

慢性肝病的合理用药

丁强 夏雨佳 田德安

慢性肝病涉及范围广，常见的类型有病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪性肝病、药物性肝病、自身免疫性肝病、先天遗传代谢性肝病等。其病程迁延，病情复杂，用药繁杂，难以治愈，因此现将慢性肝病合理用药综述如下。

1 肝脏生理功能和慢性肝病

肝脏的生理功能包括代谢合成功能、解毒功能、胆汁生成和排泄、免疫防御功能等。慢性肝病多由病毒、酒精、药物，以及不明原因等引起，常伴有肝区疼痛、腹胀、食欲减退、乏力、黄疸、腹水等症状，临床上慢性肝病一般呈慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌的发展趋势，由于其病程长，临床表现纷繁复杂，因此，目前关于慢性肝病尚无统一的诊治方案。

2 慢性肝病常用药物种类

慢性肝病时需要或常用药物有护肝药物、抗病毒药物、抗菌药物、解热镇痛药物、镇静剂、利尿剂、免疫抑制剂等。

2.1 护肝药物

由于大多数护肝药物都是经肝脏代谢，过度使用护肝药物不仅增加肝脏负担，而且由于药物本身、药物混合后的不可预测化学反应以及因个体的遗传背景差异等都有可能诱发肝损害。同时慢性肝病患者本身已存在肝功能障碍，对药物代谢会产生一定的影响，故对此类患者更应认真评估并合理选用护肝药物。护肝药物选用的原则：护肝药物仅起到辅助治疗作用，仍应强调病因治疗；多用于慢性肝病病情稳定时，肝脏炎症活动较轻时慎用护肝药；根据病情选择药物及用药方法，以不超过2~3种为宜，重复用药往往会

加重肝脏负担；疗程视病情而定，一般2~3个月；忌频繁换药，不规则治疗。以下具体介绍护肝药物：

1)熊去氧胆酸(UDCA)主要用于胆汁淤积性肝病和慢性肝病伴肝内胆汁淤积。荟萃分析结果显示，UDCA的应用可显著降低原发性胆汁性肝硬化患者血清ALT、AST和GGT水平，但不能改善疲乏症状，对患者的生存、肝组织学变化和胆管癌的预防均无益处。目前UDCA治疗原发性胆汁性肝硬化的推荐剂量为13~15 mg/kg。同时研究显示UDCA可有效改善非酒精性脂肪性肝炎患者的肝功能。

2)乙酰半胱氨酸(NAC)：为还原性谷胱甘肽的前体，能提高细胞内谷胱甘肽生物合成，属体内氧自由基清除剂，可作为对乙酰氨基酚(APAP)过量的高效解毒剂。Smilkstein等分析了NAC作为一种解毒剂对2540例APAP中毒患者的治疗作用，结果显示，过量服用APAP 6h内开始使用NAC治疗无一例死亡。8h内使用，不论APAP的最初浓度如何，NAC均可给予保护，若时间延误则疗效降低。一项随机临床试验对NAC在抗结核药物所诱导的肝损害中的作用进行了研究，研究显示NAC治疗组ALT、AST水平相对于对照组明显下降，故其可预防抗结核药物所引起的肝损伤。

3)S-腺苷蛋氨酸：适用于伴有黄疸的肝损害，S-腺苷蛋氨酸可改善肝病患者皮肤瘙痒等主观不适症状，降低胆红素水平，同时有研究表明S-腺苷蛋氨酸通过转甲基反应促使胆汁酸经硫酸化的途径转化，改善胆汁酸代谢系统的解毒功能，还可以防止雌激

素引起的胆汁淤积的作用，缓解瘙痒，降低谷丙转氨酶和血清总胆汁酸，其疗效与使用药物的剂量和持续时间有关。

4)多烯磷脂酰胆碱：从大豆中提取的一种高度浓缩的磷脂，其化学成分与内源性磷脂类似。荟萃分析结果显示，多烯磷脂酰胆碱用于治疗酒精性肝病和脂肪肝是安全的，可提高治疗有效率，改善患者临床症状和体征；同时，具有降低早期病死率的趋势，不良反应少见。

5)还原型谷胱甘肽：能够与含巯基毒物结合而解毒，并有抗自由基氧化作用而保护肝细胞膜。目前研究结果显示，还原型谷胱甘肽用于病毒性肝炎和中毒性肝炎安全有效，尚无导致肝损害的报道。

6)硫普罗宁：新型还原性药物，能够与含巯基毒物结合而解毒，并有抗自由基作用而保护肝细胞膜，对急性肝细胞损害和放疗引起的白细胞下降有较好的防治作用，严重肝肾功能不全、上消化道出血、顽固性腹水、严重糖尿病、儿童、孕妇禁用，目前对小鼠的研究显示高脂肪饮食导致的非酒精性脂肪性肝炎有保护作用。

7)水飞蓟素：为植物水飞蓟的种子中提取的色满酮化合物，对细胞膜及细胞代谢有稳定作用。在非酒精性脂肪肝患者中可抑制血清ALT、AST升高，同时有促进胆汁分泌、降低血清总胆固醇的作用。荟萃分析结果显示，水飞蓟素组酒精性肝病患者的病死率明显低于对照组，肝病相关的病死率也低于对照组。

2.2 抗病毒药物

抗病毒药物使用的目的：最大限度地长期抑制或消除病毒，减轻细胞炎症坏死及肝纤维化，延缓疾病进展，减少和防止肝脏失代偿、肝硬化及其并发症的发生，从而改善生活质量，延长存活时间。然而，抗病毒药物的不合理使用常常导致耐药的发生。选药

原则：根据指南及权威报告规范选药；注意病人的个体差异。2004年美国肝病学会指南(AASLD)推荐：由于长期使用拉米夫定和替比夫定会导致高耐药率的发生，不推荐优先考虑，除非短期使用。推荐将聚乙二醇干扰素、恩替卡韦和替诺福韦作为一线抗病毒药物。2012年EASL指南推荐：恩替卡韦和替诺福韦由于其是强效病毒抑制剂，且对耐药突变具有高基因屏障，因此可用于一线抗病毒单药治疗方案。

临床上需综合考虑，慎重选用抗病毒药物，注意病人的个体差异：①年龄、性别、病程；②病毒含量、转氨酶水平、是否合并肝硬化、是否失代偿；③是否合并全身疾病；④初治还是复治等。以下将具体介绍常用的抗病毒药物：①干扰素：包括普通干扰素和聚乙二醇干扰素，优点：有限疗程、表面抗原清除率高、兼有抗纤维化和抗癌作用、无耐药性。缺点：副作用明显、需肌肉注射、抑制病毒复制能力弱、适应人群少、不可用于失代偿期肝硬化。②核苷类药物：拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦、替比夫定、替诺福韦等，优点：口服给药、副作用小且轻、抑制病毒能力强。缺点：耐药及其处理困难、治疗期限不能确定、不能彻底清除病毒、孕妇和胎儿安全问题不确定。

2.3 抗生素、抗真菌、抗结核药物

各种慢性肝脏疾病患者由于肝功能受到损害，机体防御功能低下，容易并发感染，并且可诱发上消化道出血、肝肾综合征、肝性脑病等的发生，使病情恶化，甚至导致患者的死亡。因此各种抗菌药物的使用已成为延长终末期肝病患者生命的重要手段，然而，抗生素、抗真菌药、抗结核药物也可导致肝损伤。抗菌药物的使用应注意如下事项：

1)考虑肝功能不全对抗菌药物药代动力学的影响，调整药物的剂量、剂型，避免选择肝损伤风险较高的抗菌药物，同时注意药

物间的相互作用。

2)应根据感染部位及病原菌类型,选用适宜的抗菌药物,除败血症外,一般不采用两种抗菌药物联合使用。

3)使用抗生素期间需要密切监控肝功能,如果出现肝功能异常,应及时调整治疗方案。

4)抗菌疗程根据临床情况而定,症状好转后,仍应延长疗程,以免感染复发。

5)青霉素、头孢他啶、亚胺培南等药物主要经肾脏排泄,使用时不需调整剂量。

6)头孢哌酮、头孢曲松、头孢孟多等药物经肝肾途径清除,而且易引起凝血功能障碍,应减量使用。

7)部分抗菌药物(包括氯霉素、氨苄西林酯化物、红霉素酯化物、两性霉素B、四环素类、磺胺药及酮康唑等)主要经肝或相当量经肝清除,肝功能减退时,药物清除及代谢减少且导致毒性反应发生,应避免应用。

8)当肝功能障碍合并结核病时,由于异烟肼、利福平等抗结核药物均有肝损害作用,因此应定期检查肝功能。

9)抗真菌药物:三唑类、两性霉素B均有一定的肝损伤发生率,但罕见发生重症肝炎。棘白菌素类中,卡泊芬净致肝酶异常率较高,米卡芬净和阿尼芬净相对少见。

2.4 解热镇痛药

解热镇痛药物品种繁多,分类复杂,所致肝损伤在全部药物性肝损伤总病例中占有一定的比例;因该类药物在肝脏中进行代谢,若已存在肝功能障碍,解热镇痛药的使用可能加重原有疾病。即使治疗剂量下,解热镇痛药仍可能导致患者出现轻度肝功能异常,但通常是可逆的。

1)慢性肝病肝功能障碍者应尽量避免使用解热镇痛药,若因感染发热等原因必需使用时,应注意以下几点:

(1)根据病情和药物特点选用不良反应少

的品种与制剂;

(2)根据病情不同选择合适的剂量;

(3)避免使用两种或多种解热镇痛药;

2)发生肝损害时的处理原则:①及时停用解热镇痛药,对症处理;②N-乙酰半胱氨酸(NAC)用于对乙酰氨基酚(APAP)过量的患者有特殊疗效,可解毒已形成的反应性代谢物,10h内给药可获最大的保护性效果;

③对于胆汁淤积明显者可使用熊去氧胆酸;

④仅转氨酶升高者联苯双酯效果较好。

2.5 镇静药物

镇静药使用目的:减轻或消除肝病患者的焦虑和躁动。然而对于慢性肝病患者,镇静药物不仅可直接抑制大脑和呼吸中枢,加重脑组织缺氧,而且可诱发肝性脑病。因此,慢性肝病患者使用镇静药物时应减少用药剂量,避免中枢神经系统蓄积或中毒。

2005年AASLD指南推荐,肝性脑病初期,尽量避免使用镇静剂。然而患者躁动往往促进颅内高压的发生,所以伴有III/IV度肝性脑病者应给予足够的镇痛和诱导镇静类药物。以下具体介绍几种相关镇静药物:

1)咪唑安定:属于水溶液苯二氮卓类药物,通过影响 γ -氨基丁酸与中枢神经系统GABA受体的亲和力,加强抑制性递质GABA的中枢抑制作用,达到镇静催眠的作用。肝功能损害可减慢咪唑安定及其活性代谢产物的清除,肝酶抑制剂也会改变其代谢,因此对于肝功能不良或使用肝酶抑制剂的病人应及时调整剂量。

2)丙泊酚:通过对中枢神经系统多种受体及离子通道的影响而发挥镇静作用。肝功能障碍对丙泊酚的药代动力学参数影响不明显,一般无需调整使用剂量。

3)东莨菪碱:属胆碱受体阻断药,能拮抗中枢神经的乙酰胆碱作用而对大脑皮质有明显抑制作用。

2.6 利尿剂

目前研究表明,利尿剂是中度腹水患者的主要治疗药物,但由于醛固酮、抗利尿激素灭活障碍、低蛋白血症、门脉高压、微血管通透性增高等原因,其使用(尤其是过度利尿)容易导致电解质紊乱,诱发肝性脑病。所以在腹水治疗过程中根据指南意见及患者个体情况选择合适的利尿药物,并适时调整药物剂量。

证据显示,肝硬化腹水患者肾钠潴留主要是由于近端和远端肾小管钠重吸收增加,而不是钠负荷滤出减少。因此,肝硬化腹水患者使用利尿剂应注意:

1)保钾利尿药——螺内酯为首选利尿剂:可拮抗患者的高醛固酮水平,而且不受肾小球滤过率下降的影响;

2)不宜长期使用排钾利尿药:低血钾可使神经元兴奋性增加,诱发肝性脑病;

3)不宜长期使用强效利尿药,或一次利尿过多,否则可导致有效循环血量减少,诱发肝昏迷。

2010年欧洲肝病学会 EASL 指南推荐意见:

1)首发的2级腹水患者应接受一种醛固酮拮抗剂治疗,例如单用螺内酯,起始 100 mg/d,如无应答,每7d逐步增加至最大剂量。醛固酮拮抗剂无应答的患者(定义为每周体重下降小于2kg,或出现高钾血症的患者),则应加用呋塞米,从40 mg/d逐步增加直至最大剂量160 mg/d,应经常行临床及生化检测,特别是治疗的第1个月。

2)复发的腹水患者应予以醛固酮拮抗剂+呋塞米联合治疗,如上所述,根据应答情况,相继增加药物剂量。

3)利尿剂治疗期间,推荐无水腫患者体重下降最大为0.5 kg/d,水腫患者为1 kg/d。

4)由于对利尿剂的个体敏感性差异很大,因此,利尿剂使用期间应定期监测血清肌酐、钠、钾,及时调整剂量或停用利尿剂。

5)长期治疗的目标是:以最低剂量的利尿剂维持患者在无腹水状态,因此,一旦腹水已基本解决,应尽可能减少利尿剂用量及随后终止其使用。

分级	定义	治疗
1级	仅通过超声检测到少量腹水	无需治疗
2级	可见明显对称性腹部膨隆的中量腹水	限钠和利尿
3级	可见显著腹部隆起的大量或严重腹水	腹腔穿刺大量放液,并限钠利尿(顽固性腹水除外)

