志,2016,31(6):2313-2315.
- [17] 艾 军,汪受传,戴 铭,等. 基于症状关联规则的小儿肺炎中医证候病机学研究[J]. 北京中医药大学学报,2016,39(2):140-143.
- [18] 吴嘉瑞,金燕萍,张 冰,等. 基于关联规则与熵聚类的补气类中成药组方规律研究[J]. 世界中医药,2016,11(1):172-175.

(收稿日期:2018-02-08;修回日期:2018-03-06)

本栏目

国药控股云南有限公司

协办

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.13.025

硫酸依替米星的理化配伍禁忌文献分析

徐学君,吕晓燕,徐德琴[△],张中琪,彭国宇

(武警安徽省总队医院药剂科,安徽 合肥 230041)

摘要:目的 分析硫酸依替米星与其他药物的配伍禁忌,为其临床配伍用药提供参考。方法 以万方数据库、中国知网(CNKI)、维普期刊全文数据库为数据来源,检索2002年1月至2017年5月有关研究硫酸依替米星配伍禁忌的相关文献,归类并分析。结果 检索有效文献75篇,共计29种药物与硫酸依替米星存在配伍禁忌,包括抗感染药物(18种)、消化系统药物(6种)、心血管系统药物(2种)、呼吸系统药物(1种)、激素类药物(1种)、免疫调节药物(1种)。结论 硫酸依替米星与多种药物存在配伍禁忌,临床使用时应高度重视。

关键词:依替米星;抗感染药物;配伍禁忌;文献分析

中图分类号:R969.3;R978.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)13-0078-04

Literature Analysis of Physical and Chemical Incompatibility Between Etimicin Sulfate and Other Drugs

Xu Xuejun, Lü Xiaoyan, Xu Deqin, Zhang Zhongqi, Peng Guoyu

(Department of Pharmacy, Anhui Provincial Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Hefei, Anhui, China 230041)

Abstract: Objective To analyze the incompatibility of etimicin sulfate and other drugs, and to provide a reference for its clinical compatibility. **Methods** The literatures of incompatibility of etimicin sulfate were retrieved in Wanfang database, CNKI and VIP database from January 2002 to May 2017, and the classification and analysis were carried out. **Results** Totally 75 effective literatures were retrieved, a total of 29 drugs were incompatibility with etimicin sulfate, of which 18 drugs were anti-infective agents, 6 drugs were used to treat digestive diseases, 2 drugs were used to treat cardiovascular diseases, 1 drug was used to treat respiratory system, one was glucocorticoid drug and one was immunomodulatory drug. **Conclusion** There is a incompatibility between etimicin sulfate and many kinds of drugs, so it should be paid more attention to in clinical practice.

Key words: etimicin sulfate; anti-infective agents; incompatibility; literature analysis

硫酸依替米星为半合成氨基苷类抗生素,主要用于革兰阴性杆菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌、沙门菌属、沙雷菌属流感嗜血杆菌等敏感菌株引起的呼吸道、泌尿系统及皮肤软组织感染,联合头孢美唑治疗慢性支气管炎急性发作,联合莫西沙星治疗耐药肺结核,联合左氧氟沙星治疗急性肠道感染,联合第3代头孢菌素治疗老年重症社区获得性肺炎,均具有较好疗效^[1-4]。硫酸依替米星高温下稳定性良好^[5],与葡萄糖氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液和复方氯化钠注射液配伍稳定^[6],与酚磺乙胺、止血芳酸、肾上腺色胺、维生素K₁和氨基己酸未发现配伍禁忌^[7]。随着临床应用的日益广泛,其与其他药物发生配伍禁忌的报道越来越多,本研究中就此进行回顾性分析,供临床合理用药参考。

1 资料与方法

数据来源:万方数据库、中国知网、中文维普期刊全文数据库;检索词:依替米星、配伍禁忌;检索年限:2002

年1月至2017年5月。选择标准:检索年限内发表的临床治疗和实验研究的硫酸依替米星配伍禁忌的研究文献。排除标准:翻译国外发表的研究文献、综述文献。对检索出有效文献逐篇仔细阅读,建立Excel表格,逐一记录与硫酸依替米星发生配伍禁忌的药物名称、溶剂、用量、浓度,以及发生配伍禁忌的部位、时间、外观变化等信息,并根据临床观察和实验观察分类进行统计分析。

2 结果与分析

2.1 检索结果

共检索出硫酸依替米星配伍禁忌相关文献75篇,涉及药物29种。其中既有临床观察又有实验观察的文献59篇,只有临床观察的文献9篇,只有实验观察的文献7篇。临床观察涉及药物24种,实验观察涉及药物28种,因二者涉及药物有重复现象,实际共涉及药物29种。

2.2 临床观察配伍药物与配伍反应情况^[8-34]

临床应用硫酸依替米星过程中共观察到74例发生配伍禁忌反应患者,女9例(年龄28~62岁),男24例

第一作者:徐学君(1965-),男,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学和医院药事管理,(电话)0551-64637551(电子邮箱)xxjchn@163.com。

[△]通信作者:徐德琴(1968-),女,大学本科,副主任药师,研究方向为临床药学和医院药事管理,(电话)0551-64637560(电子邮箱)xudeqin5658@foxmail.com。

