

中草药与抗艾滋病病毒化学药物相互作用的研究进展

刘晓茜, 孙涛, 张丽军

艾滋病(AIDS)是由人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的病死率极高的严重疾病,截至2014年10月底,报告现存活的AIDS病毒感染者和患者已达49.7万例(感染者占60%左右),死亡15.4万例,经性传播成为主要传播途径。自从1981年首次发现AIDS以来,至今医学界仍未成功研究出可以彻底治疗AIDS的方法,亦未成功开发出疫苗以预防HIV感染。现有抗AIDS病毒化学药物包括核苷类逆转录酶抑制剂(nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NRTIs)、非核苷类逆转录酶抑制剂(non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs)、蛋白酶抑制剂(protease inhibitor, PIs)、进入抑制剂(entry inhibitors)、整合酶抑制剂(integrase inhibitors)。根据病毒复制的不同环节将抗病毒药物联合使用而组成的高效抗病毒疗法(HAART疗法,又称“鸡尾酒”疗法),能够大幅降低病毒载量、减少机会性感染、获得免疫重建、显著降低AIDS/AIDS相关疾病的发病率和病死率。然而HAART疗法存在HIV耐药、不良反应等种种不足。近年来,中草药因其具有增强机体的免疫能力,抑制或杀灭病毒等特点,在一些发展中国家被广泛用于AIDS的辅助甚至替代治疗。一项对南非100名接受抗病毒治疗的AIDS患

者的调查研究显示,16%的患者同时服用了抗病毒药物和传统中草药,79%的患者在确诊AIDS前服用了传统中草药。服用传统中草药的患者人群大多来自贫困地区,以女性、老人、未婚者、教育程度低或者HIV感染低于5年的人群为主。在乌干达西部的卡巴罗莱地区进行的一项137例AIDS患者的研究显示,其中63.5%的患者在确诊HIV感染后服用了中草药,大约有32.8%的患者同时服用抗病毒化学药和中草药。抗病毒化学药物和中草药联合服用治疗AIDS的情况已经十分普遍,但是中草药成分非常复杂,其对化学药物的影响未知,因此探讨中草药与化学药物的相互作用,了解中草药与化学药物相互作用的作用机制,对临床安全用药具有重要意义。本研究从药效学和药物代谢动力学等方面综述中草药的抗病毒作用及其对化学药物的影响及作用机制。

1 中草药抗AIDS病毒作用

尽管HAART疗法可以有效地抑制AIDS病毒,提高患者CD4细胞数量,但也存在不良反应大、部分药品价格昂贵等问题。据文献报道,到目前为止,全世界已有100多味中草药用于HIV感染者的辅助治疗甚至替代治疗,部分中草药信息见表一。

表1 抗艾滋病病毒中药简表

中草药名	有效成分或者植物来源	活性
非洲中草药	非洲双翼豆(Peltophorum Africanum)	抗-HIV
非洲中草药	小金梅草(Hypoxis)和萨瑟兰迪亚(Sutherlandia)	抗-HIV
黄芩	黄芩素(baicalein)	治疗利托那韦引起的胃肠功能失调
中国中草药	16味中药复方(16-herb formula)	抗HIV
南非中草药	非洲马铃薯(Hypoxis hemerocallidea), 松果菊(E. purpurea), 小米椒(L.	抗HIV

	frutescens)	
非洲中草药	小金梅草的球茎(Corms of Hypoxis)	抗HIV
印度中草药	具芒小檗(Berberis aristata)	抗HIV、抗癌等
中国中草药	苦参(Sophora flavescens)	AIDS 患者辅助治疗(病毒性肝炎, 胃肠出血等)
中国中草药	牡丹花(Paeonia suffruticosa), 夏枯草(Prunella vulgaris)	抑制HIV 整合酶
益脉康胶囊	红参、炒白术、防风、白藜、黄芩等 20 多味 药物	活血化瘀, 有改善脑血循环, 增加脑血流量, 增加心肌对缺血缺氧的耐受性, 改善微循环的作用
复方三黄散	黄芪、黄柏、蒲公英、柴胡、防风、白头翁、白花蛇舌草等16 味中药复方	抑制AIDS 毒整合酶(HIV-1 IN)
三归片	龙胆苦苷、小檗胺、腺苷三磷酸酶	具有抗HIV 活性
唐草片	金银花、瓜蒌皮、柴胡等	提高免疫力, AIDS 患者辅助用药
爱可扶正片	人参、黄芪、甘草等	提高机体免疫力及抗病毒

Zhao等对385位艾滋患者的临床队列(90年代买血被感染的贫困农民)研究发现, 165位服用16位中草药复方(16-herb formula)14d到9个月的患者中8年存活率为87%; 而没有服用者的8年存活率只有34%。服用中草药复方(16-herb formula)者的体质量、CD4细胞显著提高, 病毒载量降低了74.7%。不需要长期服用中草药也可以提高AIDS患者的长期生存率。据美国学者的大样本调查结果显示, 50%以上接受过“鸡尾酒”治疗的患者使用替代疗法, 即服用中草药或其他传统药物以及使用传统治疗方法, 对于缓解症状、提高生活质量和降低不良反应有明显效果。近年来, 国家不断加大中医药治疗AIDS研究投入, 并取得很大成绩。有大量的抗HIV中草药处于临床前、临床试验阶段或已用于临床, 包括唐草片、爱可扶正片、克艾特胶囊和中研I号、中研II号及艾通冲剂等。中成药“唐草片”是首个获得国家食品药品监督管理局(CFDA)正式批准用于治疗AIDS的中成药, 具有清热解毒、活血益气功能, 较好的羟自由基清除作用。临床结果显示, 唐草片有显著提高CD4细胞计数的作用, 同时能改善AIDS患者的临床症状, 使患者体质量增加, 显示出提高患者免疫的功能, 还有抑制AIDS病毒复制等作

用。单纯抗病毒治疗≥1年的存活比例是87.46%, 中西医结合的是98.29%。单纯西医治疗2001例患者肝功能异常率为16.59%, 中西医结合治疗560例患者肝功能异常率为11.61%, 中西医结合后多种不良发生率都低于单纯的西医治疗。

2 中草药对抗病毒化学药物药动学的影响

中草药成分非常复杂, 其中的一些成分通过与化学药物相似的途径进行代谢, 且有些化学药物本身也是从植物中提取而来, 因此中草药-化学药物的潜在相互作用在所难免。中西药联合用药会因胃肠道酸碱度变化、胃肠蠕动和胃排空时间而改变, 胃肠内螯合物的形成会影响中西药在胃肠道的吸收过程和吸收速度, 从而降低西药疗效, 甚至产生不良反应。中草药常常影响抗病毒化学药物, 尤其是蛋白质酶抑制剂和非核苷类药物的血药浓度, 如St John's Wort(金丝桃), Garlic(大蒜)和Cat's Claw(猫爪草)的提取物会影响PIs和NNRTIs的代谢。中草药成分人参通过药物-药物相互作用提高雷特拉韦(raltegravir)的血药浓度, 诱导肝损伤, 临床上在使用人参时需要注意由CYP3A4酶代谢的药物和具有肝损伤药物的联合用药问题。中草药苦参常用于处理胃肠出血、肌肉疾病和病毒性肝病。Yang等在大鼠模型中研究了中药苦

参与 AIDS 治疗药物蛋白酶抑制剂茚地那韦(indinavir)的相互作用,发现中草药苦参成剂量依赖性地降低茚地那韦的血药浓度、曲线下面积(area under curve, AUC)和最大血药浓度(maximum peak concentration, C_{max})。进一步研究显示,苦参提取物可以提高肠道和肝细胞中CYP3A1和P-糖蛋白的mRNA表达。笔者在研究AIDS患者的稳态药动学发现,服用依非韦伦(efavirenz, EFV)1 h后再服用唐草片,唐草片不会影响EFV的血药浓度,但如果唐草片和EFV同时服用(大鼠模型中),唐草片会显著降低EFV的AUC和C_{max},相反唐草片则会提高洛匹那韦(LTV)的C_{max}和AUC。

3 中药对CYP450 酶的影响研究

中草药对化学药物的相互作用被认为是由于中草药影响CYP450 酶、转运体等的表达所致。CYP450 酶是一组结构和功能相关的超家族基因编码的同工酶,各同工酶代谢的药物不同。Awortwe等扫描了非洲HIV感染者常用抗病毒中草药对CYP450酶的影响,发现中草药提取物对CYP1A2和CYP3A4抑制效果最显著,其中非洲马铃薯(*Hypoxis hemerocallidea*)提取物对CYPs1A2和CYP3A4的半数抑制浓度(IC₅₀)分别为0.63, 58μg/mL,松果菊(*E. purpurea*)的提取物对CYPs1A2和CYP3A4的IC₅₀为20μg/mL和12μg/mL。小米椒(*L. frutescens*)和非洲马铃薯(*H. hemerocallidea*)提取物对CYP3A4的抑制作用具有明显的浓度依赖性。Ye等对具有抗HIV和抗氧化等活性的荷花叶酒精提取物(*lotus leafalcoholic extract*, LAE)的研究发现, LAE能够显著抑制CYP2D6 的活性,而对其他的同工酶的抑制活性较低。小金梅草(*Hypoxis*)提取液在非洲国家广泛用于HIV/AIDS患者,小金梅草提取液对CYP450 的几个酶活性均具有抑制作用,对各酶抑制的IC₅₀值分别为CYP1A2(120.6μg/mL)、CYP2A6(210.8μg/mL)、CYP2B6(98.5 μg/mL)、CYP2C8(195.2μg/mL)、CYP2C9(156 μg/mL)和CYP3A4/5(185.4

μg/mL)。中草药通过影响CYP450 酶从而影响抗病毒药物的作用获得了临床验证。临床病例中发现银杏提取液与EFV联合使用时,银杏叶提取液可能诱导了CYP450 的表达,且可能由于这种相互作用导致患者的病毒发生突变。笔者通过蛋白质组研究发现,唐草片不会影响EFV的直接代谢酶CYP2B6和3A4的表达,但上调CYP2C11蛋白的表达。

4 中药影响抗病毒化药的吸收

中草药成分与化学药物都需要通过肠胃的消化与吸收,且可能有共同的作用靶点。Brown等利用Caco-2细胞模型研究了几种植物提取物对抗病毒化学药物那韦拉平(nevirapine, NVP)的抑制作用,发现非洲马铃薯和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)抑制剂(L-Canavanine)显著减低奈韦拉平在Caco-2细胞中的透过率,具有提高NVP生物利用度的潜在活性。Patel等用过表达多耐药基因(Multidrug Resistance gene 1, MDR1)的MDCK细胞(表达高水平的P-糖蛋白)研究洛匹拉韦(ritonavir)的吸收时,发现100μmol/L纯化的中草药成分(蒜辣素(allicin)、山柰酚(kaempferol)、槲黄素(quercetin)和金丝桃素(hypericin))能显著提高洛匹拉韦(ritonavir)的吸收率。金丝桃和大蒜提取物分别能降低茚地那韦(Indinavir)和沙奎那韦(saquinavir)的血药浓度到57%和51%,从而影响抗病毒治疗效果。深入研究发现,金丝桃提取物对茚地那韦和沙奎那韦的调控是通过影响P-糖蛋白和CYP3A4 的表达所致。

5 讨论

中草药对 AIDS 的防治有着独特作用和优势,并表现出良好的势头。然而由于中药成分非常复杂,其对抗病毒化学药物的影响在所难免。因此,研究中草药对抗病毒化学药物的影响,深入研究两类药物的作用机制,对提高两类药物抗 AIDS 病毒的疗效,以及减少或降低不良反应发生率有深远的意义。(摘自《中国现代应用药学》2015 年第 32 卷第 10 期)

老年高血压伴糖尿病患者合理用药的选择与警示

朱艳, 刘亚红, 仇晓峰, 冷晓丽, 何思璇

据统计, 我国已确诊的高血压患者达2.66亿人, 且每年至少新增30万人, 但治疗率和控制率分别低于40%和10%; 我国每100名成人中有11人患糖尿病, 全国糖尿病患者已超过1.1亿人, 而糖尿病前期人群多达5亿人, 其中老年高血压伴糖尿病患者至少占高血压和糖尿病患者总人数的40%以上。现就老年高血压伴糖尿病的合理用药与用药的选择与警示进行总结和分析。

1. 高血压与糖尿病的诊断和危险分层

1.1 高血压

1.1 高血压的定义和分级见表1, 危险分层标准见表2。

表1 高血压的定义和分类 (mmHg)

类别	收缩压	舒张压
正常血压	<120	<80
正常高值	120-139	80-89
高血压	≥140	≥90
I级(轻度)	140-159	90-99
II级(中度)	160-179	100-109
III级(重度)	≥180	≥110
单纯收缩期高血压	≥140	<90

注: 若患者的收缩压与舒张压分属于不同的级别时, 则以较高的分级为准; 单纯收缩期高血压也可按照收缩压水平分为I, II, III级。

表2 高血压的危险分层标准

其他危险因素和病史	I级(轻度)	II级(中度)	III级(重度)
I 无其他危险因素	低危	中危	高危
II 1~2个危险因素	中危	中危	极高危
III ≥3个危险因素或TOD或糖尿病	高危	高危	极高危
IV ACC	极高危	极高危	极高危

