

目 录

精准医疗	1
阿司匹林抵抗的基因多态性及个体化治疗 Δ	1
论 文	6
糖尿病患者并发泌尿系统感染菌群及其耐药性分析	6
药物警戒	9
加拿大暂无法确认质子泵抑制剂的艰难梭菌感染风险	9
美国警告滥用和误用高剂量洛哌丁胺的严重心脏问题	10
美国更新全身用氟喹诺酮类药品的说明书警示其致残风险	12
加拿大评估 α 硫辛酸的低血糖风险	12
英国警示外用咪康唑与华法林的严重相互作用风险	13
日本提示含左旋多巴药品的闭角型青光眼风险	14
加拿大进一步限制可待因在儿童和青少年中的使用	14
加拿大警告抗抑郁药引起的闭角型青光眼风险	15
学习园地	17
一表读懂:12 类降糖药 8 大知识点	17
长效 中效 短效：一句口诀搞定糖皮质激素	18
抗甲状腺药致肝损害 5 大知识点总结	22
你知道吗？这些药物只能用糖配	23
主任提问：对磺胺类过敏的患者 为什么不能用速尿？	25
雾化吸入疗法在呼吸疾病中应用 3 大注意事项	27

精准医疗

阿司匹林抵抗的基因多态性及个体化治疗 Δ

——摘自：中国药房 2016 年第 27 卷第 23 期

彭文星^{*}, 冯频频, 石秀锦, 仇琪, 杜海燕, 林阳[#]

(首都医科大学附属北京安贞医院药事部, 北京 100029)

摘要 目的：为阿司匹林用于心血管疾病的个体化治疗提供理论依据。方法：收集近年来国内外相关研究文献，进行归纳和总结。结果与结论：患者的基因多态性可显著影响血小板活性。

GPIIIaPLA2、PEAR1 和 PTGS1 等基因突变与阿司匹林抵抗有一定的相关性，不同的基因突变发生阿司匹林抵抗的比例和心血管事件发生率有显著性差异。根据临床基因型检测结果并结合其他因素合理调整给药方案实行个体化治疗，可以降低患者阿司匹林抵抗和心血管不良事件的发生率。

关键词 阿司匹林抵抗;基因多态性;个体化治疗

ABSTRACT OBJECTIVE:To provide theoretical foundation for individualized treatment of aspirin in patients with cardiovascular disease.**METHODS:**Domestic and foreign literatures in recent years were collected and summarized.**RESULTS&CONCLUSIONS:**The gene polymorphism can significantly affect the platelet activity.GPIIIaPLA2, PEAR1 and PTGS1 alleles are associated with aspirin resistance and cardiovascular events have significant difference in different genotype patients.Adjusting reasonably dosage regimen and conducting individualized treatment according to the genetic testing result and other factors can reduce aspirin resistance and the incidence of cardiovascular adverse events in the patients.

KEYWORDS Aspirin resistance; Gene polymorphism; Individualized treatment

基因多态性会影响患者治疗方案的选择。近年来，基因多态性导致药物个体反应差异的现象得到了广泛关注，近期研究主要关注的是影响药物治疗效果的基因位点。在药物治疗之前检测基因型有助于为患者制订个体化治疗方案，以提高药物治疗效果，避免或减少药物不良事件的发生。阿司匹林抵抗在心血管疾病患

者中十分常见，发生率约在 5.5%~60%之间^[1]。研究表明，急性冠脉综合征的发生与环境因素和基因因素都有显著相关性^[2]。有阿司匹林抵抗的患者发生急性冠脉综合征和心血管缺血事件的风险会增加^[3]。本文通过对近年来国内外相关研究文献进行归纳和总结，为阿司匹林用于心血管疾病的个体化治疗提供理论依据。

1 阿司匹林抵抗的定义

阿司匹林抵抗通常是指阿司匹林不能发挥预期的生物学作用或者不能预防栓塞性疾病。欧洲心脏病学会(ESC)将阿司匹林抵抗分为临床抵抗和实验室抵抗。临床抵抗是指阿司匹林不能按预期预防患者发生心血管事件;实验室抵抗是指经体外血小板活性检测,阿司匹林不能有效抑制血小板聚集^[4-5]。

2 阿司匹林的药理作用机制与相关基因

2.1 药理作用机制

阿司匹林除具有解热镇痛和抗炎作用外,还具有抗血小板作用,其作用机制为直接并不可逆地抑制环氧化酶 1 和 2(COX-1 和 COX-2),减少前列腺素的合成,抑制血小板合成血栓素 A₂(TXA₂),从而抑制血小板聚集。同时,阿司匹林也可抑制低浓度胶原、凝血酶、抗原-抗体复合物等所致的血小板聚集和释放反应及自发性聚集,由此发挥预防血栓的作用。

2.2 相关基因

当血管内皮损伤时,机体通常会启动血小板的激活和聚集机制。首先,血小板内皮下的胶原蛋白被激活,血液流速变慢,血小板表面

的糖蛋白受体与血管性血友病因子(vWF)结合,之后血小板上的胶原蛋白受体活化,导致细胞内 Ca²⁺浓度升高,促进血小板的变形和脱颗粒,而后血小板释放花生四烯酸(AA)。此环节是由前列腺素内过氧化物合酶 1(PTGS1)基因编码的 COX-1 催化 AA 的第一步反应,使其形成 TXA₂,该过程可被阿司匹林不可逆地抑制。此后血小板脱颗粒释放二磷酸腺苷(ADP)、TXA₂等因子,通过 ADP、TXA₂、凝血酶聚集并放大信号,召集周围血小板,激活血小板表面的凝血酶受体、TXA₂受体和 ADP 受体(P2Y1 和 P2Y12 受体),使周围血小板聚集。P2Y12 受体抑制剂(如氯吡格雷等)可抑制该过程的激活。这种瀑布反应会使血小板表面的糖蛋白(GP) II b/IIIa 表达,通过纤维蛋白原的桥梁作用实现血小板聚集^[6]。研究显示,在整个过程中,编码 AA 通路的 PTGS1 基因、决定 GP II b/IIIa 活性的关键基因——GP IIIa 血小板抗原 2(PLA2)受体基因、还有血小板内皮细胞凝集素受体 1(PEAR1)基因的多态性都可能与阿司匹林抗血小板治疗失败相关。各基因在人群中的突变频率见表 1。

表 1 阿司匹林抵抗相关基因在人群中的突变频率(%)

Tab1 Mutation frequency of aspirin resistance related gene in crowd(%)

基因名称(位点)	野生型		突变杂合型		突变纯合型	
	基因型	频率	基因型	频率	基因型	频率
GPIIIaPLA2(rs5918)	TT	97.6	TC	2.4	CC	0
PEAR1(rs1204133)	GG	22	GA	61	AA	17
PTGS1(rs10306114)	AA	87	AG	12	GG	1

3 导致阿司匹林抵抗的因素

3.1 基因多态性

3.1.1 GPIIIaPLA2 基因多态性 GP II b/IIIa 是血小板表面的受体蛋白, 它与 vWF 和纤维蛋白原均可引发血小板的聚集, 是血小板激活的最后环节。其中, GPIIIa 是一种多型蛋白, 其最常见的等位基因亚型是 PLA1 和 PLA2。PLA2 位点的外显子 2 位置的 T 突变为 C, 从而导致 GPIIIa 蛋白的第 33 个位点从脯氨酸变成了亮氨酸。体外研究表明, PLA2 基因突变可增加血小板表面的 GP II b/IIIa 对纤维蛋白原的反应, 从而增加血小板聚集。这是导致阿司匹林抵抗的主要基因^[7]。

Galasso G 等^[8]的研究纳入 400 例行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术的冠心病患者,发现 PLA2 基因突变者心血管事件发生风险大大增加(13.1%vs. 1.5%, $P=0.0001$), 心肌梗死风险增加(10.7%vs. 2.6%, $P=0.004$), PLA2 基因突变是心源性死亡和主要心血管事件的独立危险因素,与血栓性心血管疾病的发生有显著关联。但临床研究结果并不完全相同,甚至相互矛盾^[9]。Floyd CN 等^[10]纳入了 16 项研究共 1650 例患者进行 Meta 分析,以 PFA-100 值测定结果确定是否存在阿司匹林抵抗,结果并没有显示出 PLA2 基因与抗血小板药物抵抗的关联性。故该基因多态性与阿司匹林抵抗的相关性仍需要进一步的大型随机对照试验加以证实。

3.1.2 PEAR1 基因多态性 PEAR1 是表达在血小板和内皮细胞上的 1 型膜蛋白,其功能尚

不完全清楚。该受体的磷酸化可能促进 α II b β_3 信号的激活放大,使大量血小板脱颗粒,引起血小板之间不可逆的聚集反应^[11]。中国人群中 PEAR1 的野生 G 基因的基因频率为 0.61,突变 A 基因的基因频率为 0.39^[12]。突变基因型 AA 或 AG 的患者使用阿司匹林(或结合氯吡格雷)时的心肌梗死发生率和死亡率会增高^[13]。

Lewis JP 等^[14]开展的一项包含 1000 例患者的研究发现,PEAR1 基因与患者对抗血小板治疗的反应具有强烈的相关性($P=7.66 \times 10^{-9}$)。高加索人与美国黑人携带突变基因患者 PCI 术后比携带野生型基因患者有更高的心血管事件发生率和死亡率[风险比(HR)=2.62, $P=0.059$; HR=3.97, $P=0.035$]。在服用阿司匹林和氯吡格雷双抗治疗的患者中,携带突变基因患者比携带野生型基因患者心肌梗死的发生率更高[比值比(OR)=2.03, $P=0.048$]。Wurtz M 等^[13]在一项 985 例稳定性冠心病患者服用阿司匹林单药治疗的研究中发现,PEAR1 基因突变与血小板高活性具有相关性。

3.1.3 PTGS1 基因多态性 阿司匹林主要通过抑制 COX-1 和 COX-2 发挥药理作用,可使 COX-1 位点甲基化而使该酶失活,从而阻断血小板聚集反应^[15]。阿司匹林对 COX-2 的抑制作用远低于 COX-1,且有研究表明主要是编码 COX-1 的 PTGS1 基因多态性与发生阿司匹林抵抗相关。该基因突变的多态性位点较多,如 A842G、C22T、G128A、C644A 等^[16-17],但其中 A842G 位点突变与阿司匹林抵抗关联性更密

