

正确服用中药的方法与时间

药学部 刘翠红 卢雅昕

中药的服法、时间及注意事项，对临床治疗效果有一定的影响，正确掌握中药的服用方法，合理选择服药时间，才能发挥中药的最佳疗效。

1. 中药的服法

传统中医理论对口服汤剂十分讲究，具体到服药的水温就有三种即：温服、热服、凉服。

1.1 温服：中药汤剂煎煮好后，在常温下晾至33℃~37℃时再喝，丸、散类中成药以温开水送服。

1.2 热服：发散风寒的中药应该热服，并可在服药后吃些热稀饭或喝些热水，以助药力。

1.3 凉服：解毒、清热及止呕类中药，尤其是解暑的中药，则应凉服效果更好。

对于服用中药，中医有句古语“阳病热服，阴病凉服”但还要根据病人具体情况来分析。

2. 根据时辰来划分

清晨：清晨空腹宜服用有滋补作用尤其是滋补肾阳的药物，在早餐前服以利于滋补药的充分吸收；治疗四肢血脉病的药物也适宜空腹服用，可使药物迅速进入胃肠并保持较高浓度而迅速发挥药效；另外利水渗湿、催吐药也宜清晨空腹服用。

上午：宜服用益气升阳药，发汗解表透邪药，作用是乃“使人阳气易达，故也”。

下午：下午或入夜宜服用泻下药（如大承气汤），李东垣认为，泻下药“乃当日巳午之后，为阴之分时之下”（巳时：上午9~11点，午时：即上午11~下午1点）。医家都认为泻下药不宜在午前服用。

睡前：一般在临睡前15~30分钟，宜服用镇静安神药、滋阴养血药。入夜是脏腑功能最低的时候，如在此时服用滋阴或补药，就如雪中送炭效力倍增。

隔夜：宜服用驱虫药如乌梅丸，一般睡前服一次，第二天早晨空腹再服一次，以利于药物的充分吸收，便于将虫体杀死排出体外。

3. 根据进食前后划分

餐前：一般在饭前30~60分钟服药。治疗病位在下（肠道、肝肾虚损或腰以下）的疾病，宜饭前服用，以使药性下达。因为在空腹状态下药液能与消化道黏膜接触，较快地通过胃进入肠道，从而较多地被吸收而发挥作用，不致受胃内稀释而影响药效。

餐后：一般在饭后30~60分钟服药。治疗病位在上（如心肺胸膈、胃脘以上）的疾病，宜饭后服用，可使药性上行。健胃药及对胃有刺激的药物（如甘露消毒丹），宜饭后服用，以减少对肠胃黏膜的损害；毒性较大的药物也宜饭后服用，以避免毒性药物吸收太快而发生不良反应。

餐间：即在两餐之间服药，避免食物对药物的影响，治疗脾胃的药宜餐间服用。

4. 根据服药次数划分

一般，中药汤剂通常每天口服二次（上午9~10点钟，下午3~4点钟，在此服用吸收较好）。急性重病则不拘时间，次数应根据医师医嘱。具体有顿服和频服。

顿服：是指药性峻烈的小剂量汤剂，要一次服完。目的在于使药物在不伤正气的情况下，集中药力，发挥其最大效应，如通便、化瘀血药等。

频服：凡咽喉病者、呕吐病者，宜采用频服的方法，缓缓服下，能使汤药充分接触患部，见效较快。

此外使用峻烈药与毒性药时，宜从小剂量开始，逐渐加量，见效了就要立即停药，千万不要过量，以免中毒和损伤人体正气。

5. 服用中药注意事项

饮食宜忌：含有地黄、人參的方药忌食萝卜；有土茯苓的忌茶叶；荆芥忌河豚与无鳞鱼等。总之，服药期间忌食肉蛋鱼虾等发物和葱姜蒜等辛辣刺激调味品，以免加重病情。服用中药一小时左右，最好不要喝咖啡、牛奶、豆浆或茶等，以免中药成分与茶鞣质、咖啡因、蛋白质等发生化学反应，影响疗效。

情志调护：避免情绪大幅波动，因情绪刺激有碍机体的运化及调整，加重脏腑的负担。如忧思伤脾，大怒伤肝，大喜伤心，惊恐伤肾等。

特别调护：服泻下药后注意饮食，不宜进食

生冷油腻及难消化的食物，老人及有心脏疾病的人喝药时别太猛，以免加重心脏负担。

6 小结

中药汤剂，从古至今积累了很多服药经验。随着人们生活质量的提高，大家对医药服务方面的要求也越来越高。作为药剂人员不仅要在中药鉴定、中药调配中更加细心、认真，还要不断完善。如煎药器具，煎煮火候，煎药用水，服药方法，服药时间及注意事项上给予患者更多的指导，以发挥药物的最大疗效。

中药与肝脏药物代谢酶之间的相互作用

马增春， 王宇光， 谭洪玲， 梁乾德， 肖成荣， 汤响林， 高 月

中药作用是由多种有效成分的有机组合，与多种疾病相关靶点综合影响而产生的两个复杂体系之间的相互作用。CYP450 酶系统在药物相互作用方面发挥重要作用，在 CYP450 酶这个大家族中参与机体内多数药物代谢的 P450 同工酶主要有 CYP1A2、CYP3A4、CYP2D6、CYP2B6、CYP2C19、CYP2C9、CYP2E1，约 95% 的临床药物经由这些亚型在体内完成生物转化。作为机体对药物或外源物代谢的最主要功能蛋白，对机体代谢外来有害物质有重要作用，特别是当中药配伍使用过程中，一方面对靶点的改变与君臣佐使的配伍规律相联系，另一方面可能由于其代谢特征的改变而使其对机体的毒性发生改变，因此有必要从 P450 酶系统的角度对方剂的君臣佐使和配伍减毒规律进行研究，有助于拓展中药方剂配伍规律和中药毒理学的研究，为临床组方用药提供科学依据。

1 基于药物代谢酶建立药物间相互作用技术

细胞色素 P450 酶对中药成分间相互作用有重要影响，其中一个重要表现是一种药物通过诱导或抑制 P450 酶特定亚型，从而改变了另一种药物的代谢清除，影响其血药浓度。我们将 P450 酶引入中药相互作用的研究，建立了基于药物代

谢酶的药物相互作用平台。

1.1 药物代谢酶活性成分筛选技术 核受体对 CYP450 的表达具有重要的调控作用，其中孕烷 X 受体(pregnane X receptor, PXR)、组成型雄甾烷受体(constitutive androstane receptor, CAR)和芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)是 CYP450 的主要转录调控因子。报告基因法正是基于核受体对 CYP450 的调控机制发展起来。报告基因技术是将目的基因的调控序列与萤火虫荧光素酶的编码基因接合在一起构建报告基因质粒并导入细胞中。本实验室前期已将构建的 pcDNA3.1-PXR 与 pGL4.17-CYP3A4 共同转染 HepG2 细胞，通过 G418 压力筛选得到单克隆细胞，扩大化培养后通过 PCR 鉴定，成功构建 PXR-CYP3A4 稳转细胞株。利用此工程细胞株可实现中药单体成分的高通量筛选。但由于中医用药特点为合并用药，复方为主，故易同时对药物代谢酶多种亚型产生影响，本实验室将 pcDNA3.1-CAR3 与 pGL4.17-CYP2B6，pcDNA3.1-AhR 与 pGL4.17-CYP1A1 分别转染 HepG2 细胞，成功构建 CAR3-CYP2B6 和 AhR-CYP1A1 稳定转染细胞株。已通过此体外筛选细胞模型完成人参皂苷类、乌头碱类等近

200 种中药化学成分单体的筛选实验，获得了具有潜在 CYP450 诱导和抑制能力的目标化合物，为进一步分析中药配伍后毒性成分代谢的变化与中药配伍毒性关系研究提供了重要线索。以上技术平台的建立，为基于体内药物相互作用的中药毒性研究提供了新的思路和方法。

1.2 Cocktail 探针药物法测定药物对代谢酶的影响

目前研究 CYP450 酶活性多采用体内探针和体外探针两种方法，体外探针是指用肝微粒体中 CYP450 与特异性底物作用，通过测定代谢产物的变化来分析酶活性的变化。体内探针法是指体内注射特异性探针药物后通过检测生物样本中的探针药物的血浆动力学来获取代谢酶的活性信息。目前研究多采用的是在单一探针法的基础上发展起来的“Cocktail”探针法，Cocktail 探针药物法一般是通过尾静脉注射探针药物，通过测定单个时间点血样中探针药物的含量，计算探针药物的药动学参数或代谢分型，本实验室建立了 Cocktail 探针药物肝微粒体体外孵育和体内实验的平台，并用于考察多种药物对酶活性影响。

1.3 基于药物代谢酶的药物相互作用平台的建立

首次创建了“三明治夹心法”和 Cocktail 探针法体外评价肝微粒体中 CYP450 亚酶活性的技术。“三明治夹心法”通过分步分离大鼠肝细胞，与鼠尾胶原溶液混合接种于培养板，可观察培养大鼠肝细胞的形态学特征和生化指标。此方法特点是混合胶原凝胶培养能保留体内的细胞功能和活性，特别是保留药物代谢酶的活性而有利于药物评价。综合建立了基于 RTPCR、Western blot 检测大鼠 P450 亚酶的测定方法和药物相互作用平台，评价药物在 mRNA、蛋白和酶活性表达水平影响。

1.4 基于凝胶电泳和生物质谱的 P450 同工酶的分离和鉴定

鉴于细胞色素 P450 酶是内膜蛋白，而常用的蛋白质分离技术对膜蛋白的分离能力差，膜蛋白甚至在双向凝胶电泳图谱上缺失等特点，通过分析比较双向电泳在研究差异蛋白质组学中的特殊作用及 P450 蛋白的特征，采用 ESI-MS/MS 和 MALDI-TOF/MS 相结合的

方法，优化了蛋白裂解液的配方，首次建立了大鼠肝脏微粒体细胞色素 P450 同工酶的分离鉴定方法。用单向凝胶电泳技术分离和生物质谱技术确认了大鼠肝脏微粒体中 P450 蛋白亚型，并确定了有重要临床意义的同工酶如 CYP1A2、CYP2E1 和 CYP3A2 等进行深入研究。

1.5 定量检测肝微粒体中细胞色素 P450

采用 QconCAT 方法定量人肝微粒体中细胞色素 P450，可以同时定量数十个肝脏药物代谢酶，这为药物代谢性相互作用的研究提供了一种新的高通量研究方法。通过定量检测药物作用前后肝药酶的浓度，可以得到药物作用后对肝药酶产生诱导或抑制作用大小，这对研究药物间的相互作用具有十分重要的意义。我们运用 QconCAT 结合 MRM 方法对人肝微粒体中的肝药酶进行高通量的精确定量，总共合成了包含 41 个肝药酶的 4 个 QconCAT 质粒，成功纯化的 3 个 QconCAT 质粒中共包含 31 个蛋白的 88 条肽段，其中 66 肽段被鉴定到。对方法的精确度和准确度、动态范围和线性进行了评价。该方法的动态范围达到 2 个数量级，线性都 >0.98。在复杂基质中的回收率 >90%，在这几个指标上都呈现很好的结果。

2 中药对肝脏药物代谢酶的影响

当 P450 酶亚型的活性被某种药物改变后，由该亚型代谢的物质其药动参数将会发生相应的变化，即某个药物抑制或诱导一种 P450 酶亚型后，作为其底物的另一种药物的代谢相应的减慢或加速，这种药物间的相互作用受到广泛的关注，因此，研究药物对 P450 酶活性的影响也显得日渐重要。

2.1 参附方及配伍对大鼠肝细胞色素 P450 酶主要亚型的影响

取 SD 大鼠，给予受试药物后，采用 cocktail 体外孵育法结合液质联用技术对大鼠肝中 1A2、2B、2C 和 3A 各亚酶的酶活性进行测定，并利用 RT-PCR 技术对上述亚型的 mRNA 水平表达进行检测。参附注射液组可以显著诱导 CYP2B、2C11 酶活性，对 1A2 和 3A 酶活性具有抑制作用。在 mRNA 水平上，参附

注射液可以显著诱导 2B 和 2C11 的基因表达, 对 1A2 和 3A 出现抑制作用, 与酶活性水平具有一致性。基于临床用量的参附注射液对大鼠肝脏 P450 特定亚型在酶活性水平具有调控作用, 并且这种作用可能起始于转录环节, 可能与参附注射液配伍增效有关, 当与其他药物合用有可能产生药物相互作用。

2.2 参麦方及配伍对大鼠肝细胞色素 P450 酶主要亚型的影响 取 SD 大鼠, 给予受试药物后, 采用 Cocktail 体外孵育法结合液质联用技术对大鼠肝中 1A2、2B、2C 和 3A 各亚酶的酶活性进行测定, 并利用 RT-PCR 技术对上述亚型的 mRNA 水平表达进行检测。结果表明: 参麦注射液组可以显著诱导 CYP1A2、CYP2B、2C11 酶活性。在 mRNA 水平上, 参麦注射液可以显著诱导 CYP1A2、CYP2B、2C11 的基因表达, 与酶活性水平具有一致性。基于临床用量的参麦注射液对大鼠肝脏 P450 特定亚型在酶活性水平具有调控作用, 并且这种作用可能起始于转录环节, 可能与参麦注射液配伍增效有关, 并与其他药物合用有可能产生药物相互作用。

