

目 录

•优秀论文•

EGCG 对 H₂O₂ 诱导的 SH-SY5Y 神经细胞损伤的保护作用…………… 1

•综 述•

二甲双胍抗肿瘤机制的研究进展…………… 8

•药物警戒•

美国更新氯氮平风险管理计划…………… 14

英国警示质子泵抑制剂的亚急性皮肤型红斑狼疮风险…………… 15

日本提示使用克唑替尼可能发生心力衰竭…………… 16

新西兰提示唑来膦酸的急性期反应和肾功能损害风险…………… 17

日本警告流感 HA 疫苗的视神经炎风险…………… 17

加拿大提醒替格瑞洛的出血风险…………… 18

欧盟建议采取附加措施防止妊娠期使用麦考酚酯…………… 18

美国公告含恩他卡朋药品未增加心血管风险…………… 19

欧盟公布宜合瑞的评估报告…………… 20

欧盟公布 ABCW135Y 群脑膜炎球菌结合疫苗的评估报告…………… 22

•药物不良反应通报•

警惕丙硫氧嘧啶的严重不良反应…………… 23

警惕注射用头孢硫脒引起的过敏性休克及儿童用药风险…………… 26

• 药事管理•

药物咨询…………… 28

2015 年 11 月院内门诊中药处方检查情况汇总…………… 30

2015 年 12 月院内门诊中药处方检查情况汇总…………… 32

药剂科荣获北京药师协会学术年会多个奖项…………… 33

• 优秀论文 •

EGCG 对 H₂O₂ 诱导的 SH-SY5Y 神经细胞损伤的保护作用

北京市海淀医院 王颖

摘要: 目的: 观察 EGCG 对过氧化氢 (H₂O₂) 诱导的 SH-SY5Y 神经细胞损伤的保护作用。采用体外细胞培养的方法, 建立 SH-SY5Y 神经细胞过氧化氢损伤模型, 通过观察细胞形态, 测定细胞存活率 (MTT 法)、乳酸脱氢酶 (LDH) 活性和细胞周期, 初步明确了 EGCG 对 SH-SY5Y 神经细胞损伤的保护作用。方法: 用 DMEM 培养液培养 SH-SY5Y 细胞, 分为三组: 1、正常组: 用 DMEM 培养液培养 2、模型组: 用 DMEM 培养液培养后再加入过氧化氢培养。3、EGCG 组: 先加入过氧化氢, 再分别加入 30、50、70、100 μ g/l 的 EGCG 培养。观察细胞生长情况。MTT 检测: 加 MTT 培养 4 小时后加二甲基亚砜, 用酶标仪测定 570nm 波长处吸光度值。LDH 检测: 取每孔细胞上清液按试剂盒说明书操作, 在 440nm 波长处用酶标仪检测各管吸光度值, 每个实验组均设 3 个复孔。细胞周期检测: 给药组的细胞经处理后用流式细胞仪激发波长 488nm 检测。结果: 模型组与正常组比较, 所得 OD 值有减小趋势, LDH 释放增加, G₀-G₁ 期细胞减少, S 期细胞增加, G₂-M 期细胞减少。而给药组与模型组比较, 所得 OD 值增大, LDH 释放减少, G₀-G₁ 期细胞增多, S 期细胞减少, G₂-M 期细胞减少。且当 EGCG 浓度为 100 μ g/ml 时效果最显著。结论: 用 EGCG 处理经过过氧化氢损伤的细胞, 与模型组细胞比较其存活率大, 表明 EGCG 对神经细胞 SY5Y 有保护作用, 且随 EGCG 浓度的增加保护作用加强。

关键词: EGCG; SY5Y; 神经保护; LDH; 细胞周期

Abstract: Objective: To observe the protective effect of EGCG on damage of cultured SH-SY5Y cell in vitro introduced by hydrogen peroxide(H₂O₂). Use methods of cell culture in vitro, to establish the model of SH-SY5Y neural cells which injured by H₂O₂, by observing the cell morphology, determination the cell survival rate (MTT), lactate dehydrogenase (LDH) activity and cell cycle, initial identify the protective effect of EGCG on damage of cultured SH-SY5Y cell. **Methods:** Use DMEM culture medium to SH-SY5Y cells, the experiment were divided into three groups: 1, control group: cultured by DMEM culture medium 2, the model group: cultured by DMEM culture medium and then add H₂O₂. 3, EGCG group: first culture by H₂O₂, then add 30, 50, 70, 100 μ g/l of EGCG respectively. Observe the condition of cell growth. **MTT detection:** Add DMSO after give MTT for 4h, measure the absorbance at 570nm wavelength by ELIASA. **LDH detection:** get the supernatant each

hole,operate according to the directions of kit,measure the absorbance at 440nm wavelength by ELIASA,each experimental group have 3 holes.Cell cycle detection:After administration,measure the treated cells at 488nm wavelength by flow cytometry.Results:Compared model group with control group,the OD values are decreased,LDH release are increased significantly,cells in G0-G1 phase are decreased,cells in S phase are increased and cells in G2-M phase are decreased.However,after administration,compared the EGCG group with model group,OD values are increased,LDH release are decreased,cells in G0-G1 phase are increased,cells in S phase are decreased and cells in G2-M phase are decreased,and the effects are most significant when the concentration of EGCG at 100 μ g/ml.

Conclusion:Compared the EGCG group with model group,the EGCG group have a large survival rate of cells,show the protective effect of EGCG on damage of cultured SH-SY5Y cell,and with the increase of the concentration of EGCG,the protective effect also enhanced.

Keywords:EGCG ;sy5y;neuroprotection ;LDH ;cell cycle

茶中含有的多酚类物质具有较强的抗氧化活性,其中茶多酚表没食子儿茶酚没食子酸酯(EGCG)含量最高,占儿茶素的 80%左右,其含有多个酸性羟基,具有很强的供氢能力及清除体内自由基的能力^[1-3, 12]。近年来国内外学者对 EGCG 在体外抗氧化、抗癌、抗神经毒素等方面的作用和机制进行了广泛研究^[2-4]。SH-SY5Y 细胞系是人神经母细胞瘤细胞,是一种分化程度较低的肿瘤细胞,该细胞繁殖快,细胞形态,生理和生化功能与正常神经细胞相似,胞体也呈锥体状,同时具有明显的轴突,这种细胞最近十几年逐渐被越来越多地应用于神经药理实验研究中^[7]。H2O2 是一种极不稳定的氧化物,易在体内分解产生羟自由基,造成细胞的脂质过氧化^[3]。由于此特点,本实验采用 H2O2 诱导 SY5Y 神经细胞建立损伤模型,研究不同浓度 EGCG 对神经细胞损伤在形态学,存活率,细胞周期等方面的影响,为 EGCG 在神经保护方面的应用提供更多的实验依据及理论基础。

1. 材料与方法

1. 1 实验材料

1.1. 1 药品 H2O2 (北京化工厂) EGCG (杭州禾田生物技术有限公司)

1.1.2 试剂 DMEM (购于美国 Gibco 公司); 胎牛血清 (购于杭州四季青生物工程材料有限公司); PBS (购于北京 Solarbio 公司); 二甲基亚砜 (购于北京化学试剂公司); 胰蛋白酶 (北京 Trypsin Amresco0458 分装); 噻唑蓝 (Sigam 产品); 青霉素、链霉素 (华北制药股份有限公司)

1.1.3 细胞株 SH-SY5Y 细胞株由军事医学科学院提供

1.1.4 仪器及耗材

1) 超净工作台 (AIRTECH VS-1300L-U)

2) CO2 Incubator (BINDER CB150)

3) 生物倒置显微镜 (OLYMPUS IX51)

4) 万分之一分析电子天平 (sartorius BS2245)

- 5) 酶标仪(Spectra MR DYNEX)
- 6) 移液枪 20 μ l, 200 μ l (德国 Eppendorf 公司)
- 7) 96 孔板、培养瓶 (美国 Costar)
- 8) 50ml、15ml 尖头离心管 (美国 Costar)
- 9) 离心机(北京时代北利离心机有限公司 DT5-2)
- 10) 流式细胞仪 (BECTON DICKINON)

1.2 实验方法

1.2.1 各药液的配制

(1)胎牛血清(FBS)的灭活: 56℃恒温水浴 30min 灭活后分装, 于-20℃冰箱中保存使用。

(2)DMEM 培养基的配制: 按说明书, 1 包 DMEM 培养基干粉 (10.4 g) 倒入 1000ml 容器当中, 用蒸馏水将包装袋冲洗干净。加入 NaHCO₃ 2.2g, 加入青霉素 10 万单位 (终浓度 100IU/ml), 链霉素 10 万单位 (终浓度 100IU/ml), 加蒸馏水定容至 1000ml, 磁力搅拌器混匀, 氢氧化钠或稀盐酸调 PH 约 7.2, 0.22 μ m 无菌滤头过滤除菌, 加入 50ml 灭活的胎牛血清, 使血清浓度为 5%, 于 4℃冰箱保存使用。

(3)0.25%胰蛋白酶的配制: 精密称取 250mg, 用 PBS 磷酸缓冲液 100ml 溶解, 磁力搅拌器混匀, 用无菌滤头过滤除菌, 保存于 4℃冰箱备用。

(4)5mg/mlMTT 的配制: 精密称取 MTT200mg, 用 PBS 缓冲液 40ml 溶解, 超声波使之充分溶解, 保存于 4℃冰箱避光备用。

(5)300 μ mol/L H₂O₂ 的配制: 取 DMEM 培养基 2ml 加入 30%H₂O₂ 0.68 μ L, 得 3000 μ mol/l H₂O₂ 用无菌滤头过滤除菌, 每次使用前配制。给药时, H₂O₂ 加入 96 孔板中每孔 10 μ L, 每孔终体积为 100 μ L, 则 H₂O₂ 终浓度为 300 μ mol/L。

(6)各浓度 EGCG 的配制: 精密称取 EGCG 少量, 用空白 DMEM 溶解使成高浓度为 1000 μ g/ml, 从中量取一定体积的药液分别稀释成终浓度为 70 μ g/ml、50 μ g/ml 和 30 μ g/ml 的三个剂量。用无菌滤头过滤除菌, 每次使用前配制。给药时, EGCG 加入 96 孔板中每孔 10 μ L, 每孔终体积为 100 μ L, 则 EGCG 终浓度为 100 μ g/ml、70 μ g/ml、50 μ g/ml、30 μ g/ml。

1.2.2 细胞的培养及传代

用含 5%FBS, 青霉素 100IU/ml, 链霉素 100IU/ml 的 DMEM 培养基, 在 37℃、5%CO₂ 饱和湿度的孵箱中培养, 待进入对数生长期的 SH-SY5Y 细胞达到 70%-80%融合, 用 0.25%胰酶消化约 15min, 镜下观察细胞呈圆形, 细胞大部分悬起, 立即加入与胰酶等体积 DMEM 完全培养基终止消化, 用吸管吹打细胞至培养瓶壁上细胞全部吹打下来, 用吸管转移入 15ml 尖头离心管, 1000r 离心 5min, 弃去上清液, DMEM 培养基重悬细胞, 以 1: 3 的比例传代。

1.2.3 MTT 比色法观察 EGCG 对 H₂O₂ 损伤的 SH-SY5Y 细胞的保护作用

传代后的 SH-SY5Y 细胞培养 2-3d 后, 经 0.25%胰酶消化后转移至 15ml 离心管中离心后弃上清, DMEM 培养基重悬细胞, 用细胞计数器调节细胞浓度约 5×10^4 个/ml, 每孔 80 μ L 接种于 96

孔板, 继续培养。12 小时后, 每孔加入 $10 \mu\text{L}$ H2O2 损伤, 加入已配的 EGCG 各药液 $10 \mu\text{L}$, 每个实验组均设 6 个复孔。12h 后终止培养, 每孔加入终质量浓度为 5mg/ml 的 MTT $20 \mu\text{L}$, 37°C 、 $5\%\text{CO}_2$ 温箱中继续培养 4h, 待蓝紫色的结晶形成后, 吸弃上清, 每孔加入 DMSO $150 \mu\text{L}$, 摇床振摇 10min, 充分溶解细胞中的蓝紫色结晶物, 用酶标仪测定 570nm 波长处吸光度值, 重复实验 3 次^[5, 8]。

1.2.4 培养上清液中 LDH 含量的测定

传代后的 SH-SY5Y 细胞培养 2-3d 后, 经 0.25% 胰酶消化后转移至 15ml 离心管中离心后弃上清, DMEM 培养基重悬细胞, 用细胞计数器调节细胞浓度约 5×10^4 个/ml, 每孔 $320 \mu\text{L}$ 接种于 24 孔板, 继续培养。12 小时后, 每孔加入 $40 \mu\text{L}$ H2O2 损伤, 加入已配的 EGCG 各药液 $40 \mu\text{L}$, 每个实验组均设 3 个复孔。12 h 后终止培养, 每孔取上清液 $150 \mu\text{L}$ 。按照南京建成生物工程研究所生产的乳酸脱氢酶 (LDH) 测定试剂盒说明书

