

合理用药

肝移植受者CYP3A5 基因多态性对他克莫司血药浓度与剂量比值的影响

沈从欢, 夏强

他克莫司是钙调磷酸酶抑制剂家族中的重要一员, 广泛应用于器官移植排斥反应的预防, 也是肝移植术后抗排斥反应治疗的基础用药。由于其治疗窗窄、药代动力学个体差异大, 临床常需进行血药浓度监测。不同个体在口服相同剂量的他克莫司后血药浓度差异较大, 个体间遗传背景的差异可能是导致其发生的原因之一。

细胞色素P450 (cytochrome P450, CYP) 是人体内重要的肝药物代谢酶, 涉及到许多内、外源性物质的代谢。CYP3A 亚家族是他克莫司在体内的主要代谢酶, 而CYP3A5 是CYP3A 亚家族中的重要代表, 主要在肠道和肝表达, 在肾和肺等其他部位中也有表达, 在有些个体中CYP3A5 占肝CYP3A 总量的50%。其呈现显著的个体间差异, 与他克莫司的首过清除有紧密关联。

近年来, 有关他克莫司药代动力学与CYP3A5关系的研究较多, 相关生物遗传学的研究备受重视。本研究通过分析原位肝移植受者CYP3A5 基因多态性, 探讨其与移植术后他克莫司血药浓度与剂量比值(C/D 比值)的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2011 年1 月至2012 年12 月在上海交通大学医学院附属仁济医院肝脏外科初次接受原位肝移植术的86 例受者作为研究对象。纳入标准:18 周岁以上;无肾功能不全。排除标准:严重感染;HIV 病毒携带者;服用利福平、红霉素等影响CYP活性药物;已经接受其他临床试验。男性68 例, 女性18 例, 平均年龄(48 ± 10) 岁, 平均体质量(67 ± 11) kg。受者原发病分别为原发性肝癌44 例、乙型肝炎肝硬化失代偿期22 例、重症乙型肝炎7 例、

肝豆状核变性5 例、酒精性肝硬化4 例、自身免疫性肝病3 例和隐匿性肝硬化1 例。术后免疫抑制方案均采用他克莫司+ 吗替麦考酚酯二联用药。术后第1天晚上开始口服他克莫司, 初始剂量为2mg /次, 2次/d, 其后根据血药浓度进行调整, 目标血药谷浓度为7~10 ng/mL。吗替麦考酚酯用量为500mg/次, 2次/d。术后定期随访(随访时间均满6个月), 观察受者术后发生排斥反应、感染和肾功能情况。随访期间受者均未服用利福平、红霉素等影响CYP 活性药物。本研究通过上海交通大学医学院附属仁济医院伦理审批委员会同意并批准。每位纳入对象均签署知情同意书。

1.2 CYP3A5 基因多态性检测

1.2.1 全血基因组DNA 提取

手术时抽取受者外周血1 mL 于抗凝管中, 氯仿抽提法提取其基因组DNA(血液基因组提取试剂盒, 德国天根公司)。

1.2.2 CYP3A5 目的基因扩增

PCR 反应体系(PCR 试剂盒, 日本takara 公司)为50 μL。PCR 引物(大连宝生物有限公司) 序列:上游引物 5'-ACTGCCCTTGCAGCATTTA-3', 下游引物 5'-CCAGGAAGCCAGACTTTGA-3'。PCR 反应条件:96 °C预变性2 min, 96 °C变性20s, 62 °C退火50s, 72 °C延伸45s, 共循环35 个周期, 最后一个周期于72 °C修复延伸10 min。PCR 产物经2.5% 琼脂糖凝胶电泳后, 于紫外光下观察结果并拍摄成像, 目的条带长度为293 bp。

1.2.3 CYP3A5 基因测序

扩增PCR 产物进行切胶回收后送至上海欧易生物医学科技有限公司进行测序。根据测序结果, 将肝移植受者分为CYP3A5*1/*1 型、CYP3A5*1/*3 型和CYP3A5*3/*3型。

1.3 他克莫司血药谷浓度检测

于术后1, 2周和1, 2, 3, 6个月测定肝移植受者他克莫司血药谷浓度。具体方法为检测前一天18 时口服他克莫司, 检测当天6 时服用他克莫司前抽取静脉血3 mL。采用全自动快速微粒子酶联免疫分析仪(日本雅培公司)测定他克莫司血药谷浓度。根据个体用药剂量和体质量计算每千克体质量的日用药剂量; 计算C/D 比值, 即血药浓度除以每千克体质量的日用药剂量。

1.4 统计学分析

采用SPSS11.0统计软件进行数据处理。正态分布计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 各组间比较采用单因素方差分析。非正态分布计量资料采用中位数表示, 各组间比较采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CYP3A5 基因多态性检测结果

86 例肝移植受者中, 5 例为CYP3A5*1/*1型38 例为CYP3A5*1/*3型(44.2%), 43 例为CYP3A5*3/*3型(50%)。CYP3A5*1 型等位基因发生频率为27.9% (48 /172), CYP3A5* 3型

等位基因发生频率为72.1%(124/172)。

2.2 CYP3A5 基因多态性与肝移植受者他克莫司C/D比值的关系

肝移植术后1 周, CYP3A5*1/*1、CYP3A5*1/*3和CYP3A5*3/*3型受者他克莫司C/D 比值中位数分别为52(40.5~100.5), 54 (36 ~ 168), 113(32.5 ~ 600.0) 。CYP3A5*1/*1和CYP3A5*1/*3型受者他克莫司C/D 比值均低于CYP3A5*3/*3型受者, 差异均有统计学意义($Z = 2.109$ 和 $Z = 2.670$, $P = 0.032$ 和 $P = 0.008$)。CYP3A5*1/*1 与CYP3A5*1/*3型受者他克莫司C/D 比值差异无统计学意义($Z = 0.189$, $P = 0.873$)。术后2 周和1, 2, 3 个月, CYP3A5*1/*1 和CYP3A5*1/*3型受者他克莫司C/D 比值均低于CYP3A5*3/*3型受者, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$) , CYP3A5*1/*1和CYP3A5*1/*3型受者他克莫司C/D 比值差异无统计学意义($P > 0.05$)。肝移植术后6 个月, 各基因型受者他克莫司C/D 比值差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结果见表1。

表1 肝移植术后各时间点 CYP3A5 各基因型受者他克莫司C/D 比值结果($\bar{x} \pm s$)

CYP3A5 基因型	例数	术后				
		2 周	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
* 1 / * 1	5	77 ± 52 ^a	90 ± 46 ^a	106 ± 67 ^a	102 ± 52 ^a	96 ± 54
* 1 / * 3	38	102 ± 63 ^a	100 ± 65 ^a	113 ± 82 ^a	103 ± 66 ^a	187 ± 148
* 3 / * 3	43	150 ± 98	138 ± 84	148 ± 68	129 ± 49	122 ± 111

注:与 CYP3A5* 3 / * 3 型受者相比, ^a $P < 0.05$

2.3 肝移植术后排斥反应发生情况

所有肝移植受者术后发生排斥反应的诊断均以肝穿刺活检结果为准, 病理诊断标准依据参考文献2。CYP3A5*1/*1 型受者有1 例术后1 周发生排斥反应, CYP3A5*1/*3型受者有8

例术后1 周至5 个月发生排斥反应(中位时间为25.5 d), CYP3A5*3/*3 型受者有4 例术后11 d至1 个月发生排斥反应(中位时间为25.5d)。携带CYP3A5* 1 等位基因的受者和CYP3A5*3/*3型受者排斥反应发生率分别为21%

(9/43) 和 9.3% (4/43)。

2.4 肝移植术后感染发生情况

12 例携带 CYP3A5*1 等位基因的受者术后 7~52 d 出现感染(中位时间为 11 d)，其中 1 例为胆道感染，其余为肺部感染。CYP3A5*3/*3 型受者有 13 例术后 7~27 d 出现感染(中位时间为 11 d)，其中 1 例为胆道感染，其余为肺部感染。携带 CYP3A5*1 等位

基因和 CYP3A5*3/*3 型受者术后感染发生率分别为 28%(12/43) 和 30%(13/43)。

2.5 肝移植术后肾功能情况

CYP3A5 各基因型受者肝移植术后各时间点血清肌酐水平均在正常范围内，同一时间点各基因型受者间血清肌酐水平差异均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。结果见表 2。

表 2 肝移植术后各时间点 CYP3A5 各基因型受者血清肌酐结果 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mmol/L}$)

CYP3A5 基因型	例数	术后					
		1 周	2 周	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
*1/*1	5	60 ± 13	74 ± 19	46 ± 31	68 ± 12	67 ± 11	65 ± 10
*1/*3	38	58 ± 14	63 ± 17	65 ± 21	69 ± 18	68 ± 16	64 ± 16
*3/*3	43	69 ± 32	74 ± 33	74 ± 43	73 ± 24	73 ± 22	77 ± 26

3 讨论

CYP3A5 的表达与活性呈高度多态性，有广泛的个体及种族差异。CYP3A5 基因存在多个单核苷酸多态性位点。野生型定义为 *1，正常表达 CYP3A5 蛋白，代谢水平较高；其第 3 内含子 6986A→G 突变最常见，被定义为 *3，是引起 CYP3A5 蛋白多态性的主要原因，*3 突变可能导致 CYP3A5 蛋白的剪接缺陷使其失去蛋白功能。只有携带至少 1 个 *1 等位基因的个体才能表达 CYP3A5 蛋白，而当 CYP3A5 表现为 *3/*3 型时，则不发生转录而呈静息状态。

Lin 等进一步研究发现，CYP3A5*1/*3、CYP3A5*1/*1 型受者肝和小肠中 CYP3A5 表达量可占其体内整个 CYP3A 家族表达量的 50%~61%，可见其对于 CYP3A5 酶依赖的药物代谢的重要性。而 CYP3A5*3/*3 型受者 CYP3A5 在肝和小肠中表达量只占 2.17%~4.12%。另外，同种族 CYP3A5*3 等位基因发生频率存在一定差异，其中突变型 CYP3A5*3 等位基因发生频率在中国汉族、维吾尔族、哈萨克族和高

加索人群中分别为 72.17%，84.18%，86.16% 和 91.17%。本研究中肝移植受者均为中国汉族，CYP3A5*3 等位基因总体发生频率为 72.1%，与文献报道相近。

他克莫司为脂溶性药物，首过效应明显，口服生物利用度平均达 20%(4%~89%)，个体差异显著。有研究表明导致他克莫司血药浓度个体差异最主要的原因在于首过效应，即肝对药物的代谢和清除，以及肠道 CYP3A 亚家族的代谢和肠黏膜 P-糖蛋白的“抗吸收作用”等。随着基因组学对核苷酸序列多态性研究的进展，越来越多的研究表明个体基因水平的差异与药物代谢之间存在密切联系，尤其是 CYP3A 基因。西方人群中 CYP3A5 基因多态性与他克莫司血药浓度之间关系的研究结果表明 CYP3A5*3 等位基因与他克莫司的代谢有明显的相关性，但中国人肝移植术后二者关系相关报道还不多。

CYP3A5 基因多态性显著影响他克莫司血药浓度，尤其是表达 CYP3A5 酶(*1/*1 和

*1/*3 型) 和不表达 CYP3A5 酶的受者 (*3/*3 型) 间差异非常明显。本研究肝移植术后 1, 2 周和 1, 2, 3 个月时, CYP3A5*3/*3 型受者 C/D 比值均高于携带 *1 等位基因受者, 差异有统计学意义; CYP3A5*1/*1 型受者 C/D 比值虽低于 CYP3A5*1/*3 型受者, 但差异无统计学意义, 这可能与 CYP3A5*1/*1 型受者样本量较少有关。提示若受者口服相同剂量的他克莫司, CYP3A5*1/*1 和 CYP3A5*1/*3 型受者他克莫司血药浓度均低于 CYP3A5*3/*3 型受者, 即 CYP3A5*1/*1 和 CYP3A5*1/*3 型受者应比 CYP3A5*3/*3 型受者服用更大剂量的他克莫司, 才能使其达到相同的血药浓度。术后 6 个月时携带 CYP3A5*1 等位基因和 CYP3A5*3/*3 型受者 C/D 比值差异无统计学意义, 可能与随访 6 个月时样本量较小有关 (部分受者因血药浓度不达标, 改他克莫司为环孢素)。

他克莫司的肾毒性、神经毒性、消化道反应等不良反应成为威胁受者术后长期生存的危险因素。因此, 如何在治疗效果和不良反应两个方面取得平衡, 预测最佳用药剂量, 尽快达到药物治疗窗成为临床研究的难点及热点。CYP3A5 基因多态性与他克莫司药代动力学之间关系密切, 但各基因型相关的排斥反应发生率有无明显差异尚无明确证据。有文献报道肾移植术后 CYP3A5 各基因型受者间排斥反应发生率差异无统计学意义, 但也有研究发现 CYP3A5*3/*3 型受者排斥反应发生率低于携带 CYP3A5*1 等位基因受者。携带 CYP3A5*1 等位基因受者肝移植术后排斥反应发生率高于 CYP3A5*3/*3 型受者, 可能与携带 CYP3A5*1 等位基因受者达到他克莫司目标血药浓度时间较长、或达不到目标血药浓度有关。CYP3A5 各基因型与他克莫司肾损害之间有无相关性亦

无定论。有文献报道 CYP3A5 的表达可以减少他克莫司对于肾细胞的损害, CYP3A5*3/*3 型受者移植后肾损害发生率高于携带 CYP3A5*1 等位基因受者 (46% 和 17%)。也有研究发现移植术后各基因型受者的血清肌酐及肌酐清除率差异无统计意义。本研究各基因型受者间血清肌酐水平差异无统计学意义, 且都在正常范围内。

此外, 由于 CYP3A5 在肝、肠道都有表达, 供肝和受者肠道 CYP3A5 活性及基因型均会对他克莫司代谢产生一定的影响, 且情况更复杂, 究竟影响程度如何尚无定论。研究发现如果供肝的基因型为 CYP3A5*3/*3, 则其相应受者在术后 1 个月内的他克莫司 C/D 比值要高于接受携带 CYP3A5*1 等位基因供肝的受者。在我们今后的研究中, 将进一步结合供者的基因型综合分析 CYP3A5 基因多态性对肝移植术后受者他克莫司 C/D 比值的影响。

