

不良事件与随机对照试验

李瑞丽¹, 傅金英¹, 于胜男², 邓迎莹³, 夏晴³, 王杰⁴

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450008; 2. 郑州市中医院妇产科, 河南 郑州 450007;

3. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 4. 三明市中西医结合医院急诊科, 福建 三明 365000

关键词: 随机对照试验; 不良事件; 不良反应; 临床试验统一报告标准; 现状

中图分类号: R-33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)11-1561-04

1 随机对照试验与不良事件

随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)是将符合要求的研究对象分别分配到试验组和对照组,然后给予相应的试验措施,在一致的条件或环境里,同步地进行研究和观察试验效应,并用客观的效应指标,对试验结果进行测量和评价^[1],其遵循随机、盲法、对照的原则,在设计上体现循证医学方法学高度,是最高级的证据,是指导临床决策的重要依据^[2]。

不良事件(adverse event, AE)^[3-4]是临床试验重要的安全性评价指标,是“不良”的“医学事件”,不一定与试验药物有因果关系。其包括:(1)体征或症状异常,包括药物的副作用和针灸的副作用;(2)实验室检查指标异常;(3)生命体征、体格检查或试验结果改变;(4)入组前的原有疾病加重;(5)研究过程出现的并发症需要手术治疗。其中对临床试验过程中发生的需要住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、发生先天异常等特定的不良事件为严重不良事件(serious adverse event, SAE)^[5]。不良事件有别于不良反应,不良事件包括不良反应^[6],不良反应(adverse drug reaction, ADR)是已被确立因果关系的不良事件,主要是指按规定剂量、正常用药的过程中,产生的有害而非所期望的、与药品应用有因果关系的反应。

不良事件的管理是大样本多中心随机对照试验质量控制的重点,直接影响到试验的科学性和可信度。记录临床试验中发生的不良事件是每个研究者的责任和义务,既可以保障受试者的利益,又可以从不良事件中找出和干预措施有关的不良反应。

2 收集不良事件的重要性

不良事件是临床疗效的患者非需求部分,是临床疗效指标的另一个方面,也是临床试验中必不可少的一部分,反映干

预措施的安全性,而临床疗效反映的是干预措施的有效性^[7]。有 2 个例子很好地说明了记录 AE 的重要性和必要性。

2.1 反应停事件 反应停别名沙利度胺或太胺呱啶酮或太谷山亚胺或太咪呱啶酮,主要化学成分是 α -苯酞茂二酰亚胺,反应停事件发生于上世纪 50 至 60 年代^[8-9],是当时规模最大、最悲惨的一次教训,由于它能够有效的阻止怀孕早期妇女的呕吐而在世界范围内被广泛使用。1959 年 12 月,西德儿科医生 Weidenbach 首先报告了 1 例女婴的罕见畸形。1961 年 10 月,在原西德科学学术会议上,有 3 名医生分别报告发现很多婴儿有类似的畸形。后来发现这些畸形和反应停有关^[10-11],反应停在治疗呕吐时,同时也能妨碍胎儿的血液供应,导致大量的胎儿畸形。这些畸形婴儿没有臂和腿,手和脚直接连在身体上,很像海豹的肢体,故称为“海豹肢畸形儿”及“海豹胎”。1956 年反应停进入市场至 1962 年撤药,全世界 30 多个国家和地区共报告了“海豹胎”1 万余例。

反应停在上市前也进行了临床试验,如果当时认识到记录不良事件的重要性,该药致畸的不良事件会被如实地记录,并上报有关部门,确定畸形和反应停有关,世纪性的灾难有可能避免。

