

地西洋治疗酒精所致精神病性障碍合并肝功能异常 1例药学监护

曲衍衍^{1a,2}, 刘亮^{1b}, 刘海生^{1b}, 张忠东^{1a,2}

作者单位:¹南京医科大学附属无锡精神卫生中心,^a药学部,^b精神科,江苏 无锡 214151

²无锡市同仁康复医院药学部,江苏 无锡 214151

通信作者:张忠东,男,主任药师,研究方向为临床药学,E-mail:zzde_831@163.com

摘要:目的 探讨临床药师参与酒精引起的精神病性障碍合并肝功能异常病人治疗方案的制定和药学监护以及人文关怀的方法。方法 对无锡市精神卫生中心2018年6月收治的1例酒精引起的精神病性障碍合并肝功能异常病人的戒断治疗方案进行分析,分析苯二氮䓬类药物治疗的机制、选药方法,对病人可能出现的不良反应进行药学监护,并给予人文关怀。结果 临床药师分析地西洋可用于合并肝功能异常的由于使用酒精引起的精神病性障碍病人的戒断治疗,该意见被采纳,病人经过治疗后戒断症状明显改善,肝功能指标改善。结论 临床药师参与病人治疗及药学监护,协助医生进行给药方案的调整,并给予人文关怀,有助于治疗的安全性和有效性。

关键词:酒精诱发性障碍; 神经系统; 药物治疗管理; γ -谷氨酰转氨酶; 丙氨酸转氨酶; 奥沙西洋; 地西洋

Diazepam in the treatment of alcohol-induced mental disorder combined with liver dysfunction: one case of pharmaceutical care

QU Kankan^{1a,2}, LIU Liang^{1b}, LIU Haisheng^{1b}, ZHANG Zhongdong^{1a,2}

Author Affiliations: ^{1a}Department of Pharmacy, ^{1b}Psychiatry Department, The Affiliated Wuxi Mental Health Center with Nanjing Medical University, Jiangsu Wuxi 214151, China, ²Department of Pharmacy, Wuxi Tongren Rehabilitation Hospital, Wuxi, Jiangsu 214151, China

Abstract: Objective To discuss clinical pharmacists participation in formulating the therapeutic schedule, pharmaceutical care as well as humanistic care of alcohol induced mental disorder combined with abnormal liver function. **Methods** The treatment plan of one patient with alcohol induced mental disorder combined with abnormal liver function in Wuxi Mental Health Center in June 2018 was analyzed. The mechanism and medicine selection of benzodiazepine was analyzed to alcohol induced mental disorder combined with abnormal liver function. Pharmaceutical care as well as humanistic care were given to the patient in order to avoiding possible adverse reaction. **Results** Diazepam could be used for the withdrawal treatment of patients with alcohol-related psychiatric disorders combined with liver dysfunction analyzed by clinical pharmacists. This opinion was adopted, and the patient's withdrawal symptoms and liver function indicators improved significantly after treatment. **Conclusion** It was contributed to security and effectiveness with clinical pharmacist participating in the treatment, pharmaceutical care as well as humanistic care for patient.

Key words: Alcohol-induced disorders, nervous system; Medication therapy management; Gamma-glutamyltransferase; Alanine transaminase; Oxazepam; Diazepam

酒精戒断综合征是指机体对酒精已形成躯体依赖,当断酒后,可出现一定的精神和躯体症状,若不尽早治疗,病死率可在15%左右,严重者出现震颤谵妄,其病死率可高达35%^[1-2]。因此,对由于使用酒精引起的精神病性障碍病人应进行个体化治疗,需临床医生、药师和病人的共同治疗和管理,以提高临床疗效,降低不良反应。本研究介绍临床药师参与的1例酒精引起的精神病性障碍合并肝功能异常的病人使用苯二氮䓬类药物的治疗过程,探讨

苯二氮䓬类药物在该类病人中的合理应用,以期对酒精引起的精神病性障碍病人的药学监护提供参考。

1 病例概况

男,45岁,170 cm,体重70 kg。因“嗜酒27年,渐出现言行紊乱,妄闻两年。”于2018年6月入无锡市精神卫生中心进行治疗。无食物及药物过敏史。嗜酒27年,吸烟1包/日。2016年春起每天饮白酒300 g左右,另每天喝6~7瓶啤酒,饮食较少,