(年龄 28~81 岁),性别和年龄不详 41 例。涉及药物 24 种,包括抗感染药物、消化系统药物、心血管系统药物、呼吸系统药物、激素类药物、免疫调节药物等,其中涉及中药注射剂 4 种。配伍反应均发生于两药序贯滴注后或更换输液时,发生部位多见于输液器或输液管或墨菲管内,配伍后配伍溶液多产生白色或乳白色浑浊或絮状物现象,少数药物产生黄褐色或棕红色絮状物。详见表 1。

2.3 实验观察配伍药物与配伍反应情况^[9-34]

实验研究表明,硫酸依替米星与 28 种药物存在配伍禁忌。主要包括抗感染药物、消化系统药物、心血管系

统药物等,其中涉及中药注射剂 4 种。配伍反应主要于两种药物溶液混合后立即发生,多数产生白色或乳白色浑浊,少数见黄色或红色浑浊。配伍结果见表 2。

3 讨论

硫酸依替米星属氨基苷类抗生素,含有氨基和其他碱性基团,水溶性高,脂溶性低,口服给药吸收不足 10%,需注射给药,其水溶液为无色或几乎无色的澄明液体。硫酸依替米星的抗菌谱广,对大部分革兰阳性菌和革兰阴性菌有良好抗菌作用,临床应用广泛。由于药品说明书中对硫酸依替米星与其他药物的配伍禁忌没

表 1 硫酸依替米星与 24 种药物配伍禁忌临床观察结果

配伍药物	质量浓度(g/L)		发生时间 (文献篇数)	发生部位 (文献篇数)	外观变化 (文献篇数)	文献 篇数
	配伍药物	硫酸依替米星				
注射用头孢匹酸钠	8~20	1.2~5	两药序贯滴注后	输液管(1),滴壶内(1)	乳白色浑浊或出现白色沉淀物	2
	不详	不详	两药序贯滴注后	墨菲管(2),输液管(7),输液器(1)	乳白色浑浊及絮状物	10
注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠	11.25~50	1	续滴硫酸依替米星后	输液管(2)	乳白色浑浊及絮状物,摇晃不消失	2
	不详	不详	续滴硫酸依替米星后立即	输液管(3),输液器(1)	乳白色浑浊	4
注射用头孢哌酮舒巴坦钠	18~30	0.8~1.5	更换输液时	墨菲管(1),输液管(1),两种药物交替处(1)	乳白色浑浊	3
	不详	不详	更换输液时	输液管(2),墨菲管(1)	乳白色浑浊	3
注射用头孢唑肟钠	8~30	0.5~1.6	两药序贯滴注后(2),更换输液时(3)	输液管(4),墨菲管(1)	白色沉淀	5
	不详	不详	两药序贯滴注后(2),更换输液时(2)	输液管(3),墨菲管(1)	乳白色浑浊物	4
注射用头孢吡肟	20	1.2	续滴依替米星后	墨菲管	乳白色的絮状沉淀	1
注射用美洛西林钠	20	0.8	两药序贯滴注后	输液管	白色沉淀物	1
	不详	不详	更换硫酸依替米星后	输液管	白色浑浊物	1
注射用呋布西林钠	2.1~12	0.4~0.8	更换输液时	墨菲管(1),输液管(2)	乳白色浑浊	3
注射用奈夫西林钠	不详	不详	序贯滴注硫酸依替米星注射液,6~7s后	墨菲管	浑浊,继而出现白色絮状物	1
注射用夫西地酸钠	2	不详	更换硫酸依替米星氯化钠注射液后	墨菲管	乳白色浑浊	1
利福霉素钠注射液	不详	0.4	更换依替米星后立即	输液管	两药交界处出现浑浊、沉淀现象	1
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液	不详	不详	续滴依替米星注射液后	墨菲管及输液管	乳白色浑浊	1
穿琥宁注射液	不详	不详	续滴穿琥宁后	输液器	白色絮状沉淀物	1
多烯磷脂酰胆碱注射液	3.72~9.3	1~2	两药序贯滴注后立即(1)更换硫酸依替米星氯化钠注射液后立即(1)	墨菲管	白色浑浊(1),乳黄色浑浊(1)	2
	不详	不详	更换输液时立即	墨菲管(1),输液瓶(1)	白色浑浊	2
注射用泮托拉唑钠	0.4	2	更换泮托拉唑钠后立即	输液器	乳白色浑浊	1
异甘草酸镁注射液	0.4	3	续滴异甘草酸镁后立即	输液管	白色浑浊	1
注射用复方甘草酸苷	1.6	1	续滴复方甘草酸苷后立即	输液管	白色浑浊,并有絮状物析出	1
甘草酸二铵注射液	0.6	不详	两药序贯滴注后	墨菲管	白色浑浊液,继而白色絮状物,震荡后不消失	1
注射用甘草酸二铵	不详	不详	两药序贯滴注后	输液管	乳白色浑浊	1
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	不详	1.2	更换注射用甲泼尼龙琥珀酸钠后立即	小壶内	乳白色浑浊	1
注射用核糖核酸Ⅱ	不详	不详	两药序贯滴注后	输液管	白色浑浊物	1
丹参酮Ⅱ _A 磺酸钠注射液	不详	不详	续滴丹参酮Ⅱ _A 磺酸钠注射液后	输液管(1),墨菲管(2)	红色絮状悬浮物	3
	不详	1.5~2	更换丹参酮Ⅱ _A 磺酸钠时至数分钟后	输液器	橙红色至铁锈色絮状浑浊	2
注射用丹参多酚酸盐	0.8	0.8	两药序贯滴注后	墨菲管	白色絮状物	1
痰热清注射液	不详	不详	两药序贯滴注后(2),两药接触时(1),续滴痰热清后(1)	墨菲管(3),输液管(1)	白色浑浊或白色絮状物(3),棕红色絮状物(1)	4
	不详	0.8	两药序贯滴注 10 min 后	墨菲管	浑浊的咖啡色絮状物	1
苦碟子注射液	不详	0.8	续滴苦碟子注射液约 20 min 后	输液管	黄褐色沉淀物,摇动后不变色	1
注射用双黄连	不详	不详	两药序贯滴注后	输液器	白色沉淀	1

