

头孢替安与头孢哌酮/舒巴坦应用于肾功能不全患者呼吸系统感染的药物经济学评价

陈晓雨¹, 周昕¹, 张子豪¹, 柳杨¹, 杨雅茹², 沈爱宗³, 解雪峰^{1*} (1.安徽医科大学, 合肥 230032; 2.安徽医科大学第二附属医院, 合肥 230601; 3.中国科学技术大学附属第一医院, 合肥 230001)

摘要: 目的 比较头孢替安和头孢哌酮/舒巴坦治疗肾功能不全伴呼吸系统感染患者的成本和疗效, 为该特殊人群临床合理用药提供参考。方法 回顾性统计分析安徽省3家三级甲等医院2017年1月—2017年12月肾功能不全住院患者中使用抗菌药物的情况, 在综合考虑抗感染治疗效果和药品不良反应的基础上, 运用最小成本分析法对用药频次前2名的头孢类药物(头孢替安 vs 头孢哌酮/舒巴坦)进行药物经济学评价。结果 纳入头孢替安和头孢哌酮/舒巴坦治疗的有效病例各85例。2组抗菌治疗的临床痊愈率(92.94% vs 95.29%, $P=0.746$)无显著性差异。住院期间均未发现明显药品不良反应, 故采用最小成本分析法对2组进行成本效果分析, 结果显示头孢替安组的平均直接医疗成本低于头孢哌酮/舒巴坦组(\$437.46 vs \$682.28, $P<0.001$)。结论 与头孢哌酮/舒巴坦相比, 头孢替安用于治疗肾功能不全伴呼吸系统感染患者更具有经济性。

关键词: 头孢替安; 头孢哌酮; 肾功能不全; 呼吸系统感染; 药物经济学评价

中图分类号: R956 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)06-0714-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.06.015

引用本文: 陈晓雨, 周昕, 张子豪, 等. 头孢替安与头孢哌酮/舒巴坦应用于肾功能不全患者呼吸系统感染的药物经济学评价[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(6): 714-718.

Cefotiam and Cefoperazone/Sulbactam for Treatment of Respiratory System Infections in Renal Insufficiency Patients: Pharmacoeconomic Evaluation

CHEN Xiaoyu¹, ZHOU Xin¹, ZHANG Zihao¹, LIU Yang¹, YANG Yaru², SHEN Aizong³, XIE Xuefeng^{1*} (1. Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China; 3. The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230001, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the cost-effectiveness of cefotiam and cefoperazone/sulbactam in treating respiratory system infections with renal insufficiency patients and to provide reference for clinical rational use of drugs in this special group. **METHODS** In regard to the use of antibiotics in hospitalized patients with renal insufficiency from January 2017 to December 2017, a retrospective, multi-center cohort study was conducted in three large-scale general hospitals in Anhui province. Based on treatment effects and adverse drug reactions, cost-minimization analysis was used to evaluate the top two cephalosporins (cefotiam vs cefoperazone/sulbactam) for pharmacoeconomic evaluation. **RESULTS** Eighty-five patients treated with cefotiam and eighty-five with cefoperazone/sulbactam were included. There was no significant difference in the clinical effective rate between the two groups (92.94% vs 95.29%, $P=0.746$). No significant adverse reactions were found during hospitalization. A cost-minimization analysis was adopted for economic evaluation. Medical costs was lower in cefotiam group for respiratory system infections with renal insufficiency patients (\$437.46 vs \$682.28, $P<0.001$). **CONCLUSION** Cefotiam is more economical than cefoperazone/sulbactam in treating respiratory system infections with renal insufficiency patients.