2.3 复方丹参方及配伍对大鼠肝细胞色素 P450 酶主要亚型的影响 SD 大鼠连续灌胃诱导处理 28 d 后取各处理组大鼠肝微粒体, 将 6 种亚酶特异性底物探针与所提取微粒体共孵育并结合液质联用技术分别测定 CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6 和 3A4 酶活性, 同时用 RT-PCR 方法检测 5 种亚酶 CYP1A1、2B1/2、2C11、2E1 和 3A1 在 mRNA 水平表达的变化。结果表明: 在酶活性方面, 复方丹参抑制了 CYP1A2、2B6 的酶活性, 提高了 CYP2D6 的酶活性; 丹参组抑制了 CYP1A2、2B6 的酶活性; 三七组抑制了 CYP1A2、2B6、2C19、2D6 的酶活性; 冰片组抑制了 CYP1A2、2B6、2C9、2C19、2D6 的酶活性。复方丹参方中各单药对酶的影响强于单方对酶的影响, 其中以冰片对药物代谢酶的影响最为显著, 复方使药物间产生相互作用的概率减少, 有利于安全用药, 从侧面反映出全方组方合理性。

2.4 四物汤及配伍对大鼠肝细胞色素 P450 酶主要亚型的影响 肝微粒体体外孵育实验表明四物汤复方提高了 CYP1A2 的酶活性, 抑制了 CYP2B6 的酶活性。熟地+白芍, 当归+白芍, 当归+川芎, 白芍+川芎四对配伍组对 CYP1A2 的酶活性具有抑制作用, 熟地+白芍, 当归+白芍, 川芎+白芍, 当归+川芎 4 个配伍组均不同程度的抑制了 CYP2C19 的酶活性, 白芍+川芎组对 CYP2C9 酶活性具有诱导作用, 熟地+当归组对 CYP2C9 酶活性也具有上调趋势, 果糖对 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 酶活性具有抑制作用, 阿魏酸对 CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6 酶活性具有抑制作用, 川芎嗪对 CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2B6 的酶活性具有抑制作用。芍药苷对 CYP1A2 酶活性具有诱导作用, 对 CYP2D6、CYP2B6 酶活性具有抑制作用。阿魏酸、果糖、芍药苷组对 CYP2B1 mRNA 的表达具有抑制作用, 与酶活性水平一致。4 种单体成分抑制了 CYP2B1 蛋白的表达的影响。

2.5 决明子水提液对大鼠肝脏 CYP450 酶的影响 研究决明子水提液对大鼠肝脏 CYP450 酶酶活性、mRNA 及蛋白表达水平的影响。取 SD 大鼠, 口服灌胃受试药物后, 处死, 用冰冷生理盐水灌流肝脏, 提取大鼠肝脏微粒体, 肝脏总 RNA 和总蛋白, 采用 Cocktail 外孵育法结合液质联用(LC-MS)技术对大鼠肝脏中 CYP1A2、2B1、2C11、2D2、2E1 和 3A1 各亚酶的酶活性进行测定, 并应用荧光定量 PCR 技术和 Western blot 对上述亚型的 mRNA 和蛋白表达水平进行检测。结果表明: 酶活性方面, 决明子水提液组与空白组比较可明显诱导 CYP1A2、2B1、2C11、2D2、2E1 和 3A1 的酶活性, 其中决明子低剂量组对 CYP2D2 有明显的抑制作用, 中、高剂量组对 CYP2D2 有明显的诱导作用, 且都呈剂量依赖性增加, 但对 CYP3A1 的诱导不呈剂量依赖性; mRNA 表达方面, 决明子水提液对 CYP1A2、2C11、2D2 和 2E1 mRNA 的表达具有显著诱导作用, 其中对 CYP1A2、2D2 和

2E1 诱导作用呈剂量依赖性，与酶活性水平具有一致性，对 CYP2B1、3A1 没有明显作用。决明子水提液对 CYP450 同工酶不同程度诱导或抑制作用，特别是对于 CYP2C11、2E1 亚型酶，酶活性与 mRNA、蛋白表达水平具有一致性，提示当与这些酶底物合并用药时，尤其是与 CYP2C11、2E1 代谢有关的药物合用时，应充分考虑到潜在的有益和不利的药物相互作用。

2.6 川楝子对大鼠肝脏 CYP450 酶的影响 探讨川楝子对 CYP450 酶的影响，进而指导川楝子和其他药物合理应用，Q-PCR 检测 CYP450 酶各亚酶 mRNA 的表达，体外 Cocktail 探针法检测 CYP450 酶各亚酶的酶活性，Western blot 检测 CYP450 酶各亚酶的蛋白表达。川楝子各剂量组 CYP1A2、CYP3A1 mRNA 的表达具有显著上调作用且呈剂量依赖性，对 CYP2B1 mRNA、CYP2C11 mRNA 的表达无明显影响。川楝子各剂量组可诱导 CYP3A1 的酶活性且呈剂量依赖性，川楝子可诱导 CYP3A1 的活性，CYP3A1 占肝脏中 CYP450 酶总量的 30%，50%-60% 的药物通过此亚型代谢，在联合用药时要充分考虑可能出现的药物相互作用或潜在风险。

2.7 中药“十八反”对大鼠肝细胞色素 P450 酶主要亚型的影响 首次从 P450 酶活性，mRNA 及蛋白表达水平，结合毒性成分变化探求了中药“十八反”配伍禁忌的科学内涵。中药乌头与半夏、贝母、白蔹、瓜蒌、白及配伍研究表明：瓜蒌、半夏、白及、贝母与乌头合用时，对 CYP3A 和 CYP1A2 均产生不同程度抑制作用，特别是瓜蒌、半夏在蛋白和酶活性水平影响一致；而乌头碱主要由 CYP3A 和 CYP1A2 代谢，因此抑制了 CYP3A 和 CYP1A2 会降低乌头碱的消除速率，使其在体内的暴露量增加毒性增强，产生相反的配伍禁忌。基于 P450 酶和物质基础两个层面一致的为瓜蒌、半夏、白及，相反配伍的机制可能为合用导致毒性生物碱溶出增加和代谢抑制。仅在代谢酶层面相反的为乌头与贝母，仅在物质基础层面相反的为乌头与白蔹。人参、藜芦合用时同时诱导了 CYP1A 酶活性，与

mRNA 水平一致。基于 P450 酶和物质基础两个层面一致的为人参与藜芦，毒性生物碱溶出增加是配伍禁忌的主要原因。丹参、苦参仅在酶活性水平上对 CYP3A 抑制作用；细辛、南沙参、玄参在物质基础层面具有相反作用。海藻、大戟、芫花与甘草配伍后，促进了 CYP3A 的 mRNA 的表达，提高了 CYP3A 的酶活性。以甘遂和甘草为例，首次揭示了两药配伍后肝脏毒性增强的原因是通过增加 CYP1A2、CYP2E1 酶活性和含量，而 CYP1A2、CYP2E1 主要激活前致癌物或前毒物，与许多癌症的发病密切相关，提示合用后增加了罹患肿瘤的几率。此为临床合理用药提供了重要依据。

3 肝脏药物代谢酶对中药的影响

美国食品药品监督管理局发布的药物相互作用指导原则要求对主要的药物代谢酶进行评估，以鉴定 P450 介导的药物相互作用，这些酶包括 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A。如果某一 P450 亚酶对新化合物的代谢清除贡献率 >25%，则此新化合物与该亚酶的诱导剂或抑制剂之间很可能发生药物相互作用。选择相互作用的药物进行体内评价也很重要，因为这样可以确定由于基因多态性对酶活性和药物处置的影响，已确定是否选用多种抑制剂进行研究。

3.1 丹参酮 II A 代谢物的结构鉴定 利用体外代谢实验，在人肝微粒体中孵育丹参酮 II A，利用 UPLC-TOF-MS 技术，对分析所得到的色谱图、一级质谱和二级质谱进行分析，根据丹参酮 II A 的代谢转化规律，例如常见的氧化、还原、水解等反应规律，鉴定出丹参酮 II A 代谢产物的结构，阐明丹参酮 II A 在动物体内的代谢过程，从而为临床和毒理学研究提供依据。丹参酮 II A 的保留时间为 15.04 min，其准分子离子峰的质荷比为 295.1334，其分子式为 $C_{19}H_{18}O_3$ ，主要特征二级碎片离子有 280、277、249、262、235。

3.2 寻找参与代谢丹参酮 II A 的 P450 亚酶 将人肝微粒体与丹参酮 II A 共同孵育，测定丹参

酮II A 的代谢产物。化学抑制实验显示丹参酮II A 在人肝微粒体中的代谢主要由 CYP3A4 介导, CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 亦有一定贡献, 而 CYP1A2 几乎不参与丹参酮II A 的代谢。已有研究报道冰片可以影响 CYP3A4 介导的药物代谢, 丹参酮II A 本身也同时影响 CYP3A4 的活性 CYP3A4 介导的药物转运等。

4 基于 PXR-CYP3A4 稳定转染细胞株筛选相关成分 利用分泌型 Gaussia 荧光素酶报告基因 pGLuc-Basic 系统, 将报告基因载体和人 PXR 表达载体共转染 HepG2 细胞, 通过 G418 压力筛选获得稳定转染细胞株。通过阳性药物验证实验, 以及条件优化, 建立药物相互作用体外快速筛选体系, 筛选影响 PXR-CYP3A4 通路的活性成分。

4.1 人参中皂苷成分的孕烷 X 受体激动特性筛选 为深入研究人参对 CYP3A4 底物类药物代谢影响及可能产生相互作用提供线索。采用 PXR-CYP3A4 稳定转染工程细胞株结合报告基因技术, 对 13 种皂苷成分进行 PXR 激动特性筛选; 应用 RT-PCR 技术检测 Rg1 对 CYP3A4 mRNA 表达影响。结果显示: 13 种皂苷成分在筛选终浓度为 10 μmol/L 时, 20(S)-人参皂苷 F2、20(S)-原人参皂苷三醇激活了 PXR/CYP3A4, 其余 11 种皂苷成分均不同程度对 PXR 产生了拮抗效应或未见明显效应; Rg1 能浓度依赖性下调 CYP3A4 表达, 与报告基因筛选结果具有一致性。人参皂苷成分对 PXR 激动和拮抗效应可能影响 CYP3A4 底物类药物的代谢而产生药物相互作用。

4.2 筛选复方丹参中诱导或抑制 PXR/CYP3A4 通路的化学成分 利用实验室构建的 PXR-CYP3A4 稳定转染 HepG2 工程细胞株结合报告基因技术, 筛选复方丹参中诱导或抑制 PXR-CYP3A4 通路的化学成分, 并从酶活性水

平进行确证。结果表明报告基因技术筛选的研究结果表明, 人参皂苷 Rc、Rf、Rb2、Rg2、F2、F1、Re、丹参酮、异龙脑显著激活了 PXR-CYP3A4。人参皂苷 Rc、Rf、Rb2、F2、F1 显著提高 CYP3A4 的酶活性。复方丹参中的皂苷类、丹参酮 I、异龙脑等成分可以诱导 CYP3A4 酶, 临床合并用药时可能存在相互作用。

4.3 hPXR 介导的 CYP3A4 报告基因筛选附子中成分 成功构建了基于 hPXR 的 CYP3A4 药物诱导的报告基因, 并应用该体外筛选体系进行参附方中药活性成分体外诱导或抑制研究。运用 PXR 的阳性诱导剂利福平和抑制剂酮康唑验证报告基因模型构建成功后, 考察乌头碱、中乌头碱、次乌头碱、乙酰乌头碱和乌头原碱 6 种乌头类生物碱通过 hPXR 途径对 CYP3A4 的调节作用。筛选发现乌头碱、中乌头碱、次乌头碱能够通过激活 hPXR, 具有潜在抑制 CYP3A4 作用。PCR 确证实验发现, 在转录水平乌头碱、中乌头碱和次乌头碱对 3A4 有抑制作用。

5 结论

中药方剂的配伍规律研究所面临的主要问题不是现代科学技术和方法方面的问题, 主要是研究思路的创新, 即如何找到中药方剂配伍研究的最佳切入点, 将有特色的研究技术、方法以及众多的研究结果有机地结合起来, 同时紧紧围绕中医药理论体系, 发现中药方剂配伍规律, 并初步揭示其本质。基于中药方剂在临床上被广泛应用, 特别是在治疗中医消化疾病方面也有着确切的临床疗效和广泛使用, 阐明中药与肝脏药物代谢酶之间的相互作用, 一方面通过中药复方对 CYP450 酶活性的影响为临床合理联合用药提供实验依据, 另一方面期望发现中药复方在药物代谢酶层面的配伍规律, 阐释中药复方配伍理论的科学内涵, 推动中药复方的现代化。(摘自《世界华人消化杂志》2016 年第 24 卷第 7 期)

