

合理用药

老年人药物性肝损伤的临床特点及发病机制

林佳瑶, 张玉

由于药物及其代谢产物的毒性作用或机体对药物产生过敏反应, 对肝脏造成损害, 即为药物性肝损伤(DILI)。在已经上市的药物中, 约有 1000 种被报道可能引起肝脏损伤。在欧美国家, DILI 占全部药物不良反应的 6%~8%, 约 25% 的急性肝衰竭患者和近 50% 的肝功能异常患者与用药有关。老年人药物肝损是临床用药过程中需要特别关注和监测的问题。

1 老年人 DILI 的临床特点

肝脏对药物的易感性随年龄增长而增加。老年人更容易发生 DILI。在英国一项大型多中心的结核病临床研究表明, 相同剂量的异烟肼, 肝脏毒性发生率在 50 岁以上患者为 20.83/1000, 约为 25~34 岁患者的 5 倍(4.4/1000)。相似的结果也出现在利福平、阿莫西林/克拉维酸钾的研究中。老年人 DILI 起病隐匿, 临床症状和体征缺乏, 其中无症状的转氨酶升高者占半数以上, 最常见症状为乏力、纳差、恶心呕吐等消化道反应, 其次为黄疸、低热、皮肤瘙痒和皮疹, 均缺乏特异性。在 DILI 临床分型中, 中青年人群以肝细胞型肝损伤为主; 而胆汁淤积型肝损伤在老年人群中更常见, 表现为碱性磷酸酶水平明显升高, 转氨酶水平仅轻度升高。胆汁淤积型肝损伤停药后肝功能恢复时间较慢, 部分可长达 1 年。国内临床病例统计显示, 引起老年人 DILI 以心血管药物最多, 其次为抗生素和抗肿瘤药物。中草药和抗结核药物引起的肝损伤也并不少见; 而在欧美国家, 非甾体类抗炎药(NSAIDs)所致的肝损伤占全部 DILI 的 50% 以上, 其中最常见的药物是对乙酰氨基酚。

2 老年人 DILI 的易感因素

2.1 营养状况和饮食

营养因素主要影响不同个体所具有的保护性物质如还原性谷胱甘肽、维生素(Vit)C、VitE 及自由基清除剂的水平。营养不良会导致肝内保护性物质减少, 肝酶的活性受到影响。高脂饮食促进肝脏脂肪浸润, 引起脂肪肝、肥胖和代谢综合征, 使自由基产生增加而损伤肝细胞。饮食能调节肝脏一相酶系, 即细胞色素 P450 酶(CYP450)和二相酶系(谷胱甘肽转移酶、葡萄糖醛酸转移酶等)的基因表达, 从而影响药物的代谢。Murray 等发现高脂肪和高碳水化合物饮食, 可上调 CYP2E1 和 CYP3A4 基因表达; 而某些饮食如葡萄柚汁及长期吸烟、饮酒等生活方式可较强地抑制部分 CYP 活性。据上海市疾病预防控制中心和复旦大学公共卫生学院对上海市老年人膳食及体格状况的调查发现, 60.7% 的老人膳食欠合理, 其中奶制品、水产品摄入不足。老年人中超重占 40%, 肥胖 8%, 过轻 4%, 有近一半人超重或肥胖。而肥胖被认为是 DILI 的危险因素之一。

2.2 肝脏的生理改变

老年人肝脏发生退行性改变, 肝实质细胞数量减少, 体积缩小。15~20 岁的肝脏质量最重, 之后逐渐减轻, 至 60 岁以后呈直线下降。组织学方面, 高龄者肝细胞内脂肪浸润、线粒体数目减少、细胞空洞形成, 肝脏血流也明显减少。在功能上, 老年人肝脏合成蛋白的能力下降, 血浆白蛋白处于较低水平。肝脏首过效应减弱, 影响药物的肝脏摄取率。肝内代谢酶的活性衰退, 对部分药物如苯妥英钠、普萘洛尔(心得安)的灭活减弱, 药物在体内分布和作用时间延长。

2.3 药代动力学特点

老年人在体内药物代谢的重要环节,如吸收、分布、肝脏代谢、肾脏排泄等方面均发生改变。胃酸分泌减少,胃排空速度减慢,可能延迟药物到达小肠的时间和吸收,这一变化主要发生在口服药物。老年患者体内脂肪含量相对增加,脂溶性药物分布广,半衰期缩短。血清白蛋白浓度较低,蛋白结合率高的药物如磺胺类、华法林等体内游离型药物浓度升高,使药效增加。老年人肾单位数量逐渐减少,肾小球滤过率下降,在应用以肾脏排泄为主的药物,如地高辛、左氧氟沙星等时,应调整剂量。

2.4 慢性肝病基础

老年患者伴有慢性肝病的概率增加,包括病毒性肝炎、胆道疾病、酒精性肝损伤、非酒精性脂肪性肝炎、肝脏肿瘤、低血压、充血性心力衰竭、自身免疫性疾病、人免疫缺陷病毒(HIV)感染、遗传或代谢性肝病等。研究显示,感染、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)和 HIV 患者中 DILI 的发生率升高, Lee 等报道结核病患者合并 HBV 或 HCV 感染,在接受抗结核化疗过程中出现更多的药物不良反应。Tarantino 等认为非酒精性脂肪性肝炎是孕育药物肝脏毒性“肥沃的土壤”。Arteel 发现氧化应激存在于酒精滥用、HCV 感染、铁沉积和慢性胆汁淤积中,过度的氧化应激可能直接损伤肝细胞结构,并影响某些 CYP450 的表达,协同作用于 DILI 的发生。目前临床工作中,肾功能不全患者可以明确根据肌酐清除率(Ccr)来调整药物剂量;但对于肝功能不全,只能通过丙氨酸转移酶(ALT)、天冬氨酸转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)/胆红素等指标来估计肝脏损伤程度,缺乏明确的药物剂量调整参考标准。

2.5 合并用药

老年人因伴发疾病多,合并用药的情况十分普遍,药物不良反应的发生率

与用药的种类和数量密切相关,主要原因是药物之间存在相互作用。目前认为,合并用药导致 DILI 的原因有:(1)交叉过敏:化学结构相似的药物先后应用可能产生交叉过敏反应,引起或加重肝损伤。(2)竞争性抑制:肝代谢酶活性有限,药物间易发生竞争性抑制。是否发生肝损伤取决于两药对酶的亲和力、有效血药浓度和中毒浓度。如红霉素与环孢素同时应用互相竞争 CYP3A,环孢素浓度过高可发生肝损伤。(3)诱导及增强酶活性:CYP450 酶的活性易受药物诱导。苯巴比妥、利福平等能通过核受体激活相应基因转录,从而增加 CYP450 酶表达,使酶活性增强,加速药物代谢。(4)抑制酶活性:酶抑制剂(西咪替丁等)可抑制部分 CYP450 酶活性,使其他经该酶代谢的药物血药浓度升高,药效增强。

3 DILI 发病机制的探讨

虽然 DILI 的具体发病机制目前仍不明确,但主要有两个途径:非免疫机制和免疫机制。非免疫机制涉及药物在肝内代谢的三相反应,免疫机制包括非特异性免疫和特异性免疫反应。此外,特殊人类白细胞抗原(HLA)基因单倍型、细胞因子调节异常和线粒体 DNA 突变等也参与了 DILI 的发病。

3.1 非免疫机制

药物在肝内代谢的三相反应药物在肝脏内进行生物转化的过程,分为三个阶段:第一阶段(第一相)是通过氧化、还原和水解反应,改变药物的结构,增加其水溶性。该反应在肝细胞微粒体内进行,CYP450 是参与药物一相代谢的主要酶系。第二阶段(第二相)为结合反应,在细胞质中进行,以一相反应产生的代谢产物为底物,在转移酶类的作用下与极性配体如乙酰基、葡萄糖醛酸、谷胱甘肽等基团结合,进一步增加其水溶性,以便排出体外。第三相反应即通过耗能的主动转运将代谢产物排泄入胆道。三相反应中任一环节受遗传、生理状况改

变、饮食和药物等作用影响，都可能导致 DILI 的发生。

3.1.1 影响第一相反应的因素

通常情况下，药物经酶代谢成无毒产物，但在某些情况下也可生成有活性甚至有潜在毒性的产物。其活性产物造成肝细胞损伤有两条途径：①直接毒性作用：药物活性代谢产物直接与细胞内大分子如 DNA、蛋白质共价结合，破坏细胞结构，导致细胞凋亡和坏死。②药物代谢过程中形成活性氧自由基和亲电子产物，参与氧化 DNA 引起细胞突变，脂质过氧化破坏细胞结构，大量钙离子内流激活钙依赖蛋白酶和核酸酶直至细胞死亡。典型的例子是四氯化碳(CCl₄)。

不同人群之间，同一人群不同个体之间，CYP450 基因遗传多态性有显著差异，包括编码结构基因的多态性，调控序列和转录因子基因多态性，目前证实只有 CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2A6 同时具有基因多态性和药物代谢的多态性，即各基因型的酶活性明显差异，表现在对相应药物上呈高代谢型、低代谢型和中间代谢型。以 CYP2D6 为例，辛伐他汀、β 受体阻滞剂、三环类抗抑郁药物等主要经过该途径代谢。CYP2D6 基因位于第 22 号染色体，其遗传缺陷通过常染色体隐性方式遗传。大多数人属高代谢型和中间代谢型。在高加索人群中，约有 5%-10%的人为低代谢型，在美国黑人仅 2%，亚洲仅 1%。常规剂量的辛伐他汀可在 CYP2D6 低代谢者的肝细胞内蓄积，干扰脂肪代谢引起肝磷脂蓄积，出现类似酒精性肝损伤的临床表现。当 CYP450 活性降低，药物在肝内蓄积过度而引起肝损伤。

影响 CYP450 表达的因素有年龄、性别、营养状况和饮食、基础疾病及药物相互作用等。

3.1.2 影响第二相反应的因素

乙酰化是第二相结合反应中的重要步骤，通常情况下药物乙酰化成无毒的水溶性产物，但某些情况下也可生成毒

性物质。人体内 N-乙酰基转移酶 2(NAT2) 基因位于第 8 号染色体，具有高度的基因多态性和个体差异，人群中分为快、慢代谢型两种，其中野生型 NAT2*4 的纯合子和杂合子属快代谢型，而突变型 NAT*5、*6 和*7 等代谢相对缓慢。抗结核药异烟肼主要经 NAT2 代谢，在 NAT2 作用下分解为异烟酸和乙酰肼，后者与肝细胞内大分子结合造成肝细胞坏死。快代谢者乙酰肼产生过多，容易导致肝损伤。NAT2 也可被其他肝药酶诱导剂(如苯巴比妥)激活而增加乙酰肼的产生。

第二相反应酶如谷胱甘肽-S-转移酶(GST)和锰超氧化物歧化酶(MnSOD)是体内对抗细胞氧化应激的保护酶，在人群中，GST 亦存在基因多态性，在部分抗菌药物和非甾体类抗炎药肝损患者中，GST-T1 和 GST-MI 两基因缺陷与转氨酶升高密切相关。MnSOD 基因型 C/C，C/T 活性较基因型 T/T 强 30%~40%。在一项 115 例 DILI 患者入组的临床研究中，具有 C/C，C/T 基因型的个体 DILI 的发生率明显高于对照组。这可能与氧化应激反应增强有关。

3.1.3 影响第三相反应的因素

胆汁和药物代谢中间产物最后经毛细胆管上的 MRP2/MDR3 等肝胆转运器，通过主动转运方式排泄入胆道。影响胆汁排泄的因素能导致肝损伤的发生。胆汁排出不畅时，胆汁淤积能通过 Fas 和线粒体途径引起肝细胞凋亡，药物代谢产生的毒性产物加重了肝细胞损伤。部分药物抑制肝细胞膜上的转运体功能和基因的表达，或通过诱导炎症反应阻碍胆汁分泌，甚至引起胆管消失综合征，进而发展为胆汁性肝硬化，这类药物有长春新碱、避孕药、环孢素 A 等。已报道伴 MRP2/MDR3 基因缺陷的人群更易发生药物性胆汁淤积。

3.2 免疫机制

目前认为许多药物如麻醉剂氟烷、部分头孢类和大环内酯类抗生素等引起的肝损伤是过敏反应即免疫介导的肝损

伤。免疫应答的发生，在直接毒性作用的基础上进一步加重肝细胞的损伤，从而加重了病情的发展。

3.2.1 非特异性免疫在 DILI 中的作用

肝脏的非特异性免疫系统是防御的第一道屏障。药物引起的应激反应，肝实质细胞受损，激活肝脏非特异性免疫系统中的组织巨噬细胞、库普弗细胞(kupffer 细胞)、中性粒细胞、淋巴细胞等，被激活的细胞产生释放一系列炎症因子和肝毒性介质，加速肝损进程。部分炎症因子可再招募其他炎性细胞，被趋化的中性粒细胞进一步释放细胞因子，其中某些介质(如 IFN- γ 、TNF、Fas、Fas 配体)直接参与损伤肝细胞并加速细胞凋亡。这一现象在对乙酰氨基酚过量的动物试验中已被证实，缺失以上炎症介质的转基因小鼠能产生对药物肝脏毒性的抵抗作用。同时非特异性免疫也是肝脏保护物质的主要来源。kupffer 细胞同时分泌 IL-6、IL-10 等细胞因子，用于抵抗炎症反应，促进肝细胞再生。因此肝脏非特异性免疫系统在维持肝脏的免疫应答和免疫耐受之间的平衡起重要作用。

