

# 目 录

•综述•	1
从 2015 美国糖尿病协会《糖尿病医学诊疗标准》看降糖药物治疗新进展	1
•药物服务•	5
谁在影响华法林的抗凝效果	5
雾化吸入的给药现状与误区	6
心血管用药，男女有别	9
超说明书用药的情理	10
•合理用药•	13
这些药物会引起乳房疾病	13
八类药可增加老人跌倒风险	15
•研发前沿•	16
黄体酮或可延长乳腺癌患者的寿命	17
难治性转移性结直肠癌有了新疗法	17
世界首例 3D 打印全骶骨假体治疗骶骨恶性肿瘤术成功完成	18
鱼腥草新用——治疗肿瘤放疗并发症	19
•药物警戒•	19
2014 年药品不良反应监测报告发布	20
加拿大警告：加兰他敏的严重皮肤反应风险	21
•科室信息•	22
药剂科喜获“宣传工作优秀科室”称号	22
药剂科与北京市某部队举行篮球友谊赛	22
门、急诊药房举办上半年专业技能考核	23
药剂科组织 2015 年度职工羽毛球赛	23

## • 综述 •

# 从 2015 美国糖尿病协会《糖尿病医学诊疗标准》看降糖药物治疗新进展

陆菊明（解放军总医院内分泌科，北京 100853）

作为一种非传染性慢性疾病，糖尿病已成为一个巨大且越来越突出的全球健康问题。据国际糖尿病联盟（IDF）估计，目前全球有 3.28 亿人患有糖尿病，3.16 亿人为糖尿病前期（易患糖尿病人群）。到 2035 年，全球糖尿病患者人数可能高达 5.92 亿。不断攀升的糖尿病患病率不仅对人们生命健康带来威胁，也给社会带来沉重的经济负担。仅 2013 年全球即有约 510 万人死于糖尿病，糖尿病相关的治疗费用高达 5480 亿美元<sup>[1]</sup>。在如此严峻的形势下，糖尿病管理已成为当前公共卫生健康的核心问题。美国糖尿病协会（ADA）发布的《糖尿病医学诊疗标准》<sup>[2]</sup>，旨在为美国的医务工作者、科研人员、广大患者等提供糖尿病治疗目标、策略和疗效评估方法。该诊疗标准建立在循证医学和专家共识基础之上，且每年都会根据糖尿病领域最新的和最受关注的研究进展结果加以修改完善。2015 年新发布的诊疗标准，在 2014 版的基础上，在糖尿病筛查、降糖药物治疗、冠心病风险管理、特殊人群糖尿病管理等方面做出了大幅更新。笔者将对该版诊疗标准中降糖药物治疗的更

新内容做一简要解读。

### 1 降糖治疗路径

本版诊疗标准延续以往的阶梯式治疗路径，推荐根据 HbA1c 控制水平逐渐增加用药种类。在生活方式干预基础上，二甲双胍仍是推荐的一线治疗药物。如果患者对二甲双胍不耐受或有禁忌证，则采用磺脲类、噻唑烷二酮、DPP-4 抑制剂、SGLT2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂及胰岛素这 6 种二线降糖药物中的 1 种作为起始药物治疗。若治疗 3 个月 HbA1c 未达标，则考虑增加 1 种二线降糖药物。此外，新版诊疗标准也借鉴了美国临床内分泌医师学会（AACE）指南中根据 HbA1c 水平起始单药 / 两药治疗的方法：对 HbA1c  $\geq 9.0\%$  的患者，可考虑起始两药联合治疗；当血糖  $\geq 300\sim 350$  mg/dL（ $\geq 16.7\sim 19.4$  mmol/L）和（或）HbA1c  $\geq 10\%\sim 12\%$ ，尤其是出现症状或显著代谢异常（如酮症）时，则考虑二甲双胍联合胰岛素或 GLP-1 受体激动剂治疗。由于糖尿病患者之间存在较大的个体差异，因此在降糖药物的选择上，应遵照以患者为中心的原则，结合患者

的病程、合并症、期望寿命等个体情况，从疗效、低血糖风险、对体重的影响、不良反应、费用等多个角度对降糖药物进行综合性评估，兼顾有效性和安全性，以选择适合的个体化降糖治疗方案。DPP-4 抑制剂，GLP-1 受体激动剂及 SGLT-2 抑制剂是近年来应用于临床的新型降糖药物，具有较好的疗效和安全性，随着临床应用经验和循证证据的不断积累，在 ADA 指南中的推荐地位也不断提升，下面将对其逐一进行阐述。

## 2 新型降糖药物

### 2.1 DPP-4 抑制剂

DPP-4 抑制剂主要通过抑制 DPP-4 酶对肠促胰素，尤其是胰高糖素样肽-1(GLP-1) 的降解，提高循环中活性 GLP-1 的浓度，从而以葡萄糖依赖的方式调节胰岛素和胰高糖素分泌，达到改善血糖控制的目的<sup>[3]</sup>。临床研究<sup>[4]</sup>显示，DPP-4 抑制剂单药治疗可降低 HbA1c 0.4%~1.0%，联合治疗可降低 HbA1c 0.7%~1.2%。多个临床随机对照研究和荟萃分析显示，二甲双胍单药治疗控制不佳的 2 型糖尿病患者，加用 DPP-4 抑制剂和加用磺脲类药物的疗效相当<sup>[5]</sup>。另外，值得注意的是，DPP-4 抑制剂降糖疗效与基线 HbA1c 水平相关，基线 HbA1c 水平越高，降糖效果越显著<sup>[6]</sup>。

DPP-4 抑制剂的耐受性良好，低血糖风险低，不良反应为荨麻疹等过敏性症状。在胰腺安全性方面，目前没有证据显示该类药物增加胰腺炎或胰腺癌风险，但对于既往

有胰腺炎历史的患者，不推荐使用该类药物。在心血管安全性方面，沙格列汀的 SAVOR-TIMI53 研究、阿格列汀的 EXAMINE 研究和西格列汀的 TECOS 研究均显示，DPP-4 抑制剂用于 2 型糖尿病合并心脑血管高危因素的患者，与加用安慰剂组相比，不增加心血管事件风险<sup>[7-9]</sup>。

但关于其与心衰住院风险，目前尚存争议。与传统胰岛素促泌剂相比，DPP-4 抑制剂具有更贴合糖尿病病理机制的  $\alpha/\beta$  细胞双重调节作用：葡萄糖浓度依赖性地诱导胰腺  $\beta$  细胞分泌和合成胰岛素，抑制  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素，在有效降低血糖的同时不增加低血糖发生。此外，DPP-4 抑制剂不增加体重，不良反应较少。有鉴于此，2012 年发表的美国糖尿病学会与欧洲糖尿病研究学会 (ADA / EASD) 联合立场声明首次将 DPP4 抑制剂列入治疗路径，尤其当治疗目标为避免低血糖或体重增加时，DPP-4 抑制剂是特别推荐药物之一。2015 年诊疗标准沿用了以上推荐。对于 2 型糖尿病患者的院内血糖管理，2015 诊疗标准指出 DPP-4 抑制剂可能具有应用价值。该推荐主要基于一项评估西格列汀在 2 型糖尿病内科及手术患者中的疗效和安全性的多中心、开标、随机对照研究。该研究证明 DPP-4 抑制剂西格列汀单药或联合基础胰岛素治疗普通内科或手术的 2 型糖尿病患者安全有效，且能显著减少日均胰岛素剂量<sup>[10]</sup>。

