



北京市海淀医院
(北京大学第三医院海淀院区)
Drug Information of Peking Haidian Hospital

药讯



2017年第5期

主办单位 北京市海淀医院药事管理与药物治疗学委员会
北京市海淀医院药剂科

目 录

药学文摘	- 1 -
口服抗凝药物临床治疗研究进展	- 1 -
不良反应	- 8 -
2017 年我院第三季度药物不良反应总结	- 8 -
1265 例舒血宁不良反应回顾性分析	- 10 -
药物警戒	- 16 -
美国警告坎格列净腿部和足部截肢风险	- 16 -
美国发布含钆造影剂脑部沉积事件的评估结果	- 17 -
加拿大警示 DPP-4 抑制剂类药品的关节疼痛风险	- 18 -
澳大利亚警示睾酮动脉 / 静脉血栓栓塞风险增高	- 19 -
药事管理	- 20 -
总局关于修订维生素 K1 注射液说明书的公告（2017 年第 115 号）	- 20 -
总局关于修订注射用硫酸普拉睾酮钠说明书的公告（2017 年第 116 号）	- 21 -
学习园地	- 22 -
胰高血糖素样肽类药物简介	- 22 -
口服三代头孢头孢地尼与头孢克肟的比较	- 27 -
二十种基本氨基酸缩写	- 29 -
科室文化	- 30 -
药师在行动	- 30 -
运动健儿强	- 31 -
岗位练兵忙	- 32 -
休闲益智	- 33 -
药名填字游戏	- 33 -
杂志征文	- 34 -

药 学 文 摘

口服抗凝药物临床治疗研究进展

——摘自《临床药物治疗杂志》2017 年第 15 卷第 6 期

韩茹^{1,2}, 赵荣生^{1*}

(1. 北京大学第三医院 药剂科, 北京 100191; 2. 北京大学医学部 临床药学与药事管理系, 北京 100191)

【摘要】 目的: 每年有近 90 万的人群受某种程度的静脉血栓影响, 临床常用的传统口服抗凝药物如华法林等, 由于剂量调整复杂、不良反应较多、药物间相互作用普遍导致使用受到一定影响。而随着对凝血机制的深入研究, 基于新靶点的抗凝药物相继被研发上市, 如通过美国 FDA 批准的达比加群酯和利伐沙班等。关于口服抗凝药疗效与安全性的临床研究一直都是热点问题。**方法:** 本文对近期发表的各类抗凝药物治疗进展进行综述, 纳入相关临床研究。**结果:** 纳入包括传统口服抗凝药和新型口服抗凝药在内的多种药物的相关临床研究。**结论:** 随着更多抗凝药物研究进一步开展, 人们对口服抗凝药的疗效及潜在风险会有越来越多的认识。

【关键词】 口服抗凝药; 华法林; 阿司匹林; 达比加群酯; 利伐沙班

【中图分类号】 R973.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2017)06-0001-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.06.001

Advances in clinical studies of oral anticoagulation

HAN Ru^{1,2}, ZHAO Rong-sheng^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, Peking University Pharmaceutical Science, Beijing 100191, China)

【Abstract】 Objective: Approximately 900 000 people are affected by some sort of venous thromboembolic event every year. The traditional oral anticoagulation used commonly in clinic is warfarin, which is used restrictedly because of the dosing complexity, adverse reactions and the drug-drug interactions. With the development of clotting mechanism, anticoagulant drugs based on new targets are overwhelming. So far, there are dabigatran etexilate and rivaroxaban on the market approved by the U.S. FDA. The studies about the effectiveness and safety of oral anticoagulant drugs have always been the research hotspot. **Methods:** Clinical trials about the effectiveness and safety of oral anticoagulation are being made. The major clinical studies published recently were reviewed in this article. **Results:** Clinical studies involving traditional oral anticoagulants and new oral anticoagulants were included. **Conclusion:** With the increasing number of researches on anticoagulation, we can have better understanding about the effectiveness and potential risk of oral anticoagulation.

【Key words】 oral anticoagulation; warfarin; aspirin; dabigatran etexilate; rivaroxaban

抗凝药是指能降低机体的凝血功能，防止血栓形成或防止已形成血栓进一步发展的药物。除用于防治血管内栓塞或血栓形成外，还可用于中风或其他血栓性疾病的预防，在心脑血管疾病治疗中占有重要地位。常用抗凝药物的种类包括以肝素为代表的注射用抗凝药、口服抗凝药、体外抗凝药和凝血酶抑制剂。在过去的几十年里，口服抗凝药的发现和使用已经显著地改变了心脑血管疾病的管理。尽管缺少精确的数据，美国疾病控制中心（Centers for Disease Control and Prevention，CDC）估计每年有将近 90 万人受着静脉血栓的困扰^[1]。目前，口服抗凝药在静脉血栓防治方面的应用得到了越来越多的关注。本文对近期口服抗凝药临床应用的研究进展进行了综述，探讨抗凝治疗的新思路。

1 传统口服抗凝血药

1.1 维生素 K 拮抗剂

华林为维生素 K 拮抗剂（vitamin K antagonists, VKA），用于抗凝治疗已有 50 多年的历史，因其抗凝疗效确切、安全，价格便宜，在心脑血管血栓疾病的防治中发挥了重要作用。但因起效缓慢，抗凝效果影响因素多、治疗窗窄、出血率高以及频繁的实验室检测使患者依从性差等原因，临床应用常常受限。

针对 VKA 治疗的安全性，有巢式队列研究^[2]纳入 2001—2003 年初开始接受 VKA 治疗的患者，探究停止 VKA 治疗与静脉血栓栓塞复发风险之间的相关性。受试者按照有无深部静脉血栓复发分为两组，研究发现在停药 60 d 与 60~120 d 内，分别有 6.72% 和 2.68% 的患者深静脉血栓复发风险增加。VKA 停药导致深静脉血栓复发风险增加，并在 60 d 内达最大值，且持续到停药后的 120 d。此外，另一篇研究^[3]发现在 VKA 治疗过程中发生轻微出血事件的患者，继发严重出血的风险会增加 2.5 倍。研究采用 COX 模型和交叉试验设计，在调整已知风险因子后，两种分析模型评估结果一致，即轻微出血是由未知风险因子调控的主要出血事件的预警，轻微出血与主要出血之间的相关性是由某些固定或暂时的风险因子导致的。该研究设计很有新意，一般、轻微出血事件发生后患者应考虑换掉华法林，而研究人员却从分层分类的角度出发，继续挖掘背后的影响因素。

在精准医疗的时代背景下，药物基因组学也广泛用于优化华法林的给药剂量^[4]，在提高疗效的同时有效地降低不良反应发生风险。美国食品药品监督管理局（FDA）推行的基于基因型的华法林剂量调整表，作为风险评估的补充性工具，为抗凝治疗决策提供了基因数据方面的支持。但将民族、种族等变量纳入计算公式，在单一人群或不同剂量范围内，寻找最佳预测能力的公式，仍是亟待解决的问题。另一新颖的研究显示，

口服低剂量维生素 K 补充剂，对服用华法林患者的 INR 值存在稳定作用^[5]。研究人员在加拿大进行了多中心、安慰剂对照的随机试验，试验组患者接受华法林治疗同时每天口服低剂量维生素 K。主要结局指标为 6 个月的治疗周期中 INR 值稳定在可接受范围内的平均时间，次要结局指标为 INR 值小于 1.5 或大于 4.5 的次数。结果显示两组患者的 INR 值稳定在可接受范围内的时间没有显著的差异，且与此前相比均有增加。但试验组患者的 INR 值超出 1.5~4.5 之外的次数显著减少。虽然两组患者的 INR 值的稳定是由于华法林的治疗作用，与维生素 K 无关，但低剂量维生素 K 确实能够减少 INR 值波动。尽管如此，这又与临床上 10mg 以上维生素 K 作为华法林拮抗剂的使用相矛盾。

1.2 抗血小板凝集药物

阿司匹林在消炎止痛、解热、心血管保护、抗血小板凝集和抗肿瘤等多个医疗领域均被广泛应用。其抗凝效果一直存在争议。最典型的两个观点来自美国胸科医师协会（American College of Chest Physicians, ACCP）和美国骨科医师协会（American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS）的抗凝争论。在统一静脉血栓栓塞症（venous thrombo embolism, VTE）的终点指标后，两家指南目前均把阿司匹林列为可以选择的 VTE 预防用药^[6-7]，与其他预防用药的证据等级均为 1B。

但关于阿司匹林出血风险的评估，两家指南仍未一致。两个年份较早的荟萃分析发现阿司匹林与其他抗凝药如低分子肝素以及华法林相比较，出血风险无显著性差异^[8-9]。至于阿司匹林是否可以降低心血管疾病等的发生风险，2016 年一篇并未给出肯定答案的关于阿司匹林与肾移植患者心血管疾病、肾衰竭及死亡发生率之间相关性的研究^[10]。研究采用事后队列设计，每组纳入 981 名来自美国、加拿大和巴西的具有高同型半胱氨酸血症和稳定肾功能的肾移植患者。调整后的模型显示，患者是否使用阿司匹林在心血管事件、全因死亡率、肾衰竭等事件的风险中没有显著性差异。