表 2 硫酸依替米星与 28 种药物配伍实验结果

配伍药物	质量浓度(g/L)		发生时间	外观变化 (文献篇数)	文献 篇数
	配伍药物	硫酸依替米星			
注射用头孢匹胺钠	8~50	0.4~1.667	混合后立即	两药交界处变成乳白色,静置 2~3 min 后,变成白色浑浊液,静置 24 h,白色絮状仍未消失	6
	不详	不详	混合后立即	白色浑浊及絮状物,静置 24 h,形成沉淀	6
注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠	25~112.5	1~5	混合后立即	浑浊及白色絮状物,静置 24 h,形成沉淀	4
	不详	不详	混合后立即	白色块状沉淀物,振荡后不消失	2
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	10~30	0.8~1	混合后	乳白色浑浊液	4
	不详	不详	混合后	乳白色浑浊液	2
注射用头孢哌酮钠	20~30	0.5~1	混合时	两药液交界处出现白色沉淀,且沉淀物越来越多	3
	不详	不详	混合后	白色絮状沉淀物	3
注射用头孢唑啉钠	不详	2	混合 5 min 后	白色沉淀,呈散在分布	
注射用头孢替唑钠	不详	2	混合后立即	白色絮状沉淀,约 5 min 后,呈乳白色浑浊状	1
注射用头孢曲松钠	20	2	混合后立即	白色絮状沉淀,约 10 min 后,呈乳白色浑浊状	
注射用头孢吡肟	20	1.2	混合后立即	乳白色浑浊	1
注射用奈夫西林钠	不详	不详	混合后立即	白色浑浊	1
注射用美洛西林钠	50	不详	混合后	白色浑浊物	1
注射用呋布西林钠	33.33	3.33	混合后	白色浑浊,静置后有白色沉淀	3
注射用呋苄西林钠	12	1.5	混合后	白色浑浊,随即出现白色絮状物及沉淀物,摇晃后无变化,静置 24 h 后仍有沉淀	1
利福霉素钠注射液	1	0.4	混合后立即	两药交界处出现浑浊、沉淀现象	1
甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液	不详	不详	混合后 30 s	乳白色浑浊	1
穿琥宁注射液	不详	不详	混合后	白色絮状物,静置 5 h 仍无变化	1
多烯磷酸酞酐注射液	3.72~9.3	1~2	混合后立即	白色、乳黄色浑浊	2
	不详	不详	混合后立即	白色浑浊物,静置 24 h 仍有白色浑浊物并有沉淀	2
注射用泮托拉唑钠	0.4	0.4~2	混合后立即	乳白色浑浊,静置 30 min 后无变化	2
注射用奥美拉唑钠	不详	不详	混合后	白色沉淀物,静置 24 h 后无改变	1
异甘草酸镁注射液	0.4	3	混合后	白色浑浊,摇晃后无改变,7 min 后出现细小颗粒悬浮物	1
甘草酸二铵注射液	0.6	1	混合后立即	乳白色絮状物,静置 10 min 后无变化	1
注射用甘草酸二铵	不详	不详	混合后立即	白色浑浊,继而出现白色絮状物,静置 30 min 后无变化	1
注射用复方甘草酸苷	1.6	1	混合后	白色浑浊,有絮状物析出,静置 24 h 后,出现白色沉淀	1
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	不详	1.2	混合后立即	乳白色浑浊且多次摇晃后不消退,静置 30 min 后无变化	1
注射用核糖核酸Ⅱ	不详	不详	混合后	白色浑浊	1
丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液	0.5~1	5	混合后立刻	红色、铁锈色浑浊,静置 1 h 后可见铁锈色沉渣,振摇不能消除,4 h 后絮状物沉渣结合,静置 24 h,浑浊现象仍存在	1
	不详	不详	混合后立刻	棕红色絮状浑浊,最后变成絮状沉淀物	2
注射用丹参多酚酸盐	不详	50	混合后	白色絮状物	1
痰热清注射液	不详	不详	混合后	白色絮状物(2),咖啡或棕红色絮状物(3)	5
苦碟子注射液	不详	0.8~5	混合后	黄褐色沉淀	2
注射用双黄连	12~180	0.8~15	混合后	白色至淡黄色浑浊	1