2.7 免疫抑制剂

1)自身免疫性肝炎(AIH)患者首选免疫抑制剂治疗,糖皮质激素可单独用于治疗AIH,也可与硫唑嘌呤联合应用。然而,免疫抑制剂可在肝脏内经细胞色素P450等作用,代谢转化为一些毒性产物如自由基和氧基,造成肝细胞的损伤、坏死,目前已证明多种免疫抑制剂(硫唑嘌呤、环孢霉素、环磷酰胺、甲氨蝶呤等)有较明显的肝毒性,可引起淤胆性肝炎、肝窦周纤维化、静脉血管亚临床性损伤等。临床上应根据AIH患者病情合理使用免疫抑制剂。2010年AASLD推荐的AIH的治疗方案:泼尼松单一治疗初剂量为:第1周:60 mg/d;第2周:40 mg/d;第3、4周:30 mg/d;第5周以后:20 mg/d,一直维持治疗。诱导治疗初剂量,应根据病情而定,病情重者可按上述推荐剂量递减至维持量,病情轻者可选用中等剂量30 mg/d~40 mg/d,然后每周递减5 mg/d至10~15 mg/d维持剂量,适用于下列情况:①儿童;②年轻女性已妊娠或意欲妊娠者;③白细胞明显减少者;④恶性肿瘤者;⑤对硫唑嘌呤失耐受者。

糖皮质激素+硫唑嘌呤联合治疗适用于

于下列情况：①成年 AIH，无应用硫唑嘌呤禁忌证者，如白细胞减少，胆汁淤积等；②停经后妇女、肥胖或情绪不稳定者；③糖尿病、不稳定高血压、骨质疏松症、痤疮者。

在联合治疗中，泼尼松初剂量为单一治疗的半剂量，即 30 mg/d，然后每周递减，第 2 周 20mg/d，第 3、4 周为 15 mg/d。4 周后 10mg/d 维持治疗。硫唑嘌呤初剂量与维持剂量一致：50mg/d。严重肝功能障碍时使用糖皮质激素，应选用泼尼松龙和氢化可的松，避免使用泼尼松和可的松，因为泼尼松和可的松必须在肝脏代谢为泼尼松龙和氢化可的松才能起效。通常情况下，调整免疫抑制剂使用剂量或停药多可逆转免疫抑制剂所诱导的肝损害。

2) 原发性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis, PSC) 是慢性胆汁淤积性疾病，其特征为肝内外胆管炎症和纤维化，

进而导致多灶性胆管狭窄。大多数患者最终发展为肝硬化、门静脉高压和肝功能失代偿。目前尚无有效的治疗药物，肝移植为终末期 PSC 的惟一有效治疗手段。EASL 于 2009 年和 AASLD 于 2010 年发表了胆汁淤积性肝病和 PSC 的指南：目前的研究尚未证实糖皮质激素、其他免疫抑制剂及其他药物对 PSC 治疗有效。因此，AASLD 及 EASL 均不推荐将糖皮质激素和其他免疫抑制剂用于 PSC 患者，除非合并有重叠综合征。

3 展望

综上所述，临床上对慢性肝病的治疗取得了一定的成效，然而慢性肝病的疗效仍有待提升。随着慢性肝病患者的增加，我们迫切需要深入研究慢性肝病发病机制和加速新药的开发，从而对临床合理用药进一步规范，以便更好地提升慢性肝病临床治疗成效。(摘自《医学新知杂志》2013 年 23 卷第 5 期)。

欧盟建议限制可待因用于治疗儿童咳嗽和感冒

2015 年 3 月 12 日，欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 建议限制使用含可待因的药物治疗儿童咳嗽和感冒，因为这些药物有产生严重副作用包括呼吸问题的风险。

具体建议如下：

1. 可待因应禁用于 12 岁以下的儿童。这意味着不应在该患者人群中使用可待因。
2. 建议有呼吸问题的 12 岁至 18 岁的儿童和青少年中不要使用可待因治疗咳嗽和感冒。
3. 所有液体可待因制剂应防儿童开启容器，以免儿童误食。

可待因的效应由其在体内转化为吗啡所致。一些人将可待因转化为吗啡的速度高于正常水平，从而导致血液中吗啡水平较高。高水平吗啡会导致严重副作用，如呼吸困难

等。PRAC 认为，虽然吗啡可在所有年龄的患者中引起不良效应，但在 12 岁以下的儿童中，可待因转化为吗啡的方式多变且不可预测，使该人群存在发生该不良效应的特定风险。此外，已有呼吸问题的儿童可能更容易因可待因发生呼吸道病症。PRAC 还认为咳嗽和感冒通常为自限性疾病，且可待因治疗儿童咳嗽的有效证据有限。PRAC 进一步建议可待因还应禁止于已知将可待因转化为吗啡的速度高于正常水平的任何年龄人群（“超速代谢型”），同样也禁用于哺乳妇女，因为可待因可通过乳汁传递给婴儿。

在审查期间，PRAC 咨询了 EMA 的儿科委员会以及医疗卫生专业人士组织。该审查由既往一项针对“可待因用于缓解儿童疼痛的评估出发，审查之后增加了几项限制，以

确保仅当获益大于风险时，才能使用该药缓解儿童疼痛。鉴于这些限制的原因也适用于可待因治疗儿童咳嗽和感冒等风险，因此在欧盟范围内启动了一项对这种应用的审查。PRAC 当前针对可待因治疗咳嗽和感冒的限制建议在很大程度上与既往针对可待因缓解

疼痛的建议一致。

现将 PRAC 建议提交人类用药互认和非集中程序协调小组 (CMDh)，该小组将作出最终决定，并向患者和医疗卫生专业人士提供指导。(EMA 网站)

浅析中药的炮制方法对其临床疗效的影响

刘翠红 芦雅昕

中药炮制在我国中医药文化里具有悠久的历史，也是一门独特的技艺。通过不同的炮制方法即可有效发挥药物的性能达到临床所需。古代是医药一体，很多医家既有丰富的临床经验又对药物有深入的研究。他们在使用中药时，非常注意观察不同处理方法对疗效的影响。中药炮制是中医长期临床用药经验的总结，炮制工艺应以临床需求为依据，炮制工艺是否合理，方法是否恰当，直接影响临床疗效。

1 中药的炮制方法

炮制又称为炮炙，是依据中医理论，按照诊疗需求和药材自身的特性所采取的制药技术。其目的表现在：①消除或降低中药毒性、烈性或不良反应；②改变性能，提高疗效；③保证药物净度，利于贮藏；④矫正异味，便于服用。常用的炮制方法包括：

1.1 修制：①纯净处理：采用挑、拣、筛、簸、刮、刷等方法，去掉灰屑杂质和非药用部分。②粉碎处理：采用捣、碾、镑、锉等方法粉碎药物，以符合制剂和其他炮制方法的要求。③切制处理：采用切、铡的方法，将药物制成一定规格，便于其他炮制，利于干燥、贮藏和调剂。

1.2 水制：用水或其他液体辅料处理药材的方法，目的在于使药物清洁、软化、降性，祛除腥臭。常用的方法有洗漂、闷润、浸泡和

水飞。一些不溶于水的矿物质、贝壳类则用“水飞”，即将这类药材粉碎后置于乳钵内与水共研，以取极细粉末。

1.3 火制：火制是将药材经过炒、炙、烫、煅、爆、烘、焙等加热处理的过程。炒有不加辅料和加辅料之分，前有炒黄、炒焦、炒炭 3 种；炙是将液体辅料与药物拌炒；烫是先在锅内加热砂、蛤粉等药物，后加入药物拌炒；煅是用猛火直接或间接煅烧，使其酥脆，易碎，以便煎煮；爆是用湿巾或面糊裹药，置热火灰中加热至面或纸黑为止，以减轻其烈性和不良反应。

1.4 水火共制：煮是用清水或液体辅料与药物共同加热的方法，蒸是利用水蒸汽或隔水加热的方法，淬是将药物煅红后迅速投入冷水或辅料中使其酥脆的方法，淬是将药物迅速投入沸水中淬过立即取出的方法。

2 中药炮制对临床疗效的影响

2.1 毒性中药炮制后对临床疗效的影响

在量效关系方面，大多数毒性药物的化学成分是具有双向性的特征的，药物的毒性也是重要药性的一个方面，比如一些药物由于含有特定的有毒成分，因此可以以迅猛之势将患者的疾患有效祛除。因此，面对毒性中药，我们应该在对其用药剂量、给药途径等方面进行充分考虑的基础上，用中药炮制的各种手段和方法对其进行有效的炮制处

理,使之安全有效,符合临床用药的要求。比如马钱子的主要有毒成分是士的宁,约占药物总成分的1.15%~2.5%之间,同时,马钱子碱也是有毒成分之一,在对马钱子进行炮制时,应该采用砂烫或油炸的方法,将温度控制在230~240℃之间,该方法不会对士的宁造成重大的影响,但是却可以基本破坏马钱子碱。

2.2 中药炭化对临床功效的影响

中药炭化具有十分悠久的历史,在长期的医药实践中,中药炭化已经形成了一定的理论,比如“煨炭存性”等。大量的钙离子等微量元素普遍存在于中草药中,中药发挥止血作用的基础就是一些止血成分和炭素。比如鞣质能够结合蛋白质形成沉淀,这些沉淀不溶于水,从而凝固创伤组织表面的蛋白质,形成痂膜,将分泌和消减渗出减少到最低限度,对伤口进行有效的保护,对感染进行有效的预防;又如钙离子可以凝固血液和蛋白质,具有止血、止泻等作用,同时还可以促进细胞膜的通透性的有效降低,促进渗出物的极大减少,具有消炎的作用。中药煨炭之后会有大量的碳素产生,在体外实验中能够使血凝的速度加快,从而对血凝的时间进行有效的缩减。

2.3 矿物药炮制对临床疗效的影响

我国运用矿物药具有悠久的历史,而且矿物药也具有较多的品种。近年来,科学研究将很多化学元素逐渐揭示了出来,尤其是一些微量元素,这些元素直接而深刻地影响着人类的健康。比如,铜、铁、锰等均是生命活动必不可少的物质,它们积极参与着生命的代谢过程。矿物药物具有坚硬的质地,因此在入药前应该对其进行热处理,使之易于粉碎,从而顺利将有效成分煎出。不同的药物应该采用不同的热处理方法,比如在对自然铜、磁石等进行炮制时,明煨、煨淬是通常采用的热处理方法;在对炉甘石进行炮

制时,煨后水飞是常采用的热处理方法。但是一些药物,比如,朱砂、雄黄等,则不能高温煨制,否则有毒的汞和三氧化二砷极易析出。促使各元素的溶出度的增加和被充分吸收利用是炮制的目的。在矿物药的作用及其所含的微量元素之间的关系明晰化之后,我们可以将单一的微量元素制剂制出来,或有效改进相关剂型,或使用药品添加剂等。我们应该积极发挥主观能动性,深入研究矿物药中的微量元素,从而将新的剂型开发出来,并将药物新的临床功效有效挖掘出来。

2.4 药物与形体炮制对临床疗效的影响

饮片的切制就是改变药物的外形,如果饮片处理不当,将给制剂带来先溶、后溶、难溶、易溶等问题,招致汤剂或得气失味,或得味失气,影响疗效均衡,打乱了共性和个性的关系,则对临床疗效带来不利的结果。因此对饮片切制的全过程中的每一环节都要联系临床疗效去考虑,做到有的放矢。

2.5 药物味的炮制对临床疗效的影响

味是临床用药的依据之一。通过不同的辅料炮制,使某些味得以加强或抑制,并影响药物的某些作用,可以直接为临床灵活用药服务。如苦寒的大黄,生用泻下力猛,炮制后使之缓泻或不泻。邪热在上用酒炒大黄,妇女经带宜用大黄炭,活血化瘀用醋炒大黄,老幼、虚人用大黄,必经多次蒸晒。再如甘草,生品味甘性平淡,能缓和方药中寒热、剧烈的偏性,具泻火清热,缓急止痛,解毒等作用。蜜制后由于味的变化其性也有变化,用于气血虚少,心失所养出现的心悸心慌,虚烦失眠,脉结代并基本上克服了助满之弊。

综上所述,药物经各种不同的加工炮制后,理化性质发生了各种不同的变化,中药炮制对临床疗效有直接的影响,因此我们应该对中药的炮制给予充分的重视,并在日常工作中积极总结有益经验,并深入研究中药炮制的新方法,以满足临床的不同需要。

药师对患者用药的指导及注意事项

张雯

审核处方与用药指导是药师应用药专业知识向患者提供直接的、与药物使用有关的药学服务形式。根据《处方管理办法》第三十三条规定：药师向患者交付药品时，按照药品说明书或者处方用法，进行用药交代与指导，包括每种药品的用法、用量、注意事项等。故本文结合实际工作，将常用药物及常见疾病的用药注意事项进行了总结，以供药师参考。

1. 贮存与保管

冰箱保存药品（如胰岛素、口服活菌制剂、滴眼剂、生物制品等），应与冰箱壁之间留有1~2厘米的空隙。冷藏药品应防止冻结。如已开封，可将药品放入密封的塑料盒中，再放入冰箱，防止药品受潮。

2. 用药时间

用药指导中，患者最为关注的是服药时间。然而，由于处方中只能体现药物名称、用药剂量、用药次数、给药途径等信息，而最佳用药时间、如何减少药物间相互作用等重要用药信息则无法一一列举，这就要求药师应根据药物作用、吸收途径和体内分布不同，将这些信息向患者交待清楚。以下是具体实例说明：