### 2.2 GLP-1 受体激动剂

GLP-1 受体激动剂是一类可以与 GLP-1 受体结合,产生各种 GLP-1 受体激动后效应的多肽。其结构经过修饰,不易被 DPP-4 酶剪切失活,在体内有更长的半衰期。由于其浓度往往高于 GLP-1 生理浓度, GLP-1 受体激动剂不仅具有葡萄糖依赖性调节胰岛素和胰高糖素分泌的作用,还可以延缓胃排空,降低食欲增加饱腹感,从而降低体重。此外,在实验研究中发现具有抑制  $\beta$  细胞凋亡,改善糖尿病患者  $\beta$  细胞功能;提高外周肌肉对胰岛素的敏感性;保护和改善心脏功能等多种作用。与传统降糖药物相比, GLP-1 受体激动剂对糖尿病患者的病机干预更为全面。

在 1 项共纳入 39 项 RCT 研究 17 860 例 T2DM 患者的 Meta 分析中,比较不同治疗药物联合二甲双胍治疗 HbA1c、低血糖和体重影响。分析结果显示, GLP-1 受体激动剂与胰岛素降糖疗效相当,且低血糖风险更低,能显著减轻患者体重<sup>[11]</sup>。另一项纳入 7 项研究<sup>[12]</sup>荟萃分析显示, GLP-1 受体激动剂相比其他降糖药物,达到 HbA1c < 7.0% 且无低血糖和体重增加的患者比例更高。CONFIDENCE 研究评估了艾塞那肽、胰岛素和吡格列酮治疗新诊断患者的降糖疗效,结果<sup>[13]</sup>显示,艾塞那肽可降低 HbA1c 1.8%,与胰岛素相当(HbA1c 1.7%),显著优于吡格列酮(HbA1c 1.5%,  $P < 0.001$ )。在降糖作用之外,艾塞那肽还可以改善  $\beta$  细胞功能,降低甘油三酯、血压水

平。同时研究显示, GLP-1 受体激动剂具有舒张血管、改善内皮功能、减轻炎症反应的作用,对中枢神经系统具有的潜在保护作用也引起广泛关注和研究。GLP-1 受体激动剂常见的副作用为胃肠道症状(如恶心、呕吐等),主要见于初始治疗时,症状可随治疗时间延长逐渐减轻。心血管安全性方面,在 2015 年 ADA 会议上公布的 ELIXA 研究达到了非劣效终点,证明对于合并急性心血管事件高危风险的 2 型糖尿病成人患者,与对照组相比,利司那肽不增加心血管事件风险<sup>[14]</sup>。在胰腺安全性方面,目前没有证据显示该类药物增加胰腺炎或胰腺癌风险,但对于既往有胰腺炎历史的患者,不推荐使用该类药物。对于有甲状腺髓样癌(MTC)既往史或家族史患者以及 2 型多发性内分泌肿瘤综合征患者(MEN 2)不得使用利拉鲁肽。2015 诊疗标准建议,“如果最大耐受剂量的口服单药治疗 3 个月不能达到或维持 HbA1c 目标,可加用第 2 种口服药物、GLP-1 受体激动剂或基础胰岛素;胰岛素治疗 3 个月后,空腹血糖达标但 HbA1c 仍高于正常,应调整胰岛素方案,加用 GLP-1 受体激动剂或餐时胰岛素。”对于 2 型糖尿病患者的院内血糖管理,2015 诊疗标准参考了一项在 40 例年龄  $\geq 18$  岁,血糖水平为 140~400 mg/dL 的心脏重症监护室(CICU)患者中评估静脉注射艾塞那肽控制血糖的可行性、疗效及安全性的前瞻性、单中心、开放式、非随机化研究。该研究证实,静脉

注射艾塞那肽降低 CICU 患者血糖水平安全有效、耐受性好<sup>[15]</sup>。因此, GLP-1 受体激动剂对于 2 型糖尿病患者的院内血糖管理具有一定的价值。

2.3 钠 - 葡萄糖协同转运体 -2 (SGLT-2) 抑制剂健康人体肾脏每天滤过 160~180 g 的葡萄糖, 而滤过的葡萄糖几乎全部在近端肾小管被重吸收。SGLT-2 抑制剂主要通过抑制近端肾小管 SGLT-2 对葡萄糖的重吸收, 降低肾糖阈, 增加尿糖排出, 从而降低血糖。由于 SGLT-2 抑制剂的降糖作用不依赖于胰岛素, 其疗效不受 β 细胞功能或胰岛素抵抗影响, 可被应用于 2 型糖尿病的任何阶段, 甚至在 β 细胞胰岛素分泌功能严重衰退之后。因此, 2015 诊疗标准首次将 SGLT-2 抑制剂列入二线治疗药物之一, 并指出 SGLT-2 抑制剂可降低 HbA1c 3 种新型降糖药物特征见表 1。

0.5%~1.0%, 在与磺脲类等口服降糖药的头对头随机对照研究中, SGLT-2 抑制剂显示出相似的 HbA1c 降低效力, 且低血糖风险较低<sup>[16]</sup>。但由于该类药物的作用机制依赖于肾小球滤过率, 其疗效在 eGFR < 45~60 mL · min<sup>-1</sup> · 1.73m<sup>-2</sup> 的患者中下降, 因此不推荐用于此类人群。除降低血糖、改善糖毒性外, SGLT-2 抑制剂还可减轻体重、降低血压、降低血尿酸水平和白蛋白尿。治疗 6~12 个月可减轻体重约 2 kg, 降低收缩 / 舒张压约 2~4/1~2 mmHg<sup>[16]</sup>。SGLT-2 抑制剂的主要不良反应为泌尿、生殖道感染, 女性高于男性。但感染多为轻、中度, 经标准治疗可治愈。此外, 由于 SGLT-2 抑制剂可致渗透性利尿, 对于老年人、应用利尿剂的患者应谨慎, 以避免血容量下降相关的不良反应。

表 1 3 种新型降糖药物特征比较

项目	DPP-4 抑制剂	GLP-1 受体激动剂	SGLT-2 抑制剂
药物名称	西格列汀 \ 沙格列汀 \ 维格列汀 1)阿格列汀 \ 利格列汀	艾塞那肽 / 艾塞那肽周制剂 / 利拉鲁肽 / 阿必鲁肽 / 利司那肽 / 度拉糖肽	卡格列净 / 达格列净 / 艾格列净
作用机制	抑制 DPP-4 酶活性, 增加肠促胰素 (GLP-1, GIP) 浓度	激动 GLP-1 受体	抑制近端肾小管 SGLT-2
主要生理作用	↑ 胰岛素分泌 (葡萄糖依赖性); ↓ 胰高糖素分泌 (葡萄糖依赖性)	↑ 胰岛素分泌 (葡萄糖依赖性); ↓ 胰高糖素分泌 (葡萄糖依赖性); ↓ 胃排空; ↑ 饱腹感	抑制肾脏葡萄糖重吸收, 增加尿糖
优点	低血糖少见; 耐受性好	低血糖少见; ↓ 餐后血糖波动; ↓ 心血管危险因素	低血糖少见; ↓ 体重; ↓ 血压; 可在 2 型糖尿病任何阶段应用
缺点	荨麻疹等皮肤症状; ? 急性胰腺炎; ? 心衰住院风险	胃肠道副作用 (恶心 / 呕吐 / 腹泻); ? 急性胰腺炎; 动物模型显示甲状腺髓样癌风险; 需注射; 使用需经过培训	生殖系统感染; 泌尿系统感染; 血容量下降 / 低血压 / 头晕; LDL-c

### 3 小结

随着对糖尿病病理机制了解的深入和糖尿病治疗循证证据的积累，“以患者为中心”的糖尿病管理理念已深入人心。笔者介绍的 3 类新型降糖药物（DPP-4 抑制剂，GLP-1 受体激动剂和 SGLT-2 抑制剂）都