目前的数据并不支持阿司匹林比其他抗凝血药有更少出血风险或更多获益的论断。

2 新型口服抗凝药

2.1 直接凝血酶抑制剂

达比加群酯是达比加群的前体药，通过抑制丝氨酸蛋白酶凝血酶达到抗凝目的。2010 年首先获得 FDA 批准，临床研究表明对髋或膝关节置换患者的静脉血栓预防、房颤患者卒中或系统性栓塞的预防及冠状动脉综合征都有较好的疗效。

已知在静脉血栓栓塞的治疗中，达比加群酯和华法林同样有效。一篇研究比较了两种治疗方案的出血事件发生率，并分析受试者出血位点及严重程度的影响因素^[11]。研究中共有 2553 名患者接受达比加群酯治疗，2554 名患者接受华法林治疗。结果显示达比加群酯组的出血事件发生率要显著低于华法林组。年龄

增加、肾功能状态、亚洲人种和其他抗血小板治疗，在两组中均与更高的出血事件发生率相关，颅内和泌尿道内的亚组分析也表明，相比于华法林组，达比加群酯组具有更少的出血事件。

一项在青少年患者上进行的达比加群酯安全性、耐受性和临床药理研究也有支持性结论产生^[12]。共 9 名 12~18 岁的青少年静脉血栓患者，接受 3 d 初始剂量为 $(1.71 \pm 0.171) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，随后调整为 $(2.14 \pm 0.21) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的达比加群酯 bid 治疗。无出血事件、死亡和药物相关的严重不良事件报告，除 2 名患者在 3 d 的治疗周期内出现消化不良外，达比加群酯表现出较好的耐受性。所有受试者的血药浓度均被 PK 模型很好地预测，其 PK-PD 关系同成年人类似，即与稀释凝血酶原时间和蛇静脉酶凝结时间 (ecarin clotting time, ECT) 呈线性关系，与局部血栓形成时间呈非线性关系。虽然关于体外研究的结果能否推广到体内真实情况中一直存在争议，但这个结果却激发了研究者进一步挖掘药物与人体相互作用的兴趣。

2.2 Xa 因子抑制剂

利伐沙班为选择性抑制丝氨酸蛋白酶因子 Xa，是一种抗血栓形成药物。与常用药物无相互作用，不需监测凝血指标。2012 年 11 月 4 日，FDA 批准利伐沙班用于治疗急性深静脉血栓和肺栓塞以及预防其复发。

在静脉血栓治疗方面，SWIVTER 试验^[13]纳入 2000 余名患者，比较利伐沙班与传统抗凝治疗 3 个月对临床结局的影响。20% 的患者服用利伐沙班，其余患者接受传统抗凝治疗，倾向性评分中两组患者的静脉血栓复发风险及早期临床结局均无差异。传统抗凝治疗仍然被普遍使用，尤其在老年人群和具有合并疾病的人群。

但另一篇研究^[14]却肯定了利伐沙班在肝素诱导性血小板减少症 (Heparin - induced thrombocytopenia, HIT) 中的疗效。研究者进行了一个多中心、单臂、前瞻性队列研究，纳入 22 名患者，给予利伐沙班 15mg bid 至血小板水平恢复，随后每天 20 mg 给药，治疗周期为 30 d。主要结局指标是动静脉血栓栓塞发生率，研究过程中出现 10 名 HIT 阳性伴有血小板减少的患者，其中 9 名血小板水平恢复。尽管研究纳入的患者数量有限，但结果表明利伐沙班在 HIT 治疗中的有效性。

对于血栓的预防，ROCKET 研究^[15]表明利伐沙班与华法林在心脏病患者中的疗效和安全性似乎相当。一项膝关节镜术后血栓预防的研究纳入来自 9 家意大利医院的患者，随机、双盲地分为 10 mg 利伐沙班组与安慰剂对照组，给药疗程为 7 d^[16]。主要结局指标为 3 个月内的全因死亡率、有症状的血栓栓塞和无症状的深静脉血栓发生率的复合值，主要的安全性结局指标为大出血事件。共纳入 234 名患者，利伐沙班组的有效性结局指标发生率为 1/120，对照组为 7/114，未观察到出血事件。不同关节镜操作程序与血栓事件之间没有相关性。因此，10 mg 利伐沙班给药 7 d 可安全地用于血栓预防，但是否所有患者都应预防用药，预防效果是否优于华法林，仍有待大规模临床试验进一步证实。药物的使用，价格也是

一个影响因素，国内利伐沙班的价格较高，比达比加群酯还高 1 倍。但经济学结果在不同国家不同地区都有所差异，美国的数据显示，利伐沙班反而会带来更短的住院时间和更低的院内花费^[17]。作为新型口服抗凝药，达比加群酯与利伐沙班之间的比较从未停止，基于 RCT 的 meta 分析一直显示两者之间没有明显差异，近来，新的纳入近 2000 名患者的前瞻性研究显示^[18]，达比加群酯具有更低的出血风险和死亡率，因而优于利伐沙班。但却始终缺乏头对头的 RCT 可以提供更高质量的证据。

2.3 肥胖人群中口服抗凝药的使用

达比加群酯、利伐沙班、阿哌沙班和依度沙班被批准用于静脉血栓的治疗与外科关节形成术后静脉血栓以及缺血性中风的预防。这 4 种药物具有固定的剂量，不需进行血药浓度监测，较少与食物发生相互作用，因此常规作为 VKA 的替代药物。但已批准的各类口服抗凝药在肥胖人群中的有效性与安全性并不确定，没有根据肥胖患者的体重或 BMI 调整给药剂量的规范。研究者将肥胖人群的数据进行汇总，给出推荐意见^[19]：①推荐 BMI $\leq 40 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，体重 $\leq 60 \text{ kg}$ 的患者服用口服抗凝药用于静脉血栓的治疗、预防以及缺血性中风和系统动脉血栓的预防。②由于临床证据不足，而 PK、PD 研究表明体重增加将导致药物暴露减少、峰浓度降低、半衰期缩短，建议 BMI $> 40 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、体重 $> 60 \text{ kg}$ 的患者，不应该使用口服抗凝药。③若 BMI $> 40 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的人群使用了口服抗凝药，建议服用利伐沙班、阿哌沙班或依度沙班的患者监测凝血因子水平，服用达比加群酯的患者监测稀释凝血酶时间，或者使用质谱监测药物浓度峰值。如果在可期待的范围内降低，继续给药似乎是合理的；如果降低超出了预期范围，建议换用维生素 K 拮抗剂，而不采取调节口服抗凝药剂量的措施。④ PK、PD 研究表明体重增加对口服抗凝药物的药动学参数有中等程度的影响，将导致药物暴露减少、峰浓度降低、半衰期缩短，但这一改变的临床意义尚不明确，可能会影响肥胖人群的低剂量给药情况。因没有明确的治疗浓度范围，并且患者间异质性较高，使得血药浓度监测及参数解释等面临不确定性。

一项纳入近 2 万名服用阿哌沙班的房颤患者的研究显示^[20]，较高的 BMI 值与较低的全因死亡率和较低的心梗、栓塞等复合终点指标相关，这一相关性在女性超重患者身上更为明显。

此外，对于房颤患者，年龄也是卒中的一个重要危险因素，对于 20~49 岁的患者，CHA₂DS₂，VASc 评分为 1 分的男性或 2 分的女性，预先设定卒中预防起始使用华法林和新型口服抗凝药的界值，即如果卒中发生率每年达到 1.7% 则起始使用华法林，达到 0.9% 则起始使用新型口服抗凝药，研究发现口服抗凝药可以减少卒中的发生风险^[21]。

3 影响抗凝治疗的其他因素

临床实践中，开具处方的医师对口服抗凝药缺乏了解，常规凝血检测时间延长与药物活性之间相关性较差，都会给口服抗凝药的使用带来潜在风险。一项研究希望评估开具处方的人是否了解患者的抗凝状态，

并帮助医师建立对口服抗凝药的认知^[22]。以电子问卷调查的形式实施观察性研究,从回收的 143 份问卷中发现医师对药物的了解参差不齐。对达比加群酯、利伐沙班和阿哌沙班这 3 种药物本身的了解程度分别为 80%、88% 和 50%,当把药物放在临床情境下,让医师判断并识别患者接受的抗凝治疗状态时,医师对药物的了解程度便降为 17.5%、13.5%和 16.8%。虽然研究的样本量不大,但也从另一个角度说明除科学规范的患者教育外,医生对治疗药物的了解和掌握也是至关重要的。

至于抗凝药的检测,直接监测血药浓度是不切实际的,而各种标准凝血试验的评估作用又有限,每种抗凝药的指标均不一致,因此有必要开发一种快速、可靠的方法来评估凝血效果^[23]。当然,口服简便、不需要监测的新型抗凝药物也是抗凝治疗的必然趋势。

