

目 录

·研究进展·

小檗碱的临床新用途及新剂型研究进展	3
-------------------------	---

·药物警戒

美国修订阿片类药品说明书增加警示信息	9
美国警告沙格列汀和阿格列汀的心衰风险	11
美国扩大二甲双胍在肾功能不全患者中的使用范围	11
美国限制氟喹诺酮适应症并警告致残风险	12
美国警告奥氮平罕见且严重皮肤反应的风险	13
加拿大警告顺铂的静脉血栓栓塞风险	14

·学习园地·

利伐沙班片	15
硫酸沙丁胺醇气雾剂	17
超强盘点：与抗菌药「相爱相杀」的 5 大类药物	19
糖皮质激素明明抗过敏为何地塞米松会致敏？	22
药源性双硫仑样反应的处理和预防	24

·科室文化·

我骄傲，因为我是海医人	29
-------------------	----

• 研究进展 •

小檗碱的临床新用途及新剂型研究进展

——摘自：中国药房 2016 年第 27 卷第 22 期

李俊平^{1*}，吴春芝¹，岳文²，刘红在³，谷福根^{1#}

(1.内蒙古医科大学附属医院药剂部，呼和浩特 010050; 2.内蒙古民族大学附属医院药剂科，内蒙古 通辽 028000; 3.内蒙古自治区第三医院药剂科，呼和浩特 010010)

摘要 目的：为开展小檗碱的临床新应用及新剂型研究提供参考。方法：以“小檗碱”“药理作用”“临床用途”“制剂研究”“Ber-berine”等为关键词组合检索 2010 年 1 月—2015 年 9 月在 PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献，就该药物临床新用途以及新剂型研究进行系统介绍。结果：共检索到相关文献 616 篇，其中有效文献 44 篇。小檗碱在治疗糖尿病及其并发症、脂肪肝、膀胱癌、前列腺癌、高脂血症、高血压合并痛风、囊卵巢综合征胰岛素抵抗、消化性溃疡、心律失常等疾病方面有着新的应用；另外有囊泡、乳剂、自乳化给药系统、微球、微囊、微丸、纳米粒、磷脂复合物、固体分散体、滴丸 脂质体、环糊精包合物、胃内漂浮片、口腔崩解片、缓控释片、结肠定位片、眼用与鼻用凝胶、散剂等新剂型的研究。结论：尽管对小檗碱的临床新用途进行了较多探索，但临床实际应用还较少，对于新剂型的研究大多停留在实验室研究阶段。

关键词 小檗碱；临床应用；新制剂；研究进展

小檗碱又称黄连素，是从毛茛科黄连属植物黄连的根状茎中提取的主要有效成分，在自然界多以季铵盐的形式存在，临床上多用其盐酸盐。小檗碱具有抗微生物、抗心律失常、降血脂、降血糖、抗炎、抗肿瘤、镇静催眠等多种药理作用^[1-5]。因该药对痢疾杆菌、肺炎球菌、伤寒杆菌等多种细菌均有显著抑制作用，尤对痢疾杆菌作用最强，故目前小檗碱在临床上主要用于治疗细菌性胃肠炎、痢疾等消化道疾病。小檗碱已上市制剂有胶囊与片剂，由于该药物的溶解度极差，

导致其体内吸收较差、生物利用度低，因而严重影响了其对消化道以外疾病的治疗效果^[6]。为了更好地开发小檗碱的临床新用途以及解决该药物体内吸收差的问题，近年来国内科研工作者开展了较多深入的相关研究。笔者以“小檗碱”“药理作用”“临床用途”“制剂研究”“Berberine”等为关键词，组合检索 2010 年 1 月—2015 年 9 月在 PubMed、中国知网、万方等数据库中的相关文献。结果，共检索到相关文献 616 篇，其中有效文献 44 篇。现就小檗碱的临床新用途及新剂型

研究近况进行全面介绍,旨在为其今后被更好地开发与利用提供参考。

1 临床新用途

鉴于小檗碱除抗微生物作用外,还具有多种其他药理活性,故近年来对其临床新用途进行了广泛研究与应用。

1.1 治疗糖尿病合并高脂血症

卢岚敏等^[7]探讨盐酸小檗碱联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并高脂血症的临床效果。将 53 例 2 型糖尿病合并高脂血症患者随机分为治疗组 27 例与对照组 26 例,治疗组给予盐酸小檗碱联合二甲双胍治疗,对照组仅给予二甲双胍治疗。治疗 2 个月后,治疗组患者血糖、血脂各项指标及体质量指数均较对照组好转,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。这表明盐酸小檗碱联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并高脂血症患者的降糖效果确切,并可改善高脂血症并发症及降低患者体质量指数。

1.2 治疗脂肪肝

任玉莲等^[8]观察二甲双胍与盐酸小檗碱联合治疗非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的临床效果。将 114 例 NAFLD 患者随机分为观察组与对照组,各 57 例。两组患者均实施生活方式干预、饮食和运动控制等,观察组在此基础上加用盐酸小檗碱联合二甲双胍治疗,对比观察两组临床疗效。治疗 6 个月后,两组患者的血糖、血脂水平均明显改善,但观察组改善效果优于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者的肝功能、瘦素及胰岛素抵抗水平均显著好转,但观察组改善效果优于对照组 ($P <$

0.05); 观察组临床总有效率 (91%) 显著高于对照组 (70%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

1.3 治疗膀胱癌

近年研究表明,小檗碱在尤文肉瘤、乳腺癌、食管癌以及前列腺癌中发现其有抗肿瘤的作用。颜克强^[9]研究了小檗碱对膀胱癌的抑制作用及其机制。结果表明,小檗碱可抑制原癌基因 H-Ras 和 c-fos mRNA 和蛋白的表达,诱导 G1 细胞周期的阻滞以及依赖半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase) -3 和 Cas-pase-9 通路的凋亡,从而使膀胱癌 BIU-87 和 T24 细胞的增殖受到抑制。此外,小檗碱还可抑制膀胱癌中乙酰肝素酶的表达,抑制 T24 细胞的迁移和侵袭,从而减少肿瘤细胞的转移与复发。因此,小檗碱对膀胱癌有治疗作用,将来可能成为治疗膀胱癌新的术后灌注用药。

1.4 治疗前列腺癌

前列腺癌早期的治疗可采用激素疗法和手术切除,晚期则主要依靠化疗。但化疗药物大都存在毒副作用且价格昂贵,故从天然化合物中寻找低毒、经济的抗癌药物是肿瘤治疗所面临的问题之一。王玉^[10]研究了小檗碱对前列腺癌的抑制作用及其机制。结果表明,小檗碱可通过上调周期蛋白激酶抑制因子的表达,下调一系列周期蛋白依赖的激酶以及周期蛋白的表达,从而诱导多种肿瘤细胞 G1 期停滞;小檗碱可通过诱导周期停滞和细胞凋亡来抑制前列腺癌细胞的生长。此外,小檗碱还能干扰肿瘤宿主体炎性微环境,

抑制肿瘤生长。

1.5 治疗糖尿病肾病

李娜等^[11]观察盐酸小檗碱联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病 (DN) 的临床疗效和安全性。将 76 例早期 DN 患者随机分为对照组与治疗组, 各 38 例。对照组患者在饮食控制和注射胰岛素等常规治疗的基础上给予替米沙坦片 80mg/次, qd; 治疗组患者在对照组患者治疗的基础上加服盐酸小檗碱 0.4g/次, tid。两组患者疗程均为 12 周。结果发现, 治疗组患者总有效率 (86.8%) 显著高于对照组 (63.1%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者尿白蛋白排泄率较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 但治疗组指标显著低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者治疗后空腹血糖、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白、血压均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 但治疗后组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.6 治疗糖尿病

刘玮^[12]对盐酸小檗碱治疗 2 型糖尿病的临床疗效进行分析探讨。将 100 例 2 型糖尿病患者随机分为观察组与对照组, 各 50 例。对照组患者仅给予降糖药治疗, 观察组患者在对照组用药的基础上, 给予口服一定剂量的盐酸小檗碱。测定两组患者治疗前后空腹血糖、餐后 2h 血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素、血脂等水平变化。结果, 经过 1 个疗程共 2 个月的治疗后, 观察组的总有效率为 96%, 对照组的总有效率为 92%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

1.7 治疗高血压合并痛风

黄甘霖^[13]探讨氨氯地平联用小檗碱治疗轻、中度老年高血压合并痛风患者的疗效。将 164 例患者随机分为两组, 对照组 80 例给予口服氨氯地平 5mg, bid; 同时给予急性痛风患者口服秋水仙碱 1mg, tid; 慢性痛风患者口服别嘌醇 50mg, bid。治疗组 84 例在对照组用药的基础上加用盐酸小檗碱 0.3g, tid。治疗 8 周后, 与治疗前比较, 血尿酸 (BUA)、舒张压、收缩压差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但治疗组 BUA 水平改善优于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。

1.8 治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗

多囊卵巢综合征 (Polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是育龄期女性最常见的内分泌紊乱性疾病之一, 以持续性无排卵、雄激素过多和胰岛素抵抗 (IR) 为主要的临床特征^[14]。隋明等^[15]将 89 例 PCOS 合并 IR 的不孕症患者随机分成 3 组, 分别为小檗碱+炔雌醇环丙孕酮片组 31 例, 二甲双胍+炔雌醇环丙孕酮片组 30 例, 安慰剂+炔雌醇环丙孕酮片组 28 例, 连续用药 3 个月经周期。结果, 治疗后 3 组患者的体质量、体质量指数、总睾酮较治疗前均明显降低, 但小檗碱+炔雌醇环丙孕酮片组患者空腹血清胰岛素水平、空腹血糖、IR 指数、腰臀比、睾酮、黄体生成素等指标与二甲双胍+炔雌醇环丙孕酮片组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。这表

明 PCOS 合并 IR 的患者应用小檗碱可明显改善内分泌代谢紊乱, 小檗碱在改善糖代谢方面与二甲双胍效果相当, 但在改善中心性肥胖和血清总睾酮水平等方面更具优势。

