

基于 FAERS 数据库的苯二氮草类药物的不良反应分析

黄丽婷^{1,2}, 汤在祥^{1,2Δ}, 白璐^{1,2}, 时贯宏^{1,2}, 江翊国^{3*} (¹苏州大学医学部公共卫生学院, 江苏 苏州 215123; ²苏州大学医学部江苏省老年病预防与转化医学重点实验室, 江苏 苏州 215123; ³南京医科大学附属苏州科技城医院药学部, 江苏 苏州 215153)

摘要: 目的 利用美国食品药品监督管理局 (FDA) 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS) 数据库 2004 年 3 月 1 日至 2020 年 9 月 30 日的数据库, 挖掘与使用苯二氮草类药物相关的潜在信号, 并对劳拉西泮进行二次筛选分析, 从而更好地指导该类药物的科学合理使用。方法 利用频数法, 通过计算校正的卡方值 (χ^2_{Yates})、PRR 和 ROR 的 95% 置信区间的下限 ($\text{ROR}_{0.025}$) 挖掘与苯二氮草类药物相关的信号。结果 与阿普唑仑、氯巴占、氯硝西泮、二钾氯氮、地西泮、艾司唑仑、氟西泮、劳拉西泮、奥沙西泮、夸西泮、替马西泮、三唑仑相关的信号数分别为 1 345、582、1 532、430、1 430、216、312、1 699、618、98、1 027、330 个, 其中劳拉西泮经二次筛选分析得到的信号数为 58 个。结论 通过该研究, 发现与各苯二氮草类药物相关的信号位居前 10 位的事件大多已在药品说明书中载明, 然而经二次筛选的劳拉西泮的相关信号较多尚未在药品说明书中载明, 提示在劳拉西泮的用药中应对此类信号予以格外关注。

关键词: 苯二氮草类药物; 劳拉西泮; FAERS 数据库; 药物安全

Adverse reactions of benzodiazepines based on FAERS database

HUANG Liting^{1,2}, TANG Zaixiang^{1,2Δ}, BAI Lu^{1,2}, SHI Guanhong^{1,2}, JIANG Yiguo^{3*} (¹School of Public Health, Medical College of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215123, China; ²Jiangsu Key Laboratory of Preventive and Translational Medicine for Geriatric Diseases, Medical College of Soochow University, Suzhou Jiangsu 215123, China; ³Department of Pharmacy, the Affiliated Suzhou Science & Technology Town Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou Jiangsu 215153, China)

Abstract: Objective To analyze benzodiazepines-related signals based on the data (1Mar2004-30Sep2020) from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS), and to screen lorazepam a second time in order to contribute to rational use of the drug. **Methods** Using the frequency method, benzodiazepines-related signals were mined via the Chi-Squared test with Yates' correction (χ^2_{Yates}), proportional reporting ratio (PRR) and the lower limit of the 95% confidence interval of the reporting odds ratio ($\text{ROR}_{0.025}$). **Results** The number of signals related to alprazolam, clobazam, clonazepam, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, quazepam, temazepam and triazolam was 1 345, 582, 1 532, 430, 1 430, 216, 312, 1 699, 618, 98, 1 027 and 330, respectively. Fifty-eight signals were obtained by the second analysis of lorazepam. **Conclusion** Most of the top 10 benzodiazepine-related signals have been described in drug labels, but most of the lorazepam-related signals mined in the second analysis have not been described in drug labels, so more attention should be paid to such signals in the subsequent use of lorazepam to reduce the side effects of the drug.

Keywords: benzodiazepines; lorazepam; FAERS; drug safety

苯二氮草类药物是 1, 4- 苯二氮草的衍生物, 它在缓解和治疗情绪焦虑、过激反应、失眠^[1]等疾病中发挥着重要作用, 并且也是目前治疗失眠药物中应用范围最广、使用时间最长的一类药物^[2]。信号是指不良事件与药物间可能存在因果关系的信息, 这种关系是以前未知的或未完全记录的。基于不同数据库, 有学者研究了该类药物与老年痴呆症^[3]、自杀^[4]、