3.2.2 特异性免疫在 DILI 中的作用

DILI 的一些临床表现如发热、皮疹、关节炎、嗜酸性粒细胞增多等，都提示了 DILI 的进程中有特异性免疫机制的参与。药物属小分子物质，不足以直接作为抗原引起免疫反应，目前对药物诱导的特异性免疫应答主要基于半抗原学说。药物及其活性代谢产物(作为半抗原)，与细胞内蛋白质(如膜受体、代谢酶等)结合，形成具有免疫原性的药物(半抗原)-蛋白复合物，被宿主的免疫系统识别，诱导特异性抗体的产生。DILI 患者的血清能检测到相应抗体支持了该学说，如华法林引起的肝损伤患者体内可

检测到 CYP2C9 抗体，而阿米替林经 CYP2D6 代谢，可产生针对 CYP2D6 的自身抗体旧引，都说明了特异性免疫机制在 DILI 中的重要作用。

3.3 其他发病机制

特殊 HLA 基因单倍型可能参与 DILI 的发病。HLA 系统具有高度的基因多态性，不同个体因遗传和突变形成了多种特殊 HLA 基因单倍型，编码特殊的 HLA 分子。最早于 1999 年就报道与 DILI 有关的 HLA 基因单倍型是 HLA-DRB1*1501、HLA-DRB5*0101、HLA-DRB1*0602，约 57% 的阿莫西林克拉维酸钾诱导的肝损患者携带以上基因型，而在健康的骨髓捐献者中仅 12% 携带。英国学者接着证实了 HLA-DRB1*15 与阿莫西林克拉维酸钾性 DILI 的关联性。2002 年印度学者报道了抗结核药物引起的 DILI 患者携带 HLA-DRB1*0201 基因型、缺失 HLA-DQA1*0102 基因型的比例都明显高于对照组。因 HLA-II 类分子是外源性抗原的递呈分子，启动免疫应答，诱导各种免疫应答，协助 T 细胞活化，调节免疫反应强弱等，可能以参与特异性免疫机制的方式参与 DILI 的发病。

此外，某些药物(如丙戊酸钠、水杨酸类、抗逆转录病毒药物等)能引起线粒体 DNA 突变，从而导致 DILI 的发生。Aithai 等报道 IL-10、IL-4 和 IL-4 受体数量异常与双氯芬酸引起 DILI 有关，即患者中 IL-10 分泌增多而 IL-4 表达减少，认为细胞因子失调可能参与 DILI 的发生。

DILI 的发病机制不是孤立的，可以同时发生，互相影响，因此需全面综合的分析。目前很多药物在人体内的代谢途径尚未完全清楚，缺乏系统可靠的 DILI 的检测方法和标准。(摘自《中国老年学杂志》2013 年 8 月第 33 卷第 16 期)

重视老年人药物性肝损伤

丁惠国

老年人药物不良反应 (adverse drug reactions, ADR) 发生率高且程度严重, 与 ADR 有关的死亡患者中, 年龄>60 岁者约占 50%。老年患者 ADR 受累器官以胃肠道最为常见, 占 41.7%, 其次是血液和肝胆系统, 分别占 16.7% 和 12.5%。药物性肝损伤 (drug-induced liver injury, DILI) 为严重 ADR。老年人常因多种基础疾病 (如冠状动脉性心脏病、高血压、糖尿病等) 服用多种药物而增加 DILI 的发生风险。Marcum 等报道年龄>70 岁者平均每天服 3.7 种药物。日本学者报道, 94.2% 老年人每天至少服用 1 种药物, 73.3% 的老年人至少服用 4 种药物, 如降压药、降脂药等。另外, 老年人超适应证、超说明书及滥用非处方药物 (如非甾体类抗炎药) 等不合理用药现象较为普遍, 也是导致老年人 DILI 高发的因素。近年来, 我国对保健品的宣传存在一些误区, 滥用保健品导致中老年人 DILI 的报道逐渐增加。在急性肝损伤患者中, 老年人 DILI 约占 36%~46%。

老年人肝脏代谢功能随年龄增加而减退, 年龄>70 岁健康志愿者细胞色素 P450 酶系统活性约降低 35%。研究发现, 肝脏体积随着年龄增加而减小, 女性尤其明显, 而肝脏血流量随肝脏体积减小也降低, 导致肝脏生理功能减退。肝细胞超微结构研究显示, 老年人肝细胞脂肪变性明显增加, 线粒体减少, 提示肝脏抗氧化应激能力减退。另一方面, 老年人肝细胞还产生较多次级溶酶体 (secondary lysosomes) 和脂褐素 (lipofuscin), 这些物质与细胞氧化应激损伤及细胞对衰老蛋白的清除减弱有关, 使得肝细胞更容易受到药物或其代谢产物的损害。肝细胞脂肪

变产生的抵抗素 (resistin) 与脂肪因子 (adipokine) 抑制 AMP 活化蛋白激酶的磷酸化, 从而诱导胰岛素抵抗, 使肝细胞产生衰老相关 β -半乳糖苷酶, 增加了老年人对药物的特异质反应。随着年龄增加, 免疫功能减退导致老年人自身免疫反应增强。以上因素均增加了药物及其代谢产物所致的老年人 DILI 风险。

张颖等纳入 14 篇文献的临床荟萃分析结果显示, 老年急性 DILI 患者的临床表现主要为消化道症状 (45.4%)、黄疸伴瘙痒 (34.6%)、乏力 (25.5%); 临床分型以肝细胞型最为多见 (57.4%); 致病药物主要包括抗生素 (18.9%)、中草药 (18.3%)、心血管系统药物 (17.9%) 和抗肿瘤药物 (11.6%); 临床治愈和好转率为 89.4%。值得注意的是, 无症状者占 35%。日本学者报道, 老年人 DILI 以胆汁淤积型为主, 占 46%。

临床应提高对老年人 DILI 的鉴别能力并尽早给予治疗。对于伴有代谢综合征或慢性肝病的老年患者, 临床准确诊断 DILI 非常困难, 容易漏诊和误诊。目前, DILI 的诊断多采取排除其他原因的方法。寻找敏感性高、特异性强且便于检测的 DILI 生化标志物仍是研究的热点和难点。Bala 等研究发现, 肝脏特异性 miRNA miR-122、miR-155 可以很好地鉴别酒精与药物所致肝损伤, 但应用于临床还需要更多的证据支持。保肝药物能否预防老年人 DILI, 目前尚缺乏循证医学证据。DILI 在临床治疗中不能完全避免, 预防 DILI 的最佳策略就是建立 DILI 风险预测模型或排除风险因素, 但迄今尚缺少建立 DILI 风险预测模型的成功经验。(摘自《药物不良反应杂志》2014 年第 16 卷第 3 期)

不良反应

美国 FDA 限制可待因和曲马多在儿童和哺乳期妇女中的使用

2017 年 4 月 20 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，限制将可待因和曲马多用于 12 岁以下儿童患者，也不建议哺乳期妇女使用含可待因和曲马多的药品。

1. 背景信息

可待因和曲马多是阿片类的麻醉药。可待因用于治疗轻中度疼痛，也可用于减轻咳嗽，通常联合其他药品（如对乙酰氨基酚）作为处方药用于疼痛治疗，也常联合其他药品作为处方药或非处方药治疗咳嗽和感冒。曲马多为处方药，仅获批用于成人中重度疼痛治疗。但数据显示，尽管曲马多未被批准用于儿童青少年，仍然存在儿童和青少年用药现象。

2013 年初，FDA 在可待因说明书中添加了黑框警告，禁止对于任何年龄的儿童在扁桃体和/或腺样体摘除手术后使用可待因进行疼痛治疗。2015 年 7 月和 2015 年 9 月，FDA 两次发布药物安全通讯，警告对于超快速代谢的儿童，使用可待因和曲马多存在发生严重呼吸问题的风险。FDA 持续评估此项风险，并在 2015 年 12 月的 FDA 顾问委员会会议上讨论了可待因相关的安全性问题。

2. 数据汇总

FDA 不良事件报告系统（FAERS）1969 年至 2015 年 5 月的数据检索结果显示，全球范围内使用含可待因药品的 18 岁以下儿童中，确认了 64 例发生呼吸抑制的病例，其中 50 例为 12 岁以下儿童。报告病例使用最多的含可待因药品为用于治疗疼痛的对乙酰氨基酚和可待因复方制剂，以及用于治疗咳嗽和感冒的异丙嗪和可待因复方制剂（含或不含苯肾上腺素）。患儿发生呼吸抑制的用药剂数为 1~18 剂（中位数为 5 剂）。64 例中有 24 例死亡，其

中 21 例为 12 岁以下儿童。死亡患儿的用药原因包括扁桃体和/或腺样体摘除术后疼痛、其他术后疼痛、全身疼痛、喉咙痛或脓毒性咽喉炎、咳嗽和感冒。64 例中 10 例报告了细胞色素 P450 同工酶（CYP2D6）基因型，其中 7 例为超快速代谢型，有 5 人死亡；其他 3 例为快代谢型，有 1 人死亡。可待因在 CYP2D6 底物的超快速代谢者体内可快速转化为高危险浓度的吗啡（可待因的活性代谢产物），引起危及生命或导致死亡的呼吸抑制。64 例中 15 例报告了可待因或吗啡的血药浓度，其中 13 例的血药浓度超出治疗浓度范围，2 例在治疗浓度范围之内。1 名血药浓度在治疗浓度范围内的患儿，在行扁桃体和腺样体摘除术后使用含可待因的药品治疗疼痛后死亡。

FAERS 数据库 1969 年至 2016 年 3 月期间的检索结果显示，全球范围内使用曲马多的 18 岁以下儿童中，确认了 9 例发生呼吸抑制的病例，其中 3 人死亡。除 1 名 15 岁患者使用曲马多进行了多日治疗外，呼吸抑制均发生在给药后的前 24 小时内。3 例死亡均发生于美国之外，死亡患儿均小于 6 岁。研究发现 3 例患者的曲马多血清浓度均有升高。这些患儿接受曲马多治疗的原因为扁桃体摘除术后疼痛、马蹄内翻足术后疼痛以及发热。所有 3 例死亡患者均使用曲马多口服液，美国无该剂型。1 例法国的 5 岁儿童为 CYP2D6 超快速代谢型，在行扁桃体摘除术后的当晚给予 1 剂曲马多，翌日早晨因阿片类药物中毒而就医，后恢复；尿液样本显示代谢物浓度增加；进行 CYP2D6 基因分型检测，发现 3 个功能基因与超快速代谢型相一致。1 例美国的 6 岁非死亡病例使用曲马多进行手足神经病变的治疗，在 3 次用药后患者出

现呼吸抑制和反应迟钝，经两剂纳洛酮治疗后完全康复。其他4例非死亡病例为青少年，其中2例来自美国，患者为肌肉骨骼疼痛或坐骨神经痛，在使用1剂或多剂曲马多后出现反应迟钝或嗜睡，均需给予药物干预。

可待因及其活性代谢物吗啡均可存在于母乳中。文献检索发现大量哺乳期使用可待因后出现呼吸抑制和镇静的报告，特别是CYP2D6超快速代谢基因型的母亲，并含有1例婴儿死亡报告。在该例死亡报告中，婴儿母亲为CYP2D6超快速代谢型，有可能因母乳中含较高浓度的吗啡而导致婴儿死亡。在比较母乳喂养婴儿嗜睡情况的研究中，母亲使用可待因和对乙酰氨基酚复方制剂与单用对乙酰氨基酚相比，复方制剂组的嗜睡者更多。这些婴儿的母亲部分为CYP2D6超快速代谢者。可待因超快速代谢的母亲可达到高于预期的血清吗啡浓度，并可能会使母乳中吗啡的浓度升高，危及婴儿。对于可待因正常代谢的女性，乳汁中分泌的可待因含量较低且具有剂量依赖性。根据妊娠和哺乳期用药指南，曲马多及其药理活性代谢物（O-去甲基曲马多）均可通过乳汁分泌。100mg剂量的平均绝对生物利用度为75%。因此，摄入推荐剂量的药物后在乳汁中产生的药物量可能超过上述报道。该暴露对哺乳期婴儿的影响尚不详。

3. 监管措施

基于上述评估，FDA对所有含可待因和曲马多的处方药说明书进行了修订。除2013年限制18岁以下儿童使用可待因治疗扁桃体和/或腺样体摘除手术的疼痛外，现补充以下内容：