注: TOD为靶器官损害; ACC为有关的临床情况(包括有表现的心血管疾病和肾病), 根据危险分层决定治疗的手段和时间。

1.2 糖尿病前期和糖尿病诊断标准

1999年, 世界卫生组织(WHO)确定的糖尿病前期诊断标准为: 空腹血糖6.1~6.9 mmol/L和/或口服葡萄糖后2h血糖7.8~11.0 mmol/L。2010年, 美国糖尿病学会(ADA)制订的诊断标准为: 空腹血糖5.6~6.9 mmol/L和/或口服葡萄糖后2h血糖7.8~11.0 mmol/L和/或糖化血红蛋白5.7%~6.4%。既往研究的糖尿病诊断多采用1999年WHO的诊断标准, 如今却多采用ADA的诊断标准。目前, 国内临床将糖尿病和耐糖不良的诊断标准进行了简化, 见表3。有研究表明, 在中国人群中, 糖化血红蛋白诊断糖尿病的最佳切入点为6.3%, 糖化血红蛋白达到或超过17.1%可以筛查出大部分未明确诊断的糖尿病患者, 同时检查空腹血糖和糖化血红蛋白可以提高糖尿病的筛查效率。糖尿病的血压控制目标为低于130/80 mmHg, 首选药物为血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB), 往往需要联合用药, 必要时加用钙拮抗剂(CCB)或利尿药。

表3 糖尿病和耐糖不良的诊断标准 (mmol/L)

诊断	血标本	空腹	餐后2h
糖尿病	毛细血管血	≥6.0	≥11.1
	静脉血	≥7.0	≥13.1
耐糖不良	毛细血管血	<6.0	7.8-11.1
	静脉血	<7.0	7.8-11.1
健康人	毛细血管血	<5.0	<7.8
	静脉血	<5.5	<7.8

2 老年高血压伴糖尿病危险分层的治疗与用药

低危和中危患者通常无临床症状, 常规生活方式干预为主导治疗手段, 无效时可考虑药物治疗。如有代谢综合征的老年高血压伴糖尿病患者, 可考虑首选ACEI。对于高危或极高危

患者无危险因素但血压水平为Ⅲ级(>180 mmHg),或伴糖尿病且血糖控制不良时,通常在生活方式干预的基础上调整ACEI或ARB的用法用量。在膳食控制和适度运动辅助疗法的同时,ACEI或ARB或2种以上药物联合治疗,应用固定的复方制剂等的降压目标为 $140/90$ mmHg以下;若患者体质较好、心理调理效果较佳者,则血压控制目标为 $120/80$ mmHg 以下最理想。控制老年伴糖尿病患者的血糖水平,多选用预混胰岛素制剂,因其为含有中效和短效胰岛素的混合物,同时具有两者的血糖控制作用,不但使用方便,而且减少了注射时混合可能造成的剂量不准确,避免了相对复杂的操作。但预混仅是有限的混合方案,对于一些比较特殊的患者不易满足,且价格较高,适用于经济条件较好的老年患者。对于肝肾功能较好的患者,仍宜选用口服降血糖药,如二甲双胍、磺酰脲类、 α -糖苷酶抑制剂或胰岛素增敏药对症、个体化治疗。

3 老年患者降血压并控制血糖水平的个体化用药方案

ACEI+预混胰岛素(30R, 50R, 70/30, 50/50): ACEI在降血压的同时,可改善糖尿病患者的多蛋白尿和微蛋白尿,延缓肾损伤并缓解慢性心力衰竭,临床常用于老年高血压伴糖尿病患者。

ACEI中卡托普利因咳嗽不良反应发生率高,多数患者难以耐受,虽价廉但已少用。因此老年高血压伴糖尿病患者多选用咳嗽等不良反应相对少而轻的贝那普利(洛丁新)、福辛普利(蒙诺)或雷米普利(瑞泰)等,用法与用量均需个体化,疗效可靠。

ARB+预混胰岛素(30R, 50R, 70/30, 50/50): ARB几乎无咳嗽不良反应,患者耐受良好,用法与用量均需个体化,疗效稍优,但药费稍高。

CCB+ACEI或ARB+预混胰岛素(30R, 50R, 30/70, 50/50): 适用于ACEI或ARB+预混胰岛素控制高血压和糖尿病效果不理想者。

CCB中,尼群地平降压作用较强,且药价低廉,适用于低收入患者;尼莫地平不仅价廉,且对脑血管痉挛和缺血性损害有改善作用;氨氯地平或左旋氨氯地平、拉西地平、非洛地平等药价相对较高,对于医保或经济承受力较强者优先有较多的选择空间。CCB的种类和品种较多,方便临床选用,仅二氢吡啶类(俗称“地平”类)就有10多种,如非二氢吡啶类有硫氮唑酮(地尔硫、恬尔心、合心爽,对于心肌缺血的老年高血压伴糖尿病患者有优势)、维拉帕米(异博定,缓解心律失常效果好)、米贝地尔(T-型CCB,用于高血压和慢性稳定型心绞痛)、心钙灵(心脉安)等。

利尿药+ACEI或ARB+预混胰岛素(30R, 50R, 70/30, 50/50): 利尿降压药中噻嗪类利尿药(氢氯噻嗪、氯噻嗪)、襻利尿药(呋塞米、布美他尼、托拉塞米等)有排钾作用,兼有排钾、扩血管及弱钙通道阻滞作用的利尿药呋达帕胺(寿比山),低剂量时显示降压作用,高剂量时显示利尿作用,对自主和中枢神经系统和肾功能影响小,适用于有水肿的老年高血压伴糖尿病患者。此外,尚有排钾、保钾双重作用的固定复方制剂(如氢氯噻嗪、阿米洛利)也可选用。

ACEI或ARB+口服降血糖药: 口服降糖药的开发是基于2型糖尿病的2个主要异常病理生理改变,即胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损,包括分泌的胰岛素功能低下。目前,临床口服降糖药多达数种,但对于老年高血压伴糖尿病患者,多选用双胍类的二甲双胍,磺酰脲类的格列本脲(优降糖)、格列喹酮(糖肾平)、格列齐特(达美康)、格列吡嗪(美吡达)、格列美脲(亚莫利);或选阿卡波糖(拜糖平),于餐前或即刻整片吞服或与前几口食物一起咀嚼服用,一般起始剂量为每次50 mg,以后逐渐增加至每次100 mg,每日3次,或遵医嘱个体化用药;也可选用非磺酰脲类促胰岛素分泌药瑞格列奈(诺和龙)、那格列奈(唐力)。尽管在国内列入“医保乙类”,但因有严重不良反应且

在美欧已撤市的胰岛素增敏剂罗格列酮(文迪雅)、吡咯列酮(瑞彤)不推荐应用。

β -受体拮抗药或联用CCB, ACEI, ARB + 降血糖药: β -受体拮抗药多用于伴有心动过速的老年高血压伴糖尿病患者,有哮喘、窦性心动过缓、房室传导阻滞者应避免使用。

4 老年高血压伴糖尿病用药的主要不良反应、禁忌证与警示

4.1 常用降压药

ACEI 和ARB: 对于接受多种和大剂量利尿药(如呋塞米80 mg/d),伴低钠血症、脱水、低血容量、严重心力衰竭的患者,在ACEI首剂治疗时可能出现“首剂低血压”,周围血管病、无症状肾血管病;ACEI应用前和应用中需监测肾功能;严重主动脉瓣狭窄、肥厚性心肌病患者慎用;孕妇、哺乳期妇女和有持续性血管神经水肿者忌用;偶可致粒细胞减少;偶致严重过敏反应,如血管神经性水肿、喉头和皮下水肿(尤其是踝部),喉头痉挛、呼吸困难等需积极处理;可致长期干咳、皮疹、上呼吸道症状(鼻炎)、明显的低血压肾损害,以及消化道症状(恶心、呕吐、腹泻、腹痛)、肝功能损害、高钾血症、血钠降低、头痛、头晕、乏力、味觉异常等。ARB 克服了ACEI可能产生的干咳等不良反应,上述不良反应也相对少而轻,适应证和禁忌证则基本相同。

CCB: 二氢吡啶类常用药有硝苯地平、尼群地平、尼莫地平、氨氯地平、左旋氨氯地平、非洛地平等10多种。其主要不良反应有面部潮红、头痛头晕、恶心、下肢肿胀、低血压、心动过速,少见呼吸困难,罕见胸痛、晕厥、胆石症、过敏性肝炎等;禁忌证为对本类药物过敏、心源性休克、哺乳期妇女;严重肝功能不全者应减小剂量,老年高血压伴糖尿病患者应从小剂量开始服用,严重主动脉瓣狭窄者慎用,终止服药时应缓慢减量,可影响驾车和操作机械的能力,不得与利福平合用。另外,所有联合用药均应从小剂量开始,并定期检测血压、血糖水平和心、肝、肾功能。

利尿药: 噻嗪类常用药物为氢氯噻嗪,主要不良反应为低钾血症、低氯性碱中毒、低钠血症及口干、烦渴、肌肉疼痛、恶心、呕吐、疲乏无力、高糖血症、高尿酸血症,少见过敏反应、血细胞减少或缺乏、血小板减少性紫癜,罕见胆囊、胰腺炎、性功能减退、光敏感、色觉障碍;对噻嗪类药物过敏者禁用。襻利尿药常用的有呋塞米、布美他尼和托拉塞米,多联合用于重症高血压和高血压危象时的症状缓解,一般不宜长期应用;对磺酰脲类、噻嗪类药物过敏者、低血钾症、肝性脑病、超量服用洋地黄者禁用;无尿或严重肾功能损害者慎用;孕妇、哺乳期妇女,糖尿病、高尿酸血症、痛风、急性心肌梗死、胰腺炎或有此病史者,有低血钾症倾向尤其是应用洋地黄类药物或有室性心律失常、红斑狼疮、前列腺肥大者均应慎用;老年人应用时发生低血压、电解质紊乱、血栓形成和肾功能损害的概率偏高,故短期使用时应定期检测血常规、电解质、血压、肾功能、血糖、血尿酸、酸碱平衡情况、听力等,以便及时处理。呋达帕胺(寿比山)用于伴有水肿的原发性老年高血压伴糖尿病患者,利尿作用相当于氢氯噻嗪的10倍;其出现降压作用的剂量远小于出现利尿作用的剂量,高剂量利尿作用较强,有肾功能损害时大部分经胆汁排出体外,故无体内蓄积作用;其钙拮抗作用在降压时对心排出量、心率、心律影响小或无,长期应用很少影响肾小球滤过率和肾血流量,亦不影响血脂及糖类代谢;用于降压时,口服2~3 h起效,血浆半衰期($t_{1/2}$)为13 h,一般每日口服1片(2.5 mg),控制血压并消水肿的效果较好,消水肿在必要时可用5 mg/d。老年患者使用时应定期检查血电解质;磺胺类药物过敏、严重肾功能不全、肝性脑病或严重肝功能不全、低钾血症者禁用;服药期间可有腹泻、头痛、食欲下降、失眠、反胃、直立性低血压,以及皮疹、瘙痒等过敏反应,少见低血钠或钾及低氯性碱中毒。

4.2 降血糖药不良反应与警示

低血糖反应：多在过量使用胰岛素制剂或各种口服降血糖药(尤其是空腹时应用)时发生。因此，老年患者个体化用法与用量很重要。在出现低血糖反应先兆时，应及时食用糖类食品或饼干等随身备用零食；必要时应呼叫“120”急救，在正规医院治疗。老年高血压伴1型糖尿病患者通常采用1日多次的胰岛素注射方案或持续皮下泵胰岛素输注方案；选用基础胰岛素控制夜间和空腹血糖，而进餐前则予以餐前注射胰岛素来模拟β细胞的快速胰岛素分泌模式。2型糖尿病患者可单用口服降血糖药或联合胰岛素治疗方案进行个体化治疗。老年高血压伴糖尿病患者病情、病程差异很大，需1~2个月摸索才能确定简便而实用的个体化用药方案。

口服控制血糖合理用药与警示：大多数口服降血糖药在正规个体化剂量下一般不会出现低血糖反应，但二甲双胍联合磺酰脲类和/或胰岛素等其他降血糖药时，或饮酒时，特别是老年或营养不良、肾上腺或垂体功能减退、酒精中毒者容易发生低血糖反应，也容易发生维生素B12和叶酸缺乏症。笔者近10年来随访了近600例老年高血压伴糖尿病患者，发现在个体化使用降血糖药的同时，要注意均衡营养饮食、适度锻炼等生活方式干预，血压和血糖控制达标才有保障。口服降血糖药的其他不良反应有胃肠道反应，如肠胀气或腹胀、肠鸣、腹痛或

腹泻；过敏反应，如红斑、皮疹、荨麻疹等；影响肝功能，可致转氨酶升高(超过正常值高限3倍)，但多为一过性，罕见黄疸和/或肝炎合并肝损害；可诱发上呼吸道感染；罕见血管性或黄斑性水肿(罗格列酮)。用于糖尿病神经病变的依帕斯他，对肝肾及胃肠功能均有一定影响，可使食欲减退，老年患者应适当减量服用(成人50 mg，每日3次，老年人首剂量为25 mg)。老年患者宜慎用降血糖作用较强的格列本脲(优降糖)，该药除有胃肠反应外，尚有严重黄疸、肝功能损害、骨髓抑制、粒细胞减少、血小板减少症等不良反应，对肾功能也有影响。