1.9 治疗消化性溃疡

邹红梅^[16]观察盐酸小檗碱联合奥美拉唑治疗消化性溃疡的临床疗效。将 200 例消化性溃疡患者随机分为对照组与观察组, 各 100 例。观察组给予盐酸小檗碱联合奥美拉唑治疗, 对照组给予奥美拉唑镁肠溶片与复方丹参片治疗, 疗程均为 1 周。结果, 观察组在症状、体征改善方面优于对照组, 观察组与对照组治愈率分别为 87%、61% ($P < 0.05$), 总有效率分别为 98%、81% ($P < 0.05$)。

1.10 治疗高脂血症

周艳芳等^[17]观察小檗碱治疗高脂血症的临床疗效。将 120 例高脂血症患者随机分为试验组与对照组, 各 60 例。对照组给予饮食和运动控制治疗, 试验组在饮食和运动控制的基础上服用小檗碱 0.3g, tid。治疗 4 个月后, 两组患者的血脂、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、TC、TG、LDL-C 水平均降低 ($P < 0.05$), 但试验组 TC、TG、LDL-C 水平及 hs-CRP 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。这表明小檗碱具有降低高脂血症患者 TC、TG、LDL-C 及 hs-CRP 的作用。

1.11 治疗心律失常

修勇等^[18]将 124 例慢性肺心病急性发作期并发心律失常患者随机分为两组, 治疗组 60 例给予盐酸小檗碱 0.2g, qid, 门冬氨酸

钾镁片 300mg, tid; 对照组 64 例给予 10% 葡萄糖注射液 500 ml、门冬氨酸钾镁注射液 20ml, 胰岛素 12u 静脉滴注, qd, 疗程均为 1 周。结果, 治疗组治愈 38 例, 好转 16 例, 总有效率为 90.0%; 对照组治愈 12 例, 好转 22 例, 总有效率为 53.1%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

1.12 治疗新生儿脓痱子

李江兰等^[19]将 70 例新生儿脓痱子患儿随机分为两组, 治疗组 37 例给予盐酸小檗碱外用, 对照组 33 例给予红霉素软膏外用。结果, 治疗组显效 26 例, 有效 8 例, 总有效率为 91.89%; 对照组显效 6 例, 有效 10 例, 总有效率为 48.48%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2 新剂型研究

关于小檗碱的新剂型研究, 目前仍处于实验室研究阶段, 迄今未有进入临床研究或获批上市的产品报道。

2.1 囊泡

囊泡为一种微粒载药体系, 具有与细胞膜极其相似的膜结构, 能够增加药物的吸收, 提高药物的生物利用度, 改变药物在体内的分布, 降低药物的毒副作用。王雪超^[20]采用正交试验筛选确定了小檗碱囊泡的最优处方: 失水山梨醇月桂酸酯与 β -谷甾醇质量比为 200: 15, 缓冲液 pH 为 10, 小檗碱的质量浓度为 0.5mg/ml。所制备囊泡呈圆形, 粒径在 300~800nm 范围内, 药物包封率为 31.73%。体外释放研究显示, 在人工胃液中小檗碱囊泡与小檗碱混悬液释药速度基本相同,

2h 累积释放率为 80%；在人工肠液中，小檗碱囊泡的释药速度明显降低，2h 累积释放率为 50%，表明囊泡对小檗碱具有缓释作用。皮下注射给药后，可明显促进小檗碱的吸收且在各组织中的药物分布增加，表明小檗碱制成囊泡后能提高生物利用度。

2.2 口服微乳

陆秀玲^[21]利用伪三元相图、微乳质量评价指标及载药量等因素筛选盐酸小檗碱水包油 (O/W) 型口服微乳的处方及其制备工艺，得到盐酸小檗碱 O/W 型口服微乳的最佳处方为：油酸聚乙二醇甘油酯-聚氧乙烯氢化蓖麻油 (RH40)-甘油-水 (0.50: 3.39: 1.13: 13.50, m/m/m/m)。稳定性试验结果显示，盐酸小檗碱 O/W 型口服微乳在外观颜色、形态、粒径、载药量等方面均能保持良好的稳定性。药动学研究结果显示，大鼠灌胃盐酸小檗碱 O/W 型口服微乳的生物利用度大约是灌胃混悬液的 4.4 倍，说明所制备的 O/W 型口服微乳能显著地改善盐酸小檗碱在大鼠体内的吸收，提高口服生物利用度。

2.3 自乳化给药系统

何琳等^[22]通过正交设计和伪三元相图对自微乳化系统中的油相、乳化剂及助乳化剂的组成和用量进行研究，筛选出盐酸小檗碱自微乳剂的最佳组成为：盐酸小檗碱-油酸乙酯-RH40-聚乙二醇 (PEG) 400 (0.015: 0.120: 0.160: 0.120, m/m/m/m)。所得自微乳剂乳滴粒径为 80.59 nm，在人工胃液中 20min 的溶出度 >80%，远高于市售片剂。李红桥等^[23]通过溶解度和伪三元相图筛选

与优化得到盐酸小檗碱液体自乳化微球处方为：中链脂肪酸甘油酯/辛酸癸酸聚乙二醇甘油酯-RH40-1, 2-丙二醇 (20: 32: 32: 16, m/m/m/m)。所得自乳化微球的平均粒径为 10.92 μm ，包封率为 32.57%，遇水重分散后形成微乳的粒径为 156.5 nm；药物在自乳化微球中为无定形态，体外释药具有 pH 响应特性。

2.4 纳米乳

孙红武等^[24]采用油相肉豆蔻酸异丙酯、表面活性剂聚氧乙烯蓖麻油以及助表面活性剂甘油，利用伪三元相图制备出盐酸小檗碱的纳米乳。所制备盐酸小檗碱纳米乳为澄清透明的液体，在透射电镜下观察为球状液滴，平均粒径为 56.8nm，在高湿 (92.5%)、高温 (40、60℃)、25℃ 及强光 ($4\ 500 \pm 500$) lx 条件下放置，其含量和粒径均未发生明显变化，表明盐酸小檗碱纳米乳是一种稳定性良好的药物传递系统。

2.5 微球

蒋红艳等^[25]采用液中干燥法制备小檗碱胃黏附微球，以微球的成球效果、载药量、包封率为指标，筛选出小檗碱胃黏附微球最佳处方为：无水乙醇与液体石蜡体积比为 1: 8，失水山梨醇油酸酯质量分数为 2%，小檗碱用量为 800mg，乙基纤维素和卡波姆的用量均为 500mg，乙基纤维素和卡波姆的质量比为 1: 1。所制备微球的载药量、包封率、粒径、表面形态以及圆整度均符合质量检测要求，且具有一定的缓释特性。

2.6 微囊

余琰等^[26]为改善盐酸小檗碱口感、减小对胃黏膜的刺激,通过复凝聚法制备盐酸小檗碱微囊并采用正交试验优化得到最优处方为:囊心-囊材质量比为 1:3,阿拉伯胶和明胶的质量分数均为 2.50%,搅拌速度为 200r/min,成囊温度为 53℃。所制备盐酸小檗碱微囊圆整光滑、粒径均匀,80%以上分布在 3~9 μm 之间,包封率为 38%,载药量为 41.71%,3h 的累积释药率达 90%。此外,王静等^[27]采用液中干燥法并通过单因素试验筛选出制备小檗碱肠溶微囊的最佳工艺条件为:小檗碱-羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)(1:7, m/m),HPM-CP-丙酮乙醇混合液(1:20, m/m),丙酮乙醇混合液-液体石蜡(1:5, V/V),失水山梨醇油酸酯-液体石蜡(6:100, V/V)。所制备微囊外观规整,粒径在 5~55 μm 之间,包封率为 93.32%;在人工胃液中 2h 内溶出少于 2%,而在人工肠液中 2h 累积释放率达到 97.34%,符合肠溶制剂有关要求。

2.7 微丸

为提高盐酸小檗碱的生物利用度,俞黎敏^[28]采用挤出滚圆法制备盐酸小檗碱微丸。通过对挤出速率、润湿剂用量、滚圆转速等主要影响因素进行考察,优化得到微丸制备工艺为:采用 1%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)90ml 为润湿剂,挤出速率为 40r/min,滚圆转速为 800r/min,滚圆时间为 2.5min。所制得微丸球粒圆整度高、粒度均匀、表面光滑、结构紧密,粒径在 0.47~0.78mm 之间。此外,张瑜等^[29]采用海藻酸钠与壳聚糖制备盐酸

小檗碱聚电解质胃漂浮小丸,应用星点设计-效应面法优化得到其理想制备工艺为:将含盐酸小檗碱、制泡剂碳酸氢钠和壳聚糖的海藻酸钠溶液滴加至含醋酸的氯化钙溶液中,即可制得盐酸小檗碱胃漂浮小丸。所制得盐酸小檗碱胃漂浮小丸具有胃内漂浮和缓慢释药特性。

2.8 纳米粒

李佳玮等^[30]采用乳化蒸发低温固化法制备盐酸小檗碱纳米粒,采用离体角膜透过实验对其进行体外评价。所制备纳米粒包封率为 51.1%,平均粒径为 19nm, Zeta 电位为 -11.5mV,表观渗透系数为 1.46×10^{-6} cm/s。李小第等^[31]以明胶为囊材,采用单凝聚法制备盐酸小檗碱明胶纳米粒并通过单因素试验优化得到其最佳制备工艺条件为:明胶质量浓度为 10g/L,凝聚剂体积分数为 81.25%,滴定速度为 2ml/min,搅拌速度为 600r/min,盐酸小檗碱与明胶的质量比为 2:4,交联剂体积分数为 10%。所制得盐酸小檗碱纳米粒有明显缓释效果。

2.9 磷脂复合物

左巨波等^[32]以盐酸小檗碱与磷脂的复合率为评价标准,通过正交试验确定了盐酸小檗碱磷脂复合物的最佳制备工艺条件为:以二 烷为反应溶剂,反应温度为 60℃,反应时间为 3h,盐酸小檗碱质量浓度为 1.5g/L,投料质量比例为 1:1。所制备盐酸小檗碱磷脂复合物明显改善了药物在正辛醇中的溶解性能。

2.10 固体分散体

胡霞等^[33]分别以 PEG6000、聚维酮 K30 为载体,分别用熔融法和溶剂-熔融法制备盐酸小檗碱固体分散体并进行体外溶出度考察。结果表明,采用 PEG6000 和聚维酮 K30 两种载体所制成的盐酸小檗碱固体分散体均较稳定,药物体外释放速率加快,而且聚维酮 K30 作为载体更显著地提高了该药物体外溶出速率,因而其是较理想的固体分散体载体材料。