1) 在含可待因和曲马多的药品说明书中增加“使用禁忌”（最严重的警告）。禁止可待因用于12岁以下儿童的疼痛或咳嗽

治疗，禁止曲马多用于12岁以下儿童的疼痛治疗。

2) 在曲马多说明书中增加新的使用禁忌，禁止18岁以下儿童使用本品治疗扁桃体和/或腺样体摘除手术后的疼痛。

3) 在可待因和曲马多的药品说明书中增加新的警告，不建议存在可能会增加严重呼吸问题风险的肥胖或阻塞性睡眠呼吸暂停或严重肺部疾病的12~18岁青少年使用该类产品。

4) 由于存在可能导致母乳喂养的婴儿发生严重不良反应的风险，强烈警告哺乳期妇女不得服用含可待因或曲马多的药品，可导致的不良反应包括过度嗜睡、哺乳困难或可能导致严重呼吸问题甚至引起死亡。

FDA将继续监测此项安全性问题，并考虑在某些州对市售的可待因非处方药产品采取额外的监管措施。FDA正在考虑举行顾问委员会会议，以讨论向儿童开具含可待因的阿片类咳嗽和感冒药治疗咳嗽的作用。

FDA提醒监护人和患者，应当阅读处方药瓶上的标签信息，以查看是否含有可待因或曲马多。也可以询问孩子的保健医师或药剂师。对于通过母乳暴露于可待因或曲马多的婴儿或正在服用这些药物的任何年龄儿童，应密切监测呼吸缓慢或表浅、呼吸困难或嘈杂、比平时嗜睡、哺乳困难或疲软等有关呼吸问题的症状。如果发现上述症状，应停止给药并立即急诊就医。

FDA提醒医务人员，应知晓FDA仅批准曲马多和单一成分的可待因药品用于成人患者。对于12岁以下儿童及18岁以下青少年，应考虑使用非处方药或FDA批准的其他处方药来治疗咳嗽和疼痛，特别是对于伴有遗传因素、肥胖、阻塞性睡眠呼吸暂停或其他呼吸问题的患者。（摘自美国FDA网站）

美国 FDA 修改全身麻醉和镇静药品说明书警示儿童用药风险

2017 年 4 月 27 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布公告，批准全身麻醉和镇静药品的说明书变更，警示 3 岁以下儿童的使用风险。修改内容包括：

1. 增加新的警告信息，提示长时间或在多次手术或操作中暴露于这些药品可能会对 3 岁以下儿童的大脑发育产生不良影响。

2. 在“孕妇和儿童用药”部分增加以下信息：动物实验发现，动物幼崽和妊娠动物暴露于全身麻醉和镇静药品 3 小时以上，会导致处于发育状态的大脑丢失大量神经细胞，这一现象将对幼崽的行为或学习产生长期的不良影响。

全身麻醉和镇静药品对需要接受手术或其他致痛性或应激性操作的患者（包括幼儿和孕妇）必不可少。在美国，孕晚期

妇女仅在临床必需时，才进行全身麻醉手术，且手术时长极少超过 3 小时。美国 FDA 建议，孕妇尽量不要推迟或取消必要的手术或操作，否则可能会对自身及其婴儿造成不良影响。同样，3 岁以下儿童也尽量不要推迟或取消必要的手术或操作。但在医疗情况允许的前提下，择期手术可以适当延迟。

患儿父母、看护人员以及孕妇如果对全身麻醉和镇静药品有任何疑问或顾虑，需及时咨询医务人员。医务人员应持续按照规程解答患者咨询，包括与患者讨论需要使用全身麻醉和镇静药品的手术或操作的获益和风险。美国 FDA 将持续监测上述药品在儿童中的使用情况。（摘自美国 FDA 网站）

英国 MHRA 警示孕期使用丙戊酸钠可造成婴儿发育障碍和出生缺陷

2017 年 4 月 24 日，英国药品和医疗产品管理局（MHRA）发布信息，警示女性孕期使用含丙戊酸钠药品可造成婴儿发育障碍和出生缺陷。

胎儿宫内暴露于含丙戊酸钠药品（例如丙戊酸钠或双丙戊酸钠），发生发育障碍和先天畸形的风险非常高。数据显示，孕期使用过含丙戊酸钠药品的女性所分娩的婴儿存在 30-40% 的发育残疾风险和 10% 的出生缺陷风险。MHRA 于 2015 年 1 月和 2016 年 2 月已发布了有关此项风险严重程度及需要采取的措施的医务人员沟通信息，但有证据显示，五分之一的用药女性仍不了解该风险。来自临床实践研究数据库的证据也表明，虽然近年来含丙戊酸钠

药品的处方率逐渐下降，但尚未产生显著效果。2017 年 4 月 6 日，英国国民医疗服务系统（NHS）和 MHRA 发出患者安全性警示，进一步强调含丙戊酸钠药品对胎儿的风险，提高对女性患者的用药安全支持，并要求所有相关机构对使用含丙戊酸钠药品的女性进行系统识别。苏格兰、威尔士及北爱尔兰采取了同步措施。

MHRA 对医务人员的风险提示如下：

1. 除非其他治疗无效或不耐受，否则不能为癫痫或双相情感障碍的女性处方含丙戊酸钠药品；偏头痛不是获批适应症。

2. 确保使用含丙戊酸钠药品的女性了解孕期用药其子女存在 30-40% 的神经发育

障碍风险和 10% 的出生缺陷风险，并确保其采取了有效的避孕措施。

3. 处于育龄期和近育龄期的女性癫痫或双相情感障碍患者使用含丙戊酸钠药品，必须由该治疗领域的专家开具处方并指导用药。

2017 年 3 月，欧洲药物警戒风险评估委员会（PRAC）启动了一项新的审查，调查含丙戊酸钠药品在育龄期和近育龄期女

性中的使用情况。鉴于此类药品导致婴儿发育障碍和出生缺陷的风险极高，且证据显示持续存在妊娠期用药现象，PRAC 将考虑是否有必要采取进一步的限制措施。该项审查还将检查监管措施的有效性，以促进患者风险认知水平的提高并减少该类药品在危险人群中的使用。欧洲药品管理局（EMA）将于 2017 年底就此举行公开听证会。（摘自 MHRA 网站）

用药分析

2017 年第二季度我院抗菌药物应用情况分析

药学部 王霞

抗菌药物是临床广泛应用的一类药物，合理使用抗菌药物对于提高医疗质量、保障医疗安全，减轻社会医疗负担具有重要意义。为有效控制抗菌药物滥用，遏制细菌耐药性增长，国家相继出台了抗菌药物应用相关法律法规，开展了抗菌药物临床应用专项整治活动，进一步规范医院抗菌药物的合理应用，各医疗机构不断加强医院抗菌药物应用的监管力度，提高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，药学部定期对全院抗菌药物使用情况进行统计分析，便于临床医生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 2017 年第二季度抗菌药物使用情况进行汇总分析，为医院抗菌药物品种供应管理和临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院 HIS 系统，检索 2017 年 4~6 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、使用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）， $DDDs = \frac{\text{该药销售总量}}{\text{该药 DDD 值}}$ ，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（DDDC） $= \frac{\text{该药消耗总金额}}{\text{该药 DDDs 值}}$ ，表示患者应用该药每天的治疗费用，

DDC_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 2017 年第二季度抗菌药物应用金额总计为 1145.91 万元, 占全院西药销售额的 9.50%; 抗菌药物应用分布以住院患者用药为主, 占 93.31%, 其次为普通门诊患者、性防所门诊患者和急诊患者, 分别占 1.70%、3.10%和 1.89%。

2.2 抗菌药物分级管理使用分布情况

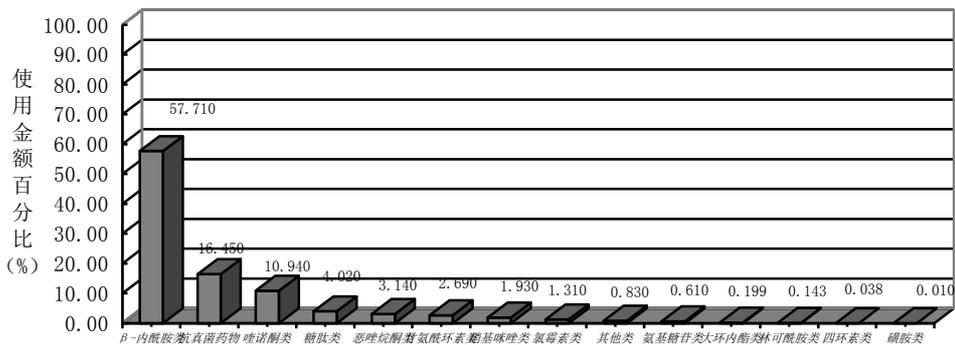
按照卫生部抗菌药物分级管理原则要求, 将抗菌药物分为非限制使用级、限制使用级和特殊使用级。根据我院抗菌药物分级目录, 本季度抗菌药物使用中非限制使用级抗菌药物为 30 个品规, 用药金额为 74.23 万元 (6.48%); 限制使用级抗菌药

物为 28 个品规, 用药金额为 596.96 万元 (52.09%); 特殊使用级抗菌药物为 16 个品规, 用药金额为 474.72 万元 (41.43%), 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-内酰胺类药物使用金额比例排序依次为含 β-内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类、氧头孢烯类、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1 2017年第二季度我院抗菌药物使用类别分布图

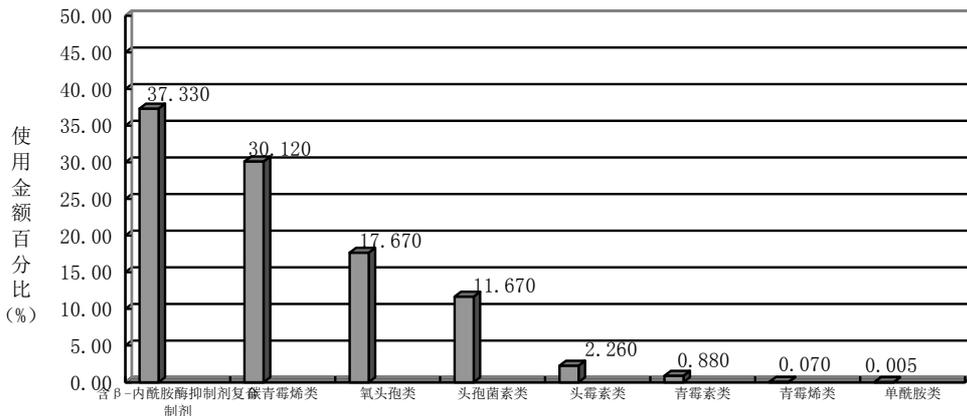


2.4 抗菌药物使用品种分布情况

本季度抗菌药物使用品种共计 50 个, 品规 74 个。其中以注射剂使用为主, 品规

数为 49 个, 占抗菌药物品规数的 66.22%, 使用金额占抗菌药物使用金额的

图2 2017年第二季度我院β-内酰胺类药物使用分布图



96.67%；口服抗菌药物品种数为 25 个，占抗菌药物品种数的 33.78%，使用金额占抗菌药物使用金额的 3.33%。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详见表 1 和表 2。

表 1 我院 2017 年第二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	注射用醋酸卡泊芬净	120.39	11.26	莫西沙星注射液	5259.00	235.17
2	注射用头孢噻肟舒巴坦	109.78	10.27	注射用头孢噻肟舒巴坦	4376.00	250.86
3	莫西沙星注射液	108.04	10.10	注射用头孢唑肟	2927.75	146.62
4	注射用拉氧头孢钠	106.56	9.97	注射用拉氧头孢钠	2728.38	390.55
5	注射用比阿培南	84.40	7.89	氟康唑注射液	2237.00	65.49
6	注射用亚胺培南西司他丁	79.62	7.45	注射用比阿培南	1833.50	460.32
7	注射用哌拉西林他唑巴坦	70.85	6.63	注射用头孢哌酮舒巴坦	1784.75	275.56
8	注射用头孢哌酮舒巴坦	49.18	4.60	多西环素片	1509.00	0.09
9	注射用伏立康唑	39.11	3.66	乳酸左氧氟沙星注射液	1488.00	60.02
10	注射用美罗培南	35.14	3.29	注射用亚胺培南西司他丁	1441.00	552.52

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 0.5g 和 1g 规格；氟康唑合并计算两个厂家规格。

表 2 我院 2017 年第二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	使用金额			用药频度		
	品名	金额 (万元)	构成比 (%)	品名	DDDs	DDDC
1	注射用头孢曲松	16.82	21.94	多西环素片	47200.00	0.09
2	注射用甲砒霉素甘氨酸酯	14.16	18.47	头孢呋辛酯片	2562.00	4.82
3	注射用拉氧头孢钠	10.30	13.44	头孢克肟（胶囊+颗粒）	2020.50	22.09
4	磷霉素氨丁三醇散	8.91	11.62	注射用苄星青霉素	1846.33	16.02
5	注射用头孢唑肟	5.32	6.94	阿奇霉素（片剂+干混悬剂）	1716.00	3.10
6	头孢克肟（胶囊+颗粒）	4.46	5.82	注射用头孢曲松	1584.00	106.19
7	莫西沙星氯化钠注射液	3.22	4.20	盐酸特比萘芬片	1526.00	7.38
8	注射用苄星青霉素	2.96	3.86	阿莫西林（胶囊+片剂）	1484.00	2.71
9	莫西沙星片	1.50	1.96	甲磺酸左氧氟沙星片	1416.00	2.15
10	头孢呋辛酯片	1.23	1.60	磷霉素氨丁三醇散	1303.00	68.37