随着更多抗凝药物研究进一步开展,人们对口服抗凝药的疗效及潜在风险会有越来越多的认识。

【参考文献】

- [1] Beckman M G, Hooper W C, Critchley S E, et al. Venous thromboembolism: a public health concern[J]. Am J Prev Med, 2010, 38(Suppl):S495-S501.
- [2] Martinez C, Katholing A, Folkerts K, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuation of vitamin K antagonist treatment: a nested case-control study[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(7):1374-1383.
- [3] van Rein N, le Cessie S, van Vliet I P, et al. Increased risk of major bleeding after a minor bleed during treatment with vitamin K antagonists is determined by fixed common risk factors[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(5):948-952.
- [4] Shahabi P, Scheinfeldt L B, Lynch D E, et al. An expanded pharmacogenomics warfarin dosing table with utility in generalised dosing guidance[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(2):337-348.
- [5] Boonyawat K, Wang L, Lazo-Langner A, et al. The effect of low- dose oral vitamin K supplementation on INR stability in patients receiving warfarin: a randomised trial[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(3):480-485.
- [6] Falck-Ytter Y, Francis C W, Johanson N A, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest, 2012, 141(Suppl 2):e278S-e325S.
- [7] Mont M, Jacobs J, Lieberman J, et al. Preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective total hip and knee arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 2012, 94(8):673-674.
- [8] Brookenthal K R, Freedman K B, Lotke P A, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2001, 16(3):293-300.
- [9] Freedman K B, Brookenthal K R, Fitzgerald R J, et al. A meta- analysis of thromboembolic prophylaxis

- following elective total hip arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg Am, 2000, 82 (7):929-938.
- [10] Dad T, Tighiouart H, Joseph A, et al. Aspirin use and incident cardiovascular disease, kidney failure, and death in stable kidneytransplant recipients: A post hoc analysis of the folic acid for vascular outcome reduction in transplantation (FAVORIT) trial[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(2):277-286.
- [11] Majeed A, Goldhaber S Z, Kakkar A, et al. Bleeding events with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism[J]. Thromb Haemost, 2016, 115(2):291-298.
- [12] Halton J M, Lehr T, Cronin L, et al. Safety, tolerability and clinical pharmacology of dabigatran etexilate in adolescents. An open-label phase II a study[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(3):461-471.
- [13] Kucher N, Aujesky D, Beer J H, et al. Rivaroxaban for the treatment of venous thromboembolism. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER)[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(3):472-479.
- [14] Linkins L A, Warkentin T E, Pai M, et al. Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(6):1206-1210.
- [15] R R. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation: rationale and design of the ROCKET A F study[J]. Am Heart J, 2010, 159(3):340-347.
- [16] Camporese G, Bernardi E, Noventa F, et al. Efficacy of rivaroxaban for thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy (ERIKA). A phase II , multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised study[J]. Thromb Haemost, 2016, 116(2):349-355.
- [17] Margolis J M, Deitelzweig S, Kline J, et al. Shorter hospital stays and lower costs for rivaroxaban compared with warfarin for venous thrombosis admissions[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(10):3788.
- [18] Gorst-Rasmussen A, Lip G Y, Bjerregaard L T. Rivaroxaban versus warfarin and dabigatran in atrial fibrillation: comparative effectiveness and safety in Danish routine care[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2016, 25(11):1236-1244.
- [19] Martin K, Beyer-Westendorf J, Davidson B L, et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(6):1308-1313.
- [20] Sandhu R K, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The 'obesity paradox' in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial[J]. Eur Heart J, 2016, 37(38):2869-2878
- [21] Hung Y, Chao T F, Liu C J, et al. Is an oral anticoagulant necessary for young atrial fibrillation patients with a CHA2DS2-VASc Score of 1 (Men) or 2 (Women)?[J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(10):3839.

- [22] Olaiya A, Lurie B, Watt B, et al. An observational study of direct oral anticoagulant awareness indicating inadequate recognition with potential for patient harm[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(5):987- 990.
- [23] Letertre L R, Gudmundsdottir B R, Francis C W, et al. A single test to assay warfarin, dabigatran, rivaroxaban, apixaban, unfractionated heparin, and enoxaparin in plasma[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(5):1043-1053.

不良反应

2017 年我院第三季度药物不良反应总结

2017 年第三季度药剂科共收到合格的药物不良反应报告 39 例（包括 1 例严重不良反应），其中呼吸科 11 例；普外科 6 例；老年内科 5 例；泌尿外科 3 例；耳鼻喉科各 2 例；内分泌、消化科、普通内科、骨科各 1 例；输液室、临床药学室各 4 例。

本季度发生的药物不良反应多是由抗菌药注射剂引起，按照药品品种来分，药物不良反应主要集中于以下几种：

一、抗菌药类 29 例

药品名称	例数	ADR 表现
毕立枢（头孢美唑钠）	6	皮疹；注射部位瘙痒；头痛、头晕
新治君（头孢噻肟钠舒巴坦钠）	4	头晕、恶心；下腹疼痛；皮疹；瘙痒
注射用五水头孢唑林钠	3	皮疹；过敏样反应；注射部位皮疹
安灭菌（注射用阿莫西林钠克拉维酸钾）	1	寒战
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	1	皮疹
注射用头孢呋辛钠	1	皮疹
注射用头孢他啶	1	皮疹
美士灵（注射用头孢米诺钠）	1	瘙痒、皮疹
泰能（注射用亚胺培南西司他丁钠）	1	癫痫大发作
左克（左氧氟沙星注射液）	1	注射部位红肿
可乐必妥（左氧氟沙星氯化钠注射液）	1	注射部位静脉炎
其仙（注射用乳糖酸阿奇霉素）	2	恶心、冷汗；心悸、头晕
悉能（硫酸依替米星注射液）	3	心悸；头晕；畏寒；胸闷；麻木

曼奇（注射用克林霉素磷酸酯）	3	过敏反应；皮疹
----------------	---	---------

二、其他类 10 例

药品名称	例数	ADR 表现
阿司匹林肠溶片	1	血小板减少
呋塞米注射液和呋塞米片	1	血尿酸增加
康莱特注射液	1	寒战；发热
鹿瓜多肽注射液	1	血压升高
普罗布考片	1	腹泻
前列地尔注射液	1	白细胞计数减少
舒血宁注射液+丹参酮 II A 磺酸钠注射液	1	肝功能异常
注射用兰索拉唑	1	过敏反应
注射用盐酸表柔比星+注射用环磷酰胺	1	肝功能异常加重
注射用唑来膦酸	1	结膜出血（一般）

本季度的 ADR 报表，有 29 例是注射用抗菌药引起的不良反应，不良反应的表现多是过敏样反应、皮疹、瘙痒、头晕、恶心、注射部位红肿等常见不良反应。其中有 1 例静点泰能（注射用亚胺培南西司他丁钠）引起癫痫大发作的严重的不良反应。

患者中年男性，住院期间因肺部感染给予亚胺培南西司他汀（泰能）1g Q6h 抗感染治疗，静点第二天，约下午 15 点患者输完（第 4 次）泰能后，突然出现牙关紧闭、两眼上吊、角弓反张，出现癫痫大发作，持续约 1 分钟，自行缓解，意识恢复，但不认人，查体不配合，间隔约 20 分钟后患者再次出现癫痫大发作，伴有大小便失禁，先后两次给予安定 5mg 静推，持续约 2 分钟后癫痫发作缓解，约半小时后患者意识转清，随后停用泰能，将抗菌药更换为去甲万古霉素 400mg bid 联合舒普深 3g q8h 抗感染后，患者未再发作癫痫。近一年中，我院已上报有 5 例使用因泰能和莫西沙星导致的癫痫发作、幻觉等神经症状的不良反应，因此，再次提醒临床医师重视泰能、喹诺酮类抗菌药引起的神经系统的不良反应，在已有中枢神经系统疾患的病人（如脑损害或有癫痫病史）和/或肾功能损害者抗感染治疗时不宜选用泰能和喹诺酮类抗菌药，以避免和减少有可能引起的中枢神经系统的不良反应的发生。

另外，本季度还有 10 例其它药物引起的血尿酸增加、血压升高、白细胞计数减少、肝功能异常等不良反应，提醒临床使用时注意。

我院虽然已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，但现病区上报报表较少，希望各科主任和临床医师能引起重视，给与大力支持。

药剂科临床药学室

2017 年 10 月 12 日

1265 例舒血宁不良反应回顾性分析

——摘自《世界中西医结合杂志》2016 年第 11 卷第 3 期

毛柳英¹ 曹俊岭¹ 鲁劲松¹ 王艳梅¹ 王小梅¹ 郑虎占²

【摘要】 目的 探讨舒血宁注射液所致不良反应（ADR）的特点，为临床安全用药提供依据。**方法** 采集北京不良反应监测中心数据库的 2008 年—2013 年的舒血宁注射液不良反应报表，从单次剂量、给药频次、输液溶媒、ADR 发生时间、ADR 累及器官或系统及临床表现等进行回顾性分析。**结果** 1205 例舒血宁不良反应报告中，男 477 例（39.6%），女 728 例（60.4%），平均年龄（63.2 ± 12.5）岁；舒血宁 ADR 发生时间，表现为用药后的各个时间段；不良反应累及机体多个系统/器官，其中皮肤及附件损害最多，占 23.2%，其次为神经系统损害（20.2%）、循环系统损害（18.0%）等；用药剂量符合药品说明书的 1120 例，记录输液溶媒的 290 例报表中，200 例未按药品说明书推荐溶媒使用。严重报表 19 例，表现为过敏样反应（8 例）、过敏性休克（5 例）、周身皮疹伴瘙痒（3 例）、急性肾衰竭（1 例）、肝细胞损害（1 例）、血小板减少（1 例）。**结论** 舒血宁所致的不良反应可累及机体多个系统/器官，严格按照药品说明书合理用药，注意 ADR 监测，警惕药品不良反应发生。