试剂 \ 加样管	空白管 B(ml)	标准管 S(ml)	测定管 U(ml)	对照管 C(ml)
培养基	$0.05+150 \mu\text{L}$	0.05		0.05
2mmol/L 标准液		$150 \mu\text{L}$		
待测样本			$150 \mu\text{L}$	$150 \mu\text{L}$
基质缓冲液	0.25	0.25	0.25	0.25
辅酶 I			0.05	
混匀 37°C 水浴 15 分钟				
2, 4-二硝基苯肼	0.25	0.25	0.25	0.25
混匀 37°C 水浴 15 分钟				
0.4mol/L NaOH 溶液	2.5	2.5	2.5	2.5

混匀, 室温放置 3 分钟, 440nm 蒸馏水调零 1cm 光径测各管吸光度^[5, 6, 10, 11]。

上清液中 LDH 活性 (U/L) =

$$\frac{\text{测定管吸光度值} - \text{对照管吸光度值}}{\text{标准管吸光度值} - \text{对照管吸光度值}} \times \text{标准浓度} (2\text{mmol/L}) \times 1000$$

1.2.5 流式细胞仪检测细胞周期

细胞培养方法同 2.2, 收集不同浓度 EGCG 处理 12h 后的细胞, 用 PBS 洗涤细胞一次 (离心 2000rpm , 5min) 收集并调整细胞浓度为 $1 \times 10^6/\text{ml}$, 制备的单细胞悬液加 9 倍体积的 70% 乙醇, 于 -20°C 固定至少 12 小时, 加 $100 \mu\text{L}$ RnaseA 37°C 水浴 30min , 再加入 $400 \mu\text{L}$ PI 染色混匀, 4°C 避光 30min , 流式细胞仪激发波长 488nm 检测^[9, 13, 15-17]。

1.2.6 统计学处理 试验数据均采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计, 结果用平均值 \pm 标准偏

差即 $\bar{X} \pm s$ 表示, 组间差异比较采用独立样本 t-test 分析, 计算 P 值。

2. 实验结果

2.1 EGCG 对 SH-SY5Y 细胞损伤的影响

给予 H2O2 12h 后, 倒置显微镜下观察 SH-SY5Y 细胞的形态变化, 正常组 SH-SY5Y 细胞突起明显, 呈梭形、不规则的三角形或多边形。H2O2 损伤组 SH-SY5Y 细胞大部分胞体皱缩, 突起缩短消失或断裂, 细胞呈圆形。EGCG 各浓度组的 MTT 值明显高于 H2O2 损伤组, 表明所选浓度的 EGCG 对 H2O2 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤具有明显的保护作用。结果如表 1.1 和图 1.1 所示:

表 1.1 EGCG 对 H2O2 损伤 SH-SY5Y 细胞情况 ($\bar{x} \pm s$, n=6) (12h)

组别	剂量	OD 值	存活率 (%)
正常组	0	0.158 ± 0.005	100
模型组	300 μ mol/l	0.085 ± 0.003 ##	53.38
EGCG 组	30 μ g/ml	0.124 ± 0.002**	78.84
	50 μ g/ml	0.137 ± 0.005**	86.71
	70 μ g/ml	0.133 ± 0.04**	84.18
	100 μ g/ml	0.144 ± 0.002*	91.14

注: 与正常组比较: ##P < 0.01; 与模型组比较: **P < 0.01, *P < 0.05

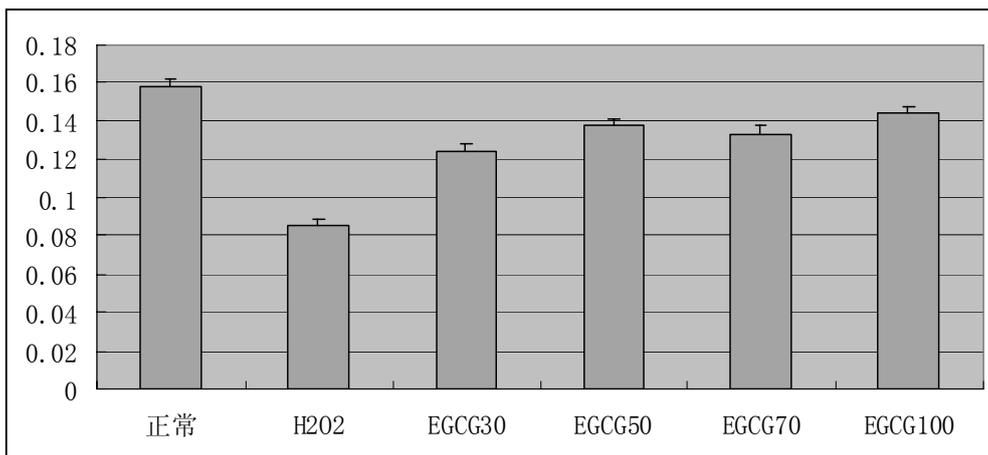


图 1.1 EGCG 对 H2O2 损伤的 SH-SY5Y 细胞的保护作用柱状图分析

2.2 EGCG 对 H2O2 损伤细胞模型 LDH 活性的影响

给予 H2O2 12h 后, SH-SY5Y 细胞培养液中的 LDH 明显增加, 与正常组比较差异有显著性。不同浓度的 EGCG 对 H2O2 损伤有保护作用, 与 H2O2 组比较差异有明显性。结果如表 1.2 和图 1.2 所示:

表 1.2 EGCG 对 H2O2 损伤细胞培养液中 LDH 活性的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=3)

组别	剂量	LDH 值 (U/L)	存活率 (%)
正常组	0	585.34 ± 48.8	
模型组	300 μ mol/l	1317.07 ± 48.73##	
EGCG 组	30 μ g/ml	1238.29 ± 36.75**	10.77
	50 μ g/ml	1230.31 ± 24.65**	11.86
	70 μ g/ml	1105.69 ± 21.68*	28.89
	100 μ g/ml	902.44 ± 32.52*	56.66

注: 与正常组比较: ##P < 0.01; 与模型组比较: **P < 0.01, *P < 0.05

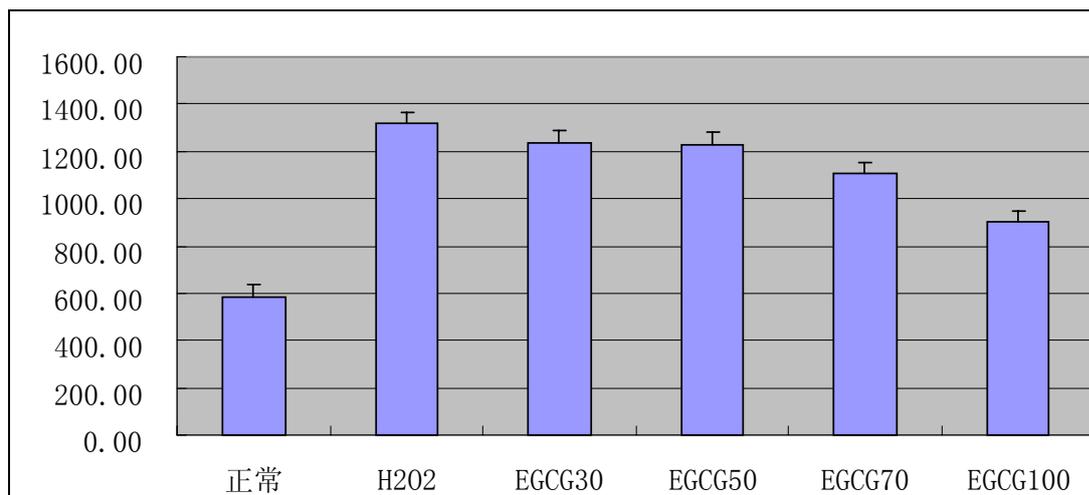


图 1.2 EGCG 对 H2O2 损伤细胞培养液中 LDH 活性的影响柱状图分析

2.3 EGCG 对 H2O2 损伤细胞周期的影响

H2O2 作用 12h 后, G0-G1 期和 G2-M 期细胞减少, S 期增加。分别用不同浓度的 EGCG 作用于后, 用流式细胞仪检测发现: EGCG 可以使 G0-G1 期细胞增多, S 期细胞减少, G2-M 期细胞有减少的趋势。结果见表 1.3 所示

表 1.3 EGCG 对 H2O2 损伤细胞周期的影响

组别	剂量	细胞周期		
		G0-G1 (%)	G2-M (%)	S (%)
正常组	0	44.8	17.68	37.52
模型组	300 μ mol/l	31.34	11.57	57.60
EGCG 组	30 μ g/ml	34.08	9.52	56.40
	50 μ g/ml	40.30	5.68	54.02
	70 μ g/ml	42.45	6.61	50.94
	100 μ g/ml	42.89	6.95	50.16

3. 讨论: 神经退变性疾病一直是困扰神经科学工作者的难题, 这种疾病的发生往往伴随着大量的自由基, 而自由基的产生使得神经细胞受到破坏性的攻击, 从而加剧脑组织损伤。EGCG 清除自由基的能力较强, 现已被用于许多疾病研究之中。

由于活细胞线粒体中的琥珀酸脱氢酶能使外源性 MTT 还原为蓝紫色结晶物并沉积在细胞中, 细胞代谢越旺盛, 细胞线粒体中琥珀酸脱氢酶的活性就越高, 细胞活性就好, 而死细胞无此功能, DMSO 使结晶物溶解, 在 570nm 波长处测定其光吸收值(A570nm), 可间接反映活细胞数量。本实验采用 MTT 法对过氧化氢诱导的 SY5Y 细胞损伤进行检测, 测定不同浓度的 EGCG 对神经细胞存活数量及活性的影响。结果表明, 30-70 μ g/ml 范围时, EGCG 可提高神经细胞的活性和数量。

另外, 当细胞严重受损时, 乳酸脱氢酶从细胞中释放到细胞外的量增加。可通过测定 LDH

的释放量反应细胞的完整性。实验显示, 经过氧化氢诱导的细胞培养液中 LDH 释放明显高于正常组, 而随 EGCG 浓度的增加, LDH 释放量随之减少, 说明 EGCG 可抑制自由基对神经元的侵袭, 保护细胞膜的完整性。

流式细胞术是快速定量分析细胞 DNA 的新技术, 目前已广泛应用于肿瘤基础和临床研究。本实验用流式细胞仪检测 DNA 含量发现: 不同浓度的 EGCG 对 SY5Y 细胞周期各时相均有影响。细胞周期中有两个基本调控点, 一个位于 G1 期和 S 期的过渡时期, 决定着是否进入细胞周期; 另一个位于 G2 期与 M 期之间, 又叫 G2/M 过渡点^[18]。本研究结果显示, 分别用不同浓度的 EGCG 作用于 SY5Y 细胞后, G0-G1 期细胞增多, S 期细胞减少, G2-M 期细胞有减少的趋势, 且呈浓度依赖关系。说明一定浓度的 EGCG 对 H2O2 诱导的凋亡具有有效的抑制作用。

本次研究显示 EGCG 预处理可以提高细胞活力, 改善细胞形态, 减少胞核凝集, 抑制 DNA 断裂, 降低凋亡细胞比例, 说明 EGCG 具有抗细胞凋亡的神经保护作用, 提示其对 PD 等神经退行性疾病可能具有一定的防治作用。然而, EGCG 发挥神经保护作用的精确靶位尚不明确, 因此确定 EGCG 在细胞凋亡的一系列事件中, 发挥调节作用的精确位点是今后的研究方向, 从而进一步评价其作为神经保护药物的潜在能力。

参考文献:

- [1] 丁银秀, 田建英, 马江波. EGCG 对体外培养的鼠皮层神经细胞的保护作用[J]. 中国药理学通报, 2008, 24(1):105-112.
- [2] 张淳, 周萍, 陈卫昌. EGCG 对结肠癌 HT-29 细胞生长的影响及机制[J]. 山东医药, 2008, 48(26):6-8.
- [3] 焦西英, 杨浩, 钱新宏等. EGCG 对过氧化氢所致神经元过氧化损伤的保护作用[J]. 解剖学研究, 2008, 30(6):401-404.
- [4] 何苗, 魏敏杰. EGCG 防治神经退行性疾病的作用机制[J]. 生命的化学, 2007, 27(5):434-435.
- [5] 杨浩, 李静雯, 罗娜. EGCG 对羟自由基损伤小鼠胚胎海马神经元的保护作用[J]. 动物医学进展, 2005, 26(9):69-73.
- [6] 刘洪玲, 孙向红, 姜惠卿等. 康寿灵含药血清对 H2O2 诱导的 SH-SY5Y 神经细胞损伤的保护作用[J]. 齐鲁医学杂志, 2006, 21(3):
- [7] 夏立平, 李凌云, 费喜峰等. 丙戊酸钠对 6-OHDA 诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡的保护作用及其机制[J]. 交通医学, 2007, 21(5):503-505.
- [8] 王莉莉, 徐胜利, 陈彪. 表没食子儿茶素没食子酸酯对 6-OHDA 导致的多巴胺能神经细胞损伤的保护作用[J]. 中国行为医学科学, 2007, 16(4):311-314.
- [9] 王晶, 余惠曼, 胡胜全等. 红参水提物对 A β 25_35 诱导 SH-SY5Y 细胞凋亡的保护作用[J]. 华西药理学杂志, 2008, 23(6):627-630.
- [10] Jianfei Chao, Way Kwok-Wai Lau, Michelle Justine Huica, et al. A pro-drug of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG) prevents differentiated SH-SY5Y cells from toxicity induced by 6-hydroxydopamine[J]. Neuroscience Letters, 2010, 469:360-364.
- [11] Woon-Gye Chung, Cristobal L. Miranda, Claudia

S. Maier. Epigallocatechin gallate (EGCG) potentiates the cytotoxicity of rotenone in neuroblastoma SH-SY5Y cells[J]. BRAIN RESEARCH, 2007, 1176:133-142.