5 结语

临床常用的降血压药、降血糖药上百种。由于老年高血压伴糖尿病患者病情、病程差异较大，宜个体化给药，选用ACEI或ARB，CCB等降压药单用或联用降血糖药如二甲双胍或磺酰脲类、胰岛素类制剂，药品种类最好控制在5种以内，并个体化使用，既可减少药品不良反应，又可使血压和血糖水平达标；同时，还要配合低脂、低盐、膳食纤维丰富且可辅助降压调脂的均衡营养膳食，如常食粗粮、芹菜、茄子、番茄、香蕉、梨、核桃等，戒烟少酒，坚持适度锻炼等生活方式干预，从而良好控制血压和血糖水平。(摘自《中国药业》2015年第24卷第4期)

浅谈痛经的中成药选择

药学部 宋超 王娇娇

妇科痛经是现在妇女及少女的常见疾病。排除由于器质性病变导致的痛经，常见的中医痛经类型可大致分为四类。针对不同类型的痛经须对症下药，方可治疗患者疾病的根本。

一、血虚气滞型

在中医里，血虚是指体内阴血亏损的病理现象。可由失血过多或久病阴血虚耗，或脾胃功能失常，水谷精微不能化生血液等所致。由于气与血有密切关系，故血虚每易引起气虚，

而气虚不能化生血液，又为形成血虚的一个因素。血虚主症为面色萎黄、眩晕、心悸、失眠、脉虚细等。气由血生，血随气行，气不虚而受淤阻、郁阻、痰阻、湿阻、寒凝阻滞等，不能行血而致病，即为血虚气滞证。

此类痛经可用如经舒颗粒，内含丹参、醋香附、醋延胡索、桂枝。此药活血化瘀，温经通脉，理气止痛，适用于气滞寒凝血瘀所致的痛经。症见行经小腹胀痛或冷痛，经行不畅，

经血暗有血块或乳房胀痛，或胸闷，或手足不温，舌暗或有瘀斑等。用药时应注意：血虚内热者慎用；月经过多、提前者慎用；忌食生冷食物。

当然，根据病体差异，症状不同我们可选择其他的中成药，如散结镇痛胶囊、舒尔经颗粒等。

二、气滞血瘀型

气滞血瘀，是指气滞和血瘀同时存在的病理状态。一般多先由气的运行不畅，然后引起血液的运行瘀滞，是先有气滞，由气滞而导致血瘀，也可由离经之血等瘀血阻滞，影响气的运行，这就先有瘀血，由瘀血导致气滞，也可因闪挫等损伤而气滞与血瘀同时形成。

此类痛经可用如妇女痛经丸，内含醋延胡索、五灵脂（醋炒）、蒲黄（炭）、丹参。此药活血，调经，止痛，适用于气血凝滞所致的痛经、月经不调，症见行经不畅、有血块，或经量较多、经期腹痛、经水畅行后痛缓。应注意：气血亏虚、肝肾不足者不宜单用；孕妇、糖尿病患者及气虚体弱者慎用；忌生冷食物，注意调节情绪。

三、胞宫虚寒证

中医讲胞宫虚寒证是因为肾阳亏虚，胞宫失却温煦，以畏冷肢凉，小腹隐痛，喜温喜按，月经色淡质稀，或带下清稀，或不孕，或流产，腰膝酸冷，面白，舌淡苔白，脉沉弱等为常见症的证候。

根据此类痛经可用例如艾附暖宫丸，主要成分有当归、地黄、酒白芍、川芎、炙黄芪、艾叶（炭）、制吴茱萸、肉桂、续断、醋香附。

此药理气养血，暖宫调经，适用于血虚气滞、下焦虚寒所致的月经不调、痛经，症见经行后错，经量少，有血块，小腹疼痛，经行小腹冷痛喜热，腰膝酸痛。应注意：热证、实证者慎用；孕妇禁用；忌寒凉食物。

四、寒凝血瘀症

中医理论认为血得温而行，得寒则凝寒性凝滞、收引。这是中医对寒邪（包括外感寒邪和内生寒邪）的两个主要致病特点的高度概况。凝滞即凝结，阻滞不通，是指气血，营卫，津液等具有流动、升降出入运动特征的物质，其流动性减弱，流行缓慢，甚至停滞，凝结，产生气滞、瘀血、痰饮、水湿等病理产物。收引即收缩牵引，挛急，是指皮肤、腠理、肌肉、筋、脉等组织产生的收缩，紧张，挛急，产生恶寒，拘急，疼痛等表现。一方面，寒邪侵入机体后，会引起经脉收缩痉挛，血脉绌急而痛；另一方面，寒邪又可导致血流缓慢，血液凝滞而形成瘀血，因此寒性体质的妇人月经期间会出现痛经，血块即淤血的症状。

此类痛经可用如田七痛经胶囊，内含三七、川芎、延胡索、五灵脂、蒲黄、木香、小茴香、冰片。此药通调气血，止痛调经，适用于血瘀所致月经量多，痛经，症见经血量多有血块，血色萎暗，小腹冷痛喜热、拒按。服药期间应注意：阴虚火旺者慎用；孕妇禁用；宜饮食清淡，忌绿豆及辛辣刺激食物；感冒者停服。

综上所述这四种痛经的情况，用药时要分析病情酌情给药，不可盲目自行服用任意一种类型药物，痛经一定要引起大家重视，希望这些知识能给大家带来帮助。

运用 PDCA 管理法降低口服药品发药差错

药学部 王瑞君

口服用药是住院患者药物治疗的重要组成部分，口服药品调剂的正确性是药物安全管理与使用的重要管控点。发药差错可能导致治疗

失败，严重时还会危及患者生命安全，甚至造成医疗事故。我院 B 楼药房运用 PDCA 循环管理法分析调剂各环节中可能出现的差错隐患，

有针对性的持续改进，从而进一步减少发药差错，提高药学服务质量。

1. 分析造成发药差错的原因

1.1 人员因素

①2014 年 11 月份起中西口服药合并发药，窗口负责调剂的两名药师为中药师，对部分西药还不甚熟悉；②发药时未看清、看全发药单上的药品相关信息，造成品种、剂量、数量、厂家等发错现象。

1.2 自动化机械设备管理

自动分包机由电脑控制与我院 HIS 系统相连，为临床患者提供口服药品，以 9 月份为例，B 楼包药机共发放餐包 84500 袋，平均每天 2817 袋，经自动包药机包出的药片为 212016 片，平均每天 7067 片，由两名药护负责核对。由于一些技术原因，机器有时会出现药片串包、药片压碎及多漏少漏等现象，约占药袋总数的万分之七/每月，这些错误可在核对工作中得以纠正。

1.3 药品因素

相似药品的发药差错占发药差错种类的绝大多数，其中，外观相似、名称相似以及同种药品多种规格方面的差错尤为突出。

1.4 工作流程

每日上午各病区集中传送长期药品，由自动包药机接收并分包，而此时所发生的病房临时口服药医嘱则只能手工包药装袋，通常由一名药师独立完成，没有双人核对的过程，存在一定安全隐患。

1.5 工作制度

窗口调剂药师两人，个别情况下，药品可能未经双人核对发出，存在一定安全隐患。

1.6 环境因素

①空间有限，摆药机备份药品药盒码放紧密，没有独立货位，个别易混淆药品未张贴警示标签；②货架标签打印不够清晰，没有厂家

标示；③新配备的货架顶部缺乏照明设备。

2. 改进不足

2.1 人员方面

①加强培训，小组内开展每日一读活动—每天早晨学习药品说明书和《新编药理学》等相关专业知识，快速提高中药师对西药品种的认知；②提倡分享，把每一次调剂、核对工作中发生、发现的错误，即时分享给大家，提醒其他人注意。

2.2 自动化机械设备管理

与厂家售后建立良好的沟通关系，并制定包药机差错登记制度，使每次工程师维护设备时更有针对性。

2.3 药品因素

①更换货架标签，在标签中增加厂家标示；②重新调整货位，将易混淆药品分开码放；③张贴看似、听似、一品双规标识；④在摆药机备份药盒上加贴相似药品警示标识。

2.4 工作流程

①每日上午包药机发放长期医嘱之前先将各病区下达的临时口服药医嘱包出，避免之后手工包药可能增加的差错隐患；②强调双人核对的重要性，对相似药品重点核对；③对一品多规药品在发药单上做标记，加强警示。

2.5 环境因素

①在原采光不足的货架上方增加了一处照明设备；②合理调整货架位置。

2.6 工作制度

强调所有药品都须核对发出，核对体现在调剂的多个环节：调剂时核对库位码，每个药品对应独立货位；拿药时核对厂家、规格、数量，对于易混淆的药品在发药单上做标记加以警示；药品发出时由另一名药师再次核对加以确认等，确需一人独立完成工作时，药品发出环节要按照发药单读出声来，提醒自己再核对。

3 统计结果

PDCA 第一阶段:

B 楼药房 2015 年 1-5 月份发药差错统计

日 期	应 发 药 品	错 误 药 品
1 月份	1. 他克莫司胶囊 0.5mg (安斯泰来制药) 2. 托拉塞米片 3. 硒酵母片 (药片外观相似)	他克莫司胶囊 0.5mg (中美华东制药) 拉米夫定片 消化酶片 (药片外观相似)
2 月份	1. 环孢素软胶囊 (中美华东制药)	环孢素软胶囊 (诺华制药)
3 月份	1. 苯磺酸左旋氨氯地平片 2. 甘草酸二胺胶囊	苯磺酸氨氯地平片 甘草酸二胺肠溶胶囊
4 月份	1. 氟康唑片	氟康唑胶囊

B 楼药房 2015 年 1-5 月份发药差错分析及应对策略

差错类型	例数	应对策略
厂家不同	2	加贴警示标识、货架标签添加厂家标示、发药单上画重点符号、组织人员培训、强调双人核对
药片外观相似	1	乐扣盒上加贴看似标示, 药盒分层码放, 摆药机上药时双人核对
名称相似	3	货架上加贴警示标识、组织人员培训、强调双人核对
一品双规	1	调整货位、组织人员培训、强调双人核对、发药单上做标记

PDCA 第二阶段:

B 楼药房 2015 年 6-10 月份发药差错统计

日 期	应 发 药 品	错 发 药 品
2014.7	复方 α -酮酸片 (北京万生药业)	复方 α -酮酸片 (北京费森尤斯卡比医药)
2014.9	吗替麦考酚酯分散片 (中美华东)	吗替麦考酚酯胶囊 (上海罗氏)

4. 分析结果, 总结经验

B 楼药房降低口服药品发药差错阶段总结

	例数	相似药品差错 (例)	厂家不同差错 (例)	一品双规 (例)
第一阶段	7	4	2	1
第二阶段	2	-	1	1

通过两个 PDCA 循环的持续改进, 第二阶段 B 楼药房口服药品发药差错 2 例, 相比第一阶段, 差错率降低 71%, 效果明显。

通过本次 PDCA 循环, 不仅提高了药品调剂的正确率, 同时还通过加强业务学习, 提高了药师的业务水平, 提升了药学服务质量, 重新制定的调剂工作流程, 使调剂操作更加规范、

合理。在今后的工作中, 降低发药差错依旧是我们的工作重点, 我们将开展多种方式的学习活动, 提高药师的专业素养, 在工作与学习中总结成功与失败的经验教训, 分享心得, 向“零差错”目标不断努力, 为患者安全用药保驾护航!