不良反应

警惕注射用单磷酸阿糖腺苷严重不良反应及超适应症用药风险

单磷酸阿糖腺苷是一种人工合成的腺嘌呤核苷类抗病毒药,其药理作用是与病毒的脱氧核糖核酸聚合酶结合,使其活性降低而抑制DNA合成。临床用于治疗疱疹病毒感染所致的口炎、皮炎、脑炎及巨细胞病毒感染。近年来,国家药品不良反应病例报告数据库中注射用单磷酸阿糖腺苷的报告数量呈快速增长趋势,严重不良反应报告较多,超适应症用药现象比较突出,14岁以下儿童使用注射用单磷酸阿糖腺苷发生不良反应的报告约占80%。

一、不良反应报告整体情况

2004年1月1日至2015年12月31日,国家药品不良反应病例报告数据库中有关注射用单磷酸阿糖腺苷病例报告共计4118份。注射用单磷酸阿糖腺苷不良反应主要累及系统为皮肤及其附件损害(47.14%)、全身性损害(13.91%)、胃肠损害(13.76%),不良反应报告主要涉及14岁以下的儿童,占80.47%。其中严重不良反应报告208份,占总报告数的5.055%,涉及不良反应表现402例次,主要累及全身性损害(33.33%)、皮肤及其附件损害(24.38%)、免疫功能紊乱和感染(9.95%)、心血管系统损害(9.95%)等,不良反应主要表现为高热、过敏性休克、紫绀、呼吸困难、抽搐、白细胞减少等。

二、严重不良反应情况

注射用单磷酸阿糖腺苷可引起严重的过敏反应,如过敏性休克等。严重病例报告中过敏性休克、过敏样反应、呼吸困难、紫绀等严重过敏反应的病例占该药严重报告数的61.97%。注射用单磷酸阿糖腺苷还可能会引起精神障碍和神经系统损害(占11.54%),主要不良反应表现有震颤、四肢麻木、惊厥、意识障碍、幻觉、错乱等。注射用单磷酸阿糖腺苷也可能发生血液系统损害(占6.25%),主要表现为骨髓抑制、红

细胞减少、白细胞减少、血小板减少等。

典型病例:患儿,男,4岁,因疱疹性咽峡炎滴注单磷酸阿糖腺苷0.1g,大约10分钟后出现惊厥、双眼向上凝视、牙关紧闭、口唇紫绀、手脚抽搐,头偏向一侧,立即停止给药,给予安乃近针滴鼻,进行吸氧,患儿抽搐1分钟后,症状得到控制,30分钟后,患儿病情稳定。

三、超适应症用药情况

注射用单磷酸阿糖腺苷在我国批准的适应症为“用于疱疹病毒感染所致的口炎、皮炎、脑炎及巨细胞病毒感染”,但在监测数据分析中发现存在严重超适应症用药的现象,约占总报告数的79.98%,如用于支气管炎、肺炎(25.50%)、呼吸道感染(23.65%)、扁桃体炎(4.52%)、手足口病(3.78%)等。单磷酸阿糖腺苷的药理作用是与病毒的脱氧核糖核酸聚合酶结合,使其活性降低而抑制DNA合成,只对DNA病毒有效,而引起支气管炎、肺炎、手足口等常见病毒如鼻病毒、冠状病毒、流感病毒、副流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、埃可病毒、柯萨奇病毒等均为RNA病毒,不宜应用单磷酸阿糖腺苷治疗。典型病例:患儿,女,7岁,因恶寒、发热、发热、鼻塞、打喷嚏使用注射用单磷酸阿糖腺苷0.1g。用药半小时患儿出现头晕、面色苍白、呼吸困难、立即停药,测血压68/49mmHg,给予肾上腺素0.5mg加生理盐水5mg静脉注射,地塞米松5mg加生理盐水3ml静脉注射,异丙嗪15mg肌肉注射,30分钟后血压升至90/60mmHg,心率100次/分钟,临床症状逐渐缓解。

四、相关建议

1.注射用单磷酸阿糖腺苷容易发生严重过敏反应,如过敏性休克,过敏样反应、呼吸困难等,还可能会引起精神障碍和神经损害以及骨髓

抑制等。医务人员在使用本品前应详细询问患者的过敏史，对本品所含成分过敏者禁用，过敏体质者慎用。给药期间密切观察患者，一旦出现异常应立即停药并进行救治。

2.注射用单磷酸阿糖腺苷在临床使用中超适应症用药现象比较突出，医务人员使用本品时应按照药品说明书严格控制适应症。注射用单磷酸阿糖腺苷目前尚无儿童应用本品的安全性和

有效性的系统研究资料，用于儿童治疗时应权衡利弊。

生产企业应当加强对单磷酸阿糖腺苷的安全性检测，尤其关注儿童用药的安全性问题，同时加强对医务人员的宣传培训，确保产品安全性信息及时传达给医生和患者，指导临床合理用药，以减少严重不良反应的发生，最大程度保障患者的用药安全。（SFDA 网站）

替诺福韦酯在不同人群中致肾脏损伤风险因素的研究进展

王爽 闻颖

富马酸替诺福韦二吡呋酯 (tenofovir disoproxilfumarate, TDF)，简称替诺福韦酯，是一种新型核苷酸类反转录酶抑制剂。2011年1月11日，中国国家食品药品监督管理局批准TDF作为慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的新药用于临床试验，2013年正式上市使用，目前用于治疗CHB和人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiencyvirus, HIV) 感染。2002年 Verhelst 等首次报道TDF肾毒性相关的病例。随着该药在临床应用的增多，仍然有许多问题需要进一步阐明：①在TDF暴露的患者中，估计肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 的变化，能否真实地反映肾小球功能受损或肾小管分泌肌酐的损害还有待进一步商榷，迫切需要能反映肾损伤的早期监测指标；②对因轻度亚临床的近端肾小管毒性引起的慢性尿磷流失以及导致长期骨密度下降的评估；③尚缺乏12岁以下儿童应用本药的安全性资料；④TDF在HIV感染者、乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 感染患者、HIV/HBV 共感染者的人群致肾脏损伤的发病率差异的相关性研究；⑤停药后，肾损伤的可逆程度等。下面主要就HIV感染者、HBV感染者、HIV/HBV 共感染者不同人群中，TDF致肾脏损伤差异的风险因素进行综述。

1 TDF 肾脏损伤机制及风险因素

TDF 肾毒性的靶器官是肾小管的线粒体，但确切机制尚不清楚。其导致的氮质血症可能通过抑制肾小管肌酐的分泌，而不是降低肾小球滤过功能。肾毒性风险因素包括以下内容。①剂量：临床研究已证实，该药相关的肾损害呈剂量依赖性，剂量越大，发生肾损害的概率越高。②肾脏基础病的存在：该药相关的肾损害主要发生在肝、肾移植受者或以往有肾损害者。③药物间的相互作用：并用肾毒性药物或联合抗HIV药物治疗。④HIV感染：TDF相关肾损害病例多发生于HIV感染者中，可能与HIV感染本身或抗HIV治疗多为联合用药有关（包括治疗机会性感染用药及抗HIV用药）。⑤特殊人群：儿童、老年人或低体质量者。⑥遗传因素：已有研究显示人群中TDF肾脏毒性发生与三磷酸腺苷结合盒转运体家族等一些单核苷酸多态性存在关联。

如果长期使用TDF，应该监测各项肾功能指标，美国传染病学会推荐每6个月复查GFR、血磷、蛋白尿和糖尿，尤其是在TDF最初3个月治疗中。欧洲肝病学会推荐在第1年的每3个月监测1次肾功能指标，同时6个月之后还要密切监测导致肾脏损伤的危险因素。

2 HIV 感染者

在HIV感染者中，肾脏损伤的原因包括HIV相关性肾病、并存的糖尿病肾病、高血压肾病和治疗HIV感染药物的肾脏不良反应。在某些HIV

感染患者中，TDF 可引起近端肾小管毒性和 Fanconi 综合征。HIV 感染患者和 HBV 感染者之间的一个重要区别是 HIV 感染者同时暴露于联合抗病毒药物及其他各种机会性感染的药物治疗之中。最近的研究表明，TDF 和一些 HIV 蛋白酶之间的相互作用容易导致肾小球滤过功能受损。

TDF 可以导致肾小管功能不全。西班牙马德里的 Labarga 等对 TDF 的肾毒性进行横断面研究，研究对象包括 154 例服用含有 TDF 的高效抗反转录病毒方案的艾滋病患者、49 例接受不含 TDF 的治疗方案及 81 例未接受高效抗反转录病毒方案的患者，对其肾小管功能和肾小球功能进行评估。肾小球功能应用肌酐清除率进行评估。评估肾小管损伤的指标包括糖尿、高氨基酸尿、高磷酸盐尿、高尿酸尿和尿中的 β_2 微球蛋白增多等，这些参数中至少 2 个反复出现异常被认为有严重肾小管损害。结果发现在 3 组中肌酐清除率差异无统计学意义，而肾小管功能损害差异有统计学意义。因此，研究者认为肾小管异常的发生与暴露于 TDF 随时间增加有关，而肾小球功能损害不显著。

TDF 还可以引起肾小球功能受损。虽然一项 TDF 与司他夫定的随机对照研究证明 TDF 的耐受性良好，两组均没有肾毒性事件的发生。然而，该研究入组的是基线肾脏功能良好和无明显并发症的患者。而另一个 TDF 与齐多夫定的对照研究却表明，TDF 组患者出现了轻微 GFR 下降($P < 0.05$)。在另一个相似的对 HIV 感染人群的研究中，TDF 治疗组 120 例、齐多夫定治疗组 52 例、未治疗组 109 例，随访观察 2 年后，TDF 组 GFR 显著低于齐多夫定组和未治疗组。此外，相比于未治疗组的患者，值得注意的是，TDF 在最初的一年内即可引起 GFR 显著下降。

关于 TDF 引起肾损伤的时间相关性，Kinai 等研究发现，TDF 引起的肾脏损害可能随用药时间的延长而不断加重。在一项为期 2 年多的前瞻性研究中，研究者对 40 例含有 TDF 方案治疗

患者和 23 例用其他核苷酸类反转录酶抑制剂治疗的患者进行对比研究，发现接受 TDF 的患者发生了血清肌酐轻度升高以及 GFR 轻度下降。停用 TDF 后 6 个月肾小管功能迅速改善，但是代表肾小球功能的 GFR 水平没有完全恢复。研究者指出，一旦发现尿 β_2 微球蛋白和磷酸盐重吸收发生明显改变，预示着肾小管损害进而导致肾小管肾病，立即停止 TDF 治疗可能对病情有益。但是，TDF 对于肾小球功能的影响结果如何，不同的研究结果很不一致，可能与研究选择的对象、用于评价的实验室指标、样本数量等多种因素有关。

为了全面评价肾脏功能，评价指标应该包括肾小球和肾小管功能两个方面。临床上，常用血清肌酐水平来估测肾小球的滤过功能，然而，TDF 肾毒性的主要机制是诱导近端小管线粒体功能障碍而影响 ATP 的产生，导致近端肾小管损害和功能障碍，严重者导致 Fanconi 综合征和急性肾损伤事件等毒性反应，但比较少见。两个横断面和纵向的研究已经证明，轻度或亚临床近端肾小管功能障碍非常常见，尽管因为缺乏标准化的定义导致各研究中报道的近端肾小管功能障碍发生率存在差异，但其发生率多在 20% 以上。随着用药时间的延长，轻度近端肾小管毒性是否会导致进行性的慢性肾病尚未可知，但确信的是慢性磷酸盐流失可能会导致骨矿物质密度的降低。近端肾小管障碍也可发生在 GFR 显著异常的患者中。

Guaraldi 等的研究认为 HIV 是引起肾脏损害的主要因素，而目前 TDF 抑制病毒带来的益处远高于其带来的肾脏危害。从 TDF 的临床对照试验的数据来看，在既往无肾脏病史的患者中，TDF 治疗导致的肾功能不良事件的发生率较低，仅为 4%~6%，其中 I~II 级血清肌酐水平升高的发生率为 0.5%~11%，严重肾损害的发生率仅为 0.5%。Patel 等对 30 例 TDF 相关性肾衰竭相关文献进行回顾分析发现，73% ($n = 22$) 的肾衰竭发生在 TDF 使用 5~26 个月时，27% ($n = 8$) 发生在 8 周以内。他们还报道了 1 例用药

前血清肌酐水平正常的患者使用 TDF 3 周时出现肾功能不全,使用 5 周时发生明显的肾衰竭。因此,在使用 TDF 数周至数月内均可能发生肾衰竭。在一项既往对 TDF 的安全性评价中也得出了相似的结果,但其估计肌酐清除率、GFR 等指标与基线相比仅轻度下降,并且上市后安全数据显示,严重肾功能异常的发生率分别如下:肾衰竭(0.3%)、Fanconi 综合征(<0.1%)。