[12] Han-Seong Jeong, Yo-Sik Kim, Jong-Seong Park. Modulation of neuronal activity by EGCG[J]. Brain Research, 2005, 1047:267-270.

[13] Dayong Wu, Zhuyan Guo, Zhihong Ren, et al. Green tea EGCG suppresses T cell proliferation through impairment of IL-2/IL-2 receptor signaling[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2009, 47:636-643.

[14] Shuhong Guo, Erwan Bezar, Baolu Zhao. Protective effect of green tea polyphenols on the SH-SY5Y cells against 6-OHDA induced apoptosis through ROS-NO pathway[J]. Free Radical Biology &

Medicine, 2005, 39:682-695.

[15] 陈葆国, 施更生, 李伯利. 流式细胞术分析舌体鳞癌细胞 DNA 倍体和细胞周期的意义[J]. Jiangxi Med Lab Sci, 2003, 21(6):428-430.

[16] 刘跃明, 李石伟. 雷公藤内酯诱导 Hep-2 细胞凋亡及对细胞增殖周期的影响[J]. 中老年学杂志, 2010, 1(30):220-221.

[17] 张冬青, 汪德清, 李卉等. 黄芪总黄酮对 K562 细胞凋亡及细胞周期的影响[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(1):136-142.

[18] 秦杰, 郑祥毅, 王云衫等. 表没食子儿茶素没食子酸酯对人膀胱 T24 细胞增殖的影响[J]. 杭州师范学院学报(医学版), 2008, 28(1):1-4.

• 综述 •

二甲双胍抗肿瘤机制的研究进展

薛朝军 刘克辛*

(大连医科大学药学院, 辽宁 大连 116044)

摘要: 二甲双胍在治疗高血糖与高胰岛素血症方面表现出的有效性、安全性和经济性, 使其成为临床上 2 型糖尿病患者的首选治疗药物。大量的流行病学调查表明, 糖尿病不仅与血管病变的发展有关, 而且与多种恶性肿瘤的发生密切相关。同时, 流行病学与临床观察显示二甲双胍降低多种肿瘤的发病率, 改善合并 2 型糖尿病的肿瘤患者的预后并能提高生存率。此外, 二甲双胍已经作为抗肿瘤药物应用于临床试验中。因此, 二甲双胍有望成为一个新的肿瘤治疗药物或辅助抗肿瘤药物。本文对二甲双胍抗肿瘤的分子机制进行综述。

关键词: 2 型糖尿病; 二甲双胍; 单磷酸腺苷依赖的蛋白激酶; 雷帕霉素靶蛋白; 胰岛素; 胰岛素样生长因子-1; 多药耐药

中图分类号: R963 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870 (2015) 10-1210-07

Advances of the anti-tumor research of metformin XUE Chao-jun, LIU Ke-xin *

(College of Pharmacy,Dalian Medical University,Dalian 116044,China)

Abstract:Metformin is the most commonly prescribed drug for type 2 diabetes mellitus as it is inexpensive,safe,and efficient in ameliorating hyperglycemia and hyperinsulinemia.Numerous epidemiological studies indicate that diabetic population is not only at increased risk of cardiovascular complications,but also at substantially higher risk of many forms of malignancies.Meanwhile,epidemiological and clinical observation studies have shown that metformin use reduces risk of cancer in patients with type 2 diabetes mellitus and improves prognosis and survival rate of the cancer patients.Furthermore,metformin has been used for cancer therapy in clinical trials.Thus,metformin is emerging as a new cancer therapy or adjuvant anticancer drugs.

This review summarizes recent progress in studies of metformin use and its molecular mechanism.

Key words:type 2 diabetes mellitus;metformin;adenosine monophosphate activated protein kinase;mammalian target of rapamycin;insulin;insulin-like growth factor 1;mutidrug resistance

糖尿病是一种慢性疾病,随着病情的发展,长期高血糖会引起大血管及微血管病变并最终引发多种并发症,严重影响患者的生活质量。随着生活水平的提高,糖尿病的发病率也逐年提高。我国的成年人中糖尿病患病率约为 11.6%且好发于老年人、城市地区与经济发达地区。预计到 2030 年,糖尿病患病人数将增至 3.66 亿^[1]。在所有的糖尿病患者中,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2MD)患者约占 95%。T2MD 主要由高脂饮食、运动缺乏和肥胖引起,患者表现为胰岛素抵抗、胰岛细胞功能障碍和胰岛素分泌减少。近年来大量的研究表明糖尿病患者发生肿瘤的风险明显高于一般人,并且远高于预期^[1, 2]。流行病学研究显 T2MD 患者肝癌、胰腺癌和子宫内膜肿瘤的发病率为一般人的 2 倍,结直肠癌、肾脏肿瘤、膀胱癌和乳腺癌的发病风险为一般人的 1.2~1.5 倍。T2MD 患者的结肠癌、肝癌、胰腺癌、子宫内膜肿瘤和肾脏肿瘤的标准化发病率在 1964~2010 年间一直保持增长,至 2010 年胰腺癌与肝癌的标准化发病率最高,分别为 2.98 和 2.43^[1, 2]。

二甲双胍是双胍类口服降糖药,因其兼具有效性、安全性和经济性,自 20 世纪 50 年代研制成功后一直在临床使用至今。2014 年美国糖尿病学会制定的《糖尿病医学诊疗标准》中指出:如果没有禁忌症且能够耐受,二甲双胍是 T2MD 起始治疗的首选药物^[3]。二甲双胍通过降低胰岛素抵抗和空腹血浆胰岛素水平,在降低血糖的同时不会引起明显的低血糖。因此二甲双胍是一个良好的降糖药和胰岛素增敏药。自从 2005 年一项回顾性调查发现使用二甲双胍的 T2MD 患者患肿瘤的风险明显低于使用其他降糖药的患者^[4],二甲双胍作为抗肿瘤药物的研究便成为研究热点。大量的队列研究和流行病学调查显示使用二甲双胍可以降低多种肿瘤的患病风险,包括胰腺癌、直肠癌、卵巢癌、前列腺癌、肺癌、甲状腺肿瘤和喉癌等。虽然有队列研究表明二甲双胍的使用与乳腺癌风险无关,但一项回顾性研究指出长期应用二甲双胍可以增加糖尿病乳腺癌患者的生存率^[5]。然而,在一项德国与英国的糖尿病人数据库分析中,Kowall 等^[6]通过建立 COX 回归模型(Cox's proportional hazards regression model)分析最终认为二甲双胍对结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌和前列腺癌并没有明显的保护作用。在荷兰,对胰腺癌患者进行的一项双盲实验结果同样显示

二甲双胍的使用并不能改善患者的预后^[7]。但是大量的实验室研究已将二甲双胍抗肿瘤的机制逐渐阐明。随着机制的阐明，二甲双胍很有可能作为抗肿瘤药物或者辅助用药用于临床。本文将综述二甲双胍抗肿瘤分子机制的研究进展。

1 临床研究进展

已经有多项临床试验将二甲双胍作为抗肿瘤辅助用药。47 名被确诊为乳腺癌的患者在手术前随机给予二甲双胍一段时间。结果显示，与对照组相比，使用二甲双胍的患者 Ki67(一种核蛋白，判断乳腺癌预后的重要标志)染色的细胞明显减少^[8]。有趣的是在另一项临床试验中，将 200 名非糖尿病乳腺癌患者随机分为两组，在术前一段时间分别给予安慰剂 850mg 二甲双胍(一天两次)，结果显示二甲双胍仅显著降低胰岛素抵抗患者的 Ki67 阳性细胞数^[9]。这个结果提示二甲双胍的抗肿瘤活性与胰岛素抵抗密切相关。26 名结肠直肠癌患者连续每天使用 250mg 的二甲双胍后，与对照组相比异常隐窝病灶明显减少^[10]。在甲状腺肿瘤的临床试验中，合用二甲双胍较单用化疗药物可以有效减小患者的甲状腺肿瘤体积^[11]。这些结果直接证明了二甲双胍在治疗肿瘤方面有很大的研究潜力。

2 单磷酸腺苷依赖的蛋白激酶(adenosine mono-phosphate activated protein kinase, AMPK) 依赖抗肿瘤机制

虽然二甲双胍作为降糖药物已经被使用 60 多年，但二甲双胍降糖的机制在近几年才被慢慢阐明。其中最重要的机制便是 AMPK 依赖的降糖机制。二甲双胍可以在很多种组织细胞内特异性地抑制线粒体呼吸链酶复合体 I，包括肝细胞、骨骼肌细胞、内皮细胞、胰岛 β 细胞和神经细胞^[12]。线粒体呼吸链酶复合体 I 被抑制会引起线粒体有氧呼吸功能减弱、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成减少，导致细胞内 ATP 生成与消耗的平衡被打破、AMP/ATP 的比例升高。AMP 比例的升高可以直接激活 AMPK，继而通过磷酸化一些关键性的代谢酶或者激活转录因子调节基因表达，使细胞从合成代谢状态转换为分解代谢状态，从而维持细胞内的能量代谢平衡^[13]。因此，激活的 AMPK 抑制糖质新生、脂肪生成和蛋白质合成的同时，还刺激脂肪酸的氧化和肝细胞对葡萄糖的摄取^[14]。正常的细胞主要通过线粒体氧化磷酸化获得 ATP，而多数的肿瘤细胞发生代谢方式的突变，其在氧气充足的条件下也会通过大量的糖酵解来获得 ATP，称为有氧糖酵解。这种现象在 1924 年被 Otto Warburg 发现，称为 Warburg 效应。Warburg 效应为肿瘤的快速增殖提供了大量营养物质包括核苷酸、氨基酸和脂质^[15]。因此 AMPK 可以通过抑制肿瘤细胞糖质新生、脂肪生成和蛋白质合成从而抑制肿瘤细胞的增殖。AMPK 是一个高度保守的磷酸激酶，存在于几乎所有的真核细胞。虽然多种肿瘤细胞的 AMPK 功能都有不同程度的抑制，但肿瘤细胞直接出现 AMPK 突变的情况并不多见，多数的肿瘤细胞通过突变肝脏激酶 B1(liver kinase B1, LKB1)基因纯合子使其功能退化。LKB1 是 AMPK 的上游信号因子，LKB1 的突变直接导致 AMPK 对代谢应激的反应减弱甚至消失。约 30%非小细胞肺癌和 20%宫颈癌都会出现 LKB1 的突变^[16]。AMPK 作为细胞内保持代谢平衡重要的调控因子已经被证明可以作为抗肿瘤的重要靶点。二甲双胍特异性激活 AMPK 从而抑制多种肿瘤细胞的增殖。研究表明二甲双胍通过激活 AMPK 增加乳腺癌细胞 MCF-7 对

