

目 录

• 专家论坛 •	2
抗菌药物——让我喜欢让我忧	2
• 药物评价 •	8
质子泵抑制剂临床治疗与骨折风险的循证评价	8
类风湿关节炎治疗新药艾拉莫德	14
• 不良反应 •	18
食品药品监管总局提示关注阿德福韦酯的低磷血症及骨软化风险	18
药品不良反应信息通报（第 65 期） 警惕苯溴马隆的肝损害风险	18
莫西沙星致尖端扭转型室性心动过速	22
• 科普知识 •	24
痛风患者的健康教育	24
正确使用皮肤病外用药	26
服药须谨慎 14 种食品与药物同食容易中毒	27

• 专家论坛 •

编者按：自以青霉素和磺胺为代表的抗菌药物问世以来，在保障人类健康中发挥了重要的作用，历经大半个世纪已使多种传染病得到了有效控制。但与此同时，细菌的耐药性亦不断加剧，尤其是在抗菌药物的选择性压力（即不合理使用甚至滥用）情况下，不断出现的、令全球震惊的“超级细菌”更是严重威胁着人类的健康！

2014 年 4 月 30 日，世界卫生组织（WHO）第一次发布了关于全球性抗菌药物耐药性的评估报告，涉及 144 个国家，结果令人非常担忧：一个潜在的巨大威胁正在变成事实，即抗菌药物的耐药性正严重威胁全球人类的公共健康，除非众多的利益相关者协调一致，采取紧急行动坚决抵御细菌耐药性，否则全球将走向“后抗生素时代”。当前，医疗市场竞争越趋激烈，医疗机构是否合理使用抗菌药物大多取决于自律，但实践表明，只要有经济利益诱惑与驱使，一切社会行为的合理性与正当性都不可能通过“自律”的途径与方式来实现！实践充分证明，一方面完善监管法规，加大监管力度；另一方面，真正认识抗菌药物的两面性，并做到个体化用药，以及众多利益相关者参与，才能有效遏制细菌的耐药势头！

抗菌药物——让我喜欢让我忧

孙忠实*（海军总医院，北京 100037）

——中国医院用药评价与分析 2014 年第 14 卷第 8 期

“今天不采取行动，明天将无药可用”。

2014 年 4 月 30 日，世界卫生组织（WHO）第一次发布了关于全球性抗菌药物耐药性的评估报告^[1]。报告主题为《抗菌药物耐药：全球监测报告》，内容涉及全球各大洲共 144 个国家的抗菌药物耐药性情况，结果令人非常担忧：一个潜在的巨大威胁正在变成事实，即抗菌药物的耐药性正严重威胁着全球的公共健康，除非众多的利益相关者协调一致，采取紧急行动坚决抵御细菌耐药性，否则世界将走向“后抗菌药时代”，这意味着到那个时候，在过去

几十年来可以治愈的普通感染和轻伤等，或再次面临无药可用而引发灾难性的、致命性的打击。WHO 还重申，这种严重的威胁已经不仅仅是一种预测，而是现实存在于世界的每一个地区，甚至是每一个人，无论其年龄或者来自哪个国家，都有可能受到影响！本文拟对近年来抗菌药物的耐药情况及其应用风险进行介绍。

1 抗菌药物的耐药情况

WHO 在报告中明确指出，中国的抗菌药物耐药率居全球之冠，1994—2000 年其抗菌药物的耐药率

已高达 22%，比排名第 2 位的科威特的 17% 要高出 5%（1999—2003 年），比排名第 3 位的美国的 6% 要高出 16%（1999—2002 年）；在中国医院获得性感染的平均耐药率高达 41%（23%~77%），社会获得性感染的平均耐药率为 26%（15%~39%），这些数据确实令人震惊，也正是我国政府有关部门为什么在近几年来大刀阔斧整治不合理使用抗菌药物的根本原因^[1]。

众所周知，青霉素的发现拯救了人类，改变了世界，使人类享受现代文明生活成为可能。据 WHO 估计，抗菌药物使我们的预期寿命提高了 24 岁（从 52 岁延长至 76 岁），包括医疗卫生和农、林、牧、副、渔等非医疗应用，减少的经济损失数以千亿计。同样，抗菌药物的不合理使用，也导致了人力、物力资源的巨大损失。大量“超级细菌”（Superbugs）的产生，使得 20 世纪 80 年代投入临床的抗菌药物，目前在许多国家已对半数以上的患者失去了作用。据欧洲药品管理局的数据显示，欧洲每年有 2.5 万人死于耐药菌感染，由此每年增加花费 15 亿欧元。美国耐药菌感染每年达 205 万人次，其中有 2.3 万人死亡^[2]。另据美国 2000 年的统计数据显示，细菌耐药性使每例患者的住院时间延长了 6.4~12.7 d；每例患者因此而额外负担 18 588~29 069 美元；政府每年不得不为此多支出 200 亿美元；耐药菌感染患者的死亡率是非耐药菌死亡率的 2 倍（6.5%）；如果将耐药率降低 20%，即可节省 32~52 亿美元^[3]。

WHO 在 2011 年 4 月 7 日的“世界卫生日”曾发出警告：耐药性正变得愈发严重，很多传染病难以治愈；我们的世界正处于一个多灾多难的时代，我们不能容许失去基本药物、数百万人得到治愈的关

键药物——抗菌药物，否则将成为下一个全球性危机^[4]。WHO 为此极力呼吁：“要坚决抵御耐药性：今天不采取行动，明天就无药可用”。美国政府高瞻远瞩，每年拟投入 3 千万美元，为期 5 年，誓将 6 种常见致病菌的耐药率分别降低 25%~50%。

事实表明，细菌耐药性的发生与蔓延，主要与抗菌药物的用量成正比，即是大量使用的“压力”压出来的；同理，抗菌药物的不良反应也与其用量呈正相关。如在使用抗菌药物较多的门诊患者中，细菌耐药性的发生率可高达 20%。在美国，每年因艰难梭菌感染（CDI）性腹泻而住院者达 25 万人次，其中至少 1.4 万名患者死亡，直接耗资达 10 亿美元。为此，近年来一个古老的疗法——粪便菌群移植（Fecal microbiota transplantation, FMT）法枯木逢春，其疗效居然优于抗菌药物。又如，2011 年最棘手的多药耐药的金黄色葡萄球菌（MRSA）感染患者达 80 461 例次，其中死亡患者有 11 258 例^[2]。所以，减少细菌耐药性和不良反应的关键就是少用抗菌药物。大半个世纪以来，新抗菌药物的问世与细菌产生耐药性之间，正在进行一场旷日持久的、马拉松式的激烈竞争（见图 1）。临床实践表明，迄今，抗菌药物仅呈微弱的领先地位^[2]。今天，人类生活确实已离不开抗菌药物，但也绝不能对其所带来的附加损害（耐药性）视而不见，更不能放纵不管，否则必将搬起石头砸自己的脚。

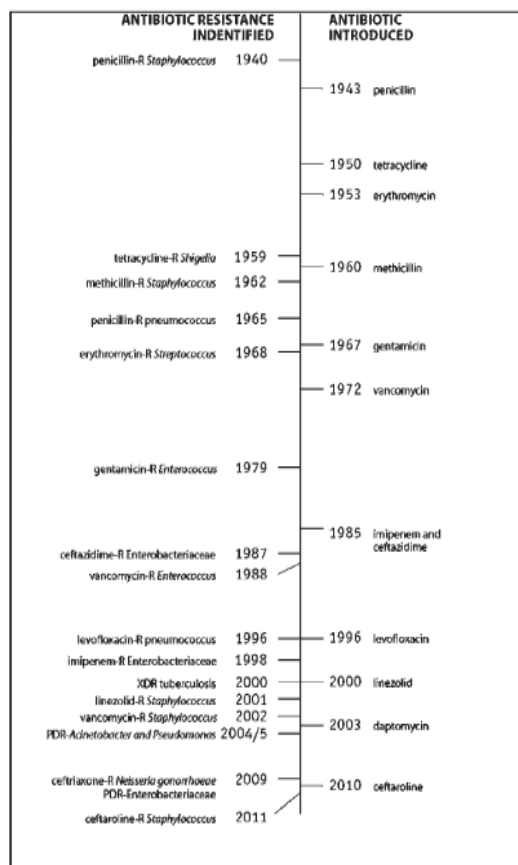


图1 抗菌药物上市时间与细菌产生耐药性的时间对比

2 抗菌药物应用可能带来的风险

2.1 阿奇霉素会增加心血管疾病患者死亡的风险

抗菌药物并非“灵丹妙药”，应一分为二地看，其有利亦有弊。曾经风传一时的、2008年10月美国劳伦斯·威尔森医师发表的网络文章《抗菌药物的10大“罪状”》就是最好的概括：（1）会增加罹患癌症的风险；（2）导致过敏反应；（3）解构肠内有益菌丛，破坏肠内的“微生态”平衡；（4）增加微生物的耐药性；（5）迟滞免疫功能；（6）多种非致病菌如念珠菌过度生长而引起肠道更有害的感染；（7）导致慢性疲劳综合征；（8）破坏体内的益生菌丛，阻碍肠道营养物质的吸收，从而使患者发生营养不良；（9）疗效虚假，有些疾病不用抗菌药物也

能痊愈；（10）成本太高。尽管劳伦斯阐述得较为全面，但还是缺少了最重要的一项——抗菌药物还可增加患者的死亡率。基于《新英格兰医学杂志》2012年5月17日发表的、由美国著名的范德堡医学院、药物流行病学系与预防医学系的Ray WA教授等的论著“阿奇霉素及其心血管死亡的风险”一文之结论：即使短期（5 d）应用阿奇霉素，亦可小幅增加心血管疾病导致患者死亡的风险，其风险比（HR）为2.88 [95%置信区间（CI）为1.79~4.63, $P < 0.001$]，约是对照组（未用药）患者的2倍^[5]，尤其是原有心血管疾病的患者的风险更高。美国FDA于2012年3月15日与2012年5月17日，先后发表了关于“阿奇霉素有增加心血管死亡风险的警示和监查公告^[6-7]”。该公告的发布令全球医药界为之震惊！一个最有代表性的、被业内人士普遍认为最具市场前景的抗菌药物，也是当今剂型最多、应用最广、销售金额占全球前10位的抗菌药物之一，怎么一夜之间突然被告知有增加心血管疾病死亡的风险呢？然而，这毕竟是事实！阿奇霉素为大环内酯类抗菌药物，但其具有增加严重心律失常等风险，包括Q-T间期延长、尖端扭转型室性心动过速（Tosades de points, Tdp），以及非Q-T间期延长的多型性室性心动过速。在美国FDA不良事件报告系统的数据库中，已有至少20例阿奇霉素致Tdp的病例报告，且易导致患者死亡。值得强调的是，静脉滴注大环内酯类抗菌药物发生Q-T间期延长的风险更高，故静脉滴注时速度应缓慢（ >20 min），同时应进行心电图监测以策安全。2013年3月12日，美国FDA再次公示，肯定了广泛应用的阿奇霉素可能引起致命性心律失常，因此在使用该药时，需对患者进行仔细筛查^[8]。

