

安罗替尼致高血压伴蛋白尿的分析与药学监护[△]

李莉^{1*}, 沈珊², 马海明³, 侯宁^{2#} (1. 山东省广饶县人民医院药剂科, 山东广饶 257300; 2. 山东第一医科大学附属省立医院药学部, 山东济南 250021; 3. 山东省广饶县人民医院肿瘤科, 山东广饶 257300)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)11-1395-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.11.026

摘要 目的:探讨安罗替尼治疗晚期恶性肿瘤期间发生高血压伴蛋白尿不良反应的临床特点及机制,为临床合理用药提供参考。方法:收集2018年6月至2020年7月山东省广饶县人民医院使用安罗替尼的晚期恶性肿瘤患者,临床药师参与安罗替尼致高血压伴蛋白尿不良反应的监测评估及分析,协助医师对安罗替尼剂量以及抗高血压药物治疗方案进行调整。结果:共纳入123例使用安罗替尼治疗的晚期恶性肿瘤患者,其中6例患者出现了高血压伴蛋白尿的不良反应,该不良反应发生率为4.88%。治疗期间,临床药师提供了药学监护,制定了个体化用药方案,最终患者的血压均控制良好,尿蛋白恢复阴性,保证了抗肿瘤治疗的连续性。结论:临床药师应掌握新型抗肿瘤药的相关理论,积极开展药学监护,参与临床治疗方案的优化,提高药物治疗效果,促进临床合理用药。

关键词 安罗替尼; 药学监护; 高血压; 蛋白尿

Analysis and Pharmaceutical Care of Hypertension Complicated with Proteinuria Induced by Anlotinib[△]

LI Li¹, SHEN Shan², MA Haiming³, HOU Ning² (1. Dept. of Pharmacy, People's Hospital of Shandong Guangrao County, Shandong Guangrao 257300, China; 2. Dept. of Pharmacy, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Shandong Jinan 250021, China; 3. Dept. of Oncology, People's Hospital of Shandong Guangrao County, Shandong Guangrao 257300, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the clinical characteristics and mechanism of adverse drug reactions of hypertension complicated with proteinuria during the treatment of advanced malignant tumor with anlotinib, so as to provide reference for safe and rational drug use. **METHODS:** Patients with advanced malignant tumor treated with anlotinib in People's Hospital of Shandong Guangrao County from Jun. 2018 to Jul. 2020 were collected. Clinical pharmacists participated into the monitoring, evaluation and analysis of adverse drug reactions of hypertension complicated with proteinuria induced by anlotinib, assisted clinicians to adjust the dosage of antihypertensive drugs and antihypertensive therapy. **RESULTS:** A total of 123 patients with advanced malignant tumor treated with anlotinib were included, of which 6 patients developed adverse drug reactions of hypertension complicated with proteinuria, with the incidence of 4.88%. During the treatment period, the clinical pharmacist provided pharmacological monitoring and developed individualized medication regimens. Ultimately, all patients' blood pressure was well controlled and urine protein returned to negative, which ensured the continuity of anti-tumor therapy. **CONCLUSIONS:** Clinical pharmacists should master the relevant theories of new anti-tumor drugs, actively carry out pharmaceutical care, participate into the optimization of clinical treatment regimens, improve the level of drug therapy, and promote the safety and rationality of clinical drug use.

KEYWORDS Anlotinib; Pharmaceutical care; Hypertension; Proteinuria

[△] 基金项目:中华国际医学交流基金会资助项目(No. Z-2018-32-180052)

* 主管药师。研究方向:合理用药、不良反应监测与评价。E-mail:lili19863@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:合理用药、循证药学与药物利用评价。E-mail:houl_ning@sina.com

安罗替尼是我国研发的一种新型口服小分子多靶点酪氨酸激酶抑制剂^[1]。其在抗血管生成、抑制肿瘤细胞增殖和转移等多方面均具有较好的作用,在多种实体肿瘤治疗中已展现出有效性^[2-3];尤其是用于晚期小细胞肺癌和非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)的治疗已形成专家共

