

# 药学继续教育

## III 药物流行病学研究方法——实验研究和临床试验(五)

郑国民(上海新兴医药股份有限公司, 上海 200135)

中图分类号: R181.3<sup>+</sup>5

文献标识码: B

文章编号: 1006-0111(2004)03-0187-04

药物流行病学的实验研究对各种条件的控制比队列研究更严格,尤其是临床试验更是如此。可以把它看成是一种特殊类型的队列研究,因为两者同样需要对研究对象进行随访,以确定结局,不同的是实验研究时,研究者需要采取某种行动(控制或干预),即至少对某部分研究对象进行一定的处理,例如临床试验中研究者可以选择治疗组给予药物治疗。而在队列研究中除了进行观察外,不需采取任何措施。另外,实验研究的研究对象可采用随机化方法分组为处理组和对照组,而队列研究的分组是依其原有的条件或暴露于某药物与否而定,不是研究者人为所定的。实验研究时对干预措施和随访期间的处理等,研究者可根据研究目的加以控制,从而形成无偏倚的对照组,并且两组可按盲法进行前瞻性观察来判定防治药物或疗法的效果,使研究结果更可靠。由于研究者的操作类似于实验研究,因此称为试验性研究或实验性研究(experimental studies),也可称为干预试验(intervention studies)。实验性研究一般可分为临床试验(clinical trial),现场试验(field trial)和社区干预试验(community intervention trial)。现把三种试验分述如下:

### 1 临床试验

狭义的临床试验其研究对象是病人,主要用于防治效果的评价,如评价某种新药或新疗法对某种疾病的有效性和安全性,特别是新药上市前的临床研究必须经过II、III期的临床试验证明其有效性和安全性后才能获得批准上市的机会。广义的临床试验除上述用途外,还可用于预防和干预措施效果评价,其研究对象是健康人。上述两种用途其采取措施的对象都是以个体为单位。另外,临床试验还可用于病因(药物流行病学研究的病因主要是药源学疾病的病因,即药物、治疗仪器和器具、诊断试剂等引起的不良反应因果关系的判断)和危险因素的研究(见表1)。例如早产儿因患晶体后纤维增生症而失明,其病因经描述性和分析性研究怀疑是因为早

产儿在保育箱内吸高浓度氧所致。为验证这种假说,Lanman等作了临床试验,是以纽约贝尔维尤(Bellevue)医院接收到早产儿育婴室的出生在12h以内,体重在1000至1850g的全部婴儿随机分成两组,第一组给予高浓度氧治疗,即在至少2周的时间内给予69%的浓度氧。第二组给予低浓度的氧治疗,即仅在发生紫绀时给予氧,氧的浓度是38%,至少每天一次不连续给氧。另外护理方面与第一组相同。实验的结果验证了原因不明的盲症是因为吸入高浓度氧所致。验证结果见表1。但是,用临床试验检验病因假说虽然论证强度大,然而往往存在伦理学问题。因而它的应用受到一定限制,而用干预试验验证病因或危险因素就不存在这个问题,例如成都市高血压干预试验(CNIT)<sup>[1]</sup>,系采用随机单盲对照设计的临床试验,试验组高血压病人用硝苯地平20~60mg/d治疗,对照组用安慰剂,随访期为5年,主要终点为脑卒中,研究的结果显示治疗组脑卒中发生率显著地比对照组减少( $P=0.05$ ),治疗1000例病人,减少脑卒中事件为41例,这样的结果反过来证明了高血压是发生脑卒中的危险因素。但是临床试验应用于防治效果和安全性评价更为广泛。为此目的临床试验可有以下几种设计方案:

表1 氧气治疗引起原因不明盲症的发病率

氧气浓度	婴儿数	原因不明盲症的百分率(%)
69% 高浓度氧	36	22
38% 低浓度氧	28	0

源自: Lanman JT 等, JAMA, 1954, 155: 223.