【关键词】 舒血宁；不良反应；回顾性分析

【中图分类号】 R 286 **【文献标识码】** A

A Retrospective Analysis of 1265 ADR of Shuxuening Injection

MAO Liu-ying¹, CAO Jun-ling¹, LU Jin-song¹, WANG Yan-mei¹, WANG Xiao-mei¹, ZHENG Hu-zhan²

(1.Department of Pharmacy, Dongzhimen Hospital Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700;

2.School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029)

【Abstract】 Objective To explore the characteristics of adverse reactions caused by Shuxuening Injection and

provide the basis for safety using in clinical. **Methods** To collect the Shuxuening Injection adverse reaction reports during 2008-2013 from the database of Beijing ADR Monitoring Center and from a single dose, frequency, drug infusion solvent, ADR occurrence time, ADR involving organs or systems, as well as clinical manifestations were retrospectively analyzed. **Results** Among the 1205 ADR cases, 477 cases (39.6%) were male and 728 cases (60.4%) were female, the average age of the patients was (63.2 ± 12.5) years old. The ADRs induced by Shuxuening injection occurred at different time after drug administration. The ADRs could involve multiple organs and systems, with the most frequent in skin and its appendages (23.2%), followed by nervous system disorders (20.2%), circulatory system disorders (18.0%), etc.; In the dosage, the 1120 ADR cases were used according to the drug instructions and there are 200 cases of failure to use the drug instructions recommendation solvent in 290 cases recorded. There were 19 cases of serious ADRs, with the performance of allergy-like reaction (8 cases), manifestations of allergic shock (5 cases), whole body skin rash with itching (3 cases), acute renal failure (1 case), liver cells disorders (1 case) and platelets reduction (1 case). **Conclusion** The ADRs caused by Shuxuening Injection could involve multiple organs and systems, we should be strictly in accordance with the drug instructions for rational drug use and pay attention to the ADR monitoring, in order to avoid adverse reactions.

【Key words】 Shuxuening Injection; Adverse Reactions; A Retrospective Analysis

舒血宁注射液系银杏叶提取物配制成的无菌水溶液,其有效成分为总黄酮苷、银杏内酯等,具有活血化瘀、通经活络、扩张血管等作用,近年来被广泛应用于心脑血管疾病、糖尿病并发症等疾病的治疗^[1]。由于所含成分复杂,随着临床的广泛应用,有关其不良反应(ADR)屡见报道^[2-5]。现将北京不良反应监测中心数据库 2008 年 11 月 1 日 - 2013 年 10 月 31 日舒血宁注射液不良反应报表进行分析,以期为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

收集 2008 年 11 月 1 日 - 2013 年 10 月 31 日北京市药品不良反应监测中心怀疑为舒血宁注射液不良反应的数据,共 1265 条。

1.2 纳入与排除标准

关联性评价,市中心或国家中心评价出现肯定、很可能或可能中的一个即纳入统计;市中心和国家中

心评价出现可能无关、待评价、无法评价中的一个予以排除。

1.3 统计学方法

采用回顾性调查的方法,应用 Excel2007、SPSS17.0 软件,分别就报表中涉及的患者性别、年龄、药物过敏史、联合用药、ADR 累及器官或系统、药品的用法用量等信息进行统计分析。

2 结 果

2.1 数据收集结果

通过数据筛选,最终纳入 1205 条舒血宁注射液不良反应,排除 60 条数据(其中均评价为可能无关的 4 条,市中心无法评价国家中心待评价的 37 条,市中心无法评价国家中心评价为可能无关的 5 条,均评价为无法评价的 14 条)。

2.2 性别与年龄

1205 例中,男 477 例,女 728 例,男性患者明显少于女性患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。年龄最小 17 岁,最大 94 岁,其中 40 岁以上 1130 例,占全部病例的 93.8%。结果见表 1。

2.3 过敏史情况

1205 例病例有 188 例过敏史,690 例无过敏史,327 例过敏史记录不详。

表 1 患者年龄与性别分布 [例(%)]

年龄(岁)	人数	男性患者数	女性患者数
<20	4	3 (75.0)	1 (25.0)
21~40	63	28 (44.4)	35 (55.6)
41~60	418	145 (34.7)	273 (65.3)
>60	712	301 (42.3)	411 (57.7)
不详	8	0 (0.0)	8 (100.0)

2.4 舒血宁的给药方案

均为静脉滴注给药。1205 例病例用法用量具体情况:2ml,4 次/d,给药 1 例;2ml,1 次/d,给药 1 例;4ml,2 次/d,给药 1 例;5ml,1 次/d,给药 3 例;8ml,1 次/d,给药 1 例;10ml,1 次/d,给药 26 例;12ml,1 次/d,给药 2 例;15ml,1 次/d,给药 11 例;16ml,1 次/d,给药 8 例;18ml,1 次/d,给药 3 例;18ml,2 次/d,给药 1 例;20ml,1 次/d,给药 1120 例;20ml,3 次/d,给药 1 例;20ml,2 次/d,给药 8 例;25ml,1 次/d,给药 8 例;30ml,1 次/d,给药 1 例;40ml,1 次/d,给药 8 例;80ml,1 次/d,给药 1 例。915 例报告未记录溶媒种类,记录溶媒种类的 290 份报告中,200 例使用的是 0.9% 氯化钠注射液,90 例使用 5%葡萄糖注射液。

2.5 ADR 发生特点及临床表现

2.5.1 ADR 发生的时间 ADR 发生可能出现在用药后的各个时段,最早出现在用药后即刻,最晚在用药 14d 后。在 30min 内发生 ADR 的有 313 例,占 26.0% ; 2h 内出现的有 516 例,占 42.8% ; ADR 发生时间不详的有 354 例,占 29.4% 。经过多次

给 药后发生的有 4 例,占 0.3% 。

结果见表 2。

表 2 舒血宁 ADR 发生时间

发生时间	例数	构成比 (%)
< 10 min	129	10.7
10 ~ 30 min	184	15.3
30 ~ 60 min	79	6.6
1 ~ 2 h	124	10.3
2 ~ 6 h	67	5.6
6 ~ 20 h	14	1.2
1 d	129	10.7
2 d	26	2.2
3 d	48	4.0
4 ~ 6 d	29	2.4
7 ~ 14 d	22	1.8
不详	354	29.4

2.5.2 ADR 主要累及系统或器官

及临床表现 参考《WHO 药品不

良反应术语集》^[6] 规整并统计 ADR

报道累及器官或系统、主要临床表

现、例次及构成比。1205 例舒血

宁注射液 ADR 报告主要累及的系

统有中枢及外周神经系统损害及全身性损害。结 果见表 3。

表 3 舒血宁注射液所致 ADR 主要累及系统或器官及临床表现

ADR 累及器官或系统	例数	构成比 (%)	主要临床表现
皮肤及其附件损害	382	23.2	上肢发红,局部皮肤反应,斑丘疹,潮红,出汗,多汗,红斑疹,皮炎,皮疹,荨麻疹,全身皮肤红斑,全身皮肤红点,瘙痒,水疱疹,药疹
神经系统	332	20.2	感觉异常,手臂发麻,头面麻木,颤抖,抽搐,乏力,口麻木,口舌反应,麻痹,麻木,神经反应,瞬间视物不清,疼痛,头痛,头晕,头胀,眩晕,意识模糊,意识丧失,语言障碍,震颤,肢体麻木,嘴歪
其他	310	18.8	突发寒颤,胸闷待查,不适,盗汗,发热,发胀,高热,光过敏性,过敏反应,过敏性休克,口干,死亡,体温上升,心前区痛,血象异常,燥热
循环系统	297	18.0	臂浅血栓性,心动过速,静脉炎,脉管炎,毛细血管扩张,期外收缩,室性心律失常,心慌,心悸,心律失常,血管发红,血管性水肿,血管异常,血压异常
消化系统	160	9.7	便血,肠胃气胀,恶心,腹痛,腹泻,肝功能异常,肝酶升高,肝细胞损害,呕吐,十二指肠溃疡出血,唾液增加,胃灼热,消化系统反应
局部反应	71	4.3	输液处出现红线,变态反应,输液部位反应,注射部位反应,注射部位麻木,注射部位炎症
五官	32	1.9	唇病变,耳聋,耳鸣,发音困难,咽病,结膜病,结膜出血,眶周肿胀,流涕,面部肿胀,面色苍白,舌病,视觉异常,咽炎,眼睑炎,眼痛,流泪,鼻痛,鼻衄,眼异常
呼吸系统	32	1.9	憋气,呼吸困难,咯血,紫绀
骨肌	11	0.7	骨骼肌肉疾患,关节僵硬,关节痛,肌肉,肌痛,上、下肢痛
精神系统	7	0.4	精神障碍,失眠,睡眠障碍,躁狂反应
血液系统	7	0.4	非特异性出血,过敏性紫癜,血小板减少,紫斑
肾	5	0.3	急性肾衰竭,尿异常,排尿异常,血尿
内平衡	1	0.1	全身肿胀,血糖升高

注:因 ADR 可累及多个器官或系统,发生例次数大于实际报表数(1265 例)。

2.6 舒血宁的严重 ADR 情况

1205 例 ADR 病例中,1186 例为一般不良反应报表,经立即停药或治疗好转痊愈。19 例严重 ADR 病例(1 例为新的严重 ADR),18 例经住院治疗后好转,1 例导致死亡。结果见表 4。