2.11 滴丸

罗燕娜等^[34]以溶变时限、外观质量和丸重差异为评价指标,采用正交试验优选得到盐酸小檗碱滴丸的最佳处方和成型工艺为:

以 PEG6000 为基质,液体石蜡为冷却液,药物与基质为 1:4,滴管口径为 2mm,药液温度为 70℃,滴速为 40 滴/min,滴距为 7cm,冷却液温度为 2℃。所制得滴丸溶散时限小、外观质量好、丸重差异小,符合滴丸有关质量要求。

2.12 脂质体

王兴慧等^[35]采用 pH 梯度结合薄膜分散法制备盐酸小檗碱脂质体,以包封率为指标,通过正交试验优化得到其最佳处方工艺为:磷脂与胆固醇比为 3:1,药脂比为 1:15,磷脂质量浓度为 30g/L,外水相 pH 为 7.0。所制备盐酸小檗碱脂质体的包封率为 89.34%,平均粒径为 123.3nm,Zeta 电位为 -20.0 mV,24h 累积释放率为 90.46%,具有显著的体外缓释特性。

2.13 环糊精包合物

张锴等^[36]以羟丙基-β-环糊精 (HP-β

-CD) 为包合材料,采用喷雾干燥法制备盐酸小檗碱-HP-β-CD 包合物并考察了药物与 HP-β-CD 的包合摩尔比及包合过程的热力学常数,以桨法测定了包合物中药物的溶出度。结果发现,在 30、40、50℃下,药物和 HP-β-CD 均可形成 1:1 摩尔比的包合物,相溶解度图呈 AL 型,吉布斯自由能的变化 $\Delta G < 0$,包合反应的热焓值 ΔH 为 6.11kJ/mol,熵值 ΔS 为 72.73J/(mol·K),包合过程为吸热过程,包合反应是一个熵驱动的反应;与盐酸小檗碱原料药和物理混合物比较,包合物的溶出度明显增加。

2.14 胃漂浮片

岳红坤等^[37]通过单因素及正交试验筛选盐酸小檗碱胃漂浮片的最优处方并采用干粉直接压片法制备,得到优选处方为:每片含羟丙基甲基纤维素 (HPMC) K15M 35mg、碳酸氢钠 20mg、羧甲基淀粉钠 47mg、PEG6000 15mg。体外试验结果显示,所研制盐酸小檗碱胃漂浮片起漂时间小于 1min,持漂时间大于 12h,12h 的累积释放率大于 80%,表明该盐酸小檗碱胃漂浮片具有良好的漂浮特性和释药性能,且制作工艺简单。

2.15 口腔崩解片

Hu X 等^[38]为掩盖药物苦味,采用流化床技术,以丙烯酸树脂 Eudragit E100 为包衣材料首先对盐酸小檗碱进行包衣,药物与包衣材料质量比为 1:0.8;然后将包衣形成的药物微囊再加 6% 的交联聚维酮、15% 的微晶纤维素压片,即制成小檗碱的掩味口崩片。其可在 25.5s 内快速崩解,体外溶出速度快

于普通片。家兔体内实验证实, 该药物新制剂与市售制剂生物等效。

2.16 缓控释片

柯仲成等^[39]以 HPMC、乳糖-淀粉(1:1)用量为自变量, 2、6、12h 的累积释放率为因变量, 采用星点设计-效应面法优化得到盐酸小檗碱缓释片的最优处方为: 每片含盐酸小檗碱 50mg、HPMC 82.5mg、乳糖 63mg、淀粉 63mg、硬脂酸镁 1.5g。体外释放试验表明, 制剂中药物释放符合 Higuchi 方程。

2.17 结肠定位片

肖尧等^[40]以微晶纤维素、果胶以及瓜耳豆胶酶触骨架材料为辅料, 先压制盐酸小檗碱片芯, 再包肠溶衣制成盐酸小檗碱结肠定位片。结果, 当果胶与瓜耳豆胶比例为 1:1、肠溶衣增重 3.8%时, 可使药物在人工肠液中 5h 释药低于 20%, 在模拟结肠环境下 6h 释放接近 80%。这表明该包衣骨架片可基本达到结肠定位释药的预期效果。此外, 刘欣等^[41]采用滚转包衣机多层薄膜包衣技术制备结肠定位包衣片, 以 HPMC 作为隔离层, pH 敏感型 Eudragit L30D-55 与 Eudragit S100 混合包衣液作为肠溶层, 渗透型 Eudragit RL30D 和 Eudragit RS30D 混合液作为缓释层, 柠檬酸三乙酯作为增塑剂, 滑石粉作为抗黏剂, 通过正交试验得到最佳包衣处方: 隔离层增质量 1.2%; 肠溶层组成 Eudragit L30D-55/S100 (1:5), 包衣增质量 4%; 缓释层组成 (1:1), 包衣增质量 2%。所制结肠定位包衣片在 0.1 mol/L 盐酸溶液中 2h 无药物释放; 在 pH 6.8 磷酸盐缓冲液中 3h

药物释放低于 10%; 在 pH 7.8 磷酸盐缓冲液中缓慢释放, 12h 内释放 70%左右, 累积释放率高于标示量的 80%。

2.18 眼用原位凝胶

郝吉福等^[42]以泊洛沙姆 407 和 188 为温敏材料, 采用搅拌子法测定溶液-凝胶相转变温度优化盐酸小檗碱眼用原位凝胶处方。结果发现, 温度敏感型原位凝胶的胶凝温度随泊洛沙姆 407 浓度增大而降低, 随泊洛沙姆 188 浓度增加先升高后降低, 模拟泪液的稀释可使胶凝温度升高。优化得到的盐酸小檗碱温度敏感型眼用原位凝胶的处方为: 25%泊洛沙姆 407 和 4.19%泊洛沙姆 188。该处方在 29.7℃为自由流动液体, 泪液稀释后在 34.5℃发生相变形成凝胶, 符合眼部应用要求。

2.19 鼻用凝胶

王丽峰等^[43]以卡伯姆 980 为凝胶基质、丙三醇为潜溶剂, 用三乙醇胺调节 pH 和黏度, 采用正交试验优化得到盐酸小檗碱鼻用凝胶最佳处方为: 0.2%卡波姆 980, 1%的载药量, pH 应调节在 6.0~7.0 范围内。所得制剂的平均黏度约为 1000~1200mPa·s, 体外药物溶出 63.2%所需时间(Td)值为 04.8min。

2.20 散剂

孙萌^[44]采用单因素和正交试验优化得到盐酸小檗碱/蒙脱石复合散的最佳制备工艺条件, 即投料比为 1:3, 温度为 70℃, 反应时间为 2h。体外质量研究表明, 盐酸小檗碱与蒙脱石已形成了新的复合物且质量稳定

可靠。体外释放试验表明，药物是从蒙脱石中缓慢释放出来，可较长时间地发挥药效。体外抑菌试验表明，该复合散对大肠埃希菌具有较好的抑制作用。

3 结语

尽管小檗碱的药理活性广泛、毒副作用小，但由于其现上市制剂品种仅有普通口服片剂与胶囊，再加上该药物本身固有理化性质的限制，导致上述制剂中药物体内吸收差、生物利用度极低，因此大大制约了其临床应用范围。为扩大小檗碱的适应证，目前国内对其胃肠道以外疾病的临床新用途以及新剂型的研究进行了大量有益的尝试，但由于其新剂型研究仍仅仅停留在基础研究阶段，迄今还未有新制剂产品进入临床研究阶段或获批上市，故今后围绕该药物新剂型产品以及临床新用途的研究工作亟待加强。相信随着对小檗碱临床新用途及新剂型研究工作的不断深入，其在糖尿病、高血脂、心律失常、

恶性肿瘤等非胃肠道疾病治疗中将发挥更大的作用。

参考文献

- [1] 王海燕, 余海忠, 郑玉兰. 小檗碱抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中成药, 2015, 37(8): 1791.
- [2] 邹宗尧, 王燕枝, 胡懋然, 等. 黄连生物碱促小鼠睡眠实验研究[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(12): 1752.
- [3] 薛瑞, 李芳, 李凡, 等. 小檗碱降血糖作用及其机制的实验研究[J]. 陕西中医, 2014, 35(12): 1678.
- [4] 贾燕珺, 李建军. 小檗碱的抗动脉粥样硬化作用及其机制[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(4): 364.
- [5] 李宇馨, 李瑞海. 小檗碱抗炎活性研究[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(1): 43.
- [6] [7] ……[44] 略

• 药物警戒 •

美国修订阿片类药品说明书增加警示信息

——摘自：国家食品药品监督管理总局官网

2016 年 3 月 22 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，要求修订所有含阿片类药品的产品说明书，以包含以下这些风险警告：

一、阿片类药品可能与抗抑郁药和治疗偏头痛药发生相互作用，导致被称为“五羟色胺综合征”的严重中枢神经系统反应。该病症患者脑部堆积高浓度的化学物质五羟色胺，并产生毒性作用。FDA 不良事件报告系统（FAERS）数据库中报告的五羟色胺综合征病例更多见于在推荐

剂量下使用时的阿片类药品芬太尼和美沙酮，因此 FDA 要求在这些药品产品说明书的警告与注意事项部分增加新的信息。一些阿片类药品（包括曲马多、Tapentadol 和哌替啶）的产品说明书中已纳入关于五羟色胺综合症的警告，另外又报告了一些与其他阿片类药品相关的病例，因此，FDA 将更新所有这类药品的产品说明书，在药物相互作用和不良反应部分纳入关于五羟色胺综合症的信息。正在合并使用阿片类药品和五羟色胺能药品的患者如发生烦躁、幻觉、心率加快、发热、多汗、寒战或震颤、肌肉抽搐或僵硬、协调障碍和/或恶心、呕吐或腹泻等症状，应立即就诊。症状一般发生于开始使用一种阿片类药品和另一种增强脑部五羟色胺效应药品后的数小时至数日内，但症状也可能发生较迟，尤其是在剂量增加之后。