**1.1 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)** 是用随机方法把研究对象分组,并且往往采取盲法试验,以随机对照双盲试验为最佳标准临床试验。它的优点是:由于它是一种试验性和前瞻性研究,加上研究者可以根据研究目的控制整个试验过程,随机化分组可保证两组间的可比性,使影响病人预后的因素在两组间分布均衡,进而排除了一些

非研究因素的各种混杂偏倚的影响。双盲法的应用减少了测量性偏倚。研究对象的选择和观察以及判断指标都有严格标准,从而能保证研究质量,并可增加研究结果的真实性。总之,随机对照双盲试验是一种检验假说最有力的方法,其论证强度也大。但是,由于研究对象具有高度选择性,特别是新药上市前的临床试验往往对儿童、老年人和患有夹杂症的病人以及某些禁忌症的病人被排除在外,使研究结果外推到目标人群受到限制,再加上样本不可能太大以及随访观察的时间一般较短等特点,使得罕见的以及长潜隐期的药物不良反应难以观察到。另外,由于使用了空白对照或接受其他治疗的平行对照,使研究对象成倍增加,一是需更多的研究经费,二是也存在一定的医学伦理问题。设平行对照,使近半数的人不能获得新药或疗法的“有效”治疗,一方面会遭到被研究对象的拒绝,另一方面有遭“缺乏人道”谴责的危险。但是不设立平行对照有可能把无效的药误判为有效。在上世纪初曾报告乙烯雌酚治疗先兆流产的疗效非常好,然而经严格随机对照双盲试验却证实根本无效。另外,不设平行对照不易发现药物不良反应的存在,可导致一些有严重不良反应的药继续使用,同样缺乏医德。如前面所述的临床试验验证的早产儿给高浓度氧气致婴儿晶体后纤维增生而失明,不设平行对照的实验很难发现这一问题,使无辜的受害者还会不断出现。所以尽管随机对照试验有各种不足之处,但与其他形式临床研究设计比较起来,它是最好的临床试验方法,对提高临床医学研究的水平具有无法估量的作用。例如,近些年来发展的循证医学要求医生给患者的治疗应以当前最佳科学证据为依据。科学证据主要来源于大样本随机对照盲法试验、某一专题研究的恰当的汇总分析和长期的流行病学调查。大样本随机对照临床试验是治疗依据的“金标准”,并因此它也成为循证医学的良好基础。临床试验现已成为国民经济和社会福利的重要课题。各先进的工业大国,无不为之投入了大量的经费。美国国立卫生研究院每年花费近亿美元资助近千个临床试验的项目,尤其是在企图征服号称“人类头号杀手”的心血管和恶性肿瘤的大规模多中心试验中,项目费用数以百万计。我国在这方面与发达国家相比虽然存在差距,但近年来进步速度很快。例如,王文等<sup>[2]</sup>发表的题为“我国大样本心血管药物临床试验的回顾与展望”一文中汇总分析了我国 20 世纪 80 年代中期至 90 年代,先后完成的至少 13 项高血压、脑卒中、心肌梗死诸方面的大样本临床试验。另外,还有 6 项大样本随机试验仍在进行中。在新药的 II、III 期临床试

验方面的抗高血压、高血脂、溶栓治疗诸项的试验还未作统计分析,可见我国近些年来在心血管疾病方面的治疗和干预试验上有了长足的进步。

**1.2 交叉试验(cross-over design, COD)** 其设计方法是先将研究对象随机化分配成试验组和对照组,第一阶段就以该两组进行试验,第二阶段两组交换,即原来的试验组作为对照组,而原来的对照组变成试验组。两个阶段之间应安排一个洗脱期,目的是让体内药物完全排泄掉,效应完全消失,然后才进行第二阶段试验。此种设计不仅有组间对照,并且有自身对照,其设计模式见图 1。现举例说明该设计的具体作法:以 A、B 两种药物治疗某病,观察 20 名患者的疗效。首先将受试者中每两名条件相似的患者编成相似对,编号分别为 1、2 号,3、4 号,……,19、20 号。然后用随机方法决定在相似对中用药顺序。规定其随机数字为单数者先用 A 药后用 B 药,为双数者,先用 B 药后用 A 药。见表 2。