停饮酒会出现手抖、出汗多等表现。近日来病情加重,拒绝吃饭,每日仅饮酒度日,有时站立不稳、跌倒表现。病人夜眠差,大小便正常。病程中病人无高热、抽搐、惊厥、昏迷等症状。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》,病人家属知情同意。

入院体格检查:神尚清,出汗多,血压 150/99 mmHg,心率 96 次/分,四肢肌力正常,肌张力稍高,神经系统病理反射未引出,双上肢轻微震颤。精神检查:意识欠清晰,定向力不准确,接触被动不合作,多问少答,思维内容暴露不畅,存在幻听、幻视,被害、夸大妄想,对酒存在强烈的渴求,情感反应不协调,注意力不集中,意志活动减退,自知力缺乏。辅助检查:肝功能 γ -谷氨酰基转移酶 689 IU/L 升高,天门冬氨酸氨基转移酶 251 IU/L 升高,丙氨酸氨基转移酶 78 IU/L 升高,直接胆红素 11.3 $\mu\text{mol/L}$ 升高;心肌酶谱:肌酸激酶 248 IU/L 升高,肌酸激酶同工酶 27 IU/L 升高,同型半胱氨酸 16.33 $\mu\text{mol/L}$ 升高。

诊断:①由于使用酒精引起的精神病性障碍;②肝功能异常。

2 主要治疗经过

2018.06.01 临床医生针对病人具体情况,予富马酸喹硫平每晚 0.1 g 口服控制精神症状,奥沙西泮每 6 小时 30 mg 口服减轻戒断症状,予还原型谷胱甘肽针 2.70 g+0.9% 氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注保肝治疗。予喹硫平 0.2 g 口服改善虚构、行为错乱等精神症状。

2018.06.07 临床医生考虑病人戒断反应震颤性谵妄可能性不大,奥沙西泮减量至 30 mg,每天 3 次;停喹硫平,改予每晚奥氮平 5 mg 口服对抗病人的明显被害、夸大妄想、紧张、恐惧等精神症状;辅助检查:肝功能 γ -谷氨酰基转移酶 333 IU/L 升高,天门冬氨酸氨基转移酶 66 IU/L 升高,直接胆红素 9.5 $\mu\text{mol/L}$ 升高, α -羟丁酸脱氢酶 249 IU/L 升高,前白蛋白 0.16 g/L 降低;病人肝功能指标有所下降,继续予复方甘草酸苷胶囊 50 mg 每天 3 次治疗。

2018.06.08 上午观察病人震颤持续明显,出汗多,对答部分切题。查体:体温 39.1 $^{\circ}\text{C}$,心率 131 次/分,全身肌肉紧张,四肢肌力、肌张力检查不能配合。物理降温、吡唑美辛栓剂 0.1 g 肛塞降温治疗,地西泮 10 mg 肌肉注射镇静治疗。中午观察病人全身肌肉紧张未有明显缓解,双上肢震颤明显,头面部多汗,予地西泮 10 mg 静脉注射镇静治疗,后双下肢肌张力恢复正常,双上肢肌张力仍不能配合。辅检检查:心肌酶谱肌酸激酶:1 061 IU/L,肌酸激酶同工酶 53 IU/L,同型半胱氨酸 24.90 $\mu\text{mol/L}$,乳酸

脱氢酶 394 IU/L,考虑与肌肉紧张导致的损伤相关,隔期复查。血细胞分析:单核细胞数 $0.92 \times 10^9/\text{L}$ 单核细胞百分率 0.126、中性粒细胞百分率 0.772, C 反应蛋白测定 38.2 mg/L,提示炎症存在。胸部 CT:右肺上叶、下叶感染,下叶为著;两侧少量胸腔积液,两侧胸膜增厚。予头孢地嗪钠 2.0 g+0.9% 氯化钠注射液 100 mL 每天 2 次抗感染治疗。停奥沙西泮,改为地西泮 10 mg 每天 3 次肌注镇静治疗。