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算，注射用头孢唑肟合并计算 0.5g 和 1g 规格；头孢克肟、阿莫西林和阿奇霉素分别为两种口服剂型合并计算。

3 分析讨论

3.1 根据我院 2017 年第二季度抗菌药物使用数据统计显示，本季度抗菌药物使用金额占全院西药销售总金额的 9.50%，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；抗菌药物使用品种为 50 个，品规 74 个，符合卫生部

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 种和药品采购品种限制的具体规定；严格遵循抗菌药物分级制度实行分级管理，从用药金额统计结果可见，抗菌药物使用主要集中在限制使用级和特殊使用级，分别占 52.09% 和 41.43%。抗菌药物使用以住院患者为主，与患者住院期间多存在中、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且抗菌疗效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，常以非限制使用级和限制使用级抗菌药物应用为主。其中以非限制使用品种居多（24/42），占 57.14%，可见我院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较低的非限制使用级抗菌药物为主的原则，未发现为门急诊患者开具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；从抗菌药物使用金额统计结果可见，我院抗菌药物应用以住院西药房用药居多，抗菌药物使用金额占全院抗菌药物使用金额的 93.31%，门诊药房抗菌使用金额比例仅为 6.69%。从抗菌药物品种分布来看，品种剂型主要以注射剂为主，其品种数占抗菌药物品种的 66.22%，使用金额占抗菌药物总金额的 96.67%。其中住院药房使用抗菌药物注射剂品种占 69.12%（47/68），门诊药房使用抗菌药物注射剂品种占 47.62%（20/42），说明我院住院患者抗菌药物使用仍以注射剂型为主，门诊患者则以口服剂型居多，这与门诊患者多为轻中度社区常见菌感染，处方开具品种以口服剂型为主有关。

3.2 根据抗菌药物使用类别分布情况图（图 1）可见，我院 2017 年第二季度全院抗菌药物应用共计 14 大类，仍以 β -内酰胺类抗菌药物使用居首位，占 57.71%。排在第二位至第五位的依次为抗真菌药物（16.45%）、喹诺酮类（10.94%）、糖肽

类（4.02%）和噁唑烷酮类（3.14%）。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含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂（37.33%）、碳青霉烯类（30.12%）、氧头孢烯类（17.67%）、头孢菌素类（11.67%）和头霉素类（2.26%）。 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，我院药品目录中该类药物包括八类共计 31 个品种，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，目前仍是我院临床品种数量最多和使用金额最高的一大类药物；随着广谱抗菌药物、糖皮质激素、器官移植后免疫抑制剂、抗肿瘤药物和侵袭性诊疗操作的大量应用导致机体菌群失调，机体对真菌的抵抗力下降，使机体浅表部位和深部真菌感染的发病率逐渐升高，是目前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，从本季度数据可见抗真菌药物使用金额呈现上升趋势，提示院内真菌感染发生率增加；喹诺酮类抗菌药物因抗菌谱宽、组织分布广、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抗菌药物；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，两类药物均属于窄谱抗菌药物，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，本季度位于前三位的分别是含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类和氧头孢烯类，其中碳青霉烯类使用金额呈现明显下降，与

2017年3月出台的国卫办医发[2017]10号文件中规定对碳青霉烯类药物及替加环素实施专档管理有关,为有效控制碳青霉烯类抗菌药物和替加环素耐药,医疗机构需加强抗菌药物应用管理。因此我院也采取了积极的管理措施,规定需经感染科高级职称医师会诊同意才可应用碳青霉烯类药物,替加环素则需感染科高级职称医师和临床药师会诊同意才可使用,由此减少了过度应用,该类药物使用量呈现明显下降;含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂可用于产ESBLs敏感菌株所致的轻中度感染或降阶梯治疗使用,因此也是药物用量排名靠前的主要原因;氧头孢烯类药物抗菌疗效相当于第三代头孢菌素,它对革兰阳性菌和阴性菌以及厌氧菌,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,因此可用于产酶菌和三代头孢耐药菌的轻中度感染的治疗。

3.3 由表1可见,本季度住院患者使用金额和用药频度位于前十位的抗菌药物主要集中在含酶抑制剂 β 内酰胺类复合制剂、碳青霉烯类、氧头孢类、氟喹诺酮类、棘白菌素类抗真菌药物、唑类抗真菌药,其中金额排序居于前五位的品种分别是注射用醋酸卡泊芬净、注射用头孢噻肟舒巴坦、莫西沙星注射液、注射用拉氧头孢钠和注射用比阿培南。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莫西沙星注射液、注射用头孢噻肟舒巴坦、注射用头孢唑肟、注射用拉氧头孢钠和氟康唑注射液。从住院患者抗菌药物使用情况来看,本季度注射用醋酸卡泊芬净排在用药金额首位,醋酸卡泊芬净为棘白菌素类抗真菌药物,通过非竞争性抑制真菌细胞壁 β -(1,3)-D葡聚糖的合成,使真菌细胞壁葡聚糖合成受阻发挥抗真菌作用。该药具有良好的抗曲霉菌属、念珠菌属和组织胞浆菌属活性,且副作用小,可用于非中性粒细胞减少患者、中性粒细胞减少患者念珠菌血症的首选用药和对其他药物治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉菌

感染的治疗;头孢噻肟舒巴坦、莫西沙星注射液和拉氧头孢钠均位于用药金额和用药频度前五位,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,对肠杆菌抗菌疗效好,组织和体液分布广,在胸腔积液、腹水和胆汁中等均可达有效浓度,可用于腹腔感染和胆系感染的治疗。其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;莫西沙星为氟喹诺酮类药物,抗菌谱广,能覆盖可能导致呼吸道感染的病原体,具有容易进入肺组织的药动学特点,因此被称为“呼吸喹诺酮类”,同时也用于皮肤软组织感染和复杂腹腔感染的治疗,但细菌耐药性的发生与抗菌药物使用量呈正相关,为避免导致细菌耐药性的产生,建议临床用药中应严格掌握适应症,正确合理地选择用药;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,可用于产酶菌和三代头孢耐药菌的感染;注射用头孢唑肟和氟康唑注射液位列本季度用药频度第三位和第五位,头孢唑肟为第三代头孢菌素,常用于住院患者轻中度感染的治疗选择;氟康唑注射液为三唑类抗真菌药物,具有广谱抗真菌作用,可用于除光滑念珠菌和克柔念珠菌之外的其他念珠菌感染,对新型隐球菌也有较好疗效,而且价格低廉,是目前临床念珠菌感染的常用药物;比阿培南位列住院患者使用金额第五位,与上季度相比使用量明显降低,与医院加强管制有关,它属于高效广谱的特殊使用级抗菌药物,对G+菌、G-菌和厌氧菌具有较好抗菌疗效,且对ESBL具有较高敏感性,是产ESBLs肠杆菌科细菌感染重度感染的首选用药。我院为肝病专科医院,住院患者存在的感染主要以腹腔感染和胆系感染居多,主要致病菌多为肠杆菌科细菌,对于轻中度肠杆菌科细菌感染主要以 β 内酰胺类与 β 内酰胺酶抑制剂复合制剂、氧头孢类和氟喹诺酮类作为治疗用

药,对于产 ESBL 重度感染这则以碳青霉烯类为首选治疗方案,抗菌药物使用基本符合我院疾病特点的治疗选择。另外,本季度抗真菌药物使用呈现明显上升趋势,使用金额前十位中涉及两种抗真菌药物,分别是醋酸卡泊芬净和伏立康唑,其中醋酸卡泊芬净的使用量位居首位,与上季度相比呈现明显上涨,在提示医院真菌感染发生率增长的同时,希望引起临床医师给予关注,严格掌握适应症,合理使用抗真菌药物。

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、注射用甲磺霉素甘氨酸酯、注射用拉氧头孢钠、磷霉素氨丁三醇散和注射用头孢唑肟,用药频度居于前五位的抗菌药物品种分别是多西环素片、头孢呋辛酯片、头孢克肟口服制剂、注射用苜星青霉素和阿奇霉素口服制剂。注射用头孢曲松为第三代长效头孢菌素,每日给药一次即可,其对革兰阴性杆菌产生的广谱 β -内酰胺酶高度稳定,对肠杆菌属有强大抗菌活性,可用于敏感菌所致的呼吸道感染、腹腔感染、皮肤软组织感染、骨关节感染、泌尿生殖系统感染包括淋病的治疗;甲磺霉素甘氨酸酯是新型酰胺类抗菌药物,适用于需氧菌、厌氧菌和非典型病原体如流感嗜血杆菌、大肠杆菌、沙门菌属所致的呼吸道、尿路和肠道感染等,用药集中在性防所门诊,常用于淋球菌性和非淋球菌性尿道炎的治疗;注射用拉氧头孢钠主要集中在我院急诊使用,其为半合成的氧头孢烯类抗菌药物,抗菌谱较广,主要适用于呼吸系统、消化系统、泌尿生殖系统、腹腔内感染、骨关节感染、皮肤和软组织感染等的治疗;磷霉素氨丁三醇散是磷霉素的一种新型口服制剂,具有抗菌谱广、耐药率低、与多种抗菌药物联合有体内协同作用等特点,且生物利用度大大提高。本品单剂顿服,快速吸收,主要分布于肾、膀胱壁、前列腺、精囊、心、肝、肺等组织中,尤其在尿药浓度极高,且持续作用时间可达 48 小

时,目前被国内外泌尿外科疾病诊疗指南列为治疗单纯性尿路感染的一线首选用药,临床主要用于呼吸道感染,下尿路感染(如膀胱炎、尿道炎)和肠道感染以及皮肤软组织感染等;头孢唑肟为第三代头孢菌素,常用于住院患者轻中度感染的治疗选择。从门诊患者抗菌药物用药频度排序可见,排在前五位中口服制剂有 4 种,其中以多西环素居首位,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,由于该药单包装数量较大,也是导致其用药频度排名首位的因素;头孢呋辛酯片属于第二代头孢菌素,具有良好的抗菌作用且价格低廉,主要用于呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染、皮肤软组织感染等;头孢克肟为第三代头孢菌素,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、鼻窦炎和猩红热等治疗;阿奇霉素为新一代大环内酯类药物,其化学结构稳定,耐酸性良好,具有独特的药代动力学特性,在体内分布广,半衰期长,每日只需给药一次,组织渗透力强和血药浓度高等特点,常用于社区获得性呼吸道感染的治疗;注射用苜星青霉素位于用药频度第四位,该药属于长效青霉素类,为青霉素的二苄基乙二胺盐,广泛用于梅毒的治疗。氟喹诺酮类药物莫西沙星和甲磺酸左氧氟沙星也位列门诊患者使用金额和用药频度前十位,常用作社区获得性肺炎、消化系统感染和泌尿系统感染等治疗。从门诊患者抗菌药物使用统计结果显示,我院抗菌药物使用分布基本合理。

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,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，但个别指标还存在一定差距，如医院抗菌药物使用强度。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。

我院 2017 年第二季度围手术期出院病历点评汇总

药学部 王霞

我院为全国抗菌药物临床应用监测网网员单位，需定期根据全国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 2017 年 4~6 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》（2015 年版）、《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）、《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全国抗菌药物临床应用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，点评中不合理用药现象分布情况详见表 3。

表 1 我院 2017 年第二季度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	35
2	外科中心	6
3	泌尿外科	4
合计		45

表 2 我院 2017 年第二季度抽取手术病历点评结果汇总表

项目	4 月	5 月	6 月
抗菌药物使用率	93.33%	100.00%	93.33%
平均住院天数	6.80	5.40	7.53
平均西药费用	6175.69	2339.64	4705.16

抗菌药物平均费用	766.60	176.96	693.24
不合理病历比例	26.67%	13.33%	33.33%

表3 我院2017年第二季度围手术期病历点评不合理用药分布

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	11	左半肝切除+肝门部肿物切除+肝肠吻合术选择左氧氟沙星 (1) 肝癌切除术选择哌拉西林他唑巴坦 (1) 脾切除+胆囊切除+肝活检术选择头孢米诺+左奥硝唑 (1) 宫颈锥切术选择盐酸莫西沙星 (1) 腹腔镜下左卵巢冠囊肿剥除术选择莫西沙星 (1) 肝癌切除术选择头孢噻肟舒巴坦 (1) 全子宫切除术选择莫西沙星+左奥硝唑 (1) 腹腔镜胆囊切除术选择乳酸左氧氟沙星 (1) 肝癌切除术选择头孢噻肟舒巴坦 (1) 腹腔镜右肾癌切除术选择拉氧头孢钠 (1) 腹腔镜胆囊切除术选择头孢噻肟舒巴坦 (1) 左半肝切除+肝门部肿物切除+肝肠吻合术预防用药 11d (1)	42.31
预防用药时间过长	8	肝癌切除术预防用药 11d (1) 脾切+胆囊切除+肝活检术预防用药 6d (1) 宫颈锥切术预防用药 3d (1) 全子宫切除术预防用药 7d (1) 腹腔镜胆囊切除术预防用药 4d (1) 腹腔镜胆囊切除术预防用药 5d (1) 腹腔镜右肾癌切除术预防用药 10d (1) 宫颈锥切术术前未用药 (1)	30.77
预防给药时机不当	5	剖宫产术术前未用药 (1) 腹腔镜下左卵巢冠囊肿剥除术术前未用药 (1) 全子宫切除术术前未预防用药 (1) 肝癌切除术术中未追加预防用药 (1)	19.23
更换用药不适宜	2	肝癌切除术后无指征更换预防用药 (术前头孢噻肟舒巴坦, 术后依次换用亚胺培南、比阿培南和莫西沙星) (1) 左半肝切除+肝门部肿物切除+肝肠吻合术选择左氧氟沙星, 术后选择亚胺培南西司他丁 (1)	7.69
总计	26		100.0