肺炎^[5]、职业伤害^[6]、老年人跌倒^[7]、老年人髋部骨折^[8]、记忆力减退^[9]、驾驶相关的神经认知技能^[10]之间的关系。然而, 与该类药物相关的信号评估鲜有系统的总结报道, 这表明从大数据库中挖掘其使用相关的信号仍是必要的。OpenVigil 是新型药物警戒分析工具, 其数据均源自 FDA 不良事件报告系统 (FDA adverse event reporting system, FAERS)^[11]。数据挖掘方法是传统信号检测方法的补充^[12], 药物警戒领域经常使用该方法进行定量的信号检测^[13], 其准确性已经通过了回顾性测试^[14]。

本文利用 OpenVigil 分析工具, 采用数据挖掘方
1223

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81773541); 苏州市科技发展项目 (SYSD2019171)。

作者简介: 黄丽婷, 女, 在读硕士, 公共卫生。

^Δ 为并列第一作者。

通信作者: 江翊国, 男, 副主任药师, 临床药学。

E-mail: jiangyiguo0515@126.com

法,系统研究该类药物的信号,对挖掘出的信号数量最多的药物进行二次筛选以提高其特异性,并针对二次筛选结果进行再分析,同时提出用药建议,帮助指导科学合理用药。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本研究的数据来源于FAERS数据库,利用OpenVigil 2.1提取数据。为保证数据提取完整性,限定时间为2004年3月1日至2020年9月30日。在本研究中,限定目标药物通用名(generic name)为FDA批准的苯二氮草类药物,即“alprazolam(阿普唑仑)”“clobazam(氯巴占)”“clonazepam(氯硝西泮)”“clorazepate(二钾氯氮)”“diazepam(地西洋)”“estazolam(艾司唑仑)”“flurazepam(氟西洋)”“lorazepam(劳拉西泮)”“oxazepam(奥沙西泮)”“quazepam(夸西洋)”“temazepam(替马西泮)”以及“triazolam(三唑仑)”。

1.2 不良事件

OpenVigil 2.1中的不良事件采用监管活动医学词典(MedDRA)的首选术语(PT)进行编码。对于本研究,根据MedDRA 23.0对OpenVigil 2.1中的不良事件名称进行语言汉化和系统-器官分类。

1.3 数据挖掘方法

本研究基于数据挖掘方法中的频数法,即从一系列的药品-不良事件组合中发现统计学上突出的报告关联性,该方法对应的比例报告比值比(PRR)、报告比值比(ROR)、ROR的95%置信区间的下限($ROR_{0.025}$)以及校正的卡方值(χ^2_{Yates})的计算基于 2×2 列联表^[15],以 $PRR > 2$ 、 $\chi^2_{Yates} > 4$ ($= P < 0.05$)

和不良事件报告数 ≥ 3 、 $ROR_{0.025} > 1$ 作为信号产生条件^[15-16]。

1.4 二次筛选

频数法具有灵敏度较高的优点,但也容易出现假阳性信号。为提高特异性,筛选出信号较强、较常出现的PT,本文参考周健等学者用于提高阈值的筛选方案对数据挖掘后信号数量排名第1的药物进行二次筛选,即筛选 $ROR > 10$ 、 $PRR > 10$ 和不良事件报告数 >15 的PT^[17]。

2 结果

2.1 与苯二氮草类药物使用相关的不良事件报告基本情况

2004年3月1日至2020年9月30日,OpenVigil 2.1包含937.3236万份不良事件报告,其中与使用苯二氮草类药物相关的有29.0835万份,与阿普唑仑、氯巴占、氯硝西泮、二钾氯氮、地西洋、艾司唑仑、氟西洋、劳拉西泮、奥沙西泮、夸西洋、替马西泮、三唑仑相关的不良事件报告数依次为85780、9748、73114、2878、50408、779、2220、67065、8656、259、14787、3506份。从不良事件的分布来看,这些报告案例超过半数来源于美国;除了夸西洋以外,其余药物相关的不良事件中的女性占比均高于男性(表1)。在统计年限范围内,与苯二氮草类药物使用相关的不良事件在2019年达到顶峰(图1)。

2.2 苯二氮草类药物的不良事件信号挖掘

利用数据挖掘方法,可以得出阿普唑仑、氯巴占、氯硝西泮、二钾氯氮、地西洋、艾司唑仑、氟西洋、劳拉西泮、奥沙西泮、夸西洋、替马西泮、三唑仑相关的信号数分别为1345、582、1532、430、