兼顾了降糖有效性和安全性，且具有降糖以外的多种获益，因此在诊疗标准中的地位不断提升。虽然关于这些药物尚有一些争议有待更多数据揭示，但相信这些新型降糖药物能为糖尿病管理的优化带来新的选择。

## • 药物服务 •

### 谁在影响华法林的抗凝效果

#### 遗传因素

华法林的疗效与个人基因有一定的相关性，目前人们发现，华法林主要受维生素 K 环氧化物还原酶和细胞色素酶 P450 的影响，必要时用药者可通过检测这些基因多态性帮助选择剂量。

#### 药物因素

药效的协同或相加作用易使华法林过量，从而可能导致出血危险增大。与华法林合用能增强抗凝作用的药物：阿司匹林、吲哚美辛、乙酰氨基酚、保泰松、前列环素、氯吡格雷、磺胺甲噁唑、丙磺舒、异烟肼、甲硝唑、西咪替丁等、各类广谱抗菌药（如红霉素、克拉霉素等）、奎尼丁、甲状腺素、苯乙双胍、氯丙嗪、苯海拉明、丙硫氧嘧啶等。

药物的拮抗作用易致华法林剂量不足，从而可能导致血栓栓塞发生。与华法林合用能减弱其抗凝作用的药物：制酸药（铝碳酸镁片、泮托拉唑等）、轻泻药（如乳果糖或山梨醇）、灰黄霉素、利福平、格鲁米特、维生素 K、口服避孕药和雌激素等。

#### 食物因素

**能增强华法林抗凝作用的食物：**丹参、当归根、茴香、黄连、芹菜、甘草、茴香、洋葱等抗血小板活性物质的中草药和食物；大蒜、姜等可以抑制血小板的聚集，与华法林合用可增加出血的危险；菠萝、丁香、洋葱和郁金香等，也可使华法林作用增强，具有潜在出血风险；芒果汁可使国际标准化比值（INR）升高，可能与其富含维生素有关。

**能降低华法林抗凝作用的食物：**人参可能诱导肝脏 CYP 酶系统而增加华法林代谢；同服低糖类、高蛋白食物会降低华法林的抗凝效果；豆奶可使华法林的抗凝作用降低，可能是大豆中的大豆异黄酮会改变华法林的吸收、代谢和排泄；花茎甘蓝、动物肝脏、蛋黄、鱼肝油、胡萝卜、枸杞等这些食物均可以明显降低华法林的抗凝作用；此外，维生素 K 是华法林的拮抗剂，可使华法林抗凝作用降低，所以服用华法林时尤其要注意饮食中维生素 K 的含量。如菠菜富含维生素 K；纳豆中含有的纳豆杆菌可以在肠道中产生大量维生素 K；绿茶中也含有一定量的维生素 K，建议患者以每日定量饮茶、选择同一品牌、不改变泡茶方式为妥。

疾病因素

某些疾病状态对华法林的药效也有一定的影响。如腹泻可能引起肠道菌群失调，减少对维生素 K 的吸收，需要减少华法林的剂量；肝功能受损时，会影响华法林的代谢，也需要减少华法林剂量；甲状腺功能减退者，需要增加华法林的剂量；甲状腺功能亢进患者则相反，需要减少华法林剂量。

## 雾化吸入的给药现状与误区

### 一、概述

雾化吸入治疗是将药物或水经吸入装置分散成悬浮于气体中的雾粒或微粒，通过吸入的方式沉积于呼吸道和（或）肺部，从而达到呼吸道局部治疗的作用。通过雾化吸入给药，可以达到缓解支气管痉挛、稀化痰液、防治呼吸道感染的作用。在许多呼吸系统疾病，如慢性阻塞性肺疾病（COPD）、支气管哮喘等中，均可以使用雾化吸入治疗。由于雾化吸入具有药物起效快、用药量少、局部药物浓度高而全身不良反应少等优点，在呼吸系统疾病治疗中，雾化吸入已成为重要的辅助治疗措施。

### 二、现状

在临床上，根据不同疾病、不同的治疗目的，可选用不同的药物进行雾化吸入。目前常用的可供吸入的药物有以下几种。

#### 1 支气管扩张剂

支气管扩张剂主要用于解除支气管痉挛，常用药物有：抗胆碱能药物：常用药物为异丙托溴胺，水溶液浓度为 0.025%。成人每次 2ml，儿童每次 0.4~1ml，加入等量生理盐水雾化吸入，也可直接原液吸入，每日 2~3 次。吸入剂量的 10%~30%沉积在肺内，胃肠

道黏膜吸收量少，对呼吸道平滑肌具有较高的选择性。吸入后 10~30 分钟起效，1~2 小时作用达高峰，1 次吸入后作用可维持 6~8 小时。其主要用于 COPD 急性发作以及支气管哮喘急性发作时的治疗。该药物的不良反应极小，但也有吸入后引起急性尿潴留的报道。因此，对于前列腺肥大、青光眼病人以及妊娠及哺乳期妇女慎用。

**β<sub>2</sub> 受体激动剂：**目前临床上常用的药物有沙丁胺醇。其水溶液浓度为 0.05%，雾化后形成直径 2~4 μm 的气溶胶颗粒，经吸入给药 10%~20%可达下呼吸道。常规使用剂量为 2 ml 药物加等量生理盐水雾化吸入。吸入后 5 分钟即可起效，15 分钟可达高峰，药效可维持 4~6 小时。其主要用于重症支气管哮喘发作以及 COPD 有明显支气管痉挛的病人。由于此类药物对心脏和骨骼肌的 β 受体也有部分激动作用，所以部分病人吸入后会出现心悸和骨骼肌震颤。有器质性心脏病、高血压、甲亢的病人应慎用此类药物。

## 2 糖皮质激素

常用药物有布地奈德，具有局部高效和全身安全的特点。药物浓度为 1 mg/2ml，每次使用 2ml，每日 2~3 次。经气雾给出的药量中约 10%沉积在肺部，成人分布容积约 300L，儿童为 3.1~4.8L/kg，显示其具较高的组织亲和力，可发挥强有力的局部抗炎作用，小剂量就能起到治疗作用。雾化吸入布地奈德起效迅速，10~30 分钟即可发挥气道抗炎作用，适用于重症支气管哮喘急性发作的治疗，尤其适用于儿童哮喘病人。如果与抗胆碱能药物及（或）β<sub>2</sub> 受体激动剂联合雾化吸入，治疗效果更佳。应当注意的是，医师要叮嘱病人在雾化吸入后彻底漱口，以防止出现口腔、咽峡部黏膜念珠菌感染。

## 3 黏液溶解剂

α-糜蛋白酶虽能降低痰液黏稠度，使痰液稀释易排出，但长期雾化吸入会导致气道上皮鳞状化生，并偶可致过敏反应，目前已很少应用。盐酸氨溴索可调节呼吸道上皮浆液与黏液的分泌；刺激肺泡 II 型上皮细胞合成与分泌肺泡表面活性物质，维持肺泡的稳定；增加呼吸道上皮纤毛的摆动，使痰液易于咳出。其溶液浓度为 15mg/ml。成人每次 2~4ml，每日 2~3 次雾化吸入。

## 4 抗生素

有研究表明，雾化吸入抗生素对呼吸系统感染有一定的治疗作用。间歇或短期预防性吸入抗生素可以有效降低上呼吸道革兰阴性菌的菌落形成率。目前，临床上将抗生素的雾化吸入，主要用于治疗重症病人合并革兰阴性菌感染的医院获得性肺炎。需要注意的是覆盖在呼吸道上皮的表层液体为等渗液，pH 值为中性。吸入抗生素的渗透压过高或 pH 值过低会引起咳嗽，甚至导致气道痉挛。硫酸妥布霉素和头孢他啶的 pH 值适于吸入给药，吸入的抗