2.7 联合用药情况

本文 270 例采用联合用药, 占 22.4%。其中以 2 联为主, 214 例 (79.3%), 但联合种类较多的如 6 联、7 联用药现象也有出现。有报道当联合使用 5 种以下的药物时, 不良反应的发生率为 4.2%, 而联用 20 种以上时, 发生率可上升为 45%^[7]。因此, 临床上应尽量避免多种药物的联合用药。

表 4 舒血宁致严重 ADR 的临床表现

临床表现	例数	构成比 (%)
过敏样反应	8	42.1
过敏性休克	5	26.3
周身皮疹伴瘙痒	3	15.8
急性肾衰竭	1	5.3
肝细胞损害	1	5.3
血小板减少	1	5.3

3 讨 论

3.1 舒血宁 ADR 与性别和年龄的关系

研究发现, 男性患者明显少于女性患者 ($P < 0.05$) 提示女性在使用舒血宁时更易产生不良反应, 也可能与不同人群的发病率和利用率有一定关系。40 岁以上病例共有 1130 例, 占全部病例的 93.8%, 是因为心脑血管病主要是发生在中老年人群, 提示临床医生应该根据老年人特殊的生理病理特点慎重选择药物, 采取个体化给药, 加强监护, 减少 ADR 的发生。

3.2 舒血宁 ADR 与给药方案

在用药剂量方面, 多数报道的给药方案为说明书推荐的常规给药剂量, 表明舒血宁 ADR 的发生与给药剂量并无直接关系。但上报的给药方案中, 也有 65 例未按说明书推荐的常规给药剂量。日剂量过小, 达不到治疗效果; 日剂量过大, 可能增加不良反应的风险, 建议应持有审慎的态度。

在溶媒选择方面, 舒血宁注射液说明书推荐用 5%葡萄糖注射液稀释 250ml 或 500ml 后使用, 而在记录溶媒种类的 290 份报告中有 200 例 (69.0%) 以 0.9%氯化钠注射液为溶媒。中药注射液自身成分复杂, 若不按说明书使用配液, 可能增加不良反应风险。据张蓬华等研究发现, 舒血宁注射液与 0.9%氯化钠注射液、复方氯化钠注射液、葡萄糖氯化钠注射液配伍后, 混合液微粒计数较高, 推测可能是盐类的影响所致^[8-9]。故建议一般按说明书规定溶媒使用, 若为糖尿病患者, 可考虑 0.9%氯化钠注射液为溶媒。

1205 例 ADR 中没有 1 例详细记录了滴注速度, 提示医护人员对给药滴注速度的重视程度不够, 也可能与数据记录不全相关, 成人静脉滴注速度一般应在 40~60 滴/min。滴注速度过快, 短时间内输入的药量过大均可能会引起不良反应^[10]。

3.3 舒血宁 ADR 发生时间

从数据统计结果分析, 舒血宁注射液不良反应发生时间在用药后即刻、用药过程中、用药完毕后及经过多次给药后再发生 ADR 的均有, 表明舒血宁所致不良反应迟发型与速发型都有。提示临床医师和药师,

在使用该药物时,除了在用药的前 30min 内密切观察,即使是连续给药几天也不能疏忽,以避免迟发型不良反应的发生。

3.4 舒血宁 ADR 的临床表现与相关原因分析

舒血宁 ADR 涉及最多的是皮肤及其附件损害,共 382 例(23.2%),主要表现为局部皮肤反应、斑丘疹、潮红、荨麻疹、全身皮肤红斑、全身皮肤红点、水疱疹等,原因可能与药物本身及患者特异性过敏体质有关。由于中药成分复杂,其中可能会存留某些大分子物质,这些与治疗无关的物质进入机体后,可成为抗原或半抗原,刺激机体产生相应抗体,从而引起变态反应等^[11]。其次是报告了较多神经系统损害方面的 ADR(20.4%),可能与舒血宁注射液中含有的酚酸类物质,具有细胞毒性,可致过敏,致突变,引起阵发性痉挛,神经麻痹,可导致发热、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、头痛、头晕、嗜睡等症状相关^[12-13]。因此在用药过程中除了要观察它所致的皮肤及其附件损害,也要监测它可能导致的神经、循环系统反应,如麻痹、肢体麻木、心悸、血压异常等。患者的个体差异也是引起药物不良反应的重要影响因素之一,医护人员在患者就医过程中,要加强对其既往药品不良反应史的询问。

3.5 严重 ADR 表现

严重 ADR 主要涉及全身性损害、皮肤及其附件损害、肝肾功能损害等,包括过敏样反应、过敏性休克、寒战、高热、周身皮疹、急性肾衰竭、肝细胞损害等表现,占 1.6% 。寒战高热一般为注射液引起的药物热,其发病机制一般认为可能是与局部刺激作用或热原物质所致发热有关,这种局部刺激来源于注射液内含有的微量细小颗粒及杂质,或与所用药物的浓度及给药速度有关^[14]。严重 ADR 涉及合并用药的占 47.4%,而整体联合用药比例为 22.4%,提示单独或联合其他药品使用均可出现不良事件,并且合并用药可能会加大舒血宁严重不良反应风险。严重 ADR 涉及药物过敏史,无 1 例有既往过敏史,可能与本研究为回顾性分析病例,存在数据统计不全相关。

4 小 结

通过分析发现,舒血宁在用药剂量、溶媒等方面存在不合理使用现象,可能增加用药风险,但无法直接说明不合理使用与不良反应发生的关联性,可设计对照试验进行进一步求证。对影响舒血宁不良反应发生的重要因素如滴注速度、患者过敏史情况未予足够重视,提示我们要关注临床的合理使用来规避不良反应的发生。可从如下方面着手: ①医生用对医嘱:辨证用药;合理配伍;严格按照说明书用药;重视患者个体差异,如患者过敏史情况等。②药师审核好医嘱:做好患者用药教育,对药物的性能、作用机制、用量用法、使用注意以及可能发生的不良反应应了解。③护士严格执行医嘱:配液时,对用法用量等进行认

真复核；配药操作规范；注意现配现用；控制好滴注速度。④加强用药监护与应急抢救准备等。

参 考 文 献

- [1] 高曦明. 舒血宁注射液临床应用近况 [J]. 现代医药卫生, 2006, 22(7): 997-999.
- [2] 吕英琦, 李彩霞, 刁景丽. 舒血宁致 17 例不良反应分析 [J]. 疾病监测与控制, 2010, 4(6): 370-371.
- [3] 杨德平. 154 例舒血宁注射液的严重不良反应分析 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(10): 620-622.
- [4] 方琦, 柏冬红, 张国芳, 等. 舒血宁注射液致不良反应 4 例报告 [J]. 首都医药, 2009, 16(16): 55.
- [5] 田瑞华, 徐文. 2 例舒血宁不良反应的报道 [J]. 中国医药指南, 2013(26): 492-492, 493.
- [6] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. WHO 药品不良反应术语集 [M]. 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M] 16 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 38.
- [8] 杨翠平. 两种中药注射液与输液配伍后微粒数变化情况的观察 [J]. 陕西中医 2004, 25(10): 931-932.
- [9] 张蓬华, 肖森生, 张静, 等. 舒血宁注射液与五种注射液配伍后的稳定性考察 [J]. 中国药师, 2009, 12(2): 259-260.
- [10] 刘真, 梁月冬. 复方丹参注射液 104 例不良反应文献分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2001(2): 89, 92.
- [11] 吴煌. 57 例舒血宁注射液不良反应报告分析 [J]. 中国当代医药, 2014, 21(11): 73-74.
- [12] 张东华, 董强波, 董建敏. 银杏叶提取物的化学成分、药理作用和临床应用研究概况 [J]. 现代保健: 医学创新研究, 2007, 4(12): 35.
- [13] 赵志茹, 谢乾松, 吴晓凤. 银杏制剂的药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中医药研究, 2001, 17(5): 54-55.
- [14] 朱蓓, 张齐, 郭桂明. 15 例舒血宁注射液不良反应/事件分析 [J]. 中国药物警戒. 2009, 6(6): 339-342.