通过本研究, 我们认为他克莫司的代谢可受 CYP3A5 基因调控, CYP3A5 是他克莫司的代谢酶, 这与国内外学者的研究相一致。临床上传统的免疫抑制治疗常在开始时给予常规剂量他克莫司, 我们认为携带 CYP3A5*1 等位基因的肝移植受者需要比 CYP3A5*3/*3 型受者服用更高剂量的他克莫司才能达到相似血药浓度。因此用药前检测受者 CYP3A5 基因型可以更有效地对他克莫司进行剂量调整以达到理想疗效。尽管国内已有根据受者不同 CYP3A5 基因型指导临床个体化用药的报道, 但目前仍缺乏大规模、前瞻性、多中心、随机对照临床试验证实, 还需进一步扩大样本量, 考虑基因突变、合并用药等其他因素, 进一步深入研究。

(摘自《中华移植杂志》2013 年 5 月第 7 卷第 2 期)

我院妊娠禁忌中成药分类

药学中心 刘翠红 芦雅昕

某些药物因可能损害胎儿或对孕妇有不良作用，属妊娠用药禁忌的范畴，根据中成药对孕妇不良反应程度不同，有妊娠禁用、忌用、和慎用之分。这些中成药大多具有通经祛瘀、行气破滞、泻下逐水等作用，必须引起重视。

凡属禁用的药物不能用；属忌用的药物，原则上也不能用；属慎用的药物，以不用为好，但若有必要，可根据孕妇的具体病情，酌情使用。

1、孕妇慎用药有：茵栀黄颗粒（胶囊）、一清胶囊、银杏叶胶囊、肺力咳合剂、参芪肝康胶囊。

茵栀黄颗粒

成分：茵陈（绵茵陈）提取物、栀子提取物、黄芩提取物（以黄芩苷计），金银花提取物等。

功能主治：清热解毒，利湿退黄。有退黄疸和降低谷丙转氨酶作用。用于湿热毒邪内蕴所致急性、慢性肝炎和重症肝炎（I 型），也可用于其它型重症肝炎的综合治疗。

注意事项：妊娠及哺乳期妇女慎用（性味苦寒的药，易伤脾胃，造成腹泻，因此孕妇慎用）。

用法用量：开水冲服，一次 6 克，一日三次。

一清胶囊

成分：黄连、大黄、黄芩等。

功能主治：清热泻火解毒，化瘀凉血止血。用于火毒血热所致的身热、烦躁、目赤口疮、咽喉牙龈肿痛、大便秘结、吐血、咯血、衄血；咽炎、扁桃体炎牙龈炎等。

不良反应：偶见皮疹恶心、腹泻、腹痛。

注意事项：出现腹泻时，可酌情减量。妊娠及体质虚弱者慎用，本品不宜长期大量服用（大黄的泻下作用峻猛，因此妊娠及体质虚弱者慎用）。

用法用量：口服，一次 2 粒，一日 3 次。

银杏叶胶囊

成分：银杏叶提取物

功能主治：活血化瘀通络。用于瘀血阻络引起的胸痹、心痛、中风、半身不遂、冠心病稳定型心绞痛、脑梗死等。

注意事项：孕妇及心力衰竭者慎用（银杏叶属活血化瘀药，为孕妇禁忌用药）。

用法用量：口服，一次 1-2 粒，一日三次或遵医嘱。

肺力咳合剂

成分：黄芩、前胡、百部、红花、龙胆、梧桐根、白花蛇舌草、红管药。

功能主治：清热解毒，镇咳祛痰。用于痰热犯肺所引起的咳嗽痰黄，支气管哮喘，气管炎。

注意事项：1、孕妇慎用。2、本品含辅料阿斯帕坦，苯丙酮酸尿症患者不宜用。3、用时摇匀（红花为活血化瘀药，为孕妇禁忌用药）。

用法用量：口服，7 岁以内 1 次 10 毫升，7 至 14 岁 1 次 15 毫升，成人一次 20 毫升，一日三次或遵医嘱。

参芪肝康胶囊

成分：茵陈、党参、水飞蓟、五味子、当归、黄芪、刺五加浸膏

功能主治：祛湿清热，调和肝脾。用于湿热内蕴、肝脾不和所致的急、慢性肝炎。

注意事项：孕妇慎用（茵陈药性苦寒，易伤脾胃，造成腹泻）

用法用量：口服，1 次 5 粒，1 日 3 次。

2、孕妇忌用药有：八宝丹胶囊、安替可胶囊、扶正化瘀胶囊、大黄利胆胶囊、云南白药胶囊、胆康胶囊

八宝丹胶囊

成分：牛黄、蛇胆、羚羊角、珍珠、三七、麝香等

功能主治：轻利湿热，活血解毒，去黄止痛。用于湿热蕴结所致发热、黄疸、纳呆等或湿热下注所致尿道灼热刺痛，小腹胀痛及传染性病毒性肝炎，急性胆囊炎，急性泌尿系统感染等

注意事项：运动员慎用，孕妇忌用（麝香为孕妇忌用药）。

用法用量：口服，1-8 岁，1 次 0.15 到 0.3 克，8 岁以上 1 次 0.6 克，1 日 2-3 次。

安替可胶囊

成分：当归、蟾皮

功能主治：软坚散结，解毒定痛，养血活血。用于食管癌瘀毒证，晚期原发性肝癌瘀毒证。

不良反应：偶见恶心，血象降低，过量久服可治心慌

注意事项：1、心脏病者慎用。2、孕妇忌用（蟾皮为孕妇忌用药）。3、注意观察血象。4、注意掌握服用剂量。

扶正化瘀胶囊

成分：丹参、发酵虫草菌粉、桃仁、松花粉、绞股蓝、五味子

功能主治：活血祛瘀，益精养肝。用于乙型肝炎肝硬化属“瘀血阻络，肝肾不足”证者。症见胁肋疼痛，面色晦暗，头晕目涩等。

不良反应：偶见服后胃中有不适感

注意事项：湿热胜者慎用，孕妇忌服（丹参、桃仁为孕妇忌用药）。

用法用量：口服，一次 3 粒，一日 3 次，24 周为一个疗程。

大黄利胆胶囊

成分：大黄、手掌参、余甘子

功能主治：清热利湿，解毒退黄。用于肝胆湿热所致的胁痛，口苦，食欲不振等症。胆囊炎，脂肪肝见上述症候者。

注意事项：孕妇忌服(大黄为孕妇忌用药)。

用法用量：口服，一次 2 粒，一日 3 次

云南白药胶囊

成分：国家保密方

功能主治：化瘀止血，活血定痛，解毒消肿。用于跌打损伤、吐血、咳血各种出血症。软组织挫伤、闭合性骨折、支气管扩张、肺结核咳血及皮肤感染性疾病

不良反应：极少数患者服后出现过敏性药疹、胸闷、心慌、腹痛、全身奇痒、身体部分出现荨麻疹。

注意事项：1 孕妇忌服 2 经期慎用 3 服药 1 日内忌食蚕豆，鱼类及酸冷食物 4 外用务必清洁创面 5 大量服时，在医生指导下用 6 出现过敏反应立即停药，视轻重给予治疗 7 运动员慎用 8 含 2 粒保险子，勿吞食透明胶囊。

用法用量：刀枪跌打诸伤，无论轻重，出血者用温开水服用。瘀血肿痛与未流血者用、妇科各证用酒送服，但月经过多，红崩用温水送服。毒疮初起服 1 粒，另取药粉用酒调匀，敷患处。如已化脓，只需内服。其它内出血症只能内服。

口服 一次 1-2 粒，一日 4 次（2-5 岁按四分之一剂量服用，6-12 岁按二分之一服用）

胆康胶囊

成分：茵陈、蒲公英、柴胡、郁金、人工牛黄、栀子、大黄、薄荷素油

功能主治：疏肝利胆，清热解毒，消炎止痛。用于急慢性胆囊炎，胆道结石等胆道疾患。

不良反应：偶见腹泻，可适当减药

注意事项：孕妇忌服(大黄为孕妇忌用药)。

用法用量：口服 一次 4 粒，一日 3 次，30 日为一个疗程。

3、孕妇禁用药有：九味肝泰胶囊、大黄蛰虫胶囊（丸）、便通胶囊、慈丹胶囊、紫雪散、麝香壮骨膏、华蟾素、牛黄解毒片、金龙胶囊、复方鳖甲软肝片、肾炎康等。

九味肝泰胶囊

成分：三七、郁金、蒺藜、姜黄、大黄、黄芩、蜈蚣、山药、五味子。

功能主治：化瘀通络，疏肝健脾。用于气滞血瘀兼肝郁脾虚所致的胁肋痛或刺痛，抑郁烦闷，食欲不振，食后腹胀脘痞，大便不调，

或肋下痞块等。

用法用量：口服，一次 4 粒，一日 3 次；或遵医嘱。

禁忌：孕妇禁用(姜黄、大黄、蜈蚣为孕妇禁忌用药)。

复方鳖甲软肝片

成分：鳖甲、莪术、赤芍、当归、三七、党参、黄芪、紫河车、冬虫夏草、板蓝根、连翘。

功能主治：软肝散结，化瘀解毒，益气养血。用于慢性乙型肝炎肝纤维化，以及早期肝硬化属瘀血阻络、气血亏虚兼热毒未尽证。症见：胁肋隐痛或肋下痞块，面色晦黯，玩腹胀满，纳差便溏，神疲乏力，口干口苦，赤缕红丝等。

用法用量：口服，一次 4 片，一日 3 次，6 个月为一疗程，或遵医嘱。

不良反应：偶见轻度消化道反应，一般可自行缓解。

禁忌：孕妇禁忌(鳖甲、莪术、为孕妇禁忌用药)。

紫雪散

成分：石膏、北寒水石、滑石、磁石、玄参、木香、沉香、升麻、甘草、芒硝、硝石、水牛角浓缩粉、羚羊角、人工麝香、朱砂。

功能主治：清热开窍，止痉安神。用于热入心包、热动肝风证，症见高热烦躁，神昏谵语、惊风抽搐、尿赤便秘。

注意事项：孕妇禁服(人工麝香、芒硝为孕妇禁忌用药)。

用法用量：口服，一次 1.5 克~3 克，一日 2 次；周岁小儿一次 0.3 克；五岁以内小儿每增一岁递增 0.3 克，一日 1 次；五岁以上小儿酌情服用。

肾炎康复片

成分：西洋参、人参、地黄、盐杜仲、山

药、白花蛇舌草、黑豆、土茯苓、益母草、丹参、泽泻、白茅根、桔梗

功能主治：益气养阴，健脾补肾，清热解毒。用于气阴两虚，脾虚不足，水湿内停所致的水肿，症见神疲乏力，腰膝酸软，面目、四肢浮肿，头晕耳鸣，慢性肾炎、蛋白尿、血尿见上述症候者。

注意事项：孕妇禁服，急性肾炎水肿不宜(益母草、丹参为孕妇禁忌用)。

用法用量：口服，一次 5 片，一日 3 次，小儿酌减或遵医嘱。

大黄蛰虫胶囊

成分：熟大黄、土鳖虫、水蛭、干漆、桃仁、苦杏仁、黄芩、地黄、白芍、甘草

功能主治：活血破瘀，通经消痞。用于瘀血内停，腹部肿块，肌肤甲错，目眶暗黑，潮热羸瘦，经闭不行。

注意事项：孕妇禁用(土鳖虫、水蛭、干漆、桃仁、为孕妇禁忌用)，皮肤过敏者停用，脾胃虚热者及有出血倾向者慎用。

用法用量：口服 一次 4 粒，一日 2 次或遵医嘱。

牛黄解毒片

成分：人工牛黄、石膏、雄黄、大黄、黄芩、桔梗、冰片、甘草

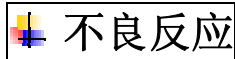
功能主治：清热解毒。用于火热内盛，咽喉肿痛，牙龈肿痛，口舌生疮，目赤肿痛等。

禁忌：孕妇禁服(雄黄、大黄为孕妇禁忌用)

注意事项：本品不宜久服。

用法用量：口服 一次 3 片，一日 2-3 次。

以上是我院中成药的一些注意事项及禁忌的简介，希望可以给临床应用时做一些参考，尤其是孕妇使用时要更加注意，避免发生不良反应。



药品不良反应信息通报（第 58 期）

编者按：

本期通报品种为氟喹诺酮类药品。氟喹诺酮类药品是临床使用广泛的抗感染药，因其抗菌谱广、疗效显著、使用方便等原因，在抗菌治疗领域发挥着重要作用。近期，国外监测机构陆续发布了氟喹诺酮类药品可能引起重症肌无力加重和周围神经病变的风险提示，并对氟喹诺酮类产品说明书进行了修订。最新病例报告和研究表明，部分氟喹诺酮类药品品种可能影响糖尿病患者的血糖控制水平。为使广大医务人员、药品生产企业和公众了解该类药品的安全性问题，指导临床合理用药，特以专刊形式通报该类药品的安全性问题。

关注氟喹诺酮类药品的严重不良反应

氟喹诺酮类药品为人工合成的抗菌药，是抗感染药家族中的重要成员。目前临床广泛使用的氟喹诺酮类药品有左氧氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、莫西沙星等。此类药品因抗菌谱广、疗效显著、使用方便等特点，在抗菌治疗领域发挥着重要作用。

然而，随着氟喹诺酮类药品的大量应用，一些新的不良反应或一些不良反应新的发生特点逐渐被认识，国家食品药品监督管理局针对其安全性问题进行了分析和评估，并向广大医务人员和公众发布药品不良反应信息通报，以促进临床安全、合理使用氟喹诺酮类药品。

一、氟喹诺酮类药品的基本情况

氟喹诺酮类药品抗菌谱广，尤其对需氧革兰氏阴性菌有较强灭菌作用，对金黄色葡萄球菌等革兰氏阳性菌也有较好抗菌活性，某些品种对结核分枝杆菌、支原体、衣原体及厌氧菌也有作用。氟喹诺酮类药品适用于敏感病原体所致的呼吸道感染、泌尿生殖系统感染、胃肠道感染以及关节、软组织感染等。

我国上市的氟喹诺酮类药品包括诺氟沙星、培氟沙星、氧氟沙星、依诺沙星、环丙沙星、洛美沙星、氟罗沙星、左氧氟沙星、司帕沙星、克林沙星、加替沙星、芦氟沙星、托氟沙星、那氟沙星、莫西沙星、司氟沙星、吉米沙星等。

二、氟喹诺酮类药品的严重不良反应

（一）重症肌无力加重

美国 FDA 对其不良事件病例报告数据库（AERS）以及文献进行了回顾分析，对氟喹诺

酮类药品和重症肌无力加重的关联性进行了评估。评估认为，重症肌无力患者使用氟喹诺酮类药品时可导致重症肌无力加重。在动物和体外模型诱导重症肌无力实验中，氟喹诺酮类药品也表现出神经肌肉阻断作用。截至 2011 年 3 月 1 日，美国 FDA 不良事件上报系统共确定了 37 例重症肌无力发作和氟喹诺酮类药品使用有关。