二、使用阿片类药品可能导致一种罕见的严重不良反应，患者肾上腺无法产生足够数量的皮质醇激素。皮质醇有助于身体的应激反应。FDA 要求在所有阿片类药品产品说明书的警告与注意事项部分增加一项新的关于肾上腺功能不全的信息。如患者发生恶心、呕吐、食欲不振、疲乏、无力、头晕或低血压等肾上腺功能不全症状，应立即就诊。

三、长期使用阿片类药品可能导致性激素水平降低和性欲降低、性无能或不育等症状。FDA 回顾了长期使用阿片类药品患者中评估性激素水平的研究。但所有研究均有局限性，难以确定症状是由阿片类药品还是其他因素所致。一些阿片类药品的产品说明书中已描述了这种可能的风险，FDA 目前正在修订所有阿片类药品的说明书，在不良反应部分增加内容一致的信息。如患者发生性欲低下、性无能、勃起功能障碍、闭经或不育等症状，应通知医务人员。

阿片类药品是一类很强的疼痛药（处方药），在其他治疗和药品无法提供充分镇痛效果的情况下，阿片类药品可有效缓解疼痛。但阿片类药品也可能带来严重风险，包括误用和滥用、药物依赖、过量用药和死亡。处方用阿片类药品可分为两大类，即速释产品和缓释/长效（ER/LA）产品，速释产品通常每 4-6 小时使用一次；根据具体产品和患者需要，ER/LA 产品可每日使用一次或两次。

FDA 给医务人员建议：

五羟色胺综合征：如怀疑发生五羟色胺综合征，医务人员应停用阿片类药品治疗和/或使用其他药品。

肾上腺功能不全：如怀疑发生肾上腺功能不全，医务人员应进行诊断试验。如诊断为肾上腺功能不全，应使用皮质类固醇激素治疗，并酌情对患者停用阿片类药品。如可以停用阿片类药品，应进行对肾上腺功能的随访评估，确定是否可停用皮质类固醇激素。

性激素水平降低：医务人员应对表现此类体征或症状的患者进行实验室评估。

（美国 FDA 网站）

美国警告沙格列汀和阿格列汀的心衰风险

2016 年 4 月 5 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息称，一项安全性回顾中发现含沙格列汀和含阿格列汀的 2 型糖尿病治疗药可能增加发生心力衰竭的风险，尤其是对已有心脏病或肾病的患者。FDA 正在修订这些药品的说明书，增加有关这一安全性问题的新警告。

沙格列汀和阿格列汀属于二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂类药物，用于在饮食和运动治疗的基础上降低成年 2 型糖尿病患者的血糖。

FDA 评估了在心脏病患者中进行的两项大型临床试验，在 2015 年 4 月召开的 FDA 内分泌与代谢药物咨询委员会会议上也讨论了这些临床试验。每项试验均显示，与接受安慰剂的患者相比，接受含沙格列汀或阿格列汀药品治疗的患者因心力衰竭而住院的风险更高。在沙格列汀试验中，沙格列汀组和安慰剂组分别有 3.5% 和 2.8% 的患者因心力衰竭住院，相当于在每 1000 例患者中的分别有 35 例和 28 例。风险因素包括心力衰竭或肾脏损害病史。在阿格列汀试验中，阿格列汀组和安慰剂组分别有 3.9% 和 3.3% 的患者因心力衰竭住院，即每 1000 例患者中分别有 39 例和 33 例。

FDA 建议，对发生心力衰竭的患者，医务人员应考虑停用含沙格列汀或阿格列汀的药品，并监测血糖控制情况。如患者使用当前治疗药的血糖水平控制不佳，则可能需要更换其他降糖药治疗。接受上述药品治疗的患者如发生以下心力衰竭的体征和症状，应立即与其医务人员联系：进行日常活动时发生不同寻常的呼吸急促，平卧时呼吸困难，疲倦、无力或疲乏，体重增加并伴有踝部、足部、下肢或腹部肿胀。FDA 提醒患者，未经医生许可，患者不可自行停用药物。

（美国 FDA 网站）

美国扩大二甲双胍在肾功能不全患者中的使用范围

2016 年 4 月 8 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息称，正在要求修订含二甲双胍药品的说明书，建议扩大二甲双胍在某些肾功能降低患者中的使用范围。当前的产品说明书中强烈反对在某些肾脏无法正常工作的患者中使用二甲双胍。一些现有意见要求 FDA 回顾大量关于轻至中度肾功能不全患者使用二甲双胍的安全性的医学研究，并修订二甲双胍说明书中用于确定患者能否接受二甲双胍治疗的肾功能指标。

FDA 对医学文献中已发表研究的回顾分析认为，二甲双胍可安全用于轻度肾功能不全患者和一些中度肾功能不全患者。FDA 正在要求修订二甲双胍的说明书，以反映这一新信息，并提供关于轻至中度肾功能不全患者的具体用药建议。建议包括将用于确定患者能否接受二甲双胍

治疗的肾功能指标由基于单一实验室参数（血肌酐浓度）的指标改为可提供对肾功能更好估计的指标（肾小球滤过率估算公式，eGFR）。这是由于除血肌酐浓度外，肾小球滤过率中考虑了其他重要参数，如患者年龄、性别、人种和/或体重。

含二甲双胍药品为处方药，用于治疗 2 型糖尿病患者。2 型糖尿病可能导致严重后果，包括失明、神经和肾脏损害以及心脏疾病。含二甲双胍的药品可单独使用，也可与其他治疗糖尿病的药品联合使用。当前的药品说明书中不建议将二甲双胍用于一些肾脏无法正常工作的患者，原因为这些患者使用二甲双胍可能增加发生乳酸酸中毒的风险，这是一种严重并可能致死的并发症。

FDA 建议医务人员在为肾功能不全患者处方含二甲双胍药品时，应遵照最新的建议。患者如在使用二甲双胍存在任何问题或顾虑，应告知医务人员。二甲双胍说明书将包含以下关于接受该药治疗的患者如何以及何时测定肾功能的建议：

在开始二甲双胍治疗前，获取患者的 eGFR 结果。

对 eGFR 低于 30 mL/min/1.73 m² 的患者禁用二甲双胍。

对 eGFR 介于 30-45 mL/min/1.73 m² 的患者，不建议开始二甲双胍治疗。

对所有接受二甲双胍治疗的患者至少每年监测一次 eGFR。对肾功能不全风险增高的患者（如老年人）应更频繁地评估肾功能。

对正在接受二甲双胍治疗且之后 eGFR 降至 45 mL/min/1.73 m² 以下的患者，应评估继续治疗的获益和风险。如之后 eGFR 降至 30 mL/min/1.73 m² 以下，应停用二甲双胍。

以下患者应于碘造影影像学操作时或操作之前停用二甲双胍：eGFR 介于 30-60 mL/min/1.73 m² 之间的患者，有肝病、酗酒或心力衰竭病史的患者，将接受动脉内碘造影剂操作的患者。在影像学操作后 48 小时重新评估 eGFR，如肾功能稳定，可重新开始二甲双胍治疗。

（美国 FDA 网站）

美国限制氟喹诺酮适应症并警告致残风险

2016 年 5 月 12 日美国食品药品监督管理局（FDA）提示急性鼻窦炎、急性支气管炎和单纯性尿路感染的患者在有其他治疗选择的情况下，使用氟喹诺酮类抗菌药品治疗引发相关严重不良反应的风险通常大于效益。针对上述疾病，氟喹诺酮类药品应该仅用于那些没有其他方案可供选择的患者。

FDA 安全性审查发现，氟喹诺酮类药品（包括片剂、胶囊和注射液）全身用药时，致残性和潜在的永久性严重不良反应可同时发生，这些不良反应累及肌腱、肌肉、关节、神经和中枢

神经系统。

因此，FDA 要求更新所有氟喹诺酮类药品标签和用药指南以反映最新安全信息。

目前 FDA 批准的全身性治疗用的氟喹诺酮类药品列表

Brand Name (商品名)	Active Ingredient (活性成分)
Avelox (拜复乐)	Moxifloxacin+ (莫西沙星)
Cipro (西普罗)	Ciprofloxacin+ (环丙沙星)
Cipro extended-release* (西普罗缓释剂)	Ciprofloxacin extended-release+ (环丙沙星缓释剂)
Factive	Gemifloxacin+ (吉米沙星)
Levaquin (左氧氟沙星)	Levofloxacin+ (左氧氟沙星)
Moxifloxacin Injection (莫西沙星注射剂)	Moxifloxacin (莫西沙星)
Ofloxacin* (氧氟沙星)	Ofloxacin+ (氧氟沙星)

+ 仿制药已上市，*仅有仿制药

如果患者在使用氟喹诺酮类药品期间有任何问题或发生任何严重副作用，应立即与医务人员沟通，部分严重副作用的体征和症状包括肌腱、关节和肌肉疼痛、针刺感或刺痛感、意识模糊和幻觉。医务人员在患者发生严重不良反应时，应立即停止全身性氟喹诺酮类药品治疗，并改用其他非氟喹诺酮类抗菌药品以完成患者的疗程。

(美国 FDA 网站)

美国警告奥氮平罕见且严重皮肤反应的风险

美国食品药品监督管理局 (FDA) 警告抗精神病药物奥氮平能够导致一种罕见且严重的皮肤反应，该反应能够进展并影响身体其他部分。FDA 在所有含奥氮平的药品标签中增加新的警告，描述这一严重情况，该皮肤反应称为嗜酸性粒细胞增多和全身症状相关药物反应 (DRESS)。

DRESS 最初表现为皮疹，并可扩散至身体所有部分。DRESS 症状包括发热和淋巴结肿大以及面部肿胀；其可导致抗感染的白细胞（称为嗜酸性粒细胞）数量高于正常值，并能够导致炎症或面部肿胀；也能够导致包括肝脏、肾脏、肺部、心脏或胰腺等器官损伤，并可引起患者死亡。

使用含有奥氮平药品的患者如果发热，伴皮疹和淋巴结肿大或面部肿胀，应立即就医。全部症状常见于 DRESS，患者应与医务人员讨论所有问题。事先未与医务人员讨论，请勿停用奥氮平或变更用药剂量。在没有医务人员直接监督的情况下，突然停药可能会对患者造成损害。如果怀疑发生 DRESS，医务人员应立即停止奥氮平治疗。当开处该药品时，应向患者解释严重