不良反应

奥美拉唑致不良反应研究进展

曾丽宁

奥美拉唑（OEM）作为抑制胃酸分泌的一种有效质子泵抑制剂，又称洛赛克、安胃哌唑、甲氧磺唑、沃必唑、亚枫咪唑等，与H₂受体拮抗剂相比较，其抗消化性溃疡作用尤为显著。奥美拉唑具有特异性，可选择性作用于胃黏膜壁细胞膜，刺激H⁺-K⁺-ATP酶，而阻滞胃酸分泌，在十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎、应激性溃疡、胃泌素瘤等治疗中疗效颇佳。由于奥美拉唑经由CYP2C19来实现代谢，考虑到患者CYP2C19基因存在多态性，易发代谢速度差异，因而导致药效存在一定的个体差异，抑酸效果稳定性受到影响。此外，CYP作为多种药物代谢的通道，奥美拉唑与其他代谢药物存在相互作用，故不合理合并用药易发不良反应。笔者从奥美拉唑不良反应角度出发，深入探究其影响因素，以期指导临床用药，相关报告如下。

1 奥美拉唑概述

奥美拉唑作为一种有效的质子泵抑制剂，对胃蛋白酶分泌与胃酸分泌具有抑制作用，基本不影响动脉血压、胃黏膜血流量、动脉氧分压、胃腔温度、静脉血红蛋白、二氧化碳分压等变化。在临床上，针对糜烂性食管炎、十二指肠溃疡等治疗而言，奥美拉唑效果显著，可作用于患者胃黏膜壁细胞，对其顶端膜构成的分泌性微管活性具有一定的抑制作用，同时可有效抑制胞浆内的H⁺-K⁺-ATP酶活性，调节胃酸分泌，作用迅速，抑酸效果颇佳，具有持久性。此外，奥美拉唑具有非竞争性，对组胺、刺激迷走神经、胆碱、胃液素等诱发的胃酸分泌而言，基本不受胆碱阻断剂控制，疗效颇佳。

2 奥美拉唑不良反应研究进展

2.1 消化系统

针对消化系统而言，主要表现在四个方面：

(1)肝脏损害。从奥美拉唑代谢方式出发，主要通过肝脏来实现，对肝脏易产生毒性。据相关文献报道显示，曾有1例58岁患者，不存在肝病史，但医师予以20mg/d×17d奥美拉唑治疗后，出现了厌食、上腹痛加剧、眩晕等症状，治疗后5d后患者死亡，经由尸检提示属于暴发性肝衰竭。另有文献报道提示，奥美拉唑易诱发肝性脑病。经由长期服用后，可升高门冬氨酸氨基转移酶活性、P4501A1酶活性，并增高血清转氨酶活性、CYP4501A2酶活性，导致致癌因子活性越强，对肝脏形成了一定的毒害作用；(2)胃肠道反应。据报道显示，服用奥美拉唑后，易出现腹泻、上腹痛、消化不良、恶心呕吐等不良反应，其发生率约2.9%，通常症状稍轻患者基于停药处理后可自行缓解。究其病理机制，主要由于奥美拉唑在阻滞胃酸分泌过程中升高了胃内的PH值，诱发细菌滋生；(3)口腔疾患。一般而言，奥美拉唑可显著减少唾液腺液分泌，极易容易出现口腔溃疡等不适症状。邓红霞报道显示，予以2例男性患者奥美拉唑治疗后，于5d后出现了口腔黏膜糜烂现象，基于停药处理后患者的灼痛感得到了明显缓解，糜烂基本消失，其中1例男性患者再次予以奥美拉唑后，溃疡出现复发状况；(4)胃嗜铬细胞增生、类癌。奥美拉唑在阻滞胃酸形成过程中，易增加胃内细菌，促使亚硝酸类物质与亚硝酸盐类物质显著上升，故出现致癌态势。但在一些报道中，有学者曾反对此种看法。经由相关动物实验显示，予以大鼠奥美拉唑，持续2年后其胃底部黏膜增生显著。有报道表明，1例中年女性患者基于奥美拉唑治疗后，于12d后经由胃镜检查提示存在类癌，待予以停药处理后症状消失。

2.2 泌尿系统

在一定条件下，奥美拉唑易诱发间质性肾

炎,引起急性肾功能损伤,临床主要表现为血肌酐异常升高、尿闭等。据国内相关文献报道显示,基于服用奥美拉唑后3周~6个月,易出现间质性肾炎,予以停药处理或皮质激素治疗后即可治愈。一般而言,奥美拉唑停用后,肾功能完全恢复至少需2个月左右。

2.3 循环系统

奥美拉唑易引起循环系统不良反应,临床主要表现为胸闷、心律失常、心悸,严重状况下易出现心绞痛等现象。国内有学者研究发现1例患者予以40mg奥美拉唑静脉注射后出现心前区疼痛、四肢湿冷等症状。经由心电图监测后发现S-T段压呈下降态势,T波出现倒置,予以抢救治疗后治愈。

2.4 神经系统

针对神经系统而言,奥美拉唑引起的不良反应主要表现为头昏、头痛、嗜睡、耳鸣、失眠等症状。有报道显示,服用奥美拉唑后患者可能存在精神异常症状,表现为抑郁、幻觉、焦虑、异常激动等。经由药物临床试验发现,在1066例患者中,中枢神经系统损伤发生率占4.8%左右。经国内观察发现,在924例患者中,中枢神经系统不良反应发生率约为11%。此外,在神经系统损伤上,奥美拉唑还表现为视物模糊、视神经乳头水肿、视野缺损、失明,严重状况下,不良反应具有不可逆性。国内有报道表明1例患者行20mg/d×6d奥美拉唑治疗后,视力出现下降,且视物较为模糊,经检查发现患者视网膜色素细胞出现脱失现象,停用后视力好转,2个月后视力完全恢复。究其病理机理,可能由于奥美拉唑对H⁺-K⁺-ATP酶活性具有抑制作用,促使细胞内PH下降,导致视网膜血管萎缩,进而对视力产生了影响。

2.5 血液系统

就血液系统而言,主要表现在三个方面:(1)就造血系统来讲,奥美拉唑不良反应表现为碱性磷酸酶上升、白细胞与嗜红细胞下降,严重状况下易发全血细胞减少症。国内报道1例患者予以静脉注射奥美拉唑治疗,于6d后患者骨髓

增生功能显著下降,停用并予以针对性药物治疗后功能逐渐恢复;(2)高胃泌素血症。究其病理机制,奥美拉唑阻滞胃液分泌,消除了胃泌素反馈抑制作用,从而引起高胃泌素血症。经由临床研究发现,予以8例健康体检者30mg/d奥美拉唑,空腹血清胃泌素浓度急剧上升约占60%;(3)高磷酸血症并酸中毒。据国内研究发现1例患者经由外伤后合并应激性溃疡,予以20mg/d奥美拉唑后症状明显好转。待5d后经由血电解质检查发现血磷明显下降,于10d后复查发现血钠、血钾呈正常状态,血气分析提示患者为代谢性酸中毒。停用后4d代谢性酸中毒得到纠正。

2.6 内分泌系统与生殖系统

针对内分泌系统与生殖系统而言,男性主要表现为阴茎异常勃起、乳腺组织增生、兴奋、阳痿;女性表现为月经量多、紊乱。凌明德报道显示,3例患者予以奥美拉唑治疗,于2d后1例男性患者出现阴茎异常勃起现象,停药1d后消失。

2.7 免疫系统

奥美拉唑引起的免疫系统损伤主要表现在两个方面:(1)过敏反应。临床表现为呼吸困难、荨麻疹、皮肤瘙痒、苔藓样皮炎等,严重状况下易出现过敏性休克,待停药后主要临床症状可自行缓解;(2)自身免疫综合征。经由国外报道发现1例男性患者伴有遗传性肌病,服用奥美拉唑14d后引起关节炎、组蛋白抗体升高等现象。

2.8 皮肤及其附件

从皮肤及其附件角度出发,其不良反应主要表现在三个方面:(1)皮疹。奥美拉唑易出现荨麻疹,并存在灼痛感与瘙痒、过敏性紫癜、弥漫性表皮坏死等症状。国内报道显示1例患者予以20mg/d×14d奥美拉唑治疗后出现皮疹,继续服用14d后出现弥漫性表皮坏死;(2)血管神经性水肿。奥美拉唑易诱发水肿,表现为喉头水肿、口唇水肿、呼吸困难、紫绀、过敏性休克等。国外有报道显示予以患者奥美拉唑治疗后

5min易出现大汗、胸闷等不适症状，待停药并给予抗过敏休克治疗后症状可恢复正常；(3)脱发。国内1例患者予以20mg/d×28d奥美拉唑治疗后出现脱发现象，后期逐渐恶化。停药后症状减轻。

2.9 肌肉骨骼系统

据国内相关文献报道发现1例患者予以40mg×14d奥美拉唑治疗后出现近侧肢体肌无力。经体检提示近侧肢体肌出现无力，继后通过实验室检查发现，患者在接受奥美拉唑治疗后，醛缩酶、肌酸磷酸激酶均处于正常状态，

但Ⅱ型纤维出现轻度萎缩，停药后症状明显改善。13周后继续予以奥美拉唑治疗，肌无力症状复发，撤药后症状逐渐恢复正常。

综上所述，奥美拉唑不良反应涉及到多系统多脏器损害，为了保证用药安全，药品生产与经营使用单位必须要强化该药不良反应监测，合理选择给药途径，监测用药过程，以防出现肝、肾等器官损害，同时要争取患者的配合，防治不良反应，以期提高临床合理用药水平。（摘自《医药理论与实践》2015年第28卷第10期）

警惕注射用头孢硫脒引起的过敏性休克及儿童用药风险

注射用头孢硫脒是我国自主研发的全身抗感染药，其作用机制与其他头孢菌素相近，通过抑制细菌细胞壁的生物合成而达到杀菌作用。临床用于敏感菌所引起呼吸系统、肝胆系统、五官、尿路感染及心内膜炎、败血症。

2014年7月1日至2015年6月30日，国家药品不良反应监测数据库中收到注射用头孢硫脒不良反应/事件报告5802例，主要累及皮肤及其附件损害（占60.6%）、全身性损害（占12.6%）、胃肠系统损害（占7.4%）等。

一、严重病例情况

注射用头孢硫脒的严重不良反应/事件报告277例，占该药品整体报告的4.8%，主要累及全身性损害（占29.7%）、皮肤及其附件损害（占26.9%）、呼吸系统损害（占11.6%）等。不良反应/事件主要表现为过敏性休克、过敏样反应、呼吸困难、寒战、高热、心悸、胸闷、皮疹、瘙痒等，其中过敏性休克、过敏样反应等严重过敏反应病例129例，占该药品严重病例报告的46.6%。严重报告中48%病例存在不按说明书用法用量使用情况，包括单次超剂量、日剂量超量给药，未分次给药等。

二、过敏性休克病例情况

使用注射用头孢硫脒后的过敏性休克病例

47例，占该药品严重病例报告的17.0%。男女比例为1.61:1，32例患者的用药频率为一日一次，不符合药品说明书规定的分2-4次给药，其中包括9例患者涉及单次超剂量用药。注射用头孢硫脒引起的过敏性休克全部在用药当天发生，其中在用药1小时内引起过敏性休克病例有43例，占91.5%。

典型病例：患者，男性，61岁，因胆囊结石入院，拟在全身麻醉下行腹腔镜下胆囊切除，入手术室测血压128/70mmHg，心率68次/分，血氧饱和度98%，麻醉诱导后气管插管，输入注射用头孢硫脒约3分钟后，患者全身发红，前胸腹部及面部尤甚，测血压56/40mmHg，心率85次/分，血氧饱和度100%，考虑可能为注射用头孢硫脒引起的过敏性休克，立即停止输注，换乳酸钠林格液静滴，同时静脉注射甲强龙40mg、地塞米松10mg，给予肾上腺素、去氧肾上腺素升压，呼吸机通气，密切关注生命体征，约10分钟后血压恢复至术前水平，20分钟后肤色恢复正常，暂停手术。

三、儿童用药情况

6岁及6岁以下儿童注射用头孢硫脒不良反应病例报告1677例，占该品种总报告数28.9%，可能与临床中儿童人群使用较多有关。

不良反应主要累及皮肤及其附件损害（占 60.6%）、全身性损害（占 12.6%）和胃肠系统损害（占 7.4%），临床主要表现为皮疹、瘙痒、过敏反应等。严重不良反应主要累及全身性损害（占 29.7%）、皮肤及其附件损害（占 26.9%）、呼吸系统损害（占 11.6%），临床主要表现为过敏性休克、过敏样反应、皮疹、瘙痒、寒战、高热、呼吸困难等。用药分析显示，904 例儿童患者（占 53.9%）的用药频率为一日一次，不符合药品说明书规定的分 2-4 次给药；18 例儿童患者用剂量超过说明书规定的每日最大剂量。典型病例：患儿，女，5 岁，因外耳道炎就诊，给予注射用头孢硫脒 0.9g 静滴，1 分钟左右患儿突发腹痛、呕吐胃内容物，诉不适感。体检：血压 66/37mmHg，较烦躁、面色苍白，唇稍水肿，双下肢皮肤见数个花生大小斑丘疹伴瘙痒。心电监护示：心率 134 次/分，血氧饱和度 96%，考虑药物过敏性休克，立即停药，

给予扩容，地塞米松 5mg 抗过敏，西咪替丁 0.2g 预防应激性溃疡等治疗，10 分钟后患儿安静，唇水肿消退，斑丘疹减轻，测血压逐步回升至 90/68mmHg，心电监护示心率 105 次/分，血氧饱和度 100%。

四、相关建议

1. 注射用头孢硫脒易发生严重过敏反应，如过敏性休克，医务人员在使用本品前应详细询问患者的过敏史，对本品所含成份过敏者禁用，过敏体质者慎用。给药期间密切观察患者，一旦出现过敏症状，应立即停药并进行救治。

2. 医务人员应严格遵照药品说明书使用本品，将每日推荐剂量分次使用，尤其在儿童用药时，避免单次给药剂量过大或每日总量超剂量。

3. 生产企业应当及时修订完善药品说明书相关内容，加强上市后药品不良反应监测，做好安全用药宣传培训，指导临床合理用药。（摘自 CFDA 网站）

用药分析

2015 年第三季度门诊处方点评汇总结果

药学部 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《医院处方点评管理规范（试行）》等相关法律、法规的规范要求，药学部门门诊药房对门诊处方进行点评。为了保障点评处方规范化，提高处方点评质量，我院引进安装了大通公司研发的临床用药决策支持软件，北京市医管局也于 2015 年 5 月份开始加大了处方合格率的绩效考核管理。自 2015 年 6 月 1 日起，药学部门门诊药房对我院每日门诊处方逐一审核点评，现将 2015 年第 3 季度处方点评结果汇总如下：