切, 该突变在爱尔兰人群中频率为 6%^[18], 在中国人群中的频率较低, 约为 0.12%。

一项包含 1327 例 ST 段抬高型心肌梗死患者的队列研究发现, 在 PTGS1(-842A>G)、P2Y1(893C>T)、GPIa(807C>T)、GP IIIa(PLA1/PLA2)、CYP2C19(*2、*3 和 *17)、ABCB1(3435T>C) 和 PON1(576A>G) 这 9 个基因位点中, 只有 PTGS1 和 CYP2C19*2 的突变与心肌梗死的复发有显著关联性(HR=2.55, P=0.001; HR=2.03, P=0.001); 联合分析后发现, 携带两个以上风险基因突变的患者发生心血管事件的风险是正常人的 2.5 倍($P=6.9 \times 10^{-9}$)。上述二者是血栓并发症的决定因素, 故建议对心血管事件复发风险高的 ST 段抬高型心肌梗死患者进行基因型检测^[19]。Lepäntalo A 等^[20]以血小板聚集率为标准定义阿司匹林抵抗, 发现 60% 的阿司匹林抵抗患者均携带突变位点 G, 而无阿司匹林抵抗患者只有 17% 携带突变基因(OR=7.3, P=0.017)。但该研究人数过少, 仍需要进一步大样本的研究证实。

3.1.4 其他相关基因 Fujiwara T 等^[21]发现, 110 例健康男性受试者中血小板膜 GP I ba 多肽(GP1BA)基因型为 CC 型或 CT 型的受试者相比于 TT 型的受试者发生阿司匹林抵抗的风险增加。此外, 阿司匹林的不良反应还与其他某些位点存在一定相关性。一项包含 37 例肠道出血患者和 400 例对照组(未发生肠道出血)患者的临床研究表明, 谷胱甘肽巯基转移酶 P1(GSTP-1)G 位点可能与肠道出血的风险增加

有关($P=0.04$), 但经过其他因素校正后则不存在显著相关性^[22]。一项包含 110 例阿司匹林相关性荨麻疹患者和 165 例对照组(未发生荨麻疹)患者的研究证实, 白三烯 C4 合酶(LTC4S)基因位点由 A 突变为 C 是引起荨麻疹发生的危险因素[OR=1.95, 95%CI(1.26, 3.03)], 提示该基因位点可能为阿司匹林相关性荨麻疹的基因标志物^[23]。此外, 催化合成 TXA₂的血栓素合酶 1(TBXAS1)等相关基因多态性也可能与阿司匹林抗血小板疗效相关, 而且还可能存在一些尚未发现的基因位点, 但由于研究较少, 证据不足, 尚未得出一致性结论。

3.2 影响阿司匹林抵抗的其他因素

除了基因因素, 还有很多其他因素会导致患者发生阿司匹林抵抗。首先, 患者的用药依从性较差可以使阿司匹林的抗血小板作用减弱甚至失效, 这种现象成为假性阿司匹林抵抗^[24], 但它已经成为引起阿司匹林抵抗十分常见的原因。一项包含 50279 例冠心病患者的荟萃分析显示, 间断性使用阿司匹林可增加约 3 倍心脏不良事件风险(OR=3.14, $P=0.0001$)^[25]。其次, 药物相互作用也会降低阿司匹林在体内的血药浓度, 从而引起阿司匹林抵抗。例如, 同时使用非甾体抗炎药(NSAIDs)或者 COX-2 抑制剂可减少与阿司匹林竞争的蛋白结合位点, 并增加其代谢, 从而降低阿司匹林的临床疗效; 与质子泵抑制剂(PPIs)合用也可以使阿司匹林的生物利用度降低, 并通过胃肠黏膜上的酯酶增加阿司匹林的灭活^[26]。再次, 患者的合并症

也有可能增加其发生阿司匹林抵抗的风险，如高脂血症、糖尿病、高血压和炎症性疾病都与阿司匹林抵抗的发生有关，特别是服用低剂量阿司匹林时，这些伴有并发症的患者更有可能出现阿司匹林抵抗。

4 阿司匹林个体化治疗

阿司匹林的基因型检测可为临床提供一定参考依据，帮助临床判断患者发生阿司匹林抵抗的风险，并通过采取一定的措施减少阿司匹林抵抗的发生，对患者心血管疾病的预后具有重要意义。若患者基因型均为野生型，可进行常规抗血小板治疗，并定期复查。若检测结果显示患者基因 GPIIIaPLA2、PEAR1、PTGS1 发生突变，应结合患者具体情况和相关实验室检查指标，包括血小板功能检测和血栓弹力图等，判断患者发生阿司匹林抵抗的风险程度。此类患者药学监护需注意：首先，应对患者进行用药教育，提高患者用药依从性，并为患者解释可能的不良反应，对于可耐受范围内的不良反应(如少量牙龈出血等)，应坚持使用该药物，并定期进行监测(如便潜血试验等)。其次，应

排查患者同时使用的药物，尽量避免同时使用有相互作用的 NSAIDs 类和 PPIs 类药物^[4]。再次，警惕合并高脂血症、糖尿病、高血压等疾病的患者，该类患者发生阿司匹林抵抗的概率更高，增加剂量又可能使不良反应的发生率增加。综合遗传因素和其他因素后，可考虑增加该类患者的阿司匹林用量，并应在增加剂量后检测血小板聚集率或血栓弹力图以综合评估其临床疗效，同时应密切关注患者有无出血倾向，以预防大出血事件发生。

5 结语

阿司匹林抵抗是造成抗血小板治疗失败的一个十分常见的原因，会使患者心血管不良事件的发生率大大增加。除了疾病因素和依从性因素以外，相关基因突变是造成阿司匹林抵抗的一个重要因素。而基因型检测可为临床提供患者与阿司匹林抵抗相关的遗传信息，结合临床实际情况和相关实验室检查结果，对实行个体化抗血小板治疗具有重要意义。

参考文献：略

论 文

糖尿病患者并发泌尿系统感染菌群及其耐药性分析

——摘自：实用医学杂志 2016 年第 32 卷第 15 期

糖尿病患病率逐年增加，已成为中国的主要的公共卫生问题^[1-2]。泌尿系统感染是糖尿病患者主要的并发症之一，研究表明糖尿病患者发生泌尿系统感染是未患糖尿病的 1.53 倍^[3]。糖尿病患者耐药菌感染的并发症明显高于非糖尿病患者，由于细菌耐药可选择的抗生素比较少。关于糖尿病患者与非糖尿病患者泌尿系统菌群感染及其耐药性之间的差异未形成统一论^[4-5]。本研究拟探讨糖尿病患者与非糖尿病患者菌群感染及其耐药性的差异。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集从 2012 年 1 月至 2015 年 12 月份在广东省阳春市妇幼保健院就诊的 18 岁以上成人泌尿系统感染 312 例，其中糖尿病患者 113 例，非糖尿病患者 199 例，按照其是否患糖尿病分为糖尿病组和非糖尿病组。所有患者均行泌尿系统彩超、尿培养、血培养等检查。排除标准：彩超提示泌尿系统畸形及结石等复杂性尿路感染。

2 型糖尿病诊断标准：空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ 或 75g 糖负荷后 2h 血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 或既往诊断为糖尿病。泌尿系感染诊断按王海燕教授《肾脏病学》第三版诊断标

准。抗菌药物：左氧氟沙星、头孢吡肟、呋喃妥因及复方新诺明。

1.2 统计学方法

使用 SPSS19.0 软件。正态分布计量资料使用均数 $\pm$ 标准差表示。计数资料使用率来表示。对正态分布资料，两组间比较使用 t 检验对于分类变量使用卡方检验。双侧检验， $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

与无糖尿病组对比，糖尿病组年龄较大、男性较多、过去半年内曾出现泌尿系感染的概率明显增加。见表 1。两组的中段尿培养菌群比较，两组在大肠杆菌、变形杆菌、肺炎克雷伯杆菌、假单胞杆菌、葡萄球菌感染之间差异无统计学意义。糖尿病组患者肠球菌感染明显低于非糖尿病组 ($P < 0.05$)，但其其他菌感染明显高于非糖尿病组 ($P < 0.05$)。见表 2。两组病人大肠杆菌在耐药性对比中，在头孢吡肟及呋喃妥因两药之间的耐药性中差异无统计学意义，糖尿病组在氧氟沙星的耐药性明显高于非糖尿病组 ($P = 0.022$)。非糖尿病组在复方新诺明的耐药性明显高于糖尿病组 ($P = 0.002$)。见表 3。

表 1 糖尿病组与非糖尿病组一般资料对比

组别	例数	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	男性 [例(%)]	过去半年内曾出现泌尿系统感染 [例](%)
糖尿病组	113	68.33 $\pm$ 11.34	27 (23.9)	35 (31.0)
无糖尿病组	199	43.15 $\pm$ 10.32	20 (10.1)	40 (20.1)
P 值		0.002	0.001	0.031

表 2 糖尿病组与非糖尿病组患者中段尿菌群比较 例 (%)

	糖尿病组 (n=113)	无糖尿病组 (n=199)	P 值
革兰阴性菌			
大肠杆菌	77 (68.14)	133 (66.83)	0.813
变形杆菌	2 (1.77)	8 (4.02)	0.278
肺炎克雷伯杆菌	6 (5.31)	6 (3.02)	0.311
假单胞杆菌	2 (1.77)	13 (6.53)	0.059
革兰阳性菌			
肠球菌	5 (4.42)	24 (12.06)	0.026
葡萄球菌	6 (5.31)	6 (3.02)	0.311
其他	15 (13.28)	9 (4.52)	0.005

表 3 尿液中大肠杆菌的在糖尿病组及无糖尿病组的耐药对比 例 (%)

组别	例数	氧氟沙星	头孢吡肟	呋喃妥因	复方新诺明
糖尿病组	113	24 (21.24)	12 (10.62)	9 (7.96)	21 (18.58)
无糖尿病组	199	23 (11.56)	12 (6.03)	15 (7.54)	70 (35.17)
P 值		0.022	0.197	0.892	0.002

3 讨论

感染是糖尿病的主要并发症之一,在我国糖尿病并发感染的患病率为 33.66%~90.50%^[3]。糖尿病患者最常见的感染是泌尿系统感染及肺部感染。目前关于糖尿病患者与非糖尿病患者