放疗的敏感性^[17]。而且二甲双胍还可以通过激活 AMPK 诱导急性淋巴细胞白血病细胞凋亡^[18]。

值得一提的是二甲双胍在激活 AMPK 后,激活的 AMPK 可以进一步激活其下游的信号通路来发挥抗肿瘤的作用。最近有研究显示 AMPK 可以通过调控炎症来抑制肿瘤形成。环氧酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)是一个重要的炎性因子,目前已经发现 COX-2 在多种肿瘤细胞中高表达,可能与肿瘤形成有关^[19]。在结直肠癌、白血病和黑色素瘤细胞系中,通过 AMPK 的激活剂与 COX-2 抑制剂的使用已经发现 AMPK 与 COX-2 之间存在确定的联系^[20]。因此激活 AMPK 来抑制 COX-2 或许可以作为一个抑制肿瘤形成的新方法。在一项合用二甲双胍与阿司匹林作用于胰腺癌的实验中,二甲双胍激活 AMPK 从而抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)磷酸化,阿司匹林抑制环氧-1(cyclooxygenase-1, COX-1)/COX-2 抑制炎症,两药在胰腺癌的治疗中发挥协同作用^[21]。p53 基因是一个可以对 DNA 损伤、癌基因激活、缺氧、细胞周期阻滞或细胞衰老等细胞内压力做出应激反应从而抑制肿瘤发展的肿瘤抑制因子^[22]。约 50%的肿瘤中 p53 基因出现失活现象。p53 基因的缺失赋予了肿瘤细胞选择性生长优势。AMPK 可以磷酸化 p53 的 46 位丝氨酸,促进 p53 基因的表达^[23]。AMPK 很可能是通过磷酸化并激活 p53 结合蛋白同系物来磷酸化并激活 p53。持续激活 AMPK 可以加速 p53 依赖的细胞老化^[24],p53 缺失后,肿瘤细胞对二甲双胍造成代谢改变的应激能力明显减弱,使得肿瘤细胞可以在营养物质缺乏的情况下生存。二甲双胍与 2-脱氧果糖合用引起前列腺肿瘤细胞发生 p53 依赖的凋亡^[25]。在鼠黑色素瘤的外渗和转移模型中,二甲双胍通过激活 AMPK/p53 有效地抑制了黑色素瘤的转移与发展^[26]。在肝癌细胞中,低浓度的二甲双胍可以通过激活 AMPK 引起 p53 依赖的细胞衰老^[27]。乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)已经被明确证明为 AMPK 的下游信号因子,ACC 与脂质代谢密切相关。肿瘤进展与脂质代谢平衡相关的酶的表达变化有着密切的联系,其中包括 ACC。肿瘤细胞的增殖有明显的 ACC 依赖性,抑制 ACC 活性可以引起肿瘤细胞的凋亡。在雌激素受体阳性与阴性的 MCF-7 细胞中,二甲双胍都可以通过激活 AMPK 来磷酸化 ACC,引起两种细胞的细胞周期 G1 期阻滞,抑制细胞增殖^[28]。

3mTOR 依赖抗肿瘤机制

mTOR 通路是调控细胞生长、增殖、转移、蛋白合成和转录的重要通路。mTOR 包括两个功能不同的配合物:mTOR 复合物 1(mTORC1)和 mTOR 复合物 2(mTORC2)。二甲双胍抑制肿瘤生长与 mTOR 通路有着密切的联系,其可以通过两种方式抑制 mTOR 的活性:AMPK 依赖的 mTOR 抑制作用和非 AMPK 依赖的 mTOR 抑制作用。AMPK 依赖的 mTOR 抑制作用:二甲双胍激活 AMPK 后,引起结节性硬化复合物 2(tuberous sclerosis2, TSC2)的磷酸化,TSC1/TSC2 复合体的形成能够直接抑制 mTOR 并最终抑制下游的信号因子核糖体蛋白激酶(ribosomal protein S6 kinase, p70s6K)和磷酸化 4E 结合蛋白 1 抗体(eIF4E-binding protein phosphorylation, 4EBP1)的活性,而这两者直接影响到蛋白的转录与合成^[29]。二甲双胍作用于 AMPK/mTOR 通路的作用机制首先被 Dowling 等^[30]阐明,在乳腺癌 MCF-7 细胞中,二甲双胍可以抑制 MCF-7 细胞的翻译起始过程,该过程是通过激活 AMPK 后抑制 mTOR 介导的。并且对小鼠喂食一段时间二甲双胍后,小鼠胰腺组织中 mTOR 被明显

抑制同时磷酸化的 AMPK 和 TSC2 增加^[31]。在胃癌细胞中,干扰 AMPK 表达以及高表达 mTOR 通路重要下游信号因子 p70s6K 后,二甲双胍引起的凋亡现象消失或减弱,表明二甲双胍通过激活 AMPK 抑制 mTOR 通路引起胃癌细胞的凋亡^[32]。在人前列腺癌细胞 DU145 中,二甲双胍通过 AMPK/mTOR 通路抑制 DU145 细胞的增殖,并且维生素 D3 与二甲双胍发生协同作用^[33]。但是, Gwinn 等^[34]发现 AMPK 可以不通过 TSC2 而是直接磷酸化 Raptor(一个 150KDa 的 mTOR 结合蛋白)来抑制 mTOR 活性。但是二甲双胍是否有这样的作用并没有相关报道。非 AMPK 依赖的 mTOR 抑制作用:首次在小鼠肺癌细胞中报道,在小鼠肺组织中二甲双胍通过抑制胰岛素样生长因子-1 受体(insulin-like growth factor-1receptor, IGF-1R)/胰岛素受体(insulin receptor, IR)及蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)抑制 mTOR 的活性而并不影响 AMPK 的活性^[35]。Kalender 等^[36]证明在干扰 AMPK 表达后,二甲双胍仍能抑制果蝇 Kc167 细胞内 mTOR 活性,并且揭示了二甲双胍可以通过溶酶体 GTP 酶抑制 mTOR 活性。另有研究表明二甲双胍可以通过降低人类表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)水平抑制乳腺癌细胞活性,并且此效应是通过抑制 mTOR 及其下游信号因子 p70S6K 介导的^[37]。BenSahra 等^[38]报道了一个新的二甲双胍引起的非 AMPK 依赖的 mTOR 抑制作用,在前列腺癌细胞中二甲双胍可以增强发育及 DNA 损伤反应调节基因 1 的作用,该基因是 mTOR 的一个负性调控因子,二甲双胍通过增强其作用从而抑制 mTOR 活性。二甲双胍还可以通过下调细胞型 Fas 相关的死亡区域蛋白样白介素-1 转换酶抑制蛋白,来增加人膀胱癌细胞对肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体诱导的细胞凋亡的敏感性,并且该作用是通过非 AMPK 依赖的 mTOR 通路介导的^[35]。

4 胰岛素和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)依赖抗肿瘤机制

胰岛素和 IGF-1 是刺激细胞生存和有丝分裂的潜在的生长因子。当 IGF-1 与 IGF-1R 结合后,激活磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K),紧接着 PI3K 激活 AKT,形成 IGF-1/PI3K/AKT 通路^[39]。而且胰岛素受体可以通过生长因子受体结合蛋白 2(growth factor receptor-bound protein 2, GRB2)传递信号到 Ras/Raf/ERK 形成 IR/GRB2/Ras/Raf/ERK 通路。这两条通路在调节细胞生存与增殖方面都起着至关重要的作用。胰岛素和 IGF-1 的受体在乳腺癌、肝癌、结肠癌、胰腺癌和皮肤癌都有不同程度的高表达。并且在动物模型中,通过限制能量减少胰岛素和 IGF-1 可以减少癌症的发病率^[40]。因此二甲双胍很可能是通过降低血清胰岛素和 IGF-1 的水平来减少胰岛素和 IGF-1 对肿瘤细胞的生长刺激作用。二甲双胍可以通过抑制胰岛素/IGF-1 通路,从而抑制子宫乳头状浆液性癌细胞的增殖^[41]。并且有报道指出二甲双胍降低胰腺癌的发病率并提高糖尿病合并胰腺癌患者的生存率主要是通过抑制胰岛素/IGF-1 信号通路、破坏线粒体呼吸和抑制 mTOR 介导的^[21, 42]。最近研究表明二甲双胍可以阻滞甚至阻断 IGF-1R 信号通路的反馈调节,与 IGF-1R 抑制剂合用产生协同作用杀伤肿瘤细胞^[43]。

5 逆转多药耐药机制

临床上对肿瘤经过多次化疗后,该肿瘤可能对其他不同结构、不同作用靶点的抗肿瘤药物也具有耐药性,称为多药耐药现象。多药耐药现象的出现是目前临床上化疗失败的最主要原因。肿

瘤细胞多药耐药现象最主要的机制为 ATP 结合盒式转运体(ATP binding cassette transporter, ABC 转运体)的过表达。ABC 转运体为外排型转运体,过表达的 ABC 转运体可以将作为底物的化疗药物排出肿瘤细胞外从而增加肿瘤细胞对化疗药物的耐受性。重要的多药耐药转运体包括:P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp, 亦作 multidrug resistance 1, MDR1)、多药耐药相关蛋白-1(multidrug resistance protein-1, MRP1)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)^[44-46]。2009 年, Vazquez-Martin 等^[47]发现二甲双胍可以恢复乳腺癌耐药细胞对 HER2 抑制剂的敏感性。目前阐明的二甲双胍逆转多药耐药现象的机制主要是二甲双胍通过调节细胞内信号通路,抑制外排型转运体蛋白的表达从而增加抗肿瘤药物细胞内的蓄积后,恢复耐药细胞对抗肿瘤药物的敏感性。Kim 等^[48]发现二甲双胍通过激活 AMPK 并抑制核因子 κ B 和环磷腺苷效应元件结合蛋白的活性,下调 P-gp 的表达来逆转 MCF-7 耐药细胞对阿霉素的耐药现象。还有研究表明二甲双胍下调 P-gp 和 MRP1 的表达,恢复肝癌耐药细胞对氟尿嘧啶的敏感性。同时,该研究发现二甲双胍通过 AMPK/mTOR 通路介导的抑制缺氧诱导因子-1 α 表达或许也与其逆转多药耐药现象有一定的联系^[49]。

6 调节自噬的机制

自噬是当细胞营养物质不足或暂时不能利用时,细胞通过降解自身细胞质蛋白或细胞器为细胞完成基础功能提供能量的过程。因此,自噬对细胞度过各种压力条件提供了优势,压力条件包括缺氧、生长因子剥夺、营养物质缺乏、活性氧蓄积以及各种抗肿瘤的治疗等。恶性肿瘤因为快速增殖而更容易处于缺氧及营养物质缺乏的状态,因此自噬的存在为恶性肿瘤细胞营养匮乏时提供一个适应机制。但是自噬与恶性肿瘤的发生及发展的关系目前并没有定论。有研究表明胰腺癌中高的自噬水平对肿瘤细胞的生存有着显著的增强作用^[50]。但是,在乳腺癌、卵巢癌和前列腺癌中存在自噬调控因子基因的缺失,因此自噬的减少也有可能对肿瘤的发展有益^[51]。二甲双胍在不同的肿瘤细胞系中对自噬也表现出了完全不同的调节效果。mTOR 信号通路是调控自噬的一条经典通路,二甲双胍可以通过激活 AMPK 抑制 mTOR,增加自噬水平从而抑制淋巴瘤的增殖,同时提高淋巴瘤对多柔比星的敏感性^[52]。目前已经发现一些新的调控机制,在食管鳞状上皮细胞中,二甲双胍下调信号传导与转录活化因子 3 引起肿瘤自噬与凋亡水平的升高。但是在某些肿瘤细胞株中,二甲双胍则表现为抑制自噬的作用。如硼替佐米通过葡萄糖调节蛋白 78(glucose-regulated protein 78, GRP78)上调骨髓瘤的自噬水平,相反二甲双胍可以通过抑制 GRP78 从而抑制其自噬^[53]。在前列腺癌细胞中,二甲双胍不仅能够抑制自噬,并且可以逆转脱氧果糖引起的自噬水平升高,因此两药合用可减少自噬,使肿瘤细胞凋亡增加^[25]。

7 不足与展望

二甲双胍因其有效性、安全性和经济性作为 2 型糖尿病的首选用药,同时也因为它本身的诸多优点使得在发现二甲双胍可以降低肿瘤风险后,二甲双胍抗肿瘤的研究便成为研究热点。科研人员希望通过对二甲双胍抗肿瘤的机制研究使得二甲双胍可以真正科学、安全和有效地作为临床抗肿瘤的治疗手段或者辅助治疗手段。遗憾的是并不是所有的体外实验或者动物模型体内实验的

结果都可以在临床体内研究中体现出来。虽然大量的实验结果支持二甲双胍在多种肿瘤治疗中起到积极的作用,但是实际上最大的问题在于实验室研究所用的二甲双胍浓度远大于临床体内的二甲双胍治疗浓度。而且,并不是所有的癌症类型或亚型对二甲双胍的治疗产生同样的效应。目前并没有明确的证据证明二甲双胍可以作为抗肿瘤的治疗手段或者辅助治疗手段应用于临床。尽管如此,大量的流行病学调查、队列研究、回顾性调查等提示的二甲双胍降低肿瘤风险、改善肿瘤预后等积极的结果仍然让二甲双胍抗肿瘤的研究有重大的临床意义。

8 总结

恶性肿瘤是目前威胁人类生命健康最大的疾病。传统的化疗药物不良反应大且容易出现多药耐药现象。流行病学调查显示二甲双胍可以降低多种肿瘤发病率并能改善 T2MD 合并肿瘤患者的预后。大量的实验证明二甲双胍有抑制肿瘤细胞增殖甚至可以杀伤肿瘤细胞的功能。这些结果都显示了二甲双胍有作为抗癌药物或者辅助抗癌药物的美好前景。本文综述了二甲双胍抗肿瘤分子机制的研究进展。二甲双胍主要通过影响 AMPK、mTOR 和胰岛素/IGF 三条信号通路在不同的肿瘤细胞中产生不同程度的抗肿瘤作用,并能通过影响 ABC 转运体的表达逆转多药耐药现象。虽然二甲双胍的抗肿瘤机制研究仍然存在明显的不足,相信随着研究水平的提高,在对二甲双胍的抗肿瘤机制进行更深入透彻的了解后可以帮助二甲双胍真正在临床上起到理想的抗肿瘤作用。