1. 资料与方法

1.1 资料来源与点评方法

本次分析的处方来源于我院 2015 年 7 月 1

日至 9 月 30 日的全部处方，药学部门门诊药房对每日门诊处方逐一审核点评，对不合格处方填写医师、药师沟通条，连同不合格处方进行更正。如处方不更正或更正不完全（包括 HIS 系统未改正），则判定不合理处方并登记上报。

1.2 点评依据 不合格处方点评依据为药品说明书、《处方管理办法》、《临床用药须知》2010 年版、《中华人民共和国药典》、《医院处方点评管理规范（试行）》等。根据《医院处方点评管理规范（试行）》将不合理处方分为三部分：不规范处方、不适宜处方、超常处方，且对其中的药物临床使用的适应症、药物选择、用法用量、重复用药、药物相互作用、配伍禁忌等进行审核。

2. 点评结果 2015 年第 3 季度全院处方合格率见表 1

表 1 2015 年第 3 季度全院科室处方合格率

序号	科室	合格率 7-9 月份			序号	科室	合格率 7-9 月份		
		7 月	8 月	9 月			7 月	8 月	9 月
1	妇幼中心产科	98.27%	97.45%	98.30%	17	泌尿中心泌尿外科	89.19%	93.86%	97.92%
2	耳鼻咽喉头颈外科	99.67%	100.00%	100.00%	18	日间医疗中心门诊	99.05%	99.28%	99.58%
3	妇幼中心妇科	96.62%	97.82%	99.44%	19	感染中心皮肤性病科	98.99%	99.12%	99.74%
4	肝病免疫科	98.29%	97.95%	98.53%	20	普通外科中心二病区	100.00%	100.00%	100.00%
5	肝病内分泌科	97.23%	98.83%	98.86%	21	人工肝中心病区	99.40%	99.23%	86.90%
6	丙肝与中毒性肝病科	97.98%	98.75%	99.42%	22	慢病管理中心慢病随访门诊	99.49%	99.73%	99.67%
7	肝病重症医学科病区	98.94%	99.05%	99.27%	23	中西医结合中心生物物理治疗科	100.00%	98.99%	99.09%
8	肝病综合科	98.49%	99.39%	99.02%	24	感染中心性病艾滋病门诊	99.61%	99.93%	99.92%
9	感染与普通传染病门诊	98.36%	98.45%	98.61%	25	泌尿中心血液透析室	97.27%	98.59%	97.83%
10	肝病消化中心二病区	97.05%	98.30%	98.61%	26	眼科	97.02%	99.27%	100.00%
11	肝病消化中心一病区	98.39%	98.53%	98.60%	27	脂肪性肝病诊疗中心	96.36%	100.00%	99.15%
12	普通外科中心	97.12%	98.08%	98.71%	28	泌尿中心肝病肾病科	97.69%	97.88%	98.56%
13	肝病肿瘤介入治疗中心二病区	98.20%	93.86%	98.44%	29	肝病肿瘤介入治疗中心一病区	97.99%	98.76%	96.67%
14	口腔与颌底外科	99.54%	99.28%	100.00%	30	肝病与肿瘤生物治疗科	98.74%	99.02%	99.50%
15	国家药物临床试验机构	100.00%	100%	66.67%	31	中西医结合中心病区	98.69%	98.68%	98.04%
16	慢病管理中心离退休专家组	97.83%	99.11%	98.59%					

3. 点评结果分析

7 月份不合格处方共计 439 张, 8 月份不合格处方共计 262 张, 九月份不合格处方共计 221 张, 不合格处方总量每个月逐级明显下降。主要原因: 院领导制定的政策与措施起到决定性因素; 各个临床科室高度重视非常重要。例如耳鼻咽喉头颈外科对点评工作高度重视, 积极与相关科室联系, 8 月份和 9 月份连续两个月处方合格率为 100%; 药学部在点评工作中也作出重大贡献。药学部全体药师对所有的处方进行逐一进行点评, 对有问题的处方及时以沟通条的形式与处方医师进行沟通, 如还不能及时解决问题, 药师会与医师进行电话沟通。对当日未能及时改正的问题处方, 门诊药房会进行汇总, 一起交与医师改正, 后再汇总交与网络中心进行修改, 并且多次召开药学部与临床医生的沟通会, 以此提高处方的合格率。

不合格处方中以无适应症用药、诊断不全和用法用量不正确居多, 如核苷类抗乙型肝炎

药, 用法应为一天一次, 一次一片, 如果出现乙型肝炎病毒耐药的情况下才可以按照一天一次, 一次两片服用, 医生经常超量用药时未注明耐药; 乙型肝炎疫苗的用法应为立即皮下注射, 医生经常把用法写成皮下注射/PRN; 葡萄糖粉诊断应为糖耐量试验或孕期糖筛, 医生处方经常无此诊断。

总之, 通过不断地探索和实践, 形成制度化、规范化且卓有成效的处方点评工作模式, 对不合理用药进行了主动干预, 减少药疗缺陷和医疗纠纷的发生, 提高医院合理用药水平。通过处方点评制度对药物合理使用的持续督查, 净化药物合理使用环境, 引导临床医师合理、安全、有效地使用药物; 从而有效控制医院的药品费用, 提高医院社会效益, 不断提高医师在处方规范化、合理用药意识, 有效地保证用药安全, 为医院的可持续发展奠定坚实的基础。

我院 2015 年第三季度围手术期出院病历点评汇总

药学部 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 7~9 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 年第三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	22
2	泌尿外科	7
3	外一科	4
4	外二科	4
5	耳鼻喉科	3
6	感染一科	2
7	眼科	1
8	肝病肾病科	1
9	感染二科	1
合计		45

表 2 我院 2015 年第三季度抽取手术病历点评结果汇总表

项目	7 月	8 月	9 月
抗菌药物使用率	80.00%	66.67%	86.67%
平均住院天数	10.07	8.73	13.53
平均西药费用	6122.85	5993.68	9947.55
抗菌药物平均费用	740.08	1851.58	1313.66
不合理病历比例	46.67%	66.67%	73.33%

表 3 我院 2015 年第三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	22	剖宫产术选择克林霉素（对β内酰胺类药物无过敏）（5） 剖宫产术前选择青霉素，术后选择哌拉西林舒巴坦（1） 剖宫产术前选择克林霉素，术后选择拉氧头孢钠（1） 剖宫产术选择拉氧头孢钠（1） 剖宫产术选择青霉素（1） 腹腔镜胆囊切除术+胆总管探查术选择头孢唑肟（1） 右肝切除术选择哌拉西林他唑巴坦（1） 宫腔镜检查+分段诊刮+取环术选择磺苄西林（1） 结肠癌根治术选择头孢哌酮舒巴坦（1） 肝左外叶切除术选择哌拉西林他唑巴坦（1） 双侧扁桃体切除术选择头孢他啶（1） 腹腔镜胆囊切除术选择哌拉西林他唑巴坦（1） 支撑喉镜下电视内镜下声带肿物切除术选择头孢他啶（1） 甲状腺右叶及峡部切除术+右侧颈淋巴结清扫术选择头孢他啶（1）	55.00

		宫腔镜检查+分段诊刮+粘膜下子宫肌瘤切除术选择磺苄西林联合替硝唑（1）	
		腹腔镜下全子宫切除+右卵巢子宫内膜异位囊肿剥除+盆腔粘连松解术选择依替米星（1）	
		剖腹探查+胆囊切除+胆道镜探查+T 管引流选择哌拉西林他唑巴坦（1）	
		剖宫探查+肝左外叶切除+肝门淋巴结清扫术选择哌拉西林他唑巴坦（1）	
预防用药时间过长	14	剖宫产术预防用药 3d（5）	35.00
		肝癌切除术预防用药 7d（1）	
		肝癌切除术预防用药 4d（1）	
		宫腔镜检查+分段诊刮+取环术预防用药 8d（1）	
		肝左外叶切除术预防用药 6d（1）	
		右肝切除术预防用药 6d（1）	
		支撑喉镜下电视内镜下声带肿物切除术预防用药 6d（1）	
		剖宫探查+肝左外叶切除+肝门淋巴结清扫术预防用药 7d（1）	
		甲状腺右叶及峡部切除术+右侧颈淋巴结清扫术预防用药 9d（1）	
		宫腔镜检查+分段诊刮+粘膜下子宫肌瘤切除术预防用药 6d（1）	
预防给药时机不当	4	肝癌切除术术中未追加预防用药（1）	10.00
		结肠癌根治术术前未预防用药（1）	
		宫腔镜检查+分段诊刮+粘膜下子宫肌瘤切除术术前未预防用药（1）	
		腹腔镜下全子宫切除+右卵巢子宫内膜异位囊肿剥除+盆腔粘连松解术术前未预防用药（1）	

（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 9 个临床科室，主要以妇产科、外科和泌尿外科为主。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，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 55.00%、35.00%和 10.00%，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，旨在提高围术期抗菌药物应用的合理性，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》（2015 年版）中国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）、青霉素、哌拉西林舒巴坦和拉氧头孢钠作为预防用药，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；青霉素因抗菌谱窄、半衰期短、耐药严重以及过敏反应发生高等原因，不推荐作为围术期预防用药使用；拉氧头孢和哌拉西林舒巴坦分别为氧头孢烯类和含β内酰胺酶抑制剂的复合制剂类抗菌药物，两者抗菌谱广，抗菌疗效强，不宜作为剖宫产预防用药。另外，在剖宫产围术期预防用药时，还出现个别病例术前和术后预防用药品种不一致，无指征更换抗菌药物，这样不仅

会导致耐药率增加，还容易破坏人体正常菌群平衡，增加其他感染的机会。

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+胆总管探查术、右肝切除术、肝左外叶切除术、腹腔镜下全子宫切除术、结肠癌根治术、双侧扁桃体切除术和声带肿物切除术等Ⅱ类切口手术选择哌拉西林他唑巴坦、头孢哌酮舒巴坦、头孢唑肟、头孢他啶、磺苄西林和依替米星作为预防用药。根据《抗菌药物临床应用指导原则》（2015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Ⅱ类切口手术预防用药主要以第一、二代头孢菌素为主，哌拉西林他唑巴坦和头孢哌酮舒巴坦为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。头孢他啶和头孢唑肟均为第三代头孢菌素类抗菌药物，为广谱抗菌药物，且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；磺苄西林为广谱青霉素类，对革兰阴性菌作用较好，不宜作为预防用药；依替米星为氨基糖苷类药物，由于该类药物具有神经肌肉阻滞作用，且具有耳肾毒性，因此不宜作为预防用药使用，仅限于泌尿系统手术的预防用药使用。

3.1.3 部分Ⅰ类切口手术围手术期预防用药选择不适宜。

如患者行甲状腺右叶及峡部切除术+右侧颈淋巴结清扫术术前和术后给予头孢他啶预防感染；宫腔镜下子宫肌瘤切除术给予磺苄西林预防感染。根据《抗菌药物临床应用指导原则》（2015年版）规定：对于Ⅰ类切口手术，应选择第一、二代头孢菌素作为预防用药。头孢他啶为第三代头孢菌素，主要作用于革兰阴性菌感染，尤其对铜绿假单胞菌抗菌疗效更强；磺苄西林为广谱青霉素类，对革兰阴性菌作用较强，两者均不宜作为Ⅰ类切口手术的预防用

药。

3.2 预防用药时间过长

根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 年版)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亦为 24 h, III 类切口手术必要时可延长至 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超过 48h,最长预防时间达到 9d,如甲状腺右叶及峡部切除术+右侧颈淋巴结清扫术预防用药 9d、宫腔镜检查+分段诊刮+取环术预防用药 8d、肝癌切除术预防用药和剖宫探查+肝左外叶切除+肝门淋巴结清扫术预防用药均为 7d 等。根据文献报道,过度延长预防性用药时间,并不能提高预防感染疗效,反而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,根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 年版)中对于预防给药时机中规定,预防用药应在皮肤、黏膜切开前 0.5~1 小时内或麻醉开始时给药,对于输注时间较长的药物如万古霉素或喹诺酮类药物应在手术前 1~2 小时开始给药,保证手术部位暴露时局部组织中抗菌

药物已达到足以杀灭手术过程中沾染细菌的药物浓度。用药应一次给予足量有效的抗菌药,如果手术时间超过 3 小时,术中可追加一次用量,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,如结肠癌根治术、子宫肌瘤切除术、腹腔镜下全子宫切除+右卵巢子宫内膜异位囊肿剥除+盆腔粘连松解术。手术前未预防用药,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,如肝癌切除术,手术时间超过 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,促进抗菌药物应用更加规范合理。

2015 年第三季度我院抗菌药物应用情况分析

药学部 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,规范医院抗菌药物合理

应用。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 2015 年 7~9 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), $DDDs = \text{该药销售总量} / \text{该药 DDD 值}$, 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, DDDs 可以消除药品价格和治疗剂量的偏性影响, 明确表征各种药物的用药频率; 药品限定日费用 (DDD_c) = 该药消耗总金额 / 该药 DDDs 值, 表示患者应用该药每天的治疗费用, DDD_c 越大, 说明患者经济负担越重,