2018.06.11 予奥氮平每晚 7.5 mg 口服控制精神症状。2018.06.12 病人病房内无震颤、多汗表现,改地西泮注射液为每天 2 次 10 mg 肌注,嘱地西泮片每晚 10 mg 口服减轻戒断症状。2018.06.13 改地西泮注射液为每天 10 mg 肌注,嘱地西泮片每天 2 次 10 mg 口服减轻戒断症状。

2018.06.14 病人细胞色素氧化酶 2C19 (Cytochrome, CYP2C19) 酶为弱代谢型,对地西泮代谢能力较弱。

2018.06.15 病人未见双上肢震颤,对答多切题,可查及幻听、幻视,存在被害、夸大妄想。予调整地西泮为每天三次 10 mg 肌注,奥氮平为 10 mg/d。结合实验室检查结果(无特殊),停抗感染治疗。

后期逐渐将奥氮平加量至 20 mg/d,地西泮由肌注逐渐替换为口服,并逐渐减量至停用,予以出院。

3 药学监护

3.1 药学监护点 1:病人使用奥沙西泮未能减轻戒断症状

3.1.1 酒精所致精神病性障碍机制 由于使用酒精引起的精神病性障碍的发生机制可能是酒精与神经细胞突触后膜 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric, GABA)受体结合,使 GABA 介导的 Cl^- 内流增强,引起膜电位发生超极化,且酒精可使 GABA 释放增多、再摄取减少,导致 GABA 在突触间隙内浓度增加,从而使 GABA 的抑制作用放大^[3]。若长期嗜酒,机体进行自我调节而引起 GABA 功能低下、与 GABA 拮抗的谷氨酸能和多巴胺能递质功能相对亢进;从而使中脑中央盖区的部分 GABA 受体由非成瘾状态转变为依赖或戒断状态的调控开关,该区域多巴胺能神经通路向横核投射,导致与嗜酒相关的渴求效应;酒精还可解除 GABA 对多巴胺神经细胞的持续性抑制,易化多巴胺能神经传递,形成奖赏效应^[4]。而突然停止饮酒后,这一相对稳态被打破,引发显著的兴奋状态,即酒精戒断症状及并发症,例如,轻度震颤及焦虑、惊厥和震颤谵妄,甚至死亡。

3.1.2 苯二氮䓬类药物治疗酒精所致精神病性障碍的机制 苯二氮䓬类药物是目前治疗由于使

用酒精引起的精神病性障碍的首选药物,其机制是苯二氮草类药物与酒精有交叉耐受性,使用安全,用于替代治疗酒精戒断症状,尤其在预防戒断引起的癫痫发作疗效较好,目前已被临床作为治疗酒精戒断的首选药物^[5]。另外,该类药物还可作用于引起戒断症状的多个受体以及神经递质系统,其中与GABA关系最为密切。临床在治疗由于使用酒精引起的精神病性障碍时,常先使用负荷剂量,直至戒断症状减轻或缓解后再逐渐减量至停用。

3.1.3 具体药物的选择 大多数酒精所致精神障碍的病人由于长期嗜酒以及营养状况欠佳会伴有肝功能损害,躯体情况一般较差。目前部分研究报道^[6-8],对于酒精引起的精神病性障碍合并肝功能损害的病人,建议使用奥沙西泮,因其是地西泮的活性代谢物,不经过CYP450酶代谢,在肝脏与葡萄糖酸直接结合为非活性的葡萄糖苷酸奥沙西泮,通过肾脏排出,代谢过程较为简单,药代动力学影响因素较小;半衰期较短,不易在体内蓄积。

但本研究中该病人使用奥沙西泮治疗后一周后,戒断症状并无明显改善,仍有全身肌肉紧张、多汗等临床表现。因此,2018.06.08临床药师建议换用地西泮治疗,具体分析原因如下。