我国药品不良反应病例报告数据库中有 4 例氟喹诺酮类药品引起的“重症肌无力”报告，其中 1 例患者原患疾病为重症肌无力，使用左氧氟沙星抗感染时导致重症肌无力加重，出现了呼吸困难、大小便失禁，经治疗后好转。

所有氟喹诺酮类药品都有神经肌肉阻断活性并可能加剧重症肌无力患者肌无力症状。重症肌无力患者使用氟喹诺酮类药品可能导致死亡或需要辅助呼吸，重症肌无力患者应慎用此类药品。

（二）可能不可逆转的周围神经病变

2004 年，周围神经病变作为系统使用氟喹诺酮药物（口服和注射）的已知风险已写入产品说明书。此后，美国 FDA 依然持续收到相关病例报告。美国 FDA 近期对不良事件病例报告数据库（AERS）进行的分析显示，尽管周围神经病变的风险已经在说明书中有所描述，但快速发生的特点和风险的永久性尚未被充分认知。

美国 FDA 近期对 2012 年 8 月 1 日至 2013 年 1 月 1 日收到的不良事件病例报告分析时发现，有 1 例报告的不良反应结果为“致残”。评估结果表明氟喹诺酮类药品和致残性周围

神经病变有持续相关性。但因为不良事件病例报告数据库（AERS）是自发报告系统，周围神经病变的发生率，特别是暴露在此类药物的患者发生永久性损伤的发生率无法计算。周围神经病变在使用氟喹诺酮类药品治疗后很快会发生，通常在几天之内，一些患者尽管已经停用氟喹诺酮类药品，症状却可以持续一年之久。且有一些患者在已经出现神经症状的情况下仍然继续使用氟喹诺酮类药品。美国 FDA 目前尚未识别发生外周神经病变的特定风险因素，周围神经病变未显示与治疗时间或患者年龄有相关性。

我国药品不良反应病例报告数据库中也有氟喹诺酮类药品引起周围神经病变的报告，如刺痛感、感觉迟钝、感觉异常、肢体麻木、热感等，大多数患者在停用药物后，症状好转或痊愈，也有一些患者在停用药物后未见好转。

如果患者出现周围神经病变的症状，如疼痛、灼烧感、刺痛感、麻木感、和/或虚弱或其他感觉方面的改变如轻触感、疼痛感、温度感觉、位置感觉和震动感觉等应停用氟喹诺酮，替换为其他的非氟喹诺酮类的抗菌药物。除非继续使用氟喹诺酮治疗的效益大于风险。

（三）影响糖尿病患者的血糖控制水平

最新病例报告和研究表明，氟喹诺酮类药品的几个品种可能影响糖尿病患者的血糖控制水平。国家食品药品监督管理总局已在第 11 期和第 24 期《药品不良反应信息通报》警示了加替沙星引起血糖异常等的不良反应。在 35 期《药品不良反应信息通报》中警示了洛美沙星、莫西沙星、氧氟沙星等氟喹诺酮类药品引起血糖异常的风险。

2013 年 8 月发表的一项大样本研究估算了氟喹诺酮类药品影响糖尿病患者血糖控制的发生率，并识别了此类药品中哪个品种对糖尿病患者的风险更大。该项研究分析了台湾

78433 例接受过抗生素治疗的糖尿病患者的病历资料，对比了在服用氟喹诺酮类药品或大环内酯类药品 30 天内由于低血糖症和高血糖症在急诊就诊或住院的风险。研究发现，与使用大环内酯类药物相比，使用氟喹诺酮类药品的糖尿病患者出现低血糖症和高血糖症的比例更高。

氟喹诺酮类药品中莫西沙星出现低血糖症和高血糖症的比例最高，每 1000 名使用该药的糖尿病患者中有 6 例出现高血糖病例，而服用大环内酯类药物的糖尿病患者 1000 例中仅有 1.6 例高血糖病例。左氧氟沙星高血糖病例发生率也较高，1000 例中有 3.9 例。环丙沙星，1000 例中约有 4 例。使用氟喹诺酮类药品的糖尿病患者发生低血糖的风险也有所升高，使用莫西沙星的患者 1000 名中有 10 例，使用左氧氟沙星的患者 1000 名中有 9.3 例，使用环丙沙星的患者 1000 名中有 7.9 例，而服用大环内酯类的 1000 名糖尿病患者中仅有 3.7 例。

该研究提示糖尿病患者使用氟喹诺酮类药品出现血糖异常可能是氟喹诺酮类药品的类反应，不同的氟喹诺酮类药品发生低血糖的风险会有所不同，其中莫西沙星的风险最高。

三、建议

（一）医务人员应按照药品说明书的指导处方氟喹诺酮类药品，严格掌握适应症，详细了解药品的用法用量、禁忌症、注意事项、不良反应、药物相互作用、特殊人群用药等信息，合理使用氟喹诺酮类药品。

（二）药品生产企业应当加强药品不良反应监测，及时修订氟喹诺酮类药品的产品说明书，更新相关的用药风险信息如不良反应、注意事项等，以有效的方式将氟喹诺酮类药品的风险告知医务人员和患者，加大合理用药宣传，最大程度保障患者的用药安全。

多个国家警示新型口服抗凝剂的出血风险

阿哌沙班、达比加群酯、和利伐沙班是近年来批准上市的口服抗凝剂，在获批的适应症领域已有维生素 K 拮抗剂（华法林、苯丙香豆素和醋硝香豆醇）或低分子量肝素（LMWH）应用了几十年。与维生素 K 拮抗剂不同，在服用这些新型药物时不需要进行常规的抗凝活性

监测。阿哌沙班在中国获批的适应症是预防静脉血栓栓塞事件（VTE）。

然而，临床试验和上市后经验表明，大出血事件包括导致死亡的事件等并不仅限于维生素 K 拮抗剂/LMWH，同时也是新型口服抗凝剂的重要风险。此外，上市后报告显示并非所

有的处方医师均充分了解有关控制出血风险方面的产品信息。

鉴于以上内容，处方医师应考虑个体患者的出血风险并遵照用法用量、禁忌症以及警示语和注意事项进行处方。虽然这些新型口服抗凝剂在禁忌症方面存在差异，但具有以下共同的禁忌症：

1. 有临床明显活动性出血的患者。
2. 具有大出血显著风险的病灶或病情，例如目前或近期患有胃肠道溃疡，存在出血风险较高的恶性肿瘤，近期发生脑部或脊椎损伤，近期接受脑部、脊椎或眼科手术，近期发生颅内出血，已知或疑似的食管静脉曲张，动静脉畸形，血管动脉瘤或重大脊椎内或脑内血管畸形。
3. 除了从其他治疗转换为该药或反之，或给予维持中心静脉或动脉导管所需的普通肝素（UFH）剂量之外，禁用任何其他抗凝剂的

伴随治疗，例如 UFH、低分子肝素（依诺肝素、达肝素等）、肝素衍生物（磺达肝癸钠等）、口服抗凝剂（华法林或其他）。

使用此类药品时应重点关注推荐的用法用量以及警示语和注意事项，从而尽量降低出血风险。包括对具有病灶、病情、手术和/或治疗（例如非甾体抗炎药和抗血小板药物）而导致大出血风险增加的患者进行仔细的获益/风险评估。此外，还应在整个治疗期间对出血体征和症状进行临床监测，尤其是出血风险增加的患者。肾功能损害可能会构成禁忌症或者是停用该药物或降低剂量的原因之一，使用时还应关注肾功能。由于这三种药物之间存在差异，具体应参阅各自的产品说明书。

目前没有阿哌沙班、达比加群酯和利伐沙班的特异性解毒剂。各药品的产品说明书中有发生出血并发症时的相关处理建议。（EMA、MHRA、TGA、加拿大、法国网站）

美国黑框警告抗肿瘤药利妥昔单抗的乙型肝炎再激活风险

2013 年 9 月 25 日，美国食品药品监督管理局（FDA）已批准变更利妥昔单抗（Rituxan）的处方信息，并增加关于乙型肝炎病毒（HBV）感染再激活风险的新的黑框警告信息。变更说明书中还将包含对接受药物患者的筛选、监测和管理补充建议以降低上述风险。利妥昔单抗属于抗 CD20 导向单克隆抗体药物，用于治疗非霍奇金淋巴瘤和 CLL。同时还可用于治疗类风湿关节炎、肉芽肿性多血管炎和显微镜下多血管炎。利妥昔单抗对机体免疫系统有抑制作用。

对于既往 HBV 感染患者，当机体免疫系统受损时，可能发生 HBV 再激活。这种感染可能导致严重的肝脏问题，包括肝衰竭和死亡。对于既往 HBV 感染已在临床上痊愈的患者，如之后需要接受肿瘤等疾病治疗，则可能发生再激活。当给予可损伤机体免疫系统的治疗时，既

往 HBV 感染可再次成为活动性感染。首次 HBV 感染可能无明显肝病征象，同时可能在肝脏组织中处于休眠状态。因此，为了可靠评估 HBV 再激活风险，有必要对既往暴露证据进行筛查。

FDA 在其不良事件报告系统（AERS）数据库中检索自药品获得上市许可（利妥昔单抗为 1997 年 11 月）至 2012 年 8 月期间提交的接受利妥昔单抗治疗患者发生致死性乙型肝炎相关急性肝脏损害的报告，共有 106 例病例。数据显示具有乙型肝炎核心抗体（anti-HBc）或具有 HBV 病史的患者发生与乙型肝炎表面抗原（HBsAg）由阴性转化为阳性相关的血清学转化，或接受利妥昔单抗治疗前 HBs Ag 阳性的患者报告 HBV DNA 水平升高。

106 例病例中，31 例病例的报告中包含有充分的数据，满足 HBV 再激活的标准。69% 的病例中有 HBs Ag 血清学转化表现，22 个利妥

昔单抗治疗前 HBs Ag 阴性病例中的 19 个为抗-HBc 阳性 [22 个病例中的 5 个同时为乙型肝炎表面抗体 (anti-HBs) 阳性]。所有病例均非单纯抗-HBs 抗体阳性。其他病例为 HBs Ag 阳性, 且被诊断为 HBV DNA 水平升高。在 31 个病例中, 10%正在接受 HBV 抗病毒预防性治疗, 28%报告因 HBV 再激活而接受抗病毒治疗。患者平均年龄为 62 岁 (范围 27-84 岁), 多数为男性 (n=21); 1 例患者未提供年龄或性别。诊断为 HBV 再激活之前的利妥昔单抗治疗持续时间存在很大差异, 最短为首次用药后 63 天, 最长为末次用药后 12 个月。所有患者近期或同时暴露于其他化疗药物。

FDA 已经对利妥昔单抗说明书的警告与注意事项部分 HBV 再激活风险进行了描述; 但仍不断有再激活病例发生, 其中包括死亡病例, 这促使 FDA 进一步评估风险, 已获得可能有助于识别和降低风险的证据。在现有利妥昔单抗说明书黑框警告中增补关于 HBV 再激活的信息。同时, 对利妥昔单抗的警告与注意事项部分进行了修订, 以体现新的建议。

为了降低 HBV 再激活风险, FDA 对医疗卫生专业人士提出以下建议:

1. 在开始利妥昔单抗治疗之前, 通过测定乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 和乙型肝炎核心抗体 (anti-HBc), 对所有患者进行 HBV 感染筛查。

2. 当筛查结果发现患者因既往 HBV 感染而存在 HBV 再激活风险时, 请向肝炎专家咨询风险监测和 HBV 抗病毒治疗应用方面的问题。

3. 因在完成这些药物治疗后数月内均有可能发生再激活, 故需要在利妥昔单抗治疗期间以及治疗结束后数月内, 监测既往存在 HBV 感染证据患者的乙型肝炎或 HBV 再激活的临床和实验室征象。

4. 对于在利妥昔单抗治疗期间发生 HBV 再激活的患者, 应立即停用药物, 并开始适当的 HBV 治疗。同时应停用患者正在接受的任何化疗药物, 直至 HBV 感染得到控制或痊愈。因为缺乏充分数据, 无法为 HBV 再激活肝炎患者提出重新应用利妥昔单抗方面的建议。

FDA 提示患者:

1. 乙型肝炎或乙型肝炎病毒 (HBV) 携带者, 接受利妥昔单抗治疗可能再度导致活动性病毒感染。HBV 再激活可能引起严重的肝脏问题, 包括肝衰竭和死亡。

2. 在接受利妥昔单抗治疗之前, 患有或既往发生重度感染 (包括 HBV) 的患者应告知医疗保健专业人士。

3. 曾发生 HBV 感染的患者, 在利妥昔单抗治疗期间和停药后数月内应监测对 HBV 感染情况。

FDA 提示医疗卫生专业人士:

1. 既往暴露于 HBV 且之后接受 CD20 导向溶细胞性抗体类药物治疗 (包括利妥昔单抗) 的患者可能发生乙型肝炎病毒 (HBV) 再激活。一些情况下可能导致暴发型肝炎、肝衰竭和死亡。

2. HBV 再激活定义为, 之前为 HBs Ag 阴性和抗 HBc 阳性的患者突发 HBV 复制增加, 表现为血清 HBV DNA 水平迅速升高或检出 HBs Ag。HBV 复制再激活通常会导致肝炎 (即转氨酶水平升高, 一些重度病例可能发生胆红素水平升高、肝衰竭和死亡)。

3. 在乙型肝炎表面抗原 (HBs Ag) 阳性患者中, 曾报告有 HBV 再激活病例。

4. 在 HBs Ag 阴性但乙型肝炎核心抗体 (anti-HBc) 检测阳性患者中, 也曾报告有 HBV 再激活病例。再激活也曾发生于乙型肝炎感染痊愈的患者 (即 HBs Ag 阴性、抗 HBc 阳性和乙型肝炎表面抗体 (抗-HBs) 阳性)。

5. 在开始利妥昔单抗治疗之前, 通过测定 HBs Ag 和抗-HBc, 对所有患者进行 HBV 感染筛查。

6. 因免疫接种而产生保护性抗体患者的检测结果仅仅表现出抗 HBs 阳性。

7. 对于通过 HBs Ag 或抗-HBc 检测阳性显示既往 HBV 暴露证据的患者, 应咨询专科医生乙型肝炎的管理方法, 包括监测和考虑进行 HBV 抗病毒治疗。

8. 在利妥昔单抗治疗期间和治疗结束后数月内, 应监测既往存在 HBV 感染证据患者的肝炎或 HBV 再激活症状和体征。有治疗结束后最长 12 个月期间发生 HBV 再激活的病例报告。