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 年第三季度抗菌药物金额总计为 1133.99 万元, 占全院西药销售额的 9.16%; 抗菌药物应用以住院患者用药为主, 占 92.72%, 其次为普通门诊患者、性防所门诊患者和急诊患者, 分别占 1.38%、4.43% 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 2015 年第三季度抗菌药物使用中非限制使用级抗菌药物为 31 个品规, 用药金额为 78.94 万元 (6.96%); 限制使用级抗菌药物为 26 个品规, 用药金额为 592.65 万元 (52.26%); 特殊使用级抗菌药物为 16 个品规, 用药金额为 462.40 万元 (40.78%), 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、单酰胺类和青霉烯类。具体情况详见图 1、图 2。

图1 2015年第三季度我院抗菌药物使用类别分布图

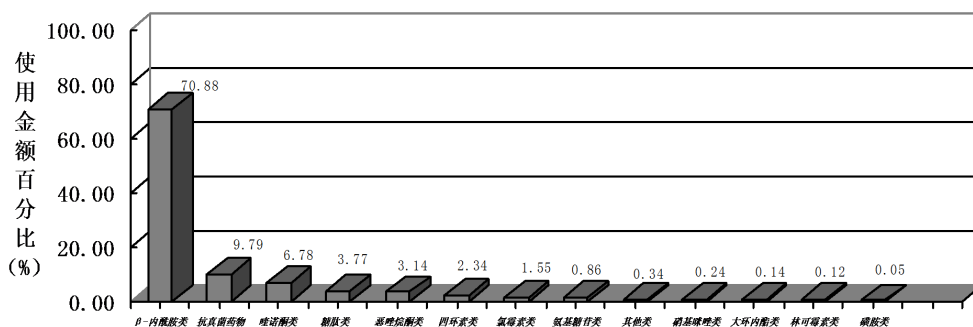
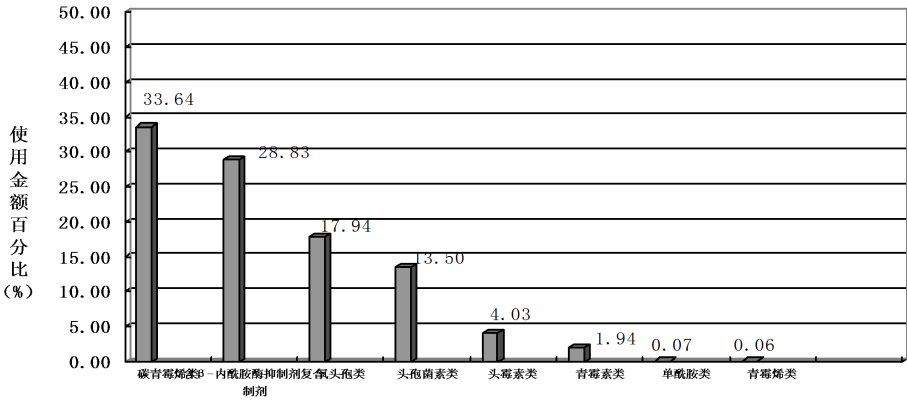


图2 2015年第三季度我院β-内酰胺类药物使用分布图



2.4 抗菌药物使用品种分布情况

我院 2015 年第三季度抗菌药物使用共计 49 个品种，73 个品规。其中以注射剂使用为主，品规数为 51 个，占抗菌药物品规数的 69.86%，注射剂使用金额占抗菌药物使用金额的 95.09 %；口服抗菌药物品规数为 22 个，占抗菌药物

品规数的 30.14%，口服药物使用金额占抗菌药物使用金额的 4.91 %。 我院 2015 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 2015 年第三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	DDDC
1	注射用拉氧头孢钠	138.48	13.17	注射用头孢噻肟舒巴坦	3304.67	393.30
2	注射用头孢噻肟舒巴坦	129.97	12.36	注射用拉氧头孢钠	2551.25	542.80
3	注射用比阿培南	113.23	10.77	注射用头孢唑肟	2438.50	175.39
4	注射用亚胺培南西司他丁	80.75	7.68	乳酸左氧氟沙星注射液	2348.00	70.84
5	注射用美罗培南	76.39	7.27	氟康唑注射液	2040.00	72.43
6	注射用哌拉西林他唑巴坦	64.45	6.13	莫西沙星注射液	1779.00	285.15
7	莫西沙星注射液	50.73	4.83	注射用头孢吡肟	1514.50	100.60
8	注射用卡泊芬净	46.74	4.45	注射用比阿培南	1444.25	784.00
9	注射用头孢唑肟	42.77	4.07	注射用美罗培南	1253.13	609.56
10	注射用万古霉素	35.11	3.34	多西环素胶囊	1237.00	4.96

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 和 0.5g 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；注射用头孢唑肟合并计算 1g 和 0.5g 规格。

表 2 我院 2015 年第三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	构成比	品名	DDDs	DDDC

		(万元)	(%)			
1	注射用头孢曲松	24.78	30.00	多西环素胶囊	9678.00	4.99
2	注射用甲磺霉素苄氨酯	16.34	19.78	阿莫西林（胶囊+片剂）	2908.00	3.25
3	注射用拉氧头孢钠	5.71	6.91	头孢克肟（胶囊+颗粒）	2662.50	21.37
4	头孢克肟（胶囊+颗粒）	5.69	6.89	注射用苄星青霉素	2074.33	17.61
5	注射用头孢唑肟	5.65	6.84	注射用头孢曲松	1887.00	131.42
6	多西环素胶囊	4.83	5.85	甲磺酸左氧氟沙星片	1425.00	3.03
7	注射用苄星青霉素	3.65	4.42	头孢呋辛酯片	1392.00	5.61
8	磷霉素氨氯三醇散	3.61	4.37	克拉霉素（片剂+缓释片）	1317.00	4.57
9	氟康唑（片剂+胶囊）	1.65	2.00	氟康唑（片剂+胶囊）	1158.00	14.25
10	甲磺霉素颗粒	1.28	1.55	阿奇霉素（片剂+干糖浆）	1066.00	3.76

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、克拉霉素和氟康唑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。

3 分析讨论

3.1 根据我院 2015 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 9.16%，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，73 个品规，品规个数也依据方案要求进行了严格把关，严格控制在规定范围内。门诊抗菌药物品种以非限制使用品种居多（26/42），占 61.90%，药品配备能够遵循门诊抗菌药物使用应尽量以经过长期临床应用证明安全、有效，对病原菌耐药性影响较小而价格相对相对的非限制使用级抗菌药物为主的原则。从本季度抗菌药物使用统计结果可见，我院抗菌药物应用仍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 92.72%，门诊抗菌使用金额比例仅为 7.28%。抗菌药物使用品种剂型主要以注射剂为主，其品规数占抗菌药物品规的 69.86%，使用金额占抗菌药物总金额的 95.09%。其中住院患者使用抗菌药物品规占 69.12%（47/68），门诊患者使用抗菌药物品规占 47.62%（20/42），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，处方开具品种多以口服剂型有关。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，不必采用静脉或肌肉注射给药。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、噁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给药同样的治疗效果，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 52.26% 和 40.78%。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相对较少，这与患者多存在中重度感染及合并耐药菌感染，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较高的特殊使用级抗菌药物有关。门诊患者则因病情相对较轻，以非限制使用级和限制使用级抗菌药物使用为主，未发现在门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年第三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70.88%。排在第二位至第五位的依次为抗真菌药物(9.79%)、喹诺酮类(6.78%)、糖肽类(3.77%)和噁唑烷酮类(3.14%),其中抗真菌药物使用与上季度相比有所降低。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(33.64%)、含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂(28.83%)、氧头孢烯类(17.94%)、头孢菌素类(13.50%)和头霉素类(4.03%)。 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,因其抗菌药物品种多、抗菌活性强、毒性反应小及临床疗效理想等特点,始终是临床应用最广泛的药物,在临床抗感染治疗中发挥着重要作用;近年来随着广谱抗菌药物、糖皮质激素、器官移植后免疫抑制剂、各种导管应用以及抗肿瘤治疗,使得医院内真菌感染的发病率呈现上升趋势,成为抗真菌药物使用始终保持在我院抗菌药物金额排序第二位的主要原因,但从本季度统计数据可见,抗真菌药物使用有所降低;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,特别是在呼吸系统和泌尿系统感染具有较高抗菌疗效,一直深受临床医生青睐。由于目前喹诺酮类耐药率较高,《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药物,希望临床医师引起关注;糖肽类和噁唑烷酮类抗菌药物分列金额排序第四位和第五位,两者均为窄谱抗菌药物,主要用于 G^+ 菌感染,噁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;从 β 内酰胺类抗菌药物使用情况可见,碳青霉烯类抗菌药物使用金额仍位于首位,该类药物因具有高效、广谱的抗菌疗效,对于 G^+ 菌、 G^- 菌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,同时该类药物多数为特殊使用级抗菌药物,价格较昂贵,也是位列首位的主要原因;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,但随着耐药率增长,应用数量有所减少;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,从我院抗菌药物使用统计数据来看该类药物使用呈现下降趋势,可能与规范抗菌药物预防应用,临床使用二代头霉素类药物用于厌氧菌感染的围术期预防用药有所降低有关。

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、注射用头孢噻肟舒巴坦、注射用比阿培南、注射用亚胺培南他唑和注射用美罗培南。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注射用头孢噻肟舒巴坦、注射用拉氧头孢钠、注射用头孢噻肟、乳酸左氧氟沙星注射液和氟康唑注射液。

从住院患者抗菌药物使用情况来看,本季度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两位。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。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ESBL菌的感染;在本季度抗菌药物使用金额排序前五位中碳青霉烯类药物有三种,分别是比阿培南、亚胺培南西司他丁和美罗培南,三者均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ESBL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;从住院患者抗菌药物用药频度排序可见,注射用头孢唑肟、乳酸左氧氟沙星注射液和氟康唑注射液位于第三至五位,注射用头孢唑肟钠为第三代头孢菌素,乳酸左氧氟沙星注射液为氟喹诺酮类药物,氟康唑注射液属于三唑类抗真菌药物,三者抗菌疗效肯定,价格相对较低,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、注射用甲磺霉素苄氨酯、注射用拉氧头孢钠、头孢克肟口服制剂和注射用头孢唑肟。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、阿莫西林口服制剂、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苄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;注射用拉氧头孢钠和注射用头孢唑肟分别属于氧头孢烯类和第三代头孢菌素,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四位和DDDs排序第三位,头孢克肟为口服用第三代头孢菌素,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,前三位均为口服制剂,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;阿莫西林和头孢克肟位列第二位和第三位,阿莫西林为青霉素类抗菌药物,除用于轻度感染外,门诊常用于幽门螺杆菌感染的联合治疗;头孢克肟口服制剂为第三代头孢菌素,分为胶囊剂和颗粒剂,抗菌谱广,主要用于门诊急诊成人和儿童抗感染治疗的选择药物;注射用苄星青霉素位于用药频度第四位,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。注射用头孢曲松为第三代长效头孢菌素,主要用于淋病的治疗,两药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,卫生部相继出台《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,建议临床用药时应严格掌握适应症,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。同时应加大监管力度,促进临床持续规范应用抗菌药物,提高我院合理应用水平。

药物与临床

抗体免疫诱导治疗在肝移植中的应用

杨扬, 邓宜南

免疫诱导是指在器官移植围手术期给予强化免疫抑制治疗,以阻断或减轻排斥反应的发生。早期诱导治疗的常规方法是应用大剂量的肾上腺皮质激素、高起始剂量的钙调磷酸酶抑制剂(calcineurin inhibitor, CNI)(如环孢素和他克莫司)和嘌呤合成抑制剂。随着抗体生产技术的提高,多克隆抗体和单克隆抗体等生物制剂被逐渐应用于器官移植免疫诱导。美国器官共享联合网(UNOS)的2003年—2009年数据资料显示,目前在肾移植、心脏移植、肝移植、胰腺移植和肺移植中接受抗体诱导治疗的比例分别达到83%、72%、61%、77%和67%。从上述数据可见,抗体诱导治疗的应用已越来越普遍。

1 常见免疫诱导抗体及其作用机制

自20世纪60年代末多克隆抗体和80年代单克隆抗体应用于临床,经过多年的临床实践证明,抗体制剂免疫诱导治疗可以避免肝移植术后糖皮质激素的使用,同时不增加急性排斥反应的发生率。常见的免疫诱导抗体包括抗白细胞介素(IL)2受体抗体、阿伦单抗(Alemtuzumab)、抗CD3单克隆抗体

(orthoclone, OKT3)和抗胸腺细胞球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG)。其中抗IL-2受体抗体是肝移植中最常见的免疫诱导抗体。

1.1 抗IL-2受体抗体 抗IL-2受体抗体是目前在肝移植免疫诱导治疗中应用最多的单克隆抗体,与T淋巴细胞表面激活的IL-2受体(CD25抗原)相结合,从而阻断IL-2与激活的T淋巴细胞表面CD25抗原特异性结合,其功能类似于IL-2受体拮抗剂,最终抑制IL-2介导的T淋巴细胞激活和增殖,即抑制了移植排斥过程中细胞免疫反应的关键通路。目前常见的抗IL-2受体抗体有巴利昔单抗(Basiliximab)和达利珠单抗(Daclizumab)。