有说明,但临床关于硫酸依替米星与其他药物的配伍禁忌时有报道。配伍目的是为了增强药物疗效、减少不良反应等,不合理的配伍会发生变色、浑浊、沉淀等,引起药理或物理、化学上的变化,影响治疗效果,甚至影响患者用药安全,必须注意分析,妥善处理^[35]。

由表 1 和表 2 可知,29 种药物与硫酸依替米星存在配伍禁忌,其中抗感染药物占 50% 以上。在抗感染药物中,头孢菌素类 8 种、青霉素类 4 种,通过不同实验浓度和滴注顺序或混合顺序观察,配伍溶液均呈现白色浑

浊或乳白色浑浊液或产生沉淀物。另有文献报道,硫酸依替米星与头孢噻肟钠、头孢呋辛钠、头孢他啶和头孢地嗪钠配伍时未发现异常变化^[34]。对于硫酸依替米星与头孢菌素类、青霉素类抗感染药物是否发生配伍禁忌尚需探讨,临床使用硫酸依替米星与头孢菌素类、青霉素类抗感染药物配伍时需密切观察。涉及的配伍禁忌药物中,有 4 种中药注射剂,配伍后产生白色、咖啡色或棕红色絮状物,中药注射剂配伍后 pH 发生改变,其有效成分可能发生氧化、水解、聚合等化学反应,致使有效成

分析出形成浑浊、沉淀^[36-37]。

由表1可知,硫酸依替米星与29种药物存在配伍禁忌,建议:1)配药时应避免在同一输液瓶中配伍。2)在序贯使用时,应于两组液体之间用适宜的溶剂将输液器内的药液冲洗干净,或更换输液器,以防药物在输液管内发生沉淀或浑浊反应。在更换输液瓶后,应观察5~10 min,密切注意有无浑浊、沉淀等。3)应注意观察患者输液过程中的反应,一旦发生不良反应,应立即停止输液并采取相应措施。

本研究中收集了74例患者使用硫酸依替米星发生配伍禁忌,其中41例患者性别或年龄不详。虽然发生配伍禁忌的主要因素是药物,为了确保文献报道的完整性和可信性,临床观察资料应完整记录患者的性别、年龄、诊断、药物治疗等,以提高报道文献的参考价值。实验观察中,有24%的药物配伍实验未标明两药的浓度,21%未标明配伍药物浓度或硫酸依替米星浓度,提示文献刊载此类报道时应严格把关,确保实验数据的完整性。

参考文献:

- [1] 袁 艺. 硫酸依替米星联合头孢美唑钠治疗慢性支气管炎急性发作的临床观察[J]. 数理医药学杂志, 2015, 28(4): 552-553.
- [2] 杨 劼, 胡新春. 莫西沙星和依替米星联合方案治疗耐多药肺结核的近期疗效观察[J]. 海南医学, 2014, 25(4): 554-555.
- [3] 杨秀娟. 依替米星注射液与左氧氟沙星注射液治疗急性肠道感染疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(11A): 26-27.
- [4] 罗海东. 依替米星联合三代头孢菌素治疗老年重症社区获得性肺炎的效果观察[J]. 中国当代医药, 2015, 22(7): 121-123.
- [5] 张 威, 甄健存, 李长龄, 等. 依替米星在高温状态下的稳定性考察[J]. 中国药房, 2007, 18(4): 301-302.
- [6] 吕亚萍, 陈剑君, 罗 俊. 依替米星在不同溶媒中的稳定性研究[J]. 浙江工业大学学报, 2006, 34(3): 290-293.
- [7] 林光勇, 王增寿. 硫酸依替米星与5种止血药配伍稳定性考察[J]. 海峡药学, 2002, 14(1): 5-7.
- [8] 潘 娟, 冯丽梅. 硫酸依替米星与夫西地酸钠之间存在配伍禁忌[J]. 全科护理, 2009, 7(11B): 2979.
- [9] 吴新红, 魏 红, 宋 荣. 头孢匹胺钠与硫酸依替米星存在配伍禁忌[J]. 护理实践与研究, 2010, 7(24): 96.
- [10] 张 鑫. 头孢哌酮钠他唑巴坦钠与硫酸依替米星存在配伍禁忌[J]. 中外健康文摘, 2014, 11(7): 99-100.
- [11] 周 兴. 头孢哌酮钠舒巴坦钠与硫酸依替米星氯化钠存在配伍禁忌[J]. 当代护士, 2016(3): 38.
- [12] 安艳晓, 邓艳红. 注射用头孢哌酮钠与硫酸依替米星存在配伍禁忌[J]. 当代护士, 2010(12): 206.
- [13] 曾青林, 何玉珍, 邓雪辉. 头孢吡肟与依替米星配伍禁忌[J]. 临床军医杂志, 2011, 39(1): 2.
- [14] 刘志喜. 美洛西林钠与硫酸依替米星存在配伍禁忌[J]. 护理研究, 2009, 23(4B): 966.
- [15] 陈玉如, 王海英, 饶雪仙. 注射用呋布西林钠与硫酸依替米星存在配伍禁忌[J]. 中国乡村医药, 2011, 18(6): 42.
- [16] 邓玉娇, 韩丽丽, 刘 扬. 注射用奈夫西林钠与硫酸依替米星注射液存在配伍禁忌[J]. 中国实用护理杂志, 2013, 29(27): 78.
- [17] 杨 芳. 注射用立复欣与多种药物存在配伍禁忌[J]. 当代护士, 2012(8): 12.
- [18] 路中先, 仲月霞, 史金凤, 等. 甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液与依替米星注射液存在配伍禁忌[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(33): 8082.
- [19] 张晓红, 王玉洁. 穿琥宁与爱益存在配伍反应[J]. 吉林医学, 2005, 26(11): 1229.
- [20] 陈丽花, 谢桂芬, 王红萍, 等. 硫酸依替米星注射液与多烯磷酸酞胆碱注射液存在配伍禁忌[J]. 中国实用护理杂志, 2014, 30(增刊): 85.
- [21] 董永彩. 泮托拉唑与抗菌药物配伍禁忌分析[J]. 医学信息, 2016, 29(18): 88-89.
- [22] 李华芳. 硫酸依替米星氯化钠注射液与异甘草酸镁注射液存在配伍禁忌[J]. 中国乡村医药, 2016, 23(3): 48.
- [23] 李慧敏, 王燕青, 田 飞, 等. 注射用硫酸依替米星与复方甘草酸苷存在配伍禁忌[J]. 护理学报, 2009, 16(10A): 43.
- [24] 区海玲, 孔雪容. 注射用甘草酸二胺与硫酸依替米星氯化钠注射液存在配伍禁忌[J]. 中国实用护理杂志, 2011, 27(16): 51.
- [25] 沈爱红. 硫酸依替米星注射液与注射用甲泼尼琥珀酸钠之间存在着配伍禁忌[J]. 大家健康, 2013, 7(12): 167.
- [26] 姜小琴, 唐正远, 姚惠勤, 等. 注射用核糖核酸Ⅱ与硫酸依替米星配伍禁忌[J]. 全科护理, 2012, 10(3C): 772.
- [27] 张静倪, 方 洲. 丹参酮ⅡA磺酸钠与硫酸依替米星存在配伍禁忌[J]. 中国实用护理杂志, 2006, 22(8C): 3.
- [28] 魏 娜, 孙艳艳. 硫酸依替米星注射液与注射用丹参多酚酸盐存在配伍禁忌[J]. 中国实用护理杂志, 2013, 29(33): 19.
- [29] 章建丽. 痰热清与硫酸依替米星氯化钠存在配伍禁忌[J]. 中国实用护理杂志, 2009, 25(11B): 63.
- [30] 王秀琴, 李南屏, 王 静, 等. 依替米星与苦碟子注射液相互作用的实验研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(11): 1012-1014.
- [31] 芦阿娜. 潘诺与注射用双黄连(冻干)存在配伍禁忌[J]. 中华现代护理杂志, 2007, 13(2): 176.
- [32] 阮千子, 张凌志. 注射用呋喃西林钠与硫酸依替米星氯化钠注射液存在配伍禁忌[J]. 护理与康复, 2016, 15(1): 100.
- [33] 王晓梅. 注射用奥美拉唑钠与硫酸依替米星氯化钠注射液存在配伍禁忌[J]. 饮食保健, 2015, 2(8): 65.
- [34] 潘艳萍. 硫酸依替米星与头孢类药物的配伍禁忌[J]. 中华现代护理杂志, 2011, 17(7): 764.
- [35] 阚全程. 医院药学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2015: 20.
- [36] 贾艳珍. 中药注射剂在临床应用中的配伍禁忌[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(21): 105-106.
- [37] 王 勇. 中药注射剂与西药制剂配伍用药的问题与对策[J]. 医学信息, 2015, 28(27): 190.

(收稿日期: 2017-12-28)

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.13.026

吉西他滨治疗非小细胞肺癌致间质性肺炎 1 例及文献复习

蒋慧明, 单雪峰[△]

(重庆医科大学附属第一医院药学部, 重庆 400016)

摘要:目的 提高对吉西他滨引起间质性肺炎的认识。方法 分析医院收治的 1 例晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者使用吉西他滨引起间质性肺炎的临床表现和影像学特点,并复习相关文献。结果 患者为 56 岁吸烟男性,确诊左肺鳞癌Ⅲ期,有慢性阻塞性肺疾病史。吉西他滨 1 800 mg + 奈达铂 130 mg 化学治疗 2 个周期。第 2 周期化学治疗后 10 d,出现间质性肺炎,经验性给予糖皮质激素冲击和序贯治疗,辅助予吸氧、祛痰、平喘、纠正酸碱平衡等对症治疗,间质性肺炎基本消退。结论 应警惕吉西他滨相关性间质性肺炎的发生。使用化学治疗药物吉西他滨后出现咳嗽、发热、气喘、呼吸困难、胸闷等临床症状时,应怀疑是吉西他滨所致药物性肺炎,必要时行 X 线摄片、CT 检查,作到早发现、早诊治。

关键词:吉西他滨;非小细胞肺癌;间质性肺炎

中图分类号:R969.3;R979.1+2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)13-0082-04

Clinical Analysis of Gemcitabine-Induced Interstitial Pneumonia in Non-Small Cell Lung Cancer: a Case Report and Literature Review

Jiang Huiming, Shan Xuefeng

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016)