生素应溶于生理盐水中，浓度为 100mg/ml。

## 5 联合用药

为了增强雾化吸入的效果，或缩短雾化吸入的时间，医师会把多种药物溶液或混悬液混合后让患者同时吸入。如抗胆碱能药物与  $\beta_2$  受体激动剂联合应用具有协同作用，扩张支气管的作用更强，具有起效迅速，作用持久的特点。临床可以使用上述 2 种药物各 2ml 进行雾化吸入。但将液体混合吸入时一定要注意各种药物的物理和化学特性及其相容性，是否存在配伍禁忌等。一般来说，异丙托溴铵、沙丁胺醇、氨溴索、妥布霉素可以配伍。布地奈德可以与特布他林、沙丁胺醇、色甘酸钠、异丙托溴铵、非诺特罗、乙酰半胱氨酸配伍，但不推荐将异丙托溴铵与色甘酸钠配伍使用，因为两者混合后可生成类似于油质、非晶体的配合物而出现沉淀。妥布霉素不能与布地奈德和色甘酸钠配伍。

## 三、误区

在临床上，经常见到将一些静脉用药如糖皮质激素、氨茶碱、庆大霉素等作为雾化吸入的药物使用，是不可取的。

### 1 糖皮质激素

糖皮质激素的注射剂型如地塞米松、氢化可的松等经呼吸道局部雾化吸入时，产生的雾化颗粒较大，达不到  $3\sim 5\ \mu\text{m}$  的有效颗粒，因而药物只能沉积在大气道。由于其结构中无亲脂性基团，因而与糖皮质激素受体的亲和力较低，局部抗炎作用弱。其水溶性较大，与气道黏膜组织结合较少，肺内沉积率低，很难产生疗效。

### 2 茶碱

茶碱虽然可以扩张支气管，但对气道上皮有刺激作用，故临床上不主张用于雾化吸入治疗。

### 3 庆大霉素

庆大霉素由于其分子中含多个羟基和碱性基团，属碱性、水溶性抗生素，在碱性环境中呈非解离状态，作用效果好。而脓痰的酸性和厌氧环境常影响氨基糖苷类的抗菌活性，故此类药物用于雾化吸入有一定局限性。有动物试验表明，庆大霉素既会对气道黏膜产生刺激作用，从而引发炎症反应，气道内炎症细胞及介质聚集，继发性自由基损害等；又会对气道黏膜产生毒性，使气管黏膜上皮表面黏液纤毛清除功能受损。另外，有研究者发现，使用生理盐水 1ml 加庆大霉素 4 万单位，每日 2 次雾化吸入，在第 7 天时可导致巨噬细胞的吞噬功能下降，削弱了肺部清除病原体的能力。在临床使用雾化吸入治疗时，医务人员除了要注意选择药物及其配制等因素以外，还应该注意根据患者的情况及时调整雾化吸入药物的配

伍，以达到雾化吸入的最佳效果。

## 心血管用药，男女有别

近日，欧洲心脏病学会（ESC）药理学和药物治疗工作组在 American College of Cardiology 上发布了心血管药物性别差异的立场文件。本文对该立场文件做了 10 点总结。

1. 女性在临床试验中的代表人数不足，心血管药物试验中女性约占 1/3。由于身体组成、血浆蛋白结合、代谢酶和排泄特征之间存在性别差异，药物的药代动力学存在性别相关的差异。女性的体脂通常更高，从而使亲脂性药物起效更快，且作用时间更长。

外源性性激素与血清结合球蛋白水平的升高可以影响与球蛋白结合的药物（如华法林）的疗效。女性肝脏药物清除水平更低，这会影响许多不同类型的心血管药物。当根据体重校正时，肾脏排泄的性别相关差异通常会变得正常。尽管药代动力学存在着上述差异，但许多药物都缺乏对潜在的性别差异进行深入研究。

2. 阿司匹林可用于心血管事件的一级预防和二级预防。阿司匹林对女性和男性血小板反应性的降幅相似，但阿司匹林用于一级预防时似乎并不能降低女性心肌梗死的风险。小剂量阿司匹林似乎可以降低卒中风险。在二级预防中，女性和男性的获益似乎相似，与出血相关的风险也相似。

3. 在 DIG 研究中，与男性相比，地高辛与女性死亡和心衰恶化的风险升高有关，推测与药物过量有关。然而，地高辛的药代动力学研究并未观察到性别差异。

4. 由于清除率和分布容积更低，女性中美托洛尔和普萘洛尔的血浆水平更高。因此，与男性相比，女性出现运动相关心率和收缩压的降幅更大。口服避孕药有可能影响美托洛尔的效果。有许多研究显示，应激导致的心绞痛、高血压和心力衰竭的治疗效果均存在性别差异，但一项 Meta 分析显示，女性和男性心力衰竭和心肌梗死后的生存获益相似。

5. 由于潜在的致畸作用，不推荐有育龄女性使用血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂。如果绝经前女性需要使用这类药物的话，强烈推荐与患者进行详细的讨论并制定具体的避孕计划。到目前为止，ACE 抑制剂、血管紧张素受体阻滞剂或阿吉利伦在降压治疗中未明确观察到已知的药代动力学的性别差异。

一项 Meta 分析显示，ACE 抑制剂在心力衰竭中对女性和男性的效果相似。EPHESUS 试验显示，女性使用依普利酮在死亡率方面的获益高于男性。RALES 试验中未观察到螺内酯

有性别差异。

6. 二级预防试验显示，他汀类药物对男性和女性的益处相似，女性的血浆浓度通常高于男性。鉴于女性 CYP3A4 的浓度更高且对亲脂性他汀（洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀和匹伐他汀）的代谢能力更强，这些药物通常不需要剂量调整。女性药物不良反应的总体风险高于男性。

7. 女性使用钙通道阻滞剂非常普遍，维拉帕米、硝苯地平和氨氯地平的药代动力学存在性别差异，女性对维拉帕米和氨氯地平的清除高于男性。研究观察到氨氯地平的降压作用更强，大部分使用钙通道阻滞剂的高血压试验未发现在患者转归方面有性别差异。

8. 一项 Meta 分析显示，男性使用糖蛋白 IIb/IIIa 在非 ST 段抬高型事件方面的获益大于女性，这主要是由于男性和女性的风险组成不同。女性和男性接受溶栓治疗的获益相似，但女性出血性卒中的发生率更高。华法林剂量调整与性别有非常大的关系，达到有治疗作用国际标准化比率（INR）时，女性的需要记录低于男性。

外源性性激素可通过蛋白结合影响剂量。尽管缺少新型抗凝药性别差异的证据，但这类药物的试验中并未观察到安全性方面有显著的性别差异。

9. 部分心血管药物对不良事件的影响存在性别差异。此外，女性更容易出现严重的不良事件。女性使用利尿剂和其它的心血管药物更容易出现药物诱导的尖端扭转型室性心动过速和皮肤病。女性出现出血性并发症更常见。

10. 临床医生应警惕心血管药物药代动力学的性别差异。进行药代动力学研究，进一步明确心血管药物治疗的性别差异。

## 超说明书用药的情理

王岳 医药经济报

在临床实践工作中，经常会遇到患者因病情需要必须使用某种药品，但该药品说明书中却没有相应适应证的情况，这就涉及药品注册外用法，即超说明书用药。例如，用于治疗哮喘的沙丁胺醇由于可以缓解子宫平滑肌的收缩，被用于治疗习惯性流产；以二甲双胍为代表的胰岛素增敏剂在治疗糖尿病的同时，被应用于治疗多囊卵巢综合征等。目前，我国尚未对超说明书用药进行立法。