2.2 伟哥事件 伟哥(Viagra)的有效成分是西地那非(Sildenafil),是一种特异性 5 型磷酸二酯酶抑制剂(PDE5 inhibitor),它是由美国辉瑞(Pfizer)公司合成的药物,最早用来治疗心绞痛,但临床试验中发现其治疗心绞痛效果不好,病人又不愿意退回多余的药物,后发现其有使阴茎勃起的“副作用”^[12-13]。于是辉瑞公司决定以治疗勃起功能障碍而不是心绞痛来生产此药。1998 年 3 月美国食品和药品管理局(food and drug administration, FDA)正式批准该药作为治疗阳痿的专用药物,取得了巨大的成功。由此可见,对临床试验中记录受试者出现的一切异常情况,即不良事件,进行总结,可能会有意外收获,比如扩大或改变药物的适应症,或促进药物的研发。

3 临床试验统一报告标准(consolidated standards of reporting trials, CONSORT)对不良事件的认识

随着医疗卫生事业的发展,RCT 作为评估一个医学干预措施的安全性与有效性的标准方法,越来越多的步入科研人员的视野,为了进一步提高随机对照试验的质量,报告试验标准小组(standards of reporting trials group, SRTG)和 Asilomar 工作小组(asilomar working group, AWG)于 1995 年联合提出了临

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.11.039

基金项目: 国家重大科技专项——中医公益性行业专项(201107005); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2015004)

通讯作者: 王杰, E-mail: wangshujie123048@163.com

床试验统一报告标准^[14]来规范 RCT,该 CONSORT 被世界主流医学工作者认为是报告随机对照试验的权威标准。CONSORT 对临床试验中不良事件的重视日益增长。

1996 年第一版本 CONSORT 中并没有涉及到不良事件^[15],它的 2001 年修订版补充了 AE 内容:一切不良事件或者副作用都要被报道^[16],2004 年又专门增加了 9 条关于不良事件的条目^[17],2010 年的最新版本中第 19 条规定:一切重要的危害和不必要的作用都需要被报告,其中就包括 AE^[18]。2013 年,身为国家中医临床研究基地妇科病首席科学家、黑龙江中医药大学中医妇科学国家重点学科带头人的吴效科教授与美国宾州大学理查德教授共同牵头,依托世中联生殖学会、组织美国生殖学会和欧洲生育与配套学会等全球 10 余个国家及地区的 31 位知名专家共同起草、修订了《不孕症临床试验国际指南》,形成了“哈尔滨共识”,其对不孕症随机对照试验中不良事件的记录做了详细的规定,AE 涵盖不孕症诊疗的全过程,包括治疗、妊娠、生产及产后 4 个阶段^[19-20]。

4 不良事件的相关内容

4.1 不良事件的分类 按照严重程度分为严重不良事件和普通的不良事件。临床试验中受试者发生的一切异常情况都需要记录,比如感冒、头痛、腹泻、便秘、头晕、疼痛、骨折、先兆流产、尾骨骨折、宫外孕等,其中需要住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、发生先天异常等属于 SAE,反之,属于普通的不良事件。

4.2 不良事件记录内容 人用药物注册技术国际协调会议(International conference on Harmonization, ICH)于 1996 年 5 月定稿的《药品临床试验管理规范》(Good clinical practice, GCP)指南中描述了不良事件和严重不良事件的报告内容^[21-22]。临床数据交换标准协会(Clinical Data Interchange Standards Consortium, CDISC)中的临床数据采集标准(clinical data acquisition standards harmonization, CDASH)^[23]也对 AE 和 SAE 的记录内容做了描述。具体如下:不良事件名称、开始时间、结束时间、是否严重不良事件、与药物的关系、采取的措施、结局、是否停止治疗等。而 SAE 报告应有详细的书面报告,报告中当采用指定给试验对象的独特号码而不是对象姓名、个人身份号码和/或地址。