识^[4]。在前期的临床研究中,监测到安罗替尼的药品不良反应(adverse drug reaction, ADR)有高血压、乏力、手足皮肤反应、胃肠道反应和肝功能异常等。本研究收集了山东省广饶县人民医院(以下简称“我院”)使用安罗替尼的晚期恶性肿瘤患者资料,对 ADR 进行了监测与评价,针对患者服药后出现的高血压伴蛋白尿不良反应,临床药师通过查阅文献,对 ADR 发生机制、药学监护和用药干预进行了总结,以期为临床安全使用安罗替尼提供参考。

1 资料与方法

选取 2018 年 6 月至 2020 年 7 月我院使用安罗替尼治疗的晚期恶性肿瘤患者。纳入标准:(1)经病理组织学确诊的 NSCLC、小细胞肺癌患者,接受过系统化疗后出现进展,适合使用安罗替尼治疗;(2)骨髓造血功能正常,血常规检查结果需符合要求,无出血倾向;(3)肝肾功能检查结果需符合以下标准,丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶 ≤ 1.5 倍正常值上限,总胆红素 ≤ 1.5 倍正常值上限,血肌酐 ≤ 1.5 倍正常值上限,尿蛋白阴性或尿蛋白(+);(4)既往血压控制良好。排除标准:(1)具有出血风险的患者;(2)重度肝肾功能不全者;(3)近期曾使用过可致肝肾损伤的其他药物或毒物;(4)恶性高血压难

以控制者;(5)有影响患者完成研究的伴随疾病或经判断不适合本研究规定的其他情况^[5]。所有患者安罗替尼的起始给药剂量均为 1 次 12 mg,口服,1 日 1 次,连续用药 2 周停药 1 周为 1 个疗程。用药期间,密切观察患者所有临床症状,监测各项实验室指标水平。对患者服药后出现高血压伴蛋白尿的不良反应情况进行统计分析和干预。

2 结果

2.1 使用安罗替尼的患者发生高血压伴蛋白尿的情况

共纳入 123 例使用安罗替尼治疗的晚期恶性肿瘤患者,其中 6 例患者出现了高血压伴蛋白尿的不良反应,该 ADR 发生率为 4.88%。6 例发生 ADR 的患者中,男性患者 4 例,女性患者 2 例;均为 NSCLC 患者;既往均有高血压病史;平均年龄为 70.33 岁;发生继发性高血压的平均时间为 10.67 d;检测出蛋白尿的平均时间为 22.50 d;患者出现高血压、蛋白尿的同时,多伴有头痛、头晕和乏力等临床症状。提示既往有高血压病史及高龄患者服用安罗替尼后可能更容易出现高血压伴蛋白尿的不良反应,但因病例数量较少,无法进一步分析与 ADR 相关的危险因素。6 例使用安罗替尼发生高血压伴蛋白尿患者的一般情况见表 1。

表 1 6 例使用安罗替尼发生高血压伴蛋白尿患者的一般情况

Tab 1 General conditions of 6 patients with hypertension complicated with proteinuria induced by anlotinib

编号	年龄/岁	性别	原患疾病	与安罗替尼联合应用的药品	ADR 类型	ADR 的处置	ADR 的转归	再次用药
1	69	男性	NSCLC	复方利血平氨苯蝶啶片	高血压(3级);尿蛋白(++);头晕、乏力	暂停使用安罗替尼,更换替米沙坦片降压	好转	安罗替尼减量至 10 mg,未再诱发 ADR
2	76	女性	NSCLC	硝苯地平缓释片(II)	高血压(3~4级);尿蛋白(+++);头痛、头晕和乏力	暂停使用安罗替尼,更换缬沙坦氢氯噻嗪片降压,改善循环	好转	安罗替尼减量至 10 mg,未再诱发 ADR
3	56	男性	NSCLC	缬沙坦胶囊	高血压(3级);尿蛋白(+++);乏力	暂停使用安罗替尼,缬沙坦胶囊加量至 160 mg	好转	安罗替尼继续原剂量治疗,未再诱发 ADR
4	82	男性	NSCLC	卡托普利片	高血压(3级);尿蛋白(+++);头晕、乏力、视物模糊、恶心和食欲差	停用安罗替尼,改用缬沙坦氢氯噻嗪片降压,改善循环	好转	未再使用安罗替尼
5	73	女性	NSCLC	替米沙坦片	高血压(2级);尿蛋白(++);轻微头晕	安罗替尼减量至 10 mg	好转	安罗替尼减量,未停药
6	66	男性	NSCLC	硝苯地平缓释片(II)	高血压(3级);尿蛋白(++);头痛	暂停使用安罗替尼,硝苯地平缓释片增加频次至 1 日 2 次	好转	安罗替尼继续原剂量治疗,未再诱发 ADR