表1 各苯二氮草类药物相关不良事件报告中的性别和国家分布

Table 1 Gender/country distribution of each benzodiazepine-related adverse event

药物	性别 <i>n</i> (%)			国家 <i>n</i>		
	女	男	不详	美国	其他	未知
阿普唑仑	53 602 (62.49)	26 901 (31.36)	5 277 (6.15)	62 646	18 081	5 053
氯巴占	4 356 (44.69)	3 702 (37.98)	1 690 (17.34)	3 972	5 461	315
氯硝西泮	44 054 (60.25)	24 626 (33.68)	4 434 (6.06)	49 654	18 563	4 897
二钾氯氮	1 687 (58.62)	986 (34.26)	205 (7.12)	1 134	1 494	250
地西洋	26 308 (52.19)	19 752 (39.18)	4 348 (8.63)	25 524	21 510	3 374
艾司唑仑	438 (56.23)	284 (36.46)	57 (7.30)	86	651	42
氟西洋	1 272 (57.30)	782 (35.23)	166 (7.48)	599	1 477	144
劳拉西泮	40 253 (60.02)	22 532 (33.60)	4 280 (6.38)	40 209	22 309	4 547
奥沙西泮	4 415 (51.01)	3 518 (40.64)	723 (8.35)	580	7 643	433
夸西洋	113 (43.63)	128 (49.42)	18 (6.95)	13	221	25
替马西泮	8 225 (55.62)	5 495 (37.16)	1 067 (7.22)	10 083	3 591	1 113
三唑仑	1 848 (52.71)	1 319 (37.62)	339 (9.67)	1 102	2 181	223
合计	186 571 (58.45)	110 025 (34.47)	22 604 (7.08)	195 602	103 182	20 416

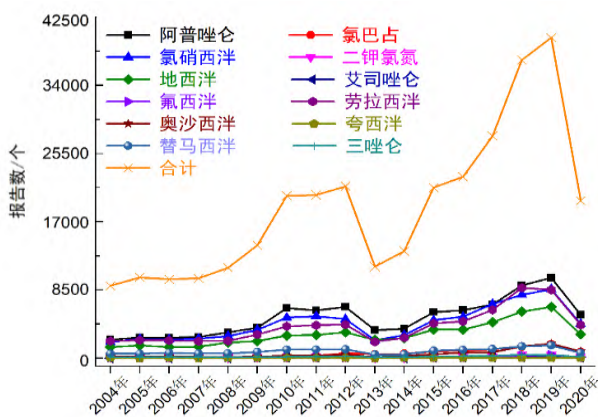


图 1 与苯二氮草类药物使用相关的不良事件的逐年报告数趋势图
Figure 1 Year-to-year trends in the reported number of benzodiazepine-related adverse events

1 430、216、312、1 699、618、98、10 27、330 个，其中劳拉西洋的信号数位居第 1。各药物的信号中报告数位居前 10 位的 PT (表 2)。

2.3 劳拉西洋的二次筛选结果分析

劳拉西洋经过二次筛选后，得到 58 个信号数。将这些信号按 MedDRA 中的累及系统 - 器官进行匹配归类，发现这些信号主要集中在各类神经系统疾病、精神病类以及胃肠系统疾病中。将这些信号与药品说明书上的不良反应进行比对，发现高氯血症、低血钠综合征、失张力发作、快速眼动睡眠障碍、夸大妄想、酣睡、思想迟钝、木僵、模仿言语、紧张症、精神运动性阻滞、缄默症、广场恐怖症、神经抑制剂恶性综合征、酒精相互作用、低肌张力婴儿和口腔分泌物在药品说明书中已载明 (表 3)。

3 讨论

本文基于 FAERS 数据库的数据，利用 OpenVigil 2.1 分析了与使用苯二氮草类药物相关的不良事件的性别及国家分布和年度报告情况。从中可以得出，与使用苯二氮草类药物相关的不良事件在女性中更为常见，可能是因为女性在该类药物的使用率上高于男性^[18]。从报告数的国家看，相关报告主要集中在美国。另外，在报告数的统计区间内，与使用该类药物相关的不良事件报告在 2019 年达到峰值，这可能与当年美国巨大的处方量及 2020 年 FDA 发布的黑框警告相关。

