

目 录

• 合理用药 •	2
免疫营养制剂的临床应用.....	2
• 药学咨询 •	9
隔日应用小剂量阿司匹林也可降结肠直肠癌风险.....	9
联合用药可减少 32%严重脑血管病.....	10
FDA 限制使用酮康唑口服片剂.....	10
长期应用钙离子拮抗剂或与乳腺癌风险增加相关.....	11
二甲双胍可预防阿尔茨海默病.....	12
糖化血红蛋白诊断糖尿病的适用性与局限性.....	13
抗生素或增加周岁前儿童患湿疹风险.....	14
欧洲药品管理局建议羟乙基淀粉退市.....	15
克拉霉素不宜联用他汀类药物.....	15
• 不良反应 •	18
警惕左氧氟沙星注射剂的严重不良反应.....	18
• 药物警戒 •	21
警惕质子泵抑制剂的骨折、低镁血症风险以及与氯吡格雷的相互作用.....	21
• 科室信息 •	25
第四届北京医院协会城六区医院药事管理学术研讨会圆满结束.....	25

• 合理用药 •

——摘自《临床药物治疗杂志》2013年3月第11卷第2期

免疫营养制剂的临床应用

管清海 张长习 陈强谱（山东省滨州医学院附属医院临床营养中心）

1990年 Gottschlich 等^[1]报道了应用含精氨酸和 ω -3多不饱和脂肪酸（ ω -3 PUFA）的免疫强化制剂治疗烧伤病人，能有效地减少病人伤口的感染、降低死亡率和缩短住院时间。研究表明在标准营养配方中添加具有有一些特殊营养素，如谷氨酰胺、精氨酸、 ω -3PUFA、核苷酸及膳食纤维等，可在提供能量的同时增强机体免疫功能、减轻有害或过度的炎症反应、保护肠黏膜屏障功能完整性、促进创伤的愈合，即免疫营养（immunonutrition）^[2-3]。Bengmar^{k[4]}于1998年对有关文献进行综述，提出了生态免疫营养的概念，即在免疫营养治疗的基础上，添加以益生菌为主的微生态制剂以增强营养支持的效果，利用肠道有益菌群抑制致病菌的过度生长，以维护肠道微生态及肠屏障功能。

1 免疫营养制剂的种类、作用及临床应用

免疫营养制剂的种类较多，研究较多和应用较广的是谷氨酰胺、精氨酸（Arg）和 ω -3PUFA类制剂，其它还有核苷酸、膳

食纤维、牛磺酸类制剂等。

1.1 谷氨酰胺（Gln）类免疫营养制剂

Gln属于半必需氨基酸，在体内合成较慢，机体在创伤、感染、手术等应激时，对其需要量增加，可导致Gln缺乏，引起免疫功能下降、肠道细菌移位、全身感染等，肌肉组织加速释放Gln入血，Gln作为应激信号激活相关基因，发挥细胞保护及免疫调节作用^[5]。研究报道Gln可增强危重患者的免疫功能，如调节细胞代谢及修复基因表达，刺激T淋巴细胞合成细胞因子，促进细胞内热休克蛋白表达^[6]。

含Gln的免疫营养制剂较多，可分别应用于肠外营养和肠内营养。因为Gln的水溶性差，在水溶液、热消毒及长期储存时化学稳定性差，临床上供肠外营养用的Gln制剂是以丙氨酰-谷氨酰胺二肽的形式制备而成的，可以避免Gln单体水溶液的以上缺点，其成品制剂有力肽、莱美活力等。供肠内营养用的Gln制剂可以制成营养组件制剂，也可以作为成分添加到氨基酸型、

整蛋白型和短肽型肠内营养制剂中。含 Gln 的免疫营养制剂在临床上广泛应用,如围手术期、创伤和烧伤、急性胰腺炎、消化道肿瘤、器官移植、肝硬化、危重患者等,取得了较好的治疗效果。Cerantola 等^[7]通过荟萃分析发现胃肠道手术患者围手术期给予含 Gln、Arg、 ω -3PUFA 等的免疫营养制剂,能降低术后并发症的发生率、降低术后感染率、缩短住院日,但对死亡率没有影响。Klek 等^[8]通过前瞻性、随机、双盲试验发现,应用 Gln、Arg、二十二碳六烯酸(DHA)和二十碳五烯酸(EPA)强化的免疫营养制剂治疗合并营养不良的胃癌或胰腺癌手术患者,较标准营养治疗组能缩短术后住院时间、减少感染并发症发生率,但在器官功能及治疗耐受性方面没有差异。Zou 等^[9]通过动物实验发现,应用含 Gln、Arg 的免疫营养制剂治疗猪重症胰腺炎,能降低其肠道通透性、血浆内毒素浓度,并增加回肠黏膜厚度、绒毛高度、隐窝深度等。Beale 等^[10]通过前瞻随机对照双盲研究发现,伴脓毒症的危重患者添加 Gln、 β -胡萝卜素、维生素 C 和 E、硒、锌等的免疫肠内营养制剂能更快恢复器官的功能。

1.2 精氨酸类免疫营养制剂

Arg 广泛参与细胞代谢,能改善细胞免疫功能,提高机体抗感染能力。还可通过刺激生长激素、胰岛素等分泌,促进蛋白质及胶原合成,加快创面愈合。Arg 能通过一氧化氮合酶催化生成一氧化氮,引起组织血管

的扩张,维持血流通畅并能调控机体免疫反应^[11]。一些多中心临床研究证实,合理剂量的 Arg 能显著降低病人感染率、病死率和缩短住院时间^[12-13]。

Arg 多以成分添加到营养制剂中制成相应的免疫强化营养制剂,用于肠内营养。含 Arg 的免疫营养制剂也被广泛应用于围手术期患者、创伤和烧伤、急性胰腺炎、胃肠道肿瘤、器官移植、危重患者等。Meta 分析表明,高危大手术患者围手术期经肠内补充 Arg 和鱼油后能降低获得性感染、切口并发症发生率和缩短住院时间^[14]。Mauskopf 等^[15]荟萃分析发现,口服或肠内应用添加 Arg、 ω -3 PUFA 和核苷酸的免疫营养制剂,能通过减少感染并发症和

缩短住院时间来节省费用,使用免疫营养对接受择期胃肠癌手术的患者是一个有效的和节省成本的干预。Buijs 等^[16]进行了双盲随机对照试验发现,应用 Arg 强化的免疫营养制剂和标准肠内营养制剂治疗营养不良的头颈部癌患者,前者在远期生存率和肿瘤局部复发率方面优于后者。

1.3 ω -3 多不饱和脂肪酸类免疫营养制剂

ω -3 PUFA 和 ω -6 PUFA 均属人体必需脂肪酸,后者主要来源于大豆油和菜籽油,以 α 亚油酸形式存在,具有促进炎症反应及免疫抑制的作用,与休克、感染及器官功能障碍的发生有关;前者主要源自海洋鱼油,以 α 亚麻酸、DHA 和 EPA 的形式存在,与 ω -6 PUFA 作用相反,可增强机

体抗应激及抗感染的能力。 ω -3 PUFA 的代谢产物能竞争性抑制花生四烯酸的代谢，减轻促炎性介质的作用，减轻机体炎症反应。 ω -3PUFA 能迅速进入细胞膜，影响细胞运动、受体形成、受体与配体的结合等，能从细胞水平抑制细胞因子产生，并减少细胞因子释放。 ω -3PUFA 可通过改变信号传导的过程，控制炎症反应中相关基因的表达，调节黏附分子的表达等来调控免疫功能^[17]。在应激状态下， ω -3 PUFA 还能减轻胰岛素抵抗、高脂血症和维持氮平衡。