4.3 不良事件名称的标准化 目前最常用的不良反应术语集是世界卫生组织不良反应术语集(world health organization adverse reaction terminology, WHOART)和 ICH 提出的国际医学用语词典(medical dictionary for regulatory activities, MedDRA),其包含了各种术语的定义,目前,我国药品不良反应监测仍以 WHOART 为标准^[24-25]。不良事件包含不良反应,不良事件名称的标准化可以参考 WHOART 和 MedDRA。前者把不良事件的名称按照系统进行了划分,每个系统下又包含具体的不良事件名称。如胃肠道系统损害(消化不良、肠炎、胃肠胀气、胃扩张等)、内分泌紊乱(肾上腺功能紊乱、肾上腺出血、腺体肥大等)、视觉损害(失明、色盲、夜盲等)、心外血管损害(动脉硬化、脉管炎、毛细血管脆性增加等)等^[26-37]。后者作为新药注册用医学词典,适用于政府注册管辖下所有的医

疗和诊断产品的安全报告。

4.4 不良事件和干预措施关系的判断 不良事件和试验药物的因果评价是研究者和医学人员关注的重点和难点,目前各国用世界卫生组织乌普沙拉监测中心、ICH 因果关系评价标准和方法。世界卫生组织乌普沙拉监测中心要求,用发生时间顺序是否合理,以前是否有该药的相关报道,发生不良反应后撤药的结果,不良反应症状消除后再次用药出现的情况,以及有无其他相关混杂因素等,进行评价。ICH 推荐,根据评价者的医学知识和临床经验的全面评估法以及演算法和贝叶斯法。我国基本和世界卫生组织乌普沙拉监测中心评价依据原则一致,大多用 ICH 的全面评估法和演算法^[38-39]。

4.5 不良事件的上报 普通的不良事件只要记录到病例观察表上就可,不需要上报。而 SAE 的上报有特殊的要求,GCP 规定研究者应立即对受试者采取适当治疗措施,并在 24 h 内向药品监督管理部门、卫生行政部门、申办者和机构伦理委员会(institutional review board, IRB)报告,并注明签名和日期。临床试验中研究者应在 24 h 内向项目组、药品监督管理部门、卫生行政部门和机构伦理委员会汇报发生的 SAE。项目组接到 SAE 的报告后应立即向参加试验的所有分中心通报以引起其他研究者的重视和警惕。

5 国内随机对照临床试验不良事件收集现状

李迅等^[39]研究发现,2005 年至 2009 年发表在 3 种期刊上的中药随机对照试验安全性报告率均在 40% 以下,与过去的 25 年相比没有明显改善。朱莉等^[40]用 CONSORT 声明对发表于检验、药学、麻醉、肛肠专业相关的 20 篇 RCT 评价报告质量,其中有 14 篇 RCT 报告了各组出现的所有严重危害或意外效应。艾艳珂等^[41]对中医药治疗乳腺增生症随机对照临床试验进行质量评价,共纳入 2009 年至 2013 年发表的 248 篇文献,51 篇(20.6%)报告安全性评价结果,14 篇(5.6%)在研究设计时考虑到安全性评价。娄少颖等^[42]用益气散聚方治疗非酒精性脂肪性肝病,共纳入 67 例患者,治疗 3 个月,3 例患者出现轻度腹泻、胃肠不适和纳食减少等不适。常静等^[43]用柴胡滴丸治疗普通感冒,共纳入 479 例患者,治疗 3 d 发生 2 件 AE(牙痛和尿道炎)。鹿振辉等^[44]用中医辨证联合化疗治疗耐多药肺结核,共纳入 742 例患者,发生 9 件 AE,主要为肝功异常。卢继东等^[45]用隔姜灸联合糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎,共纳入 81 例患者,治疗 8 周,发生 11 件 AE。

可见,近年来国内的研究者已经意识到不良事件的重要性,已经开始报告临床试验中发生的不良事件,但仍存在漏报现象,而且仅仅是简单的描述症状,没有进行详细的描述,有待进一步提高。

6 国外随机对照临床试验不良事件收集现状

国外早期的随机对照试验对于不良事件的报道也是比较缺乏的。一份包含从 1967 年到 1999 年的 192 个发表的药品试验调查表明只有 39% 的试验充分报道了不良事件^[46]。近年来,研究者对 AE 逐渐重视,临床试验中不仅报告了不良事件的名称、数量、发生在试验组或对照组,而且对严重不良事