9. 在利妥昔单抗治疗期间发生 HBV 再激活的患者应立即停用药物, 并给予适当 HBV 治疗。

欧盟限制短效 β 受体激动剂在产科中的使用

2013 年 10 月 25 日，欧盟发布消息，称人用药品相互认可和分散评审程序协调组（CMDh）一致同意限制“短效 β 受体激动剂”使用的新建议。这些药物的口服和栓剂剂型不再用于产科适应症，如抑制早产或宫缩频繁。但在某些特定条件下，这些药物的注射用剂型仍可用于短期产科的应用。

上述建议是在欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会（PRAC）的一项回顾性评估之后决定的。这项回顾评估了高剂量短效 β 受体激动剂作为子宫收缩抑制剂（抑制子宫收缩的药物）时的已知心血管风险（影响心脏和血管的问题）。

PRAC 得出结论，短效 β 受体激动剂用于产科适应症时，母亲和胎儿均有发生严重心血管不良事件的风险，有数据提示多数发生于长期使用。鉴于存在心血管风险以及关于这些药物口服和栓剂剂型疗效的数据非常有限，PRAC 认为，此类药物在产科的获益不再大于风险，因此不再用于产科适应症。

除口服和栓剂剂型之外，这项回顾也涵盖了作为子宫收缩抑制剂使用的注射用短效 β 受体激动剂。现有资料显示，注射用剂型短期应用（不超过 48 小时）可有效抑制子宫收缩。这一时间使得医疗卫生专业人士有机会选择其他医疗措施来改善新生儿围产期的健康。因此，PRAC 认为，在特定条件下，包括妊娠 22-37 周期间发生的早产，使用不超过 48 小时，并有专科医生持续监测母亲和未出生胎儿，短效 β 受体激动剂注射用剂型的获益仍大于风险。在注射剂批准用于胎头倒转术（一种将胎儿转为适当出生位置的方法）及在特定情况下紧急应用的国家，PRAC 建议仍保留对这些适应症的上市许可。建议修订该产品的说明书信息，强调关于心血管风险的警告。

因 CMDh 一致认同 PRAC 的建议，故所有成员国将依照达成一致的时间表直接实施这一

建议，并以书面形式向医疗卫生专业人士通告最新建议。对于仅获得产科适应症上市许可证的口服和栓剂剂型，将撤销其上市许可证，并最迟于 2013 年 11 月 25 日之前撤出市场。

致患者的信息

1. 因为高剂量短效 β 受体激动剂存在影响母体及未出生胎儿的心脏和循环系统的风险，因此不应将这些药物的口服或栓剂剂型用于预防妊娠妇女早产分娩。

2. 这类药物仍可用于静脉给药（注入静脉）以预防早产，但其应用不可超过 48 小时，且仅可用于妊娠 22-37 周的女性。

3. 如已采用此种方式接受此类药物预防早产，医生应在治疗期间对孕妇和胎儿进行监测，如出现任何心脏问题征象，应停止治疗。

4. 此类药物也用于治疗哮喘，但用于治疗哮喘的使用剂量较低；如正在接受短效 β 受体激动剂治疗，且对治疗存在任何问题或顾虑，请咨询医生或药剂师。

致医疗卫生专业人士的信息

1. 长期应用高剂量短效 β 受体激动剂，对母体和胎儿存在严重心血管不良事件的风险。

2. 鉴于短效 β 受体激动剂存在明确的心血管不良反应以及它的口服制剂和栓剂作为短期或长期子宫收缩抑制剂治疗获益的数据非常有限，这些剂型不应再用于任何产科适应症。

3. 由于胃肠外给药的短效 β 受体激动剂在短期治疗时仍发挥疗效，故仍可用于所核准的产科适应症（预防早产、胎头倒转术、特定情况下的紧急应用）。但这些制剂的应用仅限于妊娠 22-37 周的妊娠妇女，且治疗期间应由专科医生对产妇进行监测，用药时间不可超过 48 小时。

4. 胃肠外给药的短效 β 受体激动剂禁用于有心脏病病史或有显著心脏病风险因素的

女性，以及延长妊娠对母体或胎儿有害的情况。

上述建议是在对非诺特罗、海索那林、异克舒令、利托君、沙丁胺醇和特布他林等药物

用于产科适应症的现有心血管安全性数据进行回顾之后提出的。回顾的数据来自临床研究、上市后报告和已发表的文献。（欧盟 EMA 网站）

法国加强阿戈美拉汀的肝损害风险管理

阿戈美拉汀是一种抗抑郁药，于 2009 年取得在欧洲市场的上市许可，2010 年在法国上市，商品名为维度新。维度新（25 mg）适用于治疗成人重型抑郁发作。

2012 年 10 月，施维雅公司曾联合欧洲药品管理局（EMA）和法国药品及保健品国家安全局（MSNA）向医疗卫生人员通告了与使用阿戈美拉汀相关的严重肝脏毒性，并强调了监测肝脏功能的重要性。该药自 2009 年上市以来，已报告有数例重度肝脏毒性病例，其中包括 6 例肝衰竭。

欧洲药品管理局（EMA）评估了来自阿戈美拉汀定期安全性报告的新数据，结论为需要强化该药物的肝脏毒性风险最小化措施。因此，法国药品管理当局发布致医疗卫生人员

的信，目的是提醒他们关注监测接受这种药物治疗患者的肝功能的重要性。信中指出：

在接受阿戈美拉汀治疗并伴有肝脏风险因素的患者中，曾报告肝脏损害病例，包括致死性或需要肝脏移植的肝衰竭病例；

阿戈美拉汀禁用于转氨酶高于 3 倍正常上限的患者；

阿戈美拉汀禁用于年龄 375 岁的患者，因为尚未证实阿戈美拉汀在该人群中的疗效；

应对所有接受阿戈美拉汀治疗的患者进行肝功能检查。一旦发现任何肝脏损害症状或体征，应立即停用阿戈美拉汀治疗；

医生应告知患者提示肝功能异常的症状，并建议患者在发现此类肝脏损害的症状或体征时，立即停用维度新并咨询医生。（法国 MSNA 网站）

欧盟增加羟乙基淀粉溶液（HES）的禁忌症

2013 年 10 月 25 日，人用药品相互认可和分散评审程序协调组（CMDh）多数票通过欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会（PRAC）关于 HES 溶液禁用于治疗脓毒血症（血液细菌感染）、烧伤或重症患者的建议，因为上述患者使用 HES 治疗可增加肾脏损害和死亡风险。

同时，CMDh 也通过了 PRAC 的另一建议，即 HES 溶液可继续用于治疗“晶体”溶液复苏效果不好的因急性（突发）失血导致低血容量症（血容量降低）的患者。为了将 HES 溶液的治疗风险降至最低，建议 HES 溶液输注时间不应超过 24 小时，并且在 HES 溶液给药后应监测患者的肾功能。上述信息将更新至产品信息中，除此之外，还将开展更多针对在择期手术和创伤患者中应用这些药物的研究。

研究显示，经 HES 溶液治疗后，脓毒血症患者死亡风险增高，且重症患者发生需要透析的肾脏损害风险增高，在这些研究结果发表之后，PRAC 对 HES 溶液的安全性进行了回顾性研究。

致患者的信息

1. 因脓毒血症（血液细菌感染）、烧伤或重症患者使用 HES 溶液治疗后发生肾脏损害和死亡的风险增高，故 HES 溶液不应再用于上述患者的治疗

2. HES 溶液可继续用于治疗急性（突发）失血导致低血容量症（血容量降低）。但在 HES 给药之后，医生应监测患者的肾功能。

致医疗卫生专业人士的信息

1. 因脓毒血症（血液细菌感染）、烧伤或重症患者使用 HES 溶液治疗后发生肾脏损害和死亡的风险增高，故 HES 溶液不应再用于上述患者的治疗。

2. HES 溶液应仅用于治疗“晶体”溶液复苏效果不好的因急性（突发）失血导致低血容量症（血容量降低）的患者。

3. 在接受外科手术和创伤患者中，缺乏有力的长期安全性数据。应认真权衡预期的治疗获益与长期安全性的不确定性，并应考虑其他可行的治疗选择。

4. 对于 HES 溶液，应使用最低有效剂量和尽可能短的应用时间。应持续监测血液动力学指标，若达到合适的血液动力学指标，应立即停止给药。

5. 目前，HES 溶液禁用于肾功能损伤或肾脏替代治疗患者。一旦发现肾脏损害，应立即停用 HES 溶液。在使用 HES 溶液后，应监测患者的肾功能。

6. HES 溶液禁用于重度凝血障碍患者。一旦发现凝血障碍指征，应立即停止使用 HES 溶液。在需要重复使用 HES 溶液的情况下，应密切监测凝血参数。（欧盟 EMA 网站）

我院苦黄注射液致不良反应/事件 36 例分析

药学中心 尼富苓

苦黄注射液是根据古方“茵陈蒿汤”经加减制成的中药注射剂，由苦参、大黄、大青叶、茵陈、春柴胡组成。其主要功效为清热利湿，疏肝退黄。主治湿热黄疸，也用于黄疸型病毒性肝炎。笔者通过对我院收集到的苦黄注射液致不良反应/事件（ADR/ADE）报告进行汇总分析，以了解苦黄注射液致 ADR/ADE 的特点及相关因素，为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

收集我院 2004 年～2012 年苦黄注射液致

ADR/ADE 报告共 36 例，对发生 ADR/ADE 的患者性别及年龄、用药剂量及溶媒、联合用药、累及器官或系统以及临床表现、ADR 的治疗及转归等方面情况进行统计、分析。

2 结果

2.1 患者性别与年龄分布

36 例中，男性 21 例（占 58.33%），女性 15 例（41.67%）；年龄最小 14 岁，最大 79 岁。患者性别及年龄分布见表 1。

表 1 患者性别及年龄分布（例）

Tab 1 Distribution of patients' gender and age (case, %)

性别	年龄，岁				合计	构成比，%
	0～20	21～40	41～60	≥61		
男性	1	4	10	6	21	58.33
女性	3	1	7	4	15	41.67

2.2 患者用药剂量及溶媒

按说明书的规定，苦黄注射液的用法用量为静脉滴注，用 5% 或 10% 葡萄糖注射液稀释，每 500 ml 葡萄糖注射液最多可稀释本品 60 ml。一次 10 ml～60 ml，一日一次。36 例 ADR/ADE 中，未发现超剂量使用者，但有 2

例使用 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 稀释。

2.3 联合用药

在 36 例 ADR/ADE 中，有 4 例存在联合用药现象，主要是与肝胆系统用药的联合使用。分别为：苦黄注射液与注射用还原性谷胱甘肽，苦黄注射液与注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸，苦

黄注射液与注射用甘草酸二铵，苦黄注射液与多烯磷脂酰胆碱注射液、甲磺酸左氧氟沙星注射液联合使用。

36 例中，首次用药即发生 ADR/ADE 的为 21 例，其中最快为用药后 5 min。最慢为连续用药 23 d 后。发生 ADR 的时间分布见表 3。

2.4 ADR/ADE 发生时间分布

表 2 发生 ADR/ADE 的时间分布

Tab 2 The occurrence time of ADR/ADE (case, %)

时间	例数	构成比, %
<30 min	9	25.00
30~60 min	8	22.22
1 h~24 h	4	11.11
>24 h	15	41.67

2.5 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现

出现 ADR/ADE 临床表现的共 39 例次(有的 ADR/ADE 临床表现涉及多个器官/系统)。

其中,以皮肤及其附件损害最常见(占 38.46%),其次为全身性损害及消化系统损害等结果,详见表 3。

表 3 ADR/ADE 累及器官/系统及主要临床表现

Tab3 Organs or systems involved in ADR/ADE and the main clinical manifestation (case, %)

ADR/ADE 累及器官/系统	次数	构成比, %	主要临床表现 (例次)
皮肤及其附件损害	15	38.46	皮疹 (12)、皮肤瘙痒伴发红 (1)、颜面胀感伴发红 (1)、颜面潮红伴皮疹 (1)
全身性损害	11	28.21	寒战, 发热 (9)、畏寒, 寒战 (1)、发热 (1)
消化系统损害	6	15.38	腹痛 (3)、恶心, 呕吐 (2)、恶心 (1)
神经系统损害	4	10.26	小臂疼痛 (1)、头痛 (1)、背部剧烈疼痛 (1)、注射部位疼痛 (1)
呼吸系统损害	3	7.69	胸闷, 喘憋 (2)、心悸 (1)

2.6 ADR/ADE 的治疗与转归

发生 ADR/ADE, 最常见的处理措施为停药, 给予氯雷他定、地塞米松、异丙嗪等进行抗过敏治疗。36 例 ADR/ADE 中, 16 例在停药一段时间后器官/系统损害自行消失, 20 例在停药并给予对症治疗后治愈。

参碱(苦参素)可引起恶心、呕吐等消化系统反应, 寒战、发热等免疫系统损害, 以及皮疹等皮肤及附件损害。而茵陈所含的绿原酸对人体有致敏作用。此外, 苦黄注射液中使用的增溶剂吐温-80 被证实为引起类过敏反应的物质。

3.2 患者一般情况与 ADR/ADE

由表 1 可知, 苦黄注射液致 ADR/ADE 发生率男性患者比例略高于女性; 并在 41~60 岁之间的发生率最高。这可能与我院的肝病就诊患者性别及年龄分布有关。儿童患肝病的发生率最低, 而随着年龄增长, 由于不良饮食习惯、工作压力、社交应酬、使用药物等因素导致酒精性肝损伤、脂肪肝、药物性肝损伤等肝

3 讨论

3.1 药物自身因素与 ADR/ADE

苦黄注射液为纯中药制剂, 成分复杂。方中大黄所含蒽醌类成分对机体组织有一定的刺激性; 且大黄还含有少量鞣质, 可与组织蛋白结合成不溶性的鞣酸蛋白而产生刺激性, 导致 ADR 发生。苦参中的主要有效成分氧化苦

病的发生率呈上升趋势。另外, 60 岁以上老年患者由于肝肾功能衰退, 药物代谢速度减慢, 增加了 ADR/ADE 发生的概率。因此老年患者在临床应用苦黄注射液时应加强临床监护。

3.3 联合用药与 ADR/ADE

目前, 未见文献报道苦黄注射液与其他药物有配伍禁忌。由于苦黄注射液含多种成分, 并添加有增溶剂, 与其他药物配伍使用时有产生不溶性微粒的潜在风险; 而且联合用药也是导致 ADR 发生率增加的隐患之一。因此临床医师应充分了解苦黄注射液的功能主治, 严格按照说明书的要求辨证用药; 尽量避免联合用药, 如确因病情需要, 应尽量减少联用药物品种; 多组静脉用药之间应有间隔, 以减少 ADR/ADE 的发生。