皮肤反应的体征和症状，并告知他们立即就医的时间。

对 FDA 不良事件报告系统（FAERS）检索后确认，自 1996 年首个含有奥氮平的药品获批以来，全球有 23 例使用奥氮平后发生的 DRESS 病例。FAERS 仅包含提交至 FDA 的报告，因此可能有 FDA 不知晓的其他病例。1 例使用奥氮平的患者发生 DRESS 并死亡，但是该患者也使用了可能导致死亡的其他多种药物。

奥氮平是一种抗精神病药物，用于治疗精神类疾病（精神分裂症和双相情感障碍）。其能够减少幻觉（患者在幻觉状态下可听到或看到不存在的事情）和其他精神病症状，如思维混乱。奥氮平的商品名有 Zyprexa、ZyprexaZydis、ZyprexaRelprevv 和 Symbyax，也有仿制药。

（美国 FDA 网站）

加拿大警告顺铂的静脉血栓栓塞风险

2016 年 2 月 12 日，加拿大卫生部网站发布信息，警示顺铂的静脉血栓栓塞风险。此项安全性评估是根据国外监管机构发布的处方更新信息开始启动的。

顺铂是抗肿瘤药品，与其他疗法联合用于治疗晚期膀胱、睾丸和卵巢癌。于 1979 年在加拿大上市，仅可通过处方获得。在加拿大市场上共有 5 种以顺铂为通用名的产品销售，均为 1 mg/mL 规格的静脉注射剂，容量分别 10mL、50mL 和 100mL。

加拿大卫生部共收到 18 份与顺铂使用有关的静脉血栓栓塞报告。所有病例被确定为可能与顺铂相关。在报告的病例中，5 份报告死亡结局，但基于不良事件报告中提供的信息无法对死因做出定论。癌症患者本身发生静脉血栓栓塞和相关致死性并发症的风险较高。同时，世界卫生组织数据库中有 520 个与顺铂有关的静脉血栓栓塞病例。另外，在一项发表的研究¹中评价了接受癌症治疗患者的静脉血栓栓塞发生频率，结论认为，接受顺铂治疗实体肿瘤患者的静脉血栓栓塞风险高于非顺铂治疗者。

加拿大卫生部在评估中考虑了使用顺铂治疗晚期膀胱、睾丸和卵巢癌伴有静脉血栓栓塞风险增高的问题。建议加拿大的所有顺铂生产商更新产品的处方信息，纳入关于静脉血栓栓塞风险增高的警告。

参考文献：

1. Seng S, Liu, Z, Chiu, SK, Proverbs-Singh T, Sonpavde G, Choueiri, TK, Tsao CK, Yu M, Han NM, Oh WK, Glasky MD. A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Oncology 30. 35, 4416–26, 2012.

（加拿大卫生部网站）

• 学习园地 •

利伐沙班片

【通用名】利伐沙班片 Rivaroxaban tablets

【商品名】拜瑞妥

【适应症】用于择期髋关节或膝关节置换手术成年患者，以预防静脉血栓形成 (VTE)。

【药理】直接因子 Xa 抑制剂

- 小分子抑制剂
- 直接作用于因子 Xa 的活性中心
- 无需辅助因子

【药代学特点】吸收好、双通路清除

起效快 (达峰时间 2-4h)

吸收：空腹口服生物利用度为 66%，与食物同服生物利用度近 100%

分布：血浆蛋白结合率为 92-95%，分布容积为中等

代谢：约 2/3 三分之二经肝代谢

消除：约 1/3 的药物以原型活性物质经尿液排泄；被代谢的 2/3：一半经肾消除，一半经胆道消除

【药物相互作用】

药物-药物相互作用

1. 强效红细胞色素 P450 (CYP) 3A4 和强效 P-糖蛋白 (P-gp) 双重抑制药 (如酮康唑、伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、HIV 蛋白酶抑制剂 (利托那韦等))

结果：合用可能使出血风险升高。

机制：合用可使本药 AUC 和血药峰浓度 (C_{max}) 升高

处理：不推荐与以上药物合用

2. 其他抗凝药物、NSAIDs (如阿司匹林)、血小板聚集抑制药

结果：合用可使出血风险升高。

处理：合用时应谨慎。

3. 氟康唑

结果：氟康唑可能对本药的血药浓度影响较小



处理：合用时应谨慎。

4 强效 CYP 3A4 诱导剂（如利福平、苯妥英、卡马西平、苯巴比妥、圣约翰草）

结果：合用可能使本药的血药浓度降低

处理：合用时应谨慎。

5. 咪达唑仑（CYP 3A4 底物）、地高辛（P-gp 底物）、阿托伐他汀（CYP 3A4 和 P-gp 底物）

结果：合用时未观察到临床显著的药代动力学或药效学相互作用。

药物-食物相互作用

1. 食物

结果：本药剂量为 10mg 时，食物对本药的 AUC 或 C_{max} 无明显影响。更高剂量时，生物利用度和吸收随剂量增加而降低，且空腹状态下更明显。

2. 葡萄柚汁

结果：葡萄柚汁可使本品的血药浓度升高

处理：合用时应谨慎。

【不良反应】

1. 心血管系统 心动过速、低血压（包括血压降低、手术引起的低血压）。

2. 代谢/内分泌系统 肾上腺出血。

3. 呼吸系统 鼻出血、咯血、鼻窦炎、口咽部疼痛、肺出血、支气管扩张。

4. 肌肉骨骼系统 肢端疼肌肉出血、关节内出血、背痛、骨性关节炎、肌痉挛。

5. 泌尿生殖系统 血尿、血肌酸酐升高、血尿素氮升高、月经过多、尿路感染。

6. 免疫系统 上市后有超敏反应、过敏性休克、血管神经性水肿的报道。

7. 神经系统 头痛、头晕、晕厥、意识丧失、颅内出血。上市后还有轻偏瘫的报道。

8. 肝脏 乳酸脱氢酶升高、碱性磷酸酶升高、 γ -谷氨酰转移酶升高、氨基转移酶[包括丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（AST）]升高、血胆红素升高[如集合胆红素升高（伴或不伴 ALT 升高）]、黄疸。上市后还有胆汁淤积、肝炎的报道。

9. 胃肠道 恶心、便秘、腹泻、腹痛、胃部不适、消化不良、口干、呕吐、胃肠道出血（包括牙龈出血、直肠出血、呕血）、脂肪酶升高、淀粉酶升高、腹膜后出血、牙痛。

10. 血液 贫血、血小板增多、血红蛋白减少。上市后还有粒细胞缺乏、血小板减少的报道。

11. 皮肤 瘙痒、皮疹、荨麻疹、过敏性皮炎、水泡。上市后还有血管神经性水肿、Stevens-Johnson 综合征的报道。

12. 眼 结膜出血。

13. 其他 术后出血、挫伤、伤口分泌物、局部水肿、外周水肿、疲乏、无力、发热、血肿、出

血性并发症（如虚弱、苍白、不明原因的肿胀）。

【注意事项】

1. 本药含有乳糖。有罕见的遗传性半乳糖不耐受、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良的患者不可使用。
2. 用药前后及用药时应当监测全血细胞计数、肝功能，用药前应监测肾功能，以后至少每年监测一次。

【禁忌】

1. 对利伐沙班或片剂中任何辅料过敏的患者。
2. 有临床明显活动性出血的患者。
3. 有凝血异常和临床相关出血风险的肝病患者。
4. 孕妇及哺乳期妇女。

硫酸沙丁胺醇气雾剂

通用名：硫酸沙丁胺醇气雾剂

商品名：万托林

性状：本品为采用定量压缩装置给药的气雾剂，其内容为白色至类白色混悬液。

功能主治：本品主要用于缓解哮喘或慢性阻塞性肺部疾病（可逆性气道阻塞性疾病）患者的支气管痉挛，及急性预防运动诱发的哮喘或其他过敏原诱发的支气管痉挛。

药理作用：本品为选择性 β_2 受体激动剂，在治疗剂量下，治疗可逆性气道阻塞性疾病，5 分钟内快速起效，药效持续 4 至 6 小时，其主要作用于位于支气管平滑肌上的 β_2 —肾上腺素能受体。

药代动力学

吸入沙丁胺醇后，10-20%药物到达气道下部，其余部分残留于给药系统或沉积在咽喉部，由此吞咽。沉积在气道部分的药物被肺组织吸收进入肺循环，但并不在肺部代谢。抵达系统循环时，可通过肝脏代谢，以原形或以酚磺酸盐形式主要在尿中排泄。

部分药物吞咽后经肠道吸收，通过肝脏首过效应代谢成酚磺酸盐，原形药物及结合物主要从尿中排除。无论是静脉给药，还是口服或吸入给药，给药量的绝大部分都在 72 小时内排泄。沙丁



胺醇与血浆蛋白结合率约为 10%。

禁忌：对其他 β_2 受体激动剂、酒精和氟利昂过敏者禁用。

硫酸沙丁胺醇气雾剂（万托林）的使用方法及注意事项：



使用步骤：四步吸入法：准备-呼气-吸气-屏息。

步骤一：准备。取下咬嘴盖，底朝上，喷嘴朝下，充分振摇，使其混匀。

步骤二：呼气。请勿对着喷嘴呼气，轻轻地呼气直到不再有空气可以从肺内呼出，

步骤三：吸气。将喷嘴放在嘴内，并合上嘴唇含住喷嘴。开始通过口部深深地、缓缓地吸气，同时按下药罐底将药物释出，并继续深吸气。

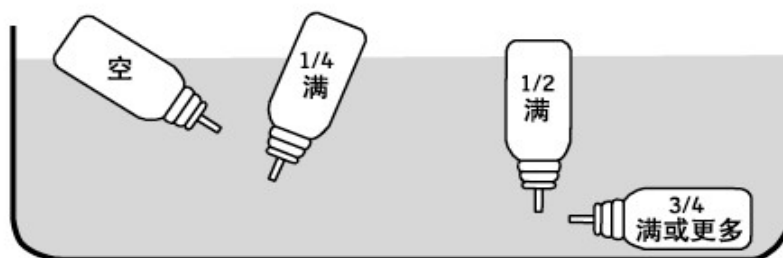
步骤四：屏息。屏息 10 秒或在没有不适的感觉下尽量屏息久些，然后才缓慢地呼气。