总之,在 HIV 感染人群中,TDF 可以导致轻度肾脏损害事件的发生,极少数的病例可发生严重肾脏不良事件,常发生在 TDF 使用数月之内,且发生率高于 HBV 感染人群,但停药后大部分是可逆的,其中肾小管损伤恢复较快,肾小球损伤恢复较慢。

3 HBV 感染者

TDF 治疗 CHB 能够显著抑制 HBV 复制的活性,且耐药发生率低。与 HIV 感染者不同,在 CHB 单感染人群中很少有 TDF 导致肾功能不全的报道。HBV 感染者中肾脏损伤原因还包括 HBV 相关性肾病、糖尿病肾病、CHB 或肝硬化相关的 IgA 肾病。

既往文献曾报道 3 例 HBV 单感染者中 TDF 相关性肾脏损伤,均发生在有基础肾脏病的患者中。Gracey 等报道了 2 例 HBV 感染者 TDF 相关性肾损伤。1 例有高血压(用替米沙坦控制)及间质性肾病病史的 CHB 患者,曾用阿德福韦酯 10mg 治疗 48 周,后改用 TDF 治疗 4 年后出现肌酐清除率上升及 GFR 下降,具有低尿酸血症、轻度蛋白尿及糖尿,停止 TDF 改用恩替卡韦治疗 24 个月后,近端肾小管损伤完全恢复,而肌酐清除率及 GFR 未恢复至正常范围。另一个有地中海贫血的 HBV 感染者中,已知伴有血脂异常症、未用药的临界高血压、睡眠呼吸暂停综合征及肥胖,TDF 300 mg/d 治疗 24 个月后,出现 Fanconi 综合征:氨基酸尿、糖尿、轻度蛋白尿、高尿酸尿及低磷酸盐血症,停止 TDF 改用恩替卡韦治疗 3 个月后发现肌酐清除率下降及 GFR 上升,蛋白尿及低磷酸盐血症完全缓解。此外,Hwang 等报道了 1 例 CHB 患者 TDF 相

关性 Fanconi 综合征和肾病综合征,这是 1 例伴有下肢水肿的 44 岁乙型肝炎肝硬化女性,应用 TDF 治疗 3 个月后血清肌酐水平升高,伴有低钾血症、低尿酸血症、代谢性酸中毒,尿检显示:β₂ 微球蛋白增加,肾小管钾和尿酸的排泄分数高于正常。这些研究结果表明了广义肾小管功能障碍,这与 Fanconi 综合征特征是一致的。此外患者还出现了严重的蛋白尿、血尿、低蛋白血症和全身水肿,这与肾病综合征特征是一致的。血清 IgA 水平增加,肾脏病理及电子显微镜表明 IgA 肾病。随后治疗方案改为恩替卡韦和泼尼松龙 30 mg/d,2 周后,血清肌酐下降,蛋白尿和血尿消失,低蛋白血症和全身水肿得到缓解,Fanconi 综合征的表现得到改善,甚至泼尼松龙中断后血清 IgA 仍然处于低水平。

在一项应用核苷类药物治疗 CHB 随访观察 24 个月的研究中,应用 GFR 下降作为评价指标,TDF 组与拉米夫定组、阿德福韦酯组、恩替卡韦组 GFR 下降水平差异无统计学意义。导致肾功能轻度下降的原因可能是该研究中的患者具有高血压或糖尿病等基础病。在 CHB 治疗中,TDF 的肾毒性明显低于阿德福韦酯。一项研究显示:CHB 患者使用 TDF 组(426 例),治疗 48 周肌酐清除率比基线升高≥44.2μmol/L 者为 0 例,而阿德福韦酯组(215 例)有 1 例(0.5%)。

尽管抗 HIV 治疗的长期随访发现 TDF 能导致肾脏毒性,但在 HBV 单感染的患者中经过 3 年治疗未见有肾脏毒性报道。一项随访了 192 周的研究中,评估了 TDF 对亚洲人种 CHB 治疗的安全性,无严重肾脏不良事件发生,安全性好。一旦发生肾损害,降低药物剂量或停药后肾功能和血磷均可恢复正常。

总之,在 CHB 患者中 TDF 的安全性是较高的,很少报道慢性肾功能不全,肾脏不良事件主要出现在有基础肾脏疾病的患者。但在失代偿期肝硬化者与肝衰竭人群中,需要设计良好的临床试验来补充肾脏安全性评价的资料。

4 HIV/HBV 共感染者

HIV 感染者中 5%~10%合并 HBV 感染。TDF 在 HIV/HBV 合并感染中对 HBV 及 HIV 均有良好的抗病毒疗效。一项研究显示, 52 例 HIV/HBV 合并感染者(大多数患者曾接受过 LAM 治疗) 随机接受 TDF 或 ADV 治疗,与基线相比,治疗 48 周患者血清 HBV DNA 水平的平均时间加权变化分别为 $-4.44 \times 10^3 \log_{10} \text{copies/L}$ 和 $-3.21 \times 10^3 \log_{10} \text{copies/L}$ 。

与以往研究不同的一项应用 TDF 治疗的 102 例 HIV/HBV 合并感染者的多中心、前瞻性队列研究中, 3 例(3%) 患者因为血清肌酐水平增加而中断 TDF 治疗。另一项 TDF 的研究中, 治疗 5 年后估计的 GFR 下降为 $9.8 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 且在 TDF 治疗之初下降是最明显的。

在我国, 由于治疗 HIV 的高效联合抗病毒方案中很早就使用了 TDF, 因此在 HIV 单感染人群中关于 TDF 的肾脏不良反应已经积累了一定的经验, 但目前还缺乏对已有肾脏病基础人群大规模临床试验的肾脏安全性评估。TDF 在治疗 HBV 单感染的重症肝患者人群(失代偿性肝硬化与肝衰竭人群) 及 HIV/HBV 共感染人群中肾脏损伤影响因素的研究尚少。在 TDF 治疗的 HIV/HBV 共感染者中, 要注意 HBV 相关性肾

病及 HIV 相关性肾病的可能性。有研究表明, TDF 治疗期间 1/3 的患者 GFR 下降是不完全可逆的, 即使停止 TDF 后, 患者的肾功能只有 50%能够完全恢复。因此, 使用 TDF 数周至数月内是发生肾功能衰竭的高危期, 临床上应密切监测。

总之, 在 HIV/HBV 共感染者中, 目前还缺乏有规模的临床试验对 TDF 的肾脏不良事件进行评价。

5 展望

TDF 是目前现有核苷(酸)类似物治疗过程中出现耐药变异者较理想的挽救用药, 随着 TDF 不断推向临床, 将为 HIV 感染者、HBV 感染者、HIV/HBV 共感染者各类人群带来良好的治疗疗效, 而且服用方便, 肾脏不良事件发生率, 可防可控。然而, TDF 在存在基础性肾功能不全患者、肝功能不全患者、肝移植患者及 HIV/HBV 共感染者中的疗效及安全性尚需进一步的临床研究加以评价。因此, 治疗前、治疗中, 定期评价肾脏相关的危险因素是安全使用 TDF 的重要一环。(摘自《医学综述》2016 年 22 卷第 8 期)

用药分析

我院 2016 年第一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 2016 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》(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 2016 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	29
2	泌尿外科	8
3	外科中心	5
4	耳鼻喉科	3
合计		45

表 2 我院 2016 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	80.00%	86.67%	80.00%
平均住院天数	9.13	4.87	6.47
平均西药费用	5247.02	2998.29	4464.76
抗菌药物平均费用	786.18	130.06	341.37
不合理病历比例	73.33%	73.33%	40.00%

表 3 我院 2016 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(%)
预防用药时间过长	20	剖宫产术预防用药 1.5~3d (14) 肝癌切除术预防用药 7d (1) 右侧甲状腺全切术预防用药 2d (1) 腹腔镜下胆囊切除术预防用药 4d (1) 内镜下低温等离子下扁桃体切除术预防用药 6d (1) 腹腔镜中转开腹肝癌切除+胆囊切除术预防用药 6d (1) 经尿道前列腺等离子切除术+膀胱结石碎石术预防用药 10d	46.51
预防用药选择不适宜	19	(1) 剖宫产术选择克林霉素磷酸酯 (11) 剖宫产术前选择克林霉素,术后选择头孢美唑 (1) 腹腔镜下左肾上腺腺瘤切除术选择头孢噻肟舒巴坦 (1) 右侧甲状腺全切术选择头孢曲松 (1) 肝癌切除术选择哌拉西林他唑巴坦 (1) 腹腔镜下胆囊切除术选择头孢唑肟 (1)	44.19

		内镜下低温等离子下扁桃体切除术选择乳酸左氧氟沙星（1）	
		经尿道前列腺等离子切除术+膀胱结石碎石术选择磷霉素氨丁三醇散+头孢米诺（1）	
		腹腔镜中转开腹肝癌切除+胆囊切除术选择哌拉西林他唑巴坦（1）	
预防给药时机不当	2	腹腔镜下左肾上腺腺瘤切除术术中未追加用药（1）	4.65
		经尿道前列腺等离子切除术+膀胱结石碎石术应用磷霉素氨丁三醇散预防用药给药时间不当（1）	
无指征用药	1	术后无发热和感染指征应用克林霉素（1）	2.33
更换药品不适宜	1	预防用药由哌拉西林他唑巴坦更换为头孢哌酮舒巴坦（1）	2.33

（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4个临床科室，主要以妇产科、泌尿外科、外科和耳鼻喉科为主。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时间过长、预防用药选择不适宜、预防给药时机不当、无指征用药和更换药品不适宜，分别占46.51%、44.19%、4.65%、2.33%和2.33%，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）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。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。

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 剖宫产多例围手术期预防用药选择克林

霉素（无 β 内酰胺类药物过敏）作为预防用药，根据《抗菌药物临床应用指导原则》（2015年版）中剖宫产术可能污染菌为革兰阴性杆菌、肠球菌属、B组链球菌和厌氧菌，推荐预防使用抗菌药物品种为第一、二代头孢菌素+甲硝唑，若患者对 β 内酰胺类抗菌药物过敏，可选用克林霉素+氨基糖苷类，或氨基糖苷类+甲硝唑。因克林霉素具有神经肌肉阻滞作用，且手术时多应用镇静药、麻醉药与肌松药，若同时应用可能会导致阻断作用加深，时间延长。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作为预防用药，以避免发生呼吸抑制等不良反应。又如剖宫产围术期预防用药时，还出现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Ⅰ类切口手术围手术期预防用药选择不适宜。如腹腔镜下胆囊切除术、甲状腺切除术和肾上腺腺瘤切除术，预防用药选择头孢唑肟、头孢曲松和头孢噻肟舒巴坦。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。头孢唑肟和头孢曲松属于第三代头孢菌素，头孢噻肟舒巴坦为 β 内酰胺类与 β 内酰胺酶抑制剂复合制剂，三者抗菌谱广，抗菌疗效强，对革兰阴性菌作用强于革兰阳性菌，不宜作为围手术期预防用药。

3.1.3 部分Ⅱ类切口手术围手术期预防用药选

择不适宜。如肝癌切除术、内镜下低温等离子下扁桃体切除术和腹腔镜中转开腹肝癌切除+胆囊切除术,预防用药选择哌拉西林他唑巴坦、乳酸左氧氟沙星。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,哌拉西林舒巴坦和头孢噻肟舒巴坦为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。乳酸左氧氟沙星为氟喹诺酮类药物,由于该类药物存在较高细菌耐药现象,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。又如经尿道前列腺等离子切除术+膀胱结石碎石术预防用药选择磷霉素氨丁三醇散联合头孢米诺,根据磷霉素氨丁三醇散药品说明书记载,本品可用于预防外科手术及经尿路诊疗所致的尿路感染,无需联合头孢米诺。

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24h,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,预防用药时间过长占不合理用药的46.51%,最长预防时间达到10d,如经尿道前列腺等离子切除术+膀胱结石碎石术。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,个别术程长(超过3小时)的手术,如腹腔镜下左肾上腺腺瘤切除术,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。又如经尿道前列腺等离子切除术+膀胱结石碎石术,术前三天即开始应用抗菌药物预防感染,根据磷霉素氨丁三醇药品说明书记载,预防用药给药方案为初始剂量应在术前3小时口服,第二个剂量在初始剂量后24小时口服,建议临床医师应规范使用。

3.4 无指征用药

根据抗菌药物治疗性应用的指导原则,应根据患者的症状、体征、实验室检查或放射、超声等影像学结果,诊断为细菌感染者方有指征应用抗菌药物。点评中发现,一例剖宫产术后预防用药结束后,患者无发热和任何感染指征,给予克林霉素治疗感染,属于无指征用药。