泌尿系统耐药菌感染的菌群之间的差异未形成统一论^[6]。我们结果提示在糖尿病患者及无糖尿病患者泌尿系感染的主要细菌仍是大肠杆菌。糖尿病组患者肠球菌感染明显低于非糖尿病组,但其他菌感染明显高于非糖尿病组。两

组在大肠杆菌、变形杆菌、肺炎克雷伯杆菌、假单胞杆菌、葡萄球菌感染之间差异无统计学意义。糖尿病患者出现复发泌尿系感染的可能明显高于非糖尿病患者。两组患者大肠杆菌在耐药性对比中,在头孢吡肟及呋喃妥因两药之间的耐药性中差异无统计学意义,糖尿病组在氧氟沙星的耐药性显著高于非糖尿病组 ($P=0.022$)。非糖尿病组在复方新诺明的耐药性明显高于糖尿病组 ($P=0.002$)。

糖尿病患者尿路感染发病率较高的原因有:糖尿病患者常伴自主神经功能障碍,造成患者膀胱扩张迟缓,膀胱残余尿量增加,易发生尿潴留,膀胱闭合不全,易于细菌的滋生及繁殖。另外,其尿糖量较高,促进细菌滋生,从而加重感染。最后糖尿病患者机体免疫力下降,白细胞吞噬能力较差,对细菌感染的抵抗力下降。

MALMARTEL 等^[6]对泌尿系统感染的 124 例糖尿病患者及 246 例非糖尿病患者研究其感染菌群,结果提示两组中最常见的细菌仍是大肠杆菌,两组之间大肠杆菌、变形杆菌、肺炎克雷伯杆菌、假单胞杆菌、葡萄球菌感染、肠球菌感染之间差异无统计学意义。我们结果与其不一致,我们得出糖尿病组患者肠球菌感染明显低于非糖尿病组,分析可能细菌在不同种族、不同国家流行不一致。

关于糖尿病患者泌尿系统感染中大肠杆菌感染率各中心及各国报道不一。LYE 等^[4]报道,

克雷伯杆菌的感染明显升高,大肠杆菌的感染下降。然而随后的研究^[5]无论是在门诊患者或在住院病人中糖尿病患者泌尿系统感染菌群与非糖尿病患者未见明显变化。BONADIO 等^[5]报道大肠杆菌感染为 54.1%。王立新等对泌尿系统感染的 112 例糖尿病老年女性菌群分析,大肠杆菌感染率为 41.7%。本中心结果为 68.14%。

及时了解糖尿病患者泌尿系统感染的细菌分布谱及细菌耐药情况,有利于临床选择用药及经验性用药。积极治疗糖尿病合并感染对提高机体免疫力,降低患者病死率有重要意义。做好糖尿病患者健康教育,使其做好自我管理,减少感染发生机会。

参考文献:

- [1] PAN XR, YANG WY, LI GW, et al. Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994. National Diabetes Prevention and Control Cooperative Group [J]. Diabetes Care, 1997, 20(11): 1664 - 1669.
- [2] YANG W, LU J, WENG J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090 - 1101.
- [3] HIRJI I, GUO Z, ANDERSSON S W, et al. Incidence of urinary tract infection among patients with type 2 diabetes in the UK General Practice Research Database (GPRD) [J]. J Diabetes Complications, 2012, 26(6): 513 - 516.
- [4]~[6] 略

药物警戒

——摘自：国家食品药品监督管理总局官网

加拿大暂无法确认质子泵抑制剂的艰难梭菌感染风险

加拿大卫生部对使用质子泵抑制剂引发艰难梭菌感染的潜在风险进行了审查，这次审查评估了自 2012 年上次审查结束以来所获得的新证据。2012 年审查结束后，加拿大卫生部发布了一份公告，告知公众质子泵抑制剂可能影响艰难梭菌感染的总体风险。本次加拿大卫生部审查结论认为，现有证据有限，无法确认质子泵抑制剂是否导致了艰难梭菌感染。加拿大所有质子泵抑制剂的处方信息也已反映出，使用这些药物的患者很有可能发生艰难梭菌感染的风险。艰难梭菌感染风险的详细信息将会被更新，以鼓励合理使用质子泵抑制剂。

本次审查概述

本次安全审查的目的是从科学文献中寻找自 2012 年审查结束后出现的关于使用质子泵抑制剂与艰难梭菌感染风险方面的新信息。艰难梭菌感染可造成轻度腹泻或危及生命的多器官衰竭，特别是有其他原患疾病的老年患者。加拿大卫生部于 2009 年开始对这一安全问题进行监测，2010 年所有质子泵抑制剂的处方信息均已进行了更新，告知公众这些药物可能为艰难梭菌感染的风险因素。2012 年，加拿大卫生部开展了一次随访评估并发布了公告，告知公众质子泵抑制剂可能对艰难梭菌感染的总体风险造成影响。

安全审查结果

本次审查前，加拿大卫生部共收到 10 份质子泵抑制剂使用患者发生艰难梭菌感染的报告。这些报告中，2 份为 2012 年审查结束之后所接收的报告。本次审查开始前，加拿大卫生部对世界卫生组织数据库进行检索，检索到 233 份使用质子泵抑制剂患者发生艰难梭菌感染的报告。考虑到这些药物在加拿大和国外应用范围广泛，报告数量可能偏低。

多份科学文献报告描述了使用质子泵抑制剂与艰难梭菌感染和 / 或复发之间存在潜在关联性。然而，这些研究中的患者存在其他已知的艰难梭菌感染的风险因素。

结论与行动

加拿大卫生部的安全审查结论认为，现有证据太少，无法明确质子泵抑制剂是否直接诱发了艰难梭菌感染。目前的质子泵抑制剂处方信息反映了质子泵抑制剂使用患者发生艰难梭菌感染的

可能性略高。由于潜在关联性无法排除，因此将更新处方信息以提供更多关于各种风险因素的信息。同时更新的处方信息将提醒医务人员和患者，这些药物的使用应保持最低剂量水平，并针对所治疗疾病制定相应最短的疗程。

加拿大上市和使用情况

质子泵抑制剂用于减少胃酸分泌，以治疗胃痛和胃 / 肠壁溃疡。目前在加拿大有 6 种质子泵抑制剂上市销售：奥美拉唑 (Losec)，埃索美拉唑 (Nexium)，兰索拉唑 (Prevacid)，泮托拉唑 (Pantoloc)，雷贝拉唑 (Pariet) 和右兰索拉唑 (Dexilant)。还有上述药物的一些仿制药在加拿大销售。多数质子泵抑制剂只能凭处方购买，但是一些奥美拉唑产品例外，如 Olex 无需凭处方购买。

(加拿大卫生部网站)

美国警告滥用和误用高剂量洛哌丁胺的严重心脏问题

2016 年 6 月 7 日美国食品药品监督管理局 (FDA) 发出警告，称服用推荐剂量以上的常用非处方 (OTC) 及处方止泻药物洛哌丁胺 (易蒙停)，包括滥用或误用本品，可造成严重的致命性心脏问题。若高剂量洛哌丁胺与多种可与之发生相互作用的药物 (见可能与洛哌丁胺发生相互作用的药物示例) 同时服用，发生包括异常心律在内的严重心脏问题的风险也会加大。绝大多数报告的严重心脏问题发生于故意误服或滥用高剂量洛哌丁胺以求自我治疗鸦片戒断症状或获取欣快感的患者中。FDA 将继续评估此安全问题，还将决定是否采取更多的措施。

洛哌丁胺被批准用于协助控制腹泻症状，包括旅行者腹泻。批准的成人每日最高剂量为每日 8mg，OTC 使用；每日 16mg，处方使用。用于出售的 OTC 商品名为易蒙停 A-D，可用于零售店品牌或仿制药。从 1976 年首次批准洛哌丁胺上市销售至 2015 年的 39 年内，FDA 共收到 48 例涉及使用洛哌丁胺的严重心脏问题病例报告。这个数字仅含提交给 FDA 的报告，因此不掌握的病例数量可能会更多。这些病例中，31 例导致住院治疗，10 例患者死亡。这 48 例病例中，一半以上的报告时间为 2010 年以后。严重心脏问题多数发生于服药剂量远远高于推荐剂量的患者中。其他病例中，患者服用了推荐剂量的洛哌丁胺，但同时服用了存在相互作用的药物，导致洛哌丁胺血药浓度升高。与使用洛哌丁胺相关的其他严重心脏问题病例来自医学文献。FDA 报告病例及医学文献病例表明，这些患者误用或滥用了显著超出推荐剂量的洛哌丁胺，通常是为了获得欣快感或自我治疗鸦片戒断症状。他们还将洛哌丁胺与相互作用药物混合服用，以求达到增强药效的目的。

医务人员

应意识到使用推荐剂量以上的洛哌丁胺可导致严重的心脏不良事件。洛哌丁胺可能是导致原

因不明的包括 QT 间期延长、尖端扭转型室性心动过速或其它室性心律失常、晕厥和心跳骤停在内的一系列心脏事件的可能诱因。就药物滥用而言，患者经常同时服用其他药物，以求增加洛哌丁胺的吸收度并透过血脑屏障抑制洛哌丁胺的代谢以增强欣快感。如果发生疑似洛哌丁胺毒性反应，应立即停药并启动必要治疗。如果怀疑摄入了洛哌丁胺，可能需要进行特殊检测来测量血药浓度。对于一些药物治疗无效的尖端扭转型室性心动过速病例，可能需要行电起搏或电复律。应告知服用洛哌丁胺的患者须遵循说明书上的推荐剂量，服用剂量如果超过推荐剂量，无论是有意或是无意的，均可导致异常心律及严重的致死性心脏事件。还应告知患者，洛哌丁胺与常用药物之间的药物相互作用，也会增大诱发严重心脏不良事件的风险。应为鸦片使用障碍患者提供适当治疗。

患者与消费者

应在医务人员指导下或按照 OTC 药物标签服用洛哌丁胺。服用剂量切勿超过处方剂量或标签剂量，否则会诱发严重的心律问题或死亡。如果腹泻时间持续超过了 2 天，应停止服用洛哌丁胺并联系医生。如果服用洛哌丁胺后出现了以下任何一种状况，需立即就医：

- 昏厥
- 心搏加快或心律不规则
- 无反应，即患者叫不醒或患者应答或反应异常

如果不能确定服用洛哌丁胺的准确剂量、服药频率或者服用的某种药物是否会与洛哌丁胺发生相互作用，请咨询药剂师或医护人员。告诉医护人员服用的所有药物，包括 OTC 药物。