药物警戒

美国警告坎格列净腿部和足部截肢风险

2017 年 5 月 16 日, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 发布信息, 经对两项大型临床试验的最终数据进行评估后发现, 2 型糖尿病治疗药物坎格列净 (Canagliflozin, 商品名 Invokana、Invokamet、Invokamet XR) 会导致腿部和足部截肢风险升高。因此, FDA 要求在坎格列净的药品说明书上增加新的警示信息, 包括黑框

警告，以警示腿部和足部截肢风险。

坎格列净属于钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂类药物，通过结合饮食疗法和运动疗法，以降低 2 型糖尿病成人患者的血糖水平。坎格列净为处方药，可以作为单一成分产品使用，也可与二甲双胍组成复方制剂使用。

包括坎格列净心血管评估研究（CANVAS）和坎格列净对 2 型糖尿病成人受试者肾脏终点影响的研究（CANVAS-R）在内的两项临床试验的最终结果表明，坎格列净治疗组患者腿部和足部截肢的发生率约为安慰剂组患者的 2 倍。脚趾和足中部截肢最常见，累及腿部、膝下和膝上的截肢也有发生。有些患者甚至发生多处截肢，其中部分患者累及双侧肢体。

FDA 建议，使用坎格列净的患者如果腿部或足部出现新的疼痛或压痛，或出现疮、溃疡或感染，应立即告知医务人员。未经医师许可不要停用抗糖尿病药物。在开始坎格列净治疗前，医务人员应考虑到容易使患者出现截肢的因素，包括既往截肢史、外周血管疾病、神经病变和糖尿病足溃疡病史。对接受坎格列净治疗的患者，应监测上述症状，如果出现并发症，应停用坎格列净。（美国 FDA 网站）

美国发布含钆造影剂脑部沉积事件的评估结果

2017 年 5 月 22 日，美国食品药品监督管理局（FDA）发布信息，经评估目前尚未发现在进行磁共振成像（MRI）检查时使用含钆造影剂（GBCA）后，钆在脑部沉积会对健康产生不良影响。所有 GBCA 均可能出现少量钆在人体脑部和其他组织的沉积现象，但迄今尚未发现任何 GBCA（包括一些与钆高水平沉积相关的 GBCA）产生钆脑部沉积后的有害证据，所以暂不限制 GBCA 的使用。

GBCA 含有钆元素，通过载体分子相互连接形成螯合剂。在进行 MRI 检查时，静脉注射 GBCA 可增强内脏器官、血管和组织的 MRI 影像质量，有助于医务人员诊断医学疾病。游离钆具有高毒性，在体内易蓄积于骨骼和肝脏中，蓄积量过大可迅速导致肝脏坏死。因此所有的含钆造影剂都是螯合物，螯合后能改变其在体内的分布以确保图像对比强度，同时降低其毒性。根据含钆造影剂化学结构的不同，可分为线性 GBCA 和大环状 GBCA。

FDA 从 2015 年 7 月就开始评估 GBCA 钆沉积现象的潜在风险，但至今为止并未改变对医务人员和患者关于 GBCA 的使用建议。在使用对比剂时，医务人员应限制 GBCA 在其必需使用的情况下使用，并且评估反复使用 GBCA 进行 MRI 检查的必要性。如果患者、父母和护理人员对使用涉及 GBCA 的 MRI 检查存在任何担忧，应咨询医务人员。钆沉积仅限于 GBCA，不涉及用于其他成像过程所使用的其他类型的扫描试剂，例如含碘造影剂或放射性同位素等。

FDA 评估了已发表研究和收集到的不良事件报告，结果显示钆可沉积在人体和动物器官中，例如脑组织、骨骼和皮肤等。发表的研究结果认为，线性 GBCA 比大环状 GBCA 更容易造成钆的脑部沉积。然而，FDA 尚未发现与脑部钆沉积相关的影响健康的不良结局。

在近期发表的研究中报告了一些病例，这些患者使用了 GBCA 后出现了包括皮肤和其他组织增厚和硬化在内的反应，但肾功能正常，无肾源性系统性纤维化（NSF）症状；其中有些患者发现有钆沉积。FDA 正在继续评估上述个例报告，以确定这些纤维化反应是否是钆沉积所导致的不良结局。

安磁力（钆塞胺）的生产企业已经修订了药品说明书，更新了在人体不同器官中（例如脑组织、皮肤和其他器官）的钆沉积的相关信息。FDA 正在审核其他 GBCA 的产品说明书以确定是否需要修订产品说明书。FDA 将继续评估 GBCA 的安全性，并且计划召开公开会议来讨论此问题。（美国 FDA 网站）

加拿大警示 DPP-4 抑制剂类药品的关节疼痛风险

2017 年 4 月 27 日，加拿大卫生部发布信息，公布对二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂类药品关节疼痛风险的评估结果。启动此次评估的原因是美国食品药品监督管理局（FDA）不良事件报告系统和已发表的文献收到或报告了此类不良反应。

DPP-4 抑制剂类药品在加拿大被批准用于治疗成人 2 型糖尿病，均为处方药。此类药品主要是在适当的饮食疗法和运动疗法的基础上使用，从而控制血糖；也可与其他抗糖尿病药物合并使用。目前在加拿大上市的有 11 个 DPP-4 抑制剂类药品，包括尼欣那（阿格列汀）、Kazano（阿格列汀+二甲双胍）、Oseni（阿格列汀+吡格列酮）、欧唐宁（利格列汀）、Jentadueto（利格列汀+二甲双胍）、Glyxambi（利格列汀+恩格列净）、安立泽（沙格列汀）、Komboglyze（沙格列汀+二甲双胍）、Qtern（沙格列汀+达格列净）、捷诺维（西格列汀）和 Janumet/Janumet XR（西格列汀+二甲双胍）。

截至评估期，加拿大卫生部共收到 10 份与使用 DPP-4 抑制剂（沙格列汀、西格列汀或利格列汀）相关的重度关节疼痛的境内报告，并从生产商处收到另外 20 份国际报告。报告提供了使用 DPP-4 抑制剂引起重度（致残性或失能性）关节疼痛的证据。在所有报告中，17 份报告的患者在使用 DPP-4 抑制剂后最初 30 天内发生关节疼痛；大多数患者在治疗停止后，关节疼痛改善或恢复。部分个例报告描述了可能引起关节疼痛的医学疾病，包括痛风、类风湿性关节炎、克罗恩病和肥胖症。评估资料还涵盖来自美国食品药品监督管理局的信息，包括 33 份与使用 DPP-4 抑制剂相关的重度关节疼痛报告。两篇公开发表的文献[1][2]也提到该风险。加拿大卫生部的评估结果认为，使用 DPP-4 抑制剂与发生重度关节疼痛之间可能存在相关性。

加拿大上市的含沙格列汀的产品说明书已包含了重度和致残性关节疼痛的警告，但其他上市的同类药

品的产品说明书中尚未包含此风险信息。为使医务人员和患者了解使用 DPP-4 抑制剂可能发生关节疼痛的风险，加拿大卫生部正在与生产商合作，以更新所有 DPP-4 抑制剂类产品的安全性信息。

参考文献：

1.Tarapues M, Cereza G, and Figueras A. (2013), Association of musculoskeletal complaints and gliptin use: Review of spontaneous reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*;22:1115-1118.

2.Mascolo A, Rafaniello C, Sportiello L, et al., (2016), Dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor-induced Arthritis/Arthralgia: A review of clinical cases. *Drug Saf* 39(5): 401-407.

（加拿大卫生部网站）

澳大利亚警示睾酮动脉 / 静脉血栓栓塞风险增高

自美国食品药品监督管理局（FDA）分别于 2014 年 1 月 31 日和 2014 年 6 月 19 日发布睾酮的安全性信息后，澳大利亚治疗产品管理局（TGA）持续监测睾酮与动脉血栓栓塞（ATE）/静脉血栓栓塞（VTE）风险的相关性。尽管欧洲药品管理局（EMA）于 2014 年 11 月 21 日发布了有关睾酮与心血管风险增高的评估报告，认为当前无证据表明睾酮会导致 ATE/VTE 风险会增高，但 FDA 仍于 2015 年 3 月 3 日发布警示信息，根据已发表的研究和专家意见，认为使用睾酮可能与心血管风险增高之间存在相关性。上述研究中研究人群包括了接受睾酮治疗的老年男性。FDA 要求生产企业更新产品说明书，以提示睾酮的心血管风险。在上述研究证据的基础上，TGA 同时向药品安全性咨询委员会（ACSOM）征求了意见。结合 ACSOM 于 2016 年 9 月 2 日提出的使用睾酮药物人群的心血管风险增高的信号证据（但并非针对特定事件）相对较弱，TGA 在总体评估睾酮与 ATE、VTE 风险的相关性后，决定目前暂时不更新睾酮药物的产品信息，但将提醒医务人员睾酮替代治疗应局限于已批准适应症范围内使用。

给医务人员的建议

一、在所有患者中使用含睾酮药物可能导致 ATE 和严重 VTE 事件发生风险增加，尤其需要特别关注以下两个特定患者人群。

1. 无性腺功能减退的老年男性。此类人群超说明书推荐适应症使用睾酮来治疗与年龄增加成正比的睾酮水平下降状态（“年龄相关性性腺功能减退”），可能会因为年龄因素及合并症使得此类人群处于较高的心血管不良事件风险中。

2. 为了增强肌肉质量而超说明书推荐适应症使用睾酮，以达到体内睾酮水平高于正常状态的年轻男性。

二、目前已经有在使用睾酮药物的患者中出现 VTE（包括深静脉血栓形成和肺栓塞）和 ATE（包括心肌梗死和脑卒中）的个例报告，但值得注意的是，当前通常难以确定上述个例报告中使用睾酮和所发生不良事件之间的因果关系。TGA 也收到了与超说明书推荐用药相关的不良事件报告。患者不依据睾酮缺乏症的临床和治疗标准而超说明书推荐范围使用睾酮，可能会增加发生严重不良事件（包括 ATE 和 VTE）的风险。

迄今为止，尽管已发表的流行病学研究和随机对照试验无法明确使用睾酮与不使用睾酮的患者发生主要心血管不良事件（MACE）风险的差异，例如非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中和心血管性死亡，但部分研究的结果支持男性使用睾酮替代治疗可导致 MACE 风险增高的观点。