3.4 用药剂量及溶媒与 ADR/ADE

36 例 ADR/ADE 中, 均未出现超剂量用药现象, 溶媒用量也符合规定。但其中有 2 例改用 0.9%氯化钠注射液 250 ml 作稀释剂。据文献报道, 苦黄注射液 10ml 与 0.9%氯化钠注射液 250ml 配伍后, 配伍液中 $\geq 10\mu\text{m}$ 的微粒数随时间的延长逐渐增多, 1h 后配伍液中微粒即

超过《中国药典》2010 版的规定。不溶性微粒进入血管后, 可能引起局部栓塞性出血、血肿、损伤和坏死, 产生微血管阻塞、炎症反应、抗原反应等不良反应。因此应严格按说明书的规定选择溶媒。

3.5 ADR/ADE 发生时间

从表 2 可知, 36 例中首次用药的 ADR/ADE 发生率为 58.33%, 其中发生时间多数在 60 min 以内, 与文献报道一致。由此可见, 在应用苦黄注射液时, 尤其是对首次使用的患者, 应高度警惕, 加强用药监护, 确保用药安全。

3.6 ADR/ADE 累及器官/系统及临床表现

由表 3 可见, 苦黄注射剂致 ADR/ADE 累及器官/系统呈多样性, 以皮疹等皮肤及其附件损害最多, 其次是全身性损害。其大部分表现均与变态反应机制有关, 与文献报道一致。考虑原因可能与苦黄注射液所含成分复杂等药品自身因素有关。因此临床医师在使用该药前, 应详细询问患者既往用药情况和过敏史, 对有个人或家族过敏史者, 应慎重用药, 密切观察患者的变化, 发现问题及时抢救。

用药分析

2013 年第三季度我院抗菌药物应用情况分析

药学中心 王霞

抗菌药物是我国临床上应用最广和品种最多的药物之一, 它是治疗各种细菌感染必不可少的一类药物。随着卫生部抗菌药物临床应用专项整治工作的进一步开展, 各医疗机构纷纷加强对医院抗菌药物合理应用的监管力度, 以促进抗菌药物应用的合理性, 降低不合理使用发生率。为了促进我院抗菌药物的合理应用与规范管理, 我院药学中心定期对抗菌药物应用所门诊西药房和急诊西药房) 抗菌药物使用数据 (抗菌药物外用制剂、植物类抗感染制剂

用情况进行统计分析, 便于了解和掌握我院抗菌药物的应用现状和变化趋势。现将我院 2013 年第三季度抗菌药物应用情况进行汇总分析, 旨在为临床合理应用抗菌药物提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院 HIS 系统, 检索 2013 年 7~9 月全院药房 (住院西药房、普通门诊西药房、性和抗结核药物未列入统计分析范围), 数据包括药品名称、包装规格、单位、零售价格、消

耗数量及用药金额等内容。

1.2 方法

利用 Excel 2007 软件对收集的各项数据进行统计汇总。采用 WHO 推荐的限定日剂量 (DDD) 方法进行统计分析, 参照卫生部抗菌药物监测网 DDD 值以及部分药品说明书按主要适应症剂量确定限定日剂量 (DDD), 并进行分类。计算药物用药频度 (DDDs), $DDDs = \text{用药总剂量} / \text{该药 DDD 值}$ 。用药频度反映药物选择的倾向性, DDDs 越大说明使用该药的人数越多, 反之则少; 日平均金额 (DDC) = 抗菌药物消耗金额数 / 该药 DDDs 值, 使药品价格有了可比性。

2 结果

2.1 抗菌药物使用金额分布情况

我院 2013 年第三季度抗菌药物金额总计为 1115.20 万元, 占全院西药销售额的 9.04%; 抗菌药物应用以住院患者用药为主, 占 93.39%, 其次为普通门诊患者、性防所门诊患者和急诊患者, 分别占 2.04%、3.10%和 1.47%。

2.2 抗菌药物分级使用分布情况

根据我院抗菌药物分级目录规定, 在 2013 年第三季度抗菌药物使用中非限制使用级抗菌药物为 33 个品规, 用药金额为 84.43 万元 (7.57%); 限制使用级抗菌药物为 27 个品规, 用药金额为 560.24 万元 (50.24%); 特殊使用级抗菌药物为 17 个品种, 用药金额为 470.53 万元 (42.19%), 提示我院抗菌药物主要集中在限制使用级抗菌药物和特殊使用级抗菌药物的使用。

2.3 抗菌药物使用类别分布情况

根据本季度全院抗菌药物使用类别统计, 使用金额排序居于前五位分别为 β -内酰胺类、抗真菌药物、糖肽类、喹诺酮类和恶唑烷酮类。其中 β -内酰胺类药物使用中, 使用金额比例排序依次为碳青霉烯类、 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、氧头孢类、头孢菌素类、头霉素类、青霉素类、单酰胺类和青霉烯类。具体情况详见图 1、图 2。

图1 2013年第三季度我院抗菌药物使用类别分布图

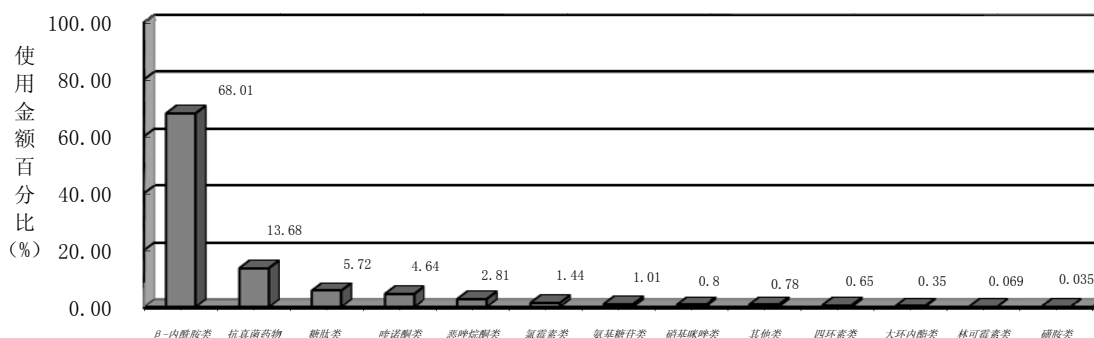
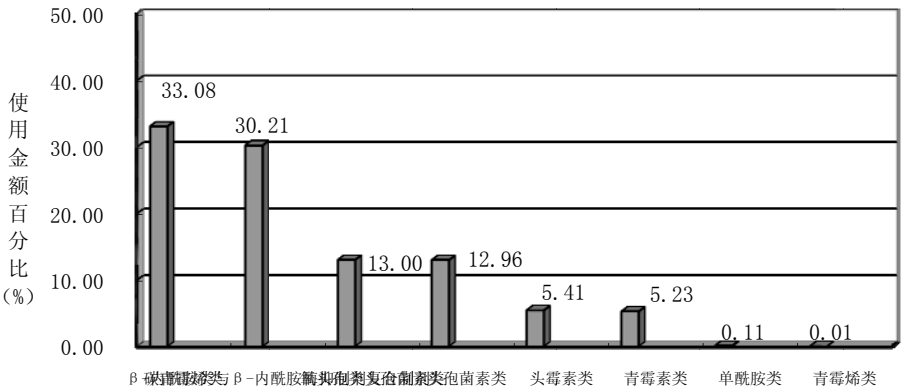


图2 2013年第三季度我院β-内酰胺类药物使用分布图



2.4 抗菌药物使用品种分布情况

我院 2013 年第三季度抗菌药物使用共计 49 个品种，77 个品规。其中以注射剂使用为主，品规为 50 个，占抗菌药物品规数的 64.94%，注射剂使用金额占抗菌药物使用金额的 93.67%；口服抗菌药物品规数为 27 个，占抗

菌药物品种数的 35.06%，口服药物使用金额占抗菌药物使用金额的 6.33%。我院 2013 年第三季度住院患者和门诊患者使用金额和用药排序前十位抗菌药物分布情况具体见表 1、表 2。

表 1 我院 2013 第三季度住院患者及门诊患者抗菌药物使用金额前十位排序表

金额 排序	住院患者			门诊患者		
	品名	金额 (万元)	构成比 (%)	品名	金额 (万元)	构成比 (%)
1	注射用头孢噻肟钠 舒巴坦钠	138.67	13.31	注射用甲砒霉素苷氨酯	13.55	18.38
2	注射用比阿培南	108.07	10.38	注射用头孢曲松	11.59	15.72
3	注射用拉氧头孢钠	97.06	8.70	注射用头孢唑肟	7.96	10.80
4	注射亚胺培南西司他丁	80.24	7.20	头孢克肟胶囊	7.09	9.62
5	注射用美罗培南	62.56	5.61	注射用苄星青霉素	3.64	4.94
6	注射用醋酸卡泊芬净	56.11	5.03	伏立康唑片	3.51	4.76
7	注射用头孢哌酮舒巴坦	44.21	3.96	磷霉素氨氯三醇散	3.48	4.72
8	注射用万古霉素	43.43	3.89	甲砒霉素颗粒	2.56	3.47
9	注射用伏立康唑	40.17	3.60	头孢呋辛酯片	2.19	2.97
10	注射用头孢米诺	36.59	3.28	氟康唑片	1.74	2.36

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算

表 2 我院 2013 第三季度住院患者及门诊患者抗菌药物用药频度前十位排序表

DDD _s 排序	住院患者			门诊患者		
	品名	DDD _s	日均药费 (元)	品名	DDD _s	日均药费 (元)
1	注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠	3909.75	354.67	头孢呋辛酯片	3288.00	6.66
2	甲磺酸左氧氟沙星注射液	3098.00	59.69	头孢克肟胶囊	2490.00	28.47
3	注射用头孢唑肟	2315.25	235.16	阿奇霉素分散片	2230.00	3.63
4	氟康唑注射液	1995.00	134.57	SMZ 片	2118.32	1.34
5	注射用拉氧头孢钠	1784.25	544.00	注射用苄星青霉素	2069.33	17.61
6	乳酸左氧氟沙星注射液	1760.50	78.82	甲磺酸左氧氟沙星片	2049.00	3.54
7	注射用头孢哌酮舒巴坦	1386.75	318.80	盐酸特比萘芬片	1610.00	9.73
8	注射用比阿培南	1378.50	784.00	氟康唑片	1308.00	13.33
9	头孢呋辛酯片	1299.00	3.32	甲磺霉素颗粒	1276.67	20.05
10	注射用头孢吡肟	1144.00	171.62	头孢克肟颗粒	1155.00	4.01

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算

2.5 革兰阳性菌对抗菌药物的耐药情况

表 3 我院 2013 年第三季度常见主要革兰阳性菌的耐药率 (%)

抗菌药物	凝固酶阴性葡萄球菌 (%)	金黄色葡萄球菌 (%)	屎肠球菌 (%)	粪肠球菌 (%)
	耐药率/%	耐药率/%	耐药率/%	耐药率/%
氨苄青霉素	—	—	79.41	4.55
环丙沙星	57.33	13.64	—	—
利奈唑胺	5.33	0.00	2.94	0.00
替考拉宁	—	—	0.00	0.00
四环素	12.00	27.27	—	—
庆大霉素	49.23	31.82	—	—
青霉素	85.33	63.64	100.00	100.00
万古霉素	—	0.0	11.76	0.00
复方磺胺	41.33	36.36	—	—
苯唑西林	84.00	27.27	—	—
利福平	18.67	9.09	—	—

2.6 革兰阴性菌对抗菌药物的耐药情况

表 4 我院 2013 年第三季度常见主要革兰阴性菌的耐药率 (%)

抗菌药物	大肠埃希菌 (%)	肺炎克雷伯菌 (%)	铜绿假单胞菌 (%)	嗜麦芽窄食 单胞菌 (%)	鲍曼不动杆菌 (%)
	耐药率/%	耐药率/%	耐药率/%	耐药率/%	耐药率/%
阿米卡星	3.42	6.45	0.00	—	69.70
头孢吡肟	60.68	50.54	29.17	—	75.76

氨曲南	45.67	48.39	54.17	—	—
头孢噻肟	70.09	47.57	—	—	78.79
头孢他啶	—	—	29.17	73.08	75.76
庆大霉素	53.85	32.26	4.17	—	72.73
亚胺培南	0.00	0.00	37.50	—	75.76
左氧氟沙星	63.25	29.03	16.67	38.46	72.73
哌拉西林	83.76	22.58	8.33	—	72.73
他唑巴坦					
头孢唑啉	70.94	60.22	—	—	—
环丙沙星	66.67	29.03	25.00	—	72.73
美罗培南	0.00	0.00	29.17	—	75.76
复方磺胺	68.38	37.63	—	92.31	39.39

3 分析讨论

3.1 根据我院 2013 年第三季度抗菌药物使用数据统计显示, 本季度我院抗菌药物使用金额占全院西药销售总金额的 9.04%, 符合 WHO 调查的医院内抗菌药物消耗经费低于占药品费用 30% 的标准。按照卫生部抗菌药物临床应用专项整治工作方案中对于三级医院抗菌药物使用品种不得超过 50 种的规定, 我院目前抗菌药物品种为 49 种, 品规数也依据方案要求进行了严格把关, 能够控制在规定范围内。由统计结果可见, 我院抗菌药物应用主要以住院患者为主, 住院西药房抗菌药物使用金额占全院抗菌药物使用金额的 93.39%, 门诊抗菌使用金额比例仅为 6.61%, 这与我患者人群较单一, 门诊患者多为保肝及抗病毒治疗, 感染性疾病患者较少有关。我院抗菌药物使用主要以注射剂为主, 其注射剂品种数占抗菌药物品种的 64.94%, 使用金额占抗菌药物总金额的 93.67%。鉴于近期国家卫生计生委发布的合理用药十大核心信息中提到, 应遵循能不用就不用、能少用就不多用, 能口服不肌注、能肌注不输液的原则。针对我国注射剂应用过多的治疗现状, 建议临床应合理选择给药途径, 对于生物利用度较高的口服剂型抗菌药物, 因其口服后可达到与注射治疗同样的治疗效果, 可选择口服给药或采取序贯治疗方案, 以降低

注射给药比例, 同时减少患者经济负担。我院在抗菌药物应用中能遵循抗菌药物分级管理, 从本季度抗菌药物应用情况来看, 抗菌药物使用主要集中在二线用药(限制使用级)和三线用药(特殊使用级), 分别占 50.24% 和 42.19%。本季度调查中, 发现急诊患者仍有使用特殊使用级抗菌药物如利奈唑胺现象, 根据《抗菌药物临床应用管理办法》中第二十七条规定, 医疗机构应严格控制特殊使用级抗菌药物使用, 特殊使用级抗菌药物不得在门诊和急诊使用, 希望能够引起临床医师关注, 应严格遵守抗菌药物临床应用管理规范。