3.1.3.1 初始治疗 地西泮的亲脂性与奥沙西泮相比更高,更易穿透血脑屏障,从而快速发挥治疗作用。另外,地西泮的分布容积远高于奥沙西泮。通过重复给药,地西泮及去甲地西泮的浓度逐渐上升至治疗水平,由于病人存在肝功能异常,可能升高过度镇静的风险。但每次给药后数分钟内,地西泮疗效即可达峰,药师建议可通过先评估病人临床情况后给药,持续镇静风险可随着地西泮的再分布而显著降低^[9]。

静脉给予奥沙西泮效应达峰需30 min,而地西泮仅需5 min^[10]。相比于奥沙西泮,静脉注射地西泮起效及效应达峰速度更快,过度镇静风险更低,因此,在需要快速控制症状时,应首先考虑静脉注射地西泮。而本研究中,该病人戒断症状明显,需快速控制症状,因此药师建议选用静脉注射地西泮更为适宜。

3.1.3.2 维持治疗 由于地西泮半衰期较长,循环血中及中枢神经系统中的地西泮及去甲地西泮浓度呈缓慢下降的趋势;而奥沙西泮半衰期较短,血药浓度下降较快,波动更大,给药期间内发生击穿症状及反跳现象的风险更高,发生更急骤、恶化也更快^[11]。研究显示,相比于地西泮,使用奥沙西泮治疗的病人再次出现的戒断症状、焦虑及抑郁更为

突出,平均心率也更高,原因可能是与给药间隙药物浓度的快速衰减有关^[12]。尽管部分研究显示长效苯二氮草类如地西泮在某些人群中可引起过度镇静,尤其是老年病人或肝功能损害严重的病人,但临床对于该部分病人,若能基于临床症状评估确定剂量,使用地西泮时也可避免发生过度镇静^[9-10]。另外,有学者建议地西泮可作为多数情况下治疗由于使用酒精引起的精神病性障碍的首选^[9]。因此,本研究中,通过静脉注射地西泮快速控制戒断症状后,药师建议及时评估病人临床症状,并给予地西泮肌注。通过地西泮肌注控制病情后,建议换用口服半衰期较长的苯二氮草类,如地西泮,更有助于病人平稳过渡至无药状态。因此,本案例中后期选用口服地西泮缓慢过渡,研究结果表明临床疗效较好。

本研究中,在症状快速控制过程中,奥沙西泮与地西泮存在药物使用方式差异,是为本研究的不足:奥沙西泮为口服,存在首过效应,而地西泮为注射给药,不存在首过效应,尽管药物剂量相等,但由于奥沙西泮肝脏首过效应使得实际进入体循环的药量降低,而使药效下降。在后期的研究中,将会对奥沙西泮与地西泮注射给药控制戒断症状的疗效进行对比研究。

3.1.3.3 药物代谢酶与血药浓度 本案例中,该病人经药物基因组学监测地西泮代谢酶CYP2C19为弱代谢型(Intermediate metabolizers, IM),表明病人对地西泮代谢能力较弱,体内地西泮浓度较高,可能更易于发挥作用,因此,药师建议病人选用地西泮,而非奥沙西泮。

另外,相关研究表明,肝功能异常时可影响经肝脏代谢药物的药代动力学,使血药浓度升高。例如,有研究发现,肝功能损伤病人使用伏立康唑时,药代动力学发生变化,血药浓度升高^[13-14]。本案例中,病人肝功能异常,可能导致地西泮血药浓度升高,而使地西泮疗效与奥沙西泮相比较好,因此,临床药师建议监测奥沙西泮及地西泮血药浓度,以直观观察病人临床疗效与优化药物选择,但由于目前医院条件限制,尚未开展对该类药物的血药浓度监测,是为本研究的不足。

3.2 药学监护点2: 喹硫平换用奥氮平 对于长期饮酒导致精神障碍的病人,一般需使用抗精神病药物治疗,目前主要以非典型抗精神病药物为主^[15];由于该部分病人躯体情况一般较差,对药物安全性的选择要求更高,临床治疗中不仅须关注症状改善情况,更须关注药物不良反应的控制。喹硫平属于