KEYWORDS: cefotiam; cefoperazone; renal insufficiency; respiratory system infections; pharmacoeconomic evaluation

肾功能不全临床可分为慢性肾功能不全(chronic kidney disease, CKD)和急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。Zhang 等^[1]设计了1项具有代表性的全国范围内成人样本横断面调查, 以衡量中国 CKD 的患病率, 最终估计中国患有 CKD

的病人约为总人口的 10.8%, 与美国(13.0%)和挪威(10.2%)等发达国家类似。该特殊群体的用药选择一直是药物警戒的重要领域。国际肾脏病学会倡导全球医疗卫生系统重视肾功能不全患者的合理用药问题, 因其更容易发生药物性肾损害和其

基金项目: 2018 年安徽省高校优秀青年人才支持计划项目(gxyq2018006); 2019 年国家大学生创新创业训练计划项目(201910366042)

作者简介: 陈晓雨, 女, 硕士生 Tel: 15805609760 E-mail: ahmuphcxxy@outlook.com *通信作者: 解雪峰, 女, 博士, 副教授, 硕士 Tel: 13721098599 E-mail: xiexuefeng@ahmu.edu.cn

他系统的不良反应。

呼吸系统疾病例如慢性支气管炎、支气管扩张、哮喘或者肺癌在临床上表现特征为免疫反应增强和慢性炎症。这类群体非常容易被病原体侵入进而诱发感染性病变。本研究将呼吸系统感染定义为上呼吸道感染以及肺部感染。多重耐药的革兰阴性菌导致的呼吸系统感染正在全球范围内扩散。与其他人群相比,肾功能不全患者用药较为复杂,本课题在安徽省3家大型综合性医院(安徽医科大学第一附属医院、安徽医科大学第二附属医院和中国科学技术大学附属第一医院)设计了1项多中心的回顾性病例对照研究。这3家综合医院具有一定的专业性和代表性。在收集和评估数据后,结果显示,头孢替安和复方制剂头孢哌酮/舒巴坦是目前样本医院临床上最常用的头孢类抗菌药物,常用于肾功能不全患者感染的预防或治疗^[2]。

相比于其他头孢菌素类抗菌药物,头孢替安和头孢哌酮最常用于治疗由革兰阳性菌或者革兰阴性菌诱发的感染,并具有相似的抗感染治疗效果,而头孢哌酮在对抗铜绿假单胞菌方面更为敏感。头孢替安是一种常规的第二代头孢菌素类抗菌药物,广泛用于临床预防感染^[3]。静脉给药的头孢替安(单次1 g,1日3次)在抑制常引起严重感染的革兰阴性菌时表现出了强大的抑菌能力和杀菌能力,与此同时头孢替安被报道的优势之一是其不良反应的发生率低,尽管偶有文献反映头孢替安的使用会导致患者肾功能出现损害。本研究的主要目的是评估头孢替安和头孢哌酮/舒巴坦治疗肾功能不全患者伴呼吸系统感染的有效性、安全性和经济效益,为临床预防或治疗性抗菌药物给药提供来自真实世界数据的参考。

1 资料与方法

本研究经过安徽医科大学生物医学伦理委员会批准(项目编号: No.20180381)。收集安徽省3家大型三甲医院2017年1月—2017年12月治疗肾功能不全伴呼吸系统感染所有药物的处方,进行统计分析,对用药量排名前2位的药物利用IBM SPSS Statistics 22.0软件进行最小成本分析、敏感性分析。

1.1 病例纳入标准

①18~65周岁;②符合肾功能不全诊断标准;

③确诊因克雷伯氏菌或流感嗜血杆菌诱发的呼吸系统感染或因特殊情况需要预防呼吸系统感染;

④至少住院>5日;⑤完整使用头孢替安(锋替新,上海上新新亚药业有限公司,规格:每支1 g;用法用量:1次1 g,1日3次)和头孢哌酮/舒巴坦钠(舒普深,辉瑞制药有限公司,规格:每支1.5 g;用法用量:1次1.125 g,1日2次)至少72 h。

1.2 排除标准

①曾有 β -内酰胺类抗菌药物过敏史;②孕妇或者处于哺乳期;③严重基础疾病(乙肝或者系统性红斑狼疮);④确诊为恶性肿瘤等。

1.3 成本的确定

由于数据可获得性,此次研究中的总成本包括医院内部核算所得出的直接医疗成本(包括治疗药物的费用、住院床位费、与此疾病相关的检查费用及诊疗费和护理费),不包括患者家属的非医疗费用及间接成本和隐性成本,所有成本数据按照安徽省三级甲等医院收费标准进行计费计算。