3.2 根据抗菌药物使用类别分布情况图(图 1)可见, 我院 2013 年第三季度全院抗菌药物应用仍以 β -内酰胺类抗生素使用居首位, 占 68.01%, 比上季度有所增加。排在第二至第五位的依次为抗真菌药物(13.68%)、糖肽类(5.72%)、喹诺酮类(4.64%)和恶唑烷酮类(2.81%)。从 β -内酰胺类抗菌药物使用分布图(图 2)可见, 排在前五位的分别为碳青霉烯类、 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、氧头孢烯类、头孢菌素类和头霉素类。碳青霉烯类抗菌药物仍为目前 β -内酰胺类抗生素应用最多的药物种类, 因具有高效、广谱的抗菌疗效, 对于革兰阳性菌、革兰阴性菌以及厌氧菌具有较好的抗菌活性, 且对大肠埃希菌

和肺炎克雷伯具有很高的敏感性,现广泛应用于临床重度感染的治疗。 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂是临床应用很广泛的一类抗菌药物,由于酶抑制剂的加入,从而拓展了 β -内酰胺类抗菌药物抗菌谱,提高抗菌疗效,降低耐药性,可以覆盖 ESBLs 的细菌和厌氧菌,适用于中重度感染的经验治疗,包括需氧菌和厌氧菌的混合感染。氧头孢烯类抗菌药物,化学结构类似头孢菌素,它对革兰阳性和阴性菌及厌氧菌,尤其是脆弱拟杆菌的作用强。对部分 ESBLs 酶很稳定,稳定性优于大多数头孢菌素,因此可用于产酶菌、耐药菌感染。但其在用药期间容易引起严重凝血功能障碍和出血,建议临床医师在应用该药过程中予以关注。头孢菌素类药物因药物品种多、抗菌谱广、抗菌疗效强、耐酸、耐酶以及毒性低等特点,一直深受临床医师青睐。

3.3 由表 1 可见,本季度住院患者抗菌药物使用金额排序居于前五位的抗菌药物品种分别是注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠、注射用比阿培南、注射用拉氧头孢钠、注射用亚胺培南西司他丁和注射用美罗培南。门诊患者抗菌药物使用金额排序居于前五位的抗菌药物品种分别是注射用甲磺霉素苄氨酯、注射用头孢曲松、注射用头孢唑肟、头孢克肟胶囊和注射用苄星青霉素。由表 2 可见,住院患者抗菌药物用药频度(DDD_s)排序前五位的分别为注射用头孢噻肟舒巴坦钠、甲磺酸左氧氟沙星注射液、注射用头孢唑肟、氟康唑注射液和注射用拉氧头孢钠。门诊患者抗菌药物用药频度排序前五位的分别是头孢呋辛酯片、头孢克肟胶囊、阿奇霉素分散片、SMZ 片和注射用苄星青霉素。

从住院患者抗菌药物使用情况来看,注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠分列金额排序和用药频度排序第一位。注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠是 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂,头孢噻肟为第三代头孢菌素,对肠杆菌科细菌作用好,优于头孢哌酮、头孢曲松等其他三代

头孢菌素,而且约 40%的药物自肝胆系统排泄,对肾功能影响小。与酶抑制剂舒巴坦制成的复合制剂,可以保护头孢噻肟不受 β -内酰胺酶水解,具有明显的增效作用,特别适用于产 ESBL 菌的感染。从金额排序前五位中可见,碳青霉烯类药物占有三个品种,说明此类药物已作为目前中重度感染治疗中临床医师青睐的抗菌药物。位于住院患者 DDD_s 排序第二位的是氟喹诺酮类抗菌药物甲磺酸左氧氟沙星注射液,其因抗菌谱广、无需皮试、价格低廉其此剂型只需每日给药一次,在临床广泛应用。由于喹诺酮类目前耐药率较高,在卫生部 38 号文件中规定应严格控制氟喹诺酮类抗菌药物的应用。氟喹诺酮类药物的经验性治疗可用于肠道感染、社区获得性呼吸道感染和社区获得性泌尿系统感染,其他感染性疾病治疗要在病情和条件许可的情况下,逐步实现参照致病菌药敏试验结果或本地区细菌耐药监测结果选用该类药物,希望临床医师引起关注。

从门诊患者金额排序可见,注射用甲磺霉素苄氨酯和注射用头孢曲松本季度仍位于使用金额前两位,甲磺霉素苄氨酯是酰胺醇类抗菌药物,主要用于敏感菌如流感嗜血杆菌、大肠杆菌、沙门菌属所致的呼吸道、尿路和肠道感染等,我院性防所门诊常用于非淋菌性尿道炎患者的治疗。注射用头孢曲松使用集中在性防所患者,主要用于淋病的治疗。从门诊患者用药频度排序可见,门诊患者抗菌药物用药频度较高的多集中在口服剂型,前五位中有四种是口服制剂,如头孢呋辛酯片、头孢克肟胶囊、阿奇霉素分散片和 SMZ 片,其中以头孢呋辛酯片和头孢克肟胶囊使用较多,头孢呋辛酯片为第二代头孢菌素,头孢克肟胶囊为第三代头孢菌素,具有良好的抗菌作用,适用于呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染、皮肤软组织感染等,在我院普通门诊、性防所门诊和急诊中应用很广泛。

3.4 根据我院临检中心细菌耐药检测数据,我院临床分离的致病菌以革兰阴性菌为主,

主要以大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌居多，其次为铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌等，分离的革兰阳性菌主要以凝固酶阴性葡萄球菌、屎肠球菌、粪肠球菌和金黄色葡萄球菌为主。由表3革兰阳性菌耐药结果可见，对革兰阳性菌敏感率较高的抗菌药物分别为万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺，其中替考拉宁和万古霉素对粪肠球菌敏感率为100%；利奈唑胺和万古霉素对金黄色葡萄球菌敏感率为100%；替考拉宁为屎肠球菌的敏感率为100%；同时对金黄色葡萄球菌较敏感的药物还有环丙沙星和利福平，分别为86.36%和90.91%；对粪肠球菌敏感率较高的还有氨苄青霉素，敏感率达到95.45%。随着抗菌药物使用的增加，也存在一定的耐药现象，如万古霉素对屎肠球菌的耐药率达到11.76%，比上一季度有所增加。利奈唑胺对凝固酶阴性葡萄球菌耐药率为5.33%，对屎肠球菌耐药率为2.94%，对粪肠球菌中度耐药率为45.45%，其耐药机制可能与细菌在抗菌药物选择压力下，通过同源重组方式，野生株的基因被突变株基因所取代，以增强该细菌的耐药性。利奈唑胺是目前治疗耐万古霉素肠球菌（VRE）和控制VRE医院感染暴发流行的唯一药物，希望引起临床关注，严格控制高效抗菌药物的使用范围，杜绝滥用。

由表4革兰阴性菌耐药结果显示，目前对大肠埃希菌较敏感的抗菌药物是亚胺培南、美罗培南和阿米卡星，敏感率分别为100%、100%和96.58%，对其他常用抗菌药物耐药率在60%左右；对肺炎克雷伯菌敏感的抗菌药物有亚胺

培南、美罗培南、阿米卡星，敏感率为100%、100%和93.55%，对环丙沙星、左氧氟沙星和哌拉西林他唑巴坦较敏感，耐药率在30%以下；对铜绿假单胞菌目前较敏感的有阿米卡星、庆大霉素、哌拉西林他唑巴坦和左氧氟沙星，耐药率在10%左右，对亚胺培南、美罗培南、头孢吡肟、环丙沙星和头孢他啶耐药率在30%左右，对氨曲南耐药率达到54.17%；对嗜麦芽窄食单胞菌较敏感的是左氧氟沙星，耐药率为38.46%；而鲍曼不动杆菌的耐药率最高，对抗菌药物普遍耐药，除复方磺胺耐药率为39.39%外，多数抗菌药物耐药率均达到80%左右，且随着抗菌药物广泛应用，耐药率也在不断增长。

根据报道，细菌耐药性的产生，一方面与菌株的耐药基因有关，另一方面与抗菌药物的广泛应用密不可分，抗菌药物的使用与细菌耐药性变迁两者之间存在着相关性。因此应加大抗菌药物监管力度，防止药物过度应用，如何正确合理选用抗菌药物是临床治疗的关键。根据《抗菌药物临床应用管理办法》的规定，医疗机构应根据临床微生物标本检测结果合理选用抗菌药物，对于接受限制使用级抗菌药物治疗的住院患者抗菌药物使用前微生物检验样本送检率不低于50%，接受特殊使用级抗菌药物治疗的住院患者抗菌药物使用前微生物送检率不低于80%。建议临床选择应用抗菌药物时，除了按照药物的药代动力学及抗菌谱不同选择药物外，还应加强微生物送检培养，根据细菌培养结果，并结合我院最新细菌耐药情况，合理选用抗菌药物，达到临床治疗效果。

2013 年第四季度处方调查汇总结果

药学中心 苏爱国

为加强医院处方管理，提高处方质量，促进合理用药，根据国家卫生部第53号令《处方管理办法》和新出台的《医院处方点评管理规范（试行）》的相关规定，我院药学中心门

诊药房每月随机抽取一周（周一至周五）门诊西药处方进行评价分析，旨在发现处方中存在的合理现象，及时纠错，提高临床医师处方书写质量和普及合理用药知识。现将2013年

第四季度处方调查分析结果汇总如下：

一、抽样方法

2013 年第四季度门诊西药处方，每月随机抽取一周（周一至周五），每日随机抽取 100 张，每月共计抽取处方 500 张，2013 年第四季度性防所门诊西药处方，每日处方随机抽取 20 张，每月共计抽取处方 100 张。现已抽取 10 月 8 日—11 日和 10 月 14 日，11 月 4 日—8

日，12 月 2 日—6 日门诊西药处方及性防所门诊西药处方，逐一记录处方中药品剂型、药品报销类别、单张处方药品剂数、药品剂型种类、抗菌药物处方、处方金额及处方书写不合格情况等进行分析。

二、调查结果

1、我院公费药品与自费药品使用分布情况

表 1 处方中公费药品与自费药品比例分布

项目	公费药品	自费药品
药品剂数	2627	329
构成比 (%)	88.9	11.1

2、我院药品使用分布情况

从调查结果显示，我院用药主要以口服药为主。西药处方中口服药品 2249 剂（76.1%）、注射药品 423 剂（14.3%）和外用药品 284 剂

（9.6%）。调查处方以单药为主，占 57.2%。处方金额多集中在 100~500 元及 500~1000 元，分别占调查处方的 30.3%和 34.7%，具体分布情况详见表 2。

表 2 联合用药状况及处方金额构成表

类别	联合用药（种）/单张处方					金额构成（元）/单张处方				
	单药	二药	三药	四药	五药	≤100	100 ~ 500	500 ~ 1000	1000 ~ 5000	>5000
处方数(张)	1030	518	154	62	36	362	545	625	257	11
构成比 (%)	57.2	28.8	8.6	3.4	2	20.1	30.3	34.7	14.3	0.6
平均数	1.64 种/单张处方					684.2 元/单张处方				

3、抗菌药物使用分布情况

所调查的处方中，抗菌药物处方 180 张，仅占 10%。抗菌药物处方大幅度下降。分析原因，根据卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》，我院医务部高度重视，加大医院抗菌药物合理应用。

本次所调查的处方中，不合格处方共 144 张，占调查处方的 8%。其中不合格项目主要反映在诊断与用药不符、用法用量与说明书不符、用药次数不合理、未注明单次剂量、给药途径不合理、给药时间不合理、选药不当，无诊断用药，未注明单次剂量及用药部位，医师未签字等方面。具体详情见表 3。

4、不合格处方情况

表 3 不合格处方统计构成比

项目	处方张数（张）	占不合格处方百分比（%）	占调查处方百分比（%）
诊断与用药不符	69	47.9	3.8
用药时间不合理	6	4.2	0.3
用法用量与说明书不符	9	6.3	0.5
给药途径不合理	6	4.2	0.3

给药次数不合理	13	9	0.7
无诊断用药	8	5.5	0.5
未注明单次剂量 及用药部位	32	22.2	1.8
新生儿未注明日， 月龄	1	0.7	0.1
合计	144	100.0	8

三、结果分析

1、从此次调查结果可以看出，第四季度我院公费药品所占比例远高于自费药品。这可能与 2011 年 7 月 1 日起施行新的《北京市基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》有关。调查的处方平均金额为 684.2 元。处方金额多集中在 100~500 元和 500~1000 元，分别占调查处方的 30.3% 和 34.7%，其中单张金额 >5000 元的仅有 11 张，单张金额超过万元的处方有 1 张，最高单张处方金额为 11722.04 元。单张处方金额与处方平均金额大幅度下降，这与我院医务科对大处方坚决制止的政策与措施，以及近期“优化药占比”等措施有很大关系。

2、我院门诊用药仍以口服剂型为主，占 76.1%；单张处方剂数也主要以单品种为主，占 57.2%，单张处方平均品种数为 1.64 种，且无单张超出 5 剂的处方，符合《处方管理办法》

的规定。分析原因，我院为传染病专科医院尤以治疗肝炎为主，目前病毒性肝炎最主要的治疗方法是抗病毒的治疗，其中主要手段是口服一或二种核苷类抗病毒药物。

3、所调查处方中，抗菌药物处方为 180 张，仅占西药调查处方的 10%。符合我国卫生部 2010 年 11 月施行的《全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》中规定门诊抗菌药物使用率不得高于 20% 的标准。

4、不合格处方具体情况

(1) 用法用量与说明书不符

此次调查中我院处方存在用法用量与说明书不符现象。主要包括：给药次数不合理、超剂量给药，未注明单次剂量及用药部位等。根据《处方管理办法》规定，药品用法用量应当按照药品说明书规定的常规用法用量使用，特殊情况需要超剂量使用时，应当注明原因并再次签名。典型实例见表 4。

表 4 处方用法用量与说明书不符典型实例

药品名称	处方用法用量	说明书规定用法用量	不合格原因
硝呋太尔制霉菌素阴道用软胶囊	单次用量无	一日一次，一次一粒	未注明单次剂量
恩替卡韦片	每日 1 次，每次两片	每日一次，每次一片	超剂量用药，未注明原因
苯磺酸氨氯地平片	早晚饭后 30 分钟服用	每日 1 次，最大量 10mg	给药次数不合理
精蛋白生物合成人胰岛素注射液	单次剂量：一次 1 支	每日每公斤体重 0.3-1.0 国际单位之间	给药剂量不当
托拉塞米片	每日两次	每日一次	给药次数不合理
聚乙二醇干扰素 α-2b 注射液	每日一次	每周一次	给药次数不合理