超说明书用药无法回避

按照 1992 年美国医院药师协会(ASHP)所给出的定义：药品注册外用法是指药品适应证、给药方法或剂量在美国药品监督管理部门批准的药品说明书之外的用法。

目前，超说明书用药现象无论是在国外还是在国内都非常普遍。据报道，国外成年患者的药品注册外用法比例约为 7.5%~40%，我国成年患者的药品注册外用法比例则为 15%~40%，而儿科住院患者普遍高于成年患者，该比例更高达 50%~90%。25%的抗癌药物属于超说明书用药，56%的癌症患者都至少有一种未注册用法的药品。国外一项对 160 种常见药品超说明书使用的大样本分析调查显示，21%的处方存在超药品说明书使用情况；在 4.23 亿张处方中，有 8900 万张属于超说明书用药。

长期以来，超说明书用药倍受世界医药学界的关注，不仅是因为药品注册外用法在医疗实践中是一种非常普遍的现象，更是因为其与患者权益、医疗安全、法律法规、医学伦理学等多个方面息息相关、密切相连。事实上，超说明书用药是医师和药师每天都必须面对、无法回避的一个实际问题，对于医学与药学的进步和发展更是起着双刃剑的作用。

#### 超说明书用药常见类型

##### 适应证外用药

例如，左卡尼汀又名左旋肉碱，是一种广泛存在于机体组织内的特殊氨基酸，为脂肪酸代谢所需。其药品说明书明确载明：适用于慢性肾衰长期血透病人因继发性肉碱缺乏产生的一系列并发症，临床表现如心肌病、骨骼疾病、心律失常、高脂血症，以及低血压和透析中肌痉挛等。然而，临床过程中，由于发现左卡尼汀口服液可通过提高睾丸功能而促进精子生长，该药目前被超注册外应用于辅助治疗男性性功能低下和不育症。

##### 给药途径外用药

按照药品说明书，地塞米松磷酸钠的给药途径是：静脉注射、静脉滴注、肌肉注射、鞘内注射、关节腔内注射；硫酸庆大霉素的给药途径是：肌肉注射、静脉注射、鞘内及脑室内给药。然而，上述两种药却被通过联合外用的途径用于治疗湿疹和足癣。而硫酸庆大霉素更是被以口服的方式广泛用于治疗腹痛。

##### 剂量和给药方案外用药

按照左氧氟沙星注射液药品说明书的用法用量：成人每日 0.4g，分 2 次静滴。重度感染患者及病原菌对本品的敏感性较差者(如绿脓杆菌)，每日最大剂量可增至 0.6g，分 2 次静滴。然而，国内外试验证实，目前左氧氟沙星注射液的临床实际用药的用法用量多为一日给药一次。超说明书用药的价值临床医学是一门实践科学，疗效是检验医学的唯一标准。在实现疗效的过程中，随着医学、药学科的发展，超适应证用药会不断增多，在实际临床使

用中,药品的说明书往往更新较慢,其适应证和用法往往滞后于临床治疗的进展和科学文献,仅代表一般常规的学术状态,这就使得超说明书用药现象的出现不可避免。严格来说,并不存在一种药品只治疗一种病症的对应性,相反,任何一种药品在理论上都存在治疗多种病症的可能,药品的超适应证使用是临床实践必要的探索行为。

超说明书用药目前在医学界、药学界和法律界一直没有达成共识。合理的注册外用药是符合患者利益的,如果仅以药品说明书为准判断是否存在医疗过失或不当,将大大影响患者治疗、打乱目前的医疗秩序,并且阻碍医学和药学的长远发展。

超说明书用药与不正确用药、违法用药等概念有着本质的区别。超说明书用药通常是经过广泛研究,已有大量文献报道的用法,存有循证医药学证据。《赫尔辛基宣言》提到:若医师认为新的治疗方法能够治愈疾病、恢复健康或缓解痛苦,那么医师有权使用新的治疗方法。可见,从循证医学角度严格正确地选择药品注册外用法,也是临床治疗的一种合理、有效的手段。

#### 美国管理情况

1992 年,美国医院药师协会(ASHP)针对超说明书用药发表声明。文中指出,在很多情况下,超说明书用药代表患者最需要的治疗信息,如果认为超说明书用药是“试验性的用法”,必将限制患者治疗的权利。

在美国,有关超说明书用药的权威参考资料主要有以下 3 种:

1 《美国药典:药品信息》(《US Pharmacopoeia: Drug Information》)每年更新,书中已接受的用法“accepted uses”既包括药品注册说明书用法,也包括药品注册外用法

2 《美国医学会:药品评价》(《American Medical Association: Drug Evaluations》)

每年更新一次,覆盖了药品在目前医疗行业中的各种用法,包括药品注册外用法,其序言中写道“FDA 批准的适应证往往滞后于文献、医疗实践”

3 《美国医院处方集服务:药品信息》(《American Hospital Formulary Service: Drug Information》)美国药典委员会顾问小组根据目前的文献资料、临床实践中的用法及合理用药等,将药品注册外用法列为“已接受的用法”。“不可接受的用法”包括:不合适的用法、未被验证的用法和过时的用法等。

#### 我国用药规制

我国尚未对药品注册外用法进行立法。在笔者看来,这并不利于对药物治疗行为的规范化管理以及合理用药行为的准确界定,也不利于医疗、保险等相关政策的施行,还会引发相关医疗风险和伦理学问题。

我国《处方管理办法》限定的处方依据是：1.药品说明书；2.诊疗规范，包括国家(或专业学/协会)发布的治疗指南和技术性规范。因而超说明书用药包括两种情形：一是被纳入诊疗规范的；二是未纳入诊疗规范的。第二种情况是当前立法、监管的盲点，也是很多医疗纠纷产生的主要原因，应当尽量避免。

2010 年 3 月，广东省药学会印发了《药品未注册用法专家共识》，首次对药品未注册用法进行了定义，提出超说明书用药应具备的条件：(1)在影响患者生活质量或危及生命的情况下，无合理的可替代药品；(2)用药目的不是试验研究；(3)有合理的医学实践证据；(4)经医院药事管理与药物治疗学委员会及伦理委员会批准；(5)保护患者的知情权。

2014 年 11 月，广东省药学会印发《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》，就超说明书用药管理流程达成共识。今年 4 月，广东省药学会发布并更新了《超药品说明书用药目录(2015 年版)》，涉及风湿免疫科、妇产科等多个科室的用药。

## •合理用药•

### 这些药物会引起乳房疾病

来源：中国药事

利福平

一位 30 岁的男性患者，因患浸润型肺结核，服用异烟肼 400 毫克，利福平 450 毫克，乙胺丁醇 750 毫克，每天一次，2 个月后发现双侧乳房增大胀痛，结节，先停用异烟肼，继续用利福平、乙胺丁醇治疗，4 个月后乳房胀痛加重；后停用利福平，改异烟肼、乙胺丁醇治疗，半月后乳房胀痛减轻，6 个月后胀痛、结节消失。

异烟肼

据报道，8 位男性患者因肺结核服用异烟肼 3~8 个月不等，出现乳腺增生，所有病人停药异烟肼后肿大逐渐消退，其中最短的 1 位患者乳腺增生时间为 1 个多月，最长的 1 位 6 个多月，大多患者乳腺增生持续的时间为 3 个月左右。

地高辛

一位男患者因急性前壁心肌梗死入院，血尿便常规、肝肾功能、血浆蛋白均正常。抢救脱险后，服用地高辛 0.125 毫克/天，维持治疗，未用利尿剂及降压药。40 天后出现双侧乳