1.2 阿伦单抗(Alemtuzumab) 阿伦单抗是一种人源化、非结合型单抗,以正常和异常淋巴细胞的CD52抗原为靶点,而正常的B淋巴细胞、T淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞,及B淋巴细胞和T淋巴细胞瘤细胞表面均广泛分布CD52,阿伦单抗结合表达CD52的靶细胞后,通过宿主效应因子的补体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞毒性和细胞凋亡等机制导致靶细胞死亡。阿伦单抗主要用来治疗对烷化剂和氟达

拉滨耐药的慢性淋巴细胞白血病，部分移植中心将其应用于肝移植后免疫诱导治疗以及肝移植术后激素抵抗性排斥反应。

1.3 抗CD3抗体(OKT3) OKT3是一种单克隆抗体，可与T淋巴细胞表面CD3 抗原结合从而激发或阻断T 淋巴细胞活化信号转导，清除效应T淋巴细胞或诱导调节T 淋巴细胞产生。2010年，OKT3 已停产，不再应用于临床器官移植。

1.4 抗胸腺细胞球蛋白(ATG) ATG为一作用甚强的多克隆抗体，能与淋巴细胞表面抗原以及黏附分子受体结合，使淋巴细胞表面的受体失去识别抗原的能力，在补体参与下溶解淋巴细胞。主要抑制T淋巴细胞，干扰细胞免疫，能延长移植物的存活期。根据其来源，ATG 可分为eATG 和rATG，主要用于肾脏移植术后免疫诱导治疗，在肝移植中的应用相关报道较少。

2 抗体免疫诱导治疗的临床效益分析

近年来，抗体免疫诱导治疗在肝移植中的应用越来越普遍，抗体免疫诱导治疗的安全性，以及其对急性排斥反应、感染、肾功能、肝炎和肝癌等的影响是临床比较关注的问题。

2.1 抗体免疫诱导治疗对排斥反应的影响

早在2002年，Neuhaus等设计一项随机对照临床研究，纳入了381例成人肝移植患者，其中试验组188例采用巴利昔单抗诱导方案，对照组193例采用常规激素诱导方案，随访6个月，结果显示，巴利昔单抗组(35.1%) 急性排斥反应发生率明显低于对照组(43.5%)。国内学者报道了一项最新的乙型肝炎相关疾病的患者行肝移植的数据，131例接受巴利昔单抗诱导治疗，137例接受常规激素诱导治疗，随访1年，结果发现，巴利昔单抗治疗组(8.75%) 急性排斥反应发生率低于常规激素组(15.33%)，两组差异无统计学意义。同样有研究表明在活体肝移植中应用抗体免疫诱导治疗不会增加急性排斥反应的发生率。此外，最近一项Meta 分析显示儿童肝移植患者接受抗体免疫诱导治疗可以降低急性排斥反应和激素耐受性排斥反应发生率。该研究共纳入6 项儿童肝移植的临床研究，结果显示，

抗体诱导治疗组急性排斥反应和激素耐受的排斥反应发生率明显低于对照组，此外，从移植存活和患者生存的角度来看，抗体诱导治疗组移植存活率和患者生存率明显高于对照组。根据目前的研究结果和成功应用经验，我们推测：在肝移植中应用抗体免疫诱导治疗是安全可行的，不会增加急性排斥反应发生，甚至有利于急性排斥反应的控制。

2.2 抗体免疫诱导治疗对肾功能的影响

Lin等分析了51例活体肝移植患者的数据，平均随访22个月，结果显示，抗体诱导治疗可以延迟他克莫司暴露时间(24~108h)，术后第3个月肾功能不全发生率明显降低，肌酐清除率明显升高。Yoshida等设计一项抗体诱导治疗的随机对照临床研究，其中试验组72例接受抗体诱导治疗及延迟他克莫司暴露，对照组76例接受常规激素及他克莫司治疗，结果显示，抗体诱导治疗组延迟了他克莫司暴露，没有增加排斥反应发生率，最终降低移植术后早期肾功能不全发生率。Verna 等回顾性分析2004年—2007年229例肝移植患者数据，发现移植前抗体诱导治疗组血肌酐明显高于对照组，移植后两组血肌酐差异无统计学意义，这表明抗体诱导治疗有助于移植术后肾功能恢复。最近一项关于抗体诱导治疗对肾功能影响的研究得出同样的结论。然而，Asrani 等研究发现抗体诱导治疗对肝移植术后肾功能无影响，他们分析了2002年—2005年62例肝移植患者数据，发现抗体诱导治疗与血肌酐高低无关。目前大部分研究表明抗体免疫诱导治疗可以改善肝移植患者的肾功能，并认为可能的机制是抗体诱导治疗减少或者延迟了CNI暴露，从而有利于肾功能恢复。我国肝癌肝移植指南和共识指出对合并肝肾综合征或肾功能不全受者应避免应用CNI，采用IL-2受体阻滞剂、霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF) 和西罗莫司治疗。本中心的经验：术前肾功能不全的受者，应采取抗体免疫诱导+ 延迟CNI暴露+ 快速撤除激素的个体化方案。加用抗体免疫诱导治疗，减少甚至停用激

素,并尽可能延迟或减少CNI使用,将CNI血药浓度控制在不引起急性排斥反应的低水平,最终有利于移植术后早期肾功能恢复。

2.3 抗体免疫诱导联合激素撤退方案对感染发生的影响

国内学者分析120例首次肝移植患者,激素撤减组(20例不使用激素,40例单次使用)接受巴利昔单抗联合他克莫司和MMF治疗,对照组使用MMF联合激素和他克莫司减量治疗,探讨肝移植后加用巴利昔单抗的情况下采用撤减激素的免疫抑制方案的临床效应,与常规激素组相比,免疫诱导组显著降低巨细胞病毒阳性率。Hu等前瞻性、非随机研究纳入中国2000年—2007年的成人肝移植受者502例,分为4组:他克莫司联合类固醇(6个月撤除)、他克莫司联合类固醇(3个月撤除)、他克莫司联合类固醇(14d撤除)和他克莫司联合巴利昔单抗,随访至少36个月,4组感染率分别为62.2%、56.1%、30.5%、20.5%,表明抗体诱导治疗通过减少激素的使用而降低了移植术后感染的发生。此外还有研究同样发现抗体免疫诱导联合无激素方案明显降低感染发生。由于免疫诱导抗体直接作用于免疫细胞,抑制免疫细胞的功能,机体免疫系统严重抑制,理论上认为抗体免疫诱导治疗会增加感染发生。然而,些研究表明抗体免疫诱导治疗降低了感染的发生,其可能的原因是抗体免疫诱导治疗减少或避免激素的使用。本中心的经验:术前感染风险较高的受者,比如慢性肝衰竭,采用抗体免疫诱导+激素减量+快速撤除激素的个体化方案有利于降低感染发生,对于严重感染患者尽可能快速撤退甚至停用激素。

2.4 抗体免疫诱导联合无激素方案对肝炎复发的影响

国内学者分析了一项268例感染乙型肝炎肝移植患者数据,其中131例接受巴利昔单抗诱导+他克莫司+MMF+常规激素撤退治疗(抗体诱导组),137例接受激素诱导+他克莫司+MMF+常规激素撤退治疗(常规激素诱导组),

随访1年,发现抗体诱导组乙型肝炎复发率(2/131)明显低于常规激素诱导组(13/137)。Hu的一项研究表明,他克莫司联合巴利昔单抗组乙型肝炎复发率最低,表明抗体诱导治疗联合无激素方案可以降低乙型肝炎的复发。有学者推测皮质类固醇会导致肝移植后丙型肝炎的复发,因此抗体诱导治疗联合无激素方案或许有利于阻止丙型肝炎复发。国外学者设计一项前瞻性、随机对照临床实验结果提示,抗体免疫诱导联合无激素方案是安全的,该研究中140例丙型肝炎患者随机接受巴利昔单抗+激素治疗或仅巴利昔单抗+安慰剂治疗,随访1年,结果显示巴利昔单抗+安慰剂治疗组(37.5%)丙型肝炎复发率低于巴利昔单抗+激素治疗组(41.2%),但两组差异无统计学意义。另外两项关于抗体诱导联合无激素方案的临床研究得出同样的结论,其中西班牙这项前瞻性随机对照试验纳入89例丙型肝炎肝移植受者,术后随机接受巴利昔单抗+环孢素+泼尼松(抗体诱导联合激素组)或仅巴利昔单抗+环孢素(抗体诱导联合无激素组)的免疫抑制方案;移植肝穿刺活检组织检查结果表明,术后6、12、24个月抗体诱导联合激素组和抗体诱导联合无激素组肝纤维化3级或4级所占比例分别为0%、2%、22%和8%、19%、31%,但是两组差异无统计学意义。美国一项前瞻性、随机对照临床试验结果提示,无皮质类固醇的免疫抑制方案用于丙型肝炎肝移植受者是安全、有效的,该研究纳入312例由丙型肝炎进展为终末期肝病的肝移植受者,随机分为他克莫司+糖皮质激素、他克莫司+糖皮质激素+MMF、达利珠单抗诱导+他克莫司+MMF 3组,结果显示3组受者丙型肝炎RNA水平和严重丙型肝炎复发率差异无统计学意义;此外,术后2年急性细胞排斥反应发生率、受者和移植物流生存率差异无统计学意义。另一项关于活体肝移植的临床实验结果显示,抗体免疫诱导联合无激素方案也是安全、有效的,该研究纳入日本1999年—2007年行活体肝移植的受者28例,随机接受巴利昔单抗+他克莫司+MMF、

激素+他克莫司+MMF治疗,结果显示,2组排斥反应发生率差异无统计学意义,术后第一年巴利昔单抗诱导治疗组丙型肝炎复发率(18.1%)明显低于激素方案(46.0%)。另一项关于丙型肝炎活体肝移植临床研究结果显示,虽然无激素方案是安全、有效的,但是无激素方案对丙型肝炎复发无影响。因此,这些研究表明抗体免疫诱导联合无激素方案是安全的,不会促进乙型肝炎和丙型肝炎的复发,然而,抗体免疫诱导联合无激素方案能否降低乙型肝炎和丙型肝炎的复发还有待进一步研究。

2.5 抗体免疫诱导治疗对肝癌复发的影响

UNOS分析了一项2002年—2009年2491例肝癌肝移植患者的数据,随访至少6个月,结果显示,抗IL-2受体抗体应用与患者预后呈正相关。另一项回顾性研究,纳入中国上海2003年—2009年178例肝癌肝移植患者,试验组(78例)接受巴利昔单抗诱导治疗,对照组(100例)接受类固醇,所有患者接受MMF和他克莫司治疗,随访5年,与常规激素组比较,抗体免疫诱导组的累计生存率和无瘤生存率差异无统计学意义,但在符合米兰标准的肝癌肝移植患者中:免疫诱导组(28例)的5年无瘤存活率显著高于常规激素组(36例)。然而,我国学者报道了329例肝癌肝移植患者的数据,发现巴利昔单抗诱导治疗与患者总体生存率和无瘤生存率无关。该研究纳入了天津2008年—2012年329例肝癌肝移植患者,分为3组:常规激素组(57例)、巴利昔单抗联合激素组(241例)和巴利昔单抗联合无激素组(31例),随访截止时间为2013年,结果显示,3组患者总体生存率、无瘤生存率和移植物存活率差异无统计学意义;此外,巴利昔单抗联合无激素组胆道并发症和移植物失功能明显高于巴利昔单抗联合激素组(30.77% vs 11.52%、13.64% vs 0.48%)。因此,作者认为肝癌肝移植患者应谨慎采用无激素方案。然而,该研究没有进一步分析抗体免疫诱导治疗对符

合米兰标准的肝癌肝移植患者肿瘤复发的影响。国外学者报道了最新一项肝癌肝移植患者的数据,发现巴利昔单抗诱导可能是肝癌肝移植患者肿瘤复发的不利因素。研究纳入韩国93例肝癌肝移植患者,其中43例接受了巴利昔单抗诱导治疗,1和3年复发率分别为12.9%和19.4%,采用多因素分析发现巴利昔单抗的使用、甲胎蛋白(>400 ng/ml)、维生素K缺乏诱导蛋白和微血管浸润是肝癌1年复发的危险因素,但是巴利昔单抗诱导与肝癌3年复发无关。因此,抗体免疫诱导治疗对肝癌肝移植患者的生存和肿瘤复发的影响尚无定论,有待进一步研究。

3 展望

抗体免疫诱导治疗在器官移植的应用已越来越普遍,在肝移植中的地位已经发生较大改变,倾向于利大于弊,治疗方案已经从直接在CNI的基础上增加免疫诱导药物,转变为减少或避免激素、延迟和减少CNI暴露。抗体免疫诱导治疗的重要价值是减少或避免激素及CNI暴露,从而有效降低感染发生、保护肾功能以及阻止移植术后急性排斥反应的发生,最终改善移植受者的预后。抗体免疫诱导治疗不会促进肝炎的复发,然而,抗体免疫诱导治疗能否阻止肝炎的复发还有待进一步研究。选择不同的免疫诱导方案可能对肝癌的影响不同。有些研究认为抗体免疫诱导联合激素撤除方案有利于降低肝癌复发,但是也有研究发现抗体免疫诱导联合无激素方案会增加胆道并发症,因此,在肝癌患者行肝移植术后免疫抑制策略选择上,仍需谨慎采用无激素方案。对于肝癌高复发风险,肝肾综合征或肾功能不全等高危受者,建议抗体免疫诱导联合激素早期撤除和延迟CNI暴露。如何选择包括抗体免疫诱导治疗在内的个体化联合用药方案、有效减少肝炎和肝癌复发,仍需进一步探索。(摘自《临床肝胆病杂志》2015年第31卷第12期)