三、睾酮替代治疗应仅适用于符合睾酮缺乏症临床诊断标准的男性，应在专科医生的指导下使用。TGA 建议医务人员在给患者处方睾酮前，应考虑 VTE 和 ATE 的潜在风险。在决定是否使用或继续使用该药品时，应告知患者药品的潜在风险。睾酮水平随年龄增长而降低是正常生理现象，因此大多数男性不需要睾酮替代治疗。

澳大利亚批准的睾酮药物适应症

已证实男性睾酮缺乏症的雄激素替代治疗；

已证实男性睾酮缺乏症的睾酮替代治疗；

原发性和继发性男性性腺功能减退的睾酮替代治疗；

临床特征和生化检测证实患有睾酮缺乏症的男性性腺功能减退的睾酮替代治疗。（澳大利亚 TGA 网站）

药事管理

总局关于修订维生素 K1 注射液说明书的公告（2017 年第 115 号）

2017 年 09 月 27 日 发布

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家食品药品监督管理总局决定对维生素 K1 注射液说明书增加黑框警告，并对【不良反应】、【注意事项】等项进行修订。现将有关事项公告如下：

一、所有维生素 K1 注射液生产企业均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照维生素 K1 注射液说明书修订要求（见附件），提出修订说明书的补充申请，于 2017 年 11 月 30 日前报省级食品药品监管部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在补充申请备案后 6 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

各维生素 K1 注射液生产企业应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好使用和安全性问题的宣传培训，指导医师合理用药。

二、临床医师应当仔细阅读维生素 K1 注射液说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的效益/风险分析。

三、患者应严格遵医嘱用药，用药前应当仔细阅读说明书。

附件：维生素 K1 注射液说明书修订要求

一、添加黑框警告：

警告：维生素 K1 注射液可能引起严重药品不良反应，如过敏性休克，甚至死亡。给药期间应对患者密切观察，一旦出现过敏症状，应立即停药并进行对症治疗。

二、在【不良反应】项下增加以下内容：

全身性损害：过敏性休克、过敏样反应、发热、寒战、晕厥等；

呼吸系统损害：呼吸困难、胸闷、呼吸急促、支气管痉挛、喉水肿、憋气、咳嗽、哮喘、憋喘、呼吸抑制等；

心血管系统损害：紫绀、低血压、心悸、心动过速等。

（注：除上述增加的内容外，请各药品生产企业结合国家不良反应监测中心反馈给本企业产品的药品不良反应报告数据，补充完善药品说明书。）

三、在【注意事项】项下增加以下内容：

1. 维生素 K1 注射液静脉注射给药时，应缓慢注射药物，给药速度不超过每分钟 1 毫克。

2. 维生素 K1 遇光快速分解，使用过程中应避光。

（注：说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

总局关于修订注射用硫酸普拉睾酮钠说明书的公告（2017 年第 116 号）

2017 年 09 月 27 日 发布

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家食品药品监督管理总局决定对注射用硫酸普拉睾酮钠说明书增加警示语，并对【不良反应】、【注意事项】等项进行修订。现将有关事项公告如下：

一、所有注射用硫酸普拉睾酮钠生产企业均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照注射用硫酸普拉睾酮钠说明书修订要求（见附件），提出修订说明书的补充申请，于 2017 年 11 月 30 日前报省级食

品药品监管部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在补充申请备案后 6 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

各注射用硫酸普拉睾酮钠生产企业应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好使用和安全性问题的宣传培训，指导医师合理用药。

二、临床医师应当仔细阅读注射用硫酸普拉睾酮钠说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的效益/风险分析。

三、患者应严格遵医嘱用药，用药前应当仔细阅读说明书。

附件：注射用硫酸普拉睾酮钠说明书修订要求

一、添加警示语：

使用本品可能引起胎儿心动过缓或胎儿宫内窘迫，且已有胎儿死亡病例报告。在使用该药品期间应对孕妇和胎儿进行密切观察，如有任何异常情况，应采取适当的措施应对。

二、【不良反应】修订为：

使用该药可引起眩晕、耳鸣、恶心、呕吐、口干、皮疹、手肿、手指麻木、行走乏力、注射部位血管痛、阴道分泌物多等，偶见过敏性休克、畏寒等。使用该药还可能引起胎儿心动过缓或胎儿窘迫，且已有死亡病例的报告。

三、添加【注意事项】：

在使用该药物期间应对孕妇和胎儿进行密切观察，如有任何异常情况，应采取适当的措施应对。（注：说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

食品药品监管总局

2017 年 9 月 21 日

学习园地

胰高血糖素样肽类药物简介

早在上世纪 60 年代，麦金太尔（McIntyre）和埃尔里克（Elrick）等人就发现，口服葡萄糖对胰岛素分泌的促进作用明显高于静脉注射，这种额外的效应被称为“肠促胰素效应”，而珀利（Perley）等人进一步研究证实，这种“肠促胰素效应”所产生的胰岛素占进食后胰岛素总量的 50%以上。1986 年，瑙克（Nauck）

等人发现, 2 型糖尿病患者肠促胰素作用减退, 这提示, 肠促胰素系统异常可能是 2 型糖尿病的发病机制之一。

随着细胞和分子生物学的发展, 肠促胰素这层神秘的面纱被慢慢揭开, 研究证实, 肠促胰素是人体内一种肠源性激素, 在进食后, 该类激素可促进胰岛素分泌, 发挥葡萄糖浓度依赖性降糖作用。肠促胰素主要由 GLP-1 和糖依赖性胰岛素释放肽 (GIP) 组成, 其中 GLP-1 在 2 型糖尿病的发生发展中起着更为重要的作用。GLP-1 由胰高血糖素原基因表达, 在胰岛 α 细胞中, 胰高血糖素原基因的主要表达产物是胰高血糖素, 而在肠黏膜的 L 细胞中, 前激素转换酶 (PC1) 将胰高血糖素原剪切为其羧基端的肽链序列, 即 GLP-1。GLP-1 有 2 种生物活性形式, 分别为 GLP-1 (7-37) 和 GLP-1 (7-36) 酰胺, 这两者仅有一个氨基酸序列不同, GLP-1 约 80% 的循环活性来自 GLP-1 (7-36) 酰胺。

1. 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)

1.1 GLP-1 生物学特性

研究已证实, 肠促胰素以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 并减少胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素 (glucagon), 从而降低血糖。正常人在进餐后, 肠促胰素开始分泌, 进而促进胰岛素分泌, 以减少餐后血糖的波动。但对于 2 型糖尿病患者, 其“肠促胰素效应”受损, 主要表现为进餐后 GLP-1 浓度升高幅度较正常人有所减小, 但其促进胰岛素分泌以及降血糖的作用并无明显受损, 因此 GLP-1 及其类似物可以作为 2 型糖尿病治疗的一个重要靶点。

1.2 GLP-1 作用机制

GLP-1 可作用于胰岛 β 细胞, 促进胰岛素基因的转录、胰岛素的合成和分泌, 并可刺激胰岛 β 细胞的增殖和分化, 抑制胰岛 β 细胞凋亡, 增加胰岛 β 细胞数量。此外, GLP-1 还可作用于胰岛 α 细胞, 强烈地抑制胰高血糖素的释放, 并作用于胰岛 δ 细胞, 促进生长抑素的分泌, 生长抑素又可作为旁分泌激素参与抑制胰高血糖素的分泌。

研究证明, GLP-1 可通过多种机制明显地改善 2 型糖尿病动物模型或患者的血糖情况, 其中促进胰岛 β 细胞的再生和修复, 增加胰岛 β 细胞数量的作用尤为显著, 这为 2 型糖尿病的治疗提供了一个非常好的前景。GLP-1 具有葡萄糖浓度依赖性降糖作用作为一种肠源性激素, GLP-1 是在营养物质特别是碳水化合物的刺激下才释放入血的, 其促胰岛素分泌作用呈葡萄糖浓度依赖性, Nauck 等[6]对 10 例血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者进行了研究, 并在空腹状态下分别给予患者 GLP-1 或安慰剂, 结果显示, 患者在输注 GLP-1 后, 其胰岛素和 C 肽水平显著增加, 胰高血糖素水平显著降低, 空腹血糖水平在 4 小时后变为正常。在血糖水平正常后, 虽然仍持续输注 GLP-1, 患者的胰岛素水平却不会再升高, 血糖水平也维持稳定, 不再进一步下降。这说明 GLP-1

具有葡萄糖浓度依赖性降糖作用,即只有在血糖水平升高的情况下, GLP-1 才发挥降糖作用,而在血糖水平正常时,则不会使其进一步降低。GLP-1 的这种葡萄糖浓度依赖性降糖特性是其临床应用安全性的基础与保障,从而免除了人们对现有糖尿病治疗药物及方案可能造成患者严重低血糖的担心。

GLP-1 具有减轻体重的作用, 灿德尔 (Zander) 等研究显示,在接受 GLP-1 治疗 6 周后,参与研究的 20 例 2 型糖尿病患者的体重平均减轻了 1.9 kg。研究者认为, GLP-1 是通过多种途径产生降低体重的作用,包括抑制胃肠道蠕动和胃液分泌,抑制食欲及摄食,延缓胃内容物排空。此外, GLP-1 还可作用于中枢神经系统(特别是下丘脑),从而使人体产生饱胀感和食欲下降。

除此之外, GLP-1 还具有许多其他生物学特性及功能,例如, GLP-1 可能发挥降脂、降压作用,从而对心血管系统产生保护作用;它还可通过作用于中枢增强学习和记忆功能,保护神经。