房胀痛，50 天后发现乳晕着色加深，触痛，无分泌物。随心脏功能恢复停用地高辛，半个月后上述症状消失。

#### 卡托普利

一位因陈旧性下前间壁心肌梗死患者，心功Ⅱ级，服用卡托普利 25 毫克，每天 4 次，1 周后气短症状减轻，2 周后气短症状消失。1 个月后患者自觉乳房胀痛并出现阳痿，停用卡托普利未用雄性激素，1 个月后乳房胀痛及硬结消失，阳痿症状消失。

#### 培哚普利

一位非梗阻性肥厚型心肌病史 3 年的病人，经限盐、强心利尿治疗，心衰未纠正，遂加用培哚普利 2 毫克，每天 2 次，6 周后心衰纠正，但出现双侧乳胀痛、压痛。停用培哚普利，4 周后硬结消失。

#### 雷尼替丁

一位老年男病人因上腹疼痛，反酸，给予雷尼替丁胶囊 0.15 克，每天两次，服用后第 5 天出现左侧乳腺增生，局部不红，触痛明显。停药雷尼替丁观察，第 2 天患者自觉疼痛减轻，仍可触及肿块，2 周后肿块减小。

#### 奥美拉唑

某十二指肠球部溃疡病人，服用奥美拉唑 20 毫克/天，4 周后临床症状消失。但在治疗期间，右侧乳腺增生，胃镜见溃疡面愈合，遂停药该药，未作其他处理，10 天后乳房肿大消失。

#### 吗丁啉

一浅表性胃炎病人服用吗丁啉片，1 片/天，每天 3 次，服后效果良好，症状解除，但常复发，故长期服用吗丁啉，不规则。18 个月后，发现乳房有些增大，伴有胀痛。停药吗丁啉片，3 个月后乳房不再增大，胀痛感基本消失。

#### 维酶素

一位慢性浅表性胃炎女患者用维酶素 6 片/次，每天 3 次，服药 7 天，发现乳房隆起疼痛并有乳汁泌出，伴乏力，血尿常规及肝肾功能正常。停药维酶素，患者 2 天后乳房胀痛缓解，4 天后肿胀消失，泌乳停止，恢复至正常形态。

#### 长效避孕药

一个 1 岁 8 个月男孩，因误服长效避孕药（复方 18 甲长效口服避孕药）8 片，约半月后乳房增大隆起似青春少女的乳房，外生殖器无明显变化。又经 1 个半月，乳房开始逐渐缩小变平。

### 力排肺疾

4-吡啶甲酰肼-4-氨基水杨酸盐 4-吡啶甲酰肼-4-氨基水杨酸盐（力排肺疾）是瑞士吉士德大药厂生产的抗结核药。一位 8 岁女孩因患肺门结核，口服力排肺疾，1 片/天，每天 3 次，服用 14 天后干咳完全消失。但在服药 45 天后，发现右侧乳房肿大，触及疼痛。医嘱继续服药观察，禁止用手挤压，随诊。65 天后右侧乳房逐渐缩小，1 月后症状完全消失。

### 甘草甜素

一位女孩因纳差、乏力就医，服用复合维生素 B1，每天 3 次。甘草甜素片 75 毫克，每天 2 次。3 个月后发现乳房肿胀触及疼痛，其母否认服用其他药物、营养品，随即停药。1 月后，患儿两乳乳腺恢复正常。

虽然只是个别患者出现症状，但对那些患有乳腺增生及合并其他疾病的患者联合用药时，应参考以上个案报道，调整用药，使药物治疗更加科学合理。

## 八类药可增加老人跌倒风险

来源：广州日报

### 第一类：降血压药物

代表药物有美托洛尔、特拉唑嗪、苯磺酸氨氯地平等。在服降压药时，最常发生的是眩晕、晕厥和短暂意识丧失等中枢神经系统症状，从而导致跌倒的发生率增高。梅清华解释，主要因为降压药产生人体血流动力学的改变，导致体位性低血压。

### 第二类：降血糖药物

代表药物有二甲双胍、格列本脲、格列吡嗪等。降糖药可不同程度地影响意识、精神、视觉、平衡等，且有导致低血糖的可能，使服药者跌倒风险增加。

### 第三类：抗精神病药物

代表药物有氯氮平、奋乃静等。这类药物长期使用时，易导致共济失调，主要引起头晕、反应迟缓、眩晕和体位性低血压等不良反应，是引起跌倒的重要危险之一。

### 第四类：抗抑郁症药

代表药物有氟哌噻吨美利曲辛片、文拉法辛、阿米替林等。这类药物阻断  $\alpha$  受体和增加 5-羟色胺而影响血压和睡眠，阻断 M 受体引起视力模糊、睡意、震颤、头昏眼花、体位性

低血压、意识混乱，也被认为是服药者跌倒的重要危险因素。

#### 第五类：抗癫痫药物

代表药物有苯妥英钠、苯巴比妥、苯二氮卓类药物(地西泮、硝西泮)、丙戊酸钠、卡马西平等。该类药物能抑制病灶区神经元的异常放电或遏制异常放电向正常组织扩散，同时易发生眩晕、视力模糊、共济失调等不良反应，影响平衡功能和步态，导致跌倒。

#### 第六类：利尿药物

代表药物有氢氯噻嗪、呋塞米等。这类药物在起利尿作用的同时，患者可因机体短时间内丢失大量体液和电解质，出现嗜睡、乏力、头昏、站立行走不稳而跌倒。

#### 第七类：止痛药

代表药品为阿片类药物。止痛药可降低警觉或抑制中枢神经系统，导致跌倒。同时止痛药除镇静外，也有肌肉松弛的副作用，让服药者肌肉反应动作缓慢。老人服药后，尤其容易出现昏沉、神经运动功能减低，当下床、上厕所时，步态不稳再加上环境湿滑、大动作转换，更易发生跌倒。

#### 第八类：氨基糖苷类抗菌药

代表药物有阿米卡星等。这类药品可干扰前庭正常功能，增加跌倒的风险。

老人跌倒风险最高首先是老人身体原因。他们的机体系统功能衰退，体内代偿机制减弱，使得服药后，某些药物成分在体内停留的时间相对延长，药物的血浆浓度相对升高，药物作用增强或作用时间延长，易发生蓄积和药物不良反应。其次，老人多病共存几率增加，用药品种多、数量多；老人记性差，服药不规律，漏服、多服情况经常发生。

跌倒的发生与药物剂量有关，如服用高剂量中枢神经药物会增加跌倒风险。由于老年人药物代谢和排泄降低，对药物的敏感性改变，因而易发生药物不良反应，增加跌倒事件的发生率，“尤其在首次治疗、药物加量时最为显著”。

跌倒的发生也与用药时间有关，比如作用于中枢神经的药物一般在服药后 0.5 小时内迅速起效，其作用的特点可影响人体的稳定能力，如在效应发作后患者起床或上厕所时可能会跌倒。有研究显示，发生在口服药物后 0.5~1 小时内的跌倒发生率，比<0.5 小时、>1 小时的发生率高，因此应重点预防发生在服药后 0.5~1 小时内的跌倒事件。

## •研发前沿•

## 黄体酮或可延长乳腺癌患者的寿命

（来源：中国医药报）

一项新的研究发现，一种低价又安全的药黄体酮，可能有助于女性乳腺癌患者延长寿命，约有半数病患可受益。

发表在最近出版的《自然》科学杂志上的这项研究称，该研究仍处在初步阶段，但目前结果表明，黄体酮也许用来减缓部分乳腺癌肿瘤生长。

进行这项研究的英国和澳洲研究人员表示，该项研究发现“意义重大”，他们计划展开 II 期、III 期临床试验。英国癌症研究协会也指出，这项研究非常重要，可能有半数女性受益。