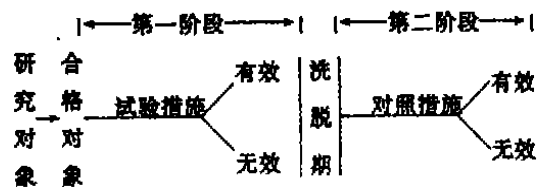


图 1 交叉试验研究设计模式

结果是 1 号患者先 A 后 B, 其相似对子 2 号就先 B 后 A; 3 号患者先 A 后 B, 4 号患者就应先 B 后 A, ……。这样, 第一阶段用 A 药, 第二阶段用 B 药的为 1、3、6、8、9、11、14、16、18、19 号患者; 第一阶段用 B 药, 第二阶段用 A 药的为 2、4、5、7、10、12、13、15、17、20 号患者。采用随机对照交叉试验设计的应用例子是“随机对照交叉试验对药物预防输血发热反应效果的评价”, 它评价了苯海拉明和氢化可的松预防输血发热反应的效果。交叉试验能够节省样本含量, 需要病例数少, 又易控制条件, 可避免人为选择偏倚, 随机分组可避免组间差异。但是, 本设计的应用有一定条件的限制, 首先处理不能有某种持续作用, 即药物有蓄积作用以及排泄慢, 这样往往使第二次处理的效应中不能排除第一次处理的混杂作用。应用的病种也受到限制, 如各种急性重症疾患或不能回复到第一阶段治疗前状况的疾病(如溃疡病、心肌梗死)以及不允许停止治疗的疾病(心力衰竭、昏迷、休克等)。另外, 要求两次观察时间不能过长, 过长不能避免病情和观察指标的自然变动, 处理效应也不能持续过久, 要能使两种处理效应能很快区分开, 如考核抗高血压药的疗效, 每一治疗阶段至少维持 4 周, 然后交换。在第二阶段治疗前, 虽然经

洗脱期, 往往血压不能完全回复到第一阶段治疗前的水平。过长还可能使一些病人长期得不到治疗,

如果过短使某些药物的有效性在试验期尚未得到充分发挥。

表 2 随机化方法决定用药顺序

	患者编号																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
随机数字	9		3		0		2		1		5		8		6		4		7	
用药顺序	AB	BA	AB	BA	BA	AB	BA	AB	AB	BA	AB	BA	BA	AB	BA	AB	BA	AB	AB	BA

1.3 自身前后对照试验 (before-after study) 实质上是自身对照试验, 不分组, 第一阶段视为试验阶段, 第二阶段为对照阶段, 两个阶段之间也需设置洗脱期。其设计模式见图2。这里要指出的是将药物

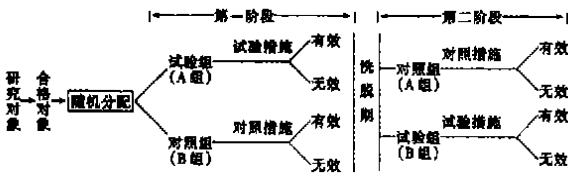


图 2 自身前后对照试验设计模式

治疗前后进行比较不能算作自身对照, 只能作为无对照处理。因为干扰作用(背景或基线)或自发变化体现在对照组上, 通过与实验组比较, 这些非处理因素的作用就可以排除。利用实验(处理)组与对照组比较, 从实验(处理)组的混合效应中分离出归因于处理的净效应。实验(处理)组表现出来的混合效应(T+ C), 是通过处理前后两轮测量值之差来确定的。如处理为降血压药, 给药前后两轮血压测量值之差, 就是降血压药组表现出来的混合效应。这里“降血压药组给药前”并没有起到所谓对照作用, 即体现出非处理因素效应 C。如果不存在非处理因素的混杂(C= 0), 那么降血压药的效应(T)就等于两轮血压测量值“自身前后”比较之差, 因而也就不需要什么“对照(控制)”了, 起到控制作用的比较组才能称之为“对照”。因此, 所谓“自身前后对照”的说法并不确切, 容易误解。在有些情况下, 不仅仅是误解的问题, 而是不能如实评价药物的效果。例如比较同一组病人用药前后指标(如血压、心功能指标)的变化, 根据变化程度评价药物疗效(如血压下降程度, 或降压“显效”、“有效”、“无效”等)和安全性。如果受试的多数病人的自然病程并不恒定(如血压可随季节、情绪和疲劳等因素而波动), 那么用药前后血压变化是药物的作用吗? 所以, 在此种情况下是缺少真正的对照, 也就不能如实评价所研究药物的效果。这种自身用药前后的对比的研究方法目前仍有不少人在继续使用, 但应当逐渐减少。