2.2 典型病例

病例 1:某 69 岁男性患者,2018 年 6 月诊断为肺腺癌,使用顺铂联合多西他赛化疗 6 个周期,重组人血管内皮抑制素 30 mg 靶向治疗 13 个周期后,病情进展,T₁₂ 椎体转移,故于 2019 年 9 月开始口服安罗替尼胶囊 12 mg,1 日 1 次。该患者既往有高血压病史 8 年,间断口服复方利血平氨苯蝶啶片降压治疗,血压(收缩压/舒张压)较平稳地维持在 135/85 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)左右。安罗替尼用药第 8 日,患者血压为 154/88 mm Hg;安罗替尼用药第 13 日,患者诉乏力,偶有头晕,血压最高为 168/105 mm Hg,嘱患者规律服用抗高血压药,不适随诊。安罗替尼用药第 21 日,尿常规检查显示,尿蛋白(++),尿胆红素(+),尿胆原(++),血肌酐 71 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 389 $\mu\text{mol/L}$,尿素 5.6 mmol/L。患者服用安罗替尼期间出现高血压(3 级)伴蛋白尿[尿蛋白(++)],临床药师建议暂时停用安罗替尼,将抗高血压药调整为替米沙坦片 40 mg,1 日 1 次,根据患者血压情况及时调整用药方案,医师采纳。患者

血压控制可,停用安罗替尼 8 d 后复查尿常规未再出现蛋白尿。后续治疗中,安罗替尼剂量调整至 10 mg,患者血压控制平稳,未再出现蛋白尿。

病例 2:某 76 岁女性患者,2019 年 7 月诊断为右肺中叶腺癌,使用培美曲塞联合卡铂化疗 4 个周期;2020 年 3 月复查发现胸膜及肋骨转移,给予口服安罗替尼胶囊 12 mg,1 日 1 次。该患者既往有高血压病史 20 余年,长期口服硝苯地平缓释片(II) 20 mg,1 日 2 次降压治疗,血压控制可。安罗替尼用药第 12 日,患者头痛较重,测量血压高达 182/116 mm Hg,嘱暂停使用安罗替尼,给予降压、改善循环对症治疗,密切关注血压变化。停药 8 d 后,患者血压为 133/86 mm Hg。患者好转后,将安罗替尼剂量调整至 10 mg。调整剂量后第 9 日,患者血压再次升高,最高为 165/102 mm Hg,伴头痛、头晕和乏力;尿常规检查显示,尿蛋白(+++),尿胆红素(+),尿胆原(+++),血肌酐 85 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 392 $\mu\text{mol/L}$,尿素 6.2 mmol/L,再次停药。临床药师建议调整降压方案,将患

者既往服用的硝苯地平缓释片(Ⅱ)更换为缬沙坦氢氯噻嗪片,医师采纳。停用安罗替尼第10日,复查尿蛋白,结果为阴性。后续再次服用安罗替尼10 mg治疗,患者未再出现蛋白尿,血压控制良好。

2.3 关联性评价

6例患者均为NSCLC III B—IV期患者,因既往化疗失败服用安罗替尼胶囊治疗。采用Naranjo评估量表判断安罗替尼与高血压伴蛋白尿不良反应之间的因果关系。Naranjo评估量表由事先设置既定分值的10个与ADR相关的医学问题构成,用于评价和确定使用的药物与ADR之间的相关性^[6]。根据评估结果,得分越高,ADR与安罗替尼的相关性越大;总