含 ω -3 PUFA 的免疫营养制剂也较多，可分别应用于肠外营养和肠内营养。Wilhelm 等^[18]进行 Meta 分析发现，术前和术后经肠内应用 Arg 和 ω -3PUFA 免疫营养制剂可以降低感染率和缩短住院时间，但对死亡率没有影响。Marik 等^[19]进行了一项 Meta 分析，结果显示在伴有全身炎症反应综合征（SIRS）、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）和脓毒症的 ICU 住院患者中，应用含 ω -3PUFA 的免疫肠内营养制剂能降低患者死亡率，降低继发性感染的发生率，缩短住院时间；而对于严重感染性休克、严重烧创伤患者应慎用免疫营养支持，以免造成免疫调节系统紊乱。

1.4 膳食纤维类免疫营养制剂

膳食纤维是非淀粉类粘多糖和木质素的统称，被称为人类第七营养素，它不被小肠中的消化酶所消化，进入结肠后可被厌氧菌酵解，产生短链脂肪酸（SCFA）。膳食纤

维的主要作用：吸收及保存水分，稀释肠道内有害物质，促进肠蠕动；促进结肠黏膜细胞的增殖，改善肠黏膜屏障功能^[20]，其酵解产生的 SCFA 是结肠黏膜细胞的主要能量来源，对维持肠绒毛的形态及功能有重要作用；改善肠道有益菌的繁殖环境，维持肠道微生态的平衡及稳定；调节血脂及血糖，改善胰岛功能。有文献报道，膳食纤维能缩短黄曲霉毒素、亚硝胺等有害物质在体内的停留时间，起酸化消毒作用^[21]。

许多肠内营养制剂都添加了不同比例的膳食纤维，以促进胃肠蠕动减少便秘、维护肠屏障功能和胃肠道正常菌群以及延缓血糖波动。临床常用的含膳食纤维的营养制剂有：能全力、士强、纽纤素、瑞代、佳维体、益力佳、瑞先、瑞能、立适康纤维多糖、立适康营养流食纤维型等。能全力、士强添加的膳食纤维较全面，多达 6 种，包括低聚果糖、菊粉、阿拉伯胶、大豆纤维、耐消化淀粉、纤维素，可以分别作用于结直肠的不同部位。纽纤素中含的水溶性、非水溶性膳食纤维的比例为 1:1，前者可酵解产生 SCFA，益于双歧杆菌生长，后者可刺激肠蠕动防止便秘。立适康纤维多糖是含膳食纤维的组件制剂。

1.5 核苷酸类免疫营养制剂

核苷酸是组成 DNA 和 RNA 的基本单位，广泛参与体内的诸多生化反应，如蛋白质合成及分解代谢、磷脂的生物合成等，并在酶的活性调控及免疫调节等方面发挥

重要作用。核苷酸能刺激淋巴细胞增生，对其正常成熟至关重要，还能增强巨噬细胞及NK细胞的免疫功能。在创伤、手术及感染等应激情况下，补充外源性的核苷酸，对蛋白质缺乏引起的免疫功能缺失能起到修复作用^[22]。

1.6 微生态制剂

微生态制剂包括益生菌、益生元、合生元。益生菌是指给予一定数量的、能对宿主健康产生有益作用的活的微生物。比如含乳酸菌和双歧杆菌的各种活菌制剂，其能维持肠黏膜的生物屏障功能。益生元是指既能选择性刺激宿主肠道内的一种或几种有益菌活性或生长繁殖，又不能被宿主所消化和吸收的成分。合生元是益生菌和益生元制成的复合制剂。微生态制剂能改善肠道微生态和肠功能，但增强机体免疫功能的能力有限，常需联合应用免疫营养，使二者形成优势互补，故被称为生态免疫营养。生态免疫营养既能利用益生菌的生物拮抗作用，抑制致病菌过度生长，又能通过其中的免疫营养素提高机体的免疫功能。有临床报道证实，生态免疫营养能减少术后感染并发症的发生，并具有减少抗生素使用、缩短住院时间和ICU治疗时间的潜力^[23-24]。

1.7 其它

1.7.1 半胱氨酸 作为谷胱甘肽的前体物质参与体内的氧化还原反应，可通过提高体内谷胱甘肽水平，改善机体免疫功能。

1.7.2 牛磺酸 参与膜稳定和钙离子跨膜

转运，有正性肌力、抗心律失常及抗脂质过氧化的作用，具有抗炎及免疫调节效应。益菲佳、益力佳、佳维体是含牛磺酸的肠内营养制剂。

1.7.3 维生素 VitE 和 VitC 通过防止脂质过氧化的作用，改善机体的免疫功能。

1.7.4 微量元素 如硒、锌、铜等，通过参与机体抗氧化应激酶及蛋白质的合成，调节机体免疫功能。

2 免疫营养制剂的临床选择

免疫营养制剂虽然有着诸多益处，但是应用不当也会无益，甚至引起严重后果，一定要掌握好指征。免疫营养制剂的临床选择应注意：①输注途径的选择 尽管也有专门供静脉输注应用的免疫营养制剂，但因肠内营养比肠外营养有着难以比拟的优点，并已被诸多文献^[25-29]证实，而静脉应用免疫营养的报道较少；因此，只要肠道有功能应首选肠内免疫营养制剂进行肠内输注，无法施行肠内营养时可以考虑静脉途径输注免疫营养；②应用时机的选择 与早期肠内营养一样，肠内免疫营养也应早期开始；有报道^[30]发现对于多发创伤的患者早期施行免疫营养，最好在伤后 <72h 进行，这样可避免早期的过度炎症反应；③剂量的选择 应用免疫营养制剂需要达到最低限量，才能发挥其免疫调节作用，但是应用过量会带来不良后果，具体应用多大剂量合适尚需进一步研究验证；剂量过低可导致免疫营养治疗无效，不能达到免疫调节的作用，此

为影响免疫营养治疗效果的主要因素之一^[31]；若应用过量的 Arg，尤其是对于重症患者，会导致机体一氧化氮升高，引起免疫调节系统紊乱，造成不良的后果；④疾病的严重程度也是影响免疫营养选择的一个重要因素；对于病情不严重的患者施行免疫营养可获益，对于重症患者尤其是伴有严重脓毒症、严重休克、多器官功能不全者施行免疫营养，会加重病情，使死亡率上升；有报道^[32]发现，重症患者应用含 Arg 的免疫营养制剂后，既不能降低感染的发生率，也不能降低病死率，甚至使

病死率升高。Fujitani 等^[33]报道对营养状况良好的择期全胃切除的胃癌患者术前分别施行为期 5d 的免疫营养治疗和常规营养治疗，发现免疫营养治疗组在早期临床治疗效果或改善全身急性炎症反应方面没有明显优势；⑤联合应用的选择 因为 Gln、Arg、 ω -3PUFA 等免疫营养素的作用机制各不相同，从理论上讲，联合应用的效果应该优于单独使用，但是应该合理组合，其剂量应达到最低治疗限量。Zhang 等^[34]对围手术期进行免疫营养治疗的胃肠道癌症患者荟萃分析发现，Arg、 ω -3PUFA 联合 RNA 或 Gln 进行围手术期免疫营养是安全的，并能有效降低术后感染率、减少非感染性并发症及缩短住院时间。

为了更好的指导免疫营养制剂在临床的使用，加拿大、美国及欧洲分别在循证医学基础上，对择期手术、严重创伤或烧伤、

脓毒症、急性肺损伤或 ARDS 等不同患病人群，在 Gln、Arg、 ω -3PUFA 及抗氧化剂等免疫营养素的选择中给出了不同级别的推荐意见^[35]。

总之，免疫营养主要指肠内免疫营养，既能改善机体的营养状况，又能增强机体免疫功能，减轻机体过度炎症反应，其临床应用日趋广泛，临床应用价值已得到肯定。但其在重症胰腺炎和危重患者的应用中还存在争议，也有许多问题有待进一步研究，如免疫营养治疗的最佳时机、各种免疫营养素的组合和剂量、微生态制剂的选择等。

【参考文献】

- [1] Gottschlich MM, Jenkins M, Warden GD, et al. Differential effects of three enteral dietary regimens on selected outcome variables in burn patients [J] . J Parenter Enteral Nutr, 1990, 14(3):225-236.
- [2] Calder PC. Immunonutrition in surgical and critically ill patients [J]. Br J Nutr, 2007, 98 (S1): 133-139.
- [3] Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients [J]. J Surg Res, 2010, 161(2): 288-294.
- [4] Bengmark S. Ecoimmunonutrition: a challenge for the third millennium [J] . Nutrition, 1998, 14(7-8): 563-572.
- [5] Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients [J]. J Surg Res, 2010, 161(2): 288-294.