二苯并噻氮草类衍生物,在对酒精所致精神障碍病人的治疗中,可对多巴胺受体活性产生抑制作用,从而改善阳性症状;使处于低兴奋多巴胺神经元上调,改善阴性症状^[16-17]。此外,与传统抗精神病药物相比,喹硫平发生药物不良反应的概率较低,安全性较好^[17]。因此,本研究中,首先选用喹硫平改善精神症状,但用药一周后,临床症状改善欠佳。因此,临床药师建议将喹硫平换用奥氮平治疗,具体分析原因如下。

相关研究报道显示,奥氮平治疗酒精所致精神障碍疗效可靠、依从性较高,显效率可达83.3%^[18],与利培酮相比较(68.8%)^[19]。另据报道,奥氮平治疗酒精所致的幻觉症、妄想症与氟哌啶醇相比临床疗效明显^[18,20]。奥氮平的主要不良反应为嗜睡、心动过速、体质量增加等,部分病人可出现肝功能异常^[18,21],因此,在临床使用时,药师建议注意及时评估病人相关不良反应。

本研究中,该病人幻觉、妄想明显,考虑获益大于风险,因此临床药师建议选用奥氮平对症治疗,但建议及时评估病人是否发生过度镇静;且由于病人合并肝功能异常,建议合并使用相关保肝药物,并注意监测肝功能。

3.3 药学监护点3:预防“双硫仑反应” 双硫仑又称戒酒硫,可竞争性抑制肝细胞线粒体乙醛脱氢酶的活性中心,组织乙醛转化为乙酸,使乙醛在体内迅速蓄积,血中乙醛浓度上升10倍左右^[22]。乙醛可刺激交感神经兴奋,使体内儿茶酚胺释放,并抑制线粒体的呼吸功能以及脂肪氧化能力,从而导致不可逆的心血管系统抑制作用^[23],引起一系列症状及体征,须较长时间恢复,即双硫仑反应。而双硫仑的代谢产物二乙基二硫基氨基甲酸酯可对多巴胺 β 羟化酶活性产生抑制^[24],从而导致多巴胺代谢受阻。乙醛和多巴胺在体内蓄积,可刺激肥大细胞释放血管活性物质,致使全身小动脉、小静脉和毛细血管扩张,血管通透性增加,血浆外渗^[25],引起相对性低血容量及颅内压升高。头孢菌素类药物化学结构母核7-氨基头孢烷酸环的3位上具有N-甲基硫代四唑基团(MTT),与双硫仑具有相同的双硫结构,可与辅酶I竞争乙醛脱氢酶的活性中心,从而引起双硫仑样反应。

本研究中,病人合并肺部感染,使用头孢地嗪抗感染治疗。相关研究表明,乙醛脱氢酶被抑制后,常需4~5 d才可恢复,因此应在用药前3 d无饮酒、用药后7 d内禁止饮酒和食用含酒精的药物食物等^[26]。该病人发生肺部感染时间尽管为饮酒后1

周,但由于饮用大量酒精,且合并肝功能异常,代谢较慢,体内可能有酒精残留,因此药师建议使用头孢地嗪时注意预防双硫仑反应;并对医生及护士普及双硫仑反应的基本知识,加强医务工作者对双硫仑样反应的认知程度。

另外,相关研究表明,酒精所致精神障碍病人使用抗菌药物发生震颤谵妄或癫痫的概率远高于未使用抗菌药物^[27],病人可发生躁动、胡言乱语、人物幻视等^[25],因此,本研究中,病人使用头孢地嗪治疗肺部感染,可能增加病人的戒断反应,药师建议密切监测病人神经状态,若戒断反应加重,可换用不同种类抗生素进行抗感染治疗^[28]。

3.4 药学监护点4:心肌酶谱异常 相关研究表明,乙醇可直接作用于心肌细胞,使心肌细胞膜通透性发生改变,破坏线粒体和肌浆网结构,从而导致线粒体氧化磷酸化功能受损,使腺苷三磷酸生成量减少,进而影响心肌收缩功能。此外,饮酒后可导致心肌缺氧、缺血,并产生脑 β -内啡肽及大量自由基,使心肌细胞受损,从而影响心脏功能,加大心脏事件发生的风险^[29]。本研究中,该病人入院时肌酸激酶248 IU/L,肌酸激酶同工酶27 IU/L,同型半胱氨酸16.33 $\mu\text{mol/L}$,考虑病人长期饮酒存在饮食失衡以及精神紧张、戒断反应严重导致心肌酶谱稍有异常,但尚在监控范围内,因此药师建议暂不处理,注意复查。但一周后病人肌酸激酶8 587 IU/L,肌酸激酶同工酶92 IU/L,同型半胱氨酸19.31 $\mu\text{mol/L}$,心肌酶谱相关指标明显升高,为防止对心肌功能造成严重影响,药师建议予丹红注射液20 mg改善循环,疗效较好。