关于阿奇霉素增加心血管疾病死亡的风险的最新证据,是来自2014年3~4月美国哥伦比亚南卡罗里纳大学 Rao GA 教授等再次进行的回顾性队列研究^[9],经汇集1999年11月至2012年4月的资料,患者平均年龄56.6岁,其中服用阿奇霉素者594 792例,疗程1~5 d;服用阿莫西林者979 380例,服用左氧氟沙星者201 798例,疗程至少10 d。结果表明,阿奇霉素组患者与阿莫西林组患者相比,前者会显著增加用药前5 d的心血管死亡风险,HR为1.48(95%CI为1.05~2.09, $P=0.003$),严重心律失常的HR为1.77(95%CI为1.20~2.62, $P\leq 0.001$);继续服用6~10 d,则风险比较无统计学意义。另与阿莫西林组患者相比,疗程1~5 d,左氧氟沙星组患者亦显著增加心血管疾病死亡的风险,HR为2.49(95%CI为1.70~3.64, $P\leq 0.001$);严重心律失常的HR为2.43(95%CI为1.56~3.79, $P\leq 0.001$);疗程6~10 d的风险仍很显著,HR为1.95(95%CI为1.32~2.88, $P\leq 0.001$),严重心律失常的HR为1.75(95%CI为1.09~2.82, $P=0.039$)^[9]。

2.2 头孢吡肟可能增加心血管死亡的风险

美国FDA的“阿奇霉素与心血管死亡险风报告”,再次警示我们绝对要慎用抗菌药物。同时,在观察评价任何药物的优劣时均应以金指标——患者死亡率为准绳,绝不能仅以近期疗效论“英雄”。这样的教训早已屡见不鲜,如2007年5月Yahav D等对57个临床研究进行Meta分析^[10],结果发现第四代头孢菌素——头孢吡肟(Cefepime)较其他 β -内酰胺类药显著增加患者的全因死亡率达26%(95%CI为1.08~1.49),尤其是对于发热性中性粒细胞减

少症患者增加更为显著(RR为1.42;95%CI为1.09~1.84),初步分析可能与其所具有的神经毒作用包括脑病、非惊厥性癫痫样状态以及急性肾功能衰竭较多有关。同年11月14日,美国FDA发出警告,称头孢吡肟较其他 β -内酰胺类药显著增加患者的全因死亡率。2010年4月,美国FDA药品评价中心等4个有关抗菌药物管理办公室的官员们,又对头孢吡肟是否会增加患者的全因死亡率再次进行Meta分析^[11],一是按试验水平分析,共纳入88个研究、服用头孢吡肟者9 467例,对照组8 288例,随访30 d,结果患者的全因死亡率头孢吡肟组为6.21%(588/9 467);对照组为6.00%(497/8 288);不良反应按每百万人发生率比较,头孢吡肟组为5.38(95%CI为1.53~12.28);另一是按患者水平分析,共纳入35个研究、服用头孢吡肟者5 058例,对照组3 976例,随访30 d,结果患者的全因死亡率头孢吡肟组为5.63%(285/5 058);对照组为5.68%(226/3 936);不良反应按每百万人发生率比较,头孢吡肟组为4.83(95%CI为-4.72~14.38)。由此得出结论,从两个方法进行的Meta分析表明,头孢吡肟与其他抗菌药物相比,增加患者的死亡率并无统计学意义。尽管此结论与以往证据稍有差异,但美国FDA仍然提请医师注意:对于肌酐清除率 ≤ 60 ml/min的患者,即应调整头孢吡肟的使用剂量。大多数情况下,癫痫状态是可逆的,头孢吡肟停药或血液透析后病情即可缓解。如果患者在头孢吡肟治疗期间发生癫痫状态,医护人员应考虑暂停头孢吡肟用药或对肾功能不全患者进行适当的剂量调整。

2.3 替加环素可能增加患者的死亡率

替加环素 (Tigecycline) 是第一个甘氨酸环素类新型抗菌药物, 临床常作为治疗高度耐药菌的后备药物。如 2010 年 10 月 11 日原卫生部发布的《产 NDM-1 泛耐药肠杆菌科细菌感染诊疗指南(试行版)》

(NDM-1 是新德里金属- β -内酰胺酶的简称), 就将替加环素作为首选治疗超级细菌感染的药物。但在 2010 年 9 月 1 日, 美国 FDA 就静脉注射替加环素的安全性问题发布警示^[12]。警示指出, 通过对临床试验数据进行汇总分析, 发现替加环素与其他抗菌药物相比存在更高的死亡风险, 其原因尚未完全阐明, 可能与其抗菌效价较低、疗效较差以及引发二重感染较多有关。对该药的适应证应予以关注, 即美国 FDA 仅批准替加环素用于治疗复杂性皮肤和皮肤软组织感染 (cSSSI)、复杂性腹内感染 (cIAI) 和社区获得性肺炎 (CABP); 而尚未被批准用于医院获得性肺炎 (HAP, 包括呼吸机肺炎) 或糖尿病足感染

(DFI)。但通过对 13 个 III 期临床研究、4 项临床试验的 Meta 分析发现, 替加环素不论是在适应证范围内还是超适应证使用方面, 均可能引起死亡率增加的风险, 与对照组相比患者的全因死亡率为 4.0% (3 788 例中有 150 例), 对照组患者应用抗菌药物的死亡率为 3.0% (3 646 例中有 110 例), HR 为 1.29 (95%CI 为 -1.02~1.64); 调整后两组患者的全因死亡率的风险差异为 0.6% (95%CI 为 0.1~1.2)。

2013 年 9 月 27 日, 美国 FDA 再次要求修改替加环素的说明书, 增加黑框警告和注意事项^[13]。因为美国 FDA 对 2010 年后发表的 10 个临床研究、3 个批准的适应证 (cSSSI、cIAI、CABP) 的资料进行了分析, 结果显示替加环素组患者较对照组患者具有更高的死亡风险, 分别为 2.5% (66/2 640): 1.8%

(48/2 628), 调整后两组患者的全因死亡率的风险差异为 0.6% (95%CI 为 0.1~1.2)。替加环素对心血管高风险的作用机制与阿奇霉素相同。

2.4 左氧氟沙星可能增加患者的死亡率

左氧氟沙星于 1987 年首先在欧洲上市, 1996 年 12 月 20 日美国 FDA 批准其在美国上市, 是氟喹诺酮类药中性能最佳者之一, 颇受临床与患者的青睐。但从上述 Ray WA 教授等和 Rao GA 教授等的报告以及美国 FDA 多次警告, 可知左氧氟沙星也可能增加患者的死亡率。另外, 从 eHealthMe 网站最新的统计资料可知, 截至 2014 年 5 月 13 日, 共收到左氧氟沙星不良反应病例报告 5 421 份, 其中死亡 63 例, 发生率为 1.16%; 若按处方 534 083 人次计, 则发生率为 0.01%; 大部分出现在用药的第 1 个月, 占 90.91%, 其中又以 >65 岁患者居多, 为 68.18% (见图 2)

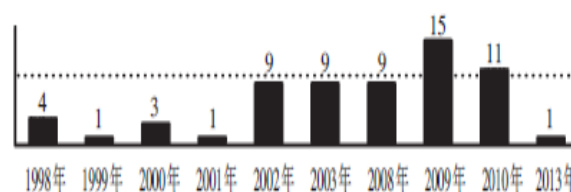


图 2 1998—2013 年左氧氟沙星致患者死亡的病例统计

鉴于此, 美国 FDA 特别强调应合理应用左氧氟沙星, 如果涉及原有 Q-T 间期延长病史、低血钾、心动过缓、近期心肌缺血以及糖尿病患者应慎用, 也不能与 IA 类抗心律失常药的奎尼丁、普鲁卡因胺或 III 类抗心律失常药的胺碘酮、索他洛尔等联用; <6 个月的小儿禁用。

3 结语

总之, 上述事例告诫我们, 一定要高度关注抗

菌药物的两面性，处方时不仅要瞻前还要顾后，从长计议，坚持科学、合理、权衡利弊的个体化给药。各相关部门、医疗单位都要采取各种措施，坚决突破抗菌药物处方的 1/3 法则^[14]，即 1/3 的住院患者处方抗菌药物；1/3 的门诊患者处方抗菌药物；1/3～1/2 的患者处方抗菌药物不合理；1/3 以上的手术患者预防性应用抗菌药物不合理；1/3 的医院药房收入是抗菌药物。此外，广大百姓也要正确对待抗菌药物，把“钢”用在刀刃上。

参考文献

- [1] WHO. 抗菌药物耐药：2014 全球监测报告 [S] .2014-04-30.
- [2] U.S.Centers for Disease Control and Prevention.Antibiotic resistance threats in the United States [S] .2013-03-23.
- [3] Roberts RR, Hota B, Ahmad I, et al. Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship [J]. Clin Infect Dis, 2009, 49 (8): 1175-1184.
- [4] WHO. 抗菌素耐药性：今天不采取行动，明天就无药可用 [S] .2011-03-10.
- [5] Ray WA , Murray KT , Hall K , et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death[J]. N Engl J Med, 2012, 366(20): 1881-1890.
- [6] FDA Drug Safety Communication. Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heartrhythms [S] .2013-03-12.
- [7] U.S. Food and Drug Administration. FDA

Statement regarding azithromycin (Zithromax) and the risk of cardiovascular death [EB/OL] . [2014-06-25] .http : //www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm .

• 药物评价 •

质子泵抑制剂临床治疗与骨折风险的循证评价

李慧博^{1,2} 赵荣生^{1*}

北京大学第三医院药剂科（北京 100191）

——摘自《临床药物治疗杂志》2014 年 5 月第 12 卷第 3 期

【摘要】 目的：基于长期和/或高剂量使用质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPI）可能增加髌骨、腕骨及脊骨骨折的风险，对 PPI 增加骨折风险的相关研究进行综述和评价，探讨 PPI 增加骨折风险可能存在的机制，以更好地控制治疗的风险。**方法：**联网检索 PubMed、Cochrane Central、EMbase 英文数据库和 CNKI、CBM、VIP 和 WanFangData 中文数据库，纳入有关 PPI 使用与骨折关系的研究，终点结局设定为骨折，检索时间从入库截至 2013 年 10 月 31 日。根据希尔因果关系准则对 PPI 使用和骨折风险关联性进行分析，并用 GRADE 方法对文献质量进行评价。**结果与结论：**共检索得到英文文献 619 篇，中文文献 142 篇，其中包括 9 篇病例对照研究、6 篇队列研究，以及 6 篇系统评价和 Meta 分析。关于 PPI 使用与骨质疏松骨折风险的临床研究均是观察性研究，研究的结果显示 PPI 长期使用可增加导致髌骨、腕骨、脊骨骨折的危险性，但是关联性并不是很强，高剂量、长疗程有更高的骨折风险。系统评价和 Meta 分析合并的 OR 值也都小于 2，研究之间存在较大的异质性，按 GRADE 方法对纳入研究质量评价为极低质量证据。有待于更多高质量的循证证据来进一步评估发生骨折不良反应的风险。对于长期使用 PPI 的患者宜选择最小维持剂量，考虑间歇用药，或换用 H₂ 受体拮抗剂（H₂RA）。