从数据挖掘出的各苯二氮草类药物报告数位居前 10 位的信号来看，发现大部分信号均已在 FDA 或国内的药品说明书中载明，其中阿普唑仑、氯巴占、氯硝西洋、二钾氯氮、艾司唑仑、氟西洋、奥沙西洋、夸西洋、替马西洋、三唑仑需要重点关注的信号依次是情绪异常、妊娠过程中胎儿暴露和病情恶化和异常行为、情绪异常、各种制剂毒性和跌倒和乏力、跌倒和谵妄和血清素综合征和发热、故意的自我损伤、跌倒、意识状态改变和低血糖和发热和意识丧失、各种制剂毒性和体重降低、故意的自我损伤。

对于二次筛选后的劳拉西洋的相关信号，较多的信号未在药品说明书中载明。抗抑郁药水平高于治疗量、去皮质体位、高压氧疗和戒酒综合征可能存在报告错误，另外西尼罗病毒感染和放射性骨坏死可能是合并使用其他药物或其他疗法导致的并发症，其余未在说明书中提及的有文献报道的重点信号为高渗状态^[19]、运动徐缓^[20]、胡言乱语^[21]、跌倒

表 2 苯二氮草类药物相关的报告数位居前 10 位的首选术语
Table 2 Top 10 preferred terms for each benzodiazepine-related adverse event

药物	首选术语
阿普唑仑	各种制剂毒性、焦虑、药物滥用、自杀既遂、抑郁、失眠、用药过量、嗜睡、情绪异常*、自杀未遂
氯巴占	惊厥发作、嗜睡、药物相互作用、癫痫、妊娠过程中胎儿暴露*、病情恶化*、异常行为*、攻击、癫痫持续状态、全身强直阵挛性癫痫发作
氯硝西洋	焦虑、抑郁、失眠、各种制剂毒性、嗜睡、自杀既遂、惊厥发作、跌倒、情绪异常*、体重增加
二钾氯氮	惊厥发作、各种制剂毒性*、嗜睡、焦虑、药物相互作用、昏迷、抑郁、跌倒*、自杀未遂、乏力*
地西洋	各种制剂毒性、药物滥用、用药过量、自杀既遂、焦虑、嗜睡、抑郁、药物相互作用、失眠、有意过量用药
艾司唑仑	药物相互作用、用药过量、跌倒*、有意过量用药、失眠、谵妄*、血清素综合征*、嗜睡、自杀未遂、发热*
氟西洋	药物滥用、酣睡、有意过量用药、故意的自我损伤*、各种制剂毒性、用药过量、自杀未遂、自杀既遂、药物相互作用、昏迷
劳拉西洋	焦虑、失眠、抑郁、各种制剂毒性、嗜睡、药物滥用、跌倒、自杀既遂、用药过量、药物相互作用
奥沙西洋	各种制剂毒性、昏迷、有意过量用药、嗜睡、跌倒*、药物相互作用、用药过量、低血压、意识模糊状态、自杀未遂
夸西洋	自杀未遂、有意过量用药、意识状态改变*、失眠、用药过量、自杀既遂、低血糖*、发热*、意识丧失*、嗜睡
替马西洋	各种制剂毒性*、失眠、自杀既遂、焦虑、抑郁、用药过量、跌倒、药物相互作用、体重降低*、情绪异常
三唑仑	药物滥用、用药过量、酣睡、自杀未遂、有意过量用药、意识丧失、嗜睡、失眠、药物相互作用、故意的自我损伤*

注：“*”标记的首选术语为现有的 FDA 或国内的药品说明书中尚未载明的新的不良反应

Note: The preferred term for the “*” label is the new adverse reaction that has not been recorded in existing FDA or domestic drug labels

表 3 劳拉西洋中有信号的首选术语与药品说明书中的不良反应对比

Table 3 Preferred terms with signals in lorazepam compared with adverse reactions in the drug label