因研究时限较短,本次药物经济学评价可以直接使用收集到的成本数据,而不需要考虑贴现问题,单位采用国际通用货币美元(\$)。

1.4 效果评价和安全性

在回顾性病例研究中,呼吸系统感染在治疗后是否痊愈或缓解需要记录主治医生的入档临床意见以及所有与革兰阴性菌感染有关的指标(例如白细胞数)。根据2015年卫生部颁发的《抗菌药物临床试验指导原则》^[4]来评估药物疗程结束后的临床疗效,具体分为治愈和无效2个等级。临床治愈:与感染相关的咳嗽、发烧等体表特征完全消失,同时细菌培养结果确定感染菌消失。临床无效:患者在治疗结束后预先指标和症状持续或不完全消失甚至恶化。同时记录不良反应情况以及从用药开始到患者出现不良反应的中间时间。

1.5 评价方法

本次研究首先对2组患者入院时的基线资料进行比较,再比较2组的临床疗效。若2组临床疗效之间有统计学差异($P<0.05$),采用成本-效果分析法,即成本效果比值低组为最佳治疗方案;若2组临床疗效之间无统计学差异($P>0.05$),采用最小成本分析法,即成本低组为最佳治疗方案。

1.6 敏感性分析

因为数据具有不确定性和潜在偏倚,本次研

究中敏感性分析假设治疗治愈率不变, 假设随着公立医院医疗改革推进后药费降低, 并同时考虑不同年代时间段的“资金时间价值”, 即假设成本增长或降低来验证经济学评价结果是否发生改变。若 $P < 0.05$ 则表示结果有显著性差异。

1.7 统计方法

采用 IBM SPSS Statistics 22.0 软件录入问卷调查表中的相关数据, 并运用该软件进行统计分析。2 组患者基线特征比较中, 分类无序资料(如性别、肾功能不全患者的分期)采用 χ^2 检验; 分类有序资料(如年龄)采用秩和检验; Fish 精确检验用于比较感染类型; 连续性资料若服从正态分布采用 t 检验, 若不服从正态分布采用秩和检验。在临床效果比较中, 使用非参数 Wilcoxon-Whitney 检验分析研究组与对照组的临床有效率是否有统计学差异; 采用秩和检验分析研究组和对照组的效果等级(治愈和无效)是否具有统计学差异。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较

收集肾功能不全伴呼吸系统感染患者 506 例, 其中 267 例患者在抗菌治疗时应用了头孢替安和头孢哌酮/舒巴坦。根据纳排标准共计纳入 170 例, 分为 A 组(头孢替安组)和 B 组(头孢哌酮/舒巴坦组)。A 组共 85 例, 其中男性 38 例, 女性 47 例, 平均年龄(47.91 ± 12.22)岁; B 组共 85 例, 其中男性 61 例, 女性 24 例, 平均年龄(51.29 ± 11.96)岁。2 组患者在性别和用药疗程方面存在显著性差异($P < 0.001$), 具体样本的一般基线资料见表 1。

2.2 临床疗效结果

结合电子病历系统中主治医师的临床诊断以及与感染相关的观察指标, 记录 2 种治疗方案的临床疗效。A 组 85 例中, 治愈 79 例, 无效 6 例, 总有效率=治愈例数/总例数=92.94%; B 组 85 例中, 治愈 81 例, 无效 4 例, 总有效率=治愈例数/总例数=95.29%, 通过 Wilcoxon-Mann-Whitney 检验 2 组治疗总有效率无明显差异, 结果见表 2。同时在 2 组药物治疗过程中发现, A 组队列中有 5 名患者肾功能恶化(5.88%), 而在 B 组队列中, 有 3 名患者肾功能恶化为 CKD5 期(3.53%)。A 组患者用药后出现肾毒性的时间与 B 组患者有显著性差异[(9.01 ± 4.04)d vs (14.36 ± 9.64)d, $P < 0.001$]。在电子病例系统中并无记载该项数据对药物治疗