3.5 更换药品不适宜

抗菌药物的更换使用要有实验室或临床上的依据,在病历点评中发现,一例肝癌切除术围术期先后应用哌拉西林他唑巴坦和头孢哌酮舒巴坦进行预防感染,两者均为含酶抑制剂β内酰胺类药物,抗菌谱相同,抗菌疗效相近,更换用药无指征。这样不仅会导致疗效降低和增加不良反应,还易导致耐药性的产生及增加药品资源的

浪费,从而加重患者的经济负担。

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。

2016年第一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,我院药学部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2016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 2016 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), $DDDs = \frac{\text{销售总量}}{\text{该药 DDD 值}}$

销售总量/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)=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,DDDC 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 2016 年第一季度抗菌药物金额总计为 1103.65 万元,占全院西药销售额的 8.92%;抗菌药物应用以住院患者用药为主,占 93.56%,其次为普通门诊患者、性防所门诊患者和急诊患者,分别占 1.39%、2.08%和 2.97%。

2.2 抗菌药物分级管理使用分布情况

根据我院抗菌药物分级目录规定,在 2016 年第一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 69.07 万元(6.26%);限制使用级抗菌药物为 29 个品规,用药金额为 574.19 万元(52.03%);特殊使用级抗菌药物为 15 个品规,用药金额为 460.39 万元(41.72%),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、糖肽类和甘氨酸环素类。其中β-内酰胺类药物使用中,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 2016年第一季度我院抗菌药物使用类别分布图

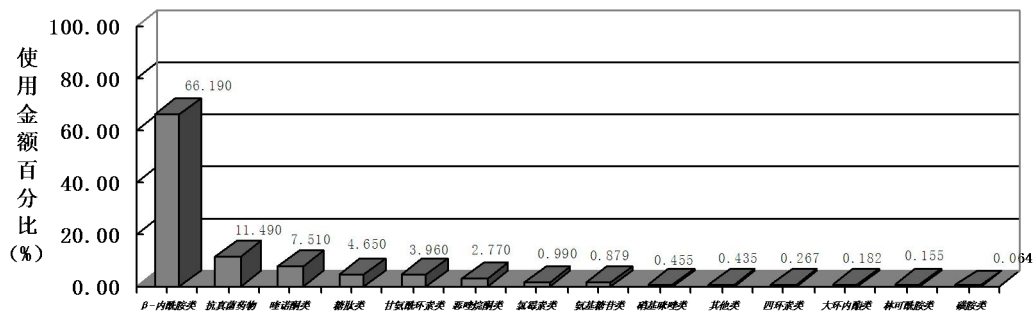
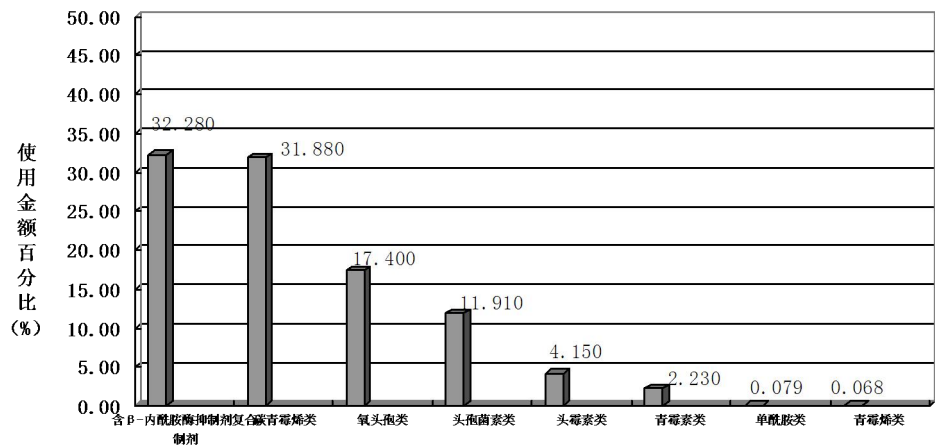


图2 2016年第一季度我院β-内酰胺类药物使用分布图



2.4 抗菌药物使用品种分布情况

我院 2016 年第一季度抗菌药物使用共计 49 个品种，75 个品规。其中以注射剂使用为主，品规数为 48 个，占抗菌药物品规数的 64.00%，注射剂使用金额占抗菌药物使用金额的 95.31%；口服抗菌药物品规数为 27 个，占抗菌

药物品规数的 36.00%，口服药物使用金额占抗菌药物使用金额的 4.69%。我院 2016 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 2016 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	DDDc
1	注射用拉氧头孢钠	117.54	11.38	注射用头孢噻肟舒巴坦	2876.33	393.30
2	注射用头孢噻肟舒巴坦	113.13	10.96	乳酸左氧氟沙星注射液	2605.50	70.84

3	注射用亚胺培南西司他丁	88.76	8.60	注射用拉氧头孢钠	2165.50	542.80
4	注射用比阿培南	75.46	7.31	注射用头孢唑肟	2103.13	173.40
5	注射用美罗培南	68.69	6.65	莫西沙星注射液	1895.00	289.46
6	注射用哌拉西林他唑巴坦	56.96	5.52	氟康唑注射液	1622.00	140.85
7	注射用醋酸卡泊芬净	55.42	5.37	注射用头孢哌酮舒巴坦	1494.50	316.92
8	莫西沙星注射液	54.85	5.31	注射用亚胺培南西司他丁	1219.25	728.00
9	注射用头孢哌酮舒巴坦	47.36	4.59	注射用美罗培南	1122.13	612.14
10	注射用替加环素	43.65	4.23	注射用比阿培南	962.50	784.00

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 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；氟康唑合并计算两个厂家规格。

表 2 我院 2016 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	DDDC
1	注射用头孢曲松	16.27	22.88	多西环素（片剂+胶囊）	22186.00	1.23
2	注射用甲砒霉素苄氨酯	9.83	13.82	头孢克肟（胶囊+颗粒）	2778.00	25.88
3	注射用拉氧头孢钠	9.59	13.48	阿莫西林（胶囊+片剂）	2516.00	2.93
4	头孢克肟（胶囊+颗粒）	7.19	10.11	头孢呋辛酯片	1920.00	5.61
5	磷霉素氨氯三醇散	4.51	6.34	注射用苄星青霉素	1656.00	17.61
6	注射用头孢唑肟	4.10	5.76	甲磺酸左氧氟沙星片	1521.00	3.03
7	注射用苄星青霉素	2.92	4.11	阿奇霉素（片剂+干糖浆）	1440.00	4.14
8	多西环素（片剂+胶囊）	2.73	3.84	克拉霉素（片剂+缓释片）	1317.00	4.46
9	莫西沙星氯化钠注射液	2.28	3.21	注射用头孢曲松	1238.50	131.38
10	氟康唑片	1.38	1.94	氟康唑片	1033.00	13.33

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 2016 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 8.92%，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，75 个品规，品规个数也依据方案要求进行了严格把关，合理控制在规定范围内。门诊抗菌药物品种以非限制使用品种居多

（26/41），占 63.41%，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以住院患者为主，住院西药房抗菌药物使用金额占全院抗菌药物使用金额的 93.56%，门诊抗菌使用金额比例仅为 6.44%。从抗菌药物品种分布来看，品种剂型主要以注射剂为主，其品规数占抗菌药物品规的 64.00%，使用金额占抗菌药物总金额的 95.31%。其中住院患者使用抗菌药

物品规占 69.70% (46/66), 门诊患者使用抗菌药物物品规占 48.78% (20/41), 可见住院患者抗菌药物使用以注射品种为主, 门诊患者则以口服剂型居多, 这与门诊患者多为轻中度感染, 处方开具品种多以口服剂型有关。针对目前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》(2015年版)中给药途径的基本原则, 对于轻、中度感染的大多数患者, 应予以口服治疗, 选取口服吸收良好的抗菌药物品种, 不必采用静脉或肌内注射给药。从抗菌药物分级使用管理来看, 我院能够严格遵循抗菌药物分级制度, 实行分级管理, 根据本季度抗菌药物应用情况可见, 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 52.03%和 41.12%。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, 需要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, 则以非限制使用级和限制使用级抗菌药物使用为主, 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。

3.2 根据抗菌药物使用类别分布情况图(图1)可见, 我院2016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66.19%。排在第二位至第五位的依次为抗真菌药物(11.49%)、喹诺酮类(7.51%)、糖肽类(4.65%)和甘氨酸环素类(3.96%)。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(32.28%)、碳青霉烯类(31.88%)、氧头孢烯类(17.40%)、头孢菌素类(11.91%)和头霉素类(4.15%)。 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, 目前仍是我院临床使用品种数量最多和使用金额最

高的一大类药物; 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、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, 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; 喹诺酮类抗菌药物因抗菌谱广、组织分布广、无需皮试、价格低廉且给药方便的特点, 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; 糖肽类和甘氨酸环素类抗菌药物分列金额排序第四位和第五位, 糖肽类抗生素属于窄谱抗菌药物, 它对几乎所有的革兰阳性细菌有活性, 尤其对甲氧西林耐药葡萄球菌、肺炎链球菌和肠球菌有较强的抗菌活性; 甘氨酸环素类药物是近年来新开发的一类抗菌药物, 该类药物与四环素类抗菌药物作用机制相似, 不仅具有早期四环素类药物的抗菌活性, 并且对因外排机制和核糖体保护机制对四环素类耐药的病原菌也具抗菌活性。主要用于治疗复杂性皮肤软组织感染与复杂性腹腔感染, 也可用于社区和医院获得性肺炎、VRE、MRSA感染及耐药革兰阴性菌感染的治疗。从 β -内酰胺类抗菌药物使用情况可见, 本季度含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂使用金额排在首位, 该类药物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; 碳青霉烯类抗菌药物使用金额仍位于第二位, 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,也是排名位居前列的主要原因;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。

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、注射用亚胺培南西司他丁、注射用比阿培南和注射用美罗培南。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、乳酸左氧氟沙星注射液、注射用拉氧头孢钠、注射用头孢唑肟和莫西沙星注射液。从住院患者抗菌药物使用情况来看,本季度注射用头孢噻肟舒巴坦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,头孢唑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;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。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3种,分别是亚胺培南西司他丁、比阿培南和美罗培南,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,细菌耐药呈现上升趋势,尤其是鲍曼不动杆菌和铜绿假单胞菌耐药率增长较明显。根据抗菌药物分级管理,对于特殊使用级抗菌药物应严格加强控制和管理,严格把握适应症,合理选择抗菌药物,杜绝不必要的滥用;从住院患者抗菌药物用药频度排序可见,乳酸左氧氟沙星注射液、注射用头孢唑肟和莫西沙星注射液位于前五位,乳酸左氧氟沙星注射液和莫西沙星均为氟喹诺酮类药物,注射用头孢唑肟钠为第三代头孢菌素,三者抗菌疗效肯定,常作为临床轻中度感染的治疗和重度感染时的联合用药使用。

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、注射用甲砒霉素苄胺酯、注射用拉氧头孢钠、头孢克肟口服制剂和磷霉素氨氯三醇散。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(片剂+胶囊)、头孢克肟口服制剂、阿莫西林口服制剂、头孢呋辛酯片和注射用苄星青霉素。从门诊患者抗菌药物使用情况可见,注射用头孢曲松和注射用甲砒霉素苄胺酯位列使用金额前两位,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。甲砒霉素苄胺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;注射用拉氧头孢钠位于本季度用药金额第三位,与上季度相比呈现明显的增长趋势,该药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。口服制剂头孢克肟和磷霉素氨氯三醇散分别位列用药金额第四位和第五位，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、猩红热等的治疗；磷霉素氨氯三醇散属于磷霉素的氨丁三醇盐，是磷霉素的一种新型口服制剂。其保留了磷霉素的优良药理特点，如抗菌谱广、耐药率低、与多种抗菌药物联合有体内协同作用等，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。从门诊患者用药频度排序可见，本季度门诊患者抗菌药物用药频度较高的多集中在口服剂型，前四位均为口服制剂，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；头孢克肟、阿莫西林和头孢呋辛酯分别排在第二至四位，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，主要用于门急诊成人和儿童抗感染治疗的选择药物；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；注射用苄星青霉素位于用药频度第五位，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，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。

2016年第一季度门诊处方点评汇总

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。为了保障点评处方正规化、规范化，提高处方点评质量，我院安装了大

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。经院领导开会讨论决定，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，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。如医师拒不更正或更正不完全（HIS 系统未改正），则判定为不合理处方并登记上报。现将 2016 年第 1 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 2016 年 1 月 1 日至 3 月 31 日的门诊西药与性病西药处方，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。如医师拒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。