质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPI）是 H⁺/K⁺-ATP 酶抑制剂，能够抑制基础胃酸的分泌及组胺、乙酰胆碱、胃泌素、进食等多种刺激引起的酸分泌^[1]，在最终环节上抑制胃酸分泌。长期 PPI 治疗主要用于胃食管反流和预防非甾体抗炎药（NSAIDs）相关性溃疡。在美国低剂量的使用 PPI 用于治疗烧心属于非处方药（OTC），疗程仅限于使用 14d，每 4 个月可再使用一个疗程，每年最多使用 3 个疗程。中国已经上市的 PPI 有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑、雷贝拉唑五种。PPI 常见的不良反应有胃肠道反应、肝功能异常、三系减低、皮肤过敏、神经系统损害、视物模糊、增加感染风险、减少微量元素的吸收等^[2]，近年来相关研究发现，PPI 使用可能与骨折风险相关。

2010 年 5 月 25 日 FDA 发布警告，PPI 使用可能增加髌骨、腕骨及脊骨骨折的风险^[3]。流行病学调查结果表明，服用 PPI 1 年以上和/或剂量较高的患者，可能会增加髌骨、腕骨及脊骨骨折的风险，且 50 岁以上人群发生骨折风险的概率更高。为此，FDA 正在修订 PPI 的处方药和 OTC 说明书，以增加新的骨折风

险的安全信息。

随着世界人口趋于老龄化，骨质疏松导致的骨折已经成了一个全球关注的健康问题，50 岁以上人群中 16% 的女性和 7% 的男性受其影响^[4]。骨质疏松相关性骨折多发于脊柱、髋部和桡骨远端，其中尤以髋部骨折最常见，发病人数以每年 1%~3% 的比例在增长^[5]，对患者生活质量的影响最明显。与欧洲和北美国家相比，中国女性骨密度更低，并且髋骨骨折发生率也较低。在 2000 年，中国北京 50~59 岁的女性脊骨骨折发生率为 5%，80 岁以上女性发生率为 37%。截止 2012 年 5 月 1 日，尽管我国不良反应监测数据中尚未收到 PPI 使用导致骨折的病例报道，但是国外已有 PPI 短期使用导致钙水平下降和长期使用导致骨折的研究报道。为了在临床更合理地使用 PPI 治疗酸相关疾病，同时更好地控制治疗的风险，笔者拟对 PPI 增加骨折风险的相关研究进行综述和评价。

1 质子泵抑制剂（PPI）导致骨质疏松的相关机制

现有的研究表明，很多因素可能导致骨质疏松相关的骨折，非治疗因素包括种族因素（如白种人）、低身体质量指数（BMI）、较低的活动量和女性群体等，药物因素包括皮质激素类、5-羟色胺再摄取抑制剂等药物的使用^[6]，这些因素导致的相关风险已经有较多的研究证实。PPI 导致的骨质疏松相关风险的机制目前尚未十分明确，可能与其干扰骨代谢，从而导致骨质疏松有关。现就这种风险发生可能存在的机制进行讨论。

1.2 引发高胃泌素血症

胃液 pH 值升高可能引发反射性的高胃泌素血症。有动物实验证明奥美拉唑引发高胃泌素血症后，将引起甲状旁腺增生及功能亢进^[10]。继发性甲旁亢造成钙磷代谢紊乱，使更多的钙从骨质中进入到血液，最终从肾脏排出，导致骨量减少，骨脆性增加，更容易发生骨折。

1.3 抑制破骨细胞空泡型质子泵（V-ATP 酶）的活性

有学者在体外试验中发现，奥美拉唑对破骨细胞的空泡型质子泵（V-ATP 酶）有抑制作用，并增加成骨细胞的活性，干扰骨组织本身的吸收，破坏骨骼微观结构^[11]。由于骨吸收是正常骨微结构形成所必须，如无破骨细胞的重吸收，那么骨量不减少甚至增多，使骨骼脆性增高，因而在外力作用下更容易发生骨折^[12]。但研究表明，现有的 PPI 对破骨细胞的 V-ATP 酶抑制强度只有对胃壁质子泵作用的 1/100^[13]，临床上 PPI 对破骨细胞 V-ATP 酶的作用尚有待于进一步的临床研究揭示。

也有相关的动物试验和临床研究试图探讨 PPI 对骨密度造成的影响^[14-16]。有一项观察性研究的结果表明，使用 PPI 会降低骨密度，增加髋骨和脊骨的骨折风险^[16]，但也有一些研究得到相反的结论^[17]。

到目前为止，PPI 对骨质疏松相关性骨折的影响仍未能从理论上得到较圆满的解释，不过大多数学者更认可第一种机制。

2 PPI 长期使用与骨折风险的相关研究

联网检索 PubMed、Cochrane central、EMbase 等英文数据库,以“proton pump inhibitors”、“PPI?”、omeprazole、lansoprazole、pantoprazole、rabeprazole、esomeprazole、fractures 和 osteoporosis 为关键词检索;检索 CNKI、CBM、VIP 和 WanFangData 中文数据库,以“质子泵抑制剂”、奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑、骨质疏松、骨折为关键词检索,检索时间从入库截至 2013 年 10 月 31 日,终点结局设定为骨折。检索出英文文献 619 篇,中文文献 142 篇。其中,关于 PPI 使用与骨质疏松骨折风险的研究目前均是观察性研究,检索到 9 篇病例对照研究^[18-26]、6 篇队列研究^[27-32],以及 6 篇系统评价和 Meta 分析^[33-38]文章。队列研究对象及结果见表 1,病例对照研究对象及结果见表 2。在使用 PPI 治疗的随机对照试验(RCT)中均未有发现增加髌骨、腕骨和脊骨骨折风险的报道。这些 RCT 研究时间基本都是 6 个月,并且治疗剂量都在推荐剂量范围之内。

表 1 PPI 使用与骨折风险的队列研究 ($n=6$)

队列研究	研究时间	研究对象	结果
Fraser 2013 加拿大	1995-1997 随访 10 年	>25 岁, 69.4% 为女性, 675 例使用 PPI, 8748 例非使用 PPI	$HR^3=1.40$ (95% CI , 1.11~1.77)
Gray 2010 美国	1993.10.1-1998.12.31 平均随访 7.8 年	50~79 岁绝经后女性, 3396 例使用 PPI, 148394 例非使用 PPI	髌骨 $HR=1.00$ (95% CI , 0.71~1.40) 脊骨 $HR=1.47$ (95% CI , 1.18~1.82) 腕骨 $HR=1.26$ (95% CI , 1.05~1.51) 所有骨折 $HR=1.25$ (95% CI , 1.15~1.36)
Khalili 2012 美国	2000-2008.6 护士健康研究	30~55 岁女性, 73632 例使用 PPI, 492154 例非使用 PPI	$HR=1.36$ (95% CI , 1.13~1.63) 吸烟者 $HR=1.51$ (95% CI , 1.20~1.91) PPI 服用 6~8 年 $HR=1.54$ (95% CI , 1.03~2.31)
Mello 2012 美国	2000.1.1-2010.9.30 随访 10 年	男性, HCV 抗体阳性, 679 例使用 PPI, 1894 例非使用 PPI	$HR=3.87$ (95% CI , 2.46~6.08)
Roux 2009 欧洲	1999-2001 平均随访 6.1 年	55~79 岁绝经后女性, 61 例使用 PPI, 1150 例非使用 PPI	脊骨骨折 $^4RR=3.50$ (95% CI , 1.14~8.44)>65 岁 所有骨折 $RR=2.34$ (95% CI , 1.02~5.34) 脊 脊骨骨折 $RR=3.62$ (95% CI , 1.63~8.08)
Yu 2008 (MrOS) ¹⁾ 美国	1986-2007 平均随访 5.6 年	>65 岁男性, 487 例使用 PPI, 5255 例非使用 PPI	非脊骨骨折 $^5RH=1.21$ (95% CI , 0.91~1.62) 髌骨骨折 $RH=0.62$ (95% CI , 0.26~1.44)
Yu 2008 (SOF) ²⁾ 美国	1986-1988 平均随访 7.6 年	>65 岁女性, 234 例使用 PPI, 5093 例非使用 PPI	非脊骨骨折 $RH=1.34$ (95% CI , 1.10~1.64) 髌骨骨折 $RH=1.16$ (95% CI , 0.80~1.67)

注: ¹⁾(MrOS): osteoporotic fractures in men study; ²⁾(SOF): the study of osteoporotic fractures; ³⁾HR:hazard ratio, 风险比; ⁴⁾RR: relative risk, 相对危险比; ⁵⁾RH: relative hazard, 相对风险比

表 2 PPI 使用与骨折风险的病例对照研究 ($n=9$)

病例对照研究	研究时间	研究对象	结果
Chiu 2010 台湾	2005.1.1-2006.12.31	≥ 50 岁, 58% 为女性, 骨折病例数 1241, 对照例数 1241	髌骨骨折 29~70 DDDs ¹⁾ , $OR^{2)}=1.67$ (95% CI , 1.11~2.51) >70 DDDs, $OR=2.51$ (95% CI , 1.77~3.55)
Corley 2010 美国	1995.1-2007.9	≥ 18 岁, 65% 为女性, 骨折病例数 33752, 对照例数 130471	髌骨骨折 使用 ≥ 2 年 $OR=1.30$ (95% CI , 1.21~1.39) 既往使用 $OR=1.30$ (95% CI , 1.21~1.41) ≥ 1.5 片 $\cdot d^{-1}$ $OR=1.41$ (95% CI , 1.21~1.64) <0.74 片 $\cdot d^{-1}$ $OR=1.12$ (95% CI , 0.94~1.33)
Kaye 2008 英国	1995.1.1-2005 年底	50~79 岁, 71% 为女性, 骨折病例数 1098, 对照例数 10923	髌骨骨折 $RR=0.9$ (95% CI , 0.7~1.1)
Lee 2013 韩国	2005.1-2006.6	≥ 65 岁, 73.5% 为女性, 骨折病例数 24710, 对照例数 98642	髌骨骨折 $OR=1.34$ (95% CI , 1.24~1.44) 同服双磷酸盐 $OR=1.71$ (95% CI , 1.31~2.23) 非双磷酸盐 $OR=1.30$ (95% CI , 1.19~1.42)
Pouwels 2010 荷兰	1991.1.1-2002.12.31	≥ 18 岁, 73% 为女性, 骨折病例数 6763, 对照例数 26341	髌骨骨折 $OR=1.20$ (95% CI , 1.04~1.40) <1 DDD $OR=1.21$ (95% CI , 0.93~1.57) >1.75 DDD $OR=1.35$ (95% CI , 1.02~1.77) ≤ 3 个月 $OR=1.26$ (95% CI , 0.94~1.68) >36 个月 $OR=1.09$ (95% CI , 0.81~1.47)
Reyes 2012 西班牙	2007.1-2010.12	≥ 50 岁, 77% 为女性, 骨折病例数 358, 对照例数 698	$OR=1.24$ (95% CI , 0.93~1.65)
Targownik 2008 加拿大	1996.4-2004.3	≥ 50 岁, 70% 为女性, 骨折病例数 15792, 对照例数 47289	所有骨折 ≥ 7 年 $OR=1.92$ (95% CI , 1.16~3.18)
Vestergaard 2006 丹麦	2000.1.1-2000.12.31	平均 43 岁, 52% 为女性, 骨折病例数 124655, 对照例数 373962	髌骨骨折 ≥ 5 年 $OR=1.62$ (95% CI , 1.02~2.58) ≥ 7 年 $OR=4.55$ (95% CI , 1.68~12.29)
Yang 2006 英国	1987.5-2003.3	≥ 50 岁, 79% 为女性, 骨折病例数 13556, 对照例数 135386	所有骨折 $OR=1.18$ (95% CI , 1.12~1.43) 髌骨 $OR=1.45$ (95% CI , 1.28~1.65) 脊骨 $OR=1.60$ (95% CI , 1.25~2.04) 髌骨骨折 >1 年 $OR=1.44$ (95% CI , 1.30~1.59) >1.75 DDD $OR=2.65$ (95% CI , 1.80~3.90) ≤ 1.75 DDD $OR=1.40$ (95% CI , 1.26~1.54) 1 年 $OR=1.22$ (95% CI , 1.15~1.30) 2 年 $OR=1.41$ (95% CI , 1.28~1.56) 3 年 $OR=1.54$ (95% CI , 1.37~1.73) 4 年 $OR=1.59$ (95% CI , 1.39~1.80)