该研究结果显示，黄体酮受体和雌激素受体之间具有密切关系，且前者可抑制后者的作用。雌二醇受体阻断剂“他莫昔芬”是目前治疗乳腺癌的药物之一。与单用“他莫昔芬”治疗相比，黄体酮与他莫昔芬联合治疗时，乳腺癌细胞的生长速度减少了一半。

参与该项研究的剑桥大学教授卡洛斯·卡达斯说：“看来肿瘤的生长获得了较好的控制，如果真是这样我们就可以治愈更多的早期乳腺癌，而对无法治愈的晚期患者也许能延长控制病情的时间。但要证明这点，仍需要进一步试验。”

研究人员指出，约有 75% 的乳腺癌患者属于雌激素受体阳性，而这类患者中又有 75% 同时为黄体酮受体阳性，这意味着约有半数患者可能因这项新疗法而受益。

## 难治性转移性结直肠癌有了新疗法

来源：中国医药报

复旦大学附属肿瘤医院胃癌多学科综合诊治团队首席专家、III 期临床试验牵头人李进教授研究发现，对被称为最难治的标准化疗失败的转移性结直肠癌患者，可通过瑞戈菲尼药物治疗显著提高患者的总体生存期。近日，权威临床肿瘤学研究期刊《柳叶刀·肿瘤学》发表了这一重要研究成果，并在该杂志主页醒目位置重点推荐该文章。

结直肠癌患者人数在亚洲地区持续增加，其中很大一部分患者在传统二线化疗失败后无药可治，亟须要开发新的方法和药物。为了摆脱这一窘境，李进率领其团队对瑞戈菲尼的疗效进行临床试验。本次 III 期临床试验与之前在欧美地区进行的试验不同，它针对的研究对象是一个更为广泛的亚洲地区难治性转移性结直肠癌患者群体，旨在较全面地评价瑞戈菲尼的

治疗作用。

2012 年 4 月 29 日至 2013 年 2 月 6 日，李进科研团队联合我国及韩国和越南等 25 家医院，最终筛选出 204 位经过至少两线治疗或无法耐受标准治疗的转移性结直肠癌患者。研究者将患者按照 2：1 的比例随机分配为安慰剂组和瑞戈菲尼药物治疗组。研究发现，136 位瑞戈菲尼药物治疗组的患者经过治疗后，生存期达到 8.8 个月；而 68 例安慰剂组的患者，中位生存期仅为 6.3 个月，瑞戈菲尼显著地延长了患者的生存期。在安全性方面，发生的不良事件与已知的瑞戈菲尼在此前进行的临床试验结果基本一致。

李进表示，该 III 期临床试验研究证实，与安慰剂相比，瑞戈菲尼能显著提高难治性转移性结直肠癌患者的总生存期，并首次证实瑞戈菲尼对接受标准治疗后疾病依然发生进展的结直肠癌患者来说，是一个重要的正确选择。

## 世界首例 3D 打印全骶骨假体治疗骶骨恶性肿瘤术成功完成

来源：中国医药报

近日，北京大学人民医院通过 3D 打印技术，在骶骨恶性肿瘤术后的骨缺损重建中精准完成世界首秀。

来自广西的王力（化名）患有骶骨脊索瘤，在当地实施两次骶骨肿瘤切除术，因肿瘤复发导致的疼痛和大小便功能障碍，让他痛苦不已。多方治疗未果，他慕名来到北京，求医于北京大学人民医院骨肿瘤科郭卫教授。郭卫教授及其团队根据患者临床资料进行充分分析、讨论后，确定了他实施骶骨恶性肿瘤 I 期后路全骶骨切除术的手术方案。但是还面临更大的难题。

郭卫教授指出：“骶骨是人体躯干与肢体连接的重要骨性结构，上方与腰椎形成腰骶关节，两侧与骨盆形成骶髂关节。全骶骨切除后的骨缺损会造成人体躯干与骨盆失去联系，患者术后有可能无法站立行走、生活无法自理等问题。骶骨切除术后重建是国际上骨肿瘤学界的一大难点。”

目前方兴未艾的 3D 打印技术为破解难题打开了新的大门。为了最大限度地重建王力的骶骨缺损，恢复腰骶部连续性，保证术后的生活质量，郭卫教授应用 3D 打印技术，根据患者骶骨切除术后骨缺损定制出空间结构解剖形态的人工全骶骨假体，其表面具有金属孔隙结构，可以允许骨细胞长入空隙金属内，假体与脊柱、骨盆连接，更符合生物力学结构的功能

重建。

整台手术历时 4 小时成功完成，骶骨肿瘤彻底切除后，经过精心设计、反复修改的假体完美安放，与腰椎、骨盆紧密贴合，固定精准牢靠。这一假体及重建方式均为世界首创，为骶骨恶性肿瘤切除后骨缺损的重建方式开辟了一条崭新的途径。

据郭卫教授介绍，3D 打印全骶骨假体具有之前的各种重建方式所不能比拟的优点，这值得在今后骶骨恶性肿瘤手术治疗中进一步推广、发展，假体亦将进一步改进、优化，推动骶骨恶性肿瘤切除重建水平进一步提高。

## 鱼腥草新用——治疗肿瘤放疗并发症

（来源：中国医药报）

放射性治疗是治疗肿瘤的主要疗法之一，有的甚至可以根治肿瘤。但其在治疗过程中往往会引起一些并发症，如放射性肺损伤（放射性肺炎）和放射性口腔炎（包括口腔黏膜反应），症状严重的，常迫使患者不得不放弃该疗法。我国医学科技人员借鉴日本用具有清热解毒作用的鱼腥草救治二战广岛原子弹爆炸所致一次和二次放射症的经验，进行了进一步研究，取得了可喜成果。

归纳我国的研究成果，主要体现在两个方面：一是鱼腥草对实验动物辐射损伤后免疫功能、细胞遗传学、外周血象效果的研究以及鱼腥草总黄酮抗辐射效果的研究；二是鱼腥草对肿瘤患者进行放射性治疗发生的如放射性肺炎和放射性口腔炎（包括口腔黏膜反应）等放射性损伤治疗的研究。尤其是后者具有很大的临床意义，因为这些放射性损伤不仅来源于肿瘤的放射性治疗，还可见于骨髓移植预处理和核辐射事故、核武器损伤等多种情况。

广岛是日本倡导“万病一毒论”的名医吉益东洞的故乡，于是不少人根据生活经验，服用了具有清热解毒功效的鱼腥草，这也是当时人们服用最多且效果最好的草药。鱼腥草服用方法有多种，一是鲜品生食；二是鲜品以水煮沸，连吃带饮；三是干品加水煮开后 2~3 分钟，滗水饮汤；四是直接将干品用沸水冲泡，代茶饮用。

## • 药物警戒 •

## 2014 年药品不良反应监测报告发布

抗感染药情况趋好 中药注射剂存忧

来源：健康报

7 月 17 日，国家食品药品监督管理总局召开新闻通气会，发布《国家药品不良反应监测年度报告（2014）》。《报告》显示，去年，全国共收到《药品不良反应/事件报告表》132.8 万份，较上一年增长 0.8%；其中，抗感染药物报告数量持续下降，而中药注射剂不良反应问题仍堪忧。