可能会与洛派丁胺发生相互作用的药品示例

药品通用名	药品商品名示例
西咪替丁	Tagamet HB
克拉霉素	Biaxin, Prevpac
红霉素	E. E. S., Ery-Tab, Eryc, Eryped, PCE
吉非罗齐	Lopid
伊曲康唑	Onmel, Sporanox
酮康唑	仅有仿制药出售
奎尼丁	Nuedexta
奎宁	Quaaliquin
雷尼替丁	Zantac
利托那韦	Kaletra, Norvir, Technivie, Viekira Pak

注：本列表所含信息并不完整，各种药物的影响程度未知。

（美国 FDA 网站）

美国更新全身用氟喹诺酮类药品的说明书警示其致残风险

2016 年 7 月 26 日，美国食品药品监督管理局（FDA）批准更新全身用氟喹诺酮类（即口服或注射给药）抗菌药物的说明书，警示这些药物与发生肌腱、肌肉、关节、神经和中枢神经系统的致残性永久性副作用相关，这些副作用可同时发生在同一患者身上。FDA 将上述风险更新至说明书的黑框警告中，以警示这些严重安全性问题，同时也更新了说明书的警告、注意事项以及用药指南部分。目前美国上市的氟喹诺酮类药物包括莫西沙星、环丙沙星、吉米沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星。

此次说明书修订之前，氟喹诺酮类抗菌药物的说明书中已有关于肌腱炎、肌腱断裂以及重症肌无力加重的黑框警告，还包括关于外周神经病变和中枢神经系统作用风险的警告。氟喹诺酮类抗菌药物导致的其他严重风险在说明书中均有描述，如心脏、皮肤及超敏反应。继 FDA 于 2013 年经过评估增加了不可逆外周神经病变的警告之后，FDA 又评估了相对健康的患者接受全身用氟喹诺酮类抗菌药物治疗后发生两个或多个系统的致残性永久性副作用的上市后报告。由于急性细菌性鼻窦炎、慢性支气管炎急性加重及非复杂性尿路感染患者使用氟喹诺酮类抗菌药物的严重不良反应风险通常超过患者的获益，FDA 认为上述适应证仅在无其他治疗方案时可使用氟喹诺酮类抗菌药物。对于某些严重细菌性感染，氟喹诺酮类抗菌药物的获益依然大于风险，该类药物仍可继续作为一种治疗选择。

患者使用氟喹诺酮类抗菌药物期间如发生任何严重副作用，请立即联系医务人员。严重副作用的体征和症状包括不常见的关节或肌腱疼痛、肌无力、“针刺样”刺痛感、四肢麻木、意识模糊和幻觉等。医务人员不得为可选择其他治疗方案的急性细菌性鼻窦炎、慢性支气管炎急性恶化以及非复杂性尿路感染患者处方全身用氟喹诺酮类抗菌药物，因其在这些患者中的风险超过了获益。如果患者报告了严重不良反应，必须立即停止氟喹诺酮类抗菌药物的治疗，改用非氟喹诺酮类抗菌药物完成患者疗程。

（FDA 网站）

加拿大评估 α 硫辛酸的低血糖风险

加拿大卫生部对科学文献中发表的有关使用 α 硫辛酸引起低血糖发作的病例报告实施了一次安全性审查。在携带某种遗传变异的个体使用口服 α 硫辛酸产品后，机体自身防御系统开始攻

击胰岛素，称为胰岛素自身免疫综合征（IAS），该综合征可导致携带该特殊遗传变异的个体出现低血糖。

α 硫辛酸是某些天然保健产品中的药物成分，作为抗氧化剂用于保持人体良好的健康状况和 / 或促进葡萄糖的生理性分解。此外，在某些天然保健产品中， α 硫辛酸还作为防腐剂（非药物成分）使用。截止至本次审查时，加拿大卫生部已向超过 800 种含有 α 硫辛酸（也称为硫辛酸）的天然保健产品发放了许可证，作为人体使用的药物成份。

国际上已有数篇关于患有 IAS 的个体因服用含 α 硫辛酸的口服产品引发低血糖发作的病例报告发表，这些低血糖病例在停用 α 硫辛酸后立即好转。在本次审查中，在加拿大本土地区尚未收到因使用 α 硫辛酸引起低血糖发作的报告。科学证据表明有 IAS 遗传易感性的个体在使用口服 α 硫辛酸后有低血糖发作的风险。尽管病例大多来自这些遗传变异情况更常见的亚洲，近来在欧洲也出现了病例报告。

加拿大卫生部安全性审查后得出的结论认为， α 硫辛酸可能引发一种被称为胰岛素自身免疫综合征（IAS）的疾病，该疾病可导致低血糖。此副作用可能比较罕见，且报告的病例发生于携带某种特殊遗传变异的个体中，在停用 α 硫辛酸后可立即好转。

消费者在使用 α 硫辛酸前可能会不了解药品的此类风险，因此加拿大卫生部将更新含 α 硫辛酸产品的说明书相关内容，以告知消费者如果出现了低血糖症状，如出汗、脸色苍白、寒战、头痛、头晕、意识混乱等，应停止使用该产品并咨询医务人员。另外，加拿大卫生部还将在 Health Product InfoWatch 上发表相关文章，以提高人们对该潜在风险的认识。

（加拿大卫生部网站）

英国警示外用咪康唑与华法林的严重相互作用风险

截至 2016 年 4 月 13 日，英国药品和医疗产品管理局（MHRA）已收到 146 份报告咪康唑与华法林之间可能存在药物相互作用的不良反应报告（黄卡）。大多数报告（128 份，88%）与咪康唑口腔凝胶剂型有关。最常报告的事件包括国际标准比率增加（INR，111 份报告）、挫伤（21 份）、血尿（17 份）和鼻衄（8 份）。在 146 例病例中，约一半报告了 INR 增加超过 10，即患者发生出血事件的风险显著升高（长期接受华法林治疗患者的目标 INR 范围通常在 2-3 之间）。3 例病例因出血性事件导致死亡。

咪康唑与华法林之间潜在的药物相互作用已充分确立，其作用机制为咪康唑会抑制参与华法林代谢的主要细胞色素 P450 同工酶（CYP2C9）的活性，导致华法林清除减少，从而使抗凝作用增强。

考虑到接受咪康唑和华法林治疗的患者报告的严重出血事件，MHRA 提醒咪康唑与华法林同时使用时，咪康唑（包括外用凝胶剂型）会增强华法林的抗凝作用，因此应密切监测抗凝效应，必要时减小华法林用量；如果患者在使用含咪康唑的药品（包括非处方药）前正在接受华法林治疗，应告诉医生或药剂师，如果在治疗期间观察到抗凝作用过强的征象如无法解释的突发性青紫、鼻衄或血尿，应立即就医。

MHRA 正在对有关该相互作用的现有数据进行审查，以确定是否需要采取进一步的措施来尽可能降低患者的风险。此次审查完成后，MHRA 将根据需要发布进一步建议。

日本提示含左旋多巴药品的闭角型青光眼风险

2016 年 4 月，日本厚生劳动省（MHLW）和药品医疗器械管理局（PMDA）宣布将对含左旋多巴药品的包装说明书进行更新，以纳入闭角型青光眼的提示信息。

左旋多巴用于治疗与帕金森病/帕金森综合征有关的症状，包括运动不能、肌肉强直、震颤、日常活动受损、面具脸、步态不稳、语言障碍、姿势异常、身体前倾、脂颜、书写困难、精神症状和多涎等。在日本收到了 2 例使用左旋多巴/盐酸苄丝肼复方制剂后发生的闭角型青光眼的病例，上述病例不能排除与使用药品的因果关系。对现有证据和专家意见进行评估后，MHLW/PMDA 认为有必要对含左旋多巴药品的包装说明书进行修订和更新。

（《WHO Pharmaceutical Newsletter》）

加拿大进一步限制可待因在儿童和青少年中的使用

在 2013 年和 2015 年，因含可待因药品与危及生命的呼吸问题的潜在风险相关，加拿大卫生部对含可待因药品实施了安全性审查，当时建议，在年龄为 12 岁以下的儿童中，不再使用含可待因的药品。加拿大卫生部近期实施了新的安全性审查，旨在进一步评估可待因在儿童及青少年患者中存在的严重呼吸问题，以决定在该年龄组中是否需要采取更多措施来管理此风险。

可待因经肝脏转化为吗啡，这两种药品均属于阿片类药物。已知阿片类药物可以减缓呼吸速度，摄入过多阿片类药品可减缓呼吸且足以危及生命。有些患者是超快速代谢者，这意味着他们可以更迅速和完全地将可待因转化为吗啡，在摄入含可待因药品后，他们的血液中更可能含有大于预期量的吗啡，因此会更加危险。在加拿大，含可待因药品用于治疗疼痛及止咳。可待因可单用或与其他药物联用，一些含可待因药品仅可通过处方获得，而其他为非处方药。对于含可待因

的非处方药，消费者在购买前，必须咨询药剂师。含可待因药品的安全性信息提示，如果患者患有导致呼吸困难等疾病，如哮喘、慢性肺病或其他呼吸问题，应禁用含可待因的药品。

在安全性审查进行期间，加拿大卫生部共收到 8 例可能与处方可待因治疗疼痛有关且年龄在 18 岁以下有呼吸问题的加拿大患者病例。这些病例中的 6 例发生在年龄为 12 岁以下的儿童中，其中 3 例死亡。8 例病例中的 4 例发生在手术切除扁桃体或淋巴组织后的儿童中。值得注意的是，与含可待因药品同一时间摄入的其他药物也可能导致患者的呼吸问题。另外发现，在发表的患者年龄为 18 岁以下、使用可待因治疗疼痛的 7 例国际病例中，处方可待因可能与严重呼吸问题相关联。7 例中的 6 例为 12 岁以下儿童，其中 4 例死亡。7 例病例中的 5 例发生在手术切除扁桃体或淋巴组织的儿童中。值得注意的是，这些儿童罹患的其他疾病也可能导致呼吸问题。