3.5 药学监护点5:药学人文关怀 酒精所致精神障碍病人除了使用药物预防戒断反应以外,还需对病人进行心理、环境以及生活方面的人文关怀。

心理方面,由于病人长期依赖酒精而不利于康复。药师主动与病人交流酒精所致精神障碍的发生、发展、转归,以及目前治疗所用药物的作用,鼓励病人戒酒,帮助病人正确认识疾病,树立病人的治疗信心,帮助病人消除消极部分,鼓励积极部分^[30]。

环境方面,酒精依赖病人戒断后,经常会存在顽固性失眠,首先须改善病人睡眠环境,药师建议以安静、舒适、温湿度适宜改善病人睡眠状况^[23];建立规律的作息时,避免睡前过度兴奋,睡前温水泡脚。药师鼓励病人多参加体育运动,参与到日常生活工作及家务中;建议家属避免家中存放饮酒,并尽量减少病人参加聚会交际饮酒的概率。

饮食方面,由于病人长期饮酒导致病人的营养状况、身体情况欠佳,且合并肝功能异常,药师建议病人饮食以高热量、高蛋白、高维生素膳食为主,注意营养丰富易消化的饮食以及水分的供给,以提高机体抵抗力^[31]。

综上所述,酒精所致精神障碍发生率高,戒断反应严重,须选用适宜苯二氮草类药物进行治疗。本案例中临床药师参与了酒精所致精神障碍病人苯二氮草类药物的正确选择,结合文献分析打破经验用药的局限,协助医生进行给药方案的调整;同时临床药师发现病人临床多方面的躯体问题及用药问题,给予病人药学监护,规避可能的风险;此外,药师在治疗过程中给予全面的人文关怀,获得了较好的临床疗效。