件还进行了具体的描述^[47-50]。在不孕症临床试验中排卵率、受精率及种植率等早期生育指标容易得到了研究者的重视,然而,不良事件(如胎儿异常率、发育迟缓、新生儿其他的不良事件等)涉及母儿健康和人口出生,其作为评价药物安全性的重要手段之一,报告存在不足或没有被提及^[51-53]。Dapuzzo 等^[54]对不孕症临床试验进行总结,发现受试者在受孕前仅有 43% 的 RCT 报告不良事件,7% 报告严重不良事件。

参考文献

- [1] 罗辉,刘建平.从系统综述看中国随机对照试验的质量[J].中西结合学报,2011,9(7):697-701.
- [2] 王家良.临床流行病学——临床科研设计、衡量与评价[M].上海:上海科学技术出版社,2001:61.
- [3] 郭韶洁,赵秀丽,周辉.临床试验中不良事件管理的问题及分析[J].中国临床药理学杂志,2014,30(1):73-74,77.
- [4] 任明,商洪才,张伯礼,等.临床试验中不良事件的管理[J].中国临床药理学杂志,2008,24(5):452-454,457.
- [5] Zegers M, de Bruijne MC, Wagner C, et al. Design of a retrospective patient record study on the occurrence of adverse events among patients in Dutch hospitals[J]. BMC Health Serv Res, 2007, 7:27.
- [6] 吴泰相,商洪才,卞兆祥,等.中药不良反应/不良事件报告规范建议[J].中国循证医学杂志,2010,10(2):215-219.
- [7] Legro RS. Quo vadis randomized controlled trials in infertility? [J]. Fertil Steril, 2012, 98(6):1350-1351.
- [8] 方来英.二十世纪人类用药史的最大悲剧——“反应停”事件[J].药物与人,1994(1):35.
- [9] 张紫洞.“反应停”药害灾难纪实[J].药事情报通讯,1984(2):1-2.
- [10] 宋伟.发现反应停的致畸机制[J].生理科学进展,2011,42(1):26.
- [11] 周颖.反应停致短肢畸形事件[J].药物不良反应杂志,2010,12(5):335-337.
- [12] 晨光.伟哥——最初用于治疗心血管病的药物[J].心血管病防治知识,2004(4):45-46.
- [13] 江鱼.伟哥 Viagra 对老年勃起功能障碍的治疗前景及其副作用[J].老年医学与保健,1999,5(4):154-155.
- [14] Begg C, Cho M, Eastwood S, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement[J]. JAMA, 1996, 276(8):637-639.
- [15] Altman DG, Schulz KF, Moher D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration[J]. Ann Intern Med, 2001, 134(8):663-694.
- [16] Ioannidis JP, Evans SJ, Gøtzsche PC, et al. Better reporting of harms in randomized trials; an extension of the CONSORT statement [J]. Ann Intern Med, 2004, 141(10):781-788.
- [17] Schulz KF, Altman DG, Moher D, et al. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials [J]. BMJ, 2010, 340:e332.
- [18] Harbin Consensus Conference Workshop Group, Conference Chairs, Legro RS, et al. Improving the reporting of clinical trials of infertility treatments (IMPRINT): modifying the CONSORT statement [J]. Hum Reprod, 2015, 29(10):2075-2082.
- [19] Harbin Consensus Conference Workshop Group. Improving the Reporting of Clinical Trials of Infertility Treatments (IMPRINT): modifying the CONSORT statement [J]. Fertil Steril, 2014, 102(4):952-959.
- [20] 郑筱萸.药品临床试验管理规范培训教材[M].北京:中国医药科技出版社,2000:428-437.
- [21] ICH. E3. Structure and content of clinical study report [EB/OL]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf, 2015-03-01.
- [22] CDISC (the Clinical Data Interchange Standards Consortium). Clinical Data Acquisition Standards Harmonization (CDASH) [S]. Austin: CDISC, 2007.
- [23] 谢珺.浅析 MedDRA 标准化查询在安全数据检索和报告方面的应用[J].药物流行病学杂志,2011,20(8):426-429.
- [24] 刘晶,谢雁鸣,盖国忠,等.药品不良反应术语集 WHOART 与 MedDRA 的应用探析[J].中国中药杂志,2015,40(24):4728-4733.
- [25] WHO 药品不良反应术语集 累及的系统-器官代码检索[J].药物警戒,2007,4(1):58-64.
- [26] WHO 药品不良反应术语集 累及的系统-器官代码检索[J].药物警戒,2007,4(2):123-128.
- [27] WHO 药品不良反应术语集 累及的系统-器官代码检索[J].药物警戒,2007,4(3):187-192.
- [28] WHO 药品不良反应术语集 累及的系统-器官代码检索[J].药物警戒,2007,4(4):250-256.
- [29] WHO 药品不良反应术语集 累及的系统-器官代码检索[J].药物警戒,2007,4(5):312-320.
- [30] WHO 药品不良反应术语集 累及的系统-器官代码检索[J].药物警戒,2007,4(6):379-384.
- [31] WHO 药品不良反应术语集 累及的系统-器官代码检索[J].药物警戒,2008,5(1):55-64.
- [32] WHO 药品不良反应术语集 累及的系统-器官代码检索[J].药物警戒,2008,5(2):122-128.
- [33] WHO 药品不良反应术语集 累及的系统-器官代码检索[J].药物警戒,2008,5(3):186-191.
- [34] WHO 药品不良反应术语集 累及的系统-器官代码检索[J].药物警戒,2008,5(4):255-256.
- [35] WHO 药品不良反应术语集 累及的系统-器官代码检索[J].药物警戒,2008,5(5):320.
- [36] WHO 药品不良反应术语集 累及的系统-器官代码检索[J].药物警戒,2008,5(6):385-386.
- [37] 李涛,鲁岳.新药 I 期临床试验中不良事件关联性评价存在的问题与对策[J].中国新药杂志,2011,20(2):101-105.
- [38] 卜肇燕,熊宁宁,邹建东,等.临床试验的重要角色:临床研究协调员[J].中国临床药理学与治疗学,2006,11(10):1190-1193.
- [39] 李迅,李昕雪,刘智君,等.国内期刊中药临床试验安全性报告分析[J].中国药物警戒,2010,7(1):20-24.
- [40] 朱莉,王军省.用 CONSORT 声明(2010)评价随机对照试验的质量[J].中国中西医结合外科杂志,2015,21(6):577-580.
- [41] 艾艳珂,王鑫,白文静,等.中医药治疗乳腺增生症随机对照临床试验设计质量评价[J].中医杂志,2015,56(10):847-850.
- [42] 娄少颖,刘毅,马宇滢,等.益气散瘀方治疗非酒精性脂肪性肝病随机对照临床试验[J].中西医结合学报,2008,6(8):793-798.