(2) 诊断与用药不符

根据处方管理办法规定,药师应对临床诊断与用药的符合性进行审查。此次调查中发现我院门诊处方诊断与用药存在不符现象。如:

① 诊断为“慢性乙肝”;处方开具“酚麻美敏片”;

② 诊断为“阴道炎”;处方开具“替比夫定片”;

③ 诊断为“慢性乙型肝炎,肝硬化”;处方开具“瑞巴派特片”;

④ 诊断为“慢性乙型肝炎”;处方开具“瑞舒伐他汀钙片”;

⑤ 诊断为“上感”;处方开具“头孢呋辛酯片”;

⑥ 诊断为“慢性乙型病毒性肝炎”;处方开具“氯雷他定片”;

⑦ 诊断为“上感”;处方开具“左卡尼丁注射液”;

⑧ 诊断为“妊娠合并溴抗阳性”;处方开具“替比夫定片”

⑨ 诊断为“慢性乙型肝炎”;处方开具“雷贝拉唑钠肠溶片”;

⑩ 在所调查的妇产科处方中,多张处方中临床诊断均为“产科检查”、“产前检查”、“早孕”等。建议产科医师在开具处方中应将诊断

进一步明确,与处方用药相符合。

(3) 给药途径不适宜

①精蛋白锌重组人胰岛素注射液;处方用法:IM;说明书要求用法sc(皮下)

②:聚乙二醇干扰素 a-2b 注射液;处方用法:im;说明书用法:sc

(4) 给药时间不合理

①辛伐他汀片;处方用法:早饭后 30 分钟服用;说明书用法:晚间服用。

②缬沙坦胶囊;处方用法:早饭后 30 分钟服用;说明书用法:早饭前或进餐时

(5) 无诊断用药

①诊断:孕检;用药:替比夫定片

②诊断:早孕;用药:头孢呋辛酯片

(6) 另外,调查中还发现未写患者年龄等现象。《处方管理办法》规定患者年龄应当填写实足年龄,新生儿、婴幼儿不能写 0 岁,应当写日、月龄,必要时注明体重。

处方用药不合理,不仅影响到医院医疗服务质量的提高,而且威胁着患者的用药安全,希望门诊医师在开具处方时应认真核对处方各项,严格遵守《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范(试行)》的相关规定,遵照药品说明书规定的用法用量使用,提高我院处方质量,保证患者用药安全。

我院病房药房口服药医嘱干预分析及研究

药学中心 邱新野 王瑞君 张琳

据资料显示,不合理用药使全球约 1/3 的患者死亡,我国每年死于药品不良反应的患者近 20 万,其中不合理用药占总病例数的 5%~17%^[1]。卫生部于 2007 年 5 月 1 日颁布的《处方管理办法》明确指出:处方包括病区用药医嘱单,医院应建立处方点评制度;2010 年 2 月 10 日正式印发了《医院处方点评管理规范(试行)》,对处方点评作出具体规定,我院根

据《办法》和《规范》要求,对住院药房的口服药进行医嘱审核及干预,,以促进我院合理用药水平的提高,从而保障患者的用药安全。

1、资料与方法

通过我院 HIS 系统,选取 2013 年 9 月、10 月、11 月的口服药医嘱,并对医嘱进行实时审核。主要依据《中华人民共和国药典》(2010 年版),药品说明书,WHO、中华医学会

以及中华中医药学会等专业委员会制订的用药指南和诊治标准,各种高等医药院校教科书以及药理学、药物治疗学、药物经济学的理论依据,循证医学的证据,达成专家共识的各项合理用药评价指标,国家制定的各项药物使用管理规范等^[2]对病区用药医嘱进行审核。医嘱点评的结果分为合理与不合理。不合理医嘱包括用法用量不合理、重复用药与医嘱重复及配伍禁忌。对不合理医嘱进行登记,包括病区、姓名、医嘱情况、不合理依据、及干预情况。

同时通过电话反馈与主诊医生沟通,指出不合理的原因,并提出更改建议,记录医生的反馈意见。每月汇报沟通后仍不修改的医嘱。

2、结果

2.1 医嘱审核结果

2013 年 9 月、10 月、11 月共审核医嘱 227504 条医嘱,其中不合理医嘱 247 条,占全部医嘱的 0.109%。成功干预医嘱共 137 条,成功率为 55.47% (见表 1)。从图表中可看出,不合理医嘱条数是逐步降低的。

表 1 不合理医嘱及干预情况

时间	审查医嘱数	不合理医嘱数	不合理医嘱比例	干预成功数	干预成功比例
2013 年 9 月	79046	128	0.162%	85	66.4%
2013 年 10 月	73768	64	0.087%	28	43.8%
2013 年 11 月	74690	55	0.074%	24	43.6%
合计	227504	247	0.109%	137	55.47%

2.2 不合理医嘱分类及分布

对 247 条不合理医嘱进行分类,大体可分为用法用量不合理、重复用药与医嘱重复及配伍禁忌 (见表 2)。出现用药不合理的科室共

23 个,其中泌尿中心的不合理医嘱最多,不合理医嘱主要集中在降压药物及制酸剂与其他药物的联合使用方面 (见表 3)。

表 2 不合理医嘱分类

分类	不合理医嘱数	占不合理医嘱比例 (%)
用法、用量不合理	84	34.01
重复用药与医嘱重复	78	31.58
配伍禁忌	85	34.41

表 3 不合理医嘱分布

病区	不合理医嘱数	占不合理医嘱比例
泌尿中心	62	25.1%
中毒肝病科	6	2.43%
人工肝中心	27	10.9%
中西医结合科	17	6.88%
介入二科	3	1.21%
感染三科	14	5.67%
消化一科	18	7.29%
消化二科	3	1.21%

重症肝病科	13	5.26%
内分泌科	10	4.05%
介入一科	15	6.07%
重肝 ICU	2	0.81%
五官科	3	1.21%
产科	2	0.81%
肿瘤生物科	2	0.81%
国际医疗部	3	1.21%
感染一科	8	3.24%
外一科	14	5.67%
妇科	2	0.81%
外二科	9	3.64%
感染二科	6	2.43%
外科 ICU	2	0.81%
免疫科	6	2.43%

3、讨论

通过本次研究的数据可知，依托HIS系统对住院患者的口服药长期医嘱进行实时审核并干预，明显的降低了我院不合格或不合理的医嘱数量。但是10月、11月干预成功率没有明显的提高，其主要原因是由于前一个月累计下来的不合格或不合理医嘱，医生并没有更改且没有给出合理的解释，这是使得干预成功率没有明显的提高的最主要原因。同时我们还可以通过对科室不合理或不合格医嘱的情况分析，重点审核医嘱不合理数量较多的科室，对重点科室重点药物进行更仔细的审核，更好的实现安全用药。

3.1用法、用量不合理

ICU插管患者，医生给予硝苯地平控释片30mg，QD，医嘱备注“研碎，入胃管”。后与医生沟通，告知控释剂型研碎后无法达到恒速释放，起不到控释的效果，建议改用硝苯地平片入胃管使用，医生接受药师的建议，将硝苯地平控释片改为硝苯地平片。ICU的患者重点是鼻饲患者服用缓释制剂的问题，药师实行医嘱的实施审核，对ICU保证患者正确使用缓释制剂具有重要意义^[3]。药物治疗的疗程问

题，同样是药师要注意审核的。患者服用阿莫西林、克拉霉素、奥美拉唑三联疗法治疗幽门螺杆菌感染，药师通过对该患者入院以来用药情况的追踪分析发现，该患者使用阿莫西林、克拉霉素的疗程已超过20天，这种药物的使用方法大大超出了指南推荐的治疗幽门螺杆菌的三联疗法的疗程，与医生沟通后，医生停用抗菌药物。部分胰岛素依赖型糖尿病患者，在使用胰岛素的同时，需要加用其他降糖药物。例如：患者在使用胰岛素之后，午餐后血糖仍控制的不理想，医生给患者加用阿卡波糖，QD。药师在审核医嘱时，将其归为用法错误一项。与医生沟通之后，了解患者病情，药师建议医生在医嘱后加备注。多潘立酮及二甲硅油同样有这种情况发生，患者自觉只在一餐或两餐后有腹胀不适的感觉，所以医生医嘱为QD或BID，同样建议医生在医嘱后加备注。

3.2重复用药与医嘱重复

由于我院长期医嘱为提前一天传送并登记，所以，医生在当天查房之后对长期医嘱进行更改时，往往忘记将前一天传的医嘱删除，这是造成我院口服药长期医嘱重复的主要原因。另外，我院泌尿中心部分高血压患者，联

用两种或三种同类降压药物，如：硝苯地平控释片（拜新同）与苯磺酸氨氯地平（洛活喜）合用，两种药品同为钙通道阻滞剂，联用为不合理。更有患者用到三种钙通道阻滞剂联用。这种重复用药即不符合客观的临床治疗方法，也没有指南或专家共识的支持，这样，即是造成医疗资源的无形的浪费，也无法保障患者用药安全。同样的例子还包括：硝苯地平控释片与非洛地平片同时服用；西替利嗪片与左西替利嗪片重复使用；维生素C片与维生素C钠重复使用；以及恩替卡韦与恩替卡韦分散片重复使用。这种重复的用药是我们药师要重点审核的情况，既是为了患者的生命安全，达到更好的治疗效果，也是为了节约医疗成本。

3.3 联合用药不合理

联合用药无论对医生还是药师而言，都是要引起重视的部分，因为药物间的相互作用轻则影响药物的疗效，重则可能会增加药物的不良反应，影响患者的生命安全。我院肝移植患者大多数使用他克莫司进行免疫抑制治疗。他克莫司主要在肝脏经细胞色素P4503A4酶代谢，所以，患者在服用其他的影响细胞色素P450 3A4酶代谢的药物时，就有可能影响他克莫司的血药浓度，达不到治疗的效果。例如：硝苯地平是细胞色素P450 3A4 酶系统抑制剂，患者服用硝苯地平控释片的同时服用他克莫司，由于前者的作用可能会影响他克莫司的代谢，使他克莫司的血药浓度增加，毒性增强。与医生沟通之后，建议医生定期检测他克莫司的血药浓度，根据血药浓度调整他克莫司的用量。同时碳酸氢钠和氧化镁等制酸剂也可以影响他克莫司的吸收，所以我们在审查医嘱时也会建议医生定期监测患者他克莫司的血药浓度。另有一位患者，医生怀疑真菌和结核菌同

时感染，所以给予患者氟康唑与利福平同时服用，由于利福平为细胞色素P450 3A4的诱导剂，氟康唑经细胞色素P450 3A4代谢，所以两者联用时氟康唑C_{max}下降20%，AUC下降25%，我们与医生沟通后建议医生调整氟康唑的用量，这样才能更好地达到治疗效果。肝药酶是药物相互作用的难点，也是医生常忽略的地方，作为药师，我们要利用我们自身的专业知识，把我们的作用发挥的更大，为医生和患者提供更专业药学服务。我院长期透析的患者，会用碳酸氢钠调节PH，用碳酸钙调节钙、磷平衡。但是，长期服用碳酸氢钠的患者在摄入大量的钙元素后，会增加出现“乳碱综合征”，即高钙血症、碱中毒及不同程度的肾功能损害的风险。我们会提醒医生注意观察患者的状况，避免患者出现类似的症状。铝碳酸镁和盖胃平作为临床常用的中和胃酸，保护胃粘膜的药物，在临床各个科室普遍被应用，但是，两者都含有镁元素，有些药物会因此影响其被吸收。例如，熊去氧胆酸、瑞舒伐他汀钙剂及左甲状腺素钠都会受到铝碳酸镁和盖胃平的影响，影响其被吸收。我们会建议医生把两种药物间隔两小时服用，以达到更好的治疗效果。

药品在临床使用过程中常出现的问题，需要药师团队坚持不懈的进行临床干预，促进合理用药，因此，药学服务需要从细节做起，才能保证临床安全用药^[4]。但是，临床药师也不能仅凭药品说明书闭门造车，要在了解药品说明书的同时，不断深入临床学习相关的药物治疗经验，了解各类疾病的药物治疗特点。参加临床药学相关学术会议和培训，提高自身对药物合理应用的理解，保障临床用药的安全、经济、有效。

药物与临床

新型免疫抑制剂芬戈莫德的研究进展

郑明克, 肖鹤

芬戈莫德(fingolimod, FTY720, 图1) 是冬虫夏草中提取的有效成分多球壳菌素(myriocin, ISP-1)去除手性中心、改变侧链而合成的新型免疫抑制剂。2010 年9 月美国FDA 批准其作为第1 种口服药用于治疗多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)。芬戈莫德主要作用是将血液循环中的淋巴细胞阻断在淋巴结等次级淋巴器官, 从而导致血液

中淋巴细胞减少。与最常用的两种免疫抑制剂环孢素A 和他克莫司(FK506) 相比, 芬戈莫德具有较小的副作用和细胞毒性, 停药后淋巴细胞水平即可得以恢复。针对芬戈莫德这种独特的免疫抑制功能, 近年来, 已将该药用于自身免疫病、器官移植等免疫相关疾病的治疗研究。本文对芬戈莫德的免疫抑制作用及其在相关疾病治疗方面的研究进展做简要综述。

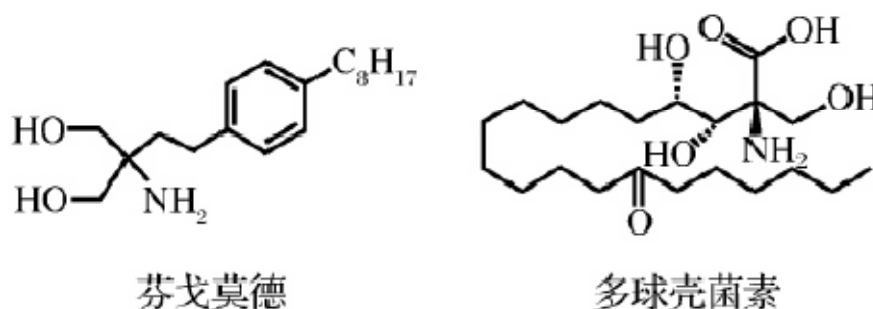


图1 芬戈莫德和多球壳菌素的化学结构

1 FTY720 的免疫抑制机制

1.1 对淋巴细胞迁移的影响

鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine 1-phosphate, S1P) 是一种多效的脂类传导介质, 主要作用于细胞膜表面的5 种G 蛋白偶联受体S1P1~S1P5。S1P 对心血管系统、天然免疫以及适应性免疫系统和神经系统等多种细胞的增殖、移动、黏附、细胞骨架重排和炎症的发生等具有调节作用。其中S1P1 在淋巴细胞的迁移过程中起主要作用, 其他4 种受体起辅助作用。在血液和淋巴液中的S1P 含量丰富, 但是在组织液中的含量很低, 这就造成了在组织和血液淋巴液之间产生了一个S1P 梯度, 这种S1P 梯度导致了T、B 淋巴细胞、树突状细