参考文献

- [1] BARROSO A, GIMENEZ E, BENAVENTE F, et al. Analysis of human transferrin glycopeptides by capillary electrophoresis and capillary liquid chromatography-mass spectrometry. Application to diagnosis of alcohol dependence[J]. Anal Chim Acta, 2013, 804: 167-175.
- [2] 王卓, 孙继军, 马婉, 等. 奥沙西洋与劳拉西洋对伴肝功能异常酒精戒断综合征患者的疗效及安全性比较[J]. 临床精神医学杂志, 2018, 28(6): 400-402.
- [3] 陈刚, 代文光, 李良慧, 等. 酒精戒断症与依赖症药物治疗研究进展[J]. 中国综合临床, 2012, 28(10): 1116-1117.
- [4] 王海明, 赵青枫. 奥沙西洋与地西洋对酒精依赖替代治疗的有效性和安全性比较[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(4): 82-83.
- [5] 王健尤, 杨学智. 奥沙西洋与地西洋治疗酒精戒断性震颤谵妄的临床效果对照分析[J]. 医药前沿, 2017, 7(32): 202-203.
- [6] 湛利民, 王军, 朱红梅, 等. 酒精依赖患者内隐认知偏倚的事件相关电位研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(2): 128-132.
- [7] JOHN U, RUMPF HJ, BISCHOF G, et al. Excess mortality of alcohol-dependent individuals after 14 years and mortality predictors based on treatment participation and severity of alcohol dependence[J]. Alcohol Clin Exp Res, 2013, 37(1): 156-163.
- [8] 王学义, 陆林. 中国物质使用障碍防治指南[M]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2015: 54.
- [9] WEINTRAUB SJ. Diazepam in the treatment of moderate to severe alcohol withdrawal[J]. CNS Drugs, 2017, 31(2): 87-95.
- [10] PERRY EC. Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome[J]. CNS Drugs, 2014, 28(5): 401-410.
- [11] MAYO SMITH MF, BEECHER LH, FISCHER TL, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline[J]. Arch Intern Med, 2004, 164(13): 1405-1412.
- [12] MUZYK AJ, LEUNG JG, NELSON S, et al. The role of diazepam loading for the treatment of alcohol withdrawal syndrome in hospitalized patients[J]. Am J Addict, 2013, 22(2): 113-118.
- [13] 陈江飞, 苗彩云, 徐萍. 抗真菌药伏立康唑的临床药代动力学研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(9): 1072-1080.
- [14] 冯婷婷, 胡梦笛, 李琴, 等. 治疗药物监测在低蛋白血症患者应用伏立康唑致肝损伤病例分析中的作用[J]. 中南药学, 2018, 16(12): 1674-1676.
- [15] 张东升. 用利培酮与用奥氮平治疗酒精所致精神障碍的疗效对比[J]. 当代医药论坛, 2015, 13(12): 154-155.
- [16] 肖香兰. 慢性酒精中毒性精神障碍160例临床分析及护理体会[J]. 医药前沿, 2014, 2(4): 84-85.
- [17] 杨树芬. 奥氮平与喹硫平治疗老年期精神障碍的对照研究[J]. 中国医药指南, 2015, 13(29): 157.
- [18] 张志英, 郭素芹. 三种抗精神病药物治疗初诊精神分裂症患者的疗效及服药依从性、不良反应比较[J]. 安徽医药, 2016, 20(11): 2128-2131.
- [19] 靳士立, 吴英铎. 利培酮治疗32例酒精所致精神障碍的临床疗效观察[J]. 山东精神医学, 2001, 14(1): 61-62.
- [20] NAKAMURA M, YASUNAGA H, HARAGUCHI T, et al. Length of mechanical restraint following haloperidol injections versus oral atypical antipsychotics for the initial treatment of acute schizophrenia: a propensity-matched analysis from the Japanese diagnosis procedure combination database [J]. Psychiatry Res, 2013, 209(3): 412-416.
- [21] 吴小立, 秦峰, 王继辉, 等. 精神分裂症患者血脂代谢异常情况及其停用抗精神病药物的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(2): 156-161.
- [22] 马珂. 静滴头孢哌酮后用酒精进行皮肤擦洗降温致双硫仑样反应1例[J/CD]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2015(13): 173-173. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2015.13.144.
- [23] 王梦然, 孙颖, 王宇朋, 等. 头孢菌素致老年患者双硫仑样反应23例临床分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(14): 1447-1449.
- [24] 杨收平. 头孢类药物注射后急性双硫仑样反应116例分析[J]. 山西医药杂志, 2014, 43(21): 2568-2570.
- [25] 罗义根, 江勇, 肖新明, 等. 纳洛酮、地塞米松联合丹参滴注液治疗双硫仑样反应疗效观察[J]. 长江大学学报(自科版)医学下旬刊, 2013, 10(7): 32-33, 35.
- [26] 梁新乐, 孙伟民. 双硫仑样反应的研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(16): 177-179.
- [27] 李焕芬, 朱利芳, 陈永新. 1407例酒精依赖住院患者抗菌药物应用调查与分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(1): 101-103.
- [28] 董悦, 张昭, 胡欣. 1例抗生素致肾衰竭患者脑病的药学监护[J]. 临床药物治疗杂志, 2015, 13(6): 77-81.
- [29] 朱丹, 李轶雯, 祖凌云, 等. 酒精戒断综合征相关急性冠脉缺血事件临床特征及相关文献复习[J]. 中国急救医学, 2015, 35(2): 133-137.
- [30] 王向林, 马莹, 彭早霞, 等. 支持性心理护理对酒精所致精神障碍患者社会功能康复的作用[J]. 临床医学工程, 2017, 24(6): 847-848.
- [31] 刘惠, 崔颖. 68例酒精所致精神障碍患者的临床分析及护理[J]. 中国医药指南, 2018, 16(22): 273-274.

(收稿日期: 2019-01-07, 修回日期: 2019-02-02)