自 2013 审查以来，加拿大卫生部尚未收到任何儿童或青少年使用可待因非处方药治疗疼痛或止咳导致严重呼吸问题的病例。在年龄为 12 岁至 18 岁的患者（包括 2013 审查前的患者）的国际病例报告中，因信息不足无法推断可待因导致所报告的副作用。报告中缺乏可待因使用剂量相关的信息，以及是否与在加拿大使用的非处方药的规格相似。自 2013 年审查以来，科学文献中未报告涉及使用非处方规格的可待因的新病例。总体而言，与 2013 年审查发现的情况相比，未发现新证据表明可待因非处方药的使用导致的严重呼吸问题风险有所变化。

一些报告很好地描述了未满 18 岁患者使用可待因处方药治疗扁桃体或淋巴组织切除术后疼痛时导致的危及生命的呼吸问题。因此，加拿大卫生部与生产商合作，更新了产品安全性信息，使可待因处方药在儿童和青少年中不再用于此项治疗。

加拿大卫生部仍然建议，含可待因的药品不在 12 岁以下的儿童中使用。对于存在呼吸疾病的患者，无论年龄大小，均建议应谨慎使用。与加拿大市场中的所有健康产品一样，加拿大卫生部将继续监测可待因的副作用信息，确定和评估其潜在危害。

（加拿大卫生部网站）

加拿大警告抗抑郁药引起的闭角型青光眼风险

加拿大卫生部网站 2016 年 8 月 12 日发布消息称，在获悉美国食品药品监督管理局正在审查抗抑郁药的闭角型青光眼风险后，加拿大卫生部实施了一项安全性评估。本次评估旨在确定加拿大抗抑郁药产品信息中闭角型青光眼的现有风险信息是否准确，以及是否与当前科学证据相符。

闭角型青光眼是一种严重眼部疾病，表现为眼内房水排出受阻引起眼内压骤增，从而导致疼痛及视力模糊。如不及时治疗，闭角型青光眼可导致永久性视力丧失。抗抑郁药是广泛使用的药

物，自 20 世纪 50 年代以来在加拿大上市销售，用于治疗抑郁症、焦虑症、强迫症、失眠和创伤后应激障碍等疾病。自 2009 年以来，加拿大的抗抑郁药处方以每年 5.6% 的平均速率增长，2013 年据估计已开具 4050 万份抗抑郁药处方。加拿大卫生部安全性审查着重于在加拿大上市的下列 23 种抗抑郁药：地昔帕明、丙米嗪、氯米帕明、多塞平、曲米帕明、阿米替林、去甲替林、马普替林、米氮平、苯乙肼、吗氯贝胺、tranylcypromine、氟西汀、西酞普兰、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、艾司西酞普兰、文拉法辛、度洛西汀、去甲文拉法辛、曲唑酮、安非他酮。

在审查期间，从不同来源共检索到 163 例使用抗抑郁药相关的闭角型青光眼的报告，加拿大卫生部通过加拿大警戒计划收到 2 例此类报告。在审查期间，从不同来源共检索到 2226 例使用抗抑郁药相关的瞳孔扩大的报告，加拿大卫生部通过加拿大警戒计划收到 130 例此类报告。众所周知，瞳孔放大是一项危险因素，可导致某些患者（眼内房水通道狭窄患者）发生闭角型青光眼。

审查发现抗抑郁药的使用与闭角型青光眼有关联，且不同抗抑郁药引起闭角型青光眼的风险水平无差异。因此，加拿大卫生部建议在所有抗抑郁药的产品信息中列出闭角型青光眼的潜在风险。加拿大卫生部与抗抑郁药产品生产商合作，更新了加拿大产品信息，纳入与抗抑郁药使用相关的闭角型青光眼的风险警告。

（加拿大卫生部网站）

学习园地

一表读懂:12 类降糖药 8 大知识点

——摘自：丁香园 作者：药学服务者

糖尿病是临床常用的药物，目前常用的糖尿病种类除了我国 2 型糖尿病防治指南推荐的八大类之外，AACE/ACE 2 型糖尿病综合管理方案将降糖药种类增加至十二种，为大家更好的掌握各类降糖药的特点以及不同降糖药在临床使用中的区别，现简单总结如下：

种类	双胍类	SGLT-2 抑制剂	GLP-1 受体激动剂	α -糖苷酶抑制剂
代表药物	二甲双胍	达格列净	利拉鲁肽	阿卡波糖
作用机制	减少肝葡萄糖的输出；改善外周胰岛素抵抗	抑制 SGLT-2 减少葡萄糖的重吸收并降低肾糖阈，增加尿糖排泄	促进胰岛素分泌，减少胰高血糖素分泌；延缓胃排空，抑制食欲	延缓碳水化合物在肠道内消化吸收
药动学	原型有肾脏排泄	UGT1A9 代谢；主要经肾脏排泄	少量经肾、胆汁排泄	原型及降解产物自尿排出
常见不良反应	胃肠道反应	泌尿系感染	胃肠道反应	胃肠道反应
使用范围	2 型糖尿病	2 型糖尿病	2 型糖尿病	2 型糖尿病；糖耐量减低者
国内指南	一线首选		三线	一线备选
国外指南	单药治疗 优先推荐	单药治疗	单药治疗	单药治疗

种类	DPP-4	格列奈类	磺脲类	噻唑烷二酮类
代表药物	西格列汀	瑞格列奈	格列喹酮	吡格列酮
作用机制	促进胰岛素分泌，减少胰高血糖素分泌	刺激胰岛素分泌	刺激胰岛素分泌	改善胰岛素抵抗
药动学	主要以原型从尿中排泄	主要通过 CYP2C8 代谢，胆汁排泄为主	主要胆汁排泄	主要以原形或代谢产物胆汁排泄
常见不良反应	胃肠道反应	胃肠道反应、低血糖	胃肠道反应、低血糖	体重增加、骨质疏松
使用范围	2 型糖尿病	2 型糖尿病	2 型糖尿病	2 型糖尿病
国内指南		二线	一线备选	一线备选
二线国外指南	单药治疗	单药治疗	单药治疗	单药治疗

种类	胰岛素类	人胰淀素类似物	多巴胺受体激动剂	胆酸螯合剂
代表药物	胰岛素	普兰林肽	溴隐亭速释制剂	考来维纶
作用机制	补充胰岛素	抑制胰高血糖素的分泌，延迟胃排空，调节食欲	增加胰岛素敏感性和对葡萄糖的利用	作用胃肠道以降低葡萄糖的吸收
药动学	肝肾代谢，尿排出	肾脏代谢	主要经肝脏道谢，胆汁排泄	不经人体吸收
常见不良反应	低血糖、体重增加	胃肠道反应、低血糖	恶心、呕吐、头痛	头痛、无力
使用范围	1 型和 2 型糖尿病	FDA 批准 1 型和 2 型糖尿病胰岛素疗法辅助治疗	FDA 批准 2 型糖尿病	降糖辅助治疗
国内指南	三线或强化治疗			
国外指南	二联疗法	二联疗法	二联疗法	二联疗法

小结

从我国 2 型糖尿病防治指南及 AACE/ACE 2 型糖尿病综合管理方案两大指南的推荐中可以看出，其均将二甲双胍作为一线首选用药， α -糖苷酶抑制剂、磺脲类、格列奈类为二甲双胍之后推荐的次选用药。其中 SGLT-2 抑制剂、人胰淀素类似物、多巴胺受体激动剂及胆酸螯合剂对应的降糖药物未在中国糖尿病指南中有所体现，而在 AACE/ACE 糖尿病指南中均将其作为二联疗法中的选择药物之一。

参考文献：

1. Garber AJ, et al. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary[J].
2. 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014.

长效 中效 短效：一句口诀搞定糖皮质激素

——摘自：丁香园 作者：天边一棵草、菜菜

糖皮质激素（GC）的作用广泛而复杂，且随剂量在生理情况下所分泌的糖皮质激素主要影响正常物质代谢。糖皮质激素的分类依据主要是根据它们在体内作用时间的长短来划分：短效约为 8~12h，中效约为 18~36h，长效为 36~54h。而各类的代表药物，笔者为大家总结了一句口诀来帮助记忆：

可的、泼尼、长米松，中效冲击甲强龙。

短效糖皮质激素：大部分与「可的」有关，如可的松、氢化可的松。

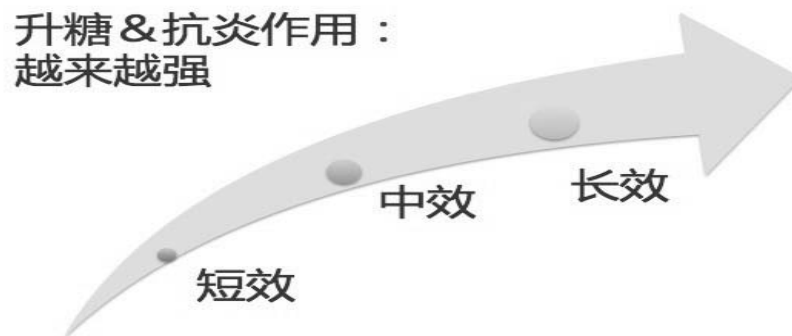
中效糖皮质激素：多带「泼尼」二字，如泼尼松、泼尼松龙、甲基泼尼松等。而中效常用药物甲强龙是唯一可应用于冲击疗法的药物，对此后文还会介绍。

长效糖皮质激素：所谓「长米松」，其实就是长效药物多含「米松」的名称，如地塞米松、倍他米松。

但三者的区别不仅仅只限于作用时间，主要还在以下几方面存在差异：

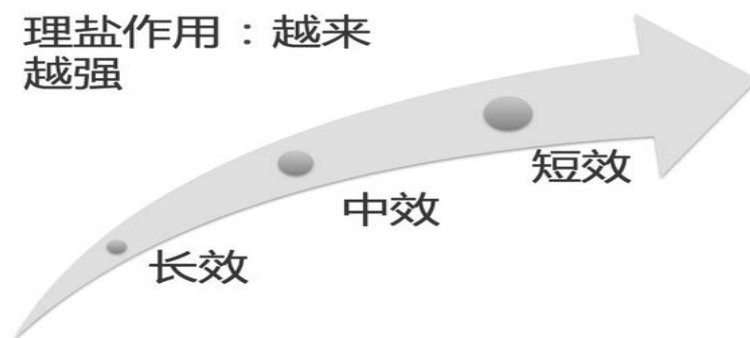
1. 生物效能不同

升糖作用：糖皮质激素能促进糖原异生；减慢葡萄糖分解并减少机体组织对葡萄糖的利用，以此增加肝糖原、肌糖原含量并升高血糖。但需要注意作为机体调节糖代谢的重要激素之一，其应用过多时可能出现类固醇性糖尿病。