的结果有何影响, 且 2 组队列中均无用药后死亡病例。

表 1 患者基线资料

Tab. 1 Patient baseline data

项目	A 组(n=85)	B 组(n=85)	P 值
人口特征资料			
年龄/岁	47.91±12.22	51.29±11.96	0.068
性别/例(%)			
男性	38(44.71)	61(71.76)	<0.001
女性	47(55.29)	24(28.24)	<0.001
并发症/例(%)			
糖尿病	32(37.65)	30(35.29)	0.750
高血压	23(27.06)	27(31.76)	0.501
肾功能不全分期(用药前)/(%)			
AKI	1(1.18)	6(7.06)	0.117
CKD1	1(1.18)	3(3.53)	0.621
CKD2	4(4.71)	2(2.35)	0.682
CKD3	6(7.06)	2(2.35)	0.277
CKD4	1(1.18)	7(8.24)	0.064
CKD5	72(84.71)	65(76.47)	0.244
肾功能不全分期(用药后)/例(%)			
AKI	1(1.18)	6(7.06)	0.117
CKD1	1(1.18)	3(3.53)	0.621
CKD2	4(4.71)	1(1.18)	0.368
CKD3	1(1.18)	1(1.18)	—
CKD4	2(2.35)	6(7.06)	0.277
CKD5	76(89.41)	68(80.00)	0.135
呼吸系统感染类型/例(%)			
上呼吸道感染	32(37.65)	43(50.59)	0.122
肺部感染	53(62.35)	42(49.41)	0.122
抗菌药物使用情况			
疗程/d	6.80±3.44	9.81±5.57	<0.001
日剂量/g	3	2.25	—
总累积剂量/g	20.40±10.31	22.08±12.52	—

表 2 2 组患者临床疗效比较

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between two groups of patients

项目	A 组(n=85)	B 组(n=85)	P 值
临床痊愈/例(%)	79(92.94)	81(95.29)	0.746
肾毒性/例(%)	5(5.88)	3(3.53)	0.720
开始时间/d	9.01±4.04	14.36±9.64	<0.001

2.3 最小成本分析

当 2 个或多个治疗方案所得的临床结果无显著差异时, 可采用药物经济学中的最小成本分析法, 即比较不同治疗方案成本的差异, 其中成本最小者为最优方案^[5]。本研究中由于 2 组治疗药物间临床疗效评价及不良反应发生率均无显著性差异, 故对头孢替安组与头孢哌酮/舒巴坦组采用最小成本分析法。结果显示, A 组和 B 组每平均治疗痊愈 1 个患者的花费分别为 437.46, 682.28 美

元, 相比之下头孢替安比头孢哌酮/舒巴坦每单位节省约 244.82 美元成本, 即头孢替安组为最优方案。直接医疗成本的各项细节见表 3。

表 3 2 组成本比较

Tab. 3 Cost comparison of 2 groups

医疗成本	A 组/\$	B 组/\$	P 值	平均差
药物成本	137.24±69.34	172.30±97.72	0.008	-35.06
检查成本	190.11±78.82	315.78±250.39	<0.001	-125.67
生化功能	35.41±22.60	88.80±80.12	<0.001	-53.39
血常规	9.76±5.64	25.90±21.54	<0.001	-16.15
肾功能	14.27±10.39	43.96±35.31	<0.001	-29.69
红细胞沉降率	0.54±0.84	1.03±1.24	0.003	-0.50
C-反应蛋白	4.45±2.70	6.94±6.93	0.002	-2.50
降钙素原	31.05±27.73	47.10±71.25	0.055	-16.06
细菌培养	48.14±55.15	53.29±66.65	0.584	-5.15
胸部 CT	40.66±16.42	42.76±37.63	0.637	-2.10
心电图	5.86±3.23	5.99±5.48	0.851	-0.13
住院成本	110.10±65.76	194.20±103.05	<0.001	-84.10
床位费	34.29±33.38	105.89±61.04	<0.001	-71.61
护理费	45.25±35.87	68.91±41.57	<0.001	-23.66
其他费用	30.56±18.68	19.39±10.68	<0.001	11.17

2.4 敏感性分析

采用敏感性分析来评价当改变假设或一定范围内的估计值后是否会影响结果或结论的稳定性。本研究中关键数据是临床有效率和医疗成本, 随着医疗体制的逐步改革, 各种费用会发生变化, 故采用单因素单纯法进行敏感度分析, 在其他影响因素固定的基础上, 改变单一因素即各项成本, 观察对结果的影响。假设有效率不发生改变, 各项成本提高 20%, 或者各项成本下降 20%, 研究结果变动见表 4。敏感性分析结果与最小成本分析结果一致。