“限抗”令收效 抗感染药不良反应减少

《报告》显示，2014 年，全国共收到抗感染药物不良反应/事件报告 50.6 万例，报告数量仍居首位，但较 2013 年下降 2.0%；报告占比为 38.2%，连续 5 年下降。其中，严重报告 2.4 万例，报告数量排名前 5 位的抗感染药物类别是，头孢菌素类(33.8%)、青霉素类(11.6%)、喹诺酮类(11.4%)、抗结核病药(9.9%)、 $\beta$ -内酰胺酶抑制药(6.9%)；排名前 10 位的品种为左氧氟沙星、头孢曲松、头孢哌酮舒巴坦、青霉素 G、头孢呋辛、头孢噻肟、阿奇霉素、克林霉素、阿莫西林克拉维酸、利福平。

北京医院药学部主任胡欣表示，抗感染药的不良反应报告数量仍居各类药物之首，主要与我国基础用量巨大有关，如左氧氟沙星每年的暴露人群可达上千万人。但 2014 年，抗感染药物的不良反应报告总数继续呈下降趋势，这也说明近年来我国采取的一系列“限抗”措施取得了一定实效，临床医生应坚持合理使用抗感染药，降低使用风险。

中药注射剂不良反应仍增 基层机构尤甚

根据《报告》，2014 年，全国共收到中药注射剂不良反应报告 12.7 万例，其中严重报告占 6.7%。与 2013 年相比，中药注射剂报告数量增长 5.3%，高于总体报告增长率；严重报告数量增长 26.0%，与总体严重报告增长情况基本一致。报告数量排名前 10 位的药品为清开灵注射剂、参麦注射剂、双黄连注射剂、血栓通注射剂、舒血宁注射剂、血栓通注射剂、丹参注射剂、香丹注射剂、生脉注射剂、痰热清注射剂。

对排名前 20 位的药品分析发现，涉及合并用药的报告占 42.3%；发生在基层医疗卫生机构的不良反应报告多于其他医院，如清开灵注射剂有 75% 的不良反应报告来自基层医疗卫生机构。

专家表示，《报告》提示中药注射剂与其他药品联合使用现象依然普遍存在，这可能增加安全风险。临床医师应根据《中药注射剂临床使用基本原则》的规定，禁忌与其他药品混

合配伍使用；如确需要联合使用其他药品时，应慎重考虑药物相互作用以及与中药注射剂的间隔时间、输液容器的清洗等问题。

基药安全状况保持平稳

《报告》显示，2014 年全国共收到国家基本药物不良反应/事件报告 52.0 万例，其中严重报告 2.9 万例，监测提示 2014 年国家基本药物安全状况继续保持平稳。

国家基本药物中化学药品（含生物制品）报告数量排名前 5 位的品种均为抗微生物药，分别是左氧氟沙星、头孢曲松、头孢呋辛、头孢他啶和青霉素。中成药的六大类中，药品不良反应报告总数由多到少依次为内科用药、骨伤科用药、妇科用药、耳鼻喉科用药、外科用药、眼科用药。其中，内科用药报告总数占比 85.4%，可能与内科用药临床使用量大有关，其基本药物目录中的中药注射剂都属于内科用药。

## 加拿大警告：加兰他敏的严重皮肤反应风险

来源：中国医药报

不久前，加拿大卫生部与强生公司共同发布致医疗专业人员和患者的信，警告与氢溴酸加兰他敏相关的严重皮肤反应。在加拿大，氢溴酸加兰他敏（商品名：REMINYL ER）用于治疗轻度至中度阿尔茨海默氏病（一种痴呆症）。使用该药的患者报告了非常罕见的严重皮肤反应病例，包括 Stevens-Johnson 综合征、急性全身发疹性脓疱病和多形性红斑。

加拿大目前已经更新了 REMINYL ER 产品专论的警告和注意事项、不良反应和患者须知，已纳入新的安全性信息。其中警告和注意事项的内容如下：“皮肤：接受 REMINYL ER 治疗的患者报告了严重皮肤反应（Stevens-Johnson 综合征、急性全身发疹性脓疱病）和其他较严重的皮肤反应（例如多形性红斑）。应该指导患者或者护理人员，REMINYL ER 治疗期间出现的任何皮肤反应，都要告知医务人员。建议在首次出现皮疹后中止治疗。”

该信息同样适用于加兰他敏的仿制药。可登录强生公司网站和加拿大卫生部网站查阅现行的 REMINYL ER 产品专论。

## • 科室信息 •

### 药剂科喜获“宣传工作优秀科室”称号

2015 年 4 月 22 日，在医院召开的 2014 年度宣传工作会议上，药剂科荣获“优秀科室”称号。两位信息员分别获得“十佳信息员”和“优秀信息员”称号。

一举获得“三个”光荣称号是医院对药剂科宣传工作的肯定和鼓励。2015 年药剂科将继续积极配合医院做好宣传工作，以宣传两院合作为重点，提高宣传主动性，提升信息员宣传能力，充分展现药剂科的发展和服务水平，与医院一起，推动医院事业不断发展。

药剂科 于琪  
2015 年 4 月 23 日

### 药剂科与北京市某部队举行篮球友谊赛

为贯彻新时期建设中国特色社会主义工会精神，促进工会发挥作用，加强工会建设，积极响应在职工中开展“建设职工之家”活动，丰富职工业余文化生活，药剂科于本月 16 日，与北京市某部队开展篮球友谊赛。本次活动得到了双方领导的大力支持。

下午，药剂科篮球队一行 15 人来到了部队所在地，首先代表海淀医院与部队军官进行了亲切友好的慰问。随后，随着裁判员一声哨响，比赛正式开始。篮球赛的进行是本着“友谊第一、比赛第二”的原则，以增进部队与医院友谊为宗旨。球场上，双方进行了激烈而友好的较量，气氛十分热烈。部队球员们身手敏捷，药剂科队员们配合默契，双方实力不分上下。最后，在洋溢着青春的激情和加深着军民的友谊气氛中结束了比赛。赛后，双方球员高

喊向对方学习的口号，相互击掌祝贺并合影留念。

本次活动丰富了职工业余生活，增进了与部队的友谊，药剂科工会小组表示，将会举办更多的活动，成为名副其实的职工之家。

药剂科 于琪

2015、6、18

## 门、急诊药房举办上半年专业技能考核

为了鼓励药房人员不断提高自身素质和专业知识能力，7月10日中午，门、急诊药房举办上半年专业技能考核。药剂科副主任苏芳和临床药学李静到场并担任评委。

中午12点，考核准时开始。本次考核分为笔试和处方分析两部分，各50分。参与考核的六位药师分为两组，一组进行笔试的同时，另一组进行处方分析，之后交换。处方分析的考核采取情景模拟的方式，考核人员需完成审核、调配、发药等一系列工作流程，真实再现药师工作状态。本次考核在紧张而激烈的氛围下圆满结束。

专业技能考核是对每位药师专业知识和基本技能的综合评定，是对药师工作的考察与督促。希望通过门、急诊药房的共同努力，把药房窗口服务做得更好。

文：于琪

## 药剂科组织 2015 年度职工羽毛球赛

为积极响应在职工中开展“建设职工之家”活动，丰富职工业余文化生活，药剂科于8月5日举办2015年度羽毛球比赛。此次比赛设男单、女单两个奖项，药剂科20余名职工参加了比赛。

比赛现场精彩激烈，高潮迭起，选手们热情饱满，纷纷拿出看家本领，

高远球、网前球、扣杀球、吊球等各路球技，展现得淋漓尽致；场外拉拉队员们也情绪激昂，加油声、欢呼声此起彼伏。经过了一番角逐，最终赛出男子组冠、亚、季军各一人；女子组冠、亚、季军各一人。

此次活动进一步促进了职工间的交流沟通，使大家在得到锻炼的同时增进了友谊，提高了团队意识和凝聚力，充分展现了药剂科努力拼搏、团结向上的精神风貌。

文：于琪