重视 GERD 症状诊断，完善 GERD 诊疗流程

胃食管反流病（GERD）是由胃内容物反流入食管引起不适症状、伴或不伴有并发症的一种疾病，为临床常见病，常影响患者生活质量。近年来随着人们生活水平提高，对于 GERD 的关注度也越来越高。2014 年我国 GERD 诊治共识在 2007 版共识基础上再次更新，结合了当前的最新研究进展，用于指导临床实践。共识的发布对规范临床实践意义重大，为了更好地促进共识落地，本文将结合临床实践中有关 GERD 诊疗的常见问题，对新共识中关于 GERD 诊疗的相关推荐进行回顾，供读者参考。

是否能根据典型症状对 GERD 进行诊断？

专家共识意见指出，反流、烧心是 GERD 患者最为常见的典型症状（推荐等级 A+ 占 93.3%，证据等级为高质量）。正是因为 GERD 的特点在于其典型症状突出，国内外多部指南指出，临床医生可根据患者的以上两种典型症状拟诊 GERD。系统回顾提示，烧心和反流诊断食管炎的敏感度为 30% 和 76%，特异度为 62% 和 76%。

尽管如此，对于临床基于症状诊断 GERD 还存在挑战，即如何有效识别反流和烧心？虽然共识中对反流（胃内容物向咽部或口腔方向流动的感觉）和烧心（胸骨后烧灼感）进行了明确定义，但患者语言表达的差异及客观评估手段的不完善使准确识别这两种典型症状存在困难。因此，如何加强患者报告自身症状的标准化值得思考。目前认为，诊断问卷如 GERD 诊断问卷（GerdQ）可辅助提高 GERD 的诊断率。

PPI 试验和内镜检查何时应用？

PPI 试验

虽然基于症状诊断 GERD 的敏感性和特异性并非十分理想，但这并不意味着每位具有典型症状但无其他报警症状的患者均需要接受诊断性评估。对于此部分患者，质子泵抑制剂（PPI）试验即是一个合理的非侵入性选择。但

有学者认为，与基于症状诊断相比，PPI 试验诊断 GERD 的敏感性与特异性并未提高。

我国共识意见指出，PPI 试验简便有效，可作为 GERD 的初步诊断方法（推荐级别 A+ 占 64.71%，证据等级为高质量）。对于拟诊患者或疑有反流相关食管外症状的患者，尤其是上消化道内镜检查阴性时，可采用 PPI 诊断性治疗（标准剂量 PPI 每日两次，治疗 24 周），如症状减轻 50% 以上，则可判断为 PPI 试验阳性，并确诊为非糜烂性反流病（NERD）。尽管数据显示 PPI 试验特异性不高，但是其在临床可操作性强，共识认为具有较高的临床实践意义。

对于 PPI 疗效不佳或复发者可进行食管反流监测，评估患者症状难以控制的原因。有荟萃分析示服用 PPI 后进行反流监测，弱酸反流是最常见的反流形式，是 PPI 疗效不佳的重要原因。

内镜检查

基于胃癌和食管癌均是我国的高发肿瘤，胃镜检查已得到了较好的普及，且成本低，因此建议对具有反流症状的初诊患者先行内镜检查，以排除肿瘤等疾病。但对于内镜检查正常者不推荐进行常规食管活检。这是共识基于我国的特殊国情做出的推荐。

以非典型症状就诊的患者，如何判断其应进行 GERD 评估？

在临床上，部分患者并无反流、烧心症状，而是表现为胸痛、上腹痛、上腹烧灼感、暖气等不典型症状。我国 GERD 流行病学调查提示，表现有胸痛和上腹痛及上腹烧灼感的 GERD 患者比例分别为 37.6% 和 35.5%。除上述不典型症状外，GERD 患者还可伴随食管外症状，包括咳嗽、咽喉症状、哮喘和牙蚀症等。

对于这些症状不典型患者，初诊可能在其他专科进行，诊断需多学科专家共同讨论确定。一般来说，对于因胸痛、上腹痛、上腹烧灼感、暖气等不典型症状就诊的患者，需排除非反流

因素后才考虑进行胃食管反流评估。如胸痛患者，需先排除心脏因素后，才考虑是否为 GERD，此时可考虑应用食管反流监测及 PPI 试验对患者进行评估。对于出现食管外症状的 GERD 患者，其症状的出现可能是多因素作用的结果，GERD 并不一定是唯一因素。对于这类患者，也应先排除非反流因素。不明原因的哮喘、慢性咳嗽和喉炎，若有典型的反流症状可进行 PPI 试验。虽然目前对于 PPI 试验用于食管外症状患者胃食管反流评估仍存在争议，但鉴于当前尚无其他更好的替代方法，且考虑到 PPI 试验简便、无创，目前仍被广泛用于 GERD 的诊断。

对于 PPI 治疗无效的食管外症状患者，需进一步评估寻找相关原因。

GERD 如何治疗？

改善生活方式

共识意见指出，减肥、戒烟、抬高床头等生活方式的改善对减轻 GERD 症状可能有效。肥胖与 GERD 症状及并发症发生率增加相关，有研究显示减轻体重可改善 GERD 症状，因此，对于超重的 GERD 的患者，建议减肥。睡觉时抬高床头及睡前 23 小时内避免进食被认为对改善食管酸反流有益，但改善程度有限。

PPI 治疗

截至目前，PPI 仍然是治疗 GERD 的最有效药物。共识指出，GERD 的治疗目标是治愈食管炎、缓解症状、提高生活质量和预防并发症。在安慰剂对照的研究中证实 PPI 对缓解 GERD 症状和愈合反流性食管炎均有很好疗效。那么在临床上我们应如何选择 PPI 呢？

抑酸是 PPI 治疗 GERD 的作用机制，而 $\text{pH} > 4$ 是衡量 PPI 抑酸效果的重要指标。研究数据显示，实现 GERD 治疗中最优胃酸抑制需要在 24 小时中患者胃内 $\text{pH} > 4$ 的时间达到 16 小时。对于单剂量 PPI 治疗无效的患者，共识意见指出在确认患者治疗依从性的基础上，可改用双倍剂量；一种 PPI 无效可尝试换用另一种 PPI。支持该推荐意见的临床证据之一是 2009

年发表的一项多中心、观察性临床研究。该研究对 3887 例初始采用奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和兰索拉唑治疗后换用埃索美拉唑（40 mg/d）的患者进行了满意度调查，结果显示有约 70% 的患者表示获得了更为满意的疗效（Clin Drug Investig 2009, 29: 803）。对于使用双倍剂量 PPI 时，共识建议分两次分别在早餐前和晚餐前服用，这种方式可更好地控制胃内 pH 值。

在 PPI 治疗疗程方面，共识意见认为，PPI 治疗 GERD 使用疗程至少 8 周。2006 年发表的一项荟萃分析对比了 PPI 治疗 4 周和 8 周对 GERD 的疗效，结果表明，与治疗 4 周相比，治疗 8 周可将症状缓解率和食管炎愈合率提高 10% 以上。

对于 PPI 停药后症状复发、重度食管炎（LA-C 和 LA-D 级）患者通常需要 PPI 长疗程维持治疗。但值得指出的是，对于 PPI 治疗有效但需长期服药的患者，抗反流手术（如腹腔镜胃底折叠术）也是一种可行的治疗选择。

共识指出，对于采用双倍剂量 PPI 治疗 8 周，烧心和反流等症状仍无明显改善时可诊断为难治性 GERD。对于此类患者首先判断症状是否由反流造成的，如确定为与反流相关，则应对 PPI 治疗进行优化。确定患者依从性为第一步。当 PPI 治疗效果不佳时，换用另一种 PPI 似乎是较为可行的方法。

另外，值得提出的是，西方国家的数据显示，长期应用 PPI 治疗可能增加难辨梭状芽胞杆菌感染风险，但我国尚无相关的研究数据，因此，临床医生在诊疗工作中应收集此方面的数据，为更好的治疗提供证据支持。

除上述内容外，在 GERD 的治疗中还包括了手术治疗等其他治疗措施及随访监测（包括治疗期间和治疗后），这同样是 GERD 诊疗流程的重要内容。整体来说，对于 GERD 的诊疗，典型症状的识别并基于症状进行诊断是最为简单实用的方法，结合其他的有效方式可提高症状诊断的准确性。而在治疗方面，PPI 治疗为首选，临床医生在实际工作应不断总结经验，收

集我国人群应用 PPI 治疗的有效性 & 安全性数据，为更好地治疗提供充分的依据，从而造福

于患者。(摘自《中国药学会全国医药经济信息网》2015 年第 19 期)

全球首个 EV71 型灭活疫苗获批上市

系我国自主研发的预防儿童手足口病的生物制品 1 类新药

12 月 3 日，国家食品药品监管总局召开集体评议会，批准了预防儿童手足口病的生物制品 1 类新药——肠道病毒 71 型灭活疫苗（人二倍体细胞）生产注册申请。在儿童手足口病缺乏特异性治疗药物、手足口病重症和死亡病例时有发生的情况下，该疫苗的上市，将为我国儿童撑起一个抵御手足口病的“保护伞”。

据了解，手足口病是由肠道病毒感染引起的传染病，多发于 5 岁以下婴幼儿，其中部分由肠道病毒 71 型（简称 EV71）感染的患儿可引起神经系统感染症状并导致心肺功能衰竭，严重者会导致死亡。自 1981 年该病在我国出现以来，已发生多次大规模爆发或流行，严重威胁亿万儿童的生命健康。2008 年 5 月，我国正式将手足口病纳入全国法定传染病丙类病例报告管理。近年来，我国手足口病发病人数始终居法定传染病前列。

获批的全球首个 EV71 型灭活疫苗由中国医学科学院医学生物学研究所自主研发。该所自 2008 年开始 EV71 灭活疫苗的研发工作，国家卫生和计划生育委员会将其纳入国家重大新药创制科技重大专项予以支持。在国内外尚无同类疫苗研发上市的情况下，该产品突破了疫苗二倍体细胞规模化生产和质量控制关键技术瓶颈，建立了可规模化生产的工艺体系以及质量控制和质量标准体系，为生产安全、有效、质量可控的疫苗产品奠定了基础。通过上万例受试者的临床试验结果显示，该疫苗安全性较好，对 EV71 引起的手足口病的保护率可达 97.3%。

目前，国内外对 EV71 病毒相关基础研究比较薄弱，对疾病临床致死的发病机制、免疫类型、感染潜伏期等均在研究探索中，给疫苗技术审评与检验检测等工作带来极大挑战。为加快推动 EV71 型灭活疫苗注册审评工作，国家总局通过早期介入、密切跟进、协调联动等方式，建立由中国食品药品检定研究院、药审中心、核查中心及中国疾病预防控制中心等多个单位参加的工作机制，根据产品研发和注册进展情况，组织召开工作协调会、专家论证会和学术研讨会。国家总局还邀请世界卫生组织专家对该疫苗的试验方案和临床数据进行研讨，深入开展品质控研究、比较研究和标准化研究，指导研发机构完善关键性指标和风险控制措施，在保证安全的前提下科学促进和加快 EV71 疫苗研发和注册进程。在没有国际参照情况下，中检院自主研制了 EV71 型灭活疫苗定量国家标准品，解决了创新疫苗没有定量标尺的难题。

自国务院《关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》发布以来，国家总局通过创新制度、优先审评、简化程序、加强沟通等措施，积极鼓励创制新药。此次召开的 EV71 型灭活疫苗集体评议会，是国家总局在审评审批制度上的一次创新，邀请了卫生计生委、中国疾控中心、中检院等多家单位的专家，共同对 EV71 型灭活疫苗生产注册进行了集体审议，以推动完善建立有利于激发创新活力的审评审批机制。(摘自《中国药学会全国医药经济信息网》2015 年第 21 期)

新年寄语

转眼间 2015 年的脚步渐行渐远，伴随着悄然而至的新年钟声 2016 年正缓缓走来，借助《佑安药讯》这个平台给我们对广大的药讯读者送去最诚挚最温暖的新年问候。感恩过去一年来佑安医院全体同仁对《佑安药讯》的帮助与支持！在大家的共同努力下，《佑安药讯》圆满完成了本年度的工作计划。展望 2016 年，我们会继续以服务临床、促进合理用药为工作重心，努力提高稿件内容质量，奉献给临床一线的全体同仁！

新年的到来，为我们带来了更多的畅想！在新的一年里，我们会一如既往做好期刊编辑工作，为读者提供优秀的医学和药学资讯；在新的一年里，我们会更加突出特色，把本刊办成对临床工作者实用有益的参考书。

听，郊外老树上的喜鹊正在喳喳欢叫；看，城市街头上红通通的灯笼已高高挂起；春天的旋律奏响了“哆拉咪……”，节日的狂欢跳起了“蓬嚓嚓”。让美丽的佳节来到我们中间，让温馨的祝福送至你的心间。愿我们的事业像鲜花一样绚丽多彩，愿我们的情谊像松柏一样长青，愿我们的生活像美酒般醇美。

祝愿大家新年快乐！幸福安康！