- [43] 常静,唐方,闫凤杰,等.柴胡滴丸治疗普通感冒的多中心随机对照临床试验[J]. 华西医学,2015,30(4):635-639.
- [44] 鹿振辉,张惠勇,耿佩华,等.中医辨证联合化疗治疗耐药多药肺结核 388 例临床观察—多中心随机对照试验[J]. 中医杂志,2014,55(17):1469-1474.
- [45] 卢继东,吴松,梁凤霞,等.隔姜灸联合糖皮质激素治疗亚急性甲状腺炎:随机对照研究[J]. 中国针灸,2016,36(1):7-11.
- [46] Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, et al. More informative abstracts revisited[J]. *Ann Intern Med*, 1990, 113(1):69-76.
- [47] Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(2):119-129.
- [48] Legro RS, Barnhart HU, Schlaff WD, et al. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(6):551-566.
- [49] Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Letrozole, Gonadotropin, or Clomiphene for Unexplained Infertility[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13):1230-1240.
- [50] Dapuzzo L, Seitz FE, Dodson WC, et al. Incomplete and inconsistent reporting of maternal and fetal outcomes in infertility treatment trials[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(8):2527-2530.
- [51] Johnson NP. Nomore surrogate end-points in randomised trials: the PCOSMIC trial protocol for women with polycystic ovary syndrome using metformin for infertility with clomiphene[J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006, 46(2):141-145.
- [52] Legro RS, Myers E. Surrogate end-points or primary outcomes in clinical trials in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(8):1697-1704.
- [53] Wennerholm UB, Bergh C. What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Singleton live births should also include preterm births[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(9):1943-1945.
- [54] Dapuzzo L, Seitz FE, Dodson WC, et al. Incomplete and inconsistent reporting of maternal and fetal outcomes in infertility treatment trials[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(8):2527-2530.