参考文献: 略

• 药物警戒 •

美国更新氯氮平风险管理计划

美国食品药品监督管理局 (FDA) 2015 年 9 月 15 日发布信息,称正在对精神分裂症治疗药物氯氮平的监测、处方、调剂和获得要求进行修订以解决严重血液异常——重度中性粒细胞减少症的安全性问题,并增强当前认知。重度中性粒细胞减少症表现为抗感染的中性粒细胞、白细胞显著减少,危险性极高,可危及生命。

对标准抗精神病药物治疗无充分反应的患者,使用氯氮平治疗可改善其精神分裂症状。精神分裂症的症状包括幻听、幻视及多疑和沉默寡言。对于精神分裂症或分裂情感性障碍患者,氯氮平还可有效降低患者反复自杀行为的风险。2014 年,美国估计有大约 9 万例患者在门诊零售药房接受氯氮平处方。

对于氯氮平治疗患者的要求进行了两部分修订。首先,进一步明确了氯氮平的处方信息,说明了如何对患者中性粒细胞减少症进行监测和管理氯氮平的治疗。其次,批准了一项全新的风险

评估和最小化计划 (REMS)，称为氯氮平 REMS 项目。修订的处方信息和氯氮平 REMS 项目将改善对重度中性粒细胞减少症患者的监测和管理，减轻氯氮平药物单独注册登记产生的负担，并减少可能的混淆。目前已将监测、处方、调剂和获得所有氯氮平类药物的要求并入氯氮平的 REMS 项目。

氯氮平 REMS 项目取代了当前 6 个氯氮平注册登记系统，这些系统由不同的氯氮平生产商维护。REMS 要求处方医生、药房和患者注册进入一个集中的项目，当前接受氯氮平治疗的患者也将自动转入氯氮平 REMS 项目。自 2015 年 10 月 12 日起，处方医生和药房将被要求依照特定的过渡方案在氯氮平 REMS 项目中进行认证。

FDA 对氯氮平引起的中性粒细胞减少症的监测建议也进行了修订。修订的氯氮平处方信息和氯氮平 REMS 项目要求，将仅使用绝对中性粒细胞计数 (ANC) 而非白细胞计数监测中性粒细胞减少症，并且修订了 ANC 标准，使患者可在较低的 ANC 水平下仍可以使用氯氮平，这一变更将使更多患者继续接受氯氮平的治疗。此外，之前不适于接受氯氮平治疗的良性族裔性中性粒细胞减少症 (BEN) 患者现在也可接受此药物治疗。

修订的处方信息将有利于提高处方医生制定个体化治疗方案的灵活性，如处方医生确定精神疾病的风险高于复发性重度中性粒细胞减少症的风险，则可选择氯氮平治疗，尤其是对于将氯氮平作为抗精神病治疗最终选择的患者。

(美国 FDA 网站)

英国警示质子泵抑制剂的亚急性皮肤型红斑狼疮风险

英国药品和医疗产品管理局 (MHRA) 2015 年 9 月发布新的一期药品安全性更新月报，介绍了质子泵抑制剂 (PPI) 和亚急性皮肤型红斑狼疮 (SCLE) 病例发生的相关性。

PPI 可减少胃酸分泌，是广泛用于治疗胃酸相关疾病的药物，包括：反流性食道炎、胃十二指肠溃疡和 Zollinger-Ellison 综合征。英国市场上销售的 PPI 包括：埃索美拉唑、兰索拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑。

SCLE 是一种发生于日光暴露区域的无瘢痕形成的皮肤病。SCLE 的特征为多环形红斑鳞片状斑块或融合的银屑病样斑丘疹病变，有时伴有关节痛。可使用皮肤试验 (如直接免疫荧光) 和血清学试验 (包括出现抗 Ro 抗体或 Sjögren 综合征相关抗原 A[SSA]) 来诊断 SCLE。药物诱导的 SCLE 可发生于药物暴露后数周、数月，甚至数年。

相关性证据

PPI 的应用非常广泛，报告的 SCLE 病例则相对罕见。尽管如此，临床文献和报告至药品监管部门的病例 (包括黄卡计划) 的证据仍支持 PPI 与 SCLE 之间存在因果关联性。目前正在更新产品信息，以纳入此新的信息。

来自瑞典的一个链接患者注册与处方药物注册系统的病例对照研究认为,接受 PPI 治疗的患者发生 SCLE 的风险为普通人群的 3 倍 (OR 值为 2.9[95%CI:2.0 - 4.0])¹。

丹麦一家大学教学医院中的一个皮肤病科室 19 年间的患者病历审查中发现了 19 例与 PPI 相关的 SCLE 病例。其中,3 例病例被明确归类为 PPI 所致,14 例病例归类为很可能为 PPI 所致²。

临床文献中还报道了另外 17 例 PPI 使用后的 SCLE 病例³⁻⁸。

截至目前,文献审查的病例和 PPI 上市许可证持有者向药品监管部门提交的病例报告中,共发现了 36 例去激发阳性和 4 例再激发阳性的病例报告。

参考文献:

- 1.Grönhagen CM and others.Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs:a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden.Br J Dermatol. 2012;167:296 - 305.
- 2.Sandholdt LH and others.Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus.Br J Dermatol 2014;170:342 - 51.
- 3.Almebayadh M and others.Subacute cutaneous lupus erythematosus induced and exacerbated by proton pump inhibitors.Dermatology 2013;226:119 - 23.
4. Reich A, Maj J.Subacute cutaneous lupus erythematosus due to proton pump inhibitor intake:case report and literature review.Arch Med Sci 2012;8:743 - 47.
- 5.McCourt C and others.Anti-Ro and anti-La antibody positive subacute cutaneous lupus erythematosus(SCLE) induced by lansoprazole.Eur J Dermatol 2010;20:860 - 61.
- 6.Panting KJ et al.Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus.Clin Exp Dermatol 2009;34:733 - 34.
- 7.Dam C,Bygum A.Subacute cutaneous lupus erythematosus induced or exacerbated by proton pump inhibitors.Acta Derm Venereol 2008;88:87 - 89.
- 8.Bracke A and others.Lansoprazole-induced subacute cutaneous lupus erythematosus:two cases.Acta Derm Venereol 2005;85:353 - 54.

(英国 MHRA 网站)

日本提示使用克唑替尼可能发生心力衰竭

日本厚生劳动省 (MHLW) 及药品和医疗器械管理局 (PMDA) 于 2015 年 6 月发布消息,称已经修改了克唑替尼的产品说明书,以补充心力衰竭的风险提示。

克唑替尼用于治疗间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 阳性、不能手术切除的晚期或复发性非小细胞肺癌。

MHLW/PMDA 指出，日本已经收到了使用克唑替尼治疗后发生心力衰竭的病例报告。根据专家建议和现有证据，MHLW/PMDA 建议在说明书“不良反应”一节“具有临床意义的不良反应”子节中添加以下内容：“心力衰竭：可能发生心力衰竭。应仔细监测患者。如果观察到液体潴留（肺水肿、胸腔积液、心包积液等）、体重迅速增加、心力衰竭的症状（呼吸急促、呼吸困难和水肿等），应采取适当措施，例如暂停用药、减量或中止治疗。”

(WHO Pharmaceuticals Newsletter)

新西兰提示唑来膦酸的急性期反应和肾功能损害风险

新西兰药品安全局（CARM）于 2015 年 6 月发布消息，提醒医务人员使用唑来膦酸后患者可能出现急性期反应或肾脏不良反应。

唑来膦酸是静脉注射用双膦酸盐类药物。CARM 已收到 153 例使用该药后出现肌肉骨骼系统不良反应的报告，此外还收到 26 例眼睛和 33 例尿路不良反应的报告，均在输注唑来膦酸后 1 个月内出现。

急性期反应可能出现下列症状：寒颤、发热、流感样症状、夜间出汗、僵硬和颤抖、弥漫性肌肉骨骼疼痛、胃肠道反应和眼睛炎症。急性期反应可发生在输注后大约两周内的任何时间，大部分患者将在输注后最初三天内出现症状。这些反应通常为自限性，可以在 24-48 小时内完全缓解，但有些患者的症状可能持续更长时间。

输注唑来膦酸后有迅速发生肾脏不良反应的风险，充分的水化作用有助于减轻该风险。有患者在唑来膦酸首次给药后即出现肾功能恶化，进展至肾衰竭和需要透析。若患者在输注后出现肾功能下降的指征，需要进行是否继续治疗的获益与风险评估。

(WHO Pharmaceuticals Newsletter)

日本警告流感 HA 疫苗的视神经炎风险

日本厚生省（MHLW）和日本药品和医疗器械管理局（PMDA）已宣布修改流感 HA 疫苗的说明书，添加了视神经炎的风险描述。

流感 HA 疫苗用于预防流感。MHLW/PMDA 指出，日本已经报告了注射流感 HA 疫苗后发生视神经炎的病例。

根据专家建议和可用证据，MHLW/PMDA 建议在说明书“具有临床意义的不良反应”一节“脑

炎/脑病和脊髓炎”子节中添加视神经炎的风险描述。

参考文献: Revision of Precautions, MHLW/PMDA, 7 July 2015

(WHO Pharmaceuticals Newsletter)

加拿大提醒替格瑞洛的出血风险

加拿大卫生部审查了 3 项由生产商实施的加拿大替格瑞洛处方医生调查。这些调查提示, 某些处方医生并未充分理解与替格瑞洛同时给药的乙酰水杨酸 (ASA) 剂量, 以及与该药物相关的出血风险。加拿大卫生部希望在替格瑞洛药品说明书中提醒医务人员下列与出血相关的重要安全性和用药信息:

应以单次 180mg 口服负荷剂量 (2 片 90mg 药片) 开始替格瑞洛治疗, 然后以 90mg 每日两次持续用药。根据在 PLATO 试验*中观察到的与维持剂量 ASA 之间的关系, 以及替格瑞洛与氯吡格雷相比的相对疗效, 推荐替格瑞洛与低维持剂量的 ASA (每日 75-150mg) 联合给药。不推荐替格瑞洛与高维持剂量的 ASA (大于每日 150mg) 联合给药。

服用替格瑞洛的患者应每日服用 ASA, 除非有特殊禁忌症。

替格瑞洛的禁忌症包括活动性病理性出血 (例如消化性溃疡或颅内出血) 和颅内出血病史。

下列患者人群应慎用替格瑞洛:

有出血倾向的患者 (例如, 由于近期外伤、近期手术、活动或近期胃肠道出血、或中度肝损害)。

需要口服抗凝剂 (例如, 华法林) 和/或纤溶剂的患者 (替格瑞洛给药后 24 小时内)。

合并使用可能增加出血风险药物的患者, 如非甾体类抗炎药 (NSAID)。

未经事先告知医生, 患者不应停止替格瑞洛治疗。

(加拿大卫生部)

欧盟建议采取附加措施防止妊娠期使用麦考酚酯

2015 年 10 月 23 日, 欧洲药品管理局 (EMA) 发布信息, 警告移植排斥药物麦考酚酯 (以商品名骁悉集中审批, 并以不同名称在不同国家审批) 不得用于妊娠妇女, 除非无法获得其他可以预防移植排斥的药物。EMA 在对这些药物的获益和安全性进行常规再评估后作出该警告, 该评估提供了有关妊娠妇女暴露于该药物时的出生缺陷和自发性流产风险的进一步证据。EMA 在该评估中累积审查发现, 在暴露于麦考酚酯的妇女中约 45-49% 的妊娠发生了自发性流产, 与之相比, 在接受其他免疫抑制剂治疗的实体器官移植患者中的报告发生频率为 12-33%。在妊娠期间暴露于麦考酚酯的母亲所生的后代中, 报告的畸形发生率为 23-27%, 与之相比, 在接受其他免疫抑

制剂治疗的移植患者中为 4-5%，在总人群中为 2-3%。与麦考酚酯有关的畸形包括：耳、眼和颜面畸形，先天性心脏病包括间隔缺损，多指或并指，气管食管畸形如食管闭锁，对神经系统的影响如脊柱裂，以及肾脏畸形。

麦考酚酯的产品信息中已经包含了避免在妊娠期用药的警告，目前加入新的禁忌症、建议和信能显著强调该风险。更新的产品信息将强调使用本药的妇女和男性应采取有效的避孕措施，在用药前以及治疗过程中根据需要进行妊娠测试，以排除非计划妊娠。另外，医生应该向患者及其配偶正确解释该风险，同时应该为患者和医疗专业人士提供教育材料帮助解释该风险。