(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 3 个临床科室, 分别是妇产科、外科中心和泌尿外科。由表 2 和表 3 可见, 我院手术病历抗菌药物预防使用率平均为 95.55%, 且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、预防给药时机不当和更换用药不适宜, 分别占 42.31%、30.77%、19.23% 和 7.69%, 仍以预防用药选择不适宜和预防用药时间过长现象较为突出, 以下为本季度出院病历不合理用药具体情况, 希望临床广泛关

注, 旨在提高围手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

从本季度点评结果可见, 预防用药选择不适宜是我院围术期预防用药不合理用药现象的主要问题, 占 42.31%。根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015 年版) 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抗菌药物。针对抗菌药物品种选择，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。根据《抗菌药物临床应用指导原则》（2015版）中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，主要病原菌为革兰阴性杆菌和脆弱拟杆菌，推荐预防用药选择用第一、二代头孢菌素或头孢曲松±甲硝唑；妇产科学术推荐预防药物为第一、二代头孢菌素±甲硝唑或头霉素类。而点评中发现，多例手术使用头孢噻肟舒巴坦、哌拉西林他唑巴坦、拉氧头孢钠、莫西沙星、乳酸左氧氟沙星以及莫西沙星+左奥硝唑、头孢米诺+左奥硝唑联合使用作为预防用药。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，不宜作为围手术期预防用药；拉氧头孢钠为氧头孢烯类药物，抗菌谱广，对革兰阳性菌、革兰阴性菌和厌氧菌均有疗效，抗菌疗效相当于第三代头孢菌素，作为预防用药使用级别偏高；莫西沙星和乳酸左氧氟沙星属于氟喹诺酮类药物，由于该类物质目前存在较高的细菌耐药现象，根据卫生部38号文件，应严格控制氟喹诺酮类药物作为外科围手术期预防性用药，除泌尿外科手术可选用外，其他手术不宜选择该类物质预防感染。另外，点评中还存在预防用药联合方案不适宜，如头孢米诺+左奥硝唑；莫西沙星+左奥硝唑，头孢米诺和莫西沙星对厌氧菌均具有较好抗菌疗效，左奥硝唑为硝基咪唑类药物，主要作

用于厌氧菌感染治疗，两药联合抗菌谱重叠，属于重复用药，无需联用。

3.2 预防用药时间过长

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。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24h，III类切口手术必要时可延长至48h为合理。从本季度点评的病历中，预防用药时间过长占不合理用药的30.77%，最长达11d，涉及手术为左半肝切除+肝门部肿物切除+肝肠吻合术、肝癌切除术、脾切+胆囊切除+肝活检术、宫颈锥切术、全子宫切除术、腹腔镜胆囊切除术和腹腔镜右肾癌切除术等，以上手术均为I、II类切口手术，预防用药时间24h为合理。根据文献报道，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，造成资源浪费。

3.3 预防给药时机不当

《抗菌药物临床应用指导原则》（2015年版）中明确指出：围手术期抗菌药物应在皮肤、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。此外，手术时间超过3小时或超过所用药物半衰期的2倍以上，或成人出血量超过1500ml，应在术中追加一次预防用药，以确保抗菌药物能有效覆盖整个手术过程。本季度点评病历中发现，临床医师用药时存在“术前未用药”和“术中未追加用药”等问题，“术前未用药”主要集中在妇产科，如宫颈锥切术、剖宫产术、腹腔镜下左卵巢冠囊肿剥

除术和全子宫切除术术前未用药，术后才开始预防给药。这样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，建议应严格掌握给药时机。

3.4 更换用药无指征

抗菌药物更换使用应有实验室或临床

依据，病历点评中发现两例围手术期预防用药，术前和术后用药品种不同，且术后患者无感染指征情况下，给予抗菌药物升级方案的调整，如更换为碳青霉烯类药物预防感染。碳青霉烯类为特殊使用级抗菌药物，应严格控制临床的使用，以减少细菌耐药性的产生，不宜作为预防用药使用。

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，围手术期预防用药情况已逐步得到改善，以妇产科预防用药选择和预防用药时间两方面改善尤为明显，但妇产科手术预防给药时机和其他科室围术期预防用药仍存在部分不合理现象，还需进一步持续改进，强化监测干预，加强监督管理等措施，规范抗菌药物应用，促进合理用药。

2017 年第二季度急诊处方点评汇总

药学部 杨慧

为加强我院处方管理，提高处方质量，促进医院合理用药，根据国家卫生部《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范（试行）》等相关法律、法规的要求，药学部急诊药房对急诊处方进行逐一点评。我院引进安装了大通公司研发的临床用药决策支持软件，可以更系统化地检测和点评我院开具的相关医嘱。以下为 2017 年第二季度经过对急诊处方逐一审核后发现存在的相关问题。

1. 资料与方法

本次分析的处方来源于我院 2017 年 4 月 1 日至 6 月 30 日的全部急诊处方，药学部急诊药房对每日急诊处方逐一审核点评，对不合格处方登记不合格原因、患者信息、医生姓名、点评药师姓名及点评意

见，并且及时与医生沟通及时改正，具体点评情况见表 1：

2017 年第二季度不合理处方率相对于 2017 年第一度不合理处方率明显增加，4 月份处方不合格率最高共 20 张，占调查处方百分率 0.71%。

2. 不合格处方举例

2.1 诊断书写不全，第二季度共 25 例。

①某位患者临床诊断：原发性肝癌，慢性乙型肝炎，严重肝病，反流性食管炎，低血钾症。开具注射用拉氧头孢钠，缺乏相应感染诊断。

②某位患者临床诊断：肝损伤，反流性食管炎，严重肝病，低钾血症。开具注射用头孢唑肟钠，缺乏相应感染诊断。

表1 2017年第二季度急诊处方点评汇总

月份	急诊处方(张)	不合理处方(张)	占调查处方百分(%)
4月	2831	20	0.71%
5月	2711	4	0.14%
6月	2024	5	0.24%
总数	7566	29	0.38%

表2 2017年第二季度急诊不合理处方类型及其构成

不合理处方类型	处方(张)	占不合理处方百分率(%)
诊断书写不全	25	86%
医生未签字	4	14%
总数	41	100%

③某位患者临床诊断：肝硬化，肝性脑病，肝硬化腹水，腹腔感染，严重肝病，肝损伤，换药，反流性食管炎。开具注射用赖氨匹林。注射用赖氨匹林用于发热及轻、中度疼痛，缺乏相应诊断。

④某位患者临床诊断：胆管癌引流术后，肝性脑病，胆管炎，picc换药，肝损伤，严重肝病，重症患者白蛋白低于25g/L，外科疾病伴有肠功能障碍。开具盐酸消旋山莨菪碱注射液。消旋山莨菪碱注射液为抗M胆碱药，主要用于解除平滑肌痉挛，胃肠绞痛、胆道痉挛、急性微循环障碍及有机磷中毒等，缺乏相关诊断。

⑤某位患者临床诊断：肝癌，换药。开具尼可刹米注射液、硫酸阿托品注射液、盐酸肾上腺素注射液，缺乏相关抢救诊断。

⑥某位患者临床诊断：冠心病，高脂血症，心绞痛，原发性高血压。开具阿奇霉素分散片，缺少相关感染诊断。

2.2 医生未签字处方，第二季度共4例。

3.总结

2017年第二季度不合理处方数量明显增多。其中注射用拉氧头孢钠、注射用赖氨匹林和注射用头孢唑肟钠的不合理处方数较多，都缺少相关诊断，希望各临床医生开具这些药品时注意是否具有相关诊断。第二季度医生未签字处方有4张，希望各临床医生注意，保证处方完整性。

本季度不合理处方类型主要为诊断书写不全，希望临床医生熟悉药品相关适应症并将诊断书写完整，也希望医院各个部门合作，提高处方合格率，减少医疗缺陷和医疗纠纷的发生，提高医院合理用药水平，保障患者用药安全。

2017年第二季度住院药房口服药医嘱点评汇总

药学部 刘伟

为促进住院患者合理用药，保障临床用药安全，根据卫生部第53号令《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范（试

行）》的相关规定，我院药学部住院药房对住院患者口服药医嘱进行点评分析，旨

在发现医嘱中不合理现象，及时纠正，保年4月至6月份住院药房口服医嘱干预结果进行分析汇总。

1 点评方法

2 点评结果

2.1 医嘱干预情况汇总见表1

表1 2017年第二季度医嘱干预情况汇总表

月份	中成药医嘱条数	西药医嘱条数	总医嘱条数	不合理医嘱条数	医嘱合格率	干预成功率
4月	12484	65223	77707	49	99.93%	77.55%
5月	14045	69153	83198	65	99.92%	87.69%
6月	13743	70343	84086	63	99.92%	92.06%
合计	40272	204719	244991	177	99.92%	85.77%

从点评结果显示，我院2017年第二季度共发生244991条住院患者口服用药医嘱，其中不合理医嘱177条，医嘱不合理率为0.08%，干预成功率为85.77%。

2.2 不合理医嘱情况

本阶段医嘱审核过程中，共发现不合理医嘱177条，占医嘱总条数的0.08%。其中重复用药共120条，占不合理医嘱的67.79%。

3.分析

我院第二季度住院病人口服医嘱合格率为99.92%。其中不合理医嘱出现的问题，主要集中在3个方面，现将本季度医嘱审核中发现的问题进行逐一举例分析。

3.1 重复用药问题

此次医嘱审核中共发现120条重复用药的医嘱，占问题医嘱中的相当大的比例。如：

①医嘱：黄葵胶囊 5片 TID
5片 TID

以上医嘱经与主管医生沟通后，发现第二条为已停用医嘱，医生已在医生工作

站进行处理，但限于我院网络当天只能修改第二天以后的长期医嘱，所以网络仍然进行了重复传送。故此类不合理医嘱可能与停用医嘱时间或网络技术的原因有关。

②医嘱：硝苯地平控释片 1片 BID
硝苯地平片 1片 BID
此条不合理医嘱是由于外院会诊，肝肾科医生坚持原医嘱，干预失败。

③医嘱：复方鳖甲片+扶正化瘀胶囊两药同时使用，电话与临床沟通，医生更改医嘱，退一条医嘱，干预成功。

④医嘱：牛黄解毒片+当归龙荟胶囊两药同时使用，电话与临床沟通，医生更改医嘱，退一条医嘱，干预成功。

⑤马来酸氯苯那敏+盐酸西替利嗪+依巴斯汀，电话与医生沟通，医生回复患者为严重过敏，拒绝更改医嘱，故干预失败。

3.2 用法用量不适宜问题
点评中发现许多降压药给药频次不适宜，建议调整用药频次。具体举例情况详见表2。

表2 2017年第二季度用法用量不适宜举例

名称	用量/次	频次
托拉塞米	1片	BID
氨酚羟考酮片	4片	QD

盐酸小檗碱	5 片	BID
左氧氟沙星片	2 片	BID
苯磺酸氨氯地平	1 片	BID
酚麻美敏片	4 片	QD
吡嗪酰胺片	2 片	TID
复方甘草片	6 片	QD
恩替卡韦分散片	3 片	QD
熊胆胶囊	2 片	TID

3.3 药物相互作用

如医嘱：奥美拉唑肠溶胶囊+硫酸氢氯吡格雷片，二者合用，前者会影响后者的药效。与医生沟通，医生同意更改医嘱，干预成功。

4、结论

以上结果看出，我院住院病人口服医嘱 2017 年第二季度合格率为 99.92%，基本情况良好。这说明医嘱审核工作取得一

定成效。对于不合理医嘱，本月干预不成功情况多为院外医嘱，故医生不愿意采纳药师的意见。

医嘱审核不仅体现了药师的价值，并且进一步加强了药师与临床医生的沟通，了解了临床需求，保障了患者的用药安全。希望在各方的共同努力下，提高医嘱质量，促进合理用药，保证用药安全。