- [6] Gonzales S, Polizio AH, Erario MA, et al. Glutamine is highly effective in preventing in vivo cobalt-induced oxidative stress in rat liver [J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(23): 3533-3538.
- [7] Cerantola Y, Hübner M, Grass F, et al. Immunonutrition in gastrointestinal surgery [J]. *Br J Surg*, 2011, 98(1): 37-48.
- [8] Klek S, Sierzega M, Szybinski P, et al. The immunomodulating enteral nutrition in malnourished surgical patients-a prospective, randomized, +6double-blind clinical trial [J]. *Clin Nutr*, 2011, 30(3): 282-288.
- [9] Zou XP, Chen M, Wei W, et al. Effects of enteral immunonutrition on the maintenance of gut barrier function and immune function in pigs with severe acute pancreatitis [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(5): 554-566.
- [10] Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1): 131-144.
- [11] Luiking YC, Engelen MP, Deutz NE. Regulation of nitric oxide production in health and disease [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13(1): 97-104.
- [12] Marin EB, Lorena R0, Liana SL, et al. Controlled study of enteral arginine supplementation in burned children: impact on immunologic and metabolic status [J]. *Nutrition*, 2006, 22(4):705-712
- [13] Cecile L, Zazzo JF, Eric D, et al. Increasing plasma glutamine in postoperative patients fed an arginine-rich immune-enhancing diet-A pharmacokinetic randomized controlled study [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 501-509.
- [14] Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in high-risk surgical patients: a systematic review and analysis of the literature [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(4): 378-386.
- [15] Mauskopf JA, Candrilli SD, Chevrou-Séverac H, et al. Immunonutrition for patients undergoing elective surgery for gastrointestinal cancer: impact on hospital costs [J]. *World JSurg Oncol*, 2012, 10(1): 136.
- [16] Buijs N, van Bokhorst-de van der Schueren MA, Langius JA, et al. Perioperative arginine-supplemented nutrition in malnourished patients with head and neck cancer improves long-term survival [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92(5): 1151-1156.
- [17] Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmaconutrients [J]. *J Surg Res*, 2010, 161(2): 288-294.

- [18] Wilhelm SM, Kale-Pradhan PB. Combination of arginine and omega-3 fatty acids enteral nutrition in critically ill and surgical patients: a meta-analysis [J] . Expert Rev Clin Pharmacol, 2010, 3(4): 459-469.
- [19] Marik PE, Zaloga GP. Immunonutrition in critically ill patients: a systematic review and analysis of the literature [J] . Intensive Care Med , 2008, 34(11): 1980-1990.
- [20] Romeo J, Nova E, Wärnberg J, et al. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life-stages [J] . Nutr Hosp, 2010, 25(3): 341-349.
- [21] Sturtzel B, Mikulits C, Gisinger C, et al. Use of fiber instead of laxative treatment in a geriatric hospital to improve the wellbeing of seniors [J] . J Nutr Health Aging, 2009, 13(2): 136-139.
- [22] Salvatore S, Hauser B, Vandenplas Y. Chronic enteropathy and feeding [J] . Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program, 2007, 59(1): 115-126.
- [23] Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial [J] . Ann Surg, 2007, 246(1): 36-41.
- [24] Oláh A, Belágyi T, Póto L, et al. Synbiotic control of inflammation and infection in severe acute pancreatitis: a prospective, randomized, double blind study [J] . Hepatogastroenterology, 2007, 54(74): 590-594.
- [25] 陈强谱, 邢月利, 欧琨, 等. 早期肠内营养对胃肠癌患者术后 T 淋巴细胞亚群的影响 [J] . 癌症, 2001, 20(3): 294-297.
- [26] 陈强谱. 临床肠内营养 [M] . 北京: 人民卫生出版社, 1998: 180-190.
- [27] 傅廷亮, 郑步峰. 肠内营养与肠黏膜屏障的保护 [J] . 山东医药, 2008, 48(31): 105.
- [28] 陈强谱, 黄槩. 手术、创伤后的早期肠内营养 [J] . 山东医药, 2008, 48(31): 104.
- [29] 黎介寿. 临床营养支持的发展趋势 [J]. 肠外与肠内营养, 2010, 17(1): 1-4.
- [30] B' Weimann A. Immunonutrition in patients after multiple trauma [J] . Br J Nutr, 2002, 87(Suppl): 133-134.
- [31] Mccowen KC, Bistrrian BR. Immunonutrition problematic or problem solving [J] . Am J Clin Nutr, 2003, 77 (4): 764-770.
- [32] Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al. Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis : results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial [J] . Intensive Care Med, 2003, 29(6): 834-840.
- [33] Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, et al.

Prospective randomized trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer [J]. Br J Surg, 2012, 99(5):621-629.

[34] Zhang Y, Gu Y, Guo T, et al. Perioperative immunonutrition for gastrointestinal cancer: a systematic review of randomized controlled trials [J]. Surg Oncol, 2012, 21(2): e87-e95.

[35] Mizock BA. Immunonutrition and critical illness: an update [J]. Nutrition, 2010, 26(7-8): 701-707.

• 药学咨询 •

隔日应用小剂量阿司匹林也可降结直肠癌风险

来源：医学论坛网

美国一项研究表明，健康女性长期应用小剂量的阿司匹林（隔日 1 次）可减少结肠直肠癌风险。论文 7 月 16 日在线发表于《内科学文献》（Ann Intern Med）。

近来证据显示每日服用阿司匹林可减少患癌尤其是结直肠癌风险，但鲜有证据显示隔日服用是否有此疗效。

该项随机观察随访研究共纳入 39 876 例年龄≥45 岁的女性健康受试者，有 33682 接受了持续性观察研究。给予受试者 100 mg 的阿司匹林隔日一次或安慰剂治疗，中位随访 10 年，评估其癌症的发生率。

结果显示，最终确认 5071 例癌症病例（包括乳腺癌 2070 例、结直肠癌 451 例、肺癌 431 例）和 1391 例癌症死亡病例。在整个随访期间，阿司匹林与整体患癌、乳腺癌和肺癌无关。阿司匹林组的受试者结直肠癌风险降低，主要是近侧结肠癌。上述差异在 10 年时显现，可减少 42%（ $P < 0.001$ ）。对癌症死亡或结肠直肠息肉无扩大效应。另外，阿司匹林组的受试者出现胃肠道出血和消化性溃疡较多。

英文链接：[Alternate-Day, Low-Dose Aspirin and Cancer Risk: Long-Term Observational Follow-up of a Randomized Trial](#)

联合用药可减少 32% 严重脑血管病

来源：《新英格兰医学》

流行病学数据表明，中国每年新发缺血性轻微脑血管疾病患者数量约为 300 万，因为临床症状表现轻微，容易被患者、家属和医生忽视。如何预防此类脑血管疾病患者发生脑卒中，国际脑血管病指南尚无明确指导意见。

《新英格兰医学》杂志日前发表了由中国首都医科大学附属天坛医院教授王拥军牵头，联合北京、天津、浙江等中国 17 个省市 114 家医疗机构，历时 5 年合作完成的题为《氯吡格雷治疗急性非致残性脑血管事件高危人群的疗效研究》的成果，该研究也是目前全球关于缺血性轻微脑血管的最大的多中心、随机、双盲对照研究，研究得到了中国国家科技重大专项和北京市科委等的支持。