表 4 单因素敏感性分析

Tab. 4 Single factor sensitivity analysis

项目	A 组/\$	B 组/\$	差值
抗菌药物成本	137.24	172.30	-35.06
+20%	164.69	206.77	-42.08
-20%	109.79	137.84	-28.05
疾病相关检查成本	190.12	315.78	-125.66
+20%	228.14	378.94	-150.80
-20%	152.09	252.63	-100.54
住院成本	110.10	194.20	-84.10
+20%	132.12	233.04	-100.92
-20%	88.08	155.36	-67.28
总成本	437.46	682.28	-244.82
+20%	524.95	818.74	-293.79
-20%	349.97	545.82	-195.85

3 讨论

呼吸系统感染(包括上呼吸道感染和肺部感染)常由多重耐药的革兰阴性致病菌引起, 随着数十年中国的快速经济和科技发展, 抗菌药物滥用问题仍然是公共卫生领域面临的巨大挑战。肾功能不全伴呼吸系统感染患者要承担一定的疾病经济负担, 而且临床经常面临追求临床治疗效果和预防肾功能损害的药物选择问题, 因此, 本课题主要针对肾功能不全患者人群, 综合评价抗菌药物的临床效果和成本之间的关系。

首先对安徽医科大学 3 家大型三甲综合性教学医院中肾功能不全伴呼吸系统感染患者的用药情况进行了预调查。建立在调查结果的基础上发现头孢替安和头孢哌酮在临床中是用于这类特定群体使用频次最高的 2 类头孢菌素类药物。头孢替安是一种半合成的第二代头孢烯类抗菌药物, 可以竞争性地阻断 GABA_A 受体, 其二盐酸盐已被推荐用于肺炎、支气管炎、呼吸道感染以及敏感细菌引起的尿路感染。文献结果提示在体外试验中舒巴坦的加入可以明显提高头孢哌酮对于耐碳青霉烯的大肠杆菌和鲍氏不动杆菌的抑菌能力^[6-7], 但是这种复方配伍并未影响到头孢哌酮对于耐碳青霉烯的铜绿假单胞菌^[6,8]。故本研究最终将头孢替安和头孢哌酮/舒巴坦纳入研究。

相比于头孢哌酮/舒巴坦组, 用头孢替安治疗的队列疗程较短, 检查项目也就相对较少, 并且住院时间也短于头孢哌酮组。这些综合影响因素很可能是导致头孢哌酮/舒巴坦组的平均费用略高于头孢替安治疗队列的直接原因。另外, 2 组用药均采用静脉给药, 头孢哌酮/舒巴坦采取 1 日注射 2 次, 频次低于头孢替安的 1 日 3 次, 这也说明为何头孢替安组的静脉注射费用高于头孢哌酮/舒巴坦组[\$(30.56±18.68) vs \$(19.39±10.68), P<0.001]。较短的抗菌药物疗程伴随着相对而言较少的检查项目, 很大程度上减少了头孢替安组的疾病相关检查费用, 使每成功治愈 1 个病人, 在检查费用方面头孢替安组能比头孢哌酮/舒巴坦组平均节约 124.67 美元。需要注意的是, 头孢哌酮作为第三代头孢菌素类抗菌药物, 在临床上往往经验主义地用于肾功能损伤更为严重的病人抵抗感染。对于这部分更易受致病菌感染呼吸系统的病人, 抗菌药物的消耗呈现一种难免的上升趋势, 使得头孢替安组的抗菌药物费用比头孢哌酮/舒巴坦组平

均低 35.06 美元。此外,使用头孢哌酮/舒巴坦治疗呼吸系统感染的肾功能不全患者显示出更长的住院时间,从而导致 2 组床位费成本[\$(34.29±33.38) vs \$(105.89±61.04)]和护理费[\$(45.25±35.87) vs \$(68.91±41.57)]有显著性差异。缩短患者住院时间不仅可以有效减少抗菌药物滥用情况的发生,更能改善医疗环境。