空腹服：清晨或饭前1小时，或饭后2小时。比如驱虫药阿苯达唑及甲硝唑，空腹服用可增加药物的疗效。

饭前：饭前15~30分钟服用。如促胃动力药多潘立酮及胃粘膜保护剂莫沙必利均建议饭前30分钟服用，增加药物的吸收，能够在进食后很快发挥作用。另外滋补药物包括人参、鹿茸等餐前用吸收快。

饭时服：吃饭时与食物同服，或餐前片刻或饭后即服。如降糖药：二甲双胍、阿卡波糖应随第一口饭吞服；抗血小板药噻氯匹定餐时服用可减少胃肠道的不良反应；非甾体抗炎

药：阿司匹林等。

饭后：饭后15~30分钟服用（如维生素B1、雷尼替丁、熊去氧胆酸、乙胺丁醇等）。

睡前：睡前15~30分钟服用（如催眠类药物：地西洋片、艾司唑仑；平喘药：沙丁胺醇；血脂调节药：辛伐他汀。钙剂：碳酸钙等。）

舌下含服：放在舌下溶解和吸收、不可咀嚼或吞服，在药品被吸收以前不可吞咽唾液，如硝酸甘油。

足量水送服：用250ml水送服（如阿仑膦酸钠）。

两药摄入时间应隔开：若无明示应隔开1~2小时（如抗生素类药物与活菌类药物合用时）。

一些慢性病的治疗药物有多种剂型，不同的剂型给药的次数和时间也不同。比如高血压的药物，短效类降压药物每日三次，第一次服药时间应在晨起后服用，最后一次服药时间应在下午6点之前，也就是在血压高峰出现前半小时至1小时给药效果最好。中效降压药：在血液中维持的时间在10~12小时左右，每日清晨一次顿服或早、晚各服一次。长效控、缓释制剂：每日只服一次，一般为清晨服用。

3. 服药后尿液、大便颜色的改变

3.1 能使尿液变色的药物

3.1.1 使尿液变为黄色至红色或红棕色的药物：黄连素、大黄、氯喹、吩噻嗪类（氯丙嗪、奋乃静等）、苯妥英钠、酚酞、利福平等。

3.1.2 使尿液变为蓝绿色的药物：阿米替林、吲哚美辛、亚甲蓝等。

3.1.3 使尿液变为黑褐色的药物：左旋多巴、甲基多巴、奎宁及其衍生物等。

3.2 能使大便变色的药物

3.2.1 使大便变白的药物：抗酸剂（氢氧化铝等）。

3.2.2 使大便变黄色或绿色的药物：蒽醌类（大黄等）、吡喹美辛。

3.2.3 使大便变粉红至红色的药物：抗凝剂（华法林等）、保泰松、羟基保泰松、水杨酸类（乙酰水杨酸等）。

3.2.4 使大便变黑的药物：铋制剂，如收敛止泻和胃黏膜保护剂枸橼酸铋钾、铝酸铋，这类药物中还有商品名为丽珠得乐、乐普生、胃必治、治胃灵、乐得胃、乐胃片、胃必妥、得乐、迪乐、得诺等铋制剂；亚铁盐，如补血的硫酸亚铁、富马酸亚铁、枸橼酸铁铵、乳酸亚铁等；还有用于吸附解毒止泻的药用炭。

3.2.5 使大便变红色的药物：利福平、恩波维胺。

3.2.6 使大便变泥土状、灰色的药物：钡剂。

以上药物使尿液及大便变色，属于正常现象，不影响继续用药，但应在发药时向患者交代清楚，以免引起患者恐慌。

4.其他用药注意事项：

4.1 抗感冒药、抗过敏药服用后可能出现嗜睡、眩晕、幻觉及视物模糊的药物应避免驾车、从事机械操作或高空作业。

4.2 有些药物使用后应避免饮酒或饮用含有酒精成分的饮料，比如甲硝唑、头孢类抗生素，因用药后饮酒可能发生双硫仑样反应，双硫仑样患者的临床表现为面红、心悸、胸闷、心痛、头晕、恶心、呼吸频率加快等，重者可出现血压下降、出现意识障碍甚至昏迷。因此在使用这些药物之前应该提示患者。

4.3 一些肾排泄的药物，为了增加药物的排泄，建议患者要多饮水，减少对肾脏的损害，比如磺胺类药物、抗痛风药物等。

用药交代是医院药师应用药学专业知识向医务人员及患者提供直接的、与药物使用有关的药学服务形式之一。药师应用通俗易懂的语言有重点的向患者进行个性化用药交代与指导，可提高患者的用药依从性，发挥药物的最佳疗效，提高药物治疗水平，确保患者用药安全、有效。

胰岛素浓度异常升高易患乳腺癌

一项新的研究显示，如果更年期女性胰岛素浓度异常升高，患乳腺癌的风险就会增加，其影响力要比体重过重更为明显。

英国伦敦帝国理工学院的研究人员对 3300 名没有患糖尿病的女性进行了研究。在 8 年期间，有 497 名女性患上了乳腺癌。研究人员分析了这些女性的体重、空腹胰岛素浓度与胰岛素抵抗性等信息，发现对更年期女性来说，代谢能力健康状况与乳腺癌风险密切相关，至于体重是否超重则不是重点。

在该研究中，体重过重定义为体重指数（BMI）为 25kg/m² 以上。研究结果显示，无论体重过重还是正常，只要空腹胰岛素浓度偏高，患乳腺癌的风险就会翻倍。此外，体重过重且出现胰岛素抵抗性女性患乳腺癌的几率也会上升，与体重过重、没有胰岛素抵抗性的女性相比，其患乳腺癌的风险增加了 84%。（摘自《中国医药报》2015-03-04 A06 版）



CFDA:警惕甲氧氯普胺引起的锥体外系反应

甲氧氯普胺是一种多巴胺受体拮抗药，可直接作用于延髓催吐化学感受区，同时还具有5-HT₃受体拮抗药特性，其适应症包括慢性胃炎，胃下垂以及功能消化不良等引起的腹胀、腹痛、嗝气；胃排空延缓以及糖尿病性胃排空障碍；以及手术、化疗、外伤、颅脑损伤等引起的恶心和呕吐等。目前，我国批准的甲氧氯普胺制剂包括片剂、口服液、注射剂、栓剂等。2014年国家药品不良反应监测数据库共收到甲氧氯普胺不良反应报告1178例，包括严重不良反应报告86例(7.3%)，共涉及不良反应表现1632例次，其中中枢及外周神经系统损害占31.6%，精神紊乱占15.6%。

一、甲氧氯普胺引起的锥体外系反应

(一) 锥体外系反应是甲氧氯普胺常见的不良反应，常见的症状包括局部僵硬、肌肉不随意收缩、抽搐、震颤等，大多数不良反应在用药1天内出现，大剂量用药、静脉给药速度过快、长期用药等均易诱发锥体外系反应。

(二) 迟发性运动障碍又称迟发型多动症，是一种不可逆的锥体外系反应，长期使用甲氧氯普胺的患者可能出现迟发性运动障碍。该不良反应的发生率较低，多见于长期(1年以上)接受多巴胺受体拮抗剂治疗的患者，在减量或停药后最容易发生。迟发性运动障碍主要表现为某一肌群的不自愿的节律性重复运动，包括口-舌-颊三联症；肢体不自愿的重复运动或抽动；以及躯干肌运动不协调等。国外药品监督管理部门近年对甲氧氯普胺可能引起迟发性运动障碍反复进行警示，国家药品不良反应监测数据库及文献

中疑似病例非常少，未见到典型案例，但鉴于此不良反应不可逆，且对患者生活质量造成影响，需引起重视。

(三) 国家药品不良反应监测数据库及文献报道中，儿童使用甲氧氯普胺后出现神经系统不良反应(如锥体外系反应)的构成比显著高于成年人。典型案例：患儿，女，10岁，因呕吐4次入院就诊，医生检查后，给予甲氧氯普胺注射液10mg肌注，同时给予甲氧氯普胺片5mg口服，3次/日，夜晚患者出现嘴角抽搐、双眼频眨、双手抖动症状，复来医院就诊，医生检查：咽稍红，双侧扁桃腺II度肿大，无渗出，心肺正常，生理反射存在。医生怀疑为胃复安过量所致副反应，医嘱立即停药，留察，给予安定5mg肌注，补液，呋塞米处理。1小时后症状明显减轻。6小时后，症状消失。

二、建议

(一) 医务人员应及时告知患者可能出现的不良反应，密切观察用药后的临床表现，如出现局部僵硬、肌肉不随意收缩、抽搐、震颤等症状时，应及时就医。

(二) 儿童及老年人中应谨慎使用甲氧氯普胺，并密切监测锥体外系反应。处方中应注意用药剂量，连续用药时间不宜过长。

(三) 药品生产企业应当加强药品不良反应监测，及时更新相关的用药风险信息如不良反应、注意事项等，以有效的方式将甲氧氯普胺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。

小贴士：

1. 甲氧氯普胺是什么药品，主要用于治疗何种疾病？

甲氧氯普胺一种多巴胺受体拮抗药,可直接作用于延髓催吐化学感受区,同时还具有5-HT₃受体拮抗药特性,其适应症包括慢性胃炎,胃下垂以及功能消化不良等引起的腹胀,腹痛,暖气;胃排空延缓以及糖尿病性胃排空障碍;以及手术、化疗、外伤、颅脑损伤等引起的恶心和呕吐等。目前,我国批准的甲氧氯普胺包括片剂、口服液、注射剂、栓剂等。

2. 甲氧氯普胺引起的不良反应主要有哪些?

甲氧氯普胺引起的常见不良反应包括头晕、头痛、乏力、烦躁等;大剂量长期应用可能阻断多巴胺受体,使胆碱能受体相对亢进而导致震颤、抽搐、局部僵硬、共济失调、肌肉不随意收缩等锥体外系反应。

长期(1年以上)用药患者可能出现迟发性运动障碍,表现为某一肌群的不自主的节律性重复运动,包括口-舌-颊联症;肢体

不自主的重复运动或抽动;以及躯干肌运动不协调等。

3. 什么是迟发性运动障碍?

迟发性运动障碍又称迟发性多动症,是一种不可逆的锥体外系反应,多见于长期(1年以上)接受多巴胺受体拮抗剂治疗的患者,在减量或停药后最容易发生,主要表现为某一肌群的不自主的节律性重复运动,包括口-舌-颊联症;肢体不自主的重复运动或抽动;以及躯干肌运动不协调等。目前尚无有效的治疗方法,加大抗精神药量可以暂时缓解症状。

4. 使用甲氧氯普胺应注意些什么?

医务人员应及时告知患者可能出现的不良反应,密切观察用药后的临床表现,如出现僵硬、肌肉不随意收缩、抽搐、震颤等症状时,应及时就医。在儿童中应谨慎使用甲氧氯普胺,并密切监测锥体外系反应。

(CFDA 不良反应监测中心网站)

艾滋病患者 56 例抗病毒治疗药物不良反应临床分析

张文霞 梁文霞

高效抗逆转录病毒治疗(HAART)能有效抑制人类免疫缺陷病毒(HIV)复制并重建机体免疫功能,降低患者机会性感染的概率,降低患者对性伴侣的传播风险,提高患者的生活质量,延长患者的生命。自我国开展HAART以来取得了良好的效果大大降低了艾滋病(AIDS)相关机会性感染发病率和病死率。我院自2005年8月开始集中收治山西省监狱系统服刑人员中HIV感染者/艾滋病患者,并进行抗病毒治疗,但是它有许多不良反应。现就我院56例艾滋病抗病毒治疗药物不良反应报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料:56例患者均为男性,年龄22~

58岁,平均(40±18)岁,均经山西省疾病预防控制中心蛋白印迹试验确证,抗HIV-1抗体阳性。感染途径:静脉吸毒21例,输血27例,性途径6例,途径不详2例;其中合并乙型肝炎13例,丙型肝炎20例,乙型合并丙型肝炎3例,梅毒12例。

1.2 实验室检测:每个病例治疗前均经山西省疾病预防控制中心进行抗-HIV确认检测和CD4⁺T淋巴细胞检测,艾滋病诊断符合中国国家HIV/AIDS的诊断标准。其他检测项目由山西省109医院承担。

1.3 治疗方案:抗病毒治疗方案均按照《国家免费艾滋病抗病毒药物治疗手册》中提供的标准方案给药。有拉米夫定(3TC)+叠

氮胸苷 (AZT) + 奈韦拉平 (NVP) / 依非韦伦 (EFV)、3TC + 司他夫定 (d4T) + NVP/EFV、3TC + 替诺福韦酶 (TDF) + NVP/EFV、3TC + AZT/TDF + 洛匹那韦/利托那韦 (LPV/r)。

1.4 观察方法：治疗前进行相关基线检查，给予 HAART 治疗后定期进行相关检测，并观察病情变化。

2 结果

抗病毒治疗不良反应情况：56 例中 43 例出现不良反应，占 77%。同一患者可同时或先后出现多种不良反应。发生率和出现时间见表 1。

表 1 不良反应的发生率和出现时间

不良反应	发生例数	占总人数的百分比 (%)	出现时间(周)
消化道反应	38	68	0-8
轻度肝损害	23	41	0-4
重度肝损害	3	5	0-2
头痛	17	30	1-6
疲倦	16	29	0-4
轻度皮疹	12	21	0-4
重度皮疹	1	2	0-2
腹泻	10	18	0-4
骨髓抑制	6	11	4-8
周围神经病变	6	11	>12
脂肪代谢异常	4	7	>48
视力改变	3	5	0-4
抑郁、精神异常	3	5	0-4
免疫重建炎性综合征	2	4	0-4
脱发	1	2	4-8
肤色变黑	1	2	4-8