王拥军介绍，该研究主要针对轻型卒中（即轻微脑中风）和 TIA（即短暂性脑缺血发作）的起始治疗。虽然轻型卒中和 TIA 对人的生命没有威胁，但却具有反复发作的特点，是严重脑中风的预警信号，该研究正是为了防止这两类脑血管病的后期复发。研究首次证明，轻微脑血管病患者服用阿司匹林和氯吡格雷两种药物优于阿司匹林单独治疗，可以使致残、致死的严重脑血管病的几率减少 32%。

FDA 限制使用酮康唑口服片剂

来源：医学论坛网

7 月 26 日，美国食品和药物管理局（FDA）对酮康唑（Nizoral）口服片剂采取了一系列的措施，包括公布了酮康唑（Nizoral）口服片剂的使用限制，警告其存在潜在的致命性肝损伤、药物间相互作用和肾上腺问题的风险，FDA 对酮康唑口服药物进行了标签变更，并添加了新的药物使用指导用以解决安全性问题。因此，酮康唑口服片剂不应当作为任何真菌感染的一线治疗用药，仅用于某些抗真菌治疗不适合或耐受的真菌感染治疗，如地方性真菌病。

与酮康唑口服片剂不同，酮康唑的局部制剂不涉及肝损伤、药物间相互作用和肾上腺问题的风险，局部制剂包括用于皮肤的霜剂，香波，香皂和凝胶等。

肝脏损伤（肝毒性）

酮康唑片剂可引起肝损伤，进而导致了肝衰竭和死亡。FDA 已经修订了黑框警告，增添了肝病者为禁忌人群，增加了评估和监测患者肝毒性的新建议（见附加信息部分）。

高剂量短期服用和低剂量长期服用酮康唑的患者出现了严重的肝损害的不良反应，这些患者中部分没有明显的肝脏疾病危险因素，停药后肝脏的损伤有部分是可逆的。

肾上腺问题（肾上腺功能不全）

酮康唑片剂会减少机体皮质激素的分泌从而导致肾上腺功能不全，皮质激素由肾上腺分泌产生，影响机体的水、盐和矿物质（电解质）平衡，医疗人员应监测服用酮康唑后出现肾上腺问题的患者和的长时间处于压力下（如最近做完大手术的或在医院重症监护下）患者的肾上腺功能。

药物相互作用

酮康唑片剂会与其他药物相互作用，导致严重或可威胁生命的不良反应，如心率问题。所有应当评估患者正在服用的所有药物与酮康唑的相互作用。

FDA 同时表示，酮康唑口服药物是 CYP3A4 酶最有效的抑制剂之一。这种作用有时可导致致命的药物相互作用，因为有些药物是以 CYP3A4 进行代谢，此外由于 CYP3A4 还能催化肾上腺类固醇激素的释放，因此酮康唑口服药物也能导致肾上腺功能不全。这在临床上就解释了为什么一些患者会出现严重的内分泌(腺)异常事件（特别是高剂量使用这款药物时），包括男性患者出现男子女性型乳房，女性出现月经失调。

FDA 会继续评估酮康唑片剂的安全性，如果发现其他的相关信息会再次公布。

CHMP 指出酮康唑局部用药制剂应该保留在市场上，但口服制剂没有存在的必要性。CHMP 顾问小组建议，医师应停止使用酮康唑口服药物，并应该为正在使用这种药物的患者寻求其他治疗手段。

原文链接：<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm362415.htm>

长期应用钙离子拮抗剂或与乳腺癌风险增加相关

来源：医学论坛网

美国学者对绝经后女性评估了不同级别的降压药与乳腺浸润性导管癌和乳腺浸润性小叶癌的相关性。结果表明，长期应用钙离子通道拮抗剂（CCB）与**乳腺癌**危险相关，该研究是首个发现长期应用 CCB 与乳腺癌危险关系的研究。尚需进一步的研究确证这一发现并评

估潜在发生的生物学机制。相关论文 8 月 5 日在线发表于《美国医学会杂志·内科学》（JAMA Intern Med）。

该项基于人群的病例对照研究纳入了年龄在 55—74 岁的女性受试者，浸润性导管癌、乳腺浸润性小叶癌病例数分别为 880 和 1027 例，856 例无癌症受试者作为对照组。这些患者均在近期并持续应用抗高血压药物。评估其患浸润性导管癌和乳腺浸润性小叶癌的风险。

结果显示，当前应用 CCB 治疗达 10 年及以上的受试者与浸润性导管癌和乳腺浸润性小叶癌风险增加相关[比值比（OR）分别为 2.4 和 2.6]。此种相关性在应用不同 CCB 类型中无明显差异。而利尿剂、 β 受体阻滞剂和血管紧张素受体转换酶抑制剂（ACEI）均无此种相关性。

点评

波士顿大学斯隆流行病学中心 Patricia F. Coogan 博士表示，该研究表明绝经后女性长期应用 CCB 与乳腺癌风险增加 2 倍以上相关，是有说服力的。但并非是首次发现 CCB 与癌症风险增加的相关性研究。早在 1996 年，Pahor 等人报告了一项研究发现，在老年应用 CCB 的人群中，所有癌症风险增加 72% 有关，具有显著统计学意义，这其中就包括增加乳腺癌风险 65%。在随后的 1997 年，另一项老年队列人群研究也报告，曾用过 CCB 的人群乳腺癌相对危险度（RR）为 2.6，有显著统计学意义。这两项研究均是小样本研究，之后的较大规模病例对照队列研究均未能确证 CCB 与所有癌症或与乳腺癌的相关性。对于那些已经应用 CCB 达 9.9 年之久的患者是否该停止应用的问题，Coogan 博士给予了否定的回答，因为该研究仅是观察性研究。同样的理由，该研究的主要研究者 Christopher Li 也不认为这能改变临床实践。

英文链接：[Use of Antihypertensive Medications and Breast Cancer Risk Among Women Aged 55 to 74 Years](#)

二甲双胍可预防阿尔茨海默病

来源：医师报

在近期召开的 2013 年阿尔茨海默病协会国际大会上，美国学者 Rachel Whitmer 报告的一项大规模观察性研究提示，2 型糖尿病患者罹患老年痴呆症的风险增倍，而应用二甲双胍治疗可显著降低老年痴呆症风险，但包括胰岛素在内的其他降糖药物均无老年痴呆症预防作

用。

该研究入选 14 891 例年龄 ≥ 55 岁的 2 型糖尿病患者，患者仅接受二甲双胍、磺脲类药物、噻唑烷二酮类药物或胰岛素中的一种药物治疗。5 年随访期间，老年痴呆症发生率为 9.9%。

与单用磺脲类药物或噻唑烷二酮类药物者相比，单用二甲双胍者出现老年痴呆症的风险分别降低 21% (HR=0.79) 和 23% (HR=0.77)。与单用二甲双胍者相比，单用磺脲类药物、噻唑烷二酮类药物或胰岛素者出现老年痴呆症的风险依次增加 24% (HR=1.24)、18% (HR=1.18) 和 28% (HR=1.28)。校正糖尿病病程、年龄、血糖控制情况和痴呆症类型后，上述结果仍无明显变化。

糖化血红蛋白诊断糖尿病的适用性与局限性

来源：医师报

近年来，美国糖尿病学会和世界卫生组织先后提出，将糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 6.5\%$ 作为糖尿病的诊断标准之一。HbA1c 作为反映慢性血糖水平的稳定指标，可提供关于疾病存在和严重程度的更准确信息，具有传统血糖诊断无法比拟的优点。但 HbA1c 本身存在某些不足：其受多种因素的影响，如年龄，种族，某些疾病状态等；应用 HbA1c 筛查糖尿病时存在高特异性和低敏感性的矛盾。故 HbA1c 作为糖尿病诊断标准进行推广，首先要了解其适用性和局限性。