注: ¹⁾DDDs: defined daily doses, 限定日剂量; ²⁾OR: odds ratio, 比值比

3 PPI 导致骨折不良反应的分析

Shakir 等^[39]把希尔因果关系准则(hill scriteria of causation)应用到药物警戒和药物流行病学, 包括强度(strength)、量效关系(biological gradient)、合理性(plausibility)、结果的一致性(consistency)、时序性(temporality)等。对于 PPI 导致骨折的不良反应, 笔者用希尔因果关系准则进行分析。

3.1 强度

从流行病学的角度来看, $RR < 2$ 被认为是弱的联系。在分析药物的不良反应时, Sir Austin Bradford-Hill 认为相对于弱的联系, 强的联系更有可能成为诱因, 弱的联系可能是混杂因素的偏倚^[39]。

但从药物流行病学来看,很少能发现 $RR>2$ 的药物不良反应,尤其是严重的不良反应,因为 $RR>2$ 的药物由于安全性的问题而无法通过新药审评上市。文献报道的 PPI 长期应用与骨折的关系,大部分研究的 OR/RR/RH 值 <2 ,病因学联系比较弱,可能为研究偏倚所致。但是在一些特定人群、更高剂量、更长使用时间的研究中得到的风险比值较高。Mello 等^[30]的研究发现对于 HCV 抗体阳性的男性,随访 10 年,骨折发生 $HR=3.87$ (95%CI, 2.46~6.08)。Roux 等^[28]开展的一项研究对象为 55~79 岁绝经后女性的研究结果表明,平均随访 6.1 年,脊骨骨折发生 $RR=3.50$ (95%CI, 1.14~8.44),其中 >65 岁的患者脊骨骨折 $RR=3.62$ (95%CI, 1.63~8.08)。Chiu 等^[24]的研究表明,50 岁以上的患者,PPI 剂量 >70 DDDs, $OR=2.51$ (95%CI, 1.77~3.55)。高龄、绝经后女性本就是骨质疏松性骨折的高危人群,因此在这些患者中使用 PPI 导致骨折的风险也较高。

3.2 量效关系

Yang 等^[18]认为长期 PPI 治疗,尤其是高剂量,与髌骨骨折的风险增加有关。这项研究分析了 50 岁以上者发生髌骨骨折的危险因素,多元回归分析显示 PPI 是危险因素之一。PPI 使用超过 1 年髌骨骨折发生 $OR=1.44$ (95%CI, 1.30~1.59)。从剂量效应来看,PPI 平均剂量 <1.75 DDD,髌骨骨折 $OR=1.40$ (95%CI, 1.26~1.54);平均剂量 >1.75 DDD, $OR=2.65$ (95%CI, 1.80~3.90)。从时间效应来看,使用 PPI 时间为 1 年者髌骨骨折的 $OR=1.22$ (95%CI, 1.15~1.30),使用 2 年者髌骨骨折的 $OR=1.41$ (95%CI, 1.28~1.56),使用 3 年者的髌骨骨折 $OR=1.54$ (95%CI, 1.37~1.73),使用 4 年者髌骨骨折的 $OR=1.59$ (95%CI, 1.39~1.80)。从流行病学的角度看, $OR<2$,考虑的因素仅仅为数据库中校正的因素;如果考虑社会、经济因素等的影响,经过调整的 OR 值可能就没有统计学意义。Targownik 等^[22]研究了 1996–2004 年加拿大 50 岁以上患者的脊柱、腕和髌骨骨折与 PPI 的关系。发现 PPI 治疗 1 年所有骨折的 $OR=0.99$ (95%CI, 0.90~1.11),2 年的 $OR=0.94$ (95%CI, 0.82~1.07),3 年的 $OR=0.92$ (95%CI, 0.78~1.07),4 年的 $OR=1.05$ (95%CI, 0.86~1.27),5 年的 $OR=1.16$ (95%CI, 0.91~1.46),6 年的 $OR=1.28$ (95%CI, 0.93~1.77),7 年 PPI 的 $OR=1.92$ (95%CI, 1.16~3.18)。PPI 使用 1 年的髌骨骨折 $OR=1.22$ (95%CI, 1.15~1.30),PPI 使用 5 年的髌骨骨折 $OR=1.62$ (95%CI, 1.02~2.58),PPI 使用 7 年的髌骨骨折 $OR=4.55$ (95%CI, 1.68~12.29)。研究结果表明,使用 PPI 5 年后的髌骨骨折、7 年后的所有骨质疏松相关的骨折发生率增高。由此来看,骨折风险与 PPI 使用存在剂量量效和时间量效的关系,使用 PPI 剂量越大、时间越长,骨折风险越高。

3.3 合理性

体外实验中碳酸钙的溶解是 pH 依赖的,pH 升高,碳酸钙的溶解和解离减慢。在 O'Connell 等^[8]开展的一项随机交叉试验中,研究对象为 18 名 65~89 岁的健康女性,服用奥美拉唑 20mg·d⁻¹,连续 7d,用钙同位素示踪不同肠段钙的吸收,结果发现服用 PPI 者肠道钙的吸收减少。而 Hansen 等^[17]研究中,21 位

绝经后女性，年龄平均 58 岁，服用奥美拉唑 40mg · d⁻¹，连续服用 30d，用同位素示踪，结果发现 PPI 并没有减少钙的吸收分数（FCA，fractional calcium absorption）。由此来看，PPI 增加骨折风险的机制，可能并不单纯的与减少肠道钙的吸收有关。

3.4 结果的一致性

在已报道的研究中，并不都显示 PPI 的使用将增加骨折风险。Yu 等^[27] 进行的年龄>65 岁的骨质疏松骨折患者的队列研究中，对骨折危险因素进行多因素回归分析研究，发现使用 PPI 的女性的非脊柱骨折的风险增加，RH = 1.34 (95%CI, 1.10~1.64)。未补充钙剂的男性使用 PPI 的非脊柱骨折的风险增加，RH = 1.49 (95%CI, 1.04~2.14)。Kaye 等^[20] 用英国 GPRD 数据库中 1995–2005 年的资料进行两期配对病例对照研究：I 期研究目的是发现髌骨骨折的危险因素，主要危险因素定义为 OR ≥ 2；II 期则为排除 I 期中所发现的主要危险因素的患者。在 II 期研究中与非 PPI 治疗组相比，PPI 治疗组的髌骨骨折发生 RR = 0.9 (95%CI, 0.7~1.1)。对于没有骨折危险因素的 PPI 长期使用者并不增加骨折的风险。

3.5 时序性

根据已有的病例对照研究、前瞻性或回顾性的队列研究，通过对使用和未使用 PPI 的患者进行分析和研究，发现使用 PPI 后骨折风险升高，但是发生骨折的时间在不同研究中并不一致，普遍发生在 1 年后。不过可以肯定的是，随着 PPI 使用时间的延长，骨折风险增加。

现有的 15 篇观察性研究显示，PPI 长期使用可增加导致髌骨、脊骨骨折的危险性，但是关联性并不是很强。对这些研究进行的系统评价和 Meta 分析 OR 值也都小于 2，合并数据的结果存在较大的异质性。亚组分析提示高剂量、长疗程有更高的骨折风险。因为原始研究均为观察性研究，有的研究存在药物公司资金支持^[20]，按 GRADE 方法^[40] 对其质量评价为极低质量证据，有待于今后更多高质量的循证证据来进一步评估发生骨折不良反应的风险。

4 应对策略

鉴于 PPI 导致骨折的机制尚不明确，目前关于预防 PPI 减少钙吸收、降低骨密度、增加骨折风险的研究较少，因此现阶段的对策就是保障合理用药、预防骨质疏松。尽管现有的流行病学资料显示 PPI 可能增加骨折风险，但是长期服用（至少 1 年）和/或使用高剂量的患者才是高危人群，因此患者在治疗期间不应随意停药。治疗烧心一般疗程为 14d，如果仍有烧心症状应及时就医，并且 1 年内最多服用 3 个 14d 疗程。

对于长期使用 PPI 的患者应在适当的时候评估其用药方案，选择最小维持剂量，并且考虑间歇用药，可以降低骨折风险。研究中发现五种 PPI 在增加骨折风险方面并无差异，更换不同品种的 PPI 并不能降低风险。关于 H₂ 受体拮抗剂（H₂RA）的研究也有阳性结果^[33]，但是风险比 PPI 小，考虑换用 H₂RA 可能收益大于风险。

对于胃酸抑制引起的钙吸收减少,可以适当补充钙剂和维生素 D。成人每日钙摄入的推荐量为 800mg,绝经后妇女和老年人每日钙摄入的推荐量为 1 500mg,每日钙摄入最大量不超过 2 000mg。我国人群饮食中的钙大概有 400~450mg·d⁻¹,一次补充钙量不要超过 500mg,建议与食物同服或饭后服用。钙剂应首选碳酸钙,因其钙吸收率与牛奶相似,或可选择葡萄糖酸钙、乳酸钙、氨基酸螯合钙等,但不建议选择从牡蛎等贝壳中提取的钙剂,可能含有重金属^[41]。

另外,补钙的同时应适量补充维生素 D 可促进钙的吸收。维生素 D 制剂有维生素 D₂(麦角钙化醇,ergocalciferol)、维生素 D₃(胆钙化固醇,cholecalciferol)等。维生素 1,25(OH)₂D₃(骨化三醇,calcitriol)是维生素 D 的活性形式,肝肾功能不良者应使用此制剂。

类风湿关节炎治疗新药艾拉莫德

张源潮,王峰,王威严,于成成,杨清锐 4

(山东大学附属省立医院风湿免疫科,济南 250021)