- 若需要多吸一剂，应等待至少 1 分钟后再重复第二到四步骤。使用前依然需要使药物混匀。
- 气雾剂用后，将咬嘴盖套回喷嘴口上。

最后，在使用气雾剂后一定要漱口（防止口腔咽喉部真菌感染），三次以上。

注意事项：

- 1、使用时不能损坏阀门、避免撞击；
- 2、应避免阳光直接照射及 40℃ 以上高温；
- 3、定期（至少一周一次）用温水清洗气雾剂塑料壳，完全干燥后再将气雾剂铝瓶放入。
- 4、检查药量（如下图）



- 5、试喷：在首次使用前或每次当气雾剂已超过一星期未被使用时，先向空气中试喷。

超强盘点：与抗菌药「相爱相杀」的 5 大类药物

——摘自：原创 呼吸时间 格桑花

临床上因单药治疗疗效不满意而采用两种或多种药物联合治疗是比较常见的。抗菌药物联合用药的优点很多：对于单一抗菌药物不能控制的混合感染，采用不同类抗菌药物可互为补充，扩大抗菌谱；对于单一抗菌药物难以控制的严重感染，采用不同作用机制的具协同作用的药物能达到强大的杀菌作用。

抗菌药物联合使用

由于单一抗菌药物难以控制混合感染及严重感染，且由于长程治疗时病原菌产生耐药性的概率较大，疗效不理想，故常需要联合应用两种具协同作用的药物进行抗感染治疗；而对于某些抗感染药物（如抗真菌药物）伴随发生的不良反应，临床上也常联合使用预防或处理不良反应发生的其他药物，以保证抗感染治疗的顺利进行。

值得注意的是，抗菌药物的联合应用要有指征，在下列情况下需要联合用药：两药联合后有明显协同作用；延缓细菌耐药性的产生；扩大抗菌谱；减轻副作用。实际上联合用药仅适用于少数情况，临床上许多感染用一种敏感的抗菌药物即可获得控制。

1. β -内酰胺类与氨基糖苷类联用：

对细菌感染而言，联合用药的选择以青霉素类或头孢菌素类及其他 β -内酰胺类与氨基糖苷类的联合常用，因上述两类药物的联合具有明显的协同抗菌作用，可提高疗效。但是由于氨基糖苷类药物具有耳毒性，因此在临床实际的使用过程中逐渐谨慎起来，近年的统计表示，目前在临床上已经较少将 β -内酰胺类药物和氨基糖苷类药物联用。

2. 与酶抑制剂联用：

（1） β -内酰胺类抗生素是应用最广泛的一类抗生素，其特点是血药浓度高、抗菌谱广、毒性相对较低。近年来，因细菌中产 β -内酰胺酶菌株越来越多/（耐药菌株），一些传统药物的应用价值有所下降。

而克拉维酸钾、舒巴坦、他唑巴坦这些 β -内酰胺酶抑制剂本身属于非典型 β -内酰胺类抗生素，当其单独使用时只有很弱的杀菌作用，将其与对 β -内酰胺酶不够稳定的药物组成抗生素合剂，可使青霉素类和头孢菌素类药物的抗菌活性不再被细菌产生的 β -内酰胺酶所抑制，使得原先耐药的致病菌变得敏感，在临床上已获得了广泛的应用。

（2）亚胺培南抗菌活性极强，但它易被去氢肽酶所水解、破坏。亚胺培南与去氢肽酶的抑制剂西司他丁联合应用后，使亚胺培南的抗菌活性得以保持。

（3）两药的作用机制相同，但作用于细菌代谢的不同环节：

如磺胺药与甲氧苄啶的联合：磺胺药抑制细菌二氢叶酸合成酶，使二氢叶酸的合成受阻，甲氧苄啶抑制二氢叶酸还原酶，使二氢叶酸不能还原成四氢叶酸。这两种药物合用，可使细菌的叶酸代谢受到序贯的双重阻断。这种联合用药可使抗菌活性增强很多倍，同时增宽抗菌谱。

值得提出的是，呼吸系统疾病为慢性疾病，许多患者多有反复使用抗生素、镇咳、祛痰药、吸入糖皮质激素的病史，但「联用就会增加疗效」的观点是错误的。

首先，并不是推荐所有的不同类别的药物联用。如阿米卡星与克林霉素就不能合用，因为两者均有神经肌肉接头阻滞作用，危险性较大，甚至会引起呼吸抑制。头孢类药物在与氨基糖苷类混合可互相灭活，联合用药时应分开配制，在不同部位给药。两种药物联用时，在输完一种药物后，中间加输空白溶媒冲洗后再输注另一种药物。

其次，同一类药的重复用药，不良反应会增加，为治疗所忌。如有些患者同时吸入均含糖皮质激素抗炎成分的沙美特罗替卡松粉吸入剂和布地奈德福莫特罗粉吸入剂；庆大霉素和卡那霉素，均为氨基糖苷类抗生素，但二者抗菌活性及适应证均有差异，药物联用可能造成使用效果降低。

最后，呼吸疾病患者多为老年人，存在不同的脏器功能减退，药效阈值窄，对药物的敏感性和耐受性不同于青壮年，因而容易发生药物蓄积，不良反应增加。

抗菌药物的联用实例

1. β -内酰胺类与大环内酯类联用：

临床上一些经验用药，如 β -内酰胺类与大环内酯类联合应用至今仍有争议。传统理论认为， β -内酰胺类主要通过与其细胞外膜的青霉素结合蛋白结合，干扰细菌细胞壁的合成，造成细胞壁的缺损、细菌破裂死亡，而对已形成的细胞壁无影响，所以对繁殖期细菌作用较静止期强。

而大环内酯类为快速抑菌剂，主要通过不同途径阻断细菌蛋白合成，迅速抑制细菌生长而使其处于静止状态，减弱前者的杀菌作用。在实际应用过程中 β -内酰胺类与大环内酯类抗生素联合的合理性则往往无法得到明确。

但临床上 β -内酰胺类联合大环内酯类抗生素仍被作为经验性治疗社区获得性肺炎用药，能够取得较好的效果。有学者提出临床上必须联合应用时，为慎重起见，可先使用杀菌剂，间隔一定时间，使两组药物的峰浓度先后出现，待消除一定药物后，再使用抑菌剂，可避免或减少拮抗作用。两者联用的具体疗效有待进一步研究。

2. 有相同或相似不良反应的抗菌药物联用：

如阿米卡星为氨基糖苷类抗生素，对革兰阴性菌作用强；头孢唑林钠为第一代头孢菌素，主要作用于革兰阳性菌，两者合用可扩大抗菌谱，但两者都有一定的肾毒性，合用剂量过大或时间过长都会对肾脏产生不可逆的损害。

3. 作用机制相同或抗菌谱相同的药物，重复用药不良反应增加：

相对于 β -内酰胺类与氨基苷类之间的协同作用，两种 β -内酰胺类之间的协同作用很少见到，体外研究多显示无关或相加作用，拮抗作用有时也会见到。

如青霉素 G 和头孢拉定，两者同为繁殖期杀菌剂，注射青霉素 G 已将繁殖期细菌杀灭，使之处于静止期，再口服头孢拉定，疗效不会增加，毒性反而增加。

如红霉素、克林霉素和氯霉素是作用于敏感菌核糖体 50S 亚基，阻止肽链延伸，影响细菌蛋白质合成。联合用药时，三者竞争核糖体上的结合位置，且氯霉素、红霉素与作用靶位的亲和力高于克林霉素，或抑制后者与细菌核糖体结合，影响其抗菌作用的发挥，还可产生交叉耐药性。克林霉素与甲硝唑均对厌氧菌引起的感染有效，不必同时应用。

4. 抗菌药与微生态制剂

微生态制剂不能与抗生素、磺胺类等抗菌药物同时服用，当微生态制剂与抗菌药物合用时，抗菌药物会抑制乳酸杆菌、地衣芽孢杆菌、乳酸链球菌等活菌的生长繁殖并杀死这些活菌，从而使本品失效或疗效降低。若病情需要必须合用时，一定要分开服用，大约要间隔 2~4h。但死菌制剂和酪酸菌均可与抗生素等联合应用。

5. 抗菌药与蒙脱石散剂

蒙脱石散剂对消化道内的病毒、细菌等有吸附、固定作用，对消化道黏膜有覆盖能力。而抗菌药宜空腹服用，如果与蒙脱石散剂同服，可被蒙脱石散剂吸附而排除体外。同时，蒙脱石散剂在肠道可以形成保护膜，而影响抗生素的疗效。若必须同时应用，应相隔 2 小时以上。

上述结果仅为一般规律，实际联合用药的结果受许多因素的影响。例如：菌株的不同、药物剂量和给药顺序的不同等，都会产生不同的影响。因此，对于联合使用抗菌药物一定要慎重，须严格掌握适应证，只有指征明确时才能联合用药。在抗菌药物使用的过程中，细菌耐药性问题尤为突出，联合用药一般二联即可，多联并无必要，特殊情况下如结核病等则有指征多联用药。

参考文献：

1. 陈贵英. 浅析某基层医院抗菌药物不合理应用原因及对策[J]. 医学信息, 2014, (21): 455.
2. 陈旭俊, 曹胡林. 住院部抗生素处方中不合理联用方式的调查分析[J]. 临床合理用药杂志, 2009, 2(6): 90-91.
3. 刘蓉. 抗菌药物的不合理应用分析及对策[J]. 临床合理用药, 2015, 8(1A): 171-173.
4. 李佳凤, 王世彪, 刘光华, 等. β -内酰胺类与大环内酯类抗菌药物联合治疗重症社区获得性肺炎疗效回顾[J]. 临床儿科杂志, 2014, (5): 453-45