我院 2017 年第二季度门诊处方点评分析

药学部 马燕

处方作为发药凭证和临床用药的医疗文书，是医务人员诊疗活动的真实记录，是法律诉讼中的重要依据。处方书写的规范化和用药的合理性与患者合法权益有着极大的关联。《医院处方点评管理规范（试行）》即是根据《处方管理办法》提出的要求所制定的处方点评制度，目的是及时发现和合理干预临床不规范处方、不合理用药的案例，对提高医院的处方质量和水平将起到促进作用，有利于发现问题，及时反馈和整改，提高整体用药水平。

现对我院 2017 年第二季度门诊处方点评结果进行回顾性分析，为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

2017 年第二季度我院门诊处方共 96033 张，在窗口对每张处方进行实时点评。

1.2 方法

药师依据药品说明书、《处方管理办法》、《临床用药须知》、《中华人民共和国药典》、《医院处方点评管理规范（试行）》、第 17 版《新编药理学》及国内外公开出版的医药学专业书籍等，在发药窗口对每张处方进行实时点评，把不合格处方用 excel 表记录相关数据并进行统计分析。

2. 结果

2017 年第二季度，我院门诊共开具处方 96033 张，返回医生处修改的处方 2067 张，经医生修改后仍然不合理处方 434

张，处方合格率为 99.55%。具体情况见表 1。我院 2017 年第二季度不合理处方分布情况见表 2、表 3。

表 1 2017 年第二季度门诊处方点评结果

月份	处方总张数	合格处方数	合格率 (%)	不合格处方数	不合格率 (%)
1 月	31728	31582	99.54	146	0.46
2 月	31558	31432	99.60	126	0.40
3 月	32747	32585	99.51	162	0.49
合计	96033	95599	99.55	434	0.45

表 2 不合理处方种类分析

不合理处方种类	例次	占不合理处方比例 (%)	占总处方比例 (%)
不规范处方	51	11.70	0.05
用药不适宜处方	373	85.55	0.39
超常处方	12	2.75	0.01
合计	436	100	0.45

注：因存在一张处方两处错误的情况，故不合格处方类型的例次总和大于不合格处方数。

表 3 不合理处方分布及构成比

分类	不合理处方类型	处方张数	百分比 (%)
不规范处方	处方前记、正文、后记内容缺项，书写不规范	30	6.88
	或字迹难以辨认	9	2.06
	药师未对处方适宜性进行审核		
	用法用量使用“遵医嘱”“自用”等含糊不清字句	10	2.29
	无特殊情况下门诊处方超过 7 天用量	1	0.23
	药品超剂量使用未注明原因和再次签名	1	0.23
不适宜处方	适应症不适宜	196	44.95
	药品剂型或给药途径不适宜	6	1.38
	用法用量不适宜	145	33.26
	重复用药	17	3.90
	有配伍禁忌或不良相互作用	10	2.29
超常处方	无正当理由超说明书用药	11	2.52
总计		436	100

3. 讨论

2017 年第二季度，我院的处方合格率为 99.55%，与 2017 年第一季度的处方合格率 99.35% 相比略有提高。不合格处方以用药不适宜处方最多，占不合格处方的 85.55%，用药不适宜处方中又以适应症不适宜和用法用量不适宜最多，分别占不合格处方的 44.95% 和 33.26%。

3.1 不规范处方

2017 年第二季度我院门诊不规范处方占不合格处方的 11.70%，主要表现在以下几个方面：（1）医生未签名。（2）用法用量使用“遵医嘱”“自用”等含糊不清字句。有的医生在给患者开具注射剂的处方中写“遵医嘱”或写“PRN”，使得患者不明确注射剂的具体用法，有可能发生用药错

误,严重时有可能危及患者的生命。(3)部分处方中未标注青霉素皮试的结果,例如苜星青霉素、阿莫西林等需要做皮试的药品。(4)药品超剂量使用未注明原因和再次签名。如伐昔洛韦分散片,该药说明书中的用法为一次 0.3g,一日 2 次。医生要求患者单次剂量服用两片(0.6g)时未双签字。(5)无特殊情况下门诊处方超过 7 天用量,如抗生素,医生有时给患者开具的处方中药物超过 7 天的用量。(6)无适应症用药情况,如阿卡波糖片主要用于 2 型糖尿病的治疗或降低糖耐量低减者的餐后血糖,而医生的处方中诊断只有慢性乙型肝炎,这可能是因为患者为慢性乙型肝炎伴糖尿病患者,医生开具治疗慢性乙型肝炎的药品时顺便开具了降糖药,而忽略了糖尿病的诊断。

3.2 用药不适宜处方

2017 年第二季度,我院用药不适宜处方占不合格处方的 85.55%,占比最大。主要表现在以下几个方面:(1)药品剂型或给药途径不适宜。如注射用胸腺五肽,应为皮下或者肌肉注射,而医生的处方中开具的静脉滴注即是错误的。(2)用法用量不适宜。如患者诊断慢性乙型肝炎开具恩替卡韦分散片,医生处方中的用法为每日一次,一次两片(1mg),但诊断中未写

患者耐药,因为恩替卡韦的说明书中明确规定只有耐药病人才可以每天服用两片。

(3)重复用药。如患者诊断为慢性乙型肝炎伴低硒,医生同时开具了硒酵母胶囊和硒酵母片,两者的作用相同只是剂型不同,属于重复用药。

3.3 超常处方

主要表现为:无正当理由超说明书用药。如某患者诊断为结膜炎、巨细胞病毒感染,需要散瞳,医生开具了注射用更昔洛韦(50mg),用法为“冲洗”,而说明书中的用法为静脉滴注,此情况即属于超说明书用药。

4. 结论

本次处方点评结果显示,虽然我院门诊处方合理率较高,但仍然存在很多问题。我院不合理处方主要为用药不适宜处方,应提醒医师在工作中更加认真、严谨。对于用药不合理处方,可通过组织医师培训学习、建立奖惩制度等措施加以改进。门诊药房处方点评工作,既有利于加强医师合理用药意识,也有利于药师自身专业素养的提高。继续坚持和完善处方点评制度,对不合理用药问题进行动态监测和有效干预,能够更好地促进临床合理用药,保障患者用药安全。

2017 年第二季度门诊中成药点评汇总

药学部 宋超

为了规范和提高我院处方质量,促进合理用药,保障医疗安全,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)》的相关法律、法规要求,我院药学部门门诊药房每日对我院中成药处方逐一审核点评,对不合格处方进行干预并及时进行更正。现将 2017 年第二季度不合理处方点评问题汇总如下。

1 资料来源与方法

1.1 资料来源

2017 年第二季度门诊中成药处方共计 28189 张,其中 4 月份 9219 张处方、5 月份处方 9300 张,6 月份处方 9670 张。

1.2 点评依据和方法

药学部中药房以药品说明书、《处方管理办法》、《临床用药须知》、《中华

人民共和国药典》、《医院处方点评管理规范（试行）》等作为参考依据，每日对门诊中成药处方逐一审核点评，对不合格处方填写点评意见表格并记录。

1.3 点评内容

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

2.1 各科室处方合格率

我院门诊 2017 年第二季度共有中成药处方 28189 张，其中不合格处方 110 张，占 0.39%。其中慢病离退专家、慢病随访门诊、泌尿肝病肾科、性艾中医门诊、介入一科、皮肤与皮肤激光科、综合感染科、口腔与颅底外科、儿科、性病防治所合格率为 100%，其他各科室处方不合格情况详见表 1：

表 1 2017 年 4-6 月门诊中成药不合理处方汇总表

序号	科室	处方总数（张）	不合理处方数（张）	不合格率%
1	妇幼中心产科	1373	4	0.29
2	妇幼中心妇科	405	2	0.49
3	耳鼻喉科	630	1	0.16
4	肝病免疫科	627	2	0.32
5	肝病内分泌	884	2	0.23
6	丙肝中毒肝病	2948	7	0.24
7	肝病重症	1128	2	0.18
8	肝病综合	321	4	1.25
9	感染一科二科门诊	370	1	0.28
10	消化二	905	6	0.66
11	消化一	936	2	0.21
12	普外	1065	5	0.47
13	介入二	319	2	0.63
14	口腔与颅底外科	257	0	0
15	普通便民门诊	3813	38	0.99
16	慢病离退专家	435	0	0
17	泌尿外科	92	1	1.09
18	日间中心门诊	158	4	2.53
19	皮肤、激光科	458	0	0
20	人工肝	755	3	0.40
21	慢病随访门诊	518	0	0
22	中西医物理理疗	430	1	0.23
23	泌尿血透	235	5	2.12
24	眼科	19	1	5.26
25	脂肪肝门诊	954	6	0.63
26	泌尿肝病肾科	587	0	0
27	介入一	273	0	0
28	中西医	954	6	0.63
29	肝病肿瘤	1324	4	0.30

序号	科室	处方总数(张)	不合理处方数(张)	不合格率%
30	专家专病门诊	861	1	0.12
31	综合感染科	62	0	0
32	性病防治所	293	0	0
33	儿科	32	0	0
34	性艾中医门诊	87	0	0
总计		28189	110	0.39

2.2 不合格处方情况分析

2.2.1 用法用量不适宜

问题最集中的是①养血饮口服液说明书中用法用量为口服，一次1支，一日2次，而医生处方为一次2支，一日2次。②百令胶囊用于慢性支气管炎一次6粒，用于慢性肾功能不全一次4粒，我院医生在用于慢肾患者时单次剂量也用6粒。

2.2.2. 无适应症用药

复方鲜竹沥液、肺力咳、急支糖浆均为止咳药，治疗痰多、咳嗽、支气管炎，处方医生均未在患者处方诊断中注明咳嗽，只注明感冒。

2.2.3. 重复用药

扶正化瘀片与鳖甲软肝片适应症相同而重复应用，茵栀黄（颗粒、胶囊）与八宝丹胶囊适应症相同而重复用药。

2.2.4 药物之间相互作用

补益药与清热药同服易降低疗效。感冒清热类（连花清瘟胶囊、板蓝根冲剂、退热清咽颗粒、感冒清热颗粒）、

止咳类（急支糖浆、复方鲜竹沥、肺力咳）与六味地黄丸（补益药）不宜同时服用。

3. 结论

从2017年第二季度处方点评结果可以看出，我院门诊中成药处方不合理的比例为0.39%，比2017年第一季度0.59%有所下降。这说明我院门诊医生对于《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范（试行）》加强了学习。处方点评工作需要多方来配合，我院有关部门应采取相关措施，加强医生业务学习和管理。另外，作为药师也应充分体现药师在药学服务中的作用，加强业务知识的学习，提高自身业务水平，加大处方审核力度，发现不合理处方及时与开方医生沟通，必要时拒绝调配，对不合理用药进行有效干预。定期对不合理处方存在的问题进行汇总学习，避免相同问题重复出现，以利于尽快提高我院的合理用药水平。

药物与临床

老年人接种23价肺炎球菌多糖疫苗保护效果的Meta分析

胡昱 汪颖 陈雅萍 沈灵智

肺炎球菌根据其荚膜多糖的抗原结构可分为超过 90 种血清型,是引起社区获得性肺炎的常见病原体,检出率达 20%~30%。老年人罹患侵袭性肺炎球菌病(IPD)后的病死率超过 20%。23 价肺炎球菌多糖疫苗(PPV23)于 1983 年上市使用,已有许多国家推荐 60 岁以上老年人或患有基础疾病的成人接种 PPV23 以预防 SP 感染,但 PPV23 的疫苗保护效果一直存在不确定性,如多项系统综述认为接种 PPV23 不能显著降低 IPD 和肺炎球菌肺炎(PP)的发病率。为评价 60 岁以上老年人接种 PPV23 后有关 PP 和 IPD 的保护效果,我们系统检索国内外相关文献进行 Meta 分析,以期制定相关的免疫策略提供循证依据。

资料与方法

一、检索策略

计算机检索中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方全文数据库 3 个中文数据库和美国国家医学图书馆(NCBI)和 CochraneLibrary 等英文数据库。中文文献以“SU=肺炎球菌 and SU=疫苗 and SU=23 价 and SU=flq 炎 or SU=效果 or SU=疫苗效力 or SU=多糖疫苗 or SU=肺炎球菌肺炎 or SU=侵袭性肺炎球菌疾病”为检索策略;英文文献以“streptococcus pneumonia*[All Fields] and vaccine*[All Fields] and 23-valent [All Fields] and pneumonia [All Fields] or effectiveness [All Fields] or vaccine efficacy [All Fields] or polysaccharide vaccine [All Fields] or pneumococcal pneumonia [All Fields] or invasive pneumococcal disease [All Fields] and English [lang]”为检索策略,辅以文献追溯和手工检索。检索时间为有记录以来至 2016 年 12 月 31 日。

二、纳入和排除标准

1. 纳入标准

①受试对象为健康或患有常见基础疾病(如高血压、糖尿病)的 >60 岁老年人;②研究设计随机对照试验(RCT)、队列研究、病例对照研究,接种组接种 PPV23,对照组不接种疫苗或接种安慰

剂;③研究终点是 IPD(感染肺炎球菌后引起脓胸、菌血症、菌血症性发热、脑膜炎等侵袭性疾病)或 PP(肺炎球菌感染引起的呈大叶性分布的肺部急性炎症);④测量指标为接种组 and 对照组中 IPD 或 PP 的发病率。