收稿日期:2016-07-17 修回日期:2016-08-20 编辑:王国品

(上接第 1560 页)

低于分两次给药的发生率,口服引起的肝功能异常的发生率小于静脉和序贯给药。对心脏的毒性喹诺酮类药物静注后,可通过组胺释放,直接改变心脏节律,诱导心脏不良反应发生,产生心悸。对心律不齐的患者,在临床上应密切注意。此外西沙必利、红霉素、三环类抗抑郁药都是诱发和加重加替沙星的心脏功能异常的危险因素,应避免合用。加替沙星引起的血糖异常与有无基础糖尿病无规律可循,老年人多发^[10-11]。加替沙星禁用于糖尿病患者,可疑糖耐量异常的患者避免使用^[12-13]。

综上所述,加替沙星及其制剂所致不良反应主要是变态反应,比较轻微,但也会出现一些较严重的不良反应。笔者认为,在不良反应问题上,预防比事后解决或者治疗更加重要,所以医务人员应当熟悉各种药物的不良反应,提前做好预防不良反应的准备。

参考文献

- [1] Sato K, Tomioka H, Sano C et al. Comparative antimicrobial activities of gatifloxacin, sitafloxacin and levofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* replicating within Mono Mac 6 human macrophage and A-549 type II alveolar cell lines[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(2):199-203.
- [2] Soler M, Lode H, Baldwin R, et al. Randomised double-blind comparison of oral gatifloxacin and co-amoxiclav for acute exacerbation of chronic Bronchitis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2003, 22(3):144-150.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].15版.北京:人民卫生出版社,2003:381.
- [4] 方世平,孙曼春,王志勇.加替沙星多中心临床研究的不良反应综合分析[J]. *药物流行病学杂志*, 2006, 15(3):155-160.
- [5] 周慧萍,林伟萍,刘云,等.加替沙星的不良反应分析[J]. *中国药房*, 2007, 18(11):866-867.
- [6] 佚名.加替沙星致血糖代谢紊乱禁用于糖尿病患者[J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8(3):231.
- [7] 国家食品药品监督管理局.药品不良反应信息通报(第35期)关注喹诺酮类药品的不良反应[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/57994.html>. [2011-01-20]
- [8] 高永贵.加替沙星所致不良反应分析[J]. *哈尔滨医药*, 2007, 27(3):57-58.
- [9] 邓立东,周静,蒋学华.氟喹诺酮类新药——加替沙星[J]. *中国临床药理学杂志*, 2002, 11(4):245-247.
- [10] 杨沐,黄业华,叶飞.加替沙星静脉滴注致严重高血糖反应[J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8(3):221.
- [11] Sandri MT, Lentati P, Benini E, et al. Comparison of the Digene HC2 assay and the Roche AMPLICOR human papillomavirus (HPV) test for detection of high-risk HPV genotypes in cervical samples[J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(6):2141-2146.
- [12] 魏毅,马建英,曲飞.急诊手外伤清创处理及护理对策[J]. *华西医学*, 2008, 23(5):1175-1176.
- [13] 吉永娟.急诊外伤患者清创处理方法及护理措施[J]. *中国继续医学教育*, 2014, 6(6):68-69.

收稿日期:2016-07-21 修回日期:2016-08-14 编辑:王宇