系统 - 器官分类	有信号的首选术语
代谢及营养类疾病	高氯血症, 低氯血症*, 高渗状态*, 低血钠综合征
感染及侵袭类疾病	细菌性支气管炎*
各类检查	血叶酸降低*, 抗抑郁药水平高于治疗量*
各类神经系统疾病	酣睡, 思想迟钝, 运动徐缓*, 木僵, 言语缓慢*, 高血氨性脑病*, 侧弓反张*, 胡言乱语*, 对刺激物低反应*, 跌倒发作*, 失张力发作, 去皮质体位*, 兔综合征*, 模仿言语, 西尼罗病毒感染*, 言语贫乏*
各类损伤、中毒及手术并发症	故意的自我损伤*, 家居意外事故*
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	骶髂关节炎*, 小关节综合征*, 放射性骨坏死*, 骨形成增加*
各种手术及医疗操作	高压氧疗*
呼吸系统、胸及纵隔疾病	喉狭窄*
精神病类	紧张症, 躯体症状障碍*, 精神运动性阻滞, 缄默症, 分裂情感性障碍*, 广场恐怖症, 边缘型人格障碍*, Cotard 综合征*, 快速眼动睡眠障碍, 夸大妄想
良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	蛛网膜囊肿*, 上腔静脉综合征*
全身性疾病及给药部位各种反应	神经抑制剂恶性综合征, 酒精相互作用, 戒酒综合征*, 帕金森氏步态*
妊娠期、产褥期及围产期状况	低肌张力婴儿
胃肠道系统疾病	肠胃结石*, 口咽痉挛*, 口腔分泌物, 麻醉剂性肠综合征*, 胰腺纤维化*, 牙沉积物*
心脏器官疾病	心肌抑制*, 心肌纤维化*
血管与淋巴管类疾病	内脏充血*, 大红细胞血症*

注: “*”的首选术语为现有的 FDA 或国内的药品说明书中尚未载明的新的不良反应

Note: The preferred term for the “*” label is the new adverse reaction that has not been recorded in existing FDA or domestic drug labels

发作^[22]、言语贫乏^[23]、故意的自我损伤^[24]和肠胃结石^[25], 但均未证实其因果关系。这些信号在临床使用时应予以关注, 以评估其是否会对患者的安全或健康有不利影响。

但该研究仍存在一定的局限性, 主要因为 FAERS 数据库是一个自发的报告系统, 这将不可避免的引入选择偏倚、报告偏倚及输入错误, 而且 FDA 没有要求证明药物与不良事件之间的因果关系^[26]。因此, 运用该数据库尽管可以产生假设, 但不能用于验证假设或建立任何因果关系。但是从庞大的数据库中, 提取尚未证实的与苯二氮草类药物使用相关的潜在风险, 仍具有广泛的代表性和真实性, 这也为该类别药物的进一步研究, 特别是临床试验, 提供了富有参考借鉴意义的大数据源, 有助于患者科学用药、医生合理指导用药。

参考文献

- [1] SUN JN, FU Y. Current status of medication for insomnia[J]. World Clinical Drugs (世界临床药物), 2008(4):219-213
- [2] YUAN GH, ZHENG XH. Research progress of treatment drugs for insomnia[J]. Journal of Clinical Pulmonary Medicine (临床肺科杂志), 2005(6):772-773.
- [3] MITSUTAKA T, MAI F, KOUICHI H. Association between benzodiazepine use and dementia: data mining of different medical databases[J]. International Journal of Medical Sciences, 2016, 13(11): 825-834.
- [4] DODDS TJ. Prescribed benzodiazepines and suicide risk: a review 1226

of the literature[J]. The Primary Care Companion for CNS Disorders, 2017, 19(2): e1-e6.

- [5] SUN GQ, ZHANG L, ZHANG LN, et al. Benzodiazepines or related drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2019, 34(4): 513-521.
- [6] RICCO M, BRAGAZZI NL, MEZZOIUSO AG, et al. Benzodiazepine use and occupational injuries: a systematic review and meta-analysis[J]. The European Journal of Public Health, 2019, 29: 626.
- [7] DIAZ-GUTIERREZ MJ, MARTINEZ-CENGOTITABENGOA M, SAEZ DE ADANA E, et al. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review[J]. Maturitas, 2017, 101: 17-22.
- [8] DONNELLY K, BRACCHI R, HEWITT J, et al. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS ONE, 2017, 12(4): e0174730.
- [9] LIAO XM, YANG H. Effects of benzodiazepines on memory function. Chinese Sleep Research Society[C]. Compilation of abstracts of papers presented at the fifth annual meeting of Chinese Sleep Research Society in 2008 (2008 年中国睡眠研究会第五届学术年会论文摘要汇编), 2008: 3.
- [10] NICK V, VERMEEREN A, JONGEN S, et al. Influence of long-term benzodiazepine use on neurocognitive skills related to driving performance in patient populations: a review[J]. Pharmacopsychiatry, 2017: 50(5):189-196.
- [11] BOEHM R, HOECKER J, CASCORBI I, et al. OpenVigil-free