分 ≥ 9 分为“肯定相关”,5~8分为“很可能有关”,1~4分为“可能有关”, ≤ 0 分为“基本无关联”^[7]。安罗替尼的药品说明书及相关文献中均有导致高血压、蛋白尿的相关报道。本研究中,6例患者出现继发性血压升高伴蛋白尿与安罗替尼治疗有明确的时间相关性,停药或减量后患者血压及蛋白尿均较好好转。因6例患者既往均有高血压病史,安罗替尼治疗期间同时服用抗高血压药,但所用的抗高血压药均为患者长期使用且既往未出现过蛋白尿等不良反应。根据Naranjo评估量表结果,1例患者出现高血压伴蛋白尿与安罗替尼“肯定有关”,其余5例患者的ADR与安罗替尼“很可能有关”,见表2。

表2 6例安罗替尼致高血压伴蛋白尿病例的Naranjo评估量表结果

Tab 2 Naranjo assessment scale for 6 patients with hypertension complicated with proteinuria induced by anlotinib

相关问题 ^[8]	问题分值/分			病例得分情况/分					
	是	否	未知	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6
该ADR先前是否有结论性报告?	+1	0	0	+1	+1	+1	+1	+1	+1
该ADR是否是在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	+2	+2	+2	+2	+2	+2
该ADR是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1	+1	+1	+1	+1	+1
该ADR是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	-1	+2	-1	0	-1	-1
是否存在其他原因能单独引起该ADR?	-1	+2	0	+2	+2	+2	+2	+2	+2
该ADR是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	0	0	0	0	0
药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
该ADR是否随剂量增加而加重或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	+1	0	0	0	+1	0
患者是否曾暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0	0	0	0	0	0
是否存在任何客观证据证明该反应?	+1	0	0	+1	+1	+1	+1	+1	+1
总分				7	9	6	7	7	6
关联性评价				很可能	肯定	很可能	很可能	很可能	很可能

3 讨论

3.1 安罗替尼致高血压伴蛋白尿的发生机制

安罗替尼为多靶点酪氨酸激酶抑制剂,高血压是该类药物的常见不良反应。临床药师查阅文献资料发现,该药致高血压的机制可能为血管内皮细胞分泌一氧化氮量降低、血小板产生前列腺素 I_2 减少和微血管网络稀疏等^[9-10]。同时,肿瘤患者长期精神压力过大、合并疼痛等也是导致高血压的不良因素。

安罗替尼致蛋白尿发生机制可能为血管内皮细胞生长因子受到了抑制,对内皮细胞的保护作用降低,导致足细胞和裂孔隔膜损伤,使肾小球滤过通透性增高,滤液中蛋白质含量升高,超过肾小管的重吸收能力,最终导致了蛋白尿^[11-13]。另外,6例患者年龄较大,且既往均有高血压病史,肾血流、肾小球滤过率和肾小管功能均会有所降低,服用安罗替尼后可能加重了肾小球内压,这也可能是患者出现继发性高血压伴蛋白尿的原因。

3.2 安罗替尼的用药监护及用药教育

3.2.1 用药前评估:使用安罗替尼前,应充分评估患者血压及肾功能。既往有高血压病史的患者,应充分控制血压后再服用该药;轻中度肾功能不全者,应权衡利弊后使用;重度肾功能不全患者,禁用该药。

3.2.2 用药中监测:根据药品说明书及本研究中的监测结果,安罗替尼导致的高血压多在服药后的2周内出现,因此,建议用药的前6周每日监测血压,后续每周监测2~3次,出现血压