——摘自《世界临床药物》

摘要: 类风湿关节炎(RA)是一种难以治愈的复杂的自身免疫性疾病,临床以综合治疗为主。新型缓解病情用抗风湿药物(DMARD)艾拉莫德(iguratjmod)近期在国内开发上市,用于 RA 治疗。本文综述其药动学、作用机制及临床评价。

类风湿关节炎(RA)是一种常见的自身免疫性疾病,主要表现为慢性、对称性和进行性多关节炎。早期表现为关节滑膜的慢性炎症,随之增生形成血管翳侵犯关节软骨,造成关节软骨、骨和关节囊破坏,最终导致关节畸形和功能丧失。同时,RA 还可造成皮肤、眼、肺、肝脏、肾脏、血液和心血管系统等关节外病变。艾拉莫德是一种新型缓解病情用抗风湿药物(DMARD),可缓解慢性关节炎和自身免疫性疾病的关节损伤和免疫异常,抑制炎症细胞因子和免疫球蛋白的产生。

1 药动学

艾拉莫德药动学研究主要是以大鼠佐剂诱导关节炎(AA)为动物模型,观察正常与病理状态下关节炎大鼠的体内药物浓度,研究 H1 显示,艾拉莫德在体内符合一室模型的一级药动学特性,其在大鼠肝脏、肾脏和子宫中的含量最高,脑部含量最低。给予大鼠灌胃艾拉莫德一日 15、45 和 135 mg/kg 连续 6 个月,45 和 135 mg/kg 剂量组大鼠体重影响显著,特别是雌性大鼠,自给药后第 5 周开始,生长速度明显减慢,提示,该药对体重的影响与用药剂量及性别有关。给药 3 个月后,45 和 135 mg/kg 组雌性大鼠出现转氨酶明显升

高而白蛋白水平显著降低，且以 135 mg/kg 组最为明显；给药 6 个月，135 mg/kg 组雌性大鼠谷草转氨酶、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、血清总胆红素和尿素氮水平升高，总蛋白和白蛋白水平降低且出现蛋白尿，停药 1 个月后蛋白尿消失；血液学部分指标受药物影响较为显著，血红蛋白水平降低，血小板水平增加，但未见凝血时间缩短或延长。停药 1 个月后各项指标均恢复正常。

2 作用机制

艾拉莫德主要作用机制为：通过选择性抑制环氧合酶-2 (COX-2) 减少炎症组织中前列腺素的产生；抑制炎症组织释放缓激肽；抑制单核细胞释放 IL-1 和 IL-6；抑制抗原特异性 T 细胞增殖；降低 RA 患者 B 细胞产生的 IgG 和 IgM 水平；刺激成骨细胞分化和骨的构建；抑制滑膜细胞共刺激因子表达和细胞因子的产生等。

2.1 抗炎作用

艾拉莫德对急、慢性炎症模型(如大鼠角叉菜胶足跖肿胀模型、AA 模型)均显示出抗炎和镇痛作用。研究显示，艾拉莫德有一定的抑制 COX-2 的作用，能抑制高岭土诱导的炎症反应中缓激肽的增加，其止痛作用可能和抑制缓激肽作用有关。

2.2 抑制免疫球蛋白生成

小鼠 B 细胞培养研究提示，艾拉莫德不仅显著降低了脂多糖刺激的 IgM 生成，也明显降低了脂多糖和 IL-4 诱导的 IgG 生成。对于人类浆细胞瘤 ARH-77 细胞株，艾拉莫德通过 B 细胞抑制免疫球蛋白的合成和自发性 IgG 抗体生成，但不影响 T 淋巴细胞的活化、增殖和凋亡。由自体 T 细胞和抗 CD3 抗体诱导的人类外周血 B 细胞，艾拉莫德能显著抑制其 IgM 和 IgG 的生成，并呈剂量依赖性。

2.3 抑制细胞因子生成

胶原诱导的关节炎模型(CIA)采用异种 II 型胶原诱导关节炎，其发病、病理学和免疫学机制与 RA 极其相似，是目前公认的研究 RA 发病及治疗机制的动物模型。艾拉莫德对多种细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-4 以及 IL-17 都有显著的抑制作用，可显著减少 CIA 大鼠 T 细胞向 Th17 转化。针对 RA 患者滑膜细胞的研究显示，艾拉莫德能显著降低 IL-6、IL-8 以及集落刺激因子生成。Kawakami 等发现艾拉莫德能抑制 IFN- γ 刺激下的滑膜细胞中包括 CD54、CD58 和 CD106 等在内的联合刺激因子的表达上调。同时，研究显示艾拉莫德还可抑制 T 细胞增生反应及 T 细胞和附属细胞产生的促炎细胞因子如 IFN- γ 、IL-6 和 TNF- α 等的生成。

NF- κ B 是一类分布广泛的核转录因子，很多与炎症相关的酶和前炎症反应因子的转录表达都受其调控。因此，NF- κ B 的活性调节很可能成为抗炎药物作用的有效靶点之一，目前很多关于抗炎药物作用机制的研究都以 NF- κ B 作为靶点。蒋叶等研究发现，艾拉莫德的作用机制可能与抑制核转录因子 NF- κ B 的活性有关。该研究以大鼠肺泡巨噬细胞系为对象，证实艾拉莫德对脂多糖刺激的细胞 TNF- α mRNA 水平的上调和 NF- κ B 的活性都有抑制作用。另外，针对由 NF- κ B 配体可溶性受体激活因子诱导的鼠破骨细胞前体细胞株的

研究显示，艾拉莫德能抑制其 NF- κ B 的表达。

2. 4 抑制骨吸收和促进骨形成作用

IL-1、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子是 RA 致病的关键因子，与 RA 病情活动密切相关。这些促炎因子还能激活破骨细胞，促进骨吸收，导致骨质流失的发生。抑制 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等促炎因子能起到控制 RA 及 RA 引起骨流失的双重效果。CIA 大鼠模型 MRI 检测显示，艾拉莫德几乎完全抑制了 CIA 的炎症和骨髓内水肿 x 线和 CT 检测结果显示，艾拉莫德能显著抑制骨吸收和关节破坏。艾拉莫德可显著缓解 CIA 的病情进展和骨质破坏进程，调节 CIA 大鼠抗 II 胶原抗体的生成。

Osx 是调控骨生成的核心转录因子，在骨分化和骨形成中起核心作用。研究发现，在骨髓基质细胞系 (ST2) 中，骨形态发生蛋白 2 (BMP-2) 不存在时，Osx 几乎不表达；BMP-2 存在时，艾拉莫德可刺激 Osx 的表达 (表达程度提高 3 倍以上)。而在前成骨细胞系 (MC3T3-E1) 中，Osx 的表达并不依赖于 BMP-2，艾拉莫德能促进 Osx 表达并进而促进成骨细胞生成。进一步研究发现，艾拉莫德能剂量依赖性地刺激 ST2 细胞和 MC3T3-E1 细胞分泌骨钙素，在 BMP-2 存在下使 ST2 细胞的钙含量提高 14 倍，形成矿化结节。此外，艾拉莫德还可使小鼠听小骨钙含量提高 1.7 倍。

3 临床评价

3. 1 疗效评价

多中心随机双盲安慰剂对照 II 期临床研究证实了艾拉莫德治疗 RA 的疗效和安全性。280 例活动期 RA 患者随机分为艾拉莫德 25 mg/d 组 (一日 1 次 25 mg)、艾拉莫德 50mg/d 组 (一日 2 次，每次 25 mg) 和安慰剂组。疗程为 24 周，并在 2、6、12、18 和 24 周时进行疗效及观察指标评估，主要采用美国风湿病学会的 ACR20 和 ACR50 标准。ACR20 定义为患者压痛及肿胀关节数有 20% 达到改善以及下列 5 项中至少 3 项达到 20% 改善：休息痛、日常生活能力、医生评价、患者评价、红细胞沉降率或 C 反应蛋白。ACR50 定义为相同标准的 50% 改善。结果显示，治疗 6 周艾拉莫德治疗组达到 ACR20 和 ACR50 的患者比例显著高于安慰剂组 ($p < 0.05$)，治疗 12、18 和 24 周疗效观察显示，艾拉莫德治疗组疗效随时间推移逐渐增高，治疗 24 周时，艾拉莫德 25、50 mg 组和安慰剂组达到 ACR20 者分别为 39.13%、61.29% 和 24.21%；达到 ACR50 者分别为 23.91%、31.18% 和 7.37%。艾拉莫德治疗组 ACR20 和 ACR50 疗效评价优于安慰剂组，且艾拉莫德 50 mg 组优于艾拉莫德 25 mg 组 ($P < 0.05$)。艾拉莫德治疗组红细胞沉降率、C 反应蛋白和类风湿因子改善程度差值 25 mg 组和 50 mg 组间差异具有统计学意义。主要不良反应包括可逆性白细胞减少、肝转氨酶升高、上腹部不适、纳差和皮疹等。治疗 24 周，总的不良反应发生率安慰剂组是 10.5%，艾拉莫德 25 mg 组是 22.8%，艾拉莫德 50 mg 组是 22.6%，差异无统计学意义。表明，艾拉莫德对 RA 疗效显著，50 mg 组优于 25 mg 组，且耐受性较好，但艾拉莫德对 RA 的远期疗效尚需进一步研究。

另一项多中心随机双盲阳性药物平行对照临床研究”引评价了艾拉莫德治疗活动性 RA 患者的有效性和

安全性。489 例患者随机分为甲氨蝶呤组、艾拉莫德 25 mg 组和 50 mg 组，疗程为 24 周。甲氨蝶呤组：起始 4 周给予一周 1 次，每次 10 mg；第 5~24 周，一周 1 次，每次 15 mg。艾拉莫德 25 mg 组：起始 4 周给予 25 mg / d；第 5~24 周：早、晚饭后服用，一日 2 次，每次 25 mg。艾拉莫德 50 mg 组：早晚饭后服用，一日 2 次，每次 25 mg。在 4、10、17 和 24 周进行有效性和安全性评价，有效性评价依据美国风湿病学会改善标准 (ACR20、ACR50 和 ACR70)。结果显示，艾拉莫德治疗 RA 起效时间需 4~6 周，艾拉莫德 50 mg 组的疗效 (ACR20) 和甲氨蝶呤组相近，且抗炎作用和甲氨蝶呤组差异无统计学意义。3 组间的严重不良反应和不良反应发生率差异均无统计学意义。最常见不良反应是一过性转氨酶升高，艾拉莫德 50 mg 组不良反应发生率 (13.5%) 显著低于甲氨蝶呤组 (23.64%)，与艾拉莫德 25 mg 组 (6.13%) 相近。胃镜结果证实，艾拉莫德组的胃肠道异常发生率 (0.61%) 显著低于甲氨蝶呤组 (3.03%)。艾拉莫德组与甲氨蝶呤组在心血管方面的不良反应发生率差异无统计学意义。表明，艾拉莫德对 RA 疗效显著且安全性良好。