2. 排除标准

①文献全文非中文或英文;②研究对象 <60 岁;③特殊健康人群的研究(如 HIV 感染或免疫缺陷);④比较含不同抗原量的 PPV23 保护效果;⑤测量指标是免疫学指标,如血清阳转率;⑥未提供原始数据或数据不完整;⑦综述、讲座、评论类文献;⑧对重复发表文献,只纳入提供数据最为全面的 1 篇。

三、数据提取

2 名研究者通过分别阅读文献的标题和摘要进行初筛,然后阅读全文并根据纳入与排除标准决定取舍。如遇不同意见,讨论解决。2 名研究者独立地提取资料,并将所提资料录入专门设计的数据提取表。资料提取内容包括:第一作者、发表时间、研究设计、试验地区、研究对象年龄、样本量、随访时间、研究终点判定方法、研究终点发病率数据等。

四、偏倚风险评价

1. RCT

依据 Cochrane 偏倚风险工具进行评价,包括随机序列产生方法、受试对象入组和隐匿分配、盲法、结果评估、报告和其他存在的偏倚等 6 个方面。上述每项赋值均为 1 分,故评分范围是 0~6 分,其中 5~6 分属于低偏倚风险,3~4 分属于中偏倚风险,0~2 分属于高偏倚风险。

2. 观察性研究

采用 Newcastle Ottawa 量表进行评价,包括对照组与接种组是否来自同一人群、是否报告接种组与对照组间可比性、失访率是否 <10%、是否采用盲法测量、数据分析是否控制混杂因素等 5 个方面。上述每项赋值均为 1 分,故评分

范围是 0~5 分, 其中 4~5 分属于低偏倚风险, 2~3 分属于中偏倚风险, 0~1 分属于高偏倚风险。

3. 评价过程

由 2 名评价员按照 IPD 和 PP 两个研究终点独立进行偏倚风险评价, 不同意见讨论解决。

五、统计学分析

用 Excel 2013 建立数据库, 采用 RevMan 5.3 进行 Meta 分析。纳入文献间的异质性采用 r 检验, 选取固定效应模型 ($P>0.1$) 或随机效应模型 ($P\leq 0.1$)。纳入的队列研究, 依据提供的随访人时数据重新计算人年发病率。纳入的观察性文献如提供多个时点的 IPD 或 PP 发病率, 取接种疫苗后 5 年时点的发病率。按照不同的研究设计, 对纳入文献报道的接种组和对照组间相对危险度 (RR) 和比值比 (OR) 进行合并, 求其效应合并值及 95% CI, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。在合并 RR 或 OR 有统计学意义的情况下, 计算疫苗效力。疫苗效力 = $(1 - \text{合并 RR 或$

OR) $\times 100\%$ 。因本次研究纳入文献数量偏少, 因此未开展发表偏倚评估。

结果

一、纳入文献基本情况

纳入本次 Meta 分析共有 4 篇 RCT 研究和 13 篇观察性研究(包括 5 篇队列研究, 8 篇病例对照研究), 见表 1。除 1 篇病例对照研究外, 其余 16 篇均报告了 PPV23 对 IPD 的保护效果, 其中有 6 篇病例对照研究报告了 PPV23 对疫苗血清型 (VT) 肺炎球菌引起的 IPD (VT-IPD) 的保护效果。有 4 篇 RCT、2 篇队列研究、2 篇病例对照研究报告了 PPV23 对 PP 的保护效果, 但文献 PP 诊断方法多样, 或报道的检测方法无法区分肺炎球菌血清型, 故本文无法评估 PPV23 对 VT-PP 的保护效果。

以 IPD 为观测终点, 4 项 RCT、3 项队列研究和 8 项病例对照研究为低偏倚风险, 2 项队列研究为高偏倚风险; 以 PP 为观测终点, 2 项 RCT、3 项队列研究和 8 项病例对照研究为低偏倚风险, 2 项 RCT 和 2 项队列研究为高偏倚风险。

表 1 纳入文献基本情况表

第一作者 [发表时间]	研究设计	研究地区	样本量 (接种 组/对照组)	随访时间 (年)	研究终点	偏倚风险 (IPD/PP)
Alfageme [2006]	RCT	西班牙	298/28	2.7	IPD,PP	L/L
Maruyama[2010]	RCT	日本	502/54	2.3	IPD,PP	L/L
Oertqvist[1998]	RCT	瑞典	339/52	2.4	IPD,PP	L/H
Honkanen[1999]	RCT	芬兰	13980/2945	1.4	IPD,PP	L/H
Hechter[2012]	队列	美国	7718/232	5~10	IPD	H/H
Jackson[2003]	队列	美国	42977/84203	5~8	IPD	L/L
Ochoa[2014]	队列	西班牙	29065/46968	5	IPD,PP	L/L
Tsai[2015]	队列	中国台湾	229181/229181	5	IPD	H/H
Vila [2006]	队列	西班牙	17401/16504	2~5	IPD,PP	L/L
Dominguez[2005]	病例对照	西班牙	131/393	2~5	IPD	L/L
Leventer[2015]	病例对照	以色列	212/848	5	IPD	L/L
Vila [2009]	病例对照	西班牙	IPD:94/188, PP:304/608	7.5	IPD,PP	L/L
Andrews[2012]	病例对照	英国	444/369	5	IPD	L/L
Gutierrez[2014]	病例对照	西班牙	588/211	5	IPD	L/L

Rudnick[2013]	病例对照	加拿大	1138/240	5	IPD	L/L
Wright[2013]	病例对照	英国	374/73	9	IPD	L/L
Wiemken[2014]	病例对照	美国	279/2409	5	PP	L/L

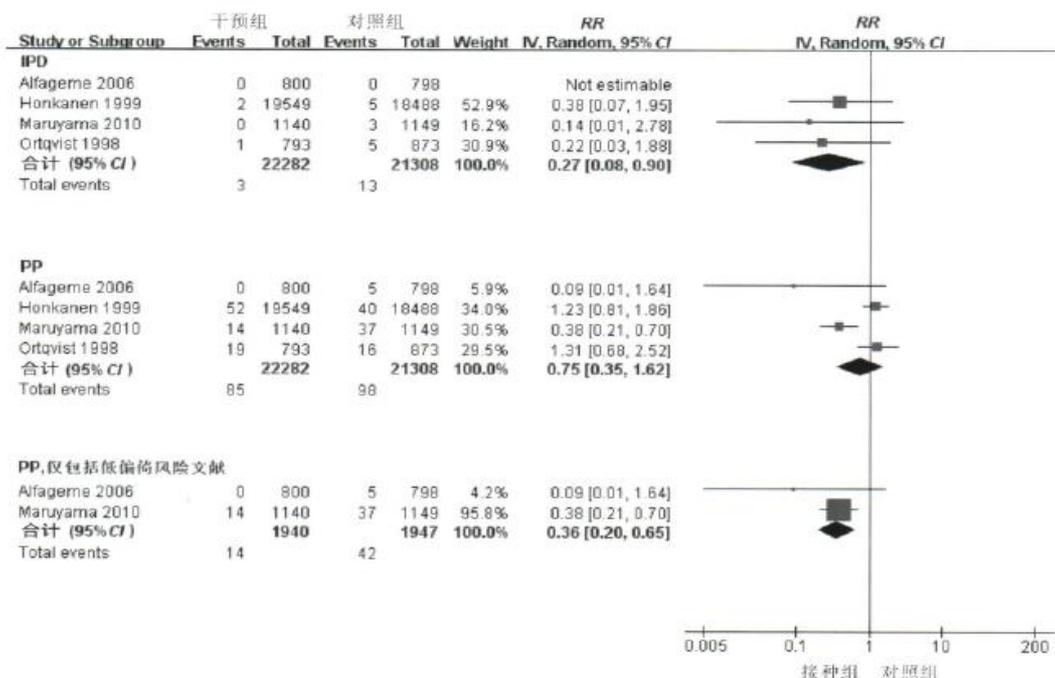
注：RCT：随机对照试验；IPD：侵袭性肺炎球菌病；PP：肺炎球菌肺炎；VT：疫苗血清型 L 为低偏倚风险，H 为高偏倚风险

二、疫苗效力

1. PPV23 对 IPD 的疫苗效力

4 篇 RCT 研究合并后显示，接种 PPV23 组发生 IPD 的 RR 是 0.27(95%CI:

0.08-0.90)，即 60 岁以上老年人接种 PPV23 对 IPD 的疫苗效力是 73%(95%CI: 10%~92%)，见图 1。



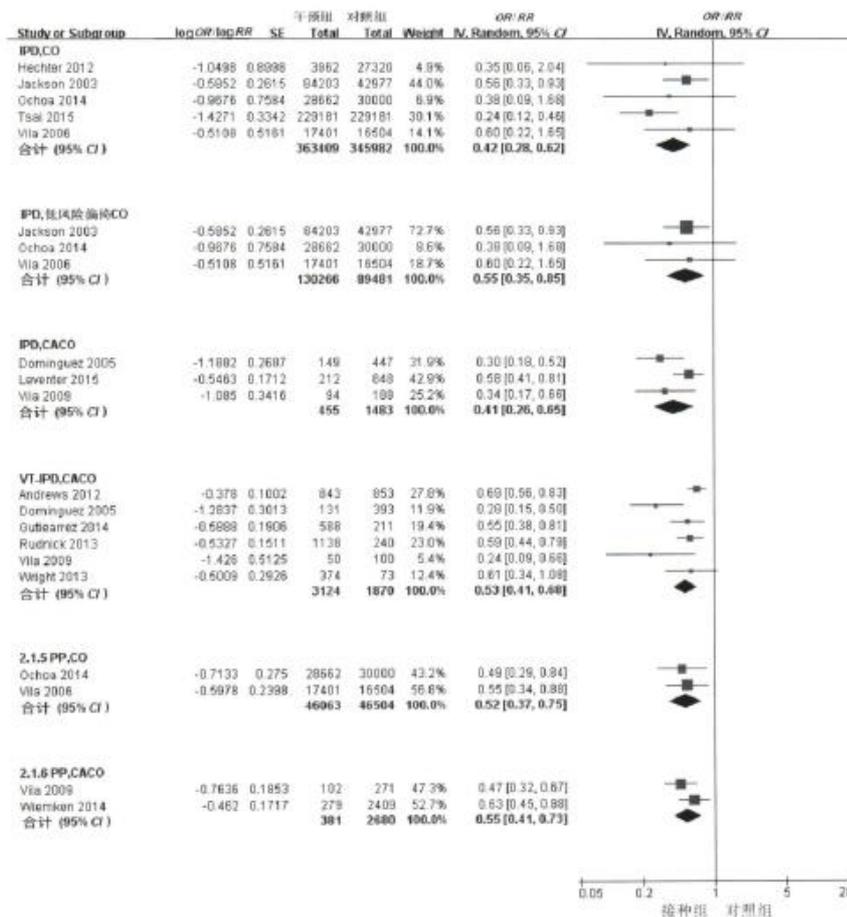
注：PPV23：23 价肺炎球菌多糖疫苗；RCT：随机对照试验；IPD：侵袭性肺炎球菌病；PP：肺炎球菌肺炎

图 1 60 岁以上老年人接种 PPV23 保护效果(研究终点:IPD,PP;研究设计:RCT)

5 篇队列研究合并后显示，接种 PPV23 组发生 IPD 的 OR 是 0.42(95%CI: 0.28-0.62)，即 60 岁以上老年人接种 PPV23 对 IPD 的疫苗效力是 58%(95%CI: 38%~72%)。剔除 2 篇高偏倚风险研究后，疫苗效力为 45%(95%CI:15%-65%)，见图 2。

3 篇病例对照研究报告了接种 PPV23 组发生 IPD 的结果，合并后 OR 是

0.41(95%CI: 0.26-0.65)，即 60 岁以上老年人接种 PPV23 后对 IPD 的疫苗效力是 59%(95%CI: 35%-74%)。6 篇病例对照研究报告了接种 PPV23 组发生 VT-IPD 的结果，合并后 OR 是 0.53(95%CI: 0.41~0.68)，即 60 岁以上老年人接种 PPV23 后对 VT-IPD 的疫苗效力是 47%(95%CI: 32%~59%)，见图 2。



注: PPV23, 23 价肺炎球菌多糖疫苗; IPD: 侵袭性肺炎球菌病; PP: 肺炎球菌肺炎; CO: 队列研究; CACO: 病例对照研究

图 2 60 岁以上老年人接种 PPV23 的保护效果

2. PPV23 对 PP 的疫苗效力

4 篇 RCT 研究合并后显示, 接种 PPV23 组发生 PP 的 RR 是 0.75(95%CI: 0.35~1.62), 即 60 岁以上老年人接种 PPV23 后对 PP 的疫苗效力是 25%(95%CI: -62%~65%)。剔除 2 篇高偏倚风险研究后, 疫苗效力为 64%(95%CI: 35%~80%), 见图 2。

2 篇队列研究合并后显示, 接种 PPV23 组发生 PP 的 RR 是 0.52(95%CI: 0.37~0.75), 即 60 岁以上老年人接种 PPV23 后对 PP 的疫苗效力是 48%(95%CI: 25%~63%), 见图 2。