1.4 非随机同期对照试验 (non-randomized concurrent control studies) 和历史性对照试验 (historical control studies) 其对照组并非随机化方法决定的, 而依据不同地点不同时间选择的, 前者系不同医院之间对照。例如某项评价蛇毒溶栓作用的研究中, 将医院甲收治的心肌梗塞病人作为试验组均接受蛇毒治疗, 而医院乙收治的心肌梗塞病人作为对照组而接受传统治疗。该设计可能遇到下述问题: ①两医院收治的心肌梗塞病人的病情严重程度、病型等临床特征及其它影响病人预后的因素可能严重缺乏可比性, 即两组基线状况(base line)往往不一致, 从而影响研究结果的正确性; ②两医院所采用的病例诊断及疗效评价指标的标准可能明显不一致; ③两医院的仪器设备和护理水平可能差距甚大。总之, 这种选择试验组和对照组很难保证组间的可比性。历史性对照试验是选择历史上治疗病人的资料作为对照, 而现时治疗病人作为试验组, 这种设计可能遇到的问题与上述不同医院选择试验和对照组所存在的问题基本类似。因而其应用有一定的局限性。但在一些临床疗效观察性研究的基础上, 进行历史性对照研究, 在某些情况下, 也能对疗法作出评价, 例如, 用旧疗法治疗病死率高达 90~ 100%, 而新疗法下降到 50% 以下(如青霉素治疗某些传染病)时, 这就很容易肯定其疗效。另如肝癌不经治疗, 几乎百分之百的死亡。假定某疗法治疗 10 例肝癌, 获得 6 例治愈的结果, 虽然该研究未设立平行的对照组, 但根据历史的经验完全可以肯定其疗效, 甚至有的病治疗仅一例也能肯定其效果(如狂犬病、断肢再植)。这里使用了对照的原则, 而且对照的基础是真实的。使用历史资料作对照, 进行疗效评价必须注意其应用的条件: ①所研究疾病的自然史(发病原因、机理、临床过程、并发症及自然转归等)必须明确; ②所利用的历史资料应和要比较的资料有很好的可比性, 特别是病例选择标准(病例的定义及分类)、疗效的判定标准、观察指标的定义和测量方法等应完全一致; ③失访率应较低、且失访者不应都是无效者。这类研究的分析采用了历史对照的原则。历史对照的设计是不必设立平行对照, 可以使所有的病人均得

到最新药物或疗法的治疗。此外还因不设平行对照可以节省研究经费。这种设计常被临床医师用来评价疾病自然史已非常明确的某些疾病的疗效。但对某些疾病自然史不甚明确的疾病,对其治疗效果的评价,不设平行对照,几乎很难产生科学的结论。

**1.5 序贯试验(sequential trials)** 是用统计方法划出一个序贯分析图,如图3。并在图上求出两条平行线即上界限  $U$  和下界限  $L$ , 试验可一对、一对(试验药和老药)的病人进行。如试验药优,以字母“S”表示,对照药差用“F”表示。如果第一对病人试验结果为“SF”,则由图上0点起,划一往右上方斜对角线段;如果是“FS”,则划一往右方的水平线段,以后病人试验结果根据是“SF”或“FS”接着划一线段,当连续的线段与上界限  $U$  相交时表示成功,接受试药。如与下界限  $L$  线相交(或接触)时,表示失败,拒绝试药。试验线无论是接触到上界限或下界限线时,试验即可停止。试验除两个病人配对外,还可一个病人自身前后配对,可先试验药后服对照药或者反过来。服药顺序可用随机方法决定。但如药物有残留作用或药物应用一次后能改变原试验条件时,就不能用自身配对试验。序贯试验可不用事先规定样本含量,而且每试验一对受试者后即可进行分析,待可下结论时立即停止试验。这样既可避免盲目加大样本造成浪费,又不至于因样本过小而得不到应有的结论,而大多数临床试验需要预先确定受试人数,而且必须将这些人数做完。因为双盲法将所得结果遮蔽起来。且如果试验措施是有害的,也要到试验终结时才能知道。序贯试验就没有这个问题,而且试验可以是病人陆续就医,研究者可以陆续实验和分析,一旦达到统计上的显著,试验就可中断。

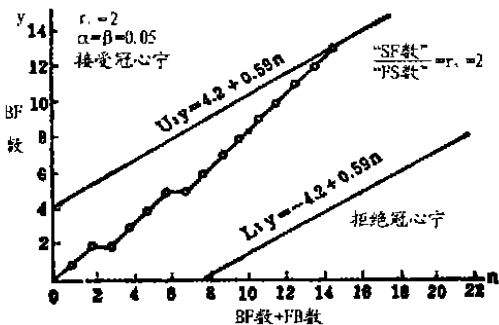


图3 冠心病对心绞痛疗效的序贯试验

## 2 现场试验

主要用于预防和干预试验。研究对象是尚未患病的人,也是以个人为单位进行干预措施。由于受试对象不是病人,研究人员必须到现场(工作场所、家庭或学校)进行调查或建立研究中心。为了节省人力和物力,一般只限于发病广泛或危害严重的疾