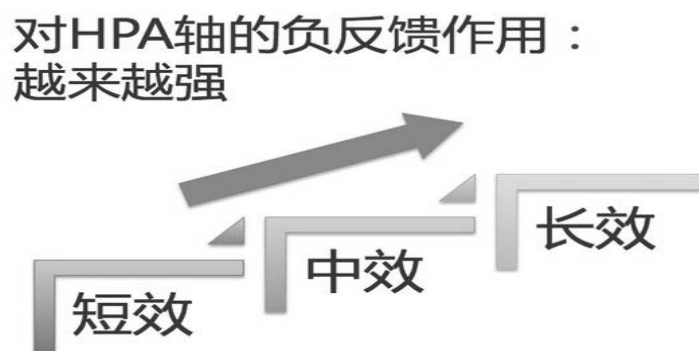
抗炎作用：糖皮质激素有快速、强大而非特异性的抗炎作用。对各种炎症均有效。对于升糖和抗炎作用，长效糖皮质激素的相对效能最强，中效次之，而短效最弱。但须注意，糖皮质激素感染治疗、减轻症状的同时，也降低了机体的防御功能。因此必须同时应用足量有效的抗菌药物，以防炎症扩散和原有病情恶化。

2. 对水电解质代谢作用



糖皮质激素也有较弱的盐皮质激素的作用：潴钠排钾，并通过增加肾小球滤过率和拮抗抗利尿素而利尿。从长效到短效，三者的盐皮质激素活性越来越强：短效最强，中效次之，长效最弱。

3. 对 HPA 轴的负反馈作用



对下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴（HPA 轴）的负反馈影响：短效 GC<中效 GC<长效 GC。

4. 免疫抑制方面

长效与中效均有较强的免疫抑制作用，临床上免疫移植治疗中效激素更常用，因其半衰期短些。

5. 穿透血脑屏障的能力

从强到弱：依次是甲强龙(中效)、地塞米松（长效）、氢化可的松（短效）。

6. 其他

长效激素副作用较多，而中效激素最少

短效糖皮质激素

代表性药物：可的松、氢化可的松

临床应用特点：

短效糖皮质激素的优点在于其对 HPA 轴的危害较轻，作用状态与生理状态较为接近。故在临床上一般用作替代治疗，如在慢性肾上腺皮质功能减退或肾上腺次全切除术后进行替代治疗。

而缺点在于其抗炎作用较弱，药物的作用时间也较短。且由于盐皮质激素活性相对较强，也不宜应用于长期治疗而多为短期激素替代治疗，因可能导致患者出现水肿（钠水潴留）、低钾等风险。

需要注意的是，可的松需要经、肝脏代谢转化为氢化可的松才会发挥生理作用，故肝功能欠佳的患者应直接选用氢化可的松。

用量

氢化可的松 20~30mg/d，每天两次，在早晨的时候给药剂量应最大，可达全日量的 2/3，下午再给 1/3。这是由于人皮质醇分泌是以早上 6 点到 9 点这段时间分泌最高，随后逐渐下降，到午夜最低。

小贴士

一般来说口服药物选择氢化可的松，而静脉应用选择琥珀酸氢化可的松。这两者几乎是一样的，起作用的都是氢化可的松。不同的是由于氢化可的松的水溶性差，100mg 氢化可的松需要用 500ml 生理盐水或糖水稀释。而琥珀酸氢化可的松粉针因为在结构中引入了琥珀酸盐，增加了氢化可的松的水溶性，可以直接用生理盐水或糖水稀释。且不含酒精，安全性更好；由于没有规定稀释浓度，还可以大剂量使用。

中效糖皮质激素

代表药物：泼尼松、泼尼松龙、强的松（醋酸泼尼松龙）、甲强龙（甲泼尼龙琥珀酸钠）

药物特点：

中效糖皮质激素，其升糖、抗炎作用都不是最优，但是副作用也较小，对 HPA 轴的负反馈作用，对水电解质的影响都还在可接受的范围内。所以，作为药物的抗炎作用，与影响自身的肾上腺皮质功能之间的一个折中点，中效糖皮质激素是三者中唯一可以长期应用的激素，长期服用安全性高。临床上多用于过敏性与自身免疫性炎症性疾病的长期治疗：如系统性红斑狼疮，重症多肌炎，严重的支气管哮喘，皮炎，血管炎等过敏性疾病，急性白血病，恶性淋巴瘤。

而甲强龙，更是中效激素中的「战斗机」，是唯一可用于冲击疗法的药物。

小贴士

你知道吗？**甲强龙是唯一可用于冲击疗法的药物**。这是因为它与激素受体的结合率显著高于其它糖皮质激素药物，约是泼尼松的 23 倍，起效时间很快。因此可以迅速抑制酶的活性，并使激素特异性受体达到饱和。且甲强龙对于 HPA 轴抑制作用弱，水溶性强易于达到血浆高浓度，故可大剂量冲击，快速控制症状。

长效糖皮质激素

代表药物：地塞米松、倍他米松。

临床应用特点：

长效糖皮质激素的优点在于其抗炎更强（氢化可的松的 25 倍），对水盐代谢影响更弱（几乎是无），作用时间更长（氢化可的松的 3~6 倍）。缺点在于其对 HPA 轴的抑制作用较强，故不宜长期用药，容易影响本身的肾上腺皮质功能。多用于库欣综合征的诊断——地塞米松抑制试验，以及短期治疗或应用其他糖皮质激素制剂效果不佳或无效的患者。

需要注意的是，较大剂量下，易引起糖尿病、骨质疏松、消化道溃疡和类库欣综合征症状，而且会使并发感染的风险增加。

抗甲状腺药致肝损害 5 大知识点总结

——摘自：丁香园 作者：药学服务者

甲亢是指甲状腺腺体本身功能亢进，合成和分泌甲状腺激素增多。主要包括 Grave、桥本等类型，主要临床表现为高代谢症状、如烦躁、失眠、乏力多汗等，严重者可出现甲亢危象、昏迷甚至危及生命。临床上甲亢合并肝功能损害较为常见，甲亢合并肝损害有哪几种类型？抗甲状腺药物所致的肝损害如何应对？

甲亢合并肝损害有哪些？

1. 甲亢本身所致肝损害：甲状腺激素肝毒性，高代谢导致肝脏缺氧及营养不良；
2. 甲亢合并自身免疫性肝病：自身免疫反应介导所致；
3. 甲亢合并病毒性肝炎：甲亢合并慢性丙型肝炎等；
4. 抗甲状腺药物致肝损害：主要为甲巯咪唑（MMI）、丙硫氧嘧啶（PTU）所致的肝损害；

抗甲状腺药物致肝损害的对比

药物	MMI	PTU
肝损害类型	肝内淤积	肝细胞坏死
主要表现	胆红素升高	AST/ALT 升高
剂量	依赖	不依赖
发生率	相对低	高于 MMI
发生时间	一般发生在用药 2-3 个月，可在任意时间发生	
处理方式	转氨酶达正常上限 3 倍且复查后无改善需停药	

MMI 和 PTU 有无交叉发生肝脏毒性？

1. MMI 和 PTU 有较高的交叉过敏性，当患者服用一种抗甲状腺药物出现粒细胞缺乏、剥脱性皮炎等严重药物不良反应时，须立即停药，禁止换用另一种抗甲状腺药物。

2. 目前有关 MMI 和 PTU 二者交叉发生肝脏毒性的报道不详，故当应用其中一种药物发生肝脏损害时，可选择另一种药物进行尝试，但需要严密监测。

使用抗甲状腺药物如何避免肝损害？

1. 在抗甲状腺药物治疗前检测肝功能。一方面便于判断患者的上述异常究竟是甲亢本身造成的还是抗甲状腺药物引起的。另一方面如果转氨酶或血清胆红素轻度升高，建议在抗甲状腺药物治疗的同时保肝治疗；如果 ALT 或血清胆红素明显升高，建议临时停用药物，先行保肝治疗；

2. 用药期间密切观察血常规及肝功能。如出现肝损害，应立即停药，对症保肝治疗，甲亢可以采用 ^{131}I 治疗。

抗甲状腺药物所致肝损害如何治疗？

1. 停抗甲状腺药，适当休息，合理饮食，保持良好生活方式；
2. 根据肝损害类型，合理选择保肝药。如为胆汁淤积型肝炎，可给予利胆保肝类药物（熊去氧胆酸、腺苷蛋氨酸）治疗。如为肝细胞损伤型肝炎，解毒保肝类（谷胱甘肽、葡醛内酯）、抗炎保肝类（甘草酸二胺、异甘草酸镁）等均可使用。

妊娠期如何使用抗甲状腺药物？

1. MMI 有一定的致畸性，但肝毒性相对较小；PTU 不易通过胎盘和进入乳汁，致胎儿畸型的风险较低，但引起严重肝损害；
2. 考虑到抗甲状腺药物所致肝损害的不良反应，妊娠前三月首选 PTU 治疗，妊娠中后期使用 MMI 治疗。

主要参考资料：

1. 甲状腺疾病诊治指南
2. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南
3. 药物性肝损伤诊治指南

你知道吗？这些药物只能用糖配

——摘自：丁香园 作者：溜溜

当拿到一种药物我们常常纠结该用盐水配？还是葡萄糖配？下面就给大家介绍几种药物只能用葡萄糖配伍，还有哪些万万不能用葡萄糖配伍。

只能用葡萄糖配伍的药物

去甲肾上腺素

去甲肾上腺素静滴时不能使用生理盐水作为溶媒，是因为去甲肾上腺素分子结构中具有儿茶酚结构，性质不稳定，接触空气或受日光照射，极易被氧化变质，生成红色的去甲肾上腺素红，碱性条件下加速氧化，中性及酸性条件下，也易发生氧化，但相对碱性下较稳定，微酸性时稳定性最好，因此临床上去甲肾上腺素宜选用偏酸性的 5%葡萄糖注射液或葡萄糖氯化钠注射液配伍后静滴。去甲肾上腺素加适量冷生理盐水可用于止血主要是用其收缩粘膜血管的作用，但可能促进局部粘膜坏死，应慎用。