- eyeballs on AERS pharmacovigilance data[J]. *Nature Biotechnology*, 2012, 30(2):137-138.
- [12] YANG W. Pharmacovigilance signal detection practice (药物警戒信号检测实践)[M]. Tianjin: Tianjin Sci-tech Translation and Publishing Company, 2017.
- [13] HAUBEN M, BATE A. Data Mining in Pharmacovigilance[M]. *Pharmaceutical Data Mining*, 2009: 339-377.
- [14] HAUBEN M, REICH L. Potential utility of data-mining algorithms for early detection of potentially fatal/disabling adverse drug reactions: a retrospective evaluation[J]. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2013, 45(4): 378-384.
- [15] POLUZZI E, RASCHI E, PICCINNI C, et al. Data Mining Techniques in Pharmacovigilance: Analysis of the Publicly Accessible FDA Adverse Event Reporting System (AERS)[M]. 2012: 273-275.
- [16] EVANS SJ, WALLER PC, DAVIS S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports[J]. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2001, 10(6): 483-486.
- [17] ZHOU J, CHEN L. The data-mining of ADR signals for Sorafenib[J]. *China Medical Herald (中国医药导报)*, 2018, 15(14): 111-115.
- [18] ZHANG H, ZHANG WH, SU ZH. The status of using benzodiazepines[J]. *Chinese Journal of Drug Abuse Prevention and Treatment (中国药物滥用防治杂志)*, 2020, 26(3): 131-136.
- [19] DEEB W, IZZY S, HAMEED B, et al. Propylene glycol toxicity: a sepsis look-alike[J]. *Neurocritical Care*, 2013;19(1): S300- S300.
- [20] STANFORD JA, OSTERHAUS GL, VORONTSOVA E, et al. Measuring forelimb force control and movement in fischer 344/brown norway rats: effects of age and lorazepam[J]. *Behavioural Pharmacology*, 2006, 17(8): 725-730.
- [21] CUI FW, CHEN XG, TANG RC. Acute mental disorder caused by lorazepam: a case report[J]. *Journal of Clinical Psychiatry (临床精神医学杂志)*, 2007, 17(3):182.
- [22] FICK D, KOLANOWSKI A, WALLER J. High prevalence of central nervous system medications in community-dwelling older adults with dementia over a three-year period[J]. *Aging and Mental Health*, 2007, 11(5): 588-595.
- [23] DILLEY JT. A case report of pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder[J]. *Journal of Investigative Medicine*, 2019, 67(2): 481.
- [24] SPYRES M, MAZER-AMIRSHAHI M, RIEDERER A, et al. Utilizing the toxic network to assess the impact of opioid and benzodiazepine misuse/abuse in older adults[J]. *Journal of Medical Toxicology*, 2019, 15(2): 87.
- [25] VON DÜRING S, CHALLET C, CHRISTIN L. Endoscopic removal of a gastric pharmacobezoar induced by clomipramine, lorazepam, and domperidone overdose: a case report[J]. *Journal of Medical Case Reports*, 2019, 13(1): 45.
- [26] FDA. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard [EB/OL]. (2021-04-30) [2021-06-05]. https://fda.gov/extensions/fpdwidgets/2e01da82-13fe-40e0-8e38-4da505737e36.html#_Toc51414462.

(收稿日期: 2021-07-29 编辑: 彭丽丽)

《中国药物警戒》诚征“基础及临床研究”学术论文

为不断提升期刊的学术质量及水平,提高“基础及临床研究”栏目高质量论文的刊发比例,本刊诚征以药品安全研究为主,涉及药理/毒理学、临床医学/药学、药物流行病学、循证医学等学科的论著文章,特别欢迎基金资助、攻关项目课题论文。本刊对此类优秀论文给予优先、快速刊登,论文作者可获得减免相关发表费用、提高稿酬等优惠政策。欢迎广大医药研究机构及医药研究工作者踊跃投稿。具体投稿要求详见《中国药物警戒》网站:www.zgywj.com“投稿须知”。