3 讨论

HAART 能使艾滋病患者的免疫功能获得重建，但抗病毒药物可引起多种不良反应。本文 56 例患者中，最多见的不良反应是消化

系统反应，表现为恶心、呕吐、腹胀、腹泻等，多由双脱氧肌苷 (ddI) 和 AZT 引起，常出现在治疗的前 2 个月内，但大多数并不严重，仍应鼓励患者继续治疗。恶心、呕吐给予抗呕吐剂和充足的水分；胃炎或反酸给予抑酸药或 H₂ 受体拮抗剂；并避免高脂肪、辣或过甜的食物及奶制品，可进食清汤、淡茶、未经深加工的米可能有益。其次为肝损害 26 例，占总人数 46%，其中轻度肝损害 23 例，主要出现在治疗开始后 4 周内，表现为乏力、纳差、右上腹不适，检查丙氨酸转氨酶 (ALT) 和天冬氨酸转移酶 (AST)、胆红素升高在正常值 2 倍以下。严重肝损害 3 例，严重的肝毒性常和 NVP 有关，可有血清转氨酶升高、黄疸及其他肝炎的临床表现。致肝损害常见药物是 NVP、d4T、3TC 也可出现，开始抗病毒治疗前，应评价患者先前已存在的肝脏疾病，包括患者乙型肝炎病毒 (HBV) 和丙型肝炎病毒 (HCV) 的感染状况及 ALT 和 AST 的基线水平，若治疗前患者的 ALT 和 AST 值正常且 HBV、HCV 阴性，在接受含有 NVP 的抗病毒治疗方案后，ALT 或 AST 值升高 >200 U/L，应停止抗病毒治疗。当 ALT 恢复正常并且症状消失后，重新开始采用含 EFV 的抗病毒治疗方案。在治疗最初 1~3 个月内，应该每周 1 次或更频繁监测 ALT/AST，对任何 ALT >400U/L 的患者，或临床上出现了黄疸、淤点、皮肤容易青紫/出血或扑翼样震颤的患者应暂停所有抗病毒治疗，并进行对症、支持治疗。本研究提示消化道反应和肝损害发生率高，56 例患者中有 16 例合并有 HBV 感染，23 例合并 HCV 感染，HAART 后的免疫重建则可能激活患者对 HBV 的免疫反应，导致肝脏免疫损伤，同时 HBV 与 HIV 的抗病毒药物间存在交叉作用，因此对 HIV/HBV 合并感染患者适时合理的治疗是保证最大限度地抑制 HIV 及 HBV、减轻肝脏炎症的重要环节；合并 HCV 感染的患者，发生 ALT 或 AST 波动与肝

细胞损伤的关系并不密切，但 HAART 之后的免疫重建会发生有临床症状的丙型肝炎发作，可加重 HAART 治疗的肝脏毒性和影响患者的免疫重建，也需要密切地监测 ALT/AST 和肝炎的症状、体征有无恶化。

有 13 例出现皮疹，其中 12 例轻度皮疹，1 例重度皮疹，占 23%。许多抗病毒药物可引起皮疹，以非核苷类药物最明显，尤其是 NVP，一般在开始治疗的前 3 个月。轻度皮疹给予抗组胺药物能减轻症状，防止阳光照射皮肤，避免使用烈性皂类，保持个人卫生，如果是 EFV 引起的轻度皮疹，通常在 3~5d 之后自动消失，如果在 NVP 导入期出现轻、中度（1 或 2 级）皮疹，应延长导入期（每日 200 mg）直到皮疹改善，然后增加到全剂量 NVP。如果在 NVP 的导入期后出现轻、中度（1 或 2 级）皮疹，继续抗病毒治疗并同时用抗组胺药如果出现中度皮疹，但不进展也不累及黏膜，不伴有系统症状，可考虑单独换用非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTIs）药物（如用 EFV 替换 NVP）。治疗过程中如果出现中度皮疹伴有发热或黏膜受累，要进行 ALT 检测，密切观察皮疹变化。如果出现严重皮疹（全身性、脱皮、黏膜受累），停止所有抗病毒药物并监测，警惕发展为 S-J 综合征，症状消失后考虑给予包含蛋白酶抑制剂（PIs）的或 3 个核苷类逆转录酶抑制剂（NRTIs）的抗病毒治疗方案。

6 例出现骨髓抑制，占 11%，多由 AZT 引起，表现为严重贫血和（或）中性粒细胞减少，如果血红蛋白（HB）或血细胞比容（HCT）较

基线值下降 >25% 或 $HB < 70g/L$ ，和（或）中性粒细胞 $< 0.75 \times 10^{10}/L$ 时，考虑用 TDF 替换 AZT，并追踪 HB 检查直至升至正常值，有条件可考虑输血或使用促粒细胞生长素。有 4 例出现脂肪代谢异常，占 7%。主要见于使用 d4T 和 PIs 药物。脂肪代谢异常包括脂肪沉积和脂肪萎缩，这是抗病毒治疗的远期不良反应，通常在开始治疗后的数月或几年后出现，发生率 20%~80%。脂肪沉积多见于应用包含 PIs 药物的患者，但其发病机制不明。脂肪萎缩主要见于应用 NRTIs 药物，特别是 d4T 的患者，其机制可能为药物抑制了线粒体多聚酶 γ ，导致线粒体 DNA 耗竭。有 2 例出现免疫重建炎性综合征（IRIS），占总人数 4%。对于 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数较低的患者，启动抗病毒治疗前数月有可能因为免疫功能恢复而导致炎症反应增强。患者在抗病毒治疗前数周或前数月，由于 $CD4^+$ T 淋巴细胞计数增高，可能对引起机会性感染的病原体的免疫反应增高，可以表现为一种新的或更恶化的临床疾病。56 例患者 HAART 治疗中未出现乳酸酸中毒及胰腺炎。

不良反应发生与患者年龄、是否合并其他感染、免疫状态、用药方案有关，治疗开始前应与患者就可能的药物不良反应进行沟通，使其了解可能出现的症状及其严重程度，同时告知这些症状大部分是自限性的（6~12 周可自行好转），这样有助于患者克服这些不良反应的信心，保持良好的治疗依从性，确保疗效。（摘自《中国药物与临床》2015 年 15 卷第 6 期）

2015年第一季度我院抗菌药物应用情况分析

王霞

抗菌药物是我国临床上应用最广泛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。为有效控制抗菌药物滥用，遏制细菌耐药性增长，我国开展了抗菌药物临床应用专项整治活动，随着工作的进一步开展，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2015年第一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 2015 年 1~3 月全院药房（住院西药房、门诊西药房、性防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、植物类抗感染制剂和抗结核药物未列入统计分析范围），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，使药品价格具有可比性。

2 结果

2.1 抗菌药物使用金额分布情况

我院 2015 年第一季度抗菌药物金额总计为 1107.87 万元，占全院西药销售额的 9.45%；抗菌药物应用以住院患者用药为主，占 92.51%，其次为普通门诊患者、性防所门诊患者和急诊患者，分别占 1.44%、4.09% 和 1.95%。

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 2015 年第一季度抗菌药物使用中非限制使用级抗菌药物为 30 个品规，用药金额为 74.94 万元（6.76%）；限制使用级抗菌药物为 28 个品规，用药金额为 582.12 万元（52.54%）；特殊使用级抗菌药物为 16 个品规，用药金额为 450.81 万元（40.69%），提示我院抗菌药物主要集中在限制使用级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、喹诺酮类、糖肽类和噁唑烷酮类。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、含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、青霉烯类和单酰胺类。具体情况详见图 1、图 2。

图2 2015年第一季度我院β-内酰胺类药物使用分布图

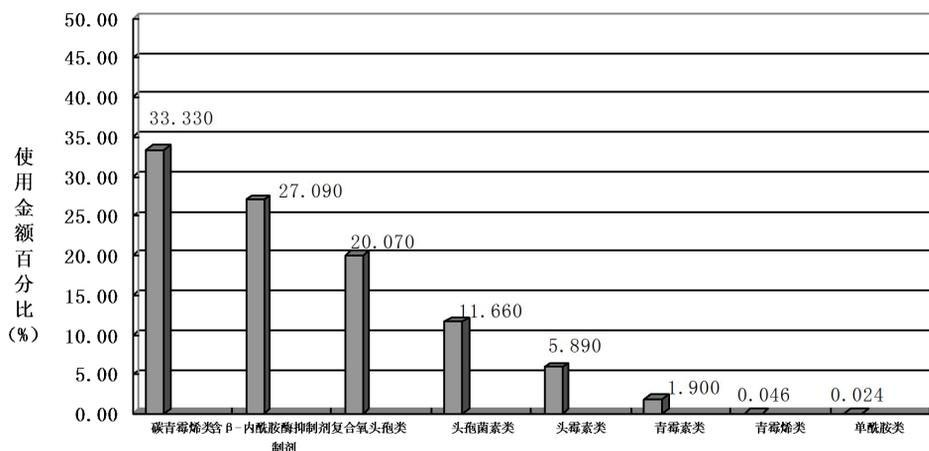
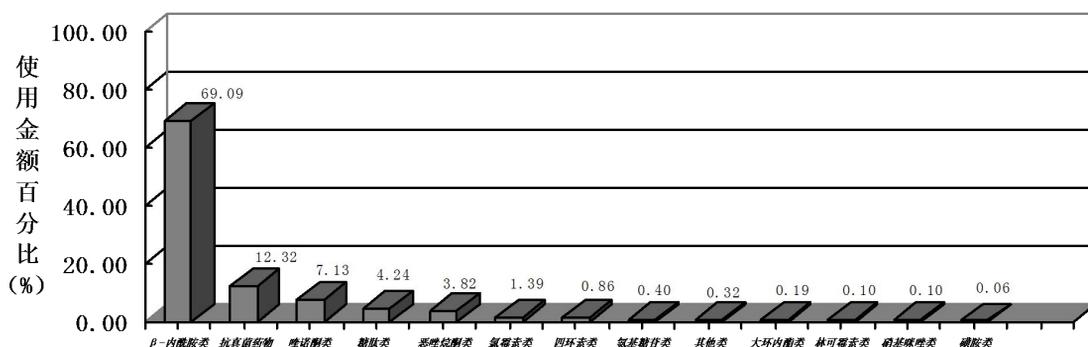


图1 2015年第一季度我院抗菌药物使用类别分布图



2.4 抗菌药物使用品种分布情况

我院2015年第一季度抗菌药物使用共计49个品种，74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67.57%，注射剂使用金额占抗菌药物使用金额的95.06%；口服抗菌药物品规数为24个，

占抗菌药物品种数的32.43%，口服药物使用金额占抗菌药物使用金额的4.84%。我院2015年第一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2015年第一季度住院患者抗菌药物使用金额和用药频度前十位排序表

排序	使用金额			用药频度		
	品名	金额 (万元)	构成比 (%)	品名	DDDs	DDC
1	注射用拉氧头孢钠	146.67	14.31	氟康唑注射液	3170.00	103.12
2	注射用比阿培南	114.09	11.13	注射用头孢噻肟舒巴坦	2854.00	388.98

3	注射用头孢噻肟舒巴坦	111.01	10.83	注射用拉氧头孢钠	2701.38	542.94
4	注射用亚胺培南西司他丁	86.25	8.42	乳酸左氧氟沙星注射液	2275.50	72.04
5	注射用卡泊芬净	61.18	5.97	莫西沙星注射液	1725.00	291.14
6	注射用美罗培南	54.72	5.34	注射用比阿培南	1455.25	784.00
7	莫西沙星注射液	50.33	4.91	甲磺酸左氧氟沙星注射液	1352.55	55.20
8	注射用哌拉西林他唑巴坦	50.09	4.89	注射用头孢哌酮舒巴坦	1272.75	317.17
9	注射用头孢哌酮舒巴坦	40.37	3.94	复方磺胺甲基异恶唑片	1265.68	1.58
10	注射用头孢米诺	39.41	3.85	注射用亚胺培南西司他丁	1184.75	364.00

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算，注射用美罗培南合并计算 0.25g、0.5g 和 1g 规格；注射用哌拉西林他唑巴坦合并计算 2.5g 和 4.5g 规格；莫西沙星注射液合并计算 250ml 和 20ml 规格；注射用卡泊芬净合并计算 50mg 和 70mg 规格；氟康唑注射液合并计算氟康唑注射液和氟康唑氯化钠注射液。

表 2 我院 2015 年第一季度门诊患者抗菌药物使用金额和用药频度前十位排序表

排序	用药金额			用药频度		
	品名	金额 (万元)	构成比 (%)	品名	DDDs	DDC
1	注射用头孢曲松	25.13	30.28	多西环素胶囊	7626.00	4.96
2	注射用甲磺霉素苄氨酯	13.87	16.71	SMZ 片	2873.68	1.58
3	注射用头孢唑肟	8.98	10.82	头孢克肟（胶囊+颗粒）	2367.00	25.37
4	注射用拉氧头孢钠	6.93	8.35	注射用苄星青霉素	1974.33	8.61
5	头孢克肟（胶囊+颗粒）	6.00	7.23	注射用头孢曲松	1923.50	130.77
6	多西环素胶囊	3.79	4.57	阿莫西林（胶囊+片剂）	1612.00	2.95
7	磷霉素氨氯三醇散	3.04	3.66	阿奇霉素（片剂+干糖浆）	1512.00	4.02
8	伏立康唑片	2.11	2.54	甲磺酸左氧氟沙星片	1449.00	3.03
9	注射用苄星青霉素	1.68	2.02	头孢呋辛酯片	1359.00	5.61
10	莫西沙星氯化钠注射液	1.60	1.93	克拉霉素（片剂+缓释片）	1068.00	4.88

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算，头孢克肟、阿莫西林、阿奇霉素和克拉霉素分别为两种口服剂型合并计算；注射用头孢曲松合并计算 0.25g 和 1g 规格；注射用头孢唑肟合并计算 0.5g 和 0.1g 规格；伏立康唑合并计算 50mg/片和 200mg/片规格。