Abstract: Objective To improve the knowledge of gemcitabine-induced interstitial pneumonia. **Methods** The clinical feature and radiology of gemcitabine-induced interstitial pneumonia were analyzed in one patient with advanced non-small cell lung cancer(NSCLC) in our hospital, and the related literatures were reviewed. **Results** The patient was a 56-year-old male, he was a smoker with stage III left lobe squamous cell carcinoma, he had a history of chronic obstructive pulmonary disease. Following two cycles of chemotherapy with gemcitabine 1 800 mg + nedaplatin 130 mg, the interstitial pneumonia occurred on the tenth day after the second cycle of chemotherapy. The interstitial pneumonia was almost abolished following with drawl of gemcitabine as well as empirical impact of glucocorticoid and sequential therapy, which was assisted by symptomatic treatment such as oxygen inhalation, expectorant, antiasthmatic, and acid-base balance correction. **Conclusion** Physicians should be alerted to the possibility of gemcitabine-induced interstitial pneumonia. After the use of gemcitabine, the clinical symptoms of cough, fever, asthma, dyspnea, chest tightness and other clinical symptoms should be suspected gemcitabine-induced interstitial pneumonia, X-ray and CT examination should be performed in time so as to detect early and treat early.

Key words: gemcitabine; non-small-cell lung cancer; interstitial pneumonia

吉西他滨是阿糖胞苷类似物,化学名为 2-2'双氟胞嘧啶核苷,属抗代谢类抗肿瘤药,主要作用于 DNA 合成期和 G₁ 期,并可阻止细胞由 G₁ 期进入 S 期^[1]。吉西他滨是局部晚期(Ⅲ期)和已有转移(Ⅳ期)的非小细胞肺癌(NSCLC)一线治疗药物^[2],具有抗瘤谱广、作用机制独特、毒性反应低,以及与其他化学治疗(简称化疗)药物无交叉耐药且毒性反应无叠加等特点。但吉西他滨具有剂量限制性不良反应血液毒性,常会引起轻中度消化系统反应。此外,据大型临床试验数据库和自发报告估计,吉西他滨引起的药物性间质性肺炎的真实报告率/发病率为 0.047%~0.41%,而在日本的密集监测中计算报告率为 0.44%。临床医生对此常缺乏足够认识^[3]。吉西他滨在 NSCLC 患者中引起间质性肺炎的病例鲜有报道,本研究中分析我院收治的 1 例晚期

NSCLC 患者使用吉西他滨所致的间质性肺炎的临床特征,并进行相关文献复习。

1 临床资料

患者,男,56 岁,因“肺鳞癌术后 3 年,复发 1 月,第一次化疗第二阶段后”入院治疗。33 年吸烟史(每日约 40 支),反复咳嗽、咳痰 20 余年,冬、春季节好发,每年发作时间超过 3 个月,既往行肺功能检查,提示慢性阻塞性肺疾病(COPD)。5 年前,在外院诊断为左主支气管中分化鳞状细胞癌,并在全身麻醉下行左肺上叶袖式切除+肺动脉成形+淋巴结清扫术,术后行 6 次化疗(具体不详)。2015 年 1 月在我院行纤支镜检查,抽吸物中找到癌细胞(鳞状细胞癌),完善相关检查,明确诊断为左肺鳞癌术后复发-T4N2M0b Ⅲ期,再次行吉西他滨 1 800 mg + 奈达铂 130 mg 方案化疗,21 d 为 1 个周

第一作者:蒋慧明(1985-),男,硕士研究生,主管药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)3942020@qq.com。

[△]通信作者:单雪峰(1987-),男,博士研究生,主管药师,研究方向为药物基因组学和药事管理,(电子信箱)83846674@qq.com。

期。2015年2月行吉西他滨1800mg第2周期化疗,化疗过程中患者出现骨髓抑制、恶心、呕吐、腹泻、脱发等不良反应,予以升白细胞、止吐等对症治疗,患者尚能耐受。

第2周期化疗后10d,患者出现活动后喘累症状加重,呼吸困难,胸闷,伴明显咳嗽咳痰,咳白色黏痰,同时自觉恶心、反胃加重,难以服药。本次入院后出现发热,最高达38℃,白细胞计数为 $11.64 \times 10^9/L$,口腔内可见白色厚苔,听诊肺部有湿罗音。2015年3月3日,胸部CT检查结果显示:右肺广泛纤维条索影、磨玻璃密度影及蜂窝状影。结合患者有发热、血白细胞及粒细胞升高,住院化疗期间有明显骨髓抑制,存在感染的高危因素,考虑为炎症可能。遂给予氟康唑+哌拉西林他唑巴坦联合抗感染治疗。5d后,患者动脉血氧分压(PaO_2)急剧下降至49mmHg,呼吸困难加重,心率加快(143次/分),血白细胞及粒细胞、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)等炎性指标明显升高。2015年3月10日,复查胸部CT示右肺蜂窝样改变增多。考虑患者有肺癌、COPD史,基础情况较差,胸部CT示右肺蜂窝样改变增多,呈间质性改变,表明感染加重,遂升级抗菌药物,给予亚胺培南西司他丁1g,每8h1次+替考拉宁400mg(立即,第2天200mg,每日1次)+伏立康唑300mg(第2天200mg,每12h1次)联合抗感染。联合抗感染3d后,患者氧合、呼吸困难改善不明显,且通过实验室检查排除结节病、结缔组织病、病毒感染等,结合影像学改变,考虑患者病情加重可能与肿瘤释放炎性介质、吉西他滨引起的急性肺损伤导致的间质性炎症有关。2015年3月12日,在足量抗菌药物的基础上加用激素甲基强的松龙注射液80mg,每日2次冲击治疗,同时使用无创呼吸机辅助通气,平喘、纠正酸碱平衡等对症处理。使用激素冲击治疗3d后,心率下降,呼吸频率减慢,精神状态好转,炎性指标较前明显下降,其呼吸困难加重考虑吉西他滨肺毒性引起,调整激素为甲基强的松龙40mg,每日2次,继续治疗,抗菌药物降阶梯。2015年3月23日,患者无咳嗽、咳痰等不适,氧合明显好转,激素调整为60mg,每日1次。2015年3月26日复查胸部CT,结果与2015年3月10日片比较,病灶明显吸收,尤以右肺明显。患者病情稳定,予以出院,院外继续口服甲基强的松40mg/d,定期随访,调整激素用量。