病进行预防性研究。选择的人群一般是高危人群(即可能发病率高的人群)。例如,大剂量维生素C预防普通感冒的现场试验(1975,美国),1955年Francis对100万以上学龄儿童接种疫苗以预防脊髓灰质炎的试验可能是规模最大的现场试验。MRFTT(多危险因素干预试验)是研究心肌梗塞的多项一级预防试验,仅接受高危人群(经血清胆固醇、血压、吸烟等危险因素的筛检)参加,并对高危的人(如高血压)采取几种干预措施(如服降压药、宣传教育改变吸烟的不良习惯等)来减少心肌梗塞的发病危险。现场试验许多情况下也和临床试验一样,也要采用随机化对研究对象分组,也要盲法进行预防试验,所以广义的临床试验也包括了现场的预防和干预试验,不过与临床试验不同的是试验不是在临床而是在现场或人群中进行,研究对象不是病人,而是未患病的人,研究所需人数较多,因而费用较高,如上述MRFTT研究包括了12866人,耗资达11600万美元,而且在大规模现场试验采用随机化盲法试验难度也较大,有时需研究者进行权衡。

## 3 社区试验

社区试验(community trials)或称社区干预试验(community intervention trials)是现场试验的一种扩展,但是研究不是个人为单位,而是以人群组或集团整体为单位进行干预试验。例如疫苗预防疾病试验,疫苗是分配给预防对象每个人的,而自来水中加氟盐防治龋齿的试验,不可能从个体随机分组开始,而只能观察二个以上集团或社区,比较加氟盐和不加的社区龋齿发生情况。早在上个世纪初美国就开始了这项研究,其中之一是纽约州纽堡及金司敦二镇的比较观察<sup>[3]</sup>。加氟盐到饮水中的纽堡镇儿童龋齿指数比未加氟盐的金司敦镇儿童龋齿指数低,在6~9岁组儿童中差别尤其显著。另外,如研究改善饮食与冠心病关系时以家庭为单位。环境干预则可能影响整个工厂、学校、居民区或办公楼。这类试验也应注意比较的两个集团或社区基线特征差别的大小应是相同的,如果差别的方向相反则会有影响。(待续)

## 参考文献:

- [1] 成都市高血压干预试验组,高血压干预试验-硝苯地平与安慰剂随机对照研究[J].中华心血管病杂志,1994,22(3):201.
- [2] 王文,刘力生,陶寿淇,等.我国大样本心血管药物临床试验的回顾与展望[J].中华心血管病杂志,2000,28(5):335.
- [3] Ast DB, Schlesinger ER. The conclusion of a ten-year study of water fluoridation[J]. Am J Public Health, 1956, 46(3): 265.