3 分析讨论

3.1 根据我院 2015 年第一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 9.45%，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 个品种，

品种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 92.51%，门诊抗菌使用金额比例仅为 7.49%。抗菌药物使用品种剂型主要以注射剂为主，其注射剂品种数占抗菌药物品种数的 67.57%，使用金额占抗菌药物总金额的

95.06%。其中住院患者使用抗菌药物品种占68.66% (46/67)，门诊患者使用抗菌药物品种占47.42% (21/44)，住院患者抗菌药物使用以注射品种为主，门诊患者抗菌药物使用则以口服剂型偏多，这与门诊患者多为轻中度感染，常开具口服剂型有关。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，根据抗菌药物临床应用指导原则中给药途径的用药原则，对于轻症感染可接受口服给药者，应选用口服吸收完全的抗菌药物，不必采用静脉或肌内注射给药。重症感染、全身性感染患者初始治疗应予静脉给药，以确保药效，病情好转能口服时应及早转为口服给药。对于生物利用度较高的口服剂型抗菌药物，如喹诺酮类、恶唑烷酮类和三唑类抗真菌药物等，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，以降低注射用药比例，同时减少患者经济负担。我院在抗菌药物应用中严格遵循抗菌药物分级制度，实行分级管理，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52.54%和40.69%。其中住院患者使用以限制使用级和特殊使用级为主，非限制使用级抗菌药物使用较少，与患者多为中重度感染和合并耐药菌感染，需常规使用广谱高效抗菌药物以及耐药率相对较低抗菌疗效强度特殊使用级抗菌药物有关。门诊患者则因病情相对较轻，非限制使用级和限制使用级抗菌药物使用比例基本相近，未发现在门急诊使用特殊使用级抗菌药物现象，符合卫生部抗菌药物专项整治方案中规定不得在门急诊使用特殊使用级抗菌药物的要求。

3.2 根据抗菌药物使用类别分布情况图（图1）可见，我院2015年第一季度全院抗菌药物应用仍以 β -内酰胺类抗菌药物使用居首位，占69.09%。排在第二位至第五位的依

次为抗真菌药物（12.32%）、喹诺酮类（7.13%）、糖肽类（4.24%）和恶唑烷酮类（3.82%）。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（33.33%）、含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂（27.09%）、氧头孢烯类（20.07%）、头孢菌素类（11.66%）和头霉素类（5.89%）。 β -内酰胺类抗菌药物是化学结构中含有 β 内酰胺环的一类抗菌药物，由于抗菌药物品种多、抗菌活性强、毒性反应小以及临床疗效理想等特点，是目前应用最广泛的药物，在临床抗感染治疗中发挥着重要作用；随着广谱抗菌药物、糖皮质激素和免疫抑制剂的大量应用以及各种导管应用及肿瘤治疗，使得医院内真菌感染的发病率呈现上升趋势，抗真菌药物使用始终保持在抗菌药物使用金额排序的第二位的主要原因；喹诺酮类抗菌药物因抗菌谱广、无需皮试、价格低廉且给药方便等特点，深受临床医生青睐，特别是在呼吸系统和泌尿系统感染具有较高抗菌疗效。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，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物质，希望临床医师引起关注；糖肽类和恶唑烷酮类抗菌药物属于窄谱抗菌药物，主要用于 G^+ 菌感染，恶唑烷酮类抗菌药物可用于耐万古霉素肠球菌的感染治疗，多用于单一 G^+ 菌感染和覆盖 G^+ 菌重度感染的联合治疗； β 内酰胺类抗菌药物根据化学结构不同又分为八类，其中碳青霉烯类抗菌药物因具有高效、广谱的抗菌疗效，对于 G^+ 菌、 G^- 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菌具有较高敏感性，现广泛应用于临床重度感染的治疗；含

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抗菌疗效相当于第三代头孢菌素，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；头孢菌素类是分子中含有头孢烯的半合成抗菌药物，具有抗菌谱广、抗菌作用强、耐青霉素酶和过敏反应较青霉素少见等特点，根据抗菌谱、抗菌活性、对 β 内酰胺酶的稳定性以及肾毒性的不同分成四代，广泛用于临床；头霉素类抗菌疗效相当于第二、三代头孢菌素，对 β 内酰胺酶高度稳定，可用于产酶革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌感染的治疗。

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拉氧头孢钠、注射用比阿培南、注射用头孢噻肟舒巴坦、注射用亚胺培南西司他丁和注射用卡泊芬净。住院患者抗菌药物用药频度居于前五位的抗菌药物品种分别是氟康唑注射液、注射用头孢噻肟舒巴坦、注射用拉氧头孢钠、乳酸左氧氟沙星注射液和莫西沙星注射液。从住院患者抗菌药物使用情况来看，注射用拉氧头孢钠和注射用头孢噻肟舒巴坦在金额排序和用药频度排序均列前三位。头孢噻肟舒巴坦是 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 ESBLs

菌的感染；拉氧头孢钠为氧头孢烯类抗菌药物，对 G⁺菌和 G⁻菌及厌氧菌，尤其是脆弱拟杆菌的作用强，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。比阿培南和亚胺培南西司他丁分列用药金额第 2 位和第 4 位，两者属于碳青霉烯类药物，为特殊使用级抗菌药物，具有高效广谱抗菌活性，对 G⁺菌、G⁻菌和厌氧菌具有较高抗菌疗效，且对 ESBLs 具有较高敏感性，是目前中重度感染治疗中临床医师青睐的抗菌药物。据文献报道抗菌药物使用与细菌耐药性有一定相关性，随着药物大量应用，应防止细菌耐药的产生，特别是特殊使用级抗菌药物的使用，应严格把握适应症，合理选择抗菌药物；卡泊芬净和氟康唑注射液分列用药金额第 5 位和用药频度第 1 位，两者分别是棘白菌素类和吡咯类抗真菌药物，广泛用于念珠菌和曲霉菌感染治疗，卡泊芬净价格高昂，使用相对受限，氟康唑注射液因价格低廉，疗效较好，深受临床医师青睐，应用更广泛。乳酸左氧氟沙星和莫西沙星两者均为氟喹诺酮类抗菌药物，分别用药频度第 4 位和第 5 位，因氟喹诺酮类药物因抗菌谱较广，给药方便，且无需皮试等特点，常作为临床轻中度感染的选择用药。

3.4 由表 2 可见，本季度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头孢曲松、注射用甲磺霉素苷氨酯、注射用头孢唑肟、注射用拉氧头孢和头孢克肟口服制剂。门诊患者抗菌药物用药频度居于前五位的抗菌药物品种分别是多西环素胶囊、SMZ 片、头孢克肟口服制剂、注射用苄星青霉素和注射用头孢曲松。从门诊患者抗菌药物使用情况可见，金额排序前五位中注射剂型有四种，这与注射剂品种单价较口服药物偏高有关。注射用头孢曲松和注射用甲磺霉素苷氨酯位于使用金额前两

位,注射用头孢曲松为第三代长效头孢菌素,门诊使用多集中在性防所患者,主要用于淋病的治疗。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;注射用头孢唑肟和注射用拉氧头孢钠分别属于第三代头孢菌素和氧头孢烯类抗菌药物,抗菌谱较广,多用于门诊急诊患者轻中度感染的治疗。头孢克肟分别位列用药金额第5位和DDD_s排序第3位,头孢克肟为口服第三代头孢菌素,药物吸收后组织穿透力强,体内分布广泛,可在各组织、体腔液和体液中达到有效抗菌浓度,主要用于呼吸系统、泌尿系统、胆道感染及中耳炎、鼻窦炎、猩红热等的治疗;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,前三位全部为口服制剂,其中以多西环素胶囊居首位,多西环素为半合成四环素类抗生素,具有强效长效特点,我院主要在普通门诊和性防所门诊使用,用于治疗敏感菌所致呼吸道、尿路和皮肤软组织感染等;SMZ片位于用药频度第2位,使用多集中在性防所门诊,主要用于艾滋病患者合并卡氏肺孢子菌肺炎的

治疗和一般细菌感染;注射用苄星青霉素位于用药频度第4位,属于长效青霉素类,为青霉素的二苄基乙二胺盐,广泛用于梅毒的治疗,主要集中在我院性防所药房使用。

抗菌药物的合理使用是控制细菌耐药菌产生和扩大的一个重要因素,随着全国抗菌药物临床应用专项整治活动的开展,为了提高临床使用抗菌药物的合理水平,降低细菌耐药的发生率,卫生部继出台《抗菌药物临床应用指导原则》和卫生部38号文件等相关法规文件外,还开展了抗菌药物临床应用专项整治活动,集中治理和规范抗菌药物临床应用。通过集中治理,收到了很好的效果,各医疗机构抗菌药物使用情况都有了较大的改善,各项合理用药监测指标也逐渐符合要求,我院抗菌药物使用监测指标大多已达标,但个别还存在一定差距,特别是抗菌药物使用强度,它是住院患者抗菌药物使用情况的绝对指标,可以较好地反映出药物的使用频度,其数值与抗菌药物用药剂量、联合用药和平均住院日等相关,严格掌握适应症,避免无指征使用抗菌药物,减少不必要的联合用药,制定抗感染合理治疗疗程,以降低抗菌药物使用强度,促进抗菌药物合理应用水平。

我院2015年第一季度围手术期出院病历点评汇总

王霞

我院为卫生部抗菌药物临床应用监测网网员单位,需定期根据卫生部抗菌药物临床应用监测网的工作部署,对本医疗机构抗菌药物应用情况进行数据上报和评价分析,现将我院2015年1~3月监测网要求上报的围手术期出院病历抗菌药物应用的点评结果汇总如下。

1. 点评方法

按照卫生部抗菌药物监测网数据上报系统随机抽调方法,每月抽取手术组15份,本季度共计抽取45份出院病历,按照监测网系统的具体内容进行逐项填报,包括患者基本情况、临床诊断、抗菌药物用药情况、手术情况、病原学检查和药敏试验等,并依据《抗菌药物临床应用指导原则》、《抗菌药物临床应用管理办法》、《卫生部38号文件》、《普通

外科 I 类清洁切口手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》(征求意见稿)、《剖宫产手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》(征求意见稿)、《临床用药须知》(2010年版)以及药品说明书等内容进行抗菌药物用药合理性评价。

2.点评结果

本季度 45 份围手术期出院病历是根据卫生部监测网数据上报系统随机抽取,涉及的临床科室和抽取例数分布详见表 1,抗菌药物应用总体情况汇总详见表 2,点评中不合理现象分布情况详见表 3。

表 1 我院 2015 年第一季度卫生部抗菌药物监测网围手术期抽取病历科室分布

序号	科室名称	病历份数
1	妇产科	18
2	泌尿外科	10
3	外一科	7
4	外二科	7
5	耳鼻喉科	1
6	感染一科	1
7	眼科	1
合计		45

表 2 我院 2015 年第一季度抽取手术病历点评结果汇总表

项目	1 月	2 月	3 月
抗菌药物使用率	86.67%	86.67%	66.67%
平均住院天数	19.80	15.93	6.87
平均西药费用	11421.53	16017.71	6018.58
抗菌药物平均费用	1695.61	4170.98	1238.70
不合理病历比例	80.00%	53.33%	40.00%

表 3 我院 2015 年第一季度围手术期病历点评不合理用药分布情况

不合理用药项目	例数	实例	占不合理用药百分比(%)
预防用药选择不适宜	26	剖宫产术选择克林霉素(对β内酰胺类药物无过敏)(4) 剖宫产术选择头孢美唑(无高危因素)(6) 甲状腺癌根治术选择头孢哌酮钠舒巴坦钠(1) 腹腔镜子宫切除术选择替硝唑+哌拉西林钠他唑巴坦(1) 肝癌切除术+胆囊切除术选择头孢唑肟(1) 左侧腹股沟疝无张力疝切除术选择头孢米诺(1) 十二指肠乳头肿瘤局部切除术选择哌拉西林钠他唑巴坦钠(1) 脾切除+门奇静脉断流+门静脉测压+肝活检术选择哌拉西林钠他唑巴坦钠(1) 鼻内镜下左侧筛上颌窦开放术+窦内病变消除术+低温等离子下双侧鼻甲消融术术前选择头孢他啶,术后选择莫西	68.42

		沙星（1） 腹腔镜右肾癌根治术选择拉氧头孢钠（1） 腹腔镜右肾癌根治术选择头孢他啶（1） 经尿道膀胱肿瘤电切术选择头孢米诺（1） 腹腔镜下阑尾手术选择哌拉西林钠他唑巴坦钠（1） 剖宫产术前选择克林霉素，术后选择头孢美唑（1） 脾切除+门奇静脉断流术+门静脉测压术+肝活检术选择哌拉西林他唑巴坦（1） 肝血管瘤切除术选择哌拉西林他唑巴坦（1） 右半肝切除+胆囊切除术选择哌拉西林他唑巴坦（1） 腹腔镜胆囊切除+肝占位射频消融术选择哌拉西林他唑巴坦（1）	
预防用药时间过长	9	剖宫产术预防用药 3d（2） 右半肝切除+胆囊切除术预防用药 4d（1） 腹腔镜子宫切除术预防用药 6d（1） 肝癌切除术+胆囊切除术预防用药 3d（1） 鼻内镜下左侧筛上颌窦开放术+窦内病变消除术+低温等离子下双侧鼻甲消融术预防用药 6d（1） 腹腔镜右肾癌根治术预防用药 6d（1） 经尿道膀胱肿瘤电切术预防用药 7d（1） 腹腔镜胆囊切除+肝占位射频消融术预防用药 4d（1）	23.68
预防给药时机不当	3	腹腔镜子宫切除术术前未预防用药（1） 脾切除+门奇静脉断流术+门静脉测压术+肝活检术中未追击预防用药（1） 肝血管瘤切除术术中未追加用药（1）	7.89