升高、头痛头晕等症状及时处理,避免严重ADR的发生。血压控制标准参照《中国高血压防治指南2018年修订版》^[14],一般患者应将血压控制在140/90 mm Hg以内;合并蛋白尿的患者,血压应控制在130/80 mm Hg以下。使用安罗替尼的过程中,若出现3—4级ADR(收缩压 ≥ 180 mm Hg,舒张压 ≥ 110 mm Hg),应先暂停用药,待血压恢复至 < 2 级后才能继续用药^[4];若3级或4级ADR再次出现,建议安罗替尼减量给药;若ADR症状持续时间 ≥ 2 周未见好转,或出现高血压危象时,则应永久停药。用药中,每6周检查1次尿常规,肾功能不全的患者每周监测1次。尿蛋白(+),可继续用药;尿蛋白(+++)及以上,应立即暂停用药;尿蛋白(++),需要进一步监测24 h尿蛋白定量,若24 h尿蛋白 ≥ 2.0 g,应暂停使用安罗替尼^[4,15]。建议患者尿蛋白好转后安罗替尼减量使用。本研究中,6例使用安罗替尼的患者出现了高血压伴蛋白尿的不良反应,其中3例患者出现3级及以上高血压伴蛋白尿[尿蛋白(+++)],2例患者出现高血压3级伴蛋白尿[尿蛋白(++)],暂停使用安罗替尼并调整抗高血压药后均好转;另1例患者出现高血压2级伴蛋白尿[尿蛋白(++)],将安罗替尼减量至10 mg后症状好转。后续治疗中,1例患者因伴发多种ADR未再使用安罗替尼;其余5例患者经调整安罗替尼剂量或更换抗高血压品种后,再次使用安罗替尼未再出现上述ADR。

3.2.3 药学干预:针对安罗替尼导致的高血压,可以选择的药物有血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme

inhibitor, ACEI)、血管紧张素 II 受体阻断剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB)、利尿剂、 β 受体阻断剂和钙通道阻滞剂 (calcium channel blocker, CCB) 等, 其中 ACEI 和 ARB 类药物可以保护靶器官, 减轻蛋白尿, 可作为高血压伴蛋白尿干预的优选药物^[16]。但需要注意的是, ACEI 类药物可引起干咳, 会诱发或加重安罗替尼咯血的不良反应, 使用时需权衡利弊; 非二氢吡啶类 CCB (维拉帕米和地尔硫草) 为 CYP3A4 酶抑制剂, 可能会抑制安罗替尼的代谢, 导致安罗替尼血药浓度升高而加重 ADR, 应避免使用^[17]。本研究中, 针对安罗替尼致高血压的不良反应, 临床药师综合考虑了患者的临床症状、既往用药、血压变化及药物相互作用等因素, 对患者进行了个体化抗高血压药的调整, 经治疗, 患者血压均控制稳定。目前尚无药物用于安罗替尼所致蛋白尿的预防和治疗^[18]。因此, 更应重视用药前的评估和用药后的监测工作, 在使用安罗替尼治疗的过程中, 应根据肾功能指标水平随时调整用药, 尽可能避免导致和加重肾损伤的各种危险因素, 保证抗肿瘤治疗的连续性。

总之, 安罗替尼的上市时间较短, 临床上 ADR 监测数据相对不足。本研究中, 临床药师对我院使用安罗替尼发生高血压伴蛋白尿的病例进行监测评估及分析, 总结其临床特征、发生机制, 协助医师对安罗替尼的剂量以及降压药物治疗方案进行调整, 及时跟进开展药学监护, 在抗肿瘤治疗规范、顺利进行的同时, 规避了严重 ADR 的发生。面对肿瘤患者复杂的病情, 药师充分发挥了自身的专业特长, 从 ADR 中发现问题, 结合药物作用机制及相互作用解决具体问题, 为医师和护士提供了药学支持, 提高了恶性肿瘤患者的生活质量。

参考文献

[1] 王睿晴, 张艳华. 抗肿瘤分子靶向药物安罗替尼的临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(23): 2770-2774.

[2] 王俊, 冉凤鸣, 金兵. 安罗替尼治疗恶性肿瘤的临床研究进展[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(5): 359-366.

[3] 辛涛, 金发光, 刘伟, 等. 盐酸安罗替尼胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中华肺部疾病杂志: 电子版, 2018, 11(5): 559-562.

[4] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国抗癌协会肿瘤靶向治疗专业委员会. 盐酸安罗替尼治疗晚期肺癌中国专家共识(2020版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 807-816.