2 讨论

2.1 发病机制

药源性间质性肺炎是指由药物引起的以肺泡壁为主要病变,也可波及细支气管、肺泡腔、肺小血管导致肺间质纤维化,从而引起一系列病理和生理变化的一组疾病^[4]。抗肿瘤药物引起肺损伤的作用机制还不十分明

确,日本学者认为,一种是由药物或其中间代谢产物引起的直接细胞损害,另一种是通过炎性反应、免疫学机制间接损害细胞引起^[5]。还有学者认为,药物性肺损伤系T细胞介导的组织过敏反应,多于用药后2周发生,常表现为双肺浸润^[6]。吉西他滨为细胞毒类化疗药物,引起的间质性肺炎的发病机制尚不明确^[7-8],可能为其细胞毒作用,由细胞毒反应引起的发病较缓慢,常需数月甚至数年,预后较差。

2.2 性别、年龄因素

吉西他滨治疗后发生肺部并发症的危险因素通常与患者年龄、吸烟史、有无放射治疗、肺部基础疾病及联合其他细胞毒药物有关。药源性间质性肺炎患者中,男女比例为1.79:1,可能与男性患者多有吸烟史有关。在年龄分布上,50~80岁组患者所占比例高,考虑该年龄段患者容易患病,用药机会多,且肺基础疾病相对较多。本例患者为56岁男性,确诊时已是肺癌晚期,有多次化疗基础,无放射治疗史,既往有长期大量吸烟史及COPD史,全身基础情况较差。

2.3 发生时间及临床特点

本研究中对吉西他滨在各种肿瘤患者化疗中引起的间质性肺炎的病例资料进行文献复习,共纳入7篇文献^[9-15],涉及4种肿瘤,包括胰腺癌(4例)、膀胱癌(1例)、原发性支气管肺癌(1例)、乳腺癌(1例)。对吉西他滨致间质性肺炎发生的时间、临床表现及影像学表现、转归等进行了归纳和总结,详见表1。吉西他滨引发的间质性肺炎发生时间最早可在第1周期用药第19天,最迟可在用药第5周期后。该患者接受吉西他滨2周期后10d出现活动后喘累症状加重,发热。药物引起的间质性肺炎临床表现特点相似,主要表现为咳嗽、发热、气喘、呼吸困难、胸闷,肺功能显示限制性通气功能障碍,胸部CT或X线摄片显示间质性肺炎。该患者吉西他滨所致间质性肺炎的首发症状表现为呼吸困难和发热,血白细胞和粒细胞升高,应用抗菌药物治疗后出现进行性呼吸困难和难以纠正的低氧血症,胸部CT(2015年3月10日)示双肺间质性改变,右肺蜂窝样改变增多,且通过实验室检查排除结节病、结缔组织病、病毒感染等,结合患者病史、临床表现及胸部CT,考虑呼吸困难加重系化疗药物吉西他滨引起肺部间质性炎症改变有关。故患者出现上述咳嗽、发热、气喘、呼吸困难、胸闷等症状时,应予以重视,及时就诊。同时,医护人员要对长期使用相关药物患者进行随访,一旦出现上述症状,及时进行X线摄片、CT等检查,作到早发现、早诊治。