胺碘酮

盐酸胺碘酮是碘化苯并呋喃衍生物，属 III 类抗心律失常药物。盐酸胺碘酮的 pH2.5-4.0，而 0.9%生理盐水的 pH4.5-7.0，5%葡萄糖 pH3.2-6.5，盐酸胺碘酮具有苯并呋喃基团，在溶液中随 pH 变化呋喃环可能发生开环，且胺碘酮结构中还有碘，随 pH 的变化容易发生氧化还原反应。因此临床上建议胺碘酮与 5%的葡萄糖注射液配伍使用。

多烯磷脂酰胆碱

多烯磷脂酰胆碱的化学结构上与内源性的磷脂一致，在有电解质的溶液中，会破坏多烯磷脂酰胆碱的结构，降低多烯磷脂酰胆碱在溶液中的溶解度，会有沉淀析出。所以静脉滴注时，严禁用电解质溶液（生理氯化钠溶液，林格液等）稀释；若要配制静脉输液，只能用不含电解质的葡萄糖溶液稀释（如 5% 或 10% 葡萄糖溶液）。

奥沙利铂

奥沙利铂是继顺铂、卡铂之后第三代铂类化合物，其化学式呈反式构象，奥沙利铂的左旋异构体是没有活性的。而奥沙利铂在生理盐水以及碱性溶液中，其会部分转化为顺铂和左旋异构体，药物活性降低，影响药物的疗效。因此，奥沙利铂与生理盐水存在配伍禁忌，临床多将奥沙利铂溶于 5% 葡萄糖溶液 250ml 至 500ml 中（以便达到 0.2mg/ml 以上的浓度），持续静脉滴注 2-6 小时。

两性霉素 B 脂质体

两性霉素 B 脂质体在大量电解质的输液中如生理盐水，容易发生可逆的聚集现象即絮凝，以致粒子凝聚而产生沉淀，即发生物理变化。破坏两性霉素 B 脂质体的结构，因此其不能与生理盐水配伍，临床上多用 5% 葡萄糖注射液溶解后于 6 小时内静脉滴注，且滴注速度宜缓慢（滴速不得超过每分钟 30 滴）；滴注浓度不宜大于 0.15mg/ml。

不宜用糖配伍的药物

这些药物用 5% 葡萄糖液配伍后可能出现药品疗效、稳定性降低等情况。

呋塞米

呋塞米注射液为碱性较高的钠盐注射液，即呋塞米加氢氧化钠与氯化钠制成的灭菌水溶液。呋塞米注射液与葡萄糖注射液配伍，混合后的液体中氢氧化钠和盐酸起中和反应，pH 值改变，呋塞米析出，析出结晶，导致溶液出现混浊。临床常用呋塞米注射液与氯化钠注射液配伍，pH 值改变不大，不影响呋塞米的稳定性。因此呋塞米注射液严禁与葡萄糖注射液配伍，推荐使用氯化钠注射液配伍。

青霉素钠

青霉素钠的最适 pH 为 6-6.5，10% 葡萄糖注射液 pH 为 3.2-5.5，5% 葡萄糖注射液的 pH 为 3.2-6.5。青霉素类在结构中均含有内酰胺环，而该环在酸性或碱性环境下均易分解，导致药物失效。故 5%GS 和 10%GS 不宜作青霉素 G 的溶媒，多采用氯化钠注射液（pH4.5-7.0）作为溶媒。

阿莫西林/克拉维酸钾

注射用阿莫西林钠/克拉维酸钾以钠、钾盐的形式组成，在含有葡萄糖、葡聚糖或酸性碳酸盐的溶液中不稳定，在 pH6.5 以下的溶液中可能出现沉淀，在氯化钠中性溶液中（pH 值 4.5-7.0）易溶且较稳定。应严格按照法定说明书中规定的溶于 50-100ml 的氯化钠注射液内，且要现配现用，否则易发生变色现象而引起药物疗效的降低及由此产生药物不良反应发生的危险。

肝素钠

肝素钠的 pH 为 8.5，而 0.9%生理盐水 pH4.5-7.0，5%葡萄糖注射液的 pH3.2-6.5，10%葡萄糖注射液的 pH 为 3.2-6.5。肝素钠在酸性条件（pH<6）的溶液中很快失活。因此肝素钠严禁使用葡萄糖配伍给药，临床上静脉注射时首次 5000-10000 单位，之后或按体重每 4 小时 100 单位/kg，用氯化钠注射液稀释后应用；静脉滴注时每日 20000-40000 单位，加至氯化钠注射液 1000ml 中持续滴注。滴注前可先静脉注射 5000 单位作为初始剂量。

磺胺嘧啶钠

磺胺嘧啶钠注射液为磺胺嘧啶加氢氧化钠的灭菌水溶液，其 pH 为 9.5-11.0，若加入葡萄糖注射液（pH3.2-6.5）中滴注，前者为碱性，后者为弱酸性，两者混合后，易析出磺胺结晶，进入血液可造成栓塞。因此，磺胺嘧啶钠严禁与葡萄糖配伍使用。常用无菌注射用水或生理盐水稀释成 5%的溶液，缓慢静脉注射，静脉滴注浓度≤1%。

丝裂霉素

注射用丝裂霉素溶液状态易受 pH 影响，随 pH 下降稳定性也下降，因此尽量避免使用 pH 低的注射液配伍，临床上常每次 6-8mg，以氯化钠注射液溶解后静脉注射，每周一次。

主任提问：对磺胺类过敏的患者 为什么不能用速尿？

——摘自：丁香园 作者：颖子

你在临床有没有遇到过这样的情况，患者明明没有相关药物的过敏史，但是却出现了过敏反应。这时候，掉过头去再询问病史，发现患者对其他药物有过过敏，但是明明也不是一种药物呀？这是怎么回事呢？

其实，这种「诡异」的现象有时可以用交叉过敏来解释。

何为交叉过敏？

交叉过敏就是指对具有相似化学结构的药物，产生交叉或不完全交叉过敏反应。简单的说就是指患者对某一种药物发生了过敏反应。以后使用的另一种药物。虽然与过敏的药物不同，但是在化学结构上与之相似，同样也会发生药物过敏反应。但是这种情况，往往让我们忽略。

为什么会出现交叉过敏呢？

是由于药物进入人体后可能会成为抗原，机体受抗原物质刺激后，产生了抗体。具有交叉过敏的药物因与其结构相似，进入体内后，会产生同样的抗原簇，发生抗原抗体结合反应，也就是过敏了。提到交叉过敏，我们最先想到的就是青霉素类和头孢类的「恩恩怨怨」（严格意义上来说还是属于同一类药物）。

其实，是否发生交叉反应，取决于是否有相同或相似的侧链，比如酰胺侧链。因此，对青霉

素有过敏史的患者慎用头孢菌素类药物。除了青霉素和头孢这俩「冤家」，还有一些药物有可能发生交叉过敏反应，往往会让我们忽略。

案例一

患者男，86 岁，因痛风发作入院治疗，询问过敏史，患者有磺胺类药物过敏史。给予塞来昔布胶囊等药物治疗，患者第二天出现过敏反应。

分析：塞来昔布是昔布类非甾体类抗炎药，与其他非甾体抗炎药一样可有效缓解急性痛风症状。但塞来昔布含有与磺胺药相似的基团，含有苯磺酰胺基中的氨基，因此会与磺胺类药物产生相似的抗原簇。对磺胺类药物过敏的，有可能对塞来昔布过敏，具有交叉过敏。所以，对磺胺类药物过敏的患者应禁用塞来昔布。

案例二

患者女，42 岁，因左侧股骨颈骨折入院治疗，次日于全身麻醉下行「左股骨头置换术」。术后第一天伤口出现红肿症状，即手术感染，给予万古霉素滴注。后出现过敏症状，排除因滴速过快引起的「红人综合征」，询问病人有氨基糖苷类过敏史。

分析：万古霉素属于糖肽类抗生素。有研究显示，其与氨基糖苷类抗生素有同一个糖苷，有相似结构。所以存在交叉过敏的可能。而其说明书中也明确指出，对氨基糖苷类抗生素有过敏史的患者原则上不予万古霉素。

案例三

患者男，67 岁，因慢性肾衰，四肢水肿，入院治疗，既往有磺胺类药物过敏史，给予呋塞米利尿剂等药物治疗，治疗第二天出现过敏反应。

分析：从结构上发现，呋塞米与磺胺类药物有相同的结构部分——氨磺酰邻氨基苯甲酸衍生物，可能发生交叉过敏。因此对磺胺药过敏者对呋塞米也有可能过敏。除了呋塞米，还有氢氯噻嗪、引哚帕胺、布美他尼等利尿剂均含有氨苯磺酰的衍生物，可能与磺胺药可能发生交叉过敏。因此对于磺胺类过敏的患者，应禁用上述利尿药。

案例四

患者女，38 岁，因尿路感染入院治疗，给予氨曲南等药物治疗，治疗后出现过敏症状，经询问患者对青霉素类和头孢类有过敏史。

分析：氨曲南也属 β -内酰胺类抗生素，因与青霉素类和头孢类同属 β -内酰胺类抗生素，结构类似，因此有交叉过敏。不仅是青霉素，有研究发现，头孢他啶和氨曲南具有相同的侧链，因此交叉过敏几率也很高。

案例五

患者男，67 岁，有糖尿病病史，长期服用二甲双胍，因血糖控制不佳，入院治疗。改口服格

列齐特，后出现轻微过敏反应，经询问有磺胺类药物过敏史。

分析：格列齐特为第二代磺酰脲类抗糖尿病药，而磺酰脲类药物与磺胺类药物有相同的基团——对氨基苯磺酰胺基。所以容易与磺胺类发生药物交叉过敏反应。

案例六

患者女，48 岁，糖尿病，先后给予二甲双胍、格列本脲等降糖药物治疗。血糖控制不佳，遂改为精蛋白锌重组人胰岛素混合液治疗。10d 后出现注射部位皮肤发红，散在多个红色皮疹，同时伴有瘙痒不适，后改用门冬胰岛素 30 治疗，仍有上述表现，经询问有鱼精蛋白过敏史。

分析：国外研究报道重组人胰岛素过敏反应的发生率不足 1%，对胰岛素类似物过敏者也较少见。但是也有报道对胰岛素过敏的案例。引起胰岛素过敏的原因主要是由于胰岛素制剂中包含的杂质、某些添加成分（如锌、鱼精蛋白）及胰岛素分子本身。因此对鱼精蛋白过敏的患者，对胰岛素也有可能发生过敏反应，存在交叉过敏反应。