胞(DC 细胞) 和自然杀伤细胞(NK 细胞) 等的迁移。其主要原理是: 在血液循环中由于S1P 的浓度较高, 淋巴细胞表面的S1P1 受体内化, 细胞失去趋向高浓度S1P 的能力; 当淋巴细胞进入淋巴器官时, 这里的S1P 浓度比较低, 淋巴细胞表面的S1P1 会逐渐恢复, 淋巴细胞重新恢复了趋向高浓度S1P 的能力, 从而使淋巴细胞流出淋巴器官进入血液。芬戈莫德P 是S1P 的结构类似物, 在纳摩尔水平就能够作用于除S1P2 外的其他4 种S1P 受体。芬戈莫德进入体内可被鞘氨醇激酶2(sphingosine kinaes 2, SphK2) 迅速磷酸化成芬戈莫德P, 芬戈莫德P 能够诱导淋巴细胞表面的S1P1 持续内化, 进而通过泛素E3 连接酶(WWP2) 依

赖的多聚泛素化降解S1P1,导致淋巴细胞不再对S1P 梯度产生反应,从而被阻断在次级淋巴器官内。

1.2 对不同亚群T 淋巴细胞的影响

芬戈莫德对B 细胞不同亚群的影响未见报道,但是对T 淋巴细胞不同亚群的影响有较大差别。芬戈莫德能够抑制幼稚T 细胞和中央记忆T 细胞流出淋巴结,但是对效应记忆T 细胞没有影响。研究表明,芬戈莫德还能够上调调节性T 细胞的数目并增强其功能,同时抑制促炎性Th1 细胞的分化,从而在提高自体耐受、抑制自身免疫病及器官移植排斥方面起关键作用。此外,芬戈莫德还能够下调血中促炎性因子TNF- α 和IL-6 的浓度。

Th 17 细胞近年来被证实在多种人自身免疫性疾病模型中发挥重要作用。MS 患者的外周血和脑脊液中均发现Th17 细胞的含量相当丰富。研究表明,随着MS 的病情进展,Th17 杀伤神经元的能力也随之增强,而经芬戈莫德治疗后的MS 患者体内,Th 17 细胞几乎检测不到,这些结果提示,芬戈莫德能够通过作用于Th17 细胞而减轻MS 患者的病情。

1.3 对天然免疫细胞的作用

1.3.1 树突状细胞芬

戈莫德在DC 细胞的迁移和功能方面也发挥重要作用。最新的研究表明,在腹腔注射3.5mg/kg 芬戈莫德的C57BL/10 小鼠体内,芬戈莫德能够抑制DC 细胞从血液进入次级淋巴器官,在短期内提高血液中DC 细胞的数量,导致淋巴结和脾脏中DC 细胞的数量减少。芬戈莫德对DC 细胞的这种迁移调节与细胞表面重要的黏附分子CCR7 的表达下调有关。芬戈莫德能通过这种方式影响DC 细胞和T 细胞之间相互作用。同时,在1mg/L 脂多糖诱导的小鼠骨髓衍生DC 细胞模型中,500 nmol/L 的芬戈莫德与分离的DC 细胞共培养能够明显改变DC 细胞的形态、大小和表面分子标志物,并伴随其分泌促炎因子(如IL-6、TNF- α 、IL-12 和MCP-1 等)的能力下降。

1.3.2 巨噬细胞

芬戈莫德能够调节巨噬细胞的分化,并作用于巨噬细胞表面的S1P3 来减少巨噬细胞的募集,抑制炎症的产生。在硫酸质诱导的小鼠腹膜炎模型中,口服1.25 mg/(kg·d) 的芬戈莫德能显著减少M1 型和M2 型巨噬细胞向腹腔内募集,并且能够抑制凝血酶通过血管平滑肌的S1P3产生MCP-1。在低密度脂蛋白受体缺失的小鼠动脉粥样硬化模型中,腹腔注射0.4mg/(kg·d) 的芬戈莫德能够抑制IL-6 的产生,从而抑制M1 型巨噬细胞活化,同时有利于IL-4 诱导的抗炎反应的M2 型巨噬细胞的活化增殖。

1.3.2 自然杀伤细胞

芬戈莫德可以通过作用于NK 细胞影响炎症的发生。NK 细胞在体内的迁移受S1P1 和S1P5 共同调节。在S1P5 敲除的小鼠体内,NK 细胞聚集在骨髓和淋巴结,血液、脾和肺中NK 细胞缺失;而S1P1 敲除小鼠淋巴结中NK细胞聚集减少,并且NK 细胞的成熟伴随着S1P5 表达量的升高。按CD56 的表达量可将NK 细胞分为CD56bright和CD56dim两类。通过对芬戈莫德治疗MS的II期和III期临床试验患者的外周血研究发现,患者外周血中NK 细胞的总数基本不变,但是CD56brightNK 细胞的数量减少,而且CD56bright NK 细胞表面S1P1 的表达量高于S1P5。外周循环中超过90%的NK 细胞是CD56dimCD16 + NK 细胞,但在炎性部位主要是CD56bright CD16-NK 细胞,这些NK 细胞能够和单核细胞一起形成促炎性环境。

1.3.4 自然杀伤T细胞

芬戈莫德对NKT 细胞的影响主要表现在抑制其产生但并不影响其在体内的分布。与一般的T 淋巴细胞相似,NKT 细胞也表达S1P1 受体,并且NKT 细胞从胸腺迁移至外周血也需要S1P1 受体,但是研究发现,野生型C57/BL6 小鼠腹腔注射1mg/kg 芬戈莫德后并不影响其体内NKT 细胞的分布。分离NKT 细胞与1mg/L 的芬戈莫德-P 体外培养证实,芬戈莫德能够

作用于NKT 细胞表面的S1P1 而抑制IL-4、IFN- γ 、IL-10 和IL-13 等产生；当NKT 细胞中T 细胞受体活化时，芬戈莫德能够抑制T-bet 和GATA-3 的产生，从而在抑制Th1 细胞同时促进Th2 细胞的分化。

总之，芬戈莫德的免疫抑制和免疫调控主要是通过影响免疫细胞的分化、迁移和炎症因子的产生，在体内形成免疫抑制和免疫耐受的环境，从而在MS和器官移植等方面发挥治疗作用。

2 芬戈莫德与相关疾病的治疗

芬戈莫德是第1 种被美国FDA 和欧盟批准用于治疗MS 的一线口服药物。与其他免疫抑制剂使用方式相比，芬戈莫德口服使用具有简单、方便等优点，并且III期临床试验证实，芬戈莫德比INF- β 1a 在治疗MS 方面有更好的疗效。此外，芬戈莫德还对多种疾病发挥治疗作用。

2.1 自身免疫病

最近研究表明，除MS 外，芬戈莫德对其他一些自身免疫性疾病也具有潜在的治疗作用。芬戈莫德可以通过减少血液中淋巴细胞的数量，抑制炎症细胞的浸润，降低相关炎症因子的分泌水平，从而阻止或者抑制自身免疫病的发生。如在小鼠前列腺炎模型中，灌胃给予芬戈莫德1mg/(kg·d) 能够有效抑制前列腺中以单核细胞为主(80%) 的炎症细胞浸润，减少前列腺组织的炎症损伤。在昆布多糖诱导SKG 小鼠的风湿性关节炎模型中，同样剂量的芬戈莫德能够阻断CD4+T 细胞流出胸腺，并且减少滑液纤维细胞分泌IL-6 和TNF- α ，同时提高Th2 型免疫反应，抑制风湿性关节炎的发生。在161 ~180 多肽链和百日咳毒素诱导的小鼠葡萄膜炎模型中，同样剂量的芬戈莫德可以减少外周血中T 淋巴细胞的水平，减少眼部炎症细胞的浸润，同时芬戈莫德并不阻止调节性T 淋巴细胞在眼部的聚集，这有助于在眼部形成一个免疫抑制的环境。

2.2 移植物抗宿主病

许多实体器官移植实验证实，芬戈莫德可有效抑制移植排斥反应的发生，芬戈莫德对移植物抗宿主病(GVHD) 的治疗主要是作用于DC 细胞和T 淋巴细胞。研究发现，在受到非致死剂量照射的小鼠GVHD 模型中，灌胃给予芬戈莫德3.0mg/(kg·d)能够显著减少脾脏中DC 细胞的数量，同时降低发病早期脾脏中DC 细胞、CD4+ 和CD8+ T 细胞的聚集，从而抑制GVHD 的发生。研究发现，芬戈莫德可以促进造血干细胞进入受者的骨髓，同时抑制其血液中成熟T 细胞的产生，以及CD4+ 和CD8+ T细胞流出胸腺。

2.3 肿瘤

近年来的研究表明，芬戈莫德能够抑制多种肿瘤细胞的生长。Tonelli 等研究发现，芬戈莫德50 μ mol/L 可以抑制人乳腺癌MCF-7 细胞和雄激素非依赖性前列腺癌LNlap-AI 细胞的胞膜表面SphK1 的活性，从而抑制这两种癌细胞的生长。在移植肝肿瘤细胞系的Buff10 大鼠模型中，实施肝肿瘤切除手术前后，下腔静脉注射芬戈莫德2 mg/(kg·d)能够明显降低肝组织中CXCL10、VEGF、CXCR3 和CXCR4 的表达，减少外周血和骨髓中血管内皮祖细胞的数量，有助于抑制血管内皮祖细胞和肝部缺血再灌注损伤导致的肿瘤细胞生长转移及肿瘤血管的生成。腹腔注射10 mg/kg 的芬戈莫德还可迅速激活大鼠脑肿瘤干细胞的ERK-MAP 激酶的活性，导致脑肿瘤干细胞的凋亡。芬戈莫德对各种肿瘤治疗的研究正在不断取得新的进展。另外，芬戈莫德在动脉粥样硬化，缺血再灌注损伤等方面也具有潜在的治疗作用。

3 芬戈莫德的副作用及解决方法

随着芬戈莫德临床应用，其副作用也逐渐显现出来。芬戈莫德能够作用于心肌的S1P3，造成心动过缓、房室传导阻滞；芬戈莫德还可能增加机体的感染发生率，导致血中转氨酶和胆红素的水平升高等；灌胃给予芬戈莫德0.5mg/kg 能够导致WT 小鼠肺血管S1P1 的降解，使小鼠肺血管通透性增高，造成肺功能的

损害。另外,在某些GVHD模型中,芬戈莫德并没有产生预期的效果,不能彻底阻止GVHD的发生。为克服副作用、改善临床疗效,研究者在用法、药物化学、结构和剂型方面进行了改进和探索。

3.1 联合用药

研究表明,在小鼠GVHD模型中,灌胃芬戈莫德 $3.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 和静脉注射 3.5×10^6 调节性T细胞联合使用可以降低CD4⁺T和CD8⁺T细胞的增殖能力,与单独使用芬戈莫德相比,小鼠的生存率延长75%。抗CD40L的单克隆抗体能够阻断CD40L:CD40共刺激途径, $3.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 的芬戈莫德和每周3次、 $400\mu\text{g}$ /次的抗CD40L单抗联合使用,可以产生极其稳定、长效的移植物与宿主的嵌合体。另外,西

罗莫司(silrolimus, Rapamycin)可以阻断T细胞的增殖,西罗莫司与芬戈莫德联合使用可能会发挥更好的免疫抑制功能,但还有待实验研究证实。

3.2 新的衍生物

芬戈莫德的新衍生物主要是通过对侧链或者手性的改造得到的。目前对芬戈莫德衍生物研究成功的例子尚少,但已逐渐成为芬戈莫德新的应用研究趋势。(S)-芬戈莫德烯基磷酸酯(图2)是目前唯一一种药效强于芬戈莫德的衍生物,Western印迹法证实,体外 10nmol/L 的(S)-芬戈莫德烯基磷酸酯比同浓度的芬戈莫德更有效降低LNCaP-AI和MCF-7细胞膜表面SphK1的表达水平,而SphK1在阻止癌细胞的凋亡中起重要的作用。

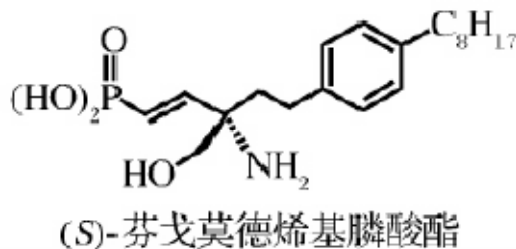


图2 (S)-芬戈莫德烯基磷酸酯的化学结构

3.2 新剂型研究

由于芬戈莫德口服会造成机体免疫抑制,其局部应用研究正在开展。呼吸道内的DC细胞在过敏性哮喘的病理过程起重要作用, $0.25\mu\text{g}$ 的芬戈莫德制备成吸入剂应用于小鼠哮喘模型,可以抑制肺部DC细胞向纵隔淋巴结的迁移,阻断DC细胞向T细胞呈递抗原,是一种有效治疗哮喘的新方法。另外,将芬戈莫德制成0.5%的滴眼药局部使用,可以有效延长眼角膜移植物的平均生存时间,同时并不减少外周血中CD4⁺T细胞的水平,使炎性细胞向移植体内的浸润得到有效抑制。

4 结语

芬戈莫德是一种与传统免疫抑制剂作用

机制不同的新药,它主要作用于细胞表面的S1P受体,将淋巴细胞阻断于次级淋巴器官,造成外周血淋巴细胞数量的减少,目前临床上用于MS的治疗。

芬戈莫德目前存在的问题有:①专一性不够强,除作用于淋巴细胞外,芬戈莫德能够作用于S1P1、S1P3、S1P4和S1P5,可能对心肺造成损害;②芬戈莫德不能将所有的CD4⁺和CD8⁺T细胞阻断于次级淋巴器官,这些“残留”的细胞仍会造成缓慢的自身免疫病和移植排斥反应。随着芬戈莫德在联合用药、新的衍生物及新剂型等方面的研究,其在抑制移植排斥及自身免疫病方面将有更好的应用前景。

(摘自《国际药学研究杂志》2013年第40卷1期)