提供给医务人员的信息：

麦考酚酯（麦考酚酯或霉酚酸）是一种已经证实的致畸剂，与其他免疫抑制剂相比，可增加自发性流产和先天性畸形发生率。

除非无法获得其他可以预防移植排斥的药物，否则在妊娠期不得使用本药物。必须采用敏感的血清或尿液试验排除妊娠；建议在开始麦考酚酯前 8 至 10 天实施一次，在即将开始本药物治疗前再实施一次测试。

麦考酚酯不应用于育龄期妇女，除非她们采取了高效的避孕措施。妇女在开始治疗前和治疗期间，以及在停止治疗后 6 周内应同时采取两种可靠的避孕方法。

建议服用麦考酚酯的性活跃（包括切除输精管的）男性在治疗期间及治疗后 90 天性交时使用避孕套；也建议育龄期伴侣同时采取高效的避孕措施。

应告知患者不应在治疗期间或停止治疗后 6 周内献血，男性不应在治疗期间或停止治疗后 90 天内捐献精子。

应向患者提供咨询，确保他们理解这些风险以及相应预防措施。应告知他们不得在未告诉医务人员的情况下擅自停药麦考酚酯，如果他们认为自己可能怀孕，应立即咨询医生。

将提供有关致畸性风险，并给出有关避孕和妊娠测试建议的致医务人员信函和公司教育材料。

（EMA 网站）

美国公告含恩他卡朋药品未增加心血管风险

美国食品药品监督管理局（FDA）2015 年 10 月 26 日发布了含恩他卡朋的药品 Comtan 和 Stalevo 的安全性审查结果。Comtan（恩他卡朋）和 Stalevo（恩他卡朋、卡比多巴和左旋多巴的复方制剂）均可有效治疗帕金森病的症状，如肌肉僵硬、震颤、肌肉痉挛和肌肉控制不良。Stalevo 三种组分恩他卡朋、卡比多巴和左旋多巴联用显示降低帕金森病患者剂末“疗效减退”的程度高于恩他卡朋单药或卡比多巴与左旋多巴两药联合。

通过此次安全性审查，FDA 称未发现使用恩他卡朋治疗帕金森病导致心脏病发作、卒中或其他心血管事件风险升高的明显证据。因此，药品说明书中关于使用 Comtan（恩他卡朋）和 Stalevo

（恩他卡朋、卡比多巴和左旋多巴的复方制剂）的推荐保持不变。

2010 年 8 月 FDA 警示患者和医务人员使用 Stalevo 可能增加心血管事件和死亡风险。在一项名为 Stalevo 减轻帕金森病异动症评价（STRIDE-PD）的临床试验中以及一项合并了 15 项比较 Stalevo 与卡比多巴/左旋多巴的临床试验心血管相关性结果的荟萃分析中，对这一可能的安全性问题进行了观察。卡比多巴和左旋多巴使用广泛，未显示会增加心血管风险。FDA 担心 Stalevo 中的恩他卡朋导致了这些心血管风险，因为对照药物中不含此成分。

为了更好地理解这些结果的意义，FDA 要求 Stalevo 生产商诺华公司对该药物中恩他卡朋成分的心血管风险进行研究。FDA 审核了此项研究和另一项研究的结果，并得出结论：这些结果未显示恩他卡朋增加心血管不良事件风险。原荟萃分析观察到的结果主要来自单项研究（STRIDE-PD），而该研究并非设计用于评估心血管风险。FDA 认为，该荟萃分析和 STRIDE-PD 的结果为偶然性结果，并不表明恩他卡朋真正增加了该风险。

（美国 FDA）

欧盟公布宜合瑞的评估报告

2015 年 11 月，欧盟药品管理局（EMA）公布了 2012 年对糖尿病治疗药宜合瑞（通用名：二甲双胍维格列汀盐酸片）评估报告（EPAR）的总结，解释了人用药品委员会（CHMP）如何评估该药品、提出同意授予其上市许可的意见，以及对宜合瑞使用条件的推荐。

1. 宜合瑞是什么？

宜合瑞是含有活性成分维格列汀和盐酸二甲双胍的药物。它的剂型为片剂（50mg/850mg 和 50mg/1000mg）。

2. 宜合瑞有哪些用途？

宜合瑞用于成人 II 型糖尿病治疗，以下列方式用药：

在接受最大耐受剂量的二甲双胍单药治疗时病情控制不佳的患者；

已在联合服用维格列汀和二甲双胍单方片剂的患者；

在接受二甲双胍和磺酰脲类治疗时糖尿病控制不佳的患者中，与磺酰脲类以及控制饮食和运动疗法联合使用；

在接受稳定剂量的胰岛素和二甲双胍治疗时糖尿病控制不充分的患者中，与胰岛素以及控制饮食和运动疗法联合使用。

本药品仅凭处方购买。

3. 如何使用宜合瑞？

宜合瑞的推荐剂量为每次 1 片、每日 2 次、早晚各服 1 片。起始剂量规格的选择取决于患者当前的治疗和宜合瑞的预期作用，但建议参照目前已在服用的二甲双胍剂量。已在服用维格列汀和二甲双胍的患者应改为服用含有相同活性成分剂量的宜合瑞复方片剂。不推荐使用大于 100mg

剂量的维格列汀。在餐中或餐后立即服用宜合瑞可减轻二甲双胍所致的任何胃部症状。

存在中度或重度肾脏疾病，或存在肝脏疾病的患者不应使用宜合瑞。服用宜合瑞的老年患者应定期监测肾功能。

4. 宜合瑞是如何起作用的？

II 型糖尿病是一种胰腺无法产生足够的胰岛素控制血糖水平，或身体无法有效地利用胰岛素的疾病。宜合瑞含有两种活性成分，这两种成分具有不同的作用机制。维格列汀是一种二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂，通过阻止体内的“肠降血糖素”激素分解而起作用。这些激素在餐后释放并刺激胰腺产生胰岛素。通过提高血液中的肠降血糖素激素水平，维格列汀在血糖水平升高时刺激胰腺产生更多的胰岛素。当血糖较低时维格列汀不起作用。维格列汀还通过提高胰岛素水平和降低激素胰高血糖素的水平，减少肝脏产生的葡萄糖。二甲双胍主要通过抑制葡萄糖产生并降低其在肠道中的吸收而发挥作用。两种药物共同作用，降低血糖，帮助患者控制 II 型糖尿病。

5. 对宜合瑞进行了哪些研究？

维格列汀本身于 2007 年 9 月以佳维乐作为商品名在欧盟获批，二甲双胍自 1959 年起在欧盟上市。维格列汀可用于二甲双胍单药治疗控制不满意的 II 型糖尿病患者。以佳维乐作为二甲双胍、二甲双胍和磺酰脲类，或二甲双胍和胰岛素的辅助治疗进行了研究，支持在相同适应症中使用宜合瑞。这些研究比较了佳维乐与安慰剂，并测量血液中糖化血红蛋白 (HbA1c) 的物质浓度。

该申请还列出了两项研究的结果，显示两种规格的宜合瑞中活性成分在体内的吸收与作为单药疗法时相同。

6. 在研究中显示了宜合瑞的哪些获益？

已显示在二甲双胍的基础上加用维格列汀在降低 HbA1c 方面较安慰剂更有效。加用维格列汀的患者的 HbA1c 水平在 24 周后由初始水平 8.38% 降低了 0.88%。相反，加用安慰剂的患者 HbA1c 水平的变化较小，在初始水平 8.3% 的基础上升高了 0.23%。在其他研究中，在磺酰脲类或胰岛素的基础上使用维格列汀联合二甲双胍较安慰剂更有效。

7. 宜合瑞有哪些风险？

宜合瑞最常见的副作用（见于大于 1/10 的患者）为恶心、呕吐、腹泻、腹痛（胃痛）和食欲减退。有关宜合瑞已报告的所有副作用的列表请参阅说明书。

宜合瑞不应用于可能对维格列汀、二甲双胍或其他任何成分存在超敏（过敏）反应的患者；也不应用于伴有糖尿病酮症酸中毒（血液中酮体和酸浓度升高）、糖尿病性昏迷前期、肾脏或肝脏疾病、可能影响肾脏的疾病或导致组织供氧下降的疾病（如心或肺功能衰竭或近期心脏病发作）的患者；也不应用于酒精中毒（饮酒过量）、酗酒或哺乳期患者。有关这些限制的完整列表，请参阅说明书。

8. 宜合瑞为何获批？

CHMP 总结认为，与二甲双胍同服的维格列汀降低了血糖水平，将两种活性成分制成复方片剂有助于提高患者依从性。CHMP 还注意到，维格列汀与二甲双胍联用是磺酰脲类或胰岛素的有

效辅助治疗。因此，该委员会确定宜合瑞的获益大于其风险，建议授予其上市许可。

9. 有关宜合瑞的其他信息

欧洲委员会于 2007 年 11 月 14 日授予宜合瑞在整个欧盟通用的上市许可。

有关宜合瑞的 EPAR 全文可见该局网站 [ema.europa.eu/FindMedicine/HumanMedicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/FindMedicine/HumanMedicines/EuropeanPublicAssessmentReports)。有关宜合瑞治疗的更多信息请参阅说明书或联系医生或药剂师。

(EMA 网站)

欧盟公布 ABCW135Y 群脑膜炎球菌结合疫苗的评估报告

2015 年 10 月欧洲药品管理局发布了脑膜炎球菌 A、C、W135 和 Y 群结合疫苗(商品名:Menveo)的公众评估报告总结。它解释了人用药品委员会(CHMP)如何评估该药品、并提出同意授予其上市许可的意见，以及对

Menveo 使用条件的推荐。

1. Menveo 是什么？

Menveo 是一种疫苗。它以粉针剂形式上市，可以用于混合制备注射液。它含有脑膜炎双球菌（脑膜炎奈瑟菌）的成分。

2. Menveo 的用途是什么？

Menveo 用于保护成人和 2 岁以上儿童中 A、C、W135 和 Y 群脑膜炎双球菌所致的侵袭性疾病。Menveo 用于暴露于该细菌的高危患者。当该细菌在体内播散时可引发侵袭性疾病，导致严重的感染如脑膜炎和败血症。

应按照官方建议接种该疫苗。本药品仅凭处方购买。

3. 如何使用 Menveo？

Menveo 首选以肩部肌肉单次注射给药。Menveo 不得注入血管、皮内或皮下。

4. Menveo 是如何起作用的？

疫苗通过激发免疫系统（机体的天然防御）如何保护自己免受疾病侵害而发挥作用。当某一个体接种疫苗时，免疫系统识别出疫苗中含有的细菌成分为“异物”，并产生针对它们的抗体。当该个体暴露于该细菌时，这些抗体与免疫系统的其他成分就能够杀灭细菌，对该疾病产生保护作用。

Menveo 含有少量提取自 A、C、W135 和 Y 群脑膜炎双球菌的低聚糖（一种糖类）。将其提纯，然后与来自白喉杆菌的蛋白“结合”，这有助于增强免疫反应。

5. 对 Menveo 进行了哪些研究？

通过两项主要研究评估了 Menveo 诱导抗体产生的能力（免疫原性），其中一项纳入接近 4,000 例 11 岁以上的受试者，另一项纳入接近 3,000 例 2 至 10 岁的受试者。将 Menveo 与一种相

似的脑膜炎双球菌结合疫苗进行了比较。主要疗效测量指标为 Menveo 在刺激针对 4 种类型脑膜炎双球菌低聚糖的免疫应答方面是否与对照疫苗同样有效。

6. 在研究中显示了 Menveo 的哪些获益？

这些主要研究的结果显示 Menveo 在成人和 2 岁以上儿童中刺激针对所有 4 种脑膜炎双球菌低聚糖的免疫应答方面与对照疫苗同样有效。两个疫苗组内，针对这些低聚糖产生免疫应答的患者例数相似。

7. Menveo 有哪些风险？

在成人和年龄 11 岁以上的儿童中最常见的副作用（见于大于 1/10 的患者）为头痛、恶心、不适、肌痛、以及注射部位疼痛、红斑和硬结。在年龄 2 至 10 岁的儿童中，最常见的副作用相似，还包括嗜睡和易怒。有关 Menveo 报告的所有副作用的完整列表请参阅说明书。

Menveo 不应用于可能对活性成分或其他任何成分，包括白喉类毒素存在超敏（过敏）反应的患者。不得为既往对含有类似成分的疫苗发生过危及生命反应的个体接种本疫苗。在高热患者中，应推迟疫苗接种。

8. Menveo 为何获批？

CHMP 注意到 A、B、C、W135 和 Y 群脑膜炎双球菌可引发侵袭性疾病，Menveo 可提供比现有其他疫苗更广的保护。该委员会注意到，Menveo 可提供结合疫苗的获益，包括在年幼儿童中产生更强的免疫应答。因此，该委员会确定在脑膜炎双球菌暴露高危个体中 Menveo 的获益大于其风险，建议授予上市许可。