诊断切点有年龄特异性

现已证实年龄是 HbA1c 的独立影响因素，在非糖尿病患者，HbA1c 随年龄的增加而增加。亦有报道显示以 HbA1c $\geq 6.5\%$ 作为糖尿病筛查的统一诊断切点，并不适合于所有年龄段的人群。但是否需要采取年龄特异性的诊断切点筛查糖尿病，目前尚未见相关报道。

作者以糖耐量试验 (OGTT) 作为糖尿病诊断的金标准，分析了 2608 例糖尿病高危人群 HbA1c 的诊断效价，结果发现 HbA1c 诊断糖尿病具有年龄特异性：在低龄人群，HbA1c 的诊断切点低，诊断敏感性高；而在高龄人群，HbA1c 表现为高的诊断切点和低的诊断效率；这种年龄特异性诊断标准与统一的 HbA1c $\geq 6.5\%$ 标准比较，具有更高的糖尿病检出率及诊断敏感性和诊断一致性。但同时发现，年龄特异性 HbA1c 标准额外诊断的糖尿病人群与 OGTT 诊断的人群并不重合。

为了探讨年龄特异性 HbA1c 标准新筛查出的糖尿病患者是否具有“需要诊断的必要”，作者等进一步分析了这一部分糖尿病患者并发其他代谢紊乱的情况。分析发现额外诊断的糖尿病患者具有更高的合并其他代谢紊乱的风险，在一定程度上显示了年龄特异性 HbA1c 标准的**诊断价值**。但研究结果也显示了 HbA1c 对**糖尿病前期**和**老年糖尿病**的诊断效价不佳，为了弥补 HbA1c 这一诊断的缺陷，作者尝试将 HbA1c 与其他血糖指标联合，以期提高 HbA1c 的诊断效价。结果显示，联合 OGTT 2 h 血糖可明显提高 HbA1c 诊断糖尿病前期和老年糖尿病的效价，但若以 OGTT 为金标准，OGTT 2 h 血糖 +HbA1c 的诊断效价并没有超越 OGTT 2 h 血糖本身。故认为糖尿病的筛查目前仍以 OGTT 为主。

不适宜诊断继发糖尿病

新近报道显示，HbA1c 并不适用于某些疾病状态患者的糖尿病筛查，如贫血及急性冠脉综合征患者。为此，作者探讨了 HbA1c 是否适用于甲亢继发糖尿病患者的筛查。结果显示 HbA1c 诊断甲亢继发性糖尿病具有很高的漏诊率；且这一部分被漏诊的糖尿病患者与同时符合 OGTT 和 HbA1c 标准的患者在体成分和代谢特征上并无明显差别。因此 HbA1c 可能不适用于甲亢继发性糖尿病的筛查，是否适合其他继发性糖尿病的筛查亦须探讨。

结语

HbA1c 诊断糖尿病尚存在局限性：HbA1c 诊断糖尿病的点存在年龄特异性；其诊断老年糖尿病、甲亢继发性糖尿病敏感性低；亦不适合用于糖尿病前期筛查。由此认为 HbA1c 作为糖尿病诊断标准推广时需要注意上述局限性。

抗生素或增加周岁前儿童患湿疹风险

来源：环球科学

湿疹是婴儿的常见病，是由内外因素引起的一种过敏性皮肤炎症。上世纪 50 年代的**婴儿湿疹**的发病率仅为 3%，但现在已达 20%，但目前对其具体的发病原因还不清楚，也没有治愈此病的办法。来自英国的一项研究发现，婴儿用**抗生素**可能引起湿疹。

6 月 20 日的英国《每日邮报》报道称，英国诺丁汉大学、阿伯丁皇家医院、盖伊和圣托马斯 NHS（英国国家医疗服务体系）信托基金会等机构的研究人员总结分析了多项研究，涉及 29 万名婴儿和儿童。结果发现，1 岁内的婴儿使用抗生素，患湿疹风险将增大 40%，其中广谱抗生素对此的影响最大。滥用抗生素会引起细菌耐药众所周知，该研究负责人之一卡斯滕·富勒教授提醒医生及父母，给孩子用抗生素时应当谨慎。

欧洲药品管理局建议羟乙基淀粉退市

来源：丁香园

6月14日，欧洲药品管理局（EMA）发布声明指出，药品风险评估委员会（PRAC）建议将羟乙基淀粉退市。

PRAC 对于羟乙基淀粉的裁决是基于发表在 NEJM 上的三项重要研究，这些研究对比了 HES 以及其他液体复苏液对危重症患者的疗效和安全性。

第一项研究表明，6% HES 用于液体复苏并不优于生理盐水，而且 HES 还与患者肾脏损伤的高风险率有关。（NEJM：[羟乙基淀粉或盐水用于重症监护中的液体复苏](#)。）

第二项研究表明，使用羟乙基淀粉的危重症患者与使用乳酸林格液的患者相比有更高的死亡风险。（[羟乙基淀粉：是耶？非耶？](#)）

第三项研究表明，HES 对于严重毒血症患者“有害并且毒副作用会随着累积剂量增加而升高”。（NEJM：[羟乙基淀粉 130/0.4 与醋酸林格液 用于严重脓毒血症的比较](#)）

基于以上研究结果，EMA 授权 PRAC 对这些研究结果进行评估，并评估羟乙基淀粉在低血容量性患者中的风险收益比。PRAC 指出，羟乙基淀粉临床收益不比高于临床风险，建议羟乙基淀粉在欧洲退市。

EMA 指出，除非有权威部门有足够的证据可以证明羟乙基淀粉对一些患者群体的临床收益高于风险，否则退市的裁决应该不会改变。

欧盟下属的协调机构（the Coordination Mutual Recognition and Decentralised Procedures–Human）将酌情考虑 EMA 的这一建议，并作出最终裁决。

克拉霉素不宜联用他汀类药物

来源：丁香园

根据一项基于人群的队列研究所示，为老年人联合处方克拉霉素（或红霉素）与经细胞色素 P450 同工酶 3A4（CYP3A4）代谢的他汀类药物时，会增加服用者出现他汀类药物毒性的风险。

2013 年 6 月 17 日，《内科医学年鉴》（Ann Intern Med）杂志在线发表了来自加拿大安

大略省伦敦健康科学中心、伦敦肾脏临床研究单位的阿米蒂·M·帕特尔博士及其同事的上述研究结果。同日，来自美国康涅狄格州哈特福德医院的保罗·汤普森博士告诉 Medscape 医学新闻记者说：“尽管绝对风险增加很小，但人们要为一个正在使用他汀类药物的人处方“××霉素”类药物时，还是应该保持谨慎”。汤普森博士是哈特福德医院心内科的主任，其没有参与上述研究。

研究背景及概况：

他汀类药物主要用于血脂异常及心血管疾病的防治，每年被处方服用者数以百万计。尽管总体而言，其具有良好的安全性，但美国食品和药品管理局已发出警告，要求人们注意常用的他汀类药物与用于 HIV 感染和肝炎治疗的抗病毒药物之间潜在的相互作用。此外，与阿奇霉素不同，克拉霉素和红霉素可抑制 CYP3A4，而且这种抑制可导致那些经由 CYP3A4 代谢的他汀类药物血药浓度增加。

上述研究的共同作者、同样来自伦敦健康科学中心的阿米蒂·X·加格博士在一个新闻发布会上介绍说：“他汀类药物是北美地区处方最多的一类药物，其与大环内酯类抗生素被联合处方的情况，到现在为止仍很常见。而这种联合间潜在药物相互作用的临床、及其以人口为基础的作用后果，目前仍不清楚。”正是为了加深对这一问题的认识，他们才进行了该项研究。