1.3 点评内容

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

2.1 门诊处方点评一共涉及我院 31 个科室，其中处方合格率达到 100% 的科室有 4 个，具体点评情况见表 1：

表 1 2016 年第一季度各个科室的处方合格情况

序号	科室	处方数	错误处方数	不合格率	合格率
1	丙肝与中毒性肝病科	3276	32	0.97%	99.03%
2	耳鼻咽喉头颈外科	994	0	0.00%	100.00%
3	妇幼中心产科	1738	10	0.57%	99.43%
4	妇幼中心妇科	974	7	0.72%	99.28%
5	肝病免疫科	2287	25	1.09%	98.91%
6	肝病内分泌科	2816	8	0.28%	99.72%
7	肝病消化中心二病区	4062	27	0.66%	99.34%
8	肝病消化中心一病区	3940	22	0.56%	99.44%
9	肝病与肿瘤生物治疗科	3816	18	0.47%	99.53%
10	肝病肿瘤介入治疗中心二病区	439	3	0.68%	99.32%
11	肝病肿瘤介入治疗中心一病区	829	3	0.36%	99.64%
12	肝病重症医学科病区	3329	10	0.30%	99.70%
13	肝病综合科	4406	14	0.32%	99.68%
14	感染一科二科门诊	1331	12	0.90%	99.10%
15	感染中心皮肤性病科	3335	11	0.33%	99.67%
16	感染中心门诊	13580	20	0.15%	99.85%

17	国家药物临床试验机构	0	0	0.00%	100.00%
18	口腔与颅底外科	679	1	0.14%	99.86%
19	慢病管理中心离退休专家组	989	11	1.11%	98.89%
20	慢病管理中心慢病随访门诊	3681	5	0.13%	99.87%
21	泌尿中心肝病肾病科	1178	32	2.71%	97.29%
22	泌尿中心泌尿外科	295	8	2.71%	97.29%
23	泌尿中心血液透析室	1095	3	0.27%	99.73%
24	普通外科中心	2954	9	0.30%	99.70%
25	普通外科中心二病区	4	0	0.00%	100.00%
26	人工肝中心病区	3342	21	0.63%	99.37%
27	日间医疗中心门诊	10504	19	0.18%	99.82%
28	眼科	730	2	0.27%	99.73%
29	脂肪性肝病诊疗中心	1125	15	1.33%	98.67%
30	中西医结合中心病区	1897	12	0.63%	99.37%
31	中西医结合中心生物物理治疗科	616	0	0.00%	100.00%

2.2 错误处方类型

法用量不适宜和药品剂型或给药途径不适宜居多，具体情况见表2：

2016年第一季度共有不合格处方 364 张，其中处方未写临床诊断或临床诊断书写不全、用

表 2 2016 年第一季度不合格处方类型

不合格处方类型	代码		处 方 数量
不规范处方	1-2	医师签名、签章不规范或者与签名、签章的留样不一致	1
	1-10	开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全。	246
	2-3	药品剂型或给药途径不适宜。	27
不适宜处方	2-5	用法用量不适宜。	72
	2-8	有配伍禁忌或者不良相互作用	1
	3-1	无适应症用药	11
超常处方	3-3	无正当理由超说明书用药	3
	3-4	无正当理由为同一患者同时开具 2 种以上药理作用相同的药物	3

3. 点评结果分析

3.1 本季度点评处方通用名使用率为 100%。

率为99.53%；2月份不合格处方共计105张，合格

3.2 2016年1月份不合格处方共计131张，合格

率为99.52%；3月份不合格处方共计128张，合格

率为99.59%。不合格处方总量比较全处方点评前明显下降，主要原因：1) 院领导制定的政策与措施起到决定性因素。2) 各个临床科室高度重视非常重要。例如耳鼻咽喉头颈外科和中西医结合中心生物物理治疗科对点评工作高度重视，积极与相关科室联系，1月份、2月份和3月份连续三个月处方合格率为100%。3) 药学部也做出重大贡献。药学部门门诊药房的药师对经手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再HIS系统修改，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。现有的处方点评干预措施仍存在不足，应加强制度宣传、促进点评信息透明并建立质量控制体系，提高处方点评水平。

3.3 错误处方举例

不合格处方中仍以开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全、给药途径错误和用法用量不正确居多。

开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全：1) 葡萄糖粉诊断应为糖耐量试验或孕期糖筛，医生处方经常无此相关诊断；2) 利多卡因胶浆诊断处应注明胃镜检查用药等；3) 复方磺胺甲恶唑片诊断应注明感染或艾滋病预防用药；4) 拉米夫定处方诊断为活动性肝炎或慢性肝炎等均为不合格处方，说明书提示诊断应为乙肝病毒感染，此类错误处方还包括其他核苷类药物，如替比夫定、阿德福韦等；5) 熊去氧胆酸胶囊，熊去氧胆酸软胶囊诊断为慢性肝病或乙型肝炎均为不合格处方；6) 双环醇必须注明肝炎伴转氨酶升高；7) 利可君必须注明白细胞减少。

药品剂型或给药途径不适宜：乙型肝炎疫苗的用法应为立即肌肉注射，医生经常把用法写成皮下注射/PRN，按照规定PRN必须特别注明。

用法用量不适宜：水杨酸软膏，处方单次用

量开成一支，点评意见单次剂量过大。此类处方还有夫西地酸乳膏、硝酸咪康唑乳膏。

有配伍禁忌或者不良相互作用：处方：利福昔明片+双歧杆菌三联活菌胶囊，利福昔明为抗菌药，双歧杆菌三联活菌胶囊为活菌制剂。建议两药应当注明分开服用。

无正当理由超说明书用药：如核苷类抗乙肝病毒药，以恩替卡韦分散片和恩替卡韦片居多，用法应为一天一次，一次一片，如果出现乙肝病毒耐药的情况下才可以按照一天一次，一次两片服用，但医生经常超量用药且未注明耐药。

无正当理由为同一患者同时开具2种以上药理作用相同的药物。处方：托拉塞米片+呋塞米，托拉塞米片与呋塞米同属强效利尿剂。

以上几类问题在上季度报告中已明确指出但仍无改进，望各区能加强学习培训，避免此类错误的发生。另外，根据医管局对我院第四季度处方抽查结果的反馈，我院被抽查西药电子处方错误主要集中在用法用量和重复用药上，其中超剂量使用的药物主要有核苷类抗病毒药，如恩替卡韦片、阿德福韦胶囊，治疗胆汁淤积性肝病药物，如熊去氧胆酸胶囊，降压药如苯磺酸氨氯地平片、单硝酸异山梨酯。重复用药主要集中在降压药上，如开具两种同类的降压药，例如贝那普利和卡托普利联用，错误问题比较明显。2016年我院将加大中成药处方审核力度，希望相关科室人员共同努力，争取提高中成药处方合格率。

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。

2016 第一季度急诊西药处方点评汇总

药学部 赵铎

为加强我院管理,提高处方质量,促进医院合理化用药,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,法规的规范要求,药学部急诊药房对急诊处方进行逐一点评。同时我院还安装了大通公司研发的临床用药决策支持软件,可以更系统化的监测和点评我院开具的处方和住院医嘱。

以下为 2016 年第一季度对急诊处方逐一审核发现存在的问题。

1. 资料与方法

本次分析的处方来源于我院 2016 年 1 月 1 日至 3 月 31 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,医生姓名和点评药师姓名及点评意见,并且及时与医生沟通及时改正,具体不合理比率见表 1,不合理处方类型及其构成见表 2。

表 1 2016 年第一季度急诊不合理处方分类

月份	急诊处方(张)	不合理处方(张)	占调查处方百分率(%)
1 月	1457	33	2.26%
2 月	1574	20	1.27%
3 月	2630	29	1.10%
总数	5661	82	1.45%

第一季度相对于 2015 年第四季度不合格处方率略有下降,3 月份较上几个月有明显减少,且总

体来数较 2015 第四季度不合格处方也有明显减少。

表 2 2016 年第一季度急诊不合理处方类型及其构成

不合理处方类别	处方(张)	占不合理处方百分率(%)
诊断书写不全	52	63.41%
用法用量不适宜	19	23.17%
医生未签字	11	13.42%
总数	82	100%

从表 2 可以看出急诊不合理处方中诊断书写不全的处方有 52 张,占 63.41%,多见于一些开具了多种药品的处方。

2. 不合理处方举例

2.1. 诊断书写不全, 第三季度共 52 例。

①临床诊断:手足口,口腔炎,支气管炎。所用药品名称:复方氨酚美沙糖浆,复方氨酚美沙糖浆适用症是用于普通感冒或流行性感冒引起的发热、头痛、四肢酸痛、打喷嚏、流鼻涕、

鼻塞、咳嗽、咳痰、咽痛等症状,无相应的临床诊断。②临床诊断:肺部感染、糖尿病、高血压病。开具:盐酸多巴胺注射液、盐酸肾上腺素注射液。注多巴胺,肾上腺素为抢救药品,没有相应的诊断。③临床诊断:肝硬化,肝损伤,食管静脉曲张出血,反流性食管炎,危重病人较长时间不能进食,腹腔感染,重症患者白蛋白低于 20g/L。用药:葡萄糖酸钙注射液,缺乏葡萄糖酸钙注射液的对应诊断。④诊断:泌尿系结石。用药:甲

磺酸左氧氟沙星片，缺乏相应感染诊断。

2.2.用法用量不适宜，第三季度共 19 例。

①处方：布洛芬混悬液，早饭后 30 分钟服用。患儿诊断为发热。说明书提示：年龄为 7~9 岁，体重为 22~27 公斤，一次用量为 8 毫升；若持续疼痛或发热，可间隔 4~6 小时重复用药 1 次，24 小时不超过 4 次，处方用法可写必要时。②酚麻美敏片，每日三次口服；说明书提示：成人和 12 岁以上儿童：每 6 小时一次，每次 1~2 片，24 小时不超过 8 片。酚麻美敏片为复方制剂，作用可维持 4-6 小时，处方开具每日服用三次，间隔时间过长，不能有效的减轻感冒症状。③注射用门冬氨酸鸟氨酸 10g 配入 250ml 葡萄糖或氯化钠注射液，此时药品浓度过高，达到 4%。药品浓度过高，在输注过程中会加大对静脉的刺激；并会提高不良反应的发生率。说明书提示浓度不能超过 2%，应当改用 500ml 葡萄糖或氯化

钠注射液或使用注射用门冬氨酸鸟氨酸 5g。

2.3 医生未签字 11 例

第一季度中医生未签字增长比较明显，虽然第一季度急诊相对繁忙，但仍希望相关医生必须要签字，保证处方完整。作为发药人员，也应该及时发现问题并与医生沟通，提高处方的合格率。

3.总结

总的来说 2016 第一季度较 2015 第四季度各项不合格指标均有所下降，其中处方诊断书写不全和用法用量不正确居多。希望在今后的工作中可以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，作为药师要对不合理用药进行主动干预，尽量减少药疗缺陷，提高医院合理用药水平，引导临床医师合理、安全、有效地使用药物，和医生一起为医院的可持续发展奠定坚实的基础。

药物与临床

胰腺癌生物靶向药物的研究进展

周晶晶 陆新良

胰腺癌死亡率高，在美国位居恶性肿瘤死因第 4 位，且近年来全球发病率呈上升的趋势，但胰腺癌起病隐匿，早期诊断困难，仅<20%的胰腺癌患者能在肿瘤仍局限于胰腺，并能进行手术切除的早期阶段被确诊。胰腺癌患者的 5 年生存率<6%，伴有远处转移，接受以吉西他滨为基础的一线化疗方案治疗的胰腺癌患者的总体总生存期（overall survival, OS）仅为 6.8 个月。FOLFIRINOX 方案（奥沙利铂+伊立替康+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶）作为替代吉西他滨的一线化疗方案，可使胰腺癌患者获得更长的 OS，但其化疗不良反应也相应增加，通常只适用于一般情况良好的患者；MPACT 方案（吉西他滨+白蛋白结合型紫杉醇）的应用使胰腺癌患者的中位 OS 从 6.6 个月延长至 8.7 个月。但无论何种方

案，胰腺癌患者预后的改善十分有限，因此，研发新型的抗胰腺癌药物这一问题亟待解决。前期所研发的用于其他肿瘤的靶向药物的成功，为胰腺癌靶向治疗的可能性提供了一定的研究依据。目前，大量关于胰腺癌的靶向治疗药物正在临床试验中，如以血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）和表皮生长因子（epidermal growth factor, EGF）为靶点的靶向抗癌药，以及针对肿瘤环境下的免疫系统的肿瘤疫苗等，希望以此获得更佳的临床疗效。本文就目前胰腺癌靶向药物的相关研究进展做一综述（表 1）。

表1 近期胰腺癌靶向药物概表

Target piont	Representative drug
Tyrosine kinase	
EGFR	Erlotinib,cetuximab
HER2	Trastuzumab
MAPK	Trametinib
mTOR	EVEROlimus
IGF-IR	Ganitumab,cixutumumab
JAK	Ruxolitinib
Angiogenesis	
VEGF	Bivacizumab
Endostatin	Endostar
MMPs	MMI-I66
DNA topoisomerase	Irinotecan
microRNAs	MiR-221 inhibitor
Tumor vaccines	GVAX vaccine
PD-1	Nivolumab

EGFR: Epidermal growth factor receptor; HER2: Human epidermal growth factor receptor 2; MAPK: Mitogen-activate protein kinase; mTOR: Mammalian target of rapamycin; IGF-R: Insulinlike growth factor type I receptor; JAK: Janus kinase; VEGF: Vascular endothelial growth factor; MMPs: Matrix metalloproteinases; PD-1: Programmed death-1.