9. 采取了哪些措施确保安全有效地使用 Menveo？

建立了风险管理计划，以确保尽可能安全地使用 Menveo。根据该计划，在 Menveo 的产品特征概要和说明书中纳入了安全性信息，包括医务人员和患者需遵循的适当预防措施。

10. 有关 Menveo 的其他信息

欧洲委员会于 2010 年 3 月 15 日向 Menveo 授予了在全欧盟有效的上市许可。

有关 Menveo 的 EPAR 全文可见该局网站：[ema.europa.eu/Find medicine/Humanmedicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Humanmedicines/European_Public_Assessment_Reports)。

(EMA 网站)

• 药物不良反应通报 •

警惕丙硫氧嘧啶的严重不良反应

编者按：

药品存在两重性，它具有治疗疾病的作用，但也存在一定的不良反应。无论是药品上市前审

评还是上市后再评价，都需要衡量治疗人群使用药品获得的治疗收益和可能面临的风险，如果治疗收益大于风险，一般认为这个药品是安全的。

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》面向社会公开发布以来，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。

本期通报品种为丙硫氧嘧啶。丙硫氧嘧啶是一种硫代酰胺类抗甲状腺药物，能够抑制甲状腺过氧化物酶，从而阻断甲状腺激素生成，主要用于治疗成人甲状腺功能亢进，其疗效确切，使用方便，价格低廉，因而在甲状腺功能亢进的治疗领域发挥重要作用。国家药品不良反应监测数据库分析提示，近期丙硫氧嘧啶的不良反应报告有所增加，严重不良反应报告中最常见的三个系统分别是肝胆系统损害、白细胞和网状内皮系统异常以及皮肤及其附件损害，此外还发现未在说明书中提示的抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）相关性血管炎的报告。为使广大医务人员，药品生产企业和公众了解该类药品的安全性问题，指导临床合理用药，降低用药风险，特以专刊形式通报此品种。

警惕丙硫氧嘧啶的严重不良反应

丙硫氧嘧啶是一种硫代酰胺类药物，能抑制甲状腺过氧化物酶，从而阻断甲状腺激素生成，主要用于治疗成人甲状腺功能亢进。目前，我国批准的丙硫氧嘧啶均为片剂。

2013 年国家药品不良反应监测数据库共收到丙硫氧嘧啶不良反应报告 432 例，其中严重不良反应报告 99 例，严重不良反应按系统分类排名前两位的依次是肝胆系统损害以及白细胞和网状内皮系统异常，合计占总例次数的 71.5%。此外，还收到 5 例抗中性粒细胞抗体（ANCA）相关性血管炎的报告。

一、丙硫氧嘧啶的严重不良反应

（一）肝胆系统损害以及白细胞和网状内皮系统异常

在严重不良反应中，肝胆系统损害以及白细胞和网状内皮系统异常所占比例最高，主要表现为肝功能异常、肝细胞损害、肝炎、胆红素升高、白细胞减少以及粒细胞缺乏等，大部分出现在用药的前三个月内，通过血常规及肝生化检查可以诊断这类不良反应。

（二）抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）相关性血管炎

ANCA 相关性血管炎是一种以中小血管炎症和坏死为标志的疾病，起病隐匿，可以累及全身多个器官和系统，如肾脏、肺脏和关节等。累及肾脏常表现为血尿、蛋白尿、肾功能不全甚至肾衰竭等；累及肺脏常表现为咳嗽、咯血及肺内阴影等；累及关节可以表现为关节疼痛、肿胀等。丙硫氧嘧啶引起的 ANCA 相关性小血管炎主要出现在长期服药的患者中。

【典型病例 1】患者，男，18 岁，确诊“甲亢”7-8 年，长期服用丙硫氧嘧啶 100mg，3 次/日，期间偶有白细胞减少、肝功能异常等现象，但经对症治疗都能纠正。近 6 个月来自觉手臂酸

痛不适，4 月 21 日在无明显诱因的情况下出现膝关节、踝关节、肘关节酸痛，非对称性，但无发热、无皮疹、无咯血等其他不适。21 日门诊查尿常规：BLD3+、RBC2022.50/u1、CAST0.67/u1、PCAST1/u1、SRC3.9/u1，白细胞镜检 14.0/u1，且肺部 CT 示双肺多发浅薄云絮样高密度影，示有肺部感染及出血可能，查 ANCA、MPO 均为阳性。27 日收住院请肾内科会诊，怀疑为 ANCA 相关性血管炎。予头孢哌酮舒巴坦钠 1.0g，日 2 次，抗感染；甲强龙 60mg，日 1 次冲击治疗；丙种球蛋白封闭抗体。至 5 月 3 日肺部 CT 示双肺感染较前明显吸收好转，尿常规检查值有所改善，于 5 月 5 日出院。出院后嘱其继续服用甲泼尼松 40mg，日 1 次；雷贝拉唑 10mg，日 1 次；碳酸钙 D3 片 0.6g，日 1 次；氯化钾缓释片 0.5g，日 3 次。

【典型病例 2】患者，女，48 岁，1999 年曾诊断为“甲状腺功能亢进”，经治疗后好转。2012 年 3 月甲亢复发，遵医嘱，口服丙硫氧嘧啶 100mg，日 3 次。2013 年 3 月曾因发热就诊，诊断为“抗甲状腺药物致 ANCA 相关性血管炎”，经口服甲泼尼龙 30mg，日 1 次，治疗后好转出院。2013 年 5 月 16 日开始减少丙硫氧嘧啶的剂量，每半月减少 50mg。2013 年 9 月 15 日发现肉眼血尿就诊；尿沉渣示：尿蛋白 3+，隐血 3+；血管炎相关检查：pANCA（2+）、cANCA（—）、MPO（2+）、PR3（±）；提示 ANCA 相关性血管炎。B 超示双肾实质回声稍增高。予以酚磺乙胺 1.5g+氨甲苯酸 200mg+5%葡萄糖注射液 250ml 静脉注射止血治疗及其它对症支持治疗，患者上述病情好转，无肉眼血尿。

二、相关建议

（一）医务人员应及时告知患者可能出现的不良反应，患者服用丙硫氧嘧啶时需定期检查血常规、尿常规、肝生化指标及肾功能，若出现不良反应及时就医。

（二）药品生产企业应当加强药品不良反应监测，及时修订丙硫氧嘧啶的药品说明书，更新相关的用药风险信息如不良反应、注意事项等，以有效的方式将丙硫氧嘧啶的风险告知医务人员和患者，加大合理用药宣传，最大程度保障患者的用药安全。

问答：

1、丙硫氧嘧啶是什么药品，主要用于治疗何种疾病？

丙硫氧嘧啶是一种硫代酰胺药物，作用机制与甲巯咪唑类似，能抑制甲状腺过氧化物酶，从而阻断甲状腺激素生成，主要用于治疗成人甲状腺功能亢进。

2、丙硫氧嘧啶引起的严重不良反应主要有哪些？

丙硫氧嘧啶引起的严重不良反应包括肝功能异常、肝细胞损害、肝炎、胆红素升高、白细胞减少，粒细胞缺乏等，多出现在用药的前三个月内。

抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）相关性血管炎，表现为急进性肾小球肾炎，甚至急性肾衰竭，以及肺浸润或肺泡出血、皮肤溃疡和关节疼痛等，多出现在长期用药的患者中。

3、什么是抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）相关性血管炎？

ANCA 相关性血管炎是一种以中小血管炎症和坏死为标志的自身免疫性疾病，以抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）为重要的血清学诊断依据。主要累及小血管丰富的器官和组织，如肾脏、肺、

关节、肌肉、皮肤等，表现为蛋白尿、血尿、肾功能不全和肾衰竭；咳嗽、咯血、胸闷，肺内阴影；关节，肌肉疼痛以及皮疹、紫癜、斑丘疹甚至皮肤溃疡、坏死等。临床诊断主要依靠血清学检查结果和组织病理检查结果。

4、使用丙硫氧嘧啶时需要注意些什么？

医生应告知患者在服用丙硫氧嘧啶时可能出现的不良反应，嘱其定期检查血常规、尿常规、肝生化指标及肾功能等，并注意身体变化，如出现发热、头痛、食欲不振、恶心、呕吐、疲劳、瘙痒、腹部右上区疼痛或压痛、深色（茶色）尿，皮肤或眼白变黄、浅色肠道排泄物、肌肉关节疼痛、水肿等症状，应及时就医。

警惕注射用头孢硫脒引起的过敏性休克及儿童用药风险

编者按：

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。

注射用头孢硫脒是我国自主研发的全身抗感染药。近年来，国家药品不良反应病例报告数据库中注射用头孢硫脒的报告数量呈快速增长趋势，严重过敏反应比较突出，且存在不合理用药现象，儿童使用注射用头孢硫脒后发生不良反应所占比例也较大。为使医务人员、药品生产、经营企业以及公众了解注射用头孢硫脒的安全性问题，指导临床合理用药，降低用药风险，本期对该品种引起的过敏性休克及儿童用药问题进行通报。

警惕注射用头孢硫脒引起的过敏性休克及儿童用药风险

注射用头孢硫脒是我国自主研发的全身抗感染药，其作用机制与其他头孢菌素相近，通过抑制细菌细胞壁的生物合成而达到杀菌作用。临床用于敏感菌所引起呼吸系统、肝胆系统、五官、尿路感染及心内膜炎、败血症。

2014 年 7 月 1 日至 2015 年 6 月 30 日，国家药品不良反应监测数据库中收到注射用头孢硫脒不良反应/事件报告 5802 例，主要累及皮肤及其附件损害（占 60.6%）、全身性损害（占 12.6%）、胃肠系统损害（占 7.4%）等。

一、严重病例情况

注射用头孢硫脒的严重不良反应/事件报告 277 例，占该药品整体报告的 4.8%，主要累及全

身性损害（占 29.7%）、皮肤及其附件损害（占 26.9%）、呼吸系统损害（占 11.6%）等。不良反应/事件主要表现为过敏性休克、过敏样反应、呼吸困难、寒战、高热、心悸、胸闷、皮疹、瘙痒等，其中过敏性休克、过敏样反应等严重过敏反应病例 129 例，占该药品严重病例报告的 46.6%。严重报告中 48%病例存在不按说明书用法用量使用情况，包括单次超剂量、日剂量超量给药，未分次给药等。

二、过敏性休克病例情况

使用注射用头孢硫脒后的过敏性休克病例 47 例，占该药品严重病例报告的 17.0%。男女比例为 1.61:1，32 例患者的用药频率为一日一次，不符合药品说明书规定的分 2-4 次给药，其中包括 9 例患者涉及单次超剂量用药。注射用头孢硫脒引起的过敏性休克全部在用药当天发生，其中在用药 1 小时内引起过敏性休克病例有 43 例，占 91.5%。

典型病例：患者，男性，61 岁，因胆囊结石入院，拟在全身麻醉下行腹腔镜下胆囊切除，入手术室测血压 128/70mmHg，心率 68 次/分，血氧饱和度 98%，麻醉诱导后气管插管，输入注射用头孢硫脒约 3 分钟后，患者全身发红，前胸腹部及面部尤甚，测血压 56/40mmHg，心率 85 次/分，血氧饱和度 100%，考虑可能为注射用头孢硫脒引起的过敏性休克，立即停止输注，换乳酸钠林格液静滴，同时静脉注射甲强龙 40mg、地塞米松 10mg，给予肾上腺素、去氧肾上腺素升压，呼吸机通气，密切关注生命体征，约 10 分钟后血压恢复至术前水平，20 分钟后肤色恢复正常，暂停手术。

三、儿童用药情况

6 岁及 6 岁以下儿童注射用头孢硫脒不良反应病例报告 1677 例，占该品种总报告数 28.9%，可能与临床中儿童人群使用较多有关。不良反应主要累及皮肤及其附件损害（占 60.6%）、全身性损害（占 12.6%）和胃肠系统损害（占 7.4%），临床主要表现为皮疹、瘙痒、过敏反应等。严重不良反应主要累及全身性损害（占 29.7%）、皮肤及其附件损害（占 26.9%）、呼吸系统损害（占 11.6%），临床主要表现为过敏性休克、过敏样反应、皮疹、瘙痒、寒战、高热、呼吸困难等。用药分析显示，904 例儿童患者（占 53.9%）的用药频率为一日一次，不符合药品说明书规定的分 2-4 次给药；18 例儿童患者用药剂量超过说明书规定的每日最大剂量。典型病例：患儿，女，5 岁，因外耳道炎就诊，给予注射用头孢硫脒 0.9g 静滴，1 分钟左右患儿突发腹痛、呕吐胃内容物，诉不适感。体检：血压 66/37mmHg，较烦躁、面色苍白，唇稍水肿，双下肢皮肤见数个花生大小斑丘疹伴瘙痒。心电监护示：心率 134 次/分，血氧饱和度 96%，考虑药物过敏性休克，立即停药，给予扩容，地塞米松 5mg 抗过敏，西咪替丁 0.2g 预防应激性溃疡等治疗，10 分钟后患儿安静，唇水肿消退，斑丘疹减轻，测血压逐步回升至 90/68mmHg，心电监护示心率 105 次/分，血氧饱和度 100%。