[5] 马海明, 张海波, 任燕, 等. 安罗替尼治疗晚期肿瘤患者肝功能损伤临床观察[J]. 社区医学杂志, 2020, 18(12): 872-875.

[6] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.

[7] 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(8): 650-652.

[8] 犹月. 诺氏评估量表在对乙酰氨基酚致横纹肌溶解综合征中的应用价值[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019, 19(2): 240-242.

[9] 王金爽, 韩正祥. 抗血管生成靶向药物治疗肿瘤引起高血压的机制及研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5): 800-804.

[10] 张弦, 张阳. 抗血管生成靶向药物相关性高血压[J]. 医学与哲学: 临床决策论坛版, 2010, 31(10): 37-38.

[11] Cosmai L, Gallieni M, Liguigni W, et al. Renal toxicity of anticancer agents targeting vascular endothelial growth factor(VEGF) and its receptors(VEGFRs)[J]. J Nephrol, 2017, 30(2): 171-180.

[12] 王丹, 王倩, 李曼, 等. 1例安罗替尼致不良反应的用药分析与监护[J]. 中国药师, 2020, 23(12): 2434-2437.

(下转第 1403 页)

(上接第 1394 页)

[9] 陈丹丹, 邓广海, 沈玉巧, 等. 广东省中医院含附子饮片的处方分析[J]. 中药材, 2019, 42(2): 449-452.

[10] 王培珍, 徐君, 周海芳, 等. 1228 张门急诊含草乌饮片处方的分析[J]. 中成药, 2020, 42(9): 2530-2532.

[11] 王于嫣然, 盛梅笑. 中药配伍减轻雷公藤毒性的实验研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10): 4138-4142.

[12] 陶玲, 管咏梅, 陈丽华, 等. 雷公藤配伍减毒研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(4): 229-234.

[13] 周学平, 冯哲, 周玲玲, 等. 基于“异类相制”理论探讨雷公藤的复方配伍减毒[J]. 中医杂志, 2018, 59(9): 725-727, 732.

[14] 刘小燕, 祁爱蓉, 罗登贵, 等. 雷公藤制剂生殖毒性及联用减毒研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(4): 133-135.

[15] 李慧珍, 刘斌, 舒海洋, 等. 雷公藤配伍甘草减毒作用动物实验的系统评价[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(16): 3512-3519.

[16] 贾歌刘畅, 庞晶瑶, 马致洁, 等. 雷公藤肝毒性化学成分、毒性机制及减毒方法研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(13): 1857-1861.

[17] 张玉蕊, 吴明侠, 杨晶凡. 雷公藤饮片标准汤剂的研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(1): 87-89.

[18] 高丽, 聂中标, 岳晓华, 等. 不同产地雷公藤药材中雷公藤甲素含量测定[J]. 山西中医, 2012, 28(8): 42-44.

[19] 孟天琦, 马宏博. 雷公藤生殖毒性机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 196-198.

[20] 张婷婷, 马晓莉. 雷公藤多苷致卵巢早衰 1 例[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(12): 1167-1168.

[21] 管咏梅, 陶玲, 肖芳, 等. 雷公藤在临床治疗类风湿性关节炎中的用药规律探析[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(1): 64-68.

[22] 陈菁, 王彤. 雷公藤多苷片用于慢性肾炎治疗的效果评价[J]. 中国处方药, 2018, 16(9): 77-78.

[23] 陈志, 鲍刚, 吴沁航, 等. 雷公藤甲素诱导结肠癌细胞凋亡的分子机制研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(10): 2365-2367.

[24] 郝俊霞, 高梓森, 高皓, 等. 基于网络药理学的雷公藤肾毒性机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(16): 142-151.

[25] 徐国荣. 雷公藤的临床应用与毒性反应及中毒解救[J]. 黑龙江中医药, 2004(3): 50-51.

[26] 李雄. 中药为主抢救雷公藤中毒 60 例疗效观察[J]. 中国中医急症, 1996, 5(2): 93.

(收稿日期: 2021-07-05)