3.2 安全性及不良反应评价

2004 年 9 月-2005 年 11 月完成的艾拉莫德 I 期临床研究，分为单次给药组 (12.5、25 和 50 mg) 和多次给药组 (50 mg / d，服用 6 d)。结果显示，两组治疗前后体温、呼吸、脉搏、心肺听诊、腹部检查和心电图均无异常；未见有临床意义的血常规、尿常规及肝肾功能异常；无血糖和电解质异常。两组均无大便潜血试验阳性。主要药动学参数不受受试者性别影响。

另随机双盲平行对照临床研究比较了艾拉莫德和柳氮磺胺吡啶治疗 RA 的有效性与安全性，376 例 RA 患者随机分为艾拉莫德组 (起始 4 周为 25mg/d，之后为 50mg/d) 和柳氮磺胺吡啶组 (1000mg / d)，疗程为 28 周。结果显示，无论在临床症状还是实验室指标 (红细胞沉降率、C 反应蛋白以及血浆中 IgG 和 IgM 的水平) 上，艾拉莫德和柳氮磺胺吡啶的安全性和有效性相似，常见不良反应主要有氨基转移酶升高、上腹痛和口腔炎，最常发生不良反应的时间在第 4~8 周，同时艾拉莫德对接受过其他 DMARD 治疗但效果不佳的患者疗效更为显著。

Hara 等^[4]开展的艾拉莫德联合甲氨蝶呤治疗对甲氨蝶呤治疗无效的 RA 患者的双盲对比研究，旨在评价其有效性和安全性。结果显示，甲氨蝶呤治疗无效的 RA 患者加用艾拉莫德后，与单用甲氨蝶呤相比，疗效好，且患者耐受性好。常见的不良反应为氨基转移酶升高，甲氨蝶呤组的不良反应发生率高于艾拉莫德组，两者大剂量联用会增加黏膜损害发生率。艾拉莫德引起氨基转移酶升高的不良反应发生率在今后的临床使用上应予以关注。

4 展望

RA 是一种复杂且难以治愈的自身免疫性疾病，具有复杂的发病机制并可引起多器官的病理变化。目前，综合治疗依然是 RA 的首选。随着对研究的日益深入，RA 的发病机制将得到更清楚的认识。艾拉莫德可有效抑制免疫球蛋白和炎症因子，疗效明确且起效迅速，有望为广大 RA 患者带来更美好的明天。

• 不良反应 •

食品药品监管总局提示关注阿德福韦酯的低磷血症及骨软化风险

2014 年 12 月 10 日

国家食品药品监督管理总局日前发布第 64 期《药品不良反应信息通报》，提示关注阿德福韦酯致低磷血症及骨软化风险。

阿德福韦酯于 2005 年在我国上市，有片剂和胶囊两种剂型，临床上用于治疗有乙型肝炎病毒活动复制证据，并伴有血清氨基酸转移酶（ALT 或 AST）持续升高或肝脏组织学活动性病变的肝功能代偿的成年慢性乙型肝炎患者。国家药品不良反应监测数据库分析提示，阿德福韦酯在长期使用后可引起低磷血症及骨软化。骨软化主要是非矿化的骨样组织增生，骨质软化，而产生骨痛、骨畸形、骨折等一系列临床症状和体征。

国家药品不良反应监测数据库中共收到阿德福韦酯引起骨软化的不良反应病例报告 21 份。不良反应除骨软化外还表现为肾小管酸中毒、肾小管病变、范可尼综合征、骨折等，并均伴有血磷降低。阿德福韦酯引起的骨软化发生周期长，病程进展缓慢，多在用药 3 年后发生，初期可能有血磷降低，采取停药或相关对症治疗等措施，可达到良好的预后效果。

根据国家药品不良反应监测数据库分析情况，国家食品药品监督管理总局建议：

1、临床医生应充分了解阿德福韦酯药物不良反应并及时识别，对于使用阿德福韦酯出现低磷血症及骨软化患者，应及时采取停药或相关对症治疗等措施。患者使用阿德福韦酯时，应常规监测肾功能和血清磷。

2、相关生产企业应修改完善药品说明书相关内容，加强药品不良反应监测和临床用药安全的宣传，确保产品安全性信息及时传达给患者和医生，以减少和防止严重药品不良反应的发生。

——摘自《药品不良反应信息通报》

药品不良反应信息通报（第 65 期） 警惕苯溴马隆的肝损害风险

2014 年 12 月 31 日 发布

药品不良反应信息通报制度是我国药品监督管理部门为保障公众用药安全而建立的一项制度。《药品不良反应信息通报》（以下简称《通报》）公开发布以来，对推动我国药品不良反应监测工作，保障广大人民

群众用药安全起到了积极作用。

本期通报的是苯溴马隆的肝损害风险。苯溴马隆临床上主要用于原发性和继发性高尿酸血症、各种原因引起的痛风以及痛风性关节炎非急性发作期的治疗。上世纪 70 年代苯溴马隆首先在法国上市，2003 年国际上报道该药导致严重肝毒性后，陆续在一些国家撤市，目前苯溴马隆在德国和日本、新加坡等一些亚洲国家使用。苯溴马隆在我国临床上主要用于痛风和高尿酸血症的治疗，在风湿免疫科、内分泌科、肾内科等应用较广泛，且在 2013 版的《高尿酸血症和痛风治疗中国专家共识》中被推荐使用。国家药品不良反应监测数据库分析显示，苯溴马隆的严重不良反应中肝损害问题比较突出。为使医务人员、药品生产、经营企业以及公众了解苯溴马隆的肝损害风险，特以专刊形式通报此品种。本通报旨在提醒广大医务人员在使用苯溴马隆时，应从小剂量开始使用，避免同其他具有肝毒性的药物同时使用，治疗期间应定期监测肝功能；生产企业应加强药品不良反应监测和临床安全用药宣传，采取有效措施，降低严重不良反应的发生。

警惕苯溴马隆的肝损害风险

苯溴马隆是一种利尿酸药物，它是通过抑制近端肾小管对尿酸的重吸收，以利于尿酸排泄，从而降低血中尿酸浓度的。临床上主要用于原发性和继发性高尿酸血症、各种原因引起的痛风以及痛风性关节炎非急性发作期的治疗。

上世纪 70 年代苯溴马隆首先在法国上市，2003 年国际上报道了该药严重肝毒性后，陆续在一些国家撤市，目前苯溴马隆在德国和日本、新加坡等一些亚洲国家使用。我国上市的苯溴马隆主要是片剂和胶囊剂，规格为 50mg。

2004 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日，国家药品不良反应监测数据库中收到苯溴马隆药品不良反应/事件报告 533 例，不良反应/事件主要为胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、全身性损害、肝胆系统损害、泌尿系统损害等。

一、严重病例报告情况

苯溴马隆严重药品不良反应/事件报告 23 例，占该药品整体报告的 4.31%，不良反应主要表现为肝功能异常 8 例次，肝细胞损害 3 例次，肾功能损害 3 例次等。

二、肝损害病例报告情况

533 例报告中涉及肝损害报告 28 例（占 5.25%），不良反应表现主要为肝功能异常 14 例次、肝细胞损害 9 例次，肝酶升高 2 例次、肝炎 2 例次、谷丙转氨酶升高 2 例次、谷草转氨酶升高 1 例次、肝区疼痛 1 例次。

1、用药人群

28 名患者，男性 26 人，女性 2 人；平均年龄 59.55 ± 14.84 岁，45 岁以下 7 例，45-64 岁 11 例，65

岁及以上 9 例，年龄不详 1 例。

2、用药情况分析

1) 用法用量

28 例患者均为口服用药，26 例用药剂量在用药说明书规定范围，50mg /次，1 次/日；仅 2 例为超说明书用药，分别为 100mg/次和 150mg/次。

2) 用药时间

用药 10 天以内的 14 例，11-30 天 7 例，30 天以上 7 例，多数肝损害病例（75%）报告发生于用药 1 个月之内。

3) 合并用药

28 例肝损害报告中有 10 例存在合并用药并用药物主要涉及秋水仙碱、别嘌醇、洛芬待因、吲哚美辛、泼尼松、甲氨蝶呤、辛伐他汀、阿托伐他汀、来氟米特、甲磺酸倍他司汀、尿毒清颗粒、肾石通颗粒等。在这些并用药物中，别嘌醇、吲哚美辛、辛伐他汀、阿托伐他汀、来氟米特、尿毒清颗粒、肾石通颗粒亦存在肝损害风险。

3、肝损害程度

根据国家药品不良反应监测中心制定的肝损害药品不良反应判定评价标准（轻度肝损害：ALT 异常伴 $1 \times \text{ULN} < \text{TB} \leq 5 \times \text{ULN}$ ，病人无症状或仅有轻微症状；重度肝损害：ALT $\geq 10 \times \text{ULN}$ ，伴 $5 \times \text{ULN} < \text{TB} \leq 10 \times \text{ULN}$ ，病人出现明显肝损害症状和体征），对 28 例肝损害病例进行了分类，轻度肝损害 16 例，重度肝损害 3 例，无法分级的 9 例，无肝衰竭病例。

4、典型病例

男性患者，67 岁，因痛风服用苯溴马隆片、碳酸氢钠片一个月，自行停药 2 周后出现全身乏力，食欲不振，厌油腻，尿色深黄。1 周后，患者感觉症状加重，自行口服吗丁啉 1 粒，上述症状较前加重，患者到医院检查：肝功能：ALT: 1257U/L, AST: 797U/L, TBIL: 134.7umol/L, DBIL: 102.6umol/L, γ -GGT: 375U/L, AKP: 128U/L, TBA: 135.2umol/L, 诊断为药物性肝炎。给予复方甘草酸苷注射液等药物抗炎保肝治疗后，肝功能恢复正常。

三、相关建议

1、医护人员在使用苯溴马隆时，应从低剂量开始；治疗期间定期进行肝功能检查；避免同其他具有肝毒性的药物合用，减少严重不良反应的发生。

2、患者用药期间，应注意肝损害的症状和体征，如出现食欲不振、恶心、呕吐、全身倦怠感、腹痛、腹泻、发热、尿浓染、眼球结膜黄染等，应及时就诊，必要时检查肝功能并进行相应治疗。

3、药品生产企业加强药品不良反应监测和临床安全用药的宣传，确保产品的安全性信息及时传达给患者和医生。

配发问答

一、苯溴马隆是什么药品，主要用于治疗什么疾病？

苯溴马隆是苯骈呋喃衍生物，它是通过抑制近端肾小管对尿酸的重吸收，以利于尿酸排泄，从而降低血中尿酸浓度的。临床上主要用于原发性和继发性高尿酸血症、各种原因引起的痛风以及痛风性关节炎非急性发作期。