头孢替安组与头孢哌酮/舒巴坦组的临床治愈率通过 Mann-Whitney 检验并未发现有显著性差异,肾功能的记录同样也是判断不同头孢菌素毒性和安全性的重要方面。头孢替安组中有 5 名患者在使用药物进行治疗后,CKD 的分期均恶化至五期;而在头孢哌酮/舒巴坦组中有 3 名患者 CKD 恶化至五期。在根据电子病历系统据实记录的数据中显示,使用头孢替安并致患者肾功能衰退的时间短于头孢哌酮组,2 组呈现显著性差异[(9.01±4.04) vs (14.36±9.64), $P<0.001$]。尽管未有记录指示该项数据对药物的治疗结果产生影响,然而一些例如联合用药或者合适的抗菌药物治疗时间等混杂因素并没有得到充分的考虑,尚需要多中心、大样本的临床随机对照试验进行验证。

本研究在筛选患者队列时遵守了严格的纳排标准,仍然无法避免回顾性研究固有的局限性,不能完全保证一些重要数据的完整性,这可能会丢失部分患者病例。在收集数据的过程中,病例资料研究发现肾功能不全患者通常患有多种慢性疾病(例如心脏病、糖尿病和高血压)。在实际的临床治疗中,医生常根据患者的其他症状开药,因此药物的联合应用更为频繁,这也影响了结果的分析判断。无法评估在使用抗菌药物治疗的过程中由于不良反应发生所带来的额外费用。Oladele 等^[9]发现由呼吸道合胞体病毒诱发的急性下呼吸道感染多见于住院患者中<5 岁的儿童,这与预调查的结果高度一致。由于本研究队列是建立在>18 岁的成年人基础上,这部分有价值的针对儿童群体的数据在未来需要更完善的评估。自 2015 年 4 月以来,政府对安徽省公立医院的药品

实施了“零价差”政策,这可能会减少本研究的一些选择偏倚。在文献研究中,Saito 等^[10]报道了 2 例电休克治疗后迟发性癫痫发作,可能与使用 β -内酰胺类抗菌药物特别是头孢替安有关。

综上所述,对于肾功能不全伴呼吸系统感染的特殊患者,在临床痊愈率及不良反应均无显著性差异的基础上,每成功治愈 1 个患者,头孢替安组的成本低于头孢哌酮/舒巴坦组,即头孢替安更具有药物经济学优势。

REFERENCES

- [1] ZHANG L, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822.
- [2] 陈晓雨. 肾功能不全患者抗菌药物药物利用研究及药物经济学评价[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2019.
- [3] TAKAHAGI S, TANAKA A, IWAMOTO K, et al. Contact urticaria syndrome with IgE antibody against a cefotiam-unique structure, evoked by nonapparent exposure to cefotiam [J]. *Clin Exper Dermatol*, 2017, 42(5): 527-531.
- [4] 《抗菌药物临床试验技术指导原则》写作组. 抗菌药物临床试验技术指导原则[J]. *中国临床药理学杂志*, 2014, 30(9): 844-856.
- [5] CHEN S J, DAI L F, LI D D, et al. Cost-minimization analysis of interferon- α 1b combined with oseltamivir in treating pneumonia caused by influenza virus in children [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2019, 36(8): 970-973.
- [6] LAI C C, CHEN C C, LU Y C, et al. *In vitro* activity of cefoperazone and cefoperazone-sulbactam against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* [J]. *Infect Drug Resist*, 2018(12): 25-29.
- [7] LAI C C, CHEN C C, LU Y C, et al. Appropriate composites of cefoperazone-sulbactam against multidrug-resistant organisms [J]. *Infect Drug Resist*, 2018(11): 1441-1445.
- [8] CHANG P C, CHEN C C, LU Y C, et al. The impact of inoculum size on the activity of cefoperazone-sulbactam against multidrug resistant organisms [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2018, 51(2): 207-213.
- [9] OLADELE D M, OLADELE D P, IBRAHEEM R M, et al. Reappraisal of respiratory syncytial virus as an aetiology of severe acute lower respiratory tract infections in children younger than 5 years in Nigeria [J]. *Transact Roy Soc Trop Med Hyg*, 2019, 113(8): 446-452.
- [10] SAITO T, NAKAMURA M, WATARI M, et al. Tardive seizure and antibiotics: case reports and review of the literature [J]. *J ECT*, 2008, 24(4): 275-276.

收稿日期: 2019-05-15

(本文责编: 沈倩)