该研究的主要对象为：安大略省 2003 到 2010 年间年龄超过了 65 岁的、连续的他汀类药物使用者。研究者评估了这些人在联用克拉霉素（n=72591）、或红霉素（N=3267）后，他汀类药物毒性的发生率；并将其与那些联用了阿奇霉素（N=68478）的他汀类药物使用者进行了对比。研究的主要终点是：上述研究对象在应用抗生素处方后 30 天内因横纹肌溶解症而住院的状况。

研究显示：在该研究中最常被处方的他汀类药物是阿托伐他汀（占到 73%），其次是辛伐他汀和洛伐他汀。与阿奇霉素相比，克拉霉素或红霉素与他汀类药物联用与其更高的因横纹肌溶解症而住院的风险相关。其绝对风险增加值为 0.02%，相对危险度（RR）为 2.17。此外，与阿奇霉素相比，联用克拉霉素或红霉素者的急性肾损伤风险及其全因死亡率也有增加。

研究的局限性及其意义

汤普森博士介绍说：“该研究的主要优点在于其研究规模的大小；而主要的不足则为，研究的对照组是阿奇霉素，这就意味着研究者推定了用药风险的增加是由于 CYP 代谢改变所致。所以，该研究应该有一个非药物对照组。”

在回顾了上述研究之后，内外全科医学士塔拉.A.柯立芝告诉 Medscape 医学新闻说：“虽然终末期肾功能衰竭的患者被排除在外，但在该研究人群中，有关糖尿病患者出现此类副作用的数据将很有用处，因为这些人出现他汀类药物所致横纹肌溶解症的风险也很大”。柯立芝供职于英国格拉斯哥皇家医院肾病科，是英国国民医疗服务制度的肾脏病专家。

正如研究作者所承认的那样，该研究的其它不足包括：①研究设计属于观察性研究；②研究结果可能不适用于非老年人；③没能对受试个体与每一种经 CYP3A4 代谢的他汀类药物的相互作用，做出有意义的评估；④由于诊断指标的敏感性差，研究可能低估了横纹肌溶解症绝对风险的增加等。

该研究的主要作者帕特尔博士说：“尽管这种因药物间相互作用所导致的住院，仅在安大略省就有数百例，但它还是可以预防的。我们的研究结果为这些常用的处方药提供了重要的安全信息…，即：当为上述他汀类药使用者处方克拉霉素或红霉素时，应考虑相应的预防措施，例如，在抗生素治疗期间停用他汀类药物、加强对使用者不良事件的监测、或者使用与这些他汀类药无相互作用的抗生素等。”

该研究作者建议：应使用计算机软件和免费的在线药物相互作用程序，以增加老年人在接受多药治疗时用药的整体安全性；并应通过多学科协作，对药物间不良的相互作用进行早期预防。而汤普森博士则认为：除此之外，还应有更多的类似研究，以验证上述研究的的结果”。

小结

针对上述研究，柯立芝博士总结说：“尽管没有人会否认他汀类药物的巨大健康收益，但此类药物在人群中如此大规模使用的事实，要求处方医生在为患者添加新的药物时应特别谨慎。虽然早在 10 年前，美国药品管理局即发布了第一个有关他汀类药物应用的药物警戒警告；美国心脏病学院/美国心脏协会/国家心、肺和血液研究所也联合发布了相关的临床咨询声明，但他汀类药物与克拉霉素（或红霉素）联合处方的现象至今依然存在，这不禁会让人感到失望。而该研究显示上述联用现象随着时间的推移有所下降，则令人稍感安慰。

• 不良反应 •

警惕左氧氟沙星注射剂的严重不良反应

左氧氟沙星是氧氟沙星的左旋体，属第三代喹诺酮类药物。其主要作用机制为抑制细菌 DNA 旋转酶（细菌拓扑异构酶 II）的活性，阻碍细菌 DNA 的复制。本品具有抗菌谱广，抗菌作用强的特点，对革兰氏阴性菌具有较强的抗菌活性，对革兰氏阳性菌和军团菌、支原体、衣原体有良好的抗菌作用，但对厌氧菌和肠球菌的作用较差。左氧氟沙星注射剂包括左氧氟沙星及其乳酸盐、甲磺酸盐、盐酸盐注射制剂，剂型包括粉针剂、小容量注射液、大容量注射液。

2012 年，国家药品不良反应监测数据库共收到左氧氟沙星注射剂严重不良反应/事件病例报告 1431 例。严重不良反应/事件累及系统排名前三位的依次为：全身性损害、皮肤及其附件损害、呼吸系统损害，三者合计占总例次的 60.24%。

一、严重病例的临床表现

左氧氟沙星注射剂严重不良反应/事件居前 3 位的不良反应表现依次为：过敏性休克（198 例次，7.94%）、呼吸困难（197 例次，7.90%）和过敏样反应（171 例次，6.85%）。

【典型病例】

患者，女，40 岁，55 公斤，因“泌尿系统感染”就诊，给予盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液 0.3 克静脉滴注，约 10 分钟后，患者出现皮肤瘙痒、全身皮肤湿冷、心慌、胸闷、测血压 90/50 mmHg，心率为 55 次/分钟，考虑为过敏性休克。给予肾上腺素 0.5 mg 肌注、地塞米松 10 mg 静注等抗休克治疗。约 10 分钟后患者上述症状缓解，测血压 120/75 mmHg、心率 85 次/分钟，观察治疗两小时后出院。

二、不合理用药问题

国家药品不良反应监测数据库分析显示：该产品存在临床不合理使用现象，而不合理用药增加了用药风险。不合理用药主要表现为：

1. 超适用人群给药

左氧氟沙星注射剂说明书中明确提示 18 岁以下患者禁用，《抗菌药物临床应用指导原则》喹诺酮类抗菌药物注意事项中提示“18 岁以下未成年患者避免使用本类药物。”但国家药品不良反应监测数据库中，仍有 18 岁以下患者使用了左氧氟沙星注射剂的病例报告。

【典型病例】

患者，男，12岁，因“腹泻”入院，给予静脉滴注盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液 0.2g（100ml）。用药 10 分钟后患儿即出现发音困难、呼吸困难等症状，立即停药，并给予肌注马来酸氯苯那敏注射液 4mg，雾化吸入肾上腺素等措施，20 分钟后症状逐渐缓解，40 分钟后症状消失。

2. 存在相互作用的不合理用药

2.1 左氧氟沙星注射剂说明书提示左氧氟沙星应避免与茶碱同时使用，如确需同时应用，应监测茶碱的血药浓度以调整其剂量。但国家药品不良反应监测数据库中，有 3 例与茶碱类注射剂合用的病例报告，并且未监测血药浓度、调整剂量。

【典型病例】

患者，男，80岁。因“慢性阻塞性肺病、II型糖尿病、高血压、慢性肾功能不全、结肠癌术后”入院。查体：T:36.9℃，BP:140/90mmHg，P:110次/分，R:27次/分，口唇紫绀，双肺呼吸音粗，可及干湿罗音。入院后予氨溴索、左氧氟沙星、奥美拉唑、多索茶碱等治疗。用药第 2 天在静脉滴注 0.5%左氧氟沙星注射液 100ml 时，患者出现胸闷，咳嗽、气促加剧，查体：两肺呼吸音粗，可闻及哮鸣音。即停用该组液体，予地塞米松注射液 5mg 静推，约 10 分钟后缓解。

2.2 左氧氟沙星注射剂说明书提示左氧氟沙星注射剂不宜与其他药物同瓶混合静脉滴注，或在同一根静脉输液管内进行静脉滴注。但国家药品不良反应监测数据库中有左氧氟沙星注射剂与其他药物同瓶混合静脉滴注的病例报告。

【典型病例】

患者，女，46岁，患者因“腹泻 2 次伴轻度头痛”就诊，诊断为“胃肠炎”。给予静脉滴注 0.9%氯化钠+盐酸左氧氟沙星注射液 0.2g+山莨菪碱注射液 7mg 治疗，结束后 1 小时左右患者全身皮肤瘙痒，并出现风团样皮疹，恶心、呕吐胃内容物 2 次，胸闷、心悸，继而神志不清、口唇及四肢末端发绀、出汗，血压不升，诊断为过敏性休克，收入院给予抗过敏治疗后好转。