提示：

《2015 年抗菌药临床应用指导原则》中指出：单一药物可有效治疗的感染不需联合用药，仅在下列情况时有指征联合用药：

1. 病原菌尚未查明的严重感染，包括免疫缺陷者的严重感染。
2. 单一抗菌药物不能控制的严重感染，需氧菌及厌氧菌混合感染，2 种及 2 种以上复数菌感染，以及多重耐药菌或泛耐药菌感染。
3. 需长疗程治疗，但病原菌易对某些抗菌药物产生耐药性的感染，如某些侵袭性真菌病；或病原菌含有不同生长特点的菌群，需要应用不同抗菌机制的药物联合使用，如结核和非结核分枝杆菌。
4. 毒性较大的抗菌药物，联合用药时剂量可适当减少，但需有临床资料证明其同样有效。如两性霉素 B 与氟胞嘧啶联合治疗隐球菌脑膜炎时，前者的剂量可适当减少，以减少其毒性反应。联合用药时宜选用具有协同或相加作用的药物联合，如青霉素类、头孢菌素类或其他 β -内酰胺类与氨基糖苷类联合。联合用药通常采用 2 种药物联合，3 种及 3 种以上药物联合仅适用于个别情况，如结核病的治疗。此外必须注意联合用药后药物不良反应亦可能增多。

糖皮质激素明明抗过敏为何地塞米松会致敏？

——摘自：丁香园 作者：羟考酮

糖皮质激素在临床广泛使用，主要用于抗炎、抗毒、抗休克和免疫抑制，其应用涉及临床多个专科。地塞米松为人工合成的糖皮质激素，具有抗炎、抗过敏作用，而对水电解质代谢影响较小，几乎无盐皮质激素活性，在临床上常用于抗过敏治疗，而且疗效确切。然而，在临床实践中发现，有少数患者本身对抗过敏药产生过敏。

地塞米松过敏病例报告

地塞米松过敏，在 80 年代国外已有报道，近年来国内也有报道。搜索丁香论坛，也有站友分享的相关病例报告。

病例 1：遇到 1 例地塞米松过敏患者。女性，23 岁，因「咳嗽、发热 1 天」于当日上午在社区医院静脉滴注先锋 5 号（具体用量不详），颈部、上胸部出现斑丘疹，考虑先锋过敏，停药后来我院就诊。

首诊医师给予西替利嗪 10mg 口服，并予 5%GS+地塞米松 5mg 静脉滴注，滴注约 20mL 左右时，发现注射部位出现 4 个直径约 0.8~1cm 的荨麻疹，考虑地塞米松过敏，停止输注。患者除自觉注射部位瘙痒外无其它不适。20 分钟后荨麻疹缩小，直径约 0.5cm。患者既往有食用虾子

过敏史，家族史无特殊。

病例 2：曾遇过 1 例地米致喉头水肿病人，经用氢可抗过敏治愈。一哮喘病人刚用甲强龙约 1 分钟，同时静注左氧氟沙星(刚输入不过 10mL)，立即出现腹部红斑皮疹，随之呼吸极度困难，双肺喘闭，全身发紫，血氧饱和度从 95%（吸氧）降至 50%，考虑过敏。但不知是甲强龙还是左氧，立即停用，更换抗生素，使用氢可 400mg.....抢救约 15min 才使病情好转。对哮喘病人一定要告诉他：任何药物都可能过敏！

药物过敏知多少？抗过敏药物一样会致敏

药物过敏也叫药物变态反应，是因用药引起的过敏反应。常表现为皮肤潮红、发痒、心悸、皮疹、呼吸困难，严重者可出现休克或死亡。

药物过敏的发生有两个必要因素：过敏体质和与药物的接触。具有过敏体质的人容易发生过敏性疾病，如过敏性鼻炎、支气管哮喘、荨麻疹、湿疹等。另一个因素是暴露于致敏药物。

药物过敏常见临床表现有：药物热、药物疹、血清病样反应、其它系统性损害。

严重的药物过敏反应可引起全身性损害，如过敏性休克、血细胞减少、溶血性贫血、粒细胞减少、血小板减少等；呼吸系症状如鼻炎、哮喘、肺炎、肺纤维化等；消化系症状如恶心、呕吐、腹痛、腹泻等；肝损害如黄疸、胆汁郁滞、肝坏死等；肾损害如血尿、蛋白尿、肾功能衰竭等；神经系损害如偏头痛、癫痫、脑炎等。

在应用抗过敏药治疗相关疾病时，也要像其它药一样密切观察用药后的病情变化。若用药后病情迁延不愈或加重，或出现新的过敏症状和体征，都要考虑是否有抗过敏药过敏导致病情恶化的可能，应及时停用并更换该药，并注意它们之间的交叉过敏反应。

注意：肾上腺皮质激素虽说是可以抗过敏，但是对于自身也存在过敏反应，在说明书上明确指出对于肾上腺皮质激素过敏者禁用。使用地塞米松一样要防止交叉过敏，对某一种糖皮质激素类药物过敏者也可能对其他糖皮质激素过敏。高敏体质的人，皆有可能。

地塞米松过敏的 N 种情形

治疗病种：用于支气管哮喘、预防输血反应、抗过敏、抗感染等。

给药方法：静脉注射、静脉滴注、肌内注射、莫非氏滴管注入。

药物用量：5~20mg 不等。

过敏反应出现时间：发生在 1min 以内、1~10min、10min 以上不等。

过敏反应症状特征：为严重呼吸困难、呼吸停止、严重紫绀、胸闷、烦躁、震颤，甚至抽搐、昏迷，或面色苍白、四肢厥冷、大汗、血压下降等，也有仅表现为荨麻疹。

地塞米松过敏反应的机理尚不清楚。有人认为是 I 型变态反应，也有人认为这种反应是免疫性的或非免疫性的，可能与药物中的杂质、污染物、添加剂、特殊代谢产物的形成及激素本身

有关。患者有典型的过敏反应表现，且抗过敏治疗效果好，可以认为是过敏反应。

地塞米松也过敏？问诊抢救须谨慎

求助帖：患者使用地塞米松过敏，但需要用这类抗过敏药，可以换用那种？

站友支招：激素过敏，马上停用，可以用肌注、静滴抗组胺药物（H1 受体拮抗剂）、大剂量静滴维生素 C、静推葡萄糖酸钙等。具体情况具体对待。

也有站友支招：地米过敏就使用氢可抗过敏，如氢可过敏就使用地米抗过敏。

临床应用时应注意以下几个方面：

1. 不要只对常规过敏药物如青霉素类、磺胺类等问诊，也要对一切曾用过的药物及食物过敏史进行了解。地塞米松说明书禁忌证中有「对本品及肾上腺皮质激素有过敏史患者禁用」，说明抗过敏药物也有过敏的可能。使用地塞米松发生过敏反应后，一般不宜再用。

2. 严格掌握适应证和给药途径。治疗过敏性休克糖皮质激素是次选药，应首选肾上腺素或同时并用；对低血容量性休克，首先是补充血容量和电解质，必要时才考虑糖皮质激素。

3. 随时准备好抢救药品。一旦出现过敏反应，应立即就地抢救。文献报道地塞米松过敏反应 10%葡萄糖酸钙 10%、50%葡萄糖 40mL 后治愈。

4. 有其他药物过敏史和过敏体质者慎用。必要时在严密观察下稀释为低浓度缓慢注射。

5. 护士应遵医嘱给药，切勿凭经验自行其事。

参考文献：

1. 王延生, 桑德刚. 地塞米松过敏 2 例. 中国误诊学杂志, 2005, 5 (7): 1385-1386.

2. 孔琼, 余英莉, 刘细云, 等. 护士应重视地塞米松过敏反应. 中华护理杂志, 2000, 35(11): 691.

药源性双硫仑样反应的处理和预防

——摘自：中国药物应用与监测 作者：慈书平等

双硫仑（disulfiram）为戒酒硫类药物的通名，又称戒酒硫、双硫醒，是一种治疗慢性乙醇中毒和乙醇中毒性精神病的药物，作为一种戒酒药物已在很多国家使用。应用本药后饮酒会出现恶心、呕吐、恐惧等严重反应，而使酗酒者惧怕饮酒，从而起到戒酒作用。但目前临床上使用的某些药物，其化学结构或作用机理与双硫仑相似，可产生双硫仑样反应，又称安塔布司（antabuse）反应。

1 双硫仑样反应特点

1.1 硫仑样反应的临床特点

使用可引起双硫仑样反应的药物后一周内饮酒,可出现颜面部及全身皮肤潮红、结膜发红、发热感、口干、头晕、头痛、目眩、心慌、胸闷、气急、出汗、呼吸困难、恶心呕吐、言语混乱、话语多、视物模糊、步态不稳、狂躁、谵妄、意识障碍、晕厥,腹痛、腹泻、咽喉刺痛、震颤感、口中有大蒜气味,还可出现心动过速、血压下降、烦躁不安、惊慌恐惧、濒死感,有的可出现精神错乱、四肢麻木、大小便失禁,严重者可出现休克、惊厥、急性心衰、急性肝损害、心绞痛、心肌梗死甚至死亡。此表现与双硫仑抑制了体内乙醛脱氢酶和多巴胺 β 醛化酶等有关,这一组临床综合征的表现称为双硫仑样反应。

1.2 双硫仑样反应的时间特点

使用有双硫仑样反应的药物后饮酒,可早在 5min 即出现症状,一般多在 30min,少数在 1h 内,很少在 1h 后才出现双硫仑样反应。小儿应用可引起双硫仑样反应药物后,应在停药后 2 周~3 周,避免饮酒或进食含乙醇的食物,因为小儿肝脏代谢乙醇的功能轻差,即使较低的乙醇浓度即可出现此类反应。双硫仑样反应存在个体差异性。谢芳报道用药前 3d 有饮酒史亦可出现双硫仑样反应。陈苓报道 2 岁患儿服 10mL 藿香正气水后 0.5h 出现双硫仑样反应。

1.3 双硫仑样反应与饮酒种类和量的特点

双硫仑样反应与使用药物的剂量、停药后的间隔时间和饮酒的量成正比,与饮酒种类关系不明确。有报道饮 50mL 啤酒出现双硫仑样反应。白酒、红酒、黄酒、啤酒和含有乙醇的饮料均可引起双硫仑样反应。当出现双硫仑样反应时,常持续 2h 左右可逐渐缓解,重者可持续 24h 或数天才能完全缓解。

2 引起双硫仑样反应的常见药物

2.1 头孢类抗生素

如头孢哌酮、头孢匹胺、头孢哌酮舒巴坦钠、头孢孟多、拉氧头孢、头孢美唑、头孢米诺、头孢甲肟、头孢尼西、头孢替安、头孢噻肟、头孢他啶、头孢磺啶、头孢唑肟、头孢唑啉、头孢克肟等。