（注：同一病历出现多种不合理用药项目分别统计）

由表 1 可见，点评抽取的病历涉及 7 个临床科室，主要以妇产科、外科和泌尿外科为主，其次为耳鼻喉科手术、感染一科和眼科。由表 2 和表 3 可见，我院本季度抗菌药物应用仍存在不合理用药现象，不合理用药主要表现在预防用药选择不适宜、预防用药时间过长和预防用药给药时机不当，分别占 68.42%、23.68%和 7.89%，以下为本季度出院病历不合理用药具体表现，希望临床广泛关注，旨在提高抗菌药物应用合理性，减少不合理用药现象的发生。

3 不合理用药具体表现

3.1 预防用药选择不适宜

根据《抗菌药物临床应用指导原则》中围手术期预防用药原则，应根据手术切口类别、手术创伤程度、手术部位细菌污染机会和程度、可能的污染细菌种类、手术持续时间、感染发生机会和后果严重程度、抗菌药物预防效果的循证医学证据、对细菌耐药性的影响和经济学评估等因素，综合考虑决定是否预防用抗菌药物。对抗菌药物品种选择上，应根据手术切口类别、可能的污染菌种类及其对抗菌药物敏感性、药物能否在手术部位达到有效浓度等综合考虑。选用对可能的污染菌针对性强、有

充分的预防有效的循证医学证据、安全、使用方便及价格适当的品种。另外，国家出台的一些指南和文件如《卫生部38号文件》、《剖宫产手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》（征求意见稿）和《普通外科I类清洁切口手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》（征求意见稿）等，对围手术期预防用药选择品种给予推荐。此次病历点评中，发现多例围手术期预防用药选择存在不适宜现象，具体实例如下。

3.1.1 剖宫产围手术期预防用药选择克林霉素（无 β 内酰胺类药物过敏）和头孢美唑作为预防用药使用，根据《剖宫产手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》（征求意见稿）中对于预防用药选择中规定，剖宫产手术主要感染病原菌：切口表面以革兰阳性球菌（葡萄球菌）为主，深部以革兰阴性杆菌（如大肠埃希菌）、肠球菌及厌氧菌为主。择期剖宫产手术应首选第一代头孢菌素作为预防用药，若存在感染高危因素时，如胎膜早破、产前出血（如前置胎盘）等妊娠并发症、临产后的剖宫产手术、产前多次阴道检查以及存在易发生感染的妊娠合并症；术中如手术时间较长及进行宫腔纱条填塞的剖宫产手术；产后出血等，可选择第一代或第二代头孢菌素加用甲硝唑或单用头孢西丁。若患者对 β -内酰胺类过敏，可选用克林霉素预防葡萄球菌感染。因克林霉素具有神经肌肉阻滞作用，且手术时均应用镇静药、麻醉药与肌松药，因此，除因对 β 内酰胺类过敏患者外，一般不宜使用克林霉素，以避免发生呼吸抑制等不良反应；头孢美唑为头霉素类抗菌药物，抗菌疗效相当于第二代头孢菌素，兼具抗厌氧菌疗效，可用作存在高危因素患者剖宫产围术期预防用药，对一般剖宫产患者不推荐应用，应首选第一、二代头孢菌素。

3.1.2 部分II类切口手术围手术期预防用药选择不适宜。如腹腔镜胆囊切除术+肝癌

切除术、十二指肠乳头肿瘤局部切除术、肝血管瘤切除术、右半肝切除+胆囊切除术和腹腔镜胆囊切除+肝占位射频消融术围术期均选择哌拉西林他唑巴坦作为预防用药使用。根据《抗菌药物临床应用指导原则》（2014版）中记载抗菌药物在围手术期预防应用的品种选择中规定，对于肝胆系统手术推荐使用第一、二代头孢菌素或头霉素类作为预防用药。哌拉西林他唑巴坦为 β 内酰胺类与酶抑制剂复合制剂，具有高效广谱抗菌疗效，有研究表明使用加 β -内酰胺酶抑制剂的复方制剂作为预防性用药与常用药物相比，手术切口感染发生率并无明显差异，不宜作为围术期预防用药。又如鼻内镜下左侧筛上颌窦开放术+窦内病变消除术+低温等离子下双侧鼻甲消融术术前选择头孢他啶，术后选择莫西沙星预防感染。头孢他啶为第三代头孢菌素类抗菌药物，对革兰阴性菌特别是铜绿假单胞菌疗效较好，对革兰阳性菌作用不及第一、二代头孢菌素，II类切口手术病原菌主要为革兰阳性菌，应首选第一、二代头孢菌素，头孢他啶不宜作为I类切口手术预防用药。莫西沙星为氟喹诺酮类药物，根据卫生部38号文件规定，应严格控制氟喹诺酮类药物作为外科围术期预防性用药，除泌尿外科手术可选用外，其他手术不应选择该类药物，且此类药物预防用推荐药物为环丙沙星。莫西沙星为第四代氟喹诺酮类药物，因在肺部浓度高，主要用于呼吸道感染治疗，又称作呼吸喹诺酮类药物，属于限制级抗菌药物，为避免细菌耐药性增长，不宜选用莫西沙星作为围术期预防用药。

3.1.3 部分I类切口手术围手术期预防用药选择不适宜。如患者行甲状腺癌根治术，术前和术后给予头孢噻肟舒巴坦预防感染；脾切除+门奇静脉断流+门静脉测压+肝活检术选择哌拉西林钠他唑巴坦钠预防感染。两种手术均为I类切口手术，应选择第一、二

代头孢菌素作为预防用药。头孢噻肟舒巴坦和哌拉西林他唑巴坦均为β内酰胺类与β内酰胺酶抑制剂复合制剂属于高效广谱抗菌药物，属于预防用药起点过高。又如左侧腹股沟疝无张力疝切除术选择头孢米诺作为预防用药，腹股沟疝切除术为I类切口手术，应选择第一代头孢菌素作为预防用药，头孢米诺为第三代头霉素类，抗菌疗效与第三代头孢菌素相当，属于广谱抗菌药物，不宜作为I类切口手术的预防用药。

3.1.4 围术期预防用药联合用药不合理
围术期预防性联合应用抗菌药物必须有明确的指征，目的是提高围术期预防性用药的疗效，降低毒性，延缓或避免耐药性产生。如患者行腹腔镜子宫切除术，围术期给予替硝唑+哌拉西林钠他唑巴坦联合应用预防感染，根据《抗菌药物临床应用指导原则》（征求意见稿）记载，子宫切除术常见致病菌为革兰阴性杆菌，肠球菌属，B组链球菌，厌氧菌，推荐预防用抗生素为第一、二代头孢或头霉素类，哌拉西林他唑巴坦为β内酰胺类与β内酰胺酶抑制剂复合制剂属于高效广谱抗菌药物，不宜作为预防用药使用。另外该患者是经阴道进行的子宫切除术，无需联合替硝唑进行预防，属于预防用药使用过度。盲目联合用药可能会引起药源性不良反应，诱导耐药菌产生，同时还可导致医疗资源浪费，增加患者经济负担，在无联合用药指征时，应避免联用。

3.2 预防用药时间过长

根据《抗菌药物临床应用指导原则》规定，对于I类切口手术，原则上不预防用药，若存在高危因素患者，可预防应用，但预防用药时间不超过24h；II类切口手术预防用药时间则不超过48h为合理。预防性应用抗菌药物的目标是为手术时间窗内提供血和组织中有效的抗菌药物浓度，充分覆盖手术造成的高危污染期，保证手术部位的血液和组

织液有强大的杀菌活性，把造成污染的细菌杀灭。从本季度点评的病历中，出现多例预防用药时间过长，均超过48h，最长预防时间达到7d，如经尿道膀胱肿瘤电切术预防用药为7d；腹腔镜子宫切除术、鼻内镜下左侧筛上颌窦开放术+窦内病变消除术+低温等离子下双侧鼻甲消融术和腹腔镜右肾癌根治术预防用药均为6d。根据文献报道，抗菌药物预防性用药疗程为24~48h与疗程超过48h比较，两者术后感染率无显著差异。预防性用药疗程过长易造成患者菌群失调，诱导耐药菌产生，导致二重感染，同时加重患者的经济负担。

3.3 预防给药时机不当

预防性使用抗菌药物时间以能覆盖整个感染危险期为宜，最佳时间应在术前1~2小时或麻醉开始时应用，应一次给予足量有效的抗菌药，如果手术时间超过3小时，术中可追加1次用量，以保证组织内药物浓度的维持，使抗菌药物的有效覆盖时间包括整个手术过程和手术结束后4小时，达到最佳预防感染效果。点评病历中发现，个别手术在手术前未进行预防用药，术后开始预防给药，如剖宫产手术。术后预防性给药由于错过了细菌发生污染或定植的时间，容易错失预防感染的最佳时机，不能在切口暴露期间保证有效的药物浓度，增加患者感染风险，不利于切口感染的预防，难以达到预期效果。另外个别术程长（超过3小时）的手术，如脾切除+门奇静脉断流术+门静脉测压术+肝活检术、肝血管瘤切除术手术时间均超过3小时，在术前给予一次预防药物后，术中未追加剂量，这样会由于预防感染作用时间不足，容易导致抗菌药物因有效浓度逐渐下降，不能达到最佳预防效果，容易导致感染发生率增加。

通过本季度出院病历点评，可以看出我院随着抗菌药物专项整治工作的不断深入，

围术期预防用药情况已逐步得到改善,但个别方面与规范标准仍有差距,还需要进一步持续改进。建议医院应强化抗菌药物知识培

训,加强抗菌药物监管力度,提高抗菌药物合理应用水平。

2015年1月急诊处方调查汇总结果

高爱苹

为加强医院处方管理,提高处方质量,促进合理用药,我院药学中心急诊药房根据大通临床用药决策支持软件随机抽取100张处方进行分析,旨在发现处方中存在的合理现象,及时纠正,提高临床医师处方书写质量和合理用药水平。现将对2015年1月处方调查分析结果进行汇总。

1. 抽样方法

随机抽取2015年1月急诊西药处方100张,逐一记录处方中单张处方药品剂数,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。

2. 调查结果

2.1 急诊药品使用分布情况

从调查结果显示,我院2015年1月份急诊用药主要以注射用药为主。所有处方中注射药品112剂(69.57%)、口服药品46剂(28.57%)和外用药品3剂(1.86%)。调查处方中联合用药者占40%。处方金额多集中在<100元和100—300元,分别占调查处方的49%和34%,具体分布情况见表1。

表1 联合用药状况及处方金额构成比

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	100-300	300-500	500-1000	>1000
处方数(张)	59	23	14	3	0	49	34	11	4	2
构成比(%)	55	27	13	5	0	49	34	11	4	2
平均数	1.59种/单张处方					171.82元/单张处方				

2.2 抗菌药物使用分布情况

所调查的处方中,抗菌药物处方27张,占27%。符合卫生部《2013年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》中规定急诊抗菌药物使用率不得高于40%的标准。

2.3 不合格处方情况

本次处方审核过程中,共发现不合理处方21张,占所调查处方的21%。其中有4张处方存在2个不合理医嘱,不合理用药医嘱共25条。不合理医嘱的具体情况见表2。

表2 不合格处方统计构成比

项目	处方(张)	占不合格医嘱百分比(%)	占调查处方百分比(%)
不 用法用量不适宜	14	53.85	14
合 给药途径不适宜	2	7.69	2

理	未写诊断或者诊断不全	2	7.69	2
用	无适应证	7	26.92	7
药	相互作用	1	3.85	1

三. 分析

我院2015年1月份急诊用药以注射剂为主,占69.57%。此外,所抽查的处方中,抗菌药物处方仅占27%,符合卫生部《2013年全国抗菌药物临床应用专项整治活动方案》对急诊抗菌药物使用率的规定,从数据上可以看出我院2015年1月份急诊注射剂使用率和抗生素的使用率与2014年12月相当,同样是因为冬季是各种疾病的高发季节,如肝病、呼吸道疾病等。下面将对此次处方审查中的不合格医嘱进行举例分析。

3.1 用法用量不适宜

此次处方审核过程中共发现14条医嘱用法用量不适宜,其中主要还是每日给药次数与说明书不符,特别是静脉用药。例如:

- 1) 处方:利巴韦林注射液,IVgtt/QD;说明书提示成人及儿童均应每日给药2次。
- 2) 处方:盐酸氨溴索注射液,IVgtt/QD;说明书提示本品12岁以上患者静脉滴注单日常规用药次数为2次~3次。
- 3) 处方:注射用头孢唑肟钠,IVgtt/QD;说明书提示成人每8~12小时一次,6个月及6个月以上的婴儿和儿童每6~8小时1次。

分析:药品说明书上提供的用法用量是根据每个药物的半衰期计算得出的,只有按照药品说明书上提供的用法用量才能达到药物的有效浓度,使药物发挥作用。特别是抗生素,如果达不到抗生素的最低杀菌浓度,不但抗生素发挥不了抗菌作用,而且容易产生耐药。

3.2 给药途径不适宜

此次处方审核过程中共发现2条医嘱存在给药途径不适宜,如:处方:注射用胸腺

五肽10mg,IVgtt/QD;说明书中提示肌内或皮下注射,并未提及可静脉滴注。

分析:此类使用说明书以外的给药途径的处方属于超说明书用药,可能会带来一定的医疗风险,建议医师提供足够的证据并在医院备案的情况下再进行超说明书使用。

3.3 处方未写诊断或诊断不全。

处方审核过程中共发现2张处方诊断书写不全。如:处方诊断为“扁桃体炎 麻疹”,开具药物:酚麻美敏片 注射用赖氨匹林。该处方应增加“发热”的诊断。

3.4 无适应症用药

此次处方审核过程中共发现7条医嘱无适应症用药。例如:

- 1) 处方诊断为“腹泻;呕吐”的患者开具“注射用头孢唑肟钠”。
- 2) 处方诊断为“针刺伤”,开具“聚乙二醇干扰素 α -2b注射剂”。
- 3) 处方诊断为“扁桃体炎;麻疹”,开具“酚麻美敏片”。
- 4) 处方诊断为“腹痛待查;肝癌切除术后”,开具“泮托拉唑钠肠溶胶囊”。
- 5) 处方诊断为“麻疹”,开具“注射用复合辅酶;利巴韦林注射液”。
- 6) 处方诊断为“肝性脑病;酒精性肝硬化;糖尿病”,开具“注射用赖氨匹林”。

分析:在这些无适应症用药的医嘱中,有抗菌药物无适应症用药,而抗菌药物合理使用中指出必须有相应指征才可以使用抗菌药物。另外医生在给患者诊断为“麻疹”时,总是开具“利巴韦林注射液”,虽然麻疹是一种病毒感染,但是利巴韦林是针对呼吸道合胞病毒的病毒性肺炎与支气管炎,而且利巴韦林注射液的不良反较多,有较强的致畸作

用, 建议医生慎用。

3.5 存在相互作用

例: 处方中同时开具“甲磺酸左氧氟沙星片”和“地衣芽孢杆菌活菌胶囊”, 而地衣芽孢杆菌活菌胶囊的说明书中提示: 本品为活菌制剂, 抗菌药与本品合用时可减低其疗效, 应避免与抗菌药合用。如确需两药联用, 应避免同时服用, 需间隔 3 小时服用。

四 结论

从以上结果可以看出, 我院急诊 2015 年 1 月的不合格处方的比例较前几月有所降低。

这说明处方点评工作起到了一定的督促作用, 不仅实现了药师的价值, 更促进了我院的合理用药。处方用药不合理, 不仅影响到医疗服务治疗的提高, 也威胁着患者的用药安全, 希望急诊医生在开具处方时认真核对处方各项目, 严格遵守《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范》的相关规定, 遵照药品说明书规定的用法用量; 同时药师应加强处方审核力度, 注意审查处方的各项目是否完整、合理; 在各方的共同努力下, 提高处方质量, 促进合理用药, 保证用药安全。

药物与临床

肝移植术后免疫抑制剂的选择及对药物代谢的影响

王霞 邱新野

不同移植中心对于免疫抑制剂种类的选择、单药治疗或联合治疗、药物最佳给药剂量和血药浓度的参考范围也都存在一定的差异。主要是由于没有指南指导免疫抑制剂的使用, 各个移植中心根据自己中心的临床经验, 总结出一套用药方案。我院肝移植术后常规使用的免疫抑制剂为他克莫司、西罗莫司、环孢素及吗替麦考酚酯。

1 肝移植术后免疫抑制剂的使用

1.1 钙调磷酸酶抑制剂

钙调磷酸酶抑制剂主要是通过阻止 T 细胞信号转导中 IL-2 的转录, 减少 IL-2 的生成, 预防免疫排斥的发生。目前肝移植术后常用的钙调磷酸酶抑制剂为: 环孢素 A 和他克莫司 (FK506)。环孢素 A 于 1983 年应用于临床, 目前常用的是其微乳制剂, 相对于传统剂型微乳剂药代动力学更稳定, 不良反应更少。

钙调磷酸酶抑制剂相对于传统免疫抑制剂, 不仅不会影响造血系统及吞噬细胞的免疫功能, 而且其引起感染发生的几率也较低。

环孢素 A 不良反应主要表现为肾功能损害、高血压、糖尿病和神经病变等, 其中最严重的是肾功能损害, 可引起肾血管收缩、肾小球滤过率降低、肾间质纤维化和高血压等。神经病变一般出现在用药早期, 减量 and 对症处理可有效缓解。严重牙龈增生也是环孢素 A 较常见不良反应。临床常采用小剂量、短疗程及多种药物联合疗法使用环孢素 A, 以降低其不良反应的发生几率。

他克莫司和环孢素 A 的区别主要是结合的亲免疫因子不同, 环孢素 A 与一种胞溶质蛋白结合, 他克莫司与他克莫司结合蛋白结合, 形成复合体。免疫抑制作用他克莫司约为环孢素 A 的 10-100 倍, 肝毒性也小于环孢素 A, 当应用环孢素 A 引发肝损害时, 改用他克莫司可取得良好的效果, 因此该药特别适用于肝功能损伤和慢性肝病。研究表明, 以他克莫司为基础的免疫抑制方案可显著降低肝移植后急性排斥反应、耐皮质激素排斥反应、难治性排斥反应以及慢性排斥反

应的发生率，减少了皮质激素的用量，并降低了巨细胞病毒(CMV)等感染的发生率，因此，他克莫司已经成为肝移植受者主要的免疫抑制剂。他克莫司主要不良反应为肾功能损伤、神经毒性、糖耐量减低和高血压等。相对于环孢素A，他克莫司引起糖耐量降低的发生几率更高，但高血压的发生率则显著低于环孢素A。他克莫司的代谢存在显著的个体差异，主要与肝药酶的基因多态性有关，并且其治疗窗较窄，治疗剂量和中毒剂量十分接近，因此，他克莫司应实施个体化给药方案，通过定期监测血药浓度调整其给药剂量。通常推荐，肝移植术后他克莫司起始剂量为 $0.075\sim 0.15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，分2次空腹口服（餐前1h或餐后2~3h）。他克莫司血药浓度范围根据指南推荐：移植术后第1个月，目标浓度为 $10\sim 15\mu\text{g/L}$ ，第2、3个月为 $7\sim 11\mu\text{g/L}$ ，3个月以后为 $5.0\sim 8.0\mu\text{g/L}$ ，并维持在该水平。

1.2 雷帕霉素靶点抑制剂：

雷帕霉素（西罗莫司）通过抑制雷帕霉素靶点的活化，阻止淋巴细胞G1期向S期转变，同时抑制T细胞和B细胞的增殖，起到免疫抑制的作用。雷帕霉素靶点可同时作为免疫抑制治疗及抗肿瘤药物的靶点。雷帕霉素常见的不良反应为高脂血症、血细胞减少、肝功能异常、蛋白尿、间质性肺炎或非感染性肺炎、囊状淋巴管瘤、关节痛等。这些不良反应的发生通常与血药浓度呈正相关，且均属可逆性不良反应。雷帕霉素较少引起肾小球滤过率减少及肾功能损害，有文献报道，对于他克莫司导致的肾功能损害，使用雷帕霉素进行转换治疗可有效逆转肾功能损害。最近研究提出，不提倡在肝移植术后早期使用雷帕霉素诱导治疗，一般作为备选方案使用，主要适用于使用钙调磷酸酶抑制剂有严重并发症的患者。例如：使用钙调磷酸酶抑制剂引起肾功能不全、严重神经毒性症状、

高血压或糖尿病的患者；使用吗替麦考酚酯导致严重腹泻的患者等。Chang等对14例肝移植患者应用雷帕霉素治疗，其中11例为伴有钙调磷酸酶抑制剂所致的肾功能不全，结果显示换用雷帕霉素后患者的血肌酐水平明显改善，大多数患者的血肌酐水平恢复正常。

国际上对于肝移植术后雷帕霉素的应用主要有2个方案。方案一为“SRL联合”方案：雷帕霉素+钙调磷酸酶抑制剂+吗替麦考酚酯联用4周后，吗替麦考酚酯剂量减半；方案二为“SRL转换”方案：钙调磷酸酶抑制剂+吗替麦考酚酯联用4周后，加用雷帕霉素，钙调磷酸酶抑制剂和吗替麦考酚酯剂量减半并维持至12周。雷帕霉素与钙调磷酸酶抑制剂联用，可降低钙调磷酸酶抑制剂的毒性。有研究认为，在雷帕霉素维持治疗中添加小剂量环孢素A并不能增强免疫抑制效果，反而可能加剧肾功能损害，因此建议使用他克莫司与雷帕霉素联合使用。

1.3 抗代谢药物

吗替麦考酚酯属于抗代谢类免疫抑制剂，通过抑制DNA合成，从而抑制B细胞和T细胞的增殖。由于吗替麦考酚酯没有肾毒性和神经毒性，因此常与钙调磷酸酶抑制剂联合使用。吗替麦考酚酯单一疗法被建议用于肾功能不全的肝移植患者。吗替麦考酚酯常见的不良反应为胃肠道反应、骨髓抑制、以及感染等，减量或停药后以上不良反应可减轻或消失。报道指出，吗替麦考酚酯可能会增加器官移植术后巨细胞病毒感染机率。

2 影响免疫抑制剂代谢的因素

2.1 他克莫司：

口服他克莫司的生物利用度会受到食物的影响。食物可降低他克莫司的吸收速度和剂量，特别是高脂饮食。因此，一般建议患者空腹（餐前1h或餐后2~3h）服用他克莫司。他克莫司主要经肝药酶P450 3A4代谢，同时使用肝药酶P450 3A4诱导剂如巴比妥

类、苯妥英、利福平、卡马西平等可降低他克莫司的血药浓度，影响他克莫司的疗效；同时使用肝药酶P450 3A4抑制剂，如氟康唑、奥美拉唑等，可增加他克莫司的血药浓度及不良反应的发生几率。另外，不建议他克莫司与有肾毒性药物联合，如氨基糖苷类抗菌药物、两性霉素B、万古霉素等；他克莫司可能导致或加重高钾血症，应避免摄入大量钾或服用保钾利尿剂。另外，目前还发现西柚汁、黄连素与他克莫司联用使用，也可不同程度的升高他克莫司血药浓度。

临床实践发现，肝移植术后患者应用五酯胶囊，他克莫司的血药浓度明显高于未使用五酯胶囊治疗前。五酯胶囊主要成分是五味子甲素，通过抑制他克莫司在肝脏或小肠的代谢，提高药物吸收率，从而增加他克莫司的生物利用度。临床健康受试者药代动力学研究显示：12例男性健康志愿者服用五酯胶囊每次3粒、每日2次，连用13天后，再合用他克莫司 $2\text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ，与未服用五酯胶囊时对比，所有受试者的血药峰浓度（ C_{max} ）和药物曲线下面积（AUC）均显著增加，他克莫司的血药峰浓度、12h浓度和24h浓度为单用他克莫司治疗时的3.37倍、2.74倍和1.3倍。因此，对于两药联合使用的患者，应根据药代动力学曲线调整他克莫司的给药剂量，避免血药浓度过高引起不良反应。

2.2 环孢素A:

由于环孢素A有较强的肾毒性，因此不建议环孢素A与氨基糖苷类抗菌药物、阿昔洛韦等肾毒性较强的药物联合使用。环孢素A经肝药酶P450 3A4代谢，与肝药酶P450 3A4诱导剂联合使用，如苯妥英钠、卡马西平、联苯双酯、利福平、异烟肼等，可加快环孢素A代谢，降低血药浓度，影响其治疗效果；与肝药酶P450 3A4抑制剂联合使用，如氟康唑、红霉素、奥美拉唑等，可增加环孢素A的血药浓度，易引起不良反应的发生。另外，西沙必利、

多潘立酮等促胃动力药物，增加胃蠕动，加快环孢素A在胃内的排空速度，减少了环孢素A在胃内的停留时间，增加了其生物利用度，使得血药浓度上升。阿卡波糖等 α -糖苷酶抑制剂能引起肠道发酵活跃，出现腹胀、腹泻和腹痛症状，腹胀和腹泻能减少环孢素A的吸收，因此造成环孢素A血药浓度减低。孙成春等回顾性分析两组（各11例）器官移植患者合用和未合用三九感冒灵冲剂后发现，服用三九感冒灵冲剂组环孢素血药浓度明显降低，且两组差异有统计学意义。与他克莫司相同，环孢素A与西柚汁合用同样可增加环孢素A的血药浓度。

2.3 药物相互作用对于西罗莫司作用的影响:

西罗莫司是肝药酶P450 3A4及P-糖蛋白的底物，因此西罗莫司与肝药酶P450 3A4诱导剂（如苯妥英钠、卡马西平、联苯双酯、利福平、异烟肼等）联合使用，可加快西罗莫司代谢，降低血药浓度浓度，影响其治疗效果；与肝药酶P450 3A4抑制剂（如氟康唑、红霉素、奥美拉唑等）联合使用，可增加西罗莫司的血药浓度，增加不良反应的发生几率。

2.4 吗替麦考酚酯:

吗替麦考酚酯与阿昔洛韦、更昔洛韦或更昔洛韦的前药（缙更昔洛韦）联合使用，两者血药浓度均较单独用药时有所升高；与抗酸药和质子泵抑制剂（PPI）联合使用，吗替麦考酚酯血药浓度降低，对比未同时服用质子泵抑制剂的患者，两组患者移植排斥率或移植失败率无显著差异。

综上所述，关于肝移植术后免疫抑制剂的选择，应结合患者肝、肾功及其他检验指标。无论是单用或联用免疫抑制剂，对治疗窗较窄的免疫抑制剂应严格实施血药浓度监测，避免其他因素影响免疫抑制剂的血药浓度，降低免疫抑制剂的临床疗效或增加其不