二、苯溴马隆有哪些不良反应？

苯溴马隆的不良反应主要有：腹泻、胃部不适、恶心等消化系统症状；风团、斑疹、潮红、瘙痒等皮肤过敏症；肝功能异常及谷草转氨酶、谷丙转氨酶及碱性磷酸酶升高。

三、使用苯溴马隆时有哪些禁忌？

使用苯溴马隆的禁忌有：中度至重度肝功能损害者（肾小球滤过率低于 20ml/min）以及患有肾结石的患者，孕妇或有妊娠可能的妇女以及哺乳期妇女。

四、使用苯溴马隆有哪些注意事项？

1、出现持续性腹泻应停药。

2、不能在痛风急性发作期服用，因为开始治疗阶段，随着组织中尿酸溶出，有可能加重病症。

3、为了避免治疗初期痛风急性发作，建议在给药初期合用秋水仙碱或抗炎药。

4、治疗期间需大量饮水以增加尿量（治疗初期饮水量不得少于 1.5-2 升），以免在排泄的尿中由于尿酸过多导致尿酸结晶。定期测量尿液的酸碱度，为促进尿液碱化，可酌情给予碳酸氢钠或枸橼酸合剂，并注意酸碱平衡，病人尿液 PH 应调节在 6.2-6.8 之间。

5、在开始治疗时有大量尿酸随尿排出，因此在此时的用药剂量要小（起始剂量）。

6、长期用药时，应定期检查肝功能。

7、应避免与其他肝损害药物同时使用。

——摘自《药品不良反应信息通报》

莫西沙星致尖端扭转型室性心动过速

蒋燕 张磊

——《药物不良反应杂志 2014 年 10 月第 16 卷第 5 期》

患者女，61 岁，因发热 4 h 于 2013 年 2 月 24 日入院。患者既往有糖尿病 8 年，口服二甲双胍 0.5 g，2 次/d，平素血糖控制较差；高血压病史 8 年；精神分裂症史 36 年，长期口服氯丙嗪（400 mg，1 次/d）。否认心脏病及癫痫病史。

入院体格检查：体温 39.3℃，脉搏 85 次/min，呼吸 20 次/min，血压 160/60 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa）。急性病面容。心率 85 次/min，律齐，主动脉瓣听诊区可及 2/6 级收缩期杂音。肺、腹部和四肢检查未见异常。头颅+胸部 CT 示脑干密度欠均匀，老年脑，冠状动脉钙化，两肺纹理增多。心电图示窦性心律，ST-T-u 变化，QT 间期延长。实验室检查：外周血白细胞计数 $22.3 \times 10^9/L$ ，中性粒细胞 0.91；钾 3.7 mmol/L，钠 135 mmol/L，氯 96 mmol/L，钙 2.11 mmol/L，磷 0.65 mmol/L，镁 0.74 mmol/L；随机血糖 21.2 mmol/L；心肌酶、肾功能无明显异常。入院诊断：发热待查；2 型糖尿病；高血压病；脑梗死；精神分裂症。

入院后给予哌拉西林舒巴坦钠 3.75 g 静脉滴注，1 次/8 h；硫酸依替米星注射液 0.2 g 静脉滴注，1 次/d；同时给予胰岛素静脉泵入，并根据血糖调整胰岛素剂量。2 月 25 日患者腋下温度 38.5℃，给予物理降温，因患者有皮肤破溃史，考虑可能感染革兰阳性球菌，停硫酸依替米星注射液，改用莫西沙星氯化钠注射液 0.4 g 静脉滴注，1 次/d。当日 11:00 开始静脉滴注，12:14 时患者突然双眼向右侧凝视，全身抽搐，颜面苍白，牙关紧闭，意识丧失，小便失禁，持续 3~4 s 后自行缓解，15 s 后相同症状复现，1 min 内共发作 3 次。之后患者无全身抽搐，但仍意识丧失。查体：血压 90/60 mmHg，神志昏迷，双侧瞳孔等大等圆，直径 0.2 cm，光反应迟钝，颈软，心律不齐，四肢无自主活动，肌张力不高，双侧病理征未引出。心电图示窦性+异位心律，频发多源性室性早搏，短阵尖端扭转型室性心动过速，心室扑动。立即请心内科会诊，当即停用莫西沙星，给予 0.9% 氯化钠注射液 250 ml + 氯化钾 0.7 g + 硫酸镁 0.25 g 静脉滴注。用药后心率 99 次/min，血压 160/53 mmHg，血氧饱和度 1.00。13:00 患者神志转清，呼之可应，心电监护示血压 140/70 mmHg，心率 91 次/min，窦性心率，未见早搏，血氧饱和度 1.00，转心内科治疗。继续给予哌拉西林舒巴坦钠 3.75 g 静脉滴注，1 次/8 h 抗感染，停用氯丙嗪，继续补钾、补镁，口服琥珀酸美托洛尔缓释片 47.5 mg、1 次/d。2 月 27 日复查，血钾 4.3 mmol/L、钠 140 mmol/L、氯 110 mmol/L、钙 2.00 mmol/L、磷 0.62 mmol/L、镁 0.99 mmol/L。血培养检出肺炎克雷伯菌，药物敏感试验结果为对哌拉西林及左氧氟沙星、头孢他啶敏感。患者病情趋平稳，心电监护示窦性心律，

未出现室性心动过速。2月26日、3月2日2次复查心电图均示窦性心律,QT间期逐步缩短至正常范围。3月1日给予奥氮平5mg睡前服用。因患者持续低热,3月5日复查血常规,示白细胞计数 $13.2 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞0.75。诊断:败血症。根据药物敏感试验结果,继续给予哌拉西林舒巴坦钠抗感染治疗。3月12日再次复查心电图示窦性心律。24h动态心电图示窦性心律,偶发房性早搏。3月13日停哌拉西林,改为头孢他啶2.0U静脉滴注,1次/12h。3月4日、3月11日复查血培养结果均为阴性,患者体温恢复正常,3月18日出院。至出院患者未再出现心律失常。

讨论 本例患者因发热静脉滴注莫西沙星74min发生尖端扭转室性心动过速。停用莫西沙星、应用0.9%氯化钠注射液250ml+氯化钾0.7g+硫酸镁0.25g静脉滴注后症状消失。按照药物不良反应因果关系评定Naranjo计分方法,本例患者出现的尖端扭转室性心动过速很可能与莫西沙星有关。

莫西沙星可引起尖端扭转型室性心动过速已有报道。袁华和封宇飞检索2000至2011年中国医院知识仓库期刊全文数据库及美国国立图书馆数据库的相关文献,结果显示莫西沙星致循环系统不良反应发生率为22.79%,主要表现为尖端扭转型室性心动过速、QT间期延长、心脏不适、血压下降、心动过速、血压升高等。莫西沙星为氟喹诺酮类药物,其导致尖端扭转型室性心动过速及QT间期延长的机制可能与心肌细胞膜电压依赖性钾离子流(I_{Kr})有关,I_{Kr}通道蛋白质由人类第7对染色体7q35-q36位点HERG基因表达及调控,莫西沙星可阻断HERG通道,影响心室肌细胞膜上快速激活的I_{Kr},使心肌复极时间延长,导致QT间期及QTc间期延长,诱发恶性室性心律失常,如尖端扭转型室性心动过速。莫西沙星与其他可能延长QT间期的药物如西沙必利、红霉素、抗精神病药和三环类抗抑郁药联合应用时可能出现累加效应,应慎与上述药物联合应用。

正常情况下女性较男性拥有更长的QTc间期,她们对引发QTc间期延长的药物更敏感[4-5],其原因与性激素对离子通道表达及功能具有特殊调节作用有关。QT间期延长的程度随药物浓度增加而升高,可增加包括尖端扭转型室性心动过速在内的室性心律失常的危险性。氯丙嗪可抑制由钠、钾、镁离子激活的ATP酶系,如抑制Na⁺-K⁺-ATP酶,阻滞钾离子进入心肌细胞,导致细胞内低钾,诱发心律失常。氯丙嗪还可抑制HERG编码的I_{Kr}电流,延长QT间期,诱导发生尖端扭转型室性心动过速,甚至猝死。本例患者为老年女性,长期口服氯丙嗪,入院时心电图提示有QT间期延长,静脉滴注莫西沙星后Q-T间期进一步延长,导致尖端扭转型室性心动过速的发生。

本例提示,临床医师应警惕氟喹诺酮类药物的循环系统不良反应,用药前应详细询问患者是否有该类药物不良反应史,对患有QT间期延长者、无法纠正低钾血症者及接受Ia类或III类抗心律失常药物治疗者应避免使用此药,同时避免联合使用其他可导致QT间期延长的药物。

• 科普知识 •

痛风患者的健康教育

——《临床合理用药》

随着社会经济的不断提高，人们的生活方式和饮食结构逐渐改变，虽然吃、穿、住、行都越来越好，但是无节制、不规律的生活方式越来越严重，正是因为这些因素的影响，我国痛风的发病率呈逐年上升的趋势，且日渐年轻化。痛风患者不同程度的心理障碍给治疗带来了不少困难。作为一名护士面对大量痛风患者，除了饮食指导、运动干预外，为使患者获得良好的治疗效果，有必要了解患者的不同心理状态并进行针对性的开展健康教育。开展健康教育使患者了解痛风相关知识，加强自我保健意识。通过健康教育，让患者自觉养成良好生活习惯并能根据自己的具体情况安排日常生活使痛风获得很好的控制，生活质量并不会因此而降低。开展及时的健康教育可增进患者对疾病的了解和医疗护理措施的理解，提高患者对医务人员的信任感和依从性，使之配合治疗，接受健康教育，减少并发症的发生，而且自然得体的护理指导与沟通，体现了医务人员对患者的一种关爱，能提高患者的满意率。在此过程中，护士的知识性得以体现，也有利于提高其在社会中的地位。

1 发病原因

痛风性关节炎病症可以分为两种，一种是原发性痛风性关节炎，主要的诱因是家族遗传。另一种是继发性痛风性关节炎，病因是由其他疾病引起，如血液病、肾病、肿瘤等。这些疾病诱发痛风性关节炎的共同特点是通过使患者体内的尿酸不能正常排出体外而诱发痛风性关节炎。

2 临床表现

痛风是一种因嘌呤代谢障碍，尿酸累积而引起的疾病，属于关节炎的一种，又称代谢性关节炎。痛风最初发生在大脚趾关节、踝关节、膝关节等。长期痛风患者可发作于手指关节，甚至耳廓含软组织的部分。急性痛风发作部位出现红、肿、热、剧烈疼痛，一般多在子夜发作，可使人从睡眠中惊醒。

痛风易复发，喝酒是容易导致痛风复发的病因之一，因此广大痛风患者要切记为了防止痛风复发不可喝酒。痛风容易复发已经是很多痛风患者习惯的事情了，痛风发作对于很多患者来说就是生活的噩耗，最新研究表明，痛风复发的病因有：精神压力、疲劳过度、饮食、环境因素、外伤、手术。不同职业有着不同的特点：下面就为大家介绍痛风常“光顾”的人群和痛风易复发的病因：与痛风发作密切相关的尿酸80%由内源性产生，20%与外源性相关（如饮食等），如过度悲伤、恐惧、沮丧、紧张等精神压力，会导致内分泌紊乱，造成尿酸的代谢异常，形成内源性的尿酸急剧上升，从而导致了痛风的复发。不同的职业有不同