头孢哌酮分子结构中母核 7 氨基头孢烷酸(7A-CA)环的 3 位上存在与双硫仑分子结构类似的甲硫四氢唑(硫代甲基四唑)活性基,可引起双硫仑样反应。头孢曲松等不具有甲硫氢唑侧链,但有甲硫三嗪侧链也可引起此类反应。化学结构中没有甲硫四氢唑侧链的头孢菌素则无此作用。

2.2 硝咪唑类

如甲硝唑、替硝唑,不论是口服或静脉给药,不论是何种酒,也不论是饮酒量多少,都会直接与吸收入血的乙醇发生反应,而出现双硫仑样症状。饮酒后要使用甲硝唑,必须禁酒 5d,在使用甲硝唑时也应提醒患者应禁酒 7d 以上,以免引起双硫仑样反应。此类药物化学结构中含

有甲硫四氮唑基团。

2.3 其他药物和食物

呋喃类如呋喃唑酮（痢特灵）、氯霉素、酮康唑、灰黄霉素、磺脲类降糖药如氯磺丙脲、达美康、甲苯磺丁脲（D860）、优降糖、苯乙双胍、华法林、三氟拉嗪、妥拉苏林、胰岛素等。

使用上述药物后 7d 内饮酒（如白酒、红酒、黄酒、啤酒）、服用含有乙醇的药物如糖浆类（棕色合剂、藿香正气水、氢化可的松等）或酊剂、食用某些食物（如酒心巧克力、乳酪、动物肝脏、沙丁鱼等富含酪胺、苯丙胺酸、色胺酸的食物和含乙醇的饮料）、乙醇外用（如乙醇擦浴、消毒）和做光量子治疗等可引起双硫仑样反应。

3 双硫仑样反应发生机理

3.1 乙醇的代谢途径

乙醇进入体内，90%先在肝脏内经乙醇脱氢酶作用转化为乙醛，乙醛再经肝细胞线粒体内乙醛脱氢酶（亦称醛糖氨吡还原酶或乙醛去氢酶）作用，转化为乙酰辅酶 A 和乙酸进入三羧酸循环，最后转化为水和二氧化碳排出。双硫仑可抑制乙醛脱氢酶、多巴胺 β 羟化酶，使乙醛不能转化为乙酸，致使体内乙醛浓度升高，产生不适，亦可使体内儿茶酚胺减少，引起血压下降、口干、出汗。

3.2 使用双硫仑样药物后饮酒反应过程

在使用该类药物后，体内乙醛脱氢酶被抑制。在服用此类药后 7d 内饮酒，乙醇就不能正常的代谢为乙酸，而使中间产物乙醛浓度急剧升高，积蓄体内而产生双硫仑样反应，这类药物化学结构中含有甲硫四氮唑侧链，可抑制乙醛脱氢酶，而出现“乙醛蓄积综合征”。

3.3 反射性作用

乙醛蓄积体内，可使小动脉、小静脉、毛细血管扩张，血管通透性增加，亦可反射性引起交感神经兴奋，使末梢神经释放大量的肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺、五羟色胺物质，从而出现血管运动性和神经精神性表现。

3.4 乙醛脱氢酶一旦被抑制，常需 4d-5d 恢复，儿童需 1 周-2 周，故停药后在此时间内仍可发生反应。

4 诊断标准、分度与鉴别诊断

4.1 诊断标准

病史中有明确的使用可引起双硫仑样反应的药物史；在用药后 0d-7d 使用了乙醇及其产品，或在饮酒后使用可引起双硫仑反应的药物；乙醇类药物与可引起双硫仑样反应的药物同时应用；有典型的双硫仑样反应的临床表现；所饮酒量或酒的度数均明显小于或低于平时的饮酒量或度数，但与平时醉酒明显不同；无乙醇和使用该类药物的过敏史；双硫仑样反应时，若无相关疾

病，血常规、血糖、肾功能、电解质、心酶谱、胸片多无异常。

4.2 双硫仑样反应分度

轻度：颜面或全身皮肤潮红，轻度头昏，心慌，无恶心、呕吐、发热、头痛等；中度：头昏、头痛、心慌、恶心、呕吐、发热，但无胸痛、呼吸困难、休克；重度：胸痛、呼吸困难、休克，甚至意识障碍，大小便失禁。

4.3 鉴别诊断

4.3.1 与乙醇中毒的鉴别

双硫仑样反应与乙醇中毒有相似之处，极易误诊，鉴别点有：摄入乙醇总量多未达到乙醇平均中毒量 75g，仅为平时饮酒量的 1/2 或 1/10；症状出现快而重，与平时乙醇中毒不同；症状出现与饮酒量和酒的种类无关。

4.3.2 与乙醇过敏的鉴别

双硫仑样反应平时无乙醇过敏史，有全身潮红，乙醇过敏多为局部皮肤潮红；双硫仑样反应无或很少有皮疹，乙醇过敏可有皮疹；双硫仑样反应无痒感，乙醇过敏有痒感；双硫仑样反应治疗后症状消失快，乙醇过敏症状消失慢。

4.4 误诊

双硫仑样反应误诊率为 75%，约 30%误诊为冠心病、7%误诊为心肌病、15%误诊为乙醇中毒、8%误诊为药物过敏、3.3%误诊为低血糖、3.3%误诊为心律失常、5%误诊为哮喘，也有误诊为脑血管病、食物中毒等。

5 双硫仑样反应的处理

双硫仑样反应为药源性急诊，需给予积极处理。

5.1 就地处理

立即停止饮酒，催吐，有条件时洗胃。保持呼吸道通畅，清除口腔和鼻腔呕吐物和分泌物。头偏向一侧，以防呕吐物堵塞呼吸道引起窒息。

5.2 一般处理

吸氧、卧床休息，观察生命体征，测量血压、脉搏、呼吸。查心电图或心电监护和观察脉搏血氧，进行必要的辅助检查。

5.3 药物治疗

建立静脉通道，给予静脉滴注 5%-10%葡萄糖 500mL-1000mL，加入维生素 C 2g-4g、维生素 B₆ 0.2g-0.4g、地塞米松 5mg-10mg，可加速乙醇氧化。静脉注射和滴注纳洛酮 0.4mg-0.8mg 可拮抗乙醇作用。H₂受体阻滞剂、抗组胺药物可改善症状。

5.4 对症处理

有胸闷、心绞痛者应用硝酸酯类药物；休克者应补充液体或用多巴胺等升压药；活血化淤药物使用；呕吐者可用胃复安。如有严重并发症时应给予积极有效的抢救，以防双硫仑样反应造成更为严重的后果。

5.5 护理

①心理护理：在积极抢救的同时应根据病人的临床表现做相应的心理护理工作，首先是做好解释工作，用药后饮酒产生双硫仑样反应的特点，预后良好，不留有后遗症，使其恐惧症状得到及时缓解，医护人员的关心体贴，使其心理上得到安慰；②避免责备和训斥，以免增加心理负担；③注意保暖，做好生活护理工作，防止呕吐引起窒息；④患者出现双硫仑样反应，其亲属不能责怪医务人员用错了药、打错了针，个别家属甚至大喊大叫，这时应安慰患者亲属，保持镇定、做好解释，嘱其配合治疗；⑤密切观察病情，加强生命体征观察。

6 双硫仑样反应的预防措施

使用有双硫仑样反应的药物时，应从以下几方面注意。

6.1 生产厂家的义务

凡可引起双硫仑样反应的药物，生产厂家应在说明书中，在包装瓶或盒的显要位置注明或用显色标志指出，在用药期间和停药后一周内不能饮酒或使用含乙醇的药物或食品，以使医务人员及时掌握并告知患者。

6.2 使用该类药物后注意事项

不要用含有乙醇的药物进行皮肤消毒或乙醇擦浴降温，或吸氧气的过滤瓶中不能加入乙醇。

6.3 避免使用含有乙醇的药物

如氢化可的松注射液含有乙醇，静脉滴注后可与有双硫仑样反应的药物发生作用而产生双硫仑样症状。

6.4 询问病史

在使用上述药物前应询问是否已饮酒，在近 3d 内已饮酒者应避免使用易引起双硫仑样反应的药物。

6.5 医务人员的预告责任

使用该类药物时应提前向患者告知，用药期间和停药后一周内不能饮酒或含乙醇类的饮料，不能用乙醇消毒或擦浴外用。

6.6 宣传教育

医护人员首先自己要熟知哪些药物可引起双硫仑样反应，并向患者宣教，说明使用此类药物期间和停药后一周内不能饮酒和用乙醇擦皮肤，即使用极少量酒也会出现双硫仑样反应。

• 科室文化 •

我骄傲，因为我是海医人

有这样一种人，他们默默无闻奋战在平凡的岗位上；有这样一种人，他们用青春和热血谱写救死扶伤的伟大篇章；有这样一种人，他们无微不至视患者如亲人一般，他们就是每天工作在我们身边的海医人，我们的同事，我们的战友！



7 月 18 日上午，门诊药房的同事们正在紧张而有序的工作着，突然正在排队取药的患者中发出一阵响动，随着一句“有人晕倒了”，所有人的心都紧张起来，只见一位年迈的患者倒在了地上，她脸色苍白，身边也没有家属陪同。见此状况，组长张英冲进人群，发现急诊外科医生左永波已经双膝跪在地上救治病人，原来，左大夫是来药房取药的，他在排队的时候突然看到有人晕倒，就毫不犹豫地冲了过来。也许正是因为有着身为医护人员同样的默契与执着，左大夫原地不动安抚患者的同时，张英转身回到门诊

药房，叮嘱各窗口维持好秩序，请求急诊援助，并为患者端来一杯热水。5 分钟过后，在大家的共同努力下，患者终于坐上轮椅，在全体人员的护送下前往急诊进行治疗，一颗颗悬着的心终于可以放下。

发生在门诊药房前的这一幕刚刚结束，这里又恢复了平时的紧张与严肃，我的心却久久不能平静，在患者遇到危难之时，我们海医人齐心协力，拧成一股绳，所有医务人员各司其职，有条不紊的伸出援助之手，这种精神振奋人心。因为身上这身白衣，你们都是天使。我骄傲，因为我是海医人。

文：于琪 摄：于琪