## III 药物流行病学研究方法—实验研究和临床试验(五) 试题

1. 药物流行病学的实验性研究一般可分为(多选)
  - A. 临床试验
  - B. 非临床试验
  - C. 现场试验
  - D. 社区干预试验
  - E. 队列试验
2. 药物流行病学的实验研究与队列研究的差别表现在实验研究需要(多选)
  - A. 通过随访,确定结局
  - B. 采取某种干预
  - C. 随机化分组
  - D. 按研究目的,控制处理措施
  - E. 不采取干预措施
3. 根据本文,药物流行病学实验研究可以看作一种特殊的
  - A. 横断面研究
  - B. 临床研究
  - C. 非临床研究
  - D. 历史研究
  - E. 队列研究
4. 根据本文,早产儿出现晶体后纤维增生症所致失明的原因是
  - A. 保育箱内温度偏高
  - B. 保育箱内温度偏低
  - C. 保育箱内氧浓度偏高
  - D. 保育箱内氧浓度偏低
  - E. 以上都不是
5. 对发生紫绀的早产儿给予低浓度氧治疗是指
  - A. 69%的氧
  - B. 59%的氧
  - C. 48%的氧
  - D. 38%的氧
  - E. 18%的氧
6. 随机双盲对照试验的优点是(多选)
  - A. 两组间有可比性
  - B. 干预因素在两组分布均衡
  - C. 可控制试验进程
  - D. 减少测量偏倚
  - E. 易观察到罕见不良反应
7. 临床试验平行对照的优点是(多选)
  - A. 需要更多的研究经费
  - B. 存在医学伦理问题
  - C. 易遭到研究对象的拒绝
  - D. 减少将无效药错判为有效的概率
  - E. 提高发现药物不良反应存在的概率
8. 所谓临床治疗依据的“金标准”是指
  - A. 大样本对照试验
  - B. 小样本对照试验
  - C. 大样本随机对照试验
  - D. 小样本随机对照试验
  - E. 小样本交叉对照试验
9. 根据本文,20世纪80至90年代,我国完成的高血压、脑卒中、心肌梗死等的大样本临床试验有
  - A. 5项以下
  - B. 5~10项
  - C. 11~15项
  - D. 16~20项
  - E. 20项以上
10. 交叉试验应符合以下哪些条件(多选)
  - A. 随机化分组
  - B. 分为两个阶段
  - C. 两个阶段间有洗脱期
  - D. 样本量要大
  - E. 在不同阶段分别为试验和对照组
11. 交叉试验的缺点是
  - A. 节省样本量
  - B. 不易控制条件
  - C. 干预措施不能有持续作用
  - D. 病种有限制
  - E. 观察时间太长
12. 临床研究的常见设计方案有(多选)
  - A. 随机对照试验
  - B. 现场试验
  - C. 交叉试验
  - D. 自身前后对照试验
  - E. 非随机同期对照试验
13. 历史性对照试验存在的主要问题是(多选)
  - A. 非随机化
  - B. 疗效评价指标不一致
  - C. 仪器设备和护理水平不一致
  - D. 对照两组的基线不一致
  - E. 治疗药物不一致
14. 使用历史性对照试验应注意(多选)
  - A. 研究的自然史必须明确
  - B. 病例选择、疗效判定标准一致
  - C. 测量方法一致
  - D. 失访率要低
  - E. 设立平行对照
15. 现场试验的特点是(多选)
  - A. 研究对象是病人
  - B. 研究对象是一般人群
  - C. 人数较多
  - D. 人数较少
  - E. 需随机盲法试验

16. 社区试验的特点是(多选)
- A. 以个人为单位      B. 以人群为单位
- C. 需随机分组      D. 需双盲试验      E. 人数较多
17. 临床试验的样本含量不用事先规定的是
- A. 交叉试验      B. 现场试验      C. 社区试验      D. 序贯试验      E. 自身对照试验
18. 临床试验停止时机以试验结果是否触及上、下界限的是
- A. 随机对照试验      B. 交叉试验      C. 非随机同期对照试验
- D. 历史性对照试验      E. 序贯试验

### 《药学实践杂志》2004 第 2 期继续教育试题答题卡

姓名		科别		职称						
邮编		电话								
工作单位										
◀ 试题 1	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 2	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 3	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 4	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 5	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 6	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 7	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 8	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 9	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 10	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 11	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 12	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 13	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 14	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 15	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 16	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 17	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○
◀ 试题 18	A	○	B	○	C	○	D	○	E	○

注: ①请将正确的答案用 2B 铅笔涂黑 ②答题卡复印有效

③回函地址: 上海市国和路 325 号药学实践杂志编辑部收(200433)

(上接 183 页)

#### 参考文献:

- [1] 何庆梅. 感冒通致小儿不良反应 142 例[J]. 现代医药卫生, 2002, 18(10): 894
- [2] 王小苏. 感冒通致急性肝功能损害 3 例[J]. 中级医刊, 1998, 33(4): 40
- [3] 施桂英. 非甾体类抗炎药和胃十二指肠溃疡病[J]. 中华内科杂志, 1993, 32(8): 511
- [4] Jones MP, Schubert ML, Smith JL. Controversies, dilemmas, and dialogues. What do you recommend for prophylaxis in an elderly woman with arthritis requiring NSAID for control. Am J Gastroenterol, 1991; 86(3): 264
- [5] 李建华. 崔严臻. 王树庆, 等. 感冒通治疗相关白血病 6 例报告[J]. 潍坊医学院学报, 1998, 20(3): 225
- [6] 叶 晗. 感冒通致过敏性紫癜 1 例[J]. 药物流行病学杂志, 2001, 10(2): 102

收稿日期: 2003-09-26