1 以蛋白酪氨酸激酶 (tyrosine kinase, TK) 为靶点蛋白 TK 在肿瘤细胞的增殖, 转移和侵袭过程中起重要作用, 其主要通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogenactivateprotein kinase, MAPK) (作用于胰腺细胞的恶变过程)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) (促进细胞增殖及诱导肿瘤细胞对化疗的耐受) 及蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 Akt) 而促进肿瘤细胞的侵袭及胰岛素样生长因子 I 型受体 (insulin-like growth factor-type I receptor, IGF- I R) 的表达, 并进一步抑制肿瘤

细胞的凋亡。此外, K -ras 基因也通过 TK 途径参与了胰腺癌的发病过程。

1.1 EGFR 单克隆抗体

EGFR 是一种相对分子质量为 1.70×10^5 的 TK 型受体, 由细胞外配体结合域、疏水跨膜区及细胞内的 TK 活性调节域共 3 部分组成, EGFR 抗体竞争性结合 TK 结构域上的 ATP, 并引发补体介导的细胞毒反应, 使细胞停止分裂, 从而阻止肿瘤的进一步增殖。需要注意的是, 如果 K -Ras 基因发生突变时, 该抗 EGFR 途径可能就不会有效执行。厄洛替尼 (erlotinib) 是一种口服的、针对 EGFR 的 TK 抑制剂, 目前已有多个关于厄洛替尼对胰腺癌抗肿瘤作用的临床研究正在进行。一项 III 期临床试验显示, 厄洛替尼联合吉西他滨 (gemcitabine) 相比吉西他滨单药治疗, 可明显延长胰腺癌患者的整体 OS, 其中位 OS 分别为 6.24 和 5.91 个月, 一年存活率分别为 23% 和 17% ($P = 0.023$), 无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 也有所延长[分别为 3.75 和 3.55 个月, 风险比 (hazard ratio, HR) = 0.77, $P = 0.004$]。另有一项研究显示, 厄洛替尼联合吉西他滨治疗局部晚期或转移性胰腺癌, 可使患者的整体 OS 显著增加, 但相关的药物不良反应也有所增加。此外, 多个研究回顾性分析了 K -ras 基因突变与胰腺癌对厄洛替尼药物反应的相关性。一项 III 期临床研究发现, 与 K -ras 基因野生型胰腺癌患者的 OS 相比, K -ras 基因突变型患者的 OS 有明显的改善 ($HR = 1.68$, $P = 0.005$), 这一结果预示了 K -ras 基因型作为胰腺癌患者预后指标的可能性。近年来的研究显示, 在其他与厄洛替尼同类的药物中, 如西妥昔单抗 (cetuximab) 对胰腺癌患者没有显著的疗效, 相反其药物不良反应发生率较高; 吉非替尼 (gefitinib) 在胰腺癌的治疗中也未显示具有良好的疗效; 拉帕替尼 (lapatinib) 可减缓细胞的生长和增殖, 但目前的研究仅限于体外对胰腺癌细胞的阶段。目前, 胰腺癌中针对 EGFR 的靶向药物临床试验较多, 见表 2。

表 2 近期胰腺癌中针对 EGFR 和 VEGF 不同靶向药物的临床试验

ClinicalTrials.gov identifier	Agent	Type of study	Status	Comment
EGFR				
NCT01608841	Erlotinib	Phase II	Recruiting	Gemcitabin + erlotinb vs gemcitabin in EGFR (+) tumors
NCT00042939	Cetuximab	Phase II	Completed (April 2013)	Irinotecan and docetaxel + cetuximab vs irinotecan and docetaxel
NCT01077986	Cetuximab	Phase I / II	Completed (May 2014)	Capecitabine + cetuximab + everolimus
NCT00040183	Tarceva	Phase III	Completed (June 2015)	Tarceva + gemcitabine vs gemcitabine
NCT01210911	Erlotinib	Phase II	Completed (May 2014)	Gemcitabine + erlotinib + metformin
NCT00841191	Siltuximab	Phase I / II	Completed (May 2014)	The safety, efficacy and pharmacokinetics of siltuximab
NCT00383149	Cetuximab	Phase II	Completed (March 2015)	Ixabepilone + cetuximab
NCT02395016	Nimotuzumab	Phase III	Recruiting	Nimotuzumab + gemcitabine vs gemcitabine
VEGF				
NCT00088894	Bevacizumab	Phase III	Completed (January 2013)	Gemcitabine + bevacizumab vs gemcitabine
NCT00028834	Bevacizumab	Phase II	Completed (May 2013)	Gemcitabine + bevacizumab
NCT00066677	Bevacizumab	Phase II	Completed (May 2013)	Bevacizumab + docetaxel vs docetaxel
NCT01229943	Bevacizumab	Phase II	Not recruiting	Everolimus + octreotide acetate + bevacizumab vs everolimus + octreotide acetate
NCT01525082	Bevacizumab	Phase II	Recruiting	Capecitabine + temozolomide + bevacizumab
NCT00696696	Sorafenib	Phase II	Completed (January 2014)	Gemcitabine + erlotinib + sorafenib

1.2 HER2 单克隆抗体

HER2 是一种由原癌基因编码的受体 TK，其一旦被激活，可引发信号转导的级联反应，促进细胞增殖、迁移和存活。HER2 在多种肿瘤中

的过表达，不仅提示其存在可导致预后不良，也为肿瘤的靶向治疗提供了一个潜在的靶点。曲妥珠单抗（trastuzumab）是一种直接抑制 HER2 激酶的人源化抗体。然而，一项多中心 II 期临床试

验研究显示,接受曲妥珠单抗联合卡培他滨(capecitabine)治疗方案组与卡培他滨单药治疗组胰腺癌患者的中位OS分别为6.9和6.0个月,在生存期上并无明显获益。鉴于HER2在胰腺癌标本中的表达水平相对较低,有研究采用HER2单克隆抗体联合EGFR抗体应用于胰腺癌动物模型的治疗中,结果显示两者具有协同效应,其作用机制可能与抑制Akt的磷酸化或干扰EGFR和HER2的异源二聚化相关。

1.3 MAPK 抗体

K-ras 基因的激活,会引发Ras-Raf-MAPK信号通路(膜受体TK激酶信号转导信号通路)的级联激活,从而参与对细胞增殖分化的调控。MAPK抗体通过抑制MAPK蛋白的表达而切断信号通路的转导,从而影响肿瘤细胞的增殖及分化。目前多项关于MAPK抗体治疗胰腺癌的临床试验正在进行中。相关研究显示,对于吉西他滨治疗无效的胰腺癌患者,司美替尼(selumetinib)的疗效与卡培他滨近似(中位OS分别为5.4和5.0个月)。曲美替尼(trametinib)联合EGFR抗体和HER2抗体可提高其抑制胰腺癌细胞增殖的效率,其机制可能是通过抑制MAPK信号通路,反馈激活酪氨酸激酶信号通路。目前多个关于MAPK抑制剂的临床试验(pimasertib:NCT01668017和NCT01390818;refametinib:NCT01764828和NCT01392521)正在进行中。

1.4 mTOR 抑制剂

mTOR属于磷酸肌醇激酶3相关激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)家族的一员,是PI3K/Akt的下游底物,Akt通过激活细胞周期蛋白D1和VEGF刺激mTOR激酶的磷酸化。PI3K/Akt/mTOR信号通路在正常和肿瘤细胞的增殖和生存中具有重要作用,以抑制mTOR表达为主要作用机制的抗肿瘤药物现已进入临床开发的早期阶段。mTOR抑制剂,如依维莫司(everolimus)和替西罗莫司(temsirolimus),已对吉西他滨耐药的胰腺癌患者进行了II期临床试验,但均未见明显疗效。另

一种mTOR抑制剂,雷帕霉素(rapamycin),也未能证实对胰腺癌患者具有疗效。其他相关的PI3K/Akt/mTOR通路抑制剂的早期临床试验(如NCT02294006、NCT01087554和NCT01537107)正在进行中。

1.5 IGF- I R 抑制剂

IGF- I R与其配体(IGF- I)结合可导致PI3K/Akt信号通路的激活,从而影响细胞的增殖和存活。一项II期临床研究表明,抗IGF- I R单克隆抗体(ganitumab)可使IGF- I高表达的晚期胰腺癌患者的生存期显著延长[ganitumab治疗组与空白对照组患者的中位OS分别为16.0和6.8个月(HR = 0.25, 95%可信区间为0.09 ~ 0.67)];但随后进行的一项III期临床试验结果显示,ganitumab联合吉西他滨治疗胰腺癌相较吉西他滨单药治疗对患者生存期并无明显改善,且增加了药物的不良反应。另有相关研究表明,IGF- I R单克隆抗体(NVP-AEW541)联合EGFR单克隆抗体在胰腺癌的治疗中显示出可喜的结果,而另一种IGF- I R单克隆抗体(cixutumumab)联合厄洛替尼和吉西他滨并未能延长伴有远处转移胰腺癌患者的生存期。

1.6 Janus 激酶(janus kinase, JAK)抑制剂 JAK/信号转导及转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)信号通路是近年来发现的,一条由细胞因子刺激的信号转导通路,参与了细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。细胞因子与相应的受体结合后引起受体分子的二聚化,二聚化受体激活JAK从而使STAT发生磷酸化,活化的STAT蛋白以二聚体的形式穿过细胞核膜进入细胞核内调节相关基因的表达。卢佐替尼(ruxolitinib)作为JAK家族成员JAK1/JAK2的抑制剂,其联合卡培他滨具有显著的抗肿瘤活性。Hurwitz等的研究显示,在血清C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)指标高水平(> 13 mg/L)的亚组中,卢佐替尼联合卡培他滨治疗组胰腺癌患者的中位OS明显高于卡培他滨单

药治疗组（分别为 2.7 和 1.8 个月）。因此，卢佐替尼联合卡培他滨可能会作为转移性胰腺癌患者二线治疗的新选择，现已经开始大规模的Ⅲ期临床研究（NCT02119663 和 NCT02117479）

2 肿瘤血管生成抑制因子

肿瘤的形成和进展以肿瘤血管的生成为基础。研究表明，肿瘤的转移过程是原发肿瘤细胞通过血管或淋巴管输送到身体其他部分，并生长为与原发肿瘤类似的组织的过程。由此可见，肿瘤血管生成是实体肿瘤早期形成的关键步骤，因此抑制肿瘤血管形成是抗肿瘤治疗的重要策略之一。目前的研究主要集中在血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases, MMPs）以及血管内皮素等多个方面。

2.1 VEGF 抑制剂

VEGF 是血管内皮细胞中特异性的肝素结合生长因子，可在体内诱导血管新生，这与许多肿瘤的发病机制相关，是目前在不同疾病中研究最为广泛的生物分子之一。VEGF 及其受体在血管形成过程中起着关键的作用。研究显示，VEGF 可促进胰腺癌细胞的生长、侵袭和转移，且具有类似自分泌因子的功能。VEGF 在胰腺癌细胞中过表达，可能预示了不良的预后。因此，VEGF 也被认为是肿瘤的治疗靶点之一，但目前研究数据显示，虽然大多抗血管生成药物在临床前期所建立的胰腺癌模型中表现出潜在的疗效，但采用抗血管生成治疗胰腺癌患者，在临床上大多是无效的。这或许与临床前期的模型无法模拟肿瘤中的微环境有关，肿瘤微环境的作用可能是人体内，将药物有效运输至肿瘤内的主要障碍。贝伐单抗（bevacizumab）是一种特异性针对 VEGF 的重组人源化单克隆抗体抑制剂，但多项Ⅱ和Ⅲ期临床试验表明，采用贝伐单抗联合吉西他滨和厄洛替尼治疗的胰腺癌患者并没有生存获益。一项 Meta 分析也发现，胰腺癌患者对贝伐单抗和吉西他滨联合治疗的药物反应性一般，生存期无明显改善。在另一项Ⅱ期临床研究中，将 2 种化疗药物（吉西他滨和卡培他滨）联合 2 种生物

因子进行靶向治疗（厄洛替尼和贝伐单抗）作为抗胰腺癌的治疗方案，虽可使生存期有所改善，但该治疗方案更适用于一般情况较好的患者，其对药物毒性的耐受性更佳。其他的 VEGF 抑制剂，如阿西替尼（axitinib）和阿柏西普（aflibercept）都不能提供生存优势[49-52]；索拉非尼（sorafenib tosylate）的临床获益相比吉西他滨也无优势。目前 VEGF 用于胰腺癌治疗的临床试验见表 2。