四、相关建议

1. 注射用头孢硫脒易发生严重过敏反应，如过敏性休克，医务人员在使用本品前应详细询问患者的过敏史，对本品所含成份过敏者禁用，过敏体质者慎用。给药期间密切观察患者，一旦出

现过敏症状，应立即停药并进行救治。

2. 医务人员应严格遵照药品说明书使用本品，将每日推荐剂量分次使用，尤其在儿童用药时，避免单次给药剂量过大或每日总量超剂量。

3. 生产企业应当及时修订完善药品说明书相关内容，加强上市后药品不良反应监测，做好安全用药宣传培训，指导临床合理用药。

• 药事管理 •

药物咨询

一、麻精药品

问题：晚期癌症患者咨询：服用吗啡缓释片，可是每次疼的时候吃了药，也不管用，还是痛很久，怎么办？是不是应该再加量？

答：

吗啡缓释片应按时给药，而不是疼了再给药；对于慢性持续疼痛，定时给药不仅可提高镇痛效果，还可减少不良反应。

该药服用后 1 小时后才出现镇痛作用，2-3 小时达到高峰，作用可持续 12 小时；所以应该每隔 12 小时按时服用，而不是等疼痛时再服。

若服用常规剂量出现突发疼痛时，可遵医嘱临时加服短效吗啡片。

二、特殊剂型使用

问题：患者，女，70 岁，诊断为骨质疏松，医生开具鲑鱼降钙素喷鼻剂（密盖息），一天一次，每次 1 喷，患者前来咨询：“这个药应该怎么用啊？我回家喷了几下，喷不出来，我看上面没有孔堵住了，就拿针扎了扎，可还是喷不出来，这药有问题吧？”

答：

密盖息喷鼻剂的孔是用激光打的，肉眼看不清楚，但不能用针扎，会破坏装置，就没法用了。

正确使用方法是：初次使用时应手持鼻喷瓶，用力按压瓶帽，至出现“咔嗒”声，然后放松，重复操作三次。瓶帽缺口显示绿色，鼻喷瓶已准备好可使用了。

使用时的注意事项：密盖息喷鼻剂，一天 1 喷的话，只在一个鼻孔喷就可以，喷药一个剂量后，用鼻子深吸气几次，以免药液流出鼻孔。不要立即用鼻孔呼气。第二天可在另一个鼻孔喷，两个鼻孔交替。

保存：一旦开启使用，必须在室温放置，最长可使用四周。

三、特殊人群用药

问题：患者 29 岁，女，既往体健，本次诊断为智齿冠周炎，开具甲硝唑片 0.2g, tid, 2 片，患者仍处于哺乳期，儿子 4 个月，患者提问“是否必需服用甲硝唑？服用时是否可以继续哺乳？或者什么时候可以恢复哺乳？”

答：

甲硝唑对厌氧菌感染有效，口腔牙周炎通常与厌氧菌有关，应该服用甲硝唑控制感染；

甲硝唑口服吸收后可进入乳汁，浓度与血中药物浓度相近，所以哺乳期服药时应暂停哺乳；

甲硝唑在正常成人中半衰期为 7~8 小时，通常在 7 个半衰期后药物从体内基本清除完全，所以在末次服药 2 天至 2 天半后可以恢复哺乳。

四、存在用药误区

问题：患者男，58 岁，糖尿病史 12 年，12 年前开始服用二甲双胍、糖适平（格列喹酮）控制血糖，1 月前将格列美脲（亚莫利）改为瑞格列奈（诺和龙），血糖仍控制不佳，住院测胰岛功能较差，医生开出院带药胰岛素优泌林 70/30，早晚各 20iu，联合二甲双胍治疗。患者咨询：“我之前吃口服药吃得挺好的，打胰岛素多麻烦啊，而且听说胰岛素有依赖性，打上就停不了了。您看我是不是能换回口服药啊？”

答：

口服促泌剂一段时间后有可能出现继发性失效，也有可能随着病情发展，胰岛功能下降，口服促泌剂已经无法促使胰岛分泌足够的胰岛素，这时就需要外源胰岛素来配合；

纠正关于胰岛素有依赖性的观念：胰岛素并不会让人成瘾，胰岛素是我们人体自身也会分泌的降血糖的激素，自身无法分泌或分泌严重不足时，就需要外源的胰岛素来补充；若自身能分泌足够的胰岛素，也可根据情况停用胰岛素改为口服药控制血糖，不会出现胰岛素成瘾。（对胰岛素的使用、储存进行患者教育；提醒患者注意预防低血糖。）

五、药物与酒

问题：患者，男，26 岁，患者咨询：“您好，大前天我扁桃体发炎，吃了头孢克洛胶囊了，昨天本来觉得好多了，晚上出去吃了顿饭喝了点酒，回来就觉得心慌、头晕，怎么回事呀？是过敏了吗？”

答：

您这种情况可能是头孢克洛与酒发生了反应，导致您出现心慌、头晕等症状

头孢类药物不能与酒同服的机理：有些药物服用期间绝对不能饮酒，会引起“双硫仑样反应”，尤其是头孢类最典型；用这类药期间不能饮酒，包括含酒精的饮料，也不能接触酒精，酒精进入体内，会抑制乙醛脱氢酶，造成乙醛蓄积，一般会出现面部潮红、头痛、腹痛、出汗、心悸、呼吸困难等症状，更严重的还会有低血压、意识丧失等，十分危险。

所以提醒您的是，不建议用酒送服药物，并且有些药物服药期间是禁止饮酒的，如头孢类、甲硝唑等抗菌药、如果您在服药期间，必须喝酒，请咨询药师应如何处理。

2015 年 11 月院内门诊中药处方检查情况汇总

2015 年 11 月 16 日门诊中药处方共 1534 张，从其中抽查处方共 100 张，不合格处方 23 张，不合格率 23%

主要问题为：

1. 处方存在用法用量错误
2. 详情见下表：

科室	处方号	医生	存在问题
中医	99942	李新一	药物用量不适宜 苻蓉通便合剂的用法为一次 1 支，一日 1 次，而处方中的用法为一次 1 支，一日 2 次
中医	5954	李新一	药物用法不适宜 活血止痛膏的用法为外用，而处方中的用法为口服
中医	94331	李新一	药物用法不适宜 皮肤康洗液的用法为外用，而处方中的用法为口服
中医	4916	文世容	联合用药不适宜 强力枇杷露、复方鲜竹沥液不宜与滋补性的百令胶囊同时服用
中医	11909	崔欣	药物用量不适宜 金水宝胶囊用于慢性肾功能不全者，用法为一次 6 粒，一日 3 次，而处方中的诊断为慢性支气管炎，用法应为一次 3 粒，一日 3 次，而不是一次 6 粒，一日 3 次
中医	6433	王红宇	联合用药不适宜 感冒清热颗粒不宜与滋补性的人参归脾丸同时服用
医疗保健 简易门诊	96063 93323	赵子英 吴建国	遴选的药品不适宜 处方诊断中有糖尿病，不宜选用剂型为水蜜丸的六味地黄丸
医疗保健	5738	赵子英	药物用法不适宜、无适应证用药 消痛贴膏的用法为外用，而处方中的用法为口服 无口炎清颗粒的适应症

医疗保健	92505	陈卫平	药物用量不适宜 三七通舒胶囊的用法为一次 1 粒，一日 3 次，而处方中的用法为一次 2 粒，一日 2 次
神内	97159 14098	王旭 刘力	处方不规范 处方是精二处方，但所开的药品不是精神药品
精神	98035 2726	汪静	无特殊情况门诊处方超过 7 日用量 处方中的诊断为妄想状态、神经衰弱，而所开具的逍遥颗粒的药量为 28 天 处方中的诊断为抑郁状态、神经衰弱，而所开具的补肾益脑丸的药量为 28 天
心内	5435	楚新梅	药物用量不适宜 感冒清热颗粒的用法为一次 6g，一日 2 次，而处方中的用法为一次 12g，一日 3 次
呼吸	12142	武红莉	药物用量不适宜 金莲清热颗粒的用法为一次 5g，一日 4 次，而处方中的用法为一次 10g，一日 2 次
老年	12184	周俊阁	药物用量不适宜 活力苏口服液的用法为一次 10ml，一日 1 次，而处方中的用法为一次 20ml，一日 1 次
内分泌	96647	陈芳	药物用量不适宜 血塞通片的用法为一次 50~100mg，一日 3 次，而处方中的用法为一次 200mg，一日 3 次
泌外	9092	张钢	药物用量不适宜 宁泌泰胶囊的规格为 0.38g，而处方中的用量为每次 2g
外科	254	向奎昌	药用法不适宜 普济痔疮栓的用法为外用，而处方中的用法为口服
骨科	98710	曾如钢	药物用量不适宜 强骨胶囊的用法为一次 1 粒，一日 3 次，而处方中的用法为一次 2 粒，一日 3 次
妇科	7105	刘美亮	药物用量不适宜 益母草颗粒的用法为一次 5g，一日 2 次，而处方中的用法为一次 10g，一日 3 次

药剂科	95231		药师未对方剂进行适宜性审核 处方后记的审核、调配、核对、发药栏目无审核调配药师及核对发药药师签名
-----	-------	--	---

2015 年 12 月院内门诊中药处方检查情况汇总

2015 年 12 月 15 日门诊中药处方共 1351 张，从其中抽查处方共 100 张，不合格处方 18 张，不合格率 18%

主要问题为：1. 处方存在用法用量错误

详情见下表：

科室	处方号	医生	存在问题
中医	72829	李新一	药物用法不适宜 消痛贴膏的用法为外用，而处方中的用法为口服
中医	72078	顾建明	联合用药不适宜 感冒清热颗粒不宜与治疗热证的清热解毒口服液、复方鲜竹沥液同时服用
中医 心内	63359 62120	蔡雪映 卢清玉	药物用量不适宜 速效救心丸的用法为一次 4~6 粒，一日 3 次，急性发作时，一次 10~15 粒，而处方中的用法为一次 10 粒，一日 3 次
心内	59113	楚新梅	药物用量不适宜 通心络胶囊的规格为 0.26g，而处方中的用量为每次 1g
心内	65946	卢清玉	药物用量不适宜 银杏叶片的规格为 19.2mg，而处方中的用量为每次 38mg
呼吸	69440 72961	武红莉	药物用量不适宜 消咳喘片的规格为 0.31g，而处方中的用量为每次 1.6g
消化	66989	秦桂香	无特殊情况门诊处方超过 7 日用量 处方中的诊断为慢性胃炎，而所开具的胃复春片的药量为 30 天
医疗保健	58857	陈卫平	药物用量不适宜 血塞通片的用法为一次 50~100mg，一日 3 次，而处方中的用法为一次 200mg，一日 2 次

泌外	69487	李保国	药物用量不适宜 宁泌泰胶囊的规格为 0.38g, 而处方中的用量为每次 2g
泌外	62287 76951	张钢 薛建	药物用量不适宜 前列舒乐颗粒的用法为一次一袋, 一日 2~3 次, 而处方中的用法为一次两袋, 一日 3 次
泌外	71941	薛建	药物用量不适宜 桂附地黄胶囊的规格为 0.34g, 而处方中的用量为每次 2.28g 前列舒乐颗粒的用法为一次一袋, 一日 2~3 次, 而处方中的用法为一次两袋, 一日 3 次
骨科	61838 62555	曾如钢 顾兵	药物用量不适宜 强骨胶囊的用法为一次 1 粒, 一日 3 次, 而处方中的用法为一次 2 粒, 一日 3 次
骨科 康复	65794 74836	曾如钢 吕海波	药物用量不适宜 消痛贴膏的规格为 1.2g, 而处方中的用量为每次 1g

药剂科荣获北京药师协会学术年会多个奖项

2015 年 12 月 12 日, 由北京药师协会主办的“第二届北京地区基层医院药理学学术年会”在北京隆重召开, 我科积极参与年会论文投稿和年度优秀药师的评选, 最终王颖药师、和晶药师、虞雪梅主任分获优秀论文、优秀药师和论文组织奖。同时, 和晶被遴选为北京药师协会委员。

近几年, 伴随医改的深入推进, 药剂科的发展面临着前所未有的机遇和挑战。我科在虞主任的带领下, 药师队伍转型, 建立了一支学习型药师团队, 工作重心由保障临床用药向提升药学服务转变, 并于今年开展基于药物基因组学的个体化药学项目, 得到临床医生和患者的认可好评。成绩的取得离不开院领导和各职能科室对药剂科的支持, 药剂科集体将继续努力, 走出一条独具特色的药学发展之路。

药剂科和晶

2015 年 12 月 16 日