2 篇病例对照研究合并后显示, 接种 PPV23 组发生 PP 的 RR 是 0.55(95%CI:

0.41~0.73), 即 60 岁以上老年人接种 PPV23 后对 PP 的疫苗效力是 45%(95%CI: 27%~59%), 见图 2。

讨论

本文对 60 岁以上老年人接种 PPV23 后对 IPD 的保护效果进行 Meta 分析后发现, 在纳入的 RCT 研究中, 60 岁以上老年人接种 PPV23 后对 IPD 的疫苗效力是 73%。这一结果与既往有关 PPV23 的 Meta 分析和综述结果基本一致。本次研究发现, 来自 RCT 研究和观察性研究所获得的 PPV23 对 IPD 的保护效果存在较大差异, 如对队列研究进行合并后得到的 PPV23 对 IPD 的疫苗效力为 58%或 45%, 对病例对照研究进行合并后得到的 PPV23 对 IPD 和

VT—IPD 的疫苗效力分别为 59%和 47%，两者均低于来自 RCT 的疫苗效力合并值 (73%)。我们推测上述结果可能与两类研究的随访时间不同有关，如纳入的 RCT 研究随访时间均<3 年，而队列研究和病例对照研究的随访时间均达到 5 年，因此从随访时间较长的队列研究和病例对照研究中获得的 PPV23 的保护效果会因抗体衰减而低于从 RCT 研究中获得的结果。目前，国外已有学者认为老年人接种 PPV23 后存在抗体衰减现象，如 Musher 等和 Grabenstein 等发现老年人首次接种 PPV23 一年后出现抗体水平的显著下降，Brandao 等发现老年人首次接种 PPV23 后 4~7 年抗体下降至接种前水平。在评价 PPV23 对 IPD 的保护效果时，我们将 2 篇文献判定为有高偏倚风险，其主要的问题是 Hechter 等和 Tsai 等在选择研究对象时存在选择偏倚，即选择健康状况良好或体质较好的老年人入组，故理论上会高估 PPV23 的实际保护效果。

有关肺炎球菌荚膜多糖疫苗对 PP 的保护效果一直以来存在较大争议。20 世纪 70 年代在南非金矿工人中开展的一项关于 PPV6 和 PPV12 保护效果 RCT 发现，PPV6 和 PPV14 对 PP 的疫苗效力分别为 76%和 92%。但近年来发表的基于 RCT 的 Meta 分析认为，老年人接种 PPV23 后不能显著降低 PP 发病率，如 Diao 等对 PPV23 流行病学保护效果的 Meta 分析发现 PPV23 对 PP 的疫苗效力为 46% (95%CI: -65%~82%)。上述 Meta 分析结果与本次研究中基于 4 篇 RCT 合并获得的疫苗效力接近，但经过文献偏倚风险评估后发现，其中的 2 篇在 PP 诊断方法上有缺陷，因此将其列为高偏倚风险。在剔除这 2 篇后重新计算的 PPV23 对 PP 的疫苗效力为 64% (95%CI:35%~80%)，这一结果与从观察性研究合并获得的结果一致。将 Ortqvist 等和 Honkanen 等两项研究列为高偏倚风险并

剔除的主要原因是这两项研究均采用肺炎球菌溶血素抗体 ELISA 法(PA-ELISA)进行 PP 诊断，而这种方法因缺乏特异性而会低估 PPV23 的疫苗效力。Jalonen 等在进行 PA-ELISA 方法验证性研究中发现，健康人群的 PA 抗体滴度高于 PP 患者。已有多项研究认为 PA-ELISA 方法的特异性和敏感性较差，如 Scott 等认为 PA-ELISA 方法在检测肺炎球菌时的特异度不足，不可用于疫苗效力评价，Musher 等认为 PA—ELISA 方法信度不足，不适用于临床 PP 的诊断。

我国有关肺炎球菌引起的 IPD 和 PP 发病率和死亡率的准确数据很少，1981~1985 年中国药品生物制品检定所在全国 18 个省份收集了 169 例 IPD(脑膜炎)和 67 例 PP，两者病死率均达到 16%，同时发现 50 岁以上老年病例的病死率较高，肺炎球菌感染的疾病谱和流行特征基本与国外相似。另一方面，我国老年人人群中 PPV23 的接种率远低于发达国家平均水平，影响老年人接种 PPV23 的因素包括文化程度、经济收入、是否患有基础性疾病等。此外，因 PP、IPD 流行特征以及疾病负担数据的匮乏而导致老年人接种 PPV23 成本效益不清晰的问题也是影响在老年人中推广 PPV23 另一重要因素。

通过本研究，我们认为 60 岁以上老年人接种 PPV23 后对 IPD 和 PP 均有良好的保护效果，而且由于 PPV23 覆盖肺炎球菌血清型别较广，可以有效减少 IPD 和 PP 发病，降低疾病负担，具有良好的公共卫生意义和社会效应，因此值得在老年人中推广使用。此外，我们希望多开展有关肺炎球菌引起的 PP、IPD 流行特征和疾病负担方面的研究，以期为后续成本效益评估提供依据。（摘自《国际流行病学传染病学杂志》2017 年 6 月第 44 卷第 3 期）

拉米夫定联合恩替卡韦治疗原发性肝癌相关 HBV 再激活的效果及安全性研究进展

谢荣慧, 桂琳, 黄琼, 毕雄凤, 杨静

“肝炎-肝硬化-肝癌”三部曲是目前原发性肝癌的发生规律, 并且已经得到广泛的认可, 我国 80.0% 以上的原发性肝癌患者伴有乙型肝炎病毒 (HBV) 感染。由于原发性肝癌患者发病早期临床症状缺乏特异性, 多数患者一旦确诊已经是中、晚期, 失去了手术治疗的最佳时机。为了延长寿命, 多数患者选择化疗治疗, 然而化疗属于全身治疗方法, 虽然能改善患者症状, 但也容易造成 HBV 再激活, 导致肝功能发生失代偿。研究表明, 原发性肝癌患者化疗后一旦出现 HBV 再激活, 则容易出现肝功能衰竭, 严重时可危及患者生命。因此, 临床上采取有效措施预防 HBV 再激活对改善患者预后具有重要意义。目前, 临床上应用的预防性药物相对较多, 包括拉米夫定、恩替卡韦分散片等核苷类药物, 但是对于药物疗效及安全性缺乏研究。本文以原发性肝癌相关 HBV 再激活为起点, 分析拉米夫定、恩替卡韦在原发性肝癌相关 HBV 再激活中的应用效果及药物安全性。

1 拉米夫定治疗原发性肝癌相关 HBV 再激活的效果及安全性

1.1 使用方法 治疗前完善相关检查, 了解患者病灶的部位和大小, 根据检查结果制定相应的治疗方法, 患者每天口服 1 片拉米夫定 (山东罗欣药业集团股份有限公司, 国药准字 H20123242), 连续服用 4 周为 1 个疗程。

1.2 使用优点 拉米夫定是临床上常用的抗病毒药物, 能在 HBV 感染细胞与正常细胞内代谢, 生成拉米夫定三磷酸盐, 抑制 HBV 的 DNA 链合成和延长, 长期服用拉米夫定可改善肝脏炎症性改变, 阻止肝脏纤维化。研究发现拉米夫定对 HBV 的 DNA 链合成和延长具有明显的竞争性抑制作用, 可持续作用于治疗全程, 降低血

清转氨酶水平, 保持患者的肝功能水平处于正常状态。

1.3 安全性 拉米夫定临床使用相对较安全。据国外研究报道, 其不良反应发生率较低, 部分患者用药过程中可能会产生一些不适, 如疲劳、上腹部不适、恶心、肝区疼痛等, 但是症状均相对较轻, 几乎所有患者均能较好地耐受长期用药。与其他双脱氧核苷酸类药物不同, 原发性肝癌患者长期使用拉米夫定并不会抑制线粒体 DNA。国外学者研究显示, 一些因 HBV 感染而发生线粒体受损的患者, 在使用拉米夫定的过程中其线粒体酶活性均明显恢复, 并且药物不会对骨髓母细胞产生明显的抑制作用。国内学者曾报道 4 例使用拉米夫定及其他抗病毒药物引起的心血管疾病, 但是患者均为联合用药, 其不良反应是否由拉米夫定引起尚需进一步研究。

2 恩替卡韦治疗原发性肝癌相关 HBV 再激活的效果及安全性

2.1 使用方法 治疗前完善相关检查, 了解患者病灶的部位和大小, 根据检查结果制定相应的治疗方法。患者每天口服 1 片恩替卡韦分散片 (江西青峰药业有限公司, 国药准字 H20100141, 规格: 0.5 mg×7 片), 于餐前或饭后至少 2h 服用, 连续服用 4 周为 1 个疗程。

2.2 使用优点 恩替卡韦分散片属于鸟嘌呤核苷类似物, 具有抗病毒作用, 其疗效是拉米夫定的 100~300 倍, 且耐药性相对较低。恩替卡韦可抑制 HBV 多聚酶, 与其底物三磷酸脱氧鸟嘌呤竞争性抑制 HBV 的增殖。原发性肝癌合并 HBV 的患者在接受免疫抑制剂治疗时, 可能会出现细胞毒性作用, 导致机体免疫力下降, 从而进一步刺激人肝癌细胞合成 HBV DNA, 促进 HBV 再感染。恩替卡韦的使用有助于提高 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞功能, 从而

提高机体免疫。国内学者研究显示，原发性肝癌化疗过程中给予恩替卡韦分散片治疗，可降低 HBV 的再激活率，提高临床效果，降低肝衰竭等并发症的发生率。国外学者研究显示，恩替卡韦分散片能更好地阻碍 HBV 扩散，降低药物的耐药性，阻止肝衰竭，提高患者的治疗依从性及耐受性。

2.3 安全性 恩替卡韦的作用靶点为 HBV 逆转录酶，可在碱基引导，mRNA 前体反转录位负链及 HBV DNA 正链合成三个环节中抑制 HBV 逆转录酶的活性。由于恩替卡韦对 HBV 的抑制作用相对较强，并且所需的药物浓度相对较低，在转染 HBV 的全基因组的同时稳定分泌病毒抗原，因此临床使用安全性相对较高。国内学者对原发性肝癌患者给予恩替卡韦分散片预防 HBV 再激活，连续用药 24 周，结果显示患者用药过程中并未出现明显的不良反应，仅有个别患者发生白细胞、红细胞下降，但临床症状相对较轻，并不影响临床治疗效果。以上研究表明恩替卡韦具有显著的抑制原发性肝癌相关 HBV 再激活作用，并且安全性较高，可提高患者的治疗依从性和耐受性。

3 拉米夫定联合恩替卡韦治疗原发性肝癌相关 HBV 再激活的效果及安全性

3.1 使用优点 拉米夫定、恩替卡韦单独使用虽然均能取得理想的治疗效果，但部分患者治疗时容易产生药物耐药性。临床上，采用拉米夫定联合恩替卡韦治疗原发性肝癌相关 HBV 再激活的疗效较理想，可以发挥不同抗病毒药物的优势，协同作用以提高临床效果，促进患者早期恢复。拉米夫定联合恩替卡韦还可降低 HBV 再激活率，并且不会增加药物不良反应发生

率，安全性较高。国内学者对 82 例原发性肝癌患者进行研究，随机将患者分为对照组 (n=41) 和观察组 (n=41)，对照组采用恩替卡韦治疗，观察组在对照组的基础上联合拉米夫定治疗；结果显示，患者治疗前、治疗后 1 周、2 周的肝功能水平和 HBV DNA 水平无明显差异，但观察组患者治疗后 4 周的肝功能水平和 HBV DNA 水平显著低于对照组；说明拉米夫定联合恩替卡韦可发挥协同作用，有效改善患者的肝功能水平，降低 HBV 基因水平。

3.2 安全性 拉米夫定与恩替卡韦单独使用时均具有较高的安全性，二者联合使用时也未对安全性产生明显的影响，有助于提高患者的治疗依从性，降低不良反应发生率。国内学者研究显示，拉米夫定与恩替卡韦联合使用不增加药物不良反应发生率，安全性较高，且联合用药可降低 HBV 再激活发生率，提高临床疗效，促进患者恢复。

4 结语

我国原发性肝癌发病率为 23/10 万，每年约有 35 万人死于肝癌。近年来，随着人们生活方式的改变，原发性肝癌发生率呈上升及年轻化趋势，严重影响我国居民健康。目前，临床上对于肝癌的发病机制尚不完全知晓，但大多与 HBV 感染等有关。化疗为原发性肝癌的主要治疗方法之一，虽然可改善患者症状，但是容易增加 HBV 再激活率。因此，治疗时应使用拉米夫定、恩替卡韦进行预防，必要时可采用两种药物联合治疗，以发挥不同药物的协同作用，并且联合用药不增加不良反应发生率，安全性较高，有助于提高患者的治疗依从性和耐受性。（摘自《肿瘤药学》2017 年 8 月第 7 卷第 4 期）