说了这么多药物的交叉过敏，生活中我们也会碰到交叉过敏的案例：比如对芒果过敏的人，万万想不到对油漆也会过敏！

这是因为芒果属于漆树科，与其他的漆树科植物属「亲戚」，含有单羟基苯或二羟基苯成分，和普通油漆中所含的成分类似。存在交叉过敏的药物，需要我们谨记，一旦发生过敏，后果是惨痛的。只有牢记这些交叉过敏的药物，仔细询问过敏史，会避免发生这些不必要的「伤害」。

雾化吸入疗法在呼吸疾病中应用 3 大注意事项

——摘自：丁香园 作者：羟考酮

本文整理自《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》。

雾化吸入疗法是治疗呼吸系统相关疾病较为理想的常用给药方法，适应人群广泛（包括婴幼儿、重症患者等）。雾化吸入相关药物在呼吸疾病中的规范应用和相关雾化装置的规范使用，将有效改善临床疗效。临床医务人员应充分认识到规范的雾化吸入治疗给患者带来的益处，不断优化临床方案，为呼吸疾病防治探索临床新路径。

关于非雾化剂型雾化吸入的使用原则

在临床用药过程中，将非雾化制剂当作雾化制剂使用，即「超说明书用药」，也就是药品使用的适应证、剂量、患者群体和给药途径等不在药监部门批准的说明书范围之内，属于「药品说明书之外的用法」。专家共识对于非雾化制剂使用原则遵循「超说明书用药」原则，对部分临床常见不规范使用作以下警示说明。

1. 传统的雾化用药适合雾化吗？

地塞米松、庆大霉素、 α -糜蛋白酶联合雾化，通常称为「呼三联」。目前仍有部分医院使用，因该三类药物均无雾化剂型，须予以重视和规范。

(1) 地塞米松：不适合雾化。该药进入体内后，需经肝脏转化后在全身起作用，不良反应大；脂溶性低、水溶性高，与气道黏膜组织结合较少，肺内沉积率低，与糖皮质激素受体受体的亲和力低，在气道内滞留时间也短，疗效相对也较差。

(2) 庆大霉素：不适合雾化。因气道药物浓度过低，达不到抗感染的目的，细菌长期处于亚抑菌状态，产生耐药，同时可刺激气道上皮，加重上皮炎症反应。

(3) α -糜蛋白酶：不适合雾化。有报道该药对肺组织有损伤，吸入气道内可致炎症加重并诱发哮喘；该药对视网膜毒性较强，雾化时接触眼睛容易造成损伤；遇血液迅速失活，不能用于咽部、肺部手术患者。

2. 以静脉制剂替代雾化制剂使用可行吗？

如氨溴索，国内尚无雾化剂型。非雾化制剂的药物无法达到雾化颗粒要求，无法通过呼吸道清除，可能在肺部沉积，从而增加肺部感染的发生率；静脉制剂中含有防腐剂，如酚、亚硝酸盐等吸入后可诱发哮喘发作，故不推荐雾化使用。

3. 中成药是否适合雾化吸入？

无雾化剂型，无证据，无配伍相关数据，不推荐雾化使用。

雾化吸入疗法影响因素

1. 不同雾化器影响因素比较

(1) 喷射雾化器：其产生的气溶胶颗粒的直径和释雾量取决于压缩气体的压力和流量，也取决于不同品牌型号雾化器的内部阻力等结构性参数。压缩气体的压力及流量均与释雾量呈正比，与气溶胶颗粒直径呈反比。气压越高、流量越大，喷射雾化器产生的气溶胶颗粒直径就越小，释雾量就越大。

提醒：压缩泵产生的压缩空气常需交流电源，在户外或电源不稳定地区的应用受到限制。但压缩泵输出的气体压力和流量一般比较恒定，治疗效果的同质化和可比性更好，易于进行质量控制和雾化吸入临床效果的比较。高压氧瓶存储的高压氧通过减压阀输，无需电源等条件限制，使用方便；但当气压低于减压阀限压标准后，释雾量变小，继而影响到雾化吸入的效果。

(2) 超声雾化器：其释出颗粒直径大小与超声频率呈负相关，频率越高颗粒越小。释雾量则与超声波振幅（功率）呈正相关。强度越大，释雾量越大。一些超声雾化器可通过调节功率而改变雾化量，以满足临床需求。一般而言，超声雾化器的释雾量高于喷射雾化器，故常用于需大释雾量（如雾化吸入激发）的诊疗工作中。

提醒：不同液体的物理特性（如水溶性和脂溶性）不同，对于这些液体的混合物（如糖皮质激素

与水的混悬液)的雾化释出比例和效果也不一样,因此超声雾化时可能导致溶液的浓缩。由于超声的剧烈振荡可使雾化容器内的液体加温,这对某些药物如含蛋白质或肽类化合物的稳定性可能不利。

(3) 振动筛孔雾化器:产生的颗粒大小取决于筛孔的直径。该装置减少了超声振动液体产热的影响,对吸入药物的影响较少,是目前雾化效率最高的雾化器。

比较:与超声雾化器以及喷射雾化器不同,振动筛孔雾化器的储药罐可位于呼吸管路的上方,与之相对隔绝,因此降低了雾化装置被管路污染的可能性,并且可以在雾化过程中随时增加药物剂量。

2. 影响雾化器雾化效能的主要因素

(1) 有效雾化颗粒的直径:指有治疗价值即能沉积于气道和肺部的雾化颗粒直径,以 3.0~5.0 μm 为佳,应在 0.5~10.0 μm 。

(2) 单位时间的释雾量:指单位时间离开雾化器开口端能被吸入的气溶胶量。释雾量大则在相同时间内被吸入的量,药物剂量也增大,能更有效地发挥治疗效用。

提醒:应注意药物短时间内进入体内增多带来的不良反应也可能增大,需要综合评估。此外,如果短时间内大量液体经雾化吸入到体内,也有可能引起肺积液过多(肺水肿),或气道内附着的干稠分泌物经短时间稀释后体积膨胀,导致急性气道堵塞。

3. 影响雾化吸入治疗的其他非药物因素

(1) 基础疾病状态:患者的呼吸系统特征可影响气溶胶在呼吸道的输送,如气管黏膜的炎症、肿胀、痉挛,分泌物的滞留等病变导致气道阻力增加时,吸入的气溶胶在呼吸系统的分布不均一,狭窄部位药物浓度可能会增加,阻塞部位远端的药物沉积减少,从而使临床疗效下降。

提醒:雾化治疗前,应尽量清除痰液和肺不张等因素,以利于气溶胶在下呼吸道和肺内沉积。

(2) 呼吸形式:影响气溶胶沉积的呼吸形式,包括呼吸频率、气流形式、吸气流量、吸气容积、吸呼时间比和吸气保持。慢而深的呼吸有利于气溶胶微粒在下呼吸道和肺泡沉积。呼吸频率快且吸气容积小时,肺内沉积较少。吸气流量过快,局部易产生湍流,促使气溶胶互相撞击沉积于大气道,导致肺内沉积量明显下降。当吸气容量恒定时,随潮气量的增加、吸气时间延长,深而慢的呼吸更有利于气溶胶的沉积。

(3) 认知和配合能力:无论使用何种雾化器,只要患者正确使用装置,则所达到的临床效果相似。患者的认知和配合能力也决定了是否能有效地运用雾化器。

雾化吸入疗法注意事项

1. 雾化吸入过程中的注意事项

雾化吸入过程中部分患者可出现不良反应,包括恶心、口干、胸闷、气促、心悸、呼吸困难、血氧饱和度下降及雾化器咬口的摩擦对口角等皮肤黏膜的损伤等。这些不良反应中,部分可能与呼吸过度通气等有关,部分可能与药物的直接作用有关,需甄别对待。

注意事项:

- (1) 教会患者正确的吸入方法，应作深吸气，使药液充分达到支气管和肺内。
- (2) 吸入前要清洁口腔，清除口腔内分泌物及食物残渣。吸入后应漱口，防止药物在咽部聚积。
- (3) 吸药前不能抹油性面膏；用面罩者应洗脸；避免药物进入眼睛。
- (4) 吸入治疗时患者取舒适体位，雾化后痰液稀释刺激患者咳嗽，应及时翻身拍背，协助排痰，保持呼吸道通畅。

(6) 对自身免疫功能减退的患者雾化吸入时，应重视诱发口腔霉菌感染问题。心肾功能不全及年老体弱者，要注意防止湿化或雾化量大造成肺水肿。

(7) 采用氧气为气源可因吸入的是氧气而导致吸入氧分压迅速提高，这对于部分哮喘患者因雾化吸入 β_2 受体激动剂后通气/灌注 (V/Q) 比值改变而出现动脉血氧分压的下降可有预防作用。但另一方面，对于一些易出现 CO_2 潴留的患者（如慢阻肺伴呼吸衰竭）可自主呼吸抑制和加重 CO_2 潴留，因这些患者呼吸兴奋主要依赖于低氧刺激，而缺氧的改善使低氧刺激减弱，需引起警惕。

(8) 超声雾化方法不应用于含蛋白质或肽类药物的雾化治疗，也不应用于混悬液（如脂溶性糖皮质激素）的雾化治疗。

2. 气溶胶相关注意事项

雾化器输出气溶胶，其相关不良反应主要包括感染、气道高反应等。气溶胶通常是冷的、高浓度的，易诱发患者出现气道高反应，特别是有肺部疾病史的患者；气溶胶相关的感染包括雾化器和吸入药物的污染以及病原菌在患者间的传播。

注意事项:

- (1) 专人专用。储存药液的雾化器及呼吸管道、雾化面罩等应该每位患者一个（套），应及时消毒。
- (2) 单一剂量给药。尽量使用单一剂量药物，多剂量药物开瓶后的储存及使用均存在的污染风险。
- (3) 注意手卫生。进行雾化治疗时，操作者需在治疗前后洗手，减少患者间病原菌的传播。
- (4) 病情观察。治疗过程中需密切观察患者，防止气道痉挛的发生。
- (5) 连接过滤器。机械通气的患者进行雾化治疗时，建议雾化治疗时在呼吸机的吸气端连接过滤器。

(6) 注意环境污染。在雾化吸入的呼气端开口放置雾化过滤器，有助于保护空气环境，避免受药物等污染。

参考文献:

1. 雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识.《中华医学杂志》2016 年第 34 期.