良反应的发生几率。作为临床药师，应结合患者免疫抑制剂的血药浓度，对患者进行全

面的药学监护及用药教育，使患者能够安全的接受免疫抑制剂的治疗。

肝脏移植中糖皮质激素的应用

史瑞，沈中阳

糖皮质激素是最早应用于肝移植术后免疫抑制的免疫抑制剂。但随着更有效、更安全的免疫抑制剂逐渐应用到临床，很多移植中心开始探索如何在尽量少地应用激素的情况下完成肝脏移植。钙调蛋白抑制剂（CNI）现已成为免疫抑制方案的核心药物，巴利昔单抗等抗体类药物也已在临床上广泛应用，但在肝移植中仍有与激素相关的各种课题有待研究。本文对激素撤除免疫抑制方案、激素与排斥反应、激素与肝癌肝移植、激素与丙型肝炎肝移植、激素与自身免疫性肝炎肝移植、激素与儿童肝移植受者的生长发育等方面问题进行简要的文献回顾。

1 糖皮质激素与免疫抑制方案

糖皮质激素作为肝脏移植免疫抑制治疗方案的一部分已经应用了几十年。但由于其众所周知的副作用，医生们试图减少使用糖皮质激素以避免其不良反应的产生。许多移植中心已成功尝试过糖皮质激素剂量最小化或早期糖皮质激素撤出的肝移植术后免疫抑制方案，并报道激素早期撤出的免疫抑制方案可以更好地控制高血压、糖尿病、肥胖和高胆固醇血症，也因此减少了动脉粥样硬化心脏疾病的风险。近年来，一些无糖皮质激素免疫抑制方案已开始应用于肝脏移植。对于激素在围手术期的意义也有争论。一项前瞻性随机试验研究结果显示：激素对治疗和改善缺血/再灌注损伤、减少急性排斥反应的发生有重要作用。然而，也有动物实验研究表明，激素的应用增加了DNA断裂和细胞凋亡，加重了再灌注损伤，并通过抑制

肿瘤坏死因子（TNF）和白细胞介素-6（IL-6）的表达，削弱细胞周期级数，影响肝细胞的再生。最近的一项比较激素方案和无激素的免疫抑制方案的荟萃分析显示，无激素方案可以显著降低高血压的发生率，减少胆固醇水平，以及减少巨细胞病毒（CMV）感染。而另一组前瞻性随机试验没有表明两组之间在高血压发生率、胆固醇水平或CMV感染方面有差异。另有一项包括10个随机试验、共1589例肝移植受者的荟萃分析，研究者利用T细胞特异性抗体替代糖皮质激素诱导的无激素方案。荟萃分析显示，两组在病死率、移植物失功和急性排斥反应、感染、丙型肝炎病毒（HCV）复发、恶性肿瘤复发等多项主要指标均无显著差异。这些T细胞特异性抗体以IL-2受体拮抗剂（巴利昔单抗与赛尼哌）为主，还包括抗胸腺细胞球蛋白等。该研究发现，无激素方案只在CMV感染和术后糖尿病发生率上明显优于激素组。但也有报道显示无激素的免疫抑制方案急性排斥反应发生率显著增高。总的来讲，无激素的免疫抑制方案是相对安全的，而减量应用激素和早期撤出激素的免疫抑制方案已经被广泛采用，无激素的免疫抑制方案与激素应用方案相比优势并不明显。

2 糖皮质激素与排斥反应

大剂量糖皮质激素冲击治疗结合增加基线免疫抑制治疗是治疗中、重度急性排斥反应的标准疗法。糖皮质激素可以减少IL-1和IL-6产生，并且可以抑制T细胞和巨噬细胞激活的各个阶段；其作用机制是通过与基因

转录的相互作用，在抑制排斥反应过程中作用位点与他克莫司为主的 CNI 作用位点不重叠。因此，在他克莫司为基础的时代，免疫抑制通常是应用大剂量糖皮质激素冲击治疗，其起效速度快，效果很好。一项对随机实验的荟萃分析表明，糖皮质激素对急性排斥反应的治愈率为 60%~75%。

当然还有一部分激素抵抗的急性排斥反应，即大剂量糖皮质激素冲击治疗结合增加基线免疫抑制治疗后，肝功能和组织学反应不明显，发病率为 6%~30%。此时应立即使用抗淋巴细胞制剂，以防止移植物失功。

发生在移植 3 个月以后的晚期急性排斥反应具有的特点与早期慢性排斥反应的特点相似，如胆管萎缩、早期胆管损失和（或）小叶中心纤维化。这些重叠的特征给诊断带来困难，因此相当危险，激素冲击治疗效果也不如典型的急性排斥反应。

抗体介导的排斥反应（AMR）在移植受者中发生率较低，但相当凶险。除了 ABO 血型不相容肝移植中的血型抗体，移植物的主要组织相容性抗原（HLA）分子致敏受体预存高滴度抗体都是 AMR 发生的重要原因。AMR 可以表现为移植几天内到几周后的加速急性排斥反应，并导致移植物失功。AMR 被认为是主要受 B 细胞和补体活化。激素冲击治疗理论上仍有应用价值，但即使诊断明确，联合应用利妥昔单抗、鼠抗人淋巴细胞单克隆抗体，效果仍然有待提高。

3 糖皮质激素与肝癌肝移植

对于符合米兰标准的肝癌肝移植，是否有必要应用无激素免疫抑制方案代替现有的含有激素的免疫抑制方案仍是一个没有明确结论的课题。免疫系统在控制肿瘤生长方面有直接作用。一些文献报道，选择不同的免疫抑制方案治疗肝癌相关肝移植可能会影响治疗效果，如影响患者远期生存和肝细胞肝癌的复发。一些研究已经表明糖皮质激素治

疗可能影响移植后肝细胞肝癌的复发。有研究发现，激素应用超过 180 天是移植后肝细胞肝癌复发的一个危险因素。还有一些研究结果表明，激素可能会保护肿瘤细胞，减少细胞凋亡。另一项研究发现，与他克莫司为基础但使用糖皮质激素超过 3~6 个月治疗方案比较，无激素应用巴利昔单抗加他克莫司的免疫抑制方案肝细胞肝癌复发率较低。同时研究发现，移植后 3 个月糖皮质激素撤除治疗比糖皮质激素维持治疗有较高的 1 年存活率（69% 比 39%， $P < 0.05$ ）。但是也有一些研究认为这些治疗方案之间肝癌复发率没有差异。

长期应用糖皮质激素对肝癌肝移植患者可能是不利的。但是无激素免疫抑制方案和现行的、被大量肝癌肝移植采用的激素减量并早期激素退出的方案是否有差别，仍然没有结论。当然，对于某些免疫抑制方案是如何影响移植受者肝癌复发的，其潜在的分子机制，需要进一步研究。

4 糖皮质激素与丙型肝炎肝移植

关于丙型肝炎和激素的文献较多，研究也比较详细。有报道显示，当移植后发生急性排斥反应、应用大量糖皮质激素治疗急性细胞排斥反应时，大量反复的激素应用与 HCV 负荷增加、丙型肝炎复发和病情恶化相关。体外实验中使用 Huh-7ET 细胞株模型模拟丙型肝炎肝移植，使用临床剂量的地塞米松和泼尼松龙，HCV 复制没有提高，反而略有减少。在体内，糖皮质激素可以通过调节淋巴细胞反应和免疫监视影响丙型肝炎复发的严重程度。

临床上糖皮质激素大剂量冲击治疗与增加病毒复制相关：连续 3 天静脉注射 1g 甲泼尼龙可以增加 HCV 复制。对 1988-1996 年 241 例来自两个不同移植中心的丙型肝炎肝移植患者，静脉注射 1g 甲泼尼龙 3 天以上，肝硬化复发、纤维化进展的发生率增加。对

234例丙型肝炎肝移植患者，重复糖皮质激素大剂量冲击治疗显著增加肝移植失败的风险，加速丙型肝炎进展，增加纤维化。

在另一项研究中，作者比较了1999-2000年和2001-2004年的队列研究结果，发现尽管早期使用较年轻供体，仍然表现出更严重的丙型肝炎复发（48%比29%）。2001-2004年的队列研究有如下特点，冲击治疗应用甲泼尼龙静脉注射显著少于前者（4天比11天， $P=0.002$ ），而维持泼尼松持续时间较长（350天比249天， $P<0.0001$ ）。这表明，初始减量使用糖皮质激素与长期低剂量使用糖皮质激素都对减轻丙型肝炎复发有利。另一研究评估了39例丙型肝炎肝移植受者：糖皮质激素快速减量停药组与缓慢减量维持组比较，在移植后12个月，纤维化发生率更高（42.1%比7.6%），1年（65.2%比93.7%， $P=0.03$ ）和2年（60.8%比93.7%， $P=0.02$ ）的无肝纤维化生存率更低。

另一个随机对照试验比较了有糖皮质激素的免疫抑制方案（ $n=74$ ）与无糖皮质激素的免疫抑制方案（ $n=66$ ）治疗丙型肝炎肝移植患者，治疗12个月后，两组在组织学复发上无显著差异。无糖皮质激素的免疫抑制方案有较低的治疗失败相关率（包括死亡和移植失败）。一项多中心随机对照试验对312例患者分别应用3种免疫抑制方案：①他克莫司和糖皮质激素；②他克莫司、糖皮质激素和吗替麦考酚酯（MMF）；③赛尼哌诱导、他克莫司和MMF。3组之间患者和移植物生存率没有显著差异；丙型肝炎1年无复发率分别为62%、60%和67%，差异无统计学意义；但无糖皮质激素组急性排斥反应发生率显著增加。

几项荟萃分析比较无激素免疫抑制方案和有激素的免疫抑制方案，包括死亡率、移植物失功发生率和感染率、丙型肝炎复发和急性排斥反应发生率在内的几乎所有结果差

异均没有统计学意义。总之，如果单独观察有无激素的治疗方案，很难发现两者之间对丙型肝炎患者治疗的差异。大剂量激素冲击对丙型肝炎的激活作用相对明确，小剂量激素维持对丙型肝炎患者的益处还需要进一步调查。糖皮质激素会降低HCV感染带来的免疫介导的肝细胞损伤，虽然HCV病毒血症水平没有因激素撤离而改变，激素迅速撤离可能使HCV免疫系统恢复对感染肝细胞的攻击。

5 糖皮质激素与自身免疫性肝炎肝移植

糖皮质激素过早停药是肝移植术后复发性自身免疫性肝炎的重要危险因素之一。其他危险因素还包括免疫抑制不足、肝移植之前自身免疫性肝炎比较严重、HLA错配、药物的作用毒性、重叠感染、宿主特异性遗传倾向等。自身免疫性肝炎复发的患者35%~100%与糖皮质激素撤离有关，糖皮质激素撤离过程中免疫不足引起自身免疫性肝炎复发。自身免疫性肝炎肝移植患者比其他原发病的肝移植患者急、慢性排斥反应发作更频繁，这也成为长期皮质类固醇治疗的另一个理由。

临床上50%~81%的自身免疫性肝炎肝移植受者已经达到完全停用糖皮质激素，可见完全停用糖皮质激素显然是一个可以实现的目标。停用激素可以消除应用糖皮质激素伴随的并发症（高胆固醇血症、高血压和高血糖），虽然会增加自身免疫性肝炎复发的风险，但二者基本相互抵消。成功的激素撤离可能需要一个缓慢、良好的监控，要规划好时间表，通过相对稳定的免疫抑制治疗保证肝功能的持续正常。

复发性自身免疫性肝炎的治疗是经验性的，没有统一的方案，重新启动或增加糖皮质激素剂量是最主要的手段。糖皮质激素抑制T淋巴细胞的活化，通过限制淋巴细胞增殖所必需的细胞因子限制淋巴细胞增殖，糖

皮质激素还可以通过减少炎症反应黏附分子来减少炎性细胞的聚集。这些多途径的作用使得糖皮质激素比其他作用单一的免疫抑制剂在改善自身免疫性肝炎的病理表现上效果更好。

移植后新发自身免疫性肝炎与自身免疫性肝炎复发的表现和治疗方法是相似的。糖皮质激素必须增加剂量或者重新启动，硫唑嘌呤或 MMF 可以被添加到治疗方案中。

6 糖皮质激素与儿童肝移植受者的生长发育

影响尸体器官移植术后儿童生长发育的3个主要因素是：移植时的年龄、移植物功能和糖皮质激素剂量。一般小于6岁的时候接受器官移植，都表现出追赶生长；在移植时年龄大于6岁的移植受者，没有追赶生长。

糖皮质激素肯定会影响所有小儿肝移植受者的生长发育。应用糖皮质激素超过18个月的类固醇治疗会降低追赶生长。因为肝是免疫原性较低的器官，可以较早地停用糖皮质激素，以使小儿肝移植受者最大限度地提高身高。约翰霍普金斯大学的一项研究表明，在29例6个月停用糖皮质激素的患儿中，

急性排斥反应发生率为29%。在京都，158例8个月停用糖皮质激素的患儿中，急性排斥反应发生率为14%。在匹兹堡，166例患儿1年内停用激素，但有21%的患儿因为排斥反应5年内再入院。

这些数据表明，糖皮质激素早期停药，将有可能提高成人高度。然而，有潜在的移植物失功危险。重组人生长激素治疗可以被用于追赶生长不足，或没有发生追赶生长的患儿。它可以使患儿长期受益，且不对移植物功能造成任何不利影响。

7 结语

随着新型免疫抑制剂的不断涌现，激素在肝移植免疫抑制中的应用范围逐渐缩小，激素应用的剂量和范围越来越个体化。激素应用需要考虑到多方面因素，涉及到患者的一般状况、年龄、原发病情况、免疫状况等。总之，肝移植术后激素应用的个体化，给移植医生提出了更高的要求，需要更详细地了解患者的背景资料。另外，在很多具体情况下应用激素是否使患者受益，仍是有争论的问题，需要更进一步研究。（摘自《实用器官移植电子杂志》2014年7月第2卷第4期）。