2.4 转归及防治措施

对于药源性间质性肺炎的治疗,目前尚无确切指南可循,大多是基于临床经验的治疗。当患者出现运动性

表1 吉西他滨致间质性肺炎的临床特征

文献	年份	临床表现	影像学(HRCT)	治疗	转归
Fenocchio 等 ^[9]	2016	69岁,男,吸烟,IIa期胰腺癌,吉西他滨1000 mg/m ² ,28 d为1个周期,第1,8,15天给药。耐受良好,直到化疗第4个周期后1周,发热38℃,咳嗽和劳力性呼吸困难,听诊下肺弥散性爆裂音	多处磨玻璃影,非特异性弥漫性肺泡受累	激素及常规治疗失败后改用伊马替尼100 mg/d	好转出院
Ishibashi 等 ^[10]	2009	67岁,男,IVb期胰腺癌,吉西他滨800 mg/m ² ,28 d为1个周期,第1,8,15天给药,经2个疗程,出现呼吸困难和发烧	胸部X线摄片及CT显示弥漫性双侧间质浸润	甲基强的松龙(1000 mg/d)3 d,然后泼尼松龙维持治疗	好转出院
Matsumura 等 ^[11]	2011	76岁,女,晚期膀胱癌,吉西他滨和顺铂化疗,28 d为1个周期,第1周期中,第19天出现呼吸困难	胸部X线摄片和CT图像显示弥漫性双侧间质浸润	类固醇激素治疗3个月	好转出院
Ho 等 ^[12]	2008	48岁,男,胰头癌,吉西他滨1000 mg/m ² ,28 d为1个周期,于第1天,第8天,第15天给药,3个周期中,发热和意识障碍出现,无呼吸道症状,动脉血气分析显示严重低氧血症	胸部X线摄片及CT表现为弥漫性双侧间质浸润	予吸氧和呼吸支持,甲基强的松龙1000 mg/d进行类固醇脉冲治疗	好转出院
Nomura 等 ^[13]	2006	54岁,女,晚期胰腺癌,吉西他滨1000 mg/m ² ,28 d为1个周期,第1,8,15天给药。5个周期后,吉西他滨总输注量为20900 mg,最后1次输液13 d后,突然呼吸困难,很快进入4级严重低氧血症的呼吸衰竭	胸部X线摄片和CT显示双侧下肺间质浸润	甲基强的松龙(1000 mg/d)3 d,泼尼松龙(50 mg/d)	好转出院
喻珣等 ^[14]	2016	76岁,男,吸烟,原发性支气管肺癌,左上肺中央型-T4N2M1bIV期,骨转移,鳞癌。吉西他滨单药化疗2个周期,累计量6.4 g,第2个周期后半个月,咳嗽加重伴胸闷,气促,双肺听诊闻及广泛哮鸣音	CT示双飞弥漫性病变,肺纹理增粗,局部呈网格状	口服甲基强的松龙60 mg/d、复方苦参注射液20 mL/d,同时予哌拉西林钠他唑巴坦、氯溴索治疗,出院后继续口服泼尼松30 mg/d	好转出院
杨海燕等 ^[15]	2002	45岁,女,左乳腺癌,吉西他滨1000 mg第1,8天给药,奥沙利铂200 mg第8天,第2个疗程结束第3天起静息状态下突然出现胸闷、喘促,肺功能示第1秒用力呼气容积占预计值的百分比为49%	肺间质性改变	不详	不详

及进行性呼吸困难、干咳、肺部爆裂音、皮疹时应怀疑药物性肺炎,必要时行X线摄片、CT检查。一旦疑诊,首先应停用可疑药品及同类药品,同时应避免其他能引起间质性肺炎的因素,同时予以甲泼尼龙、地塞米松、泼尼松等糖皮质激素治疗。当糖皮质激素治疗效果不佳时,可考虑加入免疫抑制剂或伊马替尼等^[9]。该患者接受吉西他滨2个周期化疗后10 d出现间质性肺炎,升级使用足量抗菌药物10 d、症状持续加重,加用甲基强的松龙注射液80 mg、每日2次冲击治疗后,咳累症状逐渐改善,血常规下降,影像学病灶明显吸收,患者好转出院。由表1可见,糖皮质激素是最有效的药物,可根据患者病情严重程度选择初始治疗剂量,药物性间质性肺炎患者出现呼吸衰竭时应给予甲基强的松龙500~1000 mg/d冲击治疗几天,若治疗有反应则口服甲基强的松龙每日0.5~1.0 mg/kg数周,然后逐渐减量;有呼吸窘迫症状者可给予甲基强的松龙1 mg/kg或每日60 mg治疗;仅有胸部影像学或肺功能异常的轻症患者可给予甲基强的松龙10~20 mg/d,待病情稳定后将糖皮质激素逐渐减量至停药。同时,配合有效的抗菌药物,大多选用第3代头孢菌素和β-内酰胺酶抑制剂的复合制剂,如头孢曲松、头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林他

唑巴坦等,并给予吸氧、平喘、纠正酸碱平衡等对症治疗,个别患者采用气管插管。

综上所述,抗肿瘤药物如吉西他滨引起间质性肺炎由于没有特异性诊断标准,往往误诊和漏诊。临床医师和药师均应对抗肿瘤药物如吉西他滨致间质性肺炎在诊断、治疗、预后及潜在的用药危险因素等方面引起足够重视,以期作到早诊断、早停药、早治疗。

参考文献:

- [1] Kim ST, Uhm JE, Lee J, et al. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy[J]. Lung Cancer, 2012, 75(1): 82-88.
- [2] Takada M, Negoro S, Kudo S, et al. Activity of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: results of the Japan gemcitabine group (A) phase II study[J]. Cancer Chemotherapy & Pharmacology, 1998, 41(3): 217-222.
- [3] Czarnecki A, Liming K. Interstitial pneumonitis type reactions in patients treated with gemcitabine in Japan and the rest of the world (ROW) [J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2005, 23(16 Suppl): 8240.
- [4] 胡美绘, 孙安修. 53例药源性间质性肺炎的文献分析[J]