2.2 内皮抑素（endostatin）

内皮抑素是一种内源性血管生成的抑制剂，几乎存在于人体所有的上皮细胞和内皮细胞的基膜中。它能特异性抑制血管内皮细胞的增殖和迁移，并诱导内皮细胞凋亡；多个实验证实，内皮抑素对生长的血管具有抑制作用，而对静止的血管组织不起作用，因而对多种依赖血管生成的实体瘤都有抑制作用。重组人血管内皮抑素在治疗多种晚期恶性肿瘤，如结直肠癌和头颈部肿瘤方面已显示出良好的临床疗效。关于其在胰腺癌中的治疗，一项Ⅱ期研究显示，患者对重组人血管内皮抑素的反应性低，但其药物毒性较小。

3 MMPs 抑制剂

近年来，研究者已经开始意识到微环境在支持胰腺肿瘤生长中的重要性。胰腺肿瘤的微环境主要是由广泛的细胞外基质（extracellular matrix, ECM）成分沉积组成，并促进结缔组织增生，这被认为是药物到达肿瘤的屏障，可能与原发性耐药有关。需要注意的是，当以间质组织为靶点时，需考虑原发肿瘤和转移瘤的各自微环境之间的差异。MMPs 是一类锌离子依赖性的细胞外基质蛋白水解酶，负责结缔组织蛋白的分解。这些酶在维持正常健康组织的生长、分化和修复过程中是至关重要的，其异常表达与实体瘤的浸润性活动有关。然而，Ⅱ期和Ⅲ期研究表明，无论是 MMPs 抑制剂单药还是联合吉西他滨用于治疗胰腺癌，均未见明显的临床获益。即便针对 MMPs 相关临床试验中未得到预期的结果，但关于 MMPs 抑制剂的研究仍在继续。

4 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂

DNA 拓扑异构酶 I 是催化 DNA 拓扑学异构体相互转变的酶之一。该酶主要参与了一系列细胞的“管家”功能,包括复制和转录,因此被认为是肿瘤治疗的潜在的靶点之一。DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂的代表药物伊立替康 (irinotecan),已被美国食品与药品管理局(Food and Drug

Administration, FDA) 批准用于转移性结直肠癌和乳腺癌的治疗。伊立替康也被证实,可提高胰腺癌患者的药物反应率;一项 II 期临床试验显示,接受伊立替康联合吉西他滨治疗胰腺癌患者的中位 OS 为 11.8 个月(95% 可信区间为 7.7 ~ 15.9),2 年生存率为 22%,且患者对药物的耐受性较好。

5 抑制微 RNA (microRNAs, miRNA)

miRNA 是一种单链非编码 RNA, 通过与其靶向 mRNA 的特定序列互补或不完全互补结合, 诱导 mRNA 发生剪切或者阻止其翻译, 从而抑制基因在转录后水平的表达。miRNA 可以影响细胞的增殖、凋亡以及肿瘤对化疗药物的反应。如 miR-21 主要调控抑癌基因细胞周期蛋白依赖激酶抑制剂 1A (cyclin-dependent kinase inhibitors 1A, CDKN 1A, 即 p 21)、人第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源的基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN, 又称为 MMAC1 和 TEP) 和程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death protein 4, PDCD 4) 等的表达, 其可被 TK 通路抑制剂激活。Dillhoff 等 研究发现, 79% 的胰腺癌患者中可有 miRNA-21 的过度表达, 且对于无淋巴结转移的胰腺癌患者, 预示了不良预后 (miR-21 高表达与 miR-21 低表达胰腺癌患者的中位 OS 分别为 15.2 和 27.7 个月); miR-21 的表达也在对化疗药物抵抗的胰腺组织中多见, 患者对吉西他滨药物反应性与其表达水平的高低成反比关系。此外, miR-21 可上调 Bcl-2 和降低患者对吉西他滨药物反应性, 从而促进细胞增殖。相关研究表明, miR-221 抑制剂可以抑制胰腺癌细胞的增殖, 并上调抑癌基因

PTEN、p 27 [即激酶抑制蛋白 1 (kinase inhibition protein 1, KIP 1)] 以及 p 57 (即 KIP 5) 和 p53 上调凋亡调控因子 (p53 upregulated modulator of apoptosis, PUMA) 的表达; 通过给胰腺癌细胞导入以 miR-221 和 miR-21 为目标的反义寡核苷酸可诱导细胞凋亡, 并提高患者对吉西他滨的药物敏感性; 另外, miR-96 可抑制 K-ras 基因的表达, 研究显示其在胰腺癌细胞中的表达水平较正常胰腺细胞中低, 且其合成前体也能抑制胰腺癌细胞的增殖和侵袭。miR-34 则主调控抑癌基因 p 53, 从而抑制细胞的生长, 使细胞周期停留在 G1 和 G2/M 期, 并增加细胞对化疗的敏感性。

6 肿瘤疫苗

近年来, 有关肿瘤免疫治疗的研究愈来愈受到关注。肿瘤环境下, 机体内免疫系统的监视和识别功能大幅减弱, 从而使肿瘤细胞逃脱免疫清除。肿瘤疫苗以肿瘤影响下的免疫系统为靶点, 旨在向人体内接种肿瘤疫苗激活免疫系统, 从而提高识别和消灭那些逃脱免疫监视的肿瘤细胞的能力, 因此, 肿瘤疫苗是极具潜力的肿瘤治疗方法之一。抗肿瘤疫苗是一种生物制剂, 从抗原的角度来看, 肿瘤疫苗可分为细胞疫苗 [包括全肿瘤细胞疫苗和树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 疫苗]、多肽疫苗和 DNA 疫苗。

6.1 全肿瘤细胞疫苗

全肿瘤细胞疫苗是从机体肿瘤组织中提取的肿瘤细胞, 经灭活处理后使瘤细胞丧失致瘤性, 但仍保持其免疫原性, 然后对机体进行主动免疫。全肿瘤细胞疫苗的优点在于肿瘤细胞广泛表达肿瘤相关抗原, 其中包含了 2 种类型的 T 细胞表位 (CD8 + 和 CD4 +), 而多肽疫苗只有一个抗原表位。自体肿瘤细胞是制备免疫接种疫苗的最佳选择, 但只有 10% ~ 15% 的患者在确诊为胰腺肿瘤时有手术机会进而获取胰腺肿瘤细胞。此外, 为了获取制备疫苗所需的足够数量的肿瘤细胞, 长期的体外细胞培养可能会导致细菌和真菌的污染。为了避免这些问题, 可以考虑使用异体肿瘤细胞。另外, 多个异型肿瘤抗

原可通过交叉递呈,同时诱导 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的活化。GVAX 是一种可分泌粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 的同种异体肿瘤细胞疫苗。最新研究显示,61 例胰腺癌患者接受环磷酰胺及 GVAX 肿瘤疫苗,同时联合 CRS-207 李斯特 (*Listeria monocytogenes*) 给药 [该细菌可以表达间皮素 (mesothelin), 并释放至抗原递呈细胞的细胞质中; 29 例胰腺癌患者仅接受环磷酰胺及 GVAX 肿瘤疫苗的治疗; 2 组患者治疗前后, 均没有出现客观缓解 (objective responses), 但是 2 组患者的总体生存期分别为 9.7 和 4.6 个月, 联合 CRS-207 李斯特菌治疗组的总体生存率显著升高 ($P = 0.02$)。这可能与间皮素-特异性 CD8⁺ T 细胞水平的升高相关。尽管此项研究结果没有出现客观缓解,但是总体生存率的预定分析结果是喜人的,其原因可能是治疗反应的延迟动力学 (delayed kinetics in therapeutic response) 表现。因此,在进行新的临床试验设计时,最好将总体生存率或其他终点结果作为评估肿瘤治疗疗效的指标。

6.2 DCs 疫苗

DCs 是机体中最有效的抗原递呈细胞,其通过激活 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞引起强烈的免疫反应。DCs 疫苗使肿瘤抗原与 DCs 结合,并呈递给效应 T 细胞。目前已进行了多项以 DCs 疫苗为基础用于治疗恶性肿瘤的临床研究,包括乳腺癌、肾细胞癌以及胰腺癌等。其中一个多中心研究对晚期胰腺癌患者的预后因素进行了分析。在符合纳入标准的 354 例患者中,255 例患者接受了标准化疗并联合 DCs 疫苗治疗,结果显示其中位生存期为 16.5 个月。值得注意的是,该研究指出,患者接种疫苗后的红斑反应,可作为一个独立的预后因素,可能预示了更好的预后,且 OK432 制剂 (A 群溶血性链球菌制剂) 有可能提高 DCs 疫苗抗肿瘤的免疫效应。这表明对接受化疗的晚期胰腺癌患者增加 DCs 疫苗的可行性及临床获益的可能。

6.3 多肽疫苗

多肽疫苗是由抗原蛋白片段制备而成,是肿瘤相关抗原表位最小的区域,具有制备简单、安全和稳定等的优点。一项人工合成的多肽疫苗联合化疗用于治疗胰腺癌的 I 期临床试验正在进行中。然而,多肽疫苗的使用也有一定的局限性:

(1) 目前已知的肿瘤抗原肽有限;(2) 肿瘤的微环境中存在多种免疫抑制细胞;(3) 晚期胰腺癌患者中,DCs 的抗原呈递功能明显下降;(4) 免疫抑制因子如白细胞介素-10 和肿瘤生长因子的存在可能使 CD8⁺ 细胞毒性 T 细胞对胰腺肿瘤细胞的反应性下降。以上这些因素都将限制多肽疫苗在胰腺癌治疗中的疗效。

6.4 DNA 疫苗

目前认为,K-ras 基因可为辅助性 T 细胞和细胞毒性 T 细胞所识别,近 90% 的胰腺癌中有 K-ras 基因突变的参与。研究表明,K-ras 基因突变的疫苗可安全应用于人体,但 9 例患者中只有 1 例产生细胞毒性 T 淋巴细胞免疫反应。另一项临床试验则显示,使用 K-ras 基因突变和 GM-CSF 合成疫苗,48 例患者中有 25 例表现出免疫反应,这些患者的 OS 为 148 d (无免疫应答患者的 OS 为 61 d),该试验并对这项研究中的 20 例患者进行了长期随访,随访结果显示患者的 5 年生存率为 20% (4 例);而对另一组对疫苗有免疫应答的 23 例患者长期随访 5 年生存率为 29%,且疫苗相关不良反应小。然而,Abou-Alfa 等进行的研究则显示,接种 K-ras 基因疫苗对胰腺癌患者无效。综合目前的临床试验结果,目前来说,突变 K-ras 基因疫苗免疫治疗仍有望成为手术的辅助治疗。鉴于 K-ras 基因疫苗几乎没有不良反应,因此笔者认为应鼓励该方面进行更多的研究。

7 其他

有研究认为,多数胰腺癌患者之所以对标准化疗方案耐药,是由于体内存在肿瘤干细胞 (cancer stem cells, CSCs)。CSCs 的自我更新能力突出,是原发肿瘤及转移肿瘤的初始状态。因此,了解胰腺癌干细胞的起源和调控有助于找

到更有效的治疗方案。应用 $\gamma\delta$ T 细胞、自然杀伤（natural killer, NK）细胞，以及以 DCs 为基础的肿瘤疫苗可激活 CSCs 特异性细胞毒性 T 淋巴细胞，从而表达高水平干扰素 γ ，并杀灭肿瘤干细胞增强破坏。体内导入肿瘤干细胞可能通过下调 Wnt 信号通路或 Akt 途径而产生抗肿瘤作用。此外，免疫负性调节因子程序性死亡因子-1（programmed death-1, PD-1）在肿瘤免疫逃逸中的作用越来越受到人们的重视。PD-1 抑制剂纳武单抗（nivolumab）及 Keytruda（pembrolizumab）用于治疗胰腺癌的 I 期临床试验（NCT02451982、NCT02309177 和 NCT02546531）正在展开。

8 展望

所有这些新的治疗手段都是为了获得更高效和更稳定的疗效。靶向治疗作为肿瘤相关研究的绝对焦点，在其他肿瘤中已经取得了可喜的成

果。然而，最近的研究显示仍没有单一的靶向药物对胰腺癌具有显著的疗效。但令人欣慰的是，相比于传统化疗，靶向药物表现出较低的毒性及最佳的耐受性。此外，免疫治疗在抗肿瘤中也可扮演一定的角色，疫苗能使机体产生特定的免疫反应，在手术或姑息治疗后继续与残留的肿瘤细胞斗争。攻克胰腺癌治疗难题的挑战之一在于，由于胰腺癌逃避肿瘤监视系统的能力比其他癌症都要强，极其复杂的基因突变及癌变机制使得难以针对单一靶向来进行治疗。高通量技术的发展使得同时筛选成千上万的候选靶分子，研究其在胰腺癌发展中起重要作用的分子间相互作用，识别新型分子并确定分子途径成为可能。笔者认为应探索作用于胰腺癌进展过程中重要通路的多个靶向药物，将不同的靶向药物结合应用，以期克服胰腺癌及其治疗策略中的诸多问题，这也将使未来胰腺癌的治疗更加个性化。（摘自《肿瘤》2016年第36卷）