的复发原因：白领及机关干部复发与精神压力相关最密切；农民、商人的复发与饮食有关；工人、驾驶员的复发与疲劳有关；另外合并有高血压、糖尿病、高血脂者容易复发。精神压力及疲劳过度因素逐渐取代饮食因素，成为痛风发作的主要原因。

3 饮食指导

在合理的饮食前提下，要避免或禁食动物内脏、虾蟹、浓肉汤、食用菌类、海藻类、凤尾鱼、沙丁鱼、蛤类、豆类及啤酒等高嘌呤类食物，多吃碱性食品，像茄子、白菜等。防止体重超标，节制饮酒。痛风病人只有长期合理调配膳食结构，才能防止和延缓并发症发生，提高患者的生存质量；平时应多选择碱性食品，增加碱性食品摄取，可以降低血清尿酸的浓度，甚至使尿液呈碱性，从而增加尿酸在尿中的可溶性，促进尿酸的排出。

4 健康教育

4.1 主要是痛风患者

痛风是慢性终身性疾病，必须让患者主动参与和配合，通过接受护士的健康教育，积极地配合治疗。

4.2 健康教育方式 卫生宣教。

向患者及家属讲述有关医疗知识，痛风症状、检测方法等。

4.3 用药知识教育 遵医嘱用药，注意药物不良反应，教会患者观察用药后的反应。

4.4 心理指导 告诉患者痛风为终生疾病，漫长的病程及多器官、多组织结构和功能障碍对患者身心产生的压力会使患者表现为恐惧、懊丧、焦虑、失望，表现为紧张状态及自我保健功能的减弱，因此减轻患者的心理压力，帮助患者树立战胜疾病的信心，消除心理紧张、疑虑，理顺情绪，保持乐观态度，注意劳逸结合，加强自我修养，这对痛风的治疗具有非常重要的意义。

4.5 自我保健指导 告诉患者饮食疗法是痛风患者最基本的治疗措施。无论何种痛风都必须控制饮食，向患者及家属详细讲解有关痛风知识，指出其危害性，强调饮食治疗的重要性，帮助患者合理搭配各类食品，使其品种多样化，保证患者摄取全面、平衡的营养。

5 结果

健康教育的实施，可以提高患者及家属的知识水平，增强自我保健意识，调整其生活方式向健康方向转变，延缓病情的加重，减少并发症，改善心理状态，从而提高患者的生活质量。同时还可激发护士学习热情，不断提高自身业务水平，加强护患沟通，增进护患联系，提高护理质量，充分体现了健康教育是预防疾病最有效、最重要的手段。

6 讨论

通过对痛风患者的健康教育、饮食控制和药物治疗，使患者对痛风及治疗有一个全新的认识，摆脱了患者的精神障碍和心理压力。由于膳食结构选择科学合理，既保证患者对身体营养的需要，又使患者病情

得到有效控制。因此医护人员应通过有计划的健康教育使患者及家属掌握痛风的必备知识，从而进行有目的、有计划的自我管理，这对控制疾病的发展、延缓各种并发症的发生时间，延长寿命具有重要的实践意义。

正确使用皮肤病外用药

一般来说，常用的皮肤病外用药有以下几种：

溶液 常用的溶液有 3%硼酸溶液、0.1%利凡诺尔溶液等。正确的湿敷方法是：使用比创面略大的消毒纱布 6~8 层（普通消毒口罩也可代用），浸透溶液，略拧干，以不滴水为度，放在创面上，根据创面渗液情况，平均每隔 15~30 分钟更换纱布一次，要保持纱布清洁和潮湿，湿敷的主要目的是通过纱布的虹吸作用，使创面上的渗液全部被纱布吸收，再加上不断冷敷，使皮下扩张的毛细管收缩，新的渗液减少，达到创面清洁的目的。这种情况主要适用于急性湿疹、皮炎、二度烫伤后疱溃破的渗液面，但大面积湿敷要考虑到药物吸收中毒的可能性，冬天使用要慎防感冒。

洗剂 所谓洗剂就是水和粉的混合制剂，平时水在上层，粉剂沉淀在瓶底。皮肤科常用的洗剂是炉甘石洗剂、硫磺洗剂等。使用时必须注意先摇均匀，后用毛笔或棉签涂用，它的药理作用，除了洗剂中所加的消炎、杀菌、止痒药作用外，主要是通过洗剂外用，蒸发水分，降低皮肤温度，以达到治疗作用。所以每天必须涂用 10 次以上，这样才能使局部温度不断降低。由于可能和毛发粘在一起，所以不宜应用在毛发部位。

酊剂 是一种药物溶解于酒精中的制剂，常用的有止痒酊剂、癣药水等。这类药物涂用后由于酒精蒸发较快，加上酒精制剂中含有止痒、脱皮的药物，便可达到治疗作用。由于药物有一定刺激性，所以面部、黏膜部位及婴幼儿不宜应用，特别是癣药水，由于有强烈的刺激、脱皮作用，所以必须在医生指导下进行。

冷霜制剂 是皮肤科最常用的一种制剂，由于它外观细腻、洁白，像化妆品，所以很受患者欢迎。常用的冷霜制剂，除了加有止痒药物的止痒霜剂（如必舒膏）、防止皮肤水分蒸发的尿素霜（治裂膏）外，最常见的就是各类皮质类固醇类激素霜剂（如肤轻松、地塞米松、去炎松、肤乐等）。值得注意的是，近年来由于激素冷霜制剂的广泛应用，造成一些不良反应，如过度使用激素外用制剂，往往可以造成局部皮肤萎缩、多毛、毛细管扩张，以及色素沉着，给病人带来不必要的烦恼。如果长期、大面积地使用激素外用制剂，也可由此而造成皮质类固醇激素吸收而起的柯兴氏征（如肥胖、满月脸、血压增高、尿糖等），所以最好还是在医生的指导下应用。一般情况下，每日使用两次即可。

软膏、糊膏 它的主要成分是羊毛脂、凡士林，由于软膏比较油腻，已逐步为冷霜制剂所取代。但它涂用后，能使皮肤软化，药物易于深入吸收，对某些角化、慢性皮肤病（如斑块型银屑并重度皲裂等），其效果要优于冷霜制剂。常用的软膏有复方苯甲酸软膏、硫磺软膏、芥子气软膏等。使用时先将双层纱布放在软膏板上，然后将软膏或糊膏用软膏刀或压舌板均匀地涂在纱布上，贴敷于患部，外用绷带包扎。有毛发部位不宜使用糊膏。

硬膏、涂膜制剂 这是近年来改良的外用药制剂，它是把药物加入胶布或薄膜制剂中，涂用后薄膜与外界空气隔绝，便于药物吸收，避免因衣服摩擦而使药物损失。常用的制剂如肤疾宁、紫桂治裂膏、氢可涂膜、疗肤膜等。但硬膏制剂对部分患者可发生胶布过敏，当然含有皮质类固醇的制剂比其他制剂更易于吸收，但要注意因吸收过量而引起的副作用。

粉剂 用镊子或止血钳夹棉球蘸粉撒布，或用粉扑撒布，或用纱布包粉剂外扑。外用粉剂因附着性差，作用时间短，需一日数次用药。注意，粉剂不要撒布于开放性创口内，以免形成异物，影响伤口愈合。

乳剂 对无破损的皮肤，可洗净手，用手指将乳剂薄涂于患部，稍稍用力揉搓，以利药物渗入。

来源：2011 年 03 月 09 日 《中国医药报》

服药须谨慎 14 种食品与药物同食容易中毒

烟与任何药物

服用任何药物后的 30 分钟内都不能吸烟。因为烟碱会加快肝脏降解药物的速度，导致血液中药浓度不足，难以充分发挥药效。试验证实，服药后 30 分钟内吸烟，血药浓度约降至不吸烟时的 1/20。

酒、果汁与阿司匹林

酒进入人体后需要被氧化成乙醛，再进一步被氧化成乙酸。阿司匹林妨碍乙醛氧化成乙酸，造成人体内乙醛蓄积，不仅加重发热和全身疼痛症状，还容易引起肝损伤。而果汁则会加剧阿司匹林对胃黏膜的刺激，诱发胃出血。

茶与黄连素

茶水中含有约 10%鞣质，鞣质在人体内分解成鞣酸，鞣酸会沉淀黄连素中的生物碱，大大降低其药效。因此，服用黄连素前后 2 小时内不能饮茶。

咖啡、可乐与布洛芬

布洛芬(芬必得)对胃黏膜有较大刺激性，咖啡中含有的咖啡因及可乐中含有的古柯碱都会刺激胃酸分泌，

所以会加剧布洛芬对胃黏膜的毒副作用，甚至诱发胃出血、胃穿孔。

牛奶、果汁与抗生素

服用抗生素前后 2 小时内不要饮用牛奶或果汁。因为牛奶会降低抗生素活性，使药效无法充分发挥;而果汁(尤其是新鲜果汁)中富含的果酸则加速抗生素溶解，不仅降低药效，还可能生成有害的中间产物，增加毒副作用。

菠菜与钙片

菠菜中含有大量草酸钾，进入人体后电解出的草酸根离子会沉淀钙离子，不仅妨碍人体吸收钙，还容易生成草酸钙结石。专家建议服用钙片前后 2 小时内不要进食菠菜，或先将菠菜煮一下，待草酸钾溶解于水，将水倒掉后再食用。

奶酪、肉制品与抗过敏药

服用抗过敏药物期间忌食奶酪、肉制品等富含组氨酸的食物。因为组氨酸在人体内会转化为组织胺，而抗过敏药抑制组织胺分解，因此造成人体内组织胺蓄积，诱发头晕、头痛、心慌等不适症状。

牛奶与止泻药

服用止泻药物，不能饮用牛奶。因为牛奶不仅降低止泻药药效，其含有的乳糖成分还容易加重腹泻症状。

甜食与苦味健胃药

苦味健胃药依靠苦味刺激唾液、胃液等消化液分泌，促食欲、助消化。甜味成分一方面掩盖苦味、降低药效，另一方面还与健胃药中的很多成分发生络合反应，降低其有效成分含量。

香蕉、橘子与利尿剂

服用利尿剂期间，钾会在血液中滞留。若同时再吃富含钾的香蕉、橘子，体内钾蓄积更加严重，易诱发心脏、血压方面的并发症。

虾与维生素 C

服用维生素 C 前后 2 小时内不能吃虾。因为虾中含量丰富的铜会氧化维生素 C，令其失效;同时，虾中的五价砷成分还会与维生素 C 反应生成具有毒性的“三价砷”。

萝卜与滋补类中药

滋补类中药通过补气，进而滋补全身气血阴阳，而萝卜有破气作用，会大大减弱滋补功效，因此服用滋补类中药期间忌食萝卜。

西柚汁与降压药

服用降压药期间不能饮用西柚汁。因为西柚汁中的柚皮素成分会影响肝脏中某种酶的功能，而这种酶与降压药的代谢有关，将造成血液中药物浓度过高，副作用大大增加。

热水与多酶片

酶是多酶片等助消化类药物的有效成分，酶这种活性蛋白质遇热水后即凝固变性，失去应有的助消化作用，因此服用多酶片时最好用低温水送服。（完）

来源：2009-8-11 《39 健康社区》