3、禁忌症用药

左氧氟沙星注射剂说明书【禁忌】中明确指出对喹诺酮类药物过敏者禁用，但国家药品不良反应监测数据库中，有喹诺酮类药物过敏患者使用了左氧氟沙星注射剂的病例报告。

【典型病例】

患者，女，55岁，既往有左氧氟沙星过敏史。因“混合痔”入院，给予静脉滴注氯化钠

注射液 250ml+左氧氟沙星注射液 0.4g，约 10 分钟（滴入约 30ml）后，患者自觉发冷，心电图监护仪显示：体温 37.5 度，血压 86/54mmHg，心率 64 次/分，立即停药，换用复方氯化钠注射液快速滴入，约 10 分钟后，发冷消失，血压恢复正常。

4、不符合特殊病理、生理状况下用药原则

《抗菌药物临床应用指导原则》指出：喹诺酮类抗菌药偶可引起抽搐、癫痫等严重中枢神经系统不良反应，在肾功能减退或有中枢神经系统基础疾病的患者中易发生，因此本类药物不宜用于有癫痫或其他中枢神经系统基础疾病的患者。但国家药品不良反应监测数据库中，有癫痫病史患者使用了左氧氟沙星注射剂的病例报告。

【典型病例】

患者，女，68 岁，既往有癫痫病史，长期服用德巴金缓释片，近 10 个月无发作。此次因“肺部感染”给予左氧氟沙星注射液 0.5g，静脉滴注，Qd，第 5 天晚上癫痫发作，持续 5-6 个小时，送至医院抢救后脱险。

5、超适应症用药

左氧氟沙星注射剂说明书【适应症】中明确说明本品适用于敏感细菌所引起的中、重度感染；《抗菌药物临床应用指导原则》也指出：通常不宜常规预防性应用抗菌药物的情况：普通感冒、麻疹、水痘等病毒性疾病。但国家药品不良反应监测数据库中有非细菌感染患者使用左氧氟沙星注射剂的病例报告。

【典型病例】1

患者，女，82 岁，44 公斤，因“病毒性感冒”就诊，给予静脉滴注盐酸左氧氟沙星氯化钠 0.4g，注射约 20 分钟后，出现恶心呕吐、胸闷、呼吸困难、神清。立即停用左氧氟沙星，并输氧，肌注胃复安 10 毫克，静脉滴注 10%葡萄糖 250 毫升后逐渐好转。

【典型病例】2

患者，男，68 岁，因“带状疱疹”就诊，给予静脉滴注盐酸左氧氟沙星氯化钠注射液 100ml Qd 治疗，首次静滴约 20ml 时，患者出现呼吸困难，继而出现手足抽搐。立即停药，给氧、异丙嗪针、地塞米松注射液等抗过敏治疗。症状逐渐缓解，生命体征稳定。

6、给药剂量不合理

《抗菌药物临床应用指导原则》中指出肾功能减退患者应用本类药物时，需根据肾功能减退程度减量用药。说明书中【老年患者用药】也提示本品主要经肾脏排泄，因高龄患者大多肾功能低下，可能会出现持续高血药浓度，应注意用药剂量并慎重给药。但国家药品不良反应监测数据库中有多例老年人给药未调整剂量的报告。

【典型病例】

患者，男，98岁，54公斤，因“慢性阻塞性肺疾病”来诊，给予静脉滴注盐酸左氧氟沙星注射液 0.6g Qd，用药5天后患者出现烦躁不安、语无伦次等症状，采取停药、口服奋乃静等对症治疗后症状消失。

三、相关建议

1. 左氧氟沙星口服后吸收良好、生物利用度高，建议临床医生根据患者的实际情况选择合适的给药途径，能口服治疗者不建议使用注射给药的方式。

2. 鉴于与左氧氟沙星注射剂相关的严重不良反应较多，除与药品本身特性有关外，还与多种因素如患者个体差异、超剂量使用、不合理给药途径、不当配伍用药、输液速度过快等有关，建议临床医生在使用本品时，需注意剂量、特殊人群，避免超适应症用药，严禁禁忌症用药；注意左氧氟沙星注射剂的过敏反应，对喹诺酮类药物过敏的患者禁用，过敏体质患者、高敏状态患者慎用；有癫痫或其他中枢神经系统基础疾病的患者慎用；严禁本品与其他药品混合同瓶滴注，注意配伍用药，防止发生药物相互作用，避免与偏碱性液体、头孢类抗生素、中药注射剂等配伍使用。

3. 建议药品生产企业修改完善药品说明书相关内容，加强上市后药品不良反应监测并积极开展质量和工艺方面的研究，同时做好安全用药宣传和培训，指导临床合理用药，保障公众用药安全。

• 药物警戒 •

警惕质子泵抑制剂的骨折、低镁血症风险以及与氯吡格雷的相互作用

质子泵抑制剂（Proton Pump Inhibitor, PPI），是一类抑制胃酸分泌的药物，也称 H⁺-K⁺ ATP 酶抑制剂，可以特异性和非竞争性地作用于胃酸分泌的终末环节——胃壁细胞上的 H⁺-K⁺ ATP 酶。目前临床应用质子泵抑制剂治疗的相关性疾病主要有：消化性溃疡、幽门螺杆菌感染、胃食管反流病、上消化道出血、Zollinger-Ellison 综合征、非甾体抗炎药（NSAIDs）相关性溃疡、消化不良、应激性溃疡、Barrett 食管等疾病。国内批准上市的质

质子泵抑制剂类产品包括：奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑。

近几年，美国、欧盟药品监督管理部门先后发布了有关质子泵抑制剂类药品的安全性信息，警示此类药品的骨折、低镁血症等风险以及与氯吡格雷的药物相互作用，并修订了药品说明书。国家食品药品监督管理局针对其安全性问题进行了分析和评估，特发布此期药品不良反应信息通报，提醒广大医务人员及患者在使用质子泵抑制剂前，详细了解本品可能存在的用药风险，避免或减少不良反应的发生。

一、骨折风险

几项流行病学研究报告发现长期应用或高剂量使用质子泵抑制剂可引起患者尤其是老年患者髌骨、腕骨、脊骨骨折的风险。为此，美国食品药品监督管理局（FDA）先后对此风险进行了评估，认为长期使用或高剂量使用质子泵抑制剂与髌骨、腕骨、脊骨骨折存在一定的因果关系，目前正在计划修订此类药品的说明书警示信息。

（一）骨折风险及证据

FDA 计划修订质子泵抑制剂说明书的决定是基于对多项公开发表的流行病学研究的调查分析。这些研究对使用和未使用 PPI 的患者进行了比较，研究对象限制在本身无严重骨折风险的人群。研究发现长期使用 PPI 和较高剂量使用 PPI 可使骨折风险升高，升高的风险主要是在老年患者中发现的。

FDA 未被允许查看这些研究的原始数据或记录。根据 FDA 对这些文章的审查，研究设计科学，考虑了 PPI 的剂量和使用时间等因素，并采取恰当的统计学方法减少诸如年龄、性别、潜在疾病、合并用药等因素带来的偏差。然而，一些研究的限制性因素也使 PPI 与骨折的关联性评价产生了困难，对这些数据的分析不能包含所有可能影响关联性评价的潜在风险因素，如家族史、吸烟史、体重和身高、饮酒史、节食和钙及维生素 D 等的补充情况、OTC 药的使用情况和消化性疾病的影响等。有关 PPI 导致骨折风险升高的机制尚不清楚，FDA 认为关于二者关联关系需要更多数据来证实。FDA 计划分析几项有关二膦酸盐（用于预防骨折）的大型、长期、安慰剂对照临床试验，以评估使用了质子泵抑制剂和未使用该产品的骨质疏松症妇女的骨折风险。总之，目前已获得的数据提示使用质子泵抑制剂可能导致髌骨、腕骨、脊骨骨折风险升高，并提示升高的风险可能与剂量、用药时间相关，但风险强度无法确定。FDA 要求医生在处方质子泵抑制剂时应考虑低剂量、短疗程的治疗方式。

（二）国内外药品不良反应监测情况

检索国家药品不良反应监测中心数据库，截至 2012 年 5 月 1 日，尚未收到骨折的病例报告。

检索世界卫生组织（WHO）药品不良反应数据库，截至 2012 年 5 月 1 日，我国上市的 5 个 PPI 类药物中，骨折相关的不良反应共计 585 例次。

二、低镁血症风险

美国 FDA 和欧盟药品管理局（EMA）最近两年陆续发布通告，提醒使用 PPI 3 个月以上会有低镁血症的风险。低镁血症的严重表现主要有疲劳、手足搐搦、谵妄、惊厥、头晕及室性心律失常。因此对于需要长期治疗的患者，尤其是同时合并使用其它可致低镁血症的药物时，医务人员应该考虑在 PPI 治疗之前进行血镁检查并在治疗过程中定期检查。

（一）低镁血症风险及证据

FDA 审查了药品不良事件报告系统（AERS）、医学文献和定期安全性更新报告中有关长期使用 PPI 的低镁血症病例报告，重点关注了 38 例 AERS 报告和 23 例文献报告（其中至少有 8 例确认为 AERS 中的报告）。AERS 中的病例排除了患者正在使用利尿剂的情况，文献报告中有的患者使用了利尿剂，但利尿剂的改变与血镁水平升高无关或血镁水平升高并停用了 PPI。FDA 评估认为低镁血症相关的严重不良事件与长期使用 PPI 有关。但由于低镁血症不易被查觉，或低报现象的存在，现有的数据无法定量分析 PPI 治疗导致低镁血症的发生率。成人报告中，发生低镁血症的患者使用 PPI 至少 3 个月，但绝大多数都是在使用 1 年后发生的。约四分之一的病例报告显示单独补充镁元素不能改善低镁血症，必须停止使用 PPI。一些病例记录了阳性去激发和阳性再激发过程（即停止使用 PPI 低镁血症好转，再次使用 PPI 低镁血症再次出现）。在停止使用 PPI 后，血镁水平恢复正常的中位时间为一周。再次使用 PPI 并再次出现低镁血症的中位时间为两周。

EMA 评估了欧盟药物警戒数据库（EudraVigilance）和 WHO 药品不良反应监测数据库（Vigibase）的自发病例报告以及来自医学文献的病例报告，认为大多数的患者在过去几年中均表现出一定的低镁血症症状，尽管该不良反应可能较为罕见，但考虑到 PPI 的广泛使用、发生低镁血症病例的严重性、以及由于医务人员可能缺乏意识而导致该不良反应诊断和治疗的延迟，建议在产品特征概要的警告和注意事项中应当告知医务人员如下信息：

1. 在服用 PPI 至少 3 个月的患者中已有严重的低镁血症报告，但大部分患者是服用了 1 年。
2. 低镁血症的严重表现形式主要为疲劳、手足搐搦、谵妄、惊厥、头晕及室性心律失常。但这些表现在初期可能是隐匿的且易被忽视的。
3. 在多数患者中，低镁血症在增加镁摄入和停用 PPI 后得到好转。
4. 对于需要长期治疗的患者，特别是那些同时服用地高辛或其他可能导致低镁血症药物

（如利尿剂）的患者，医务人员应当考虑在开始 PPI 治疗前进行血镁浓度测定，并在治疗期间定期检查。

5、低镁血症是可能的不良反应，发生频率未知。

（二）国内外药品不良反应监测情况

检索 WHO 药品不良反应数据库，截至 2012 年 5 月 1 日，我国上市的 5 种 PPI 药物，低镁血症有关的不良反应共计 275 例次；5 种 PPI 相比较，低血镁症的风险无明显差别，在总病例报告中的比率均在 0.26%-0.49%之间。

检索国家药品不良反应监测中心数据库，截至 2012 年 5 月 1 日，有 3 例泮托拉唑的相关不良反应病例报告。这三例患者分别因脑出血、输尿管结石、腹痛等原因静脉滴注注射用泮托拉唑钠，出现低血镁症状，能耐受，未做处理即自行痊愈。根据药品说明书，这三例报告均存在超适应症用药问题，用药时间均在 1 周至两周内，虽有低血镁症的发生，但因用药时间相对较短，不能判定低血镁症与注射用泮托拉唑钠的因果关系。

三、与氯吡格雷相互作用

氯吡格雷是一种抗凝血药，主要用于有心脏病史（心脏病发作或中风）的患者预防新的心脏病事件的发生。由于胃灼热和胃溃疡是氯吡格雷可能引发的副作用，因此使用氯吡格雷的患者可能同时使用 PPI 以防止或减轻相关症状。目前已有相关临床证据显示服用某些 PPI 会降低氯吡格雷的疗效，从而使得患者的血栓不良事件增加，但各类 PPI 的抑制作用并不相同，奥美拉唑对氯吡格雷的抑制作用最明显，其他几种产品的影响较弱或不明显。

美国和加拿大已经修改了氯吡格雷的说明书，提示患者应避免合并使用对氯吡格雷的有效性具有较强或中等抑制作用的 PPIs，如奥美拉唑。如果正在使用氯吡格雷的患者必须使用 PPI，应考虑使用不会产生强烈相互作用的药物，如泮托拉唑。

四、建议

质子泵抑制剂是治疗消化性溃疡、幽门螺杆菌感染等胃肠道疾病的有效药品。由于患者可能需要长期用药，因此医务人员和患者应充分重视此类药品的安全性问题，详细了解此类药品的不良反应、禁忌症、注意事项和相互作用。在治疗前医生应询问患者的既往病史（如心血管疾病等）和联合用药情况，将可能存在的安全性风险告知患者，为患者处方最低有效剂量的药品，在增加剂量或调整治疗方案时，应密切关注患者的不良反应发生情况。

如果患者长期服用质子泵抑制剂，在用药过程中，要注意可能出现的骨折风险（尤其是老年患者），定期监测血镁水平，防止低镁血症的出现。

由于质子泵抑制剂与氯吡格雷存在相互作用，建议正在使用氯吡格雷类的患者在治疗

前，与医生就用药安全性问题进行交流，以确保用药安全。

建议药品生产企业加强对此类药品安全性的研究，完善药品说明书中不良反应和药品相互作用等信息；加强药品不良反应监测力度，确保产品的安全性信息及时传达给患者和医生，采取有效措施保障患者的用药安全。

• 科室信息 •

第四届北京医院协会城六区医院药事管理学术研讨会 圆满结束

2013年8月10日，由北京医院协会城六区医院药事管理专业委员会主办，北京市海淀区医院承办的“第四届北京医院协会城六区医院药事管理学术研讨会”顺利结束。大会始终围绕着“责任与价值——新医改背景下的药师与药学服务”的主题进行。此次研讨会，得到了黄慧贤院长的高度重视、城六区医院药事管理委员会的鼎力相助，使得此项活动圆满结束。

大会由我院药剂科徐宇药师主持，黄慧贤院长介绍了我院的工作状况，以及医院未来发展规划。大会共收到论文来稿80余篇，经委员会慎重评审，其中16篇论文脱颖而出被评为优秀论文。我药剂科李静、赵金两药师荣获“优秀论文奖”。最后，城六区药事管理专业委员会主任委员卢艳丽院长对会议进行了总结。

此次研讨会的圆满成功，加强了各医院间药事管理的学术交流，提高了药师工作的责任心，为新医改背景下的药师与药学服务指明了方向。

药剂科 于琪

2013、8、12