然而,要将 GLP-1 应用于临床也面临着问题,那就是人体自身产生的 GLP-1 极易被体内的二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 降解,其血浆半衰期不足 2 分钟,必须持续静脉滴注或持续皮下注射才能产生疗效,这大大限制了 GLP-1 的临床应用。

为解决这一难题,学者们已经提出两种方案,一是开发 GLP-1 类似物,让其既保有 GLP-1 的功效,又能抵抗降解;二是开发 DPP-IV 抑制剂,使体内自身分泌的 GLP-1 不被降解。目前,这两方面研究都已经取得了一定的进展。相信随着人们对 GLP-1 信号系统研究的深入,会发现更多新的作用靶点,从而开发出更多治疗糖尿病的新型药物,以造福糖尿病患者。

2. 胰高血糖素样肽-2 (GLP-2)

GLP-2 是一种营养因子,据有促进小肠生长,抑制细胞凋亡,促进胃排空,增加食欲的药理作用,临床上可用于治疗小肠短小综合症。

3. 胰高血糖素样肽类药物

3.1 GLP-1 类似物

艾塞那肽 (Exenatide)

Exendin-4 是从蜥蜴唾液中分离出的 GLP-1 类似物,由 39 个氨基酸组成,与 GLP-1 大约有 53% 的同源性。由于其 N 端第二位由 Gly 代替了 GLP-1 中 Ala ,不被 DPP-IV 降解,而具有较长的半衰期和较强的生物活性。它具有与 GLP-1 相似的生理功能。

人们通过对 Exendin-4 进行改造以获得活性与有效作用时间长的 Exendin-4 类似物。Exendin-4 的化学合成品命名为 Exenatide (商品名 Byetta),由 Amylin 和 Lilly 公司于 1995 年开始联合研发,2005 年 4 月获得 FDA 的批准上市。随后于 2007 年获欧洲多国批准上市,2009 年 8 月,中国获批上市。研究显示,Exenatide

能降低 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平和餐后血糖, 并能减轻体质量。该药平均半衰期只有 2.4 小时, 每天需注射 2 次, 有些病人还会出现恶心呕吐甚至急性胰腺炎等不良反应。2008 年 Lily 公司和 Amylin 公司开始了 Exenatide 一周一次缓释微球 (polylactide-co-glycolide microsphere) 的研发, 并于 2012 年 1 月获 FDA 批准上市, 商品名为 Bydureon。

利拉鲁肽 (Liraglutide)

Liraglutide (商品名 Victoza) Nove Nordisk 1996 年开始研发, 2009 年最早于丹麦上市的人 GLP-1 (7-37) 的修饰物。从结果上看 Liraglutide 为 GLP-1 (7-37) 链上 34 位 Lys 被 Arg 取代, 在 26 位的 Lys 上接入经十六烷酸修饰的谷氨酰胺。GLP-1 经脂肪连修饰后的, 增加了与白蛋白之间的亲和力, 从而降低了被 DPP - IV 的水解速率和肾清除率, 延长生物半衰期。Liraglutide 的生物半衰期达 11~15h, 每天只需给药一次皮下注射, 大大提高了患者的顺应性。在为期 6 个月的临床研究表明, Liraglutide 能降低 HbA1c 1.1%~1.5%, 同时体质量也有所减轻。Liraglutide 与 Exenatide 一样不会出现低血糖症状, 但是同样会产生恶心呕吐和胰腺炎等不良反应, 对于有胰腺炎病史的病人将会增加患胰腺炎的风险。在动物实验中, Liraglutide 也会增加患良性或恶性甲状腺 C 细胞瘤的风险。这种现象虽然尚未在人体实验中发现, 但 Liraglutide 不应该给予有髓性甲状腺癌或多发性内分泌瘤家族史的 2 型糖尿病患者使用。Liraglutide 的治疗效果相对 Exenatide 具有一定优势, 而且价格更为便宜, Liraglutide 在中国的售价仅为 Exenatide 的 60% 左右。

利司那肽 (Lixisenatide)

Lixisenatide (商品名: lyxumia) 是由法国 Sanofi Aventis 和 Zealand 公司共同开发, 于 2013 年相继获欧洲和日本批准, 美国正在注册。从结构上看, Lixisenatide 是 Exendin-4 去掉 38 位的 Pro, 并在 39 位的 Ser 接 6 个 Lys。经过了结构修饰, Lixisenatide 的半衰期相对 Exenatide 有所延长, 可每日一次皮下注射。与 Exenatide 相比, 两者不良反应发生率相当, 总不良反应发生率分别为 70% 和 72%, 严重不良反应发生率分别为 2.8% 和 2.2%, 低血糖发生率分别为 2.5% 和 7.9%。由于 Lixisenatide 在与 Exenatide 疗效相似的基础上, 一定程度提高了安全性。

阿必鲁肽 (Albiglutide)

Albiglutide (商品名: Eperzan) 由 GlaxoSmithKline 研发的每周一次皮下注射的长效 GLP-1 类似物。从结构上看, Albiglutide 是将 GLP-1 (7-36) 链上 8 位上的 Ala 替换成了 Gly, 再两条经将修饰过的 GLP-1 肽链融合在一个含有 585 个残基的血清白蛋白上, 这样大大延长了半衰期, 根据 1 期临床结果, Albiglutide

在日本人体内的平均半衰期达 5.3 天。另外临床数据显示, Albiglutide 比 Sitagliptin 和 Exenatide 降糖更有效, 但不及 Liraglutide, 并且能导致心血管风险。

杜拉鲁肽 (Dulaglutide)

Dulaglutide 由 Lily 公司研发的每周一次皮下注射的长效 GLP-1 类似物。从结构上看, Dulaglutide 是将 GLP-1 (7-37) 链上 8 位上的 Ala 替换成了 Gly, 22 位的 Gly 替换成了 Glu, 36 位上的 Arg 替换成了 Gly, 再通过 “-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Gly-Gly-Gly-Gly-Ser- -Gly-Gly-Gly-Gly-Ser-Ala-” 偶联桥融合到重组 G4 免疫球蛋白 (含 227 个氨基酸 Fc 片段) 的二肽链的 229 位的赖氨酸上, 平均生物半衰期长达 90 小时。临床结果表明, Dulaglutide 的疗效不次于 Liraglutide, 是首个疗效上不次于 Liraglutide 的大分子 GLP-1 类似物, 一周一次的给药频率, 能大幅提高患者的顺应性。

索玛鲁肽 (Semaglutide)

Semaglutide 由 Nove Nordisk 公司研发的每周一次皮下注射的长效 GLP-1 类似物。从结构上看, Semaglutide 是 GLP-1 (7-37) 链上 8 位的 Ala 替换成 Aib, 34 位的 Lys 替换成 Arg, 26 位的 Lys 接上十八烷酸脂肪链。与 Liraglutide 相比, Semaglutide 的脂肪链更长, 疏水性增加, 但是 Semaglutide 经过短链的 PEG 修饰, 亲水性大大增强。PEG 修饰后不但可以与白蛋白紧密结合, 掩盖 DPP-4 酶水解位点, 还能降低肾排泄, 可延长生物半衰期, 达到长循环的效果。从临床数据来看, Semaglutide 剂量依赖性降低 HbA1c, 和减轻体重, 比 Liraglutide 更有效, 而且 Semaglutide 具有更好的耐受性。经 12 周的治疗, 0.8mg 和 1.6mg Semaglutide 组 HbA1c 分别下降 1.45 和 1.69, 而对照的 1.2mg 和 1.8mg Liraglutide 组分别下降 1.18 和 1.34。

Taspoglutide

Taspoglutide 由 Roch 公司开发。从结构上看 Taspoglutide 是将 GLP (7-36) 链上 8 位的 Ala 替换成 Aib, 35 位的 Gly 替换成 Aib。不幸的是 Taspoglutide 在临床试验中出现了超敏反应, Roch 公司终止了 Taspoglutide 的临床试验。

ITCA 650

ITCA 650 是由 Intarcia Therapeutics 公司研发。ITCA 650 是 Exenatide 的植入制剂, 将药物置于 ITCA 泵装置中药物缓慢释放, 一年一次, 皮下植入, 相比每日或每周一次给药能减少患者不少痛苦和并发

症，包括局部血管坏死，炎症和感染等。

LAE_{x4}

LAE_{x4} 由香港联康生物科技集团开发的通过生物工程手段获得的重组长效 Exendin-4 (LAE_{x4}) 半衰期约为 Exendin-4 的 20 倍，理论上只需每周注射 1 次。

3.2 GLP-2 类似物

替度鲁肽 (Teduglutide)

Teduglutide (商品名: Gattex) 是由 NPS 公司和 Neopharm (已被武田收购) 公司共同开发的首个每日一次的 GLP-2 类似物。Teduglutide 最早于 2012 年 8 月被 EMA 批准，接着被 FDA 批准用于治疗罕见病小肠短小综合症，因此 Teduglutide 被列为孤儿药。从结构上看，Teduglutide 是将 GLP-2(1-33) 链上 2 位的 Ala 替换成 Gly，一定程度上掩盖了 DPP-IV 酶结合的位点，但是其半衰期常人 2 小时，患者才平均 1.3 小时。

Elisiglutide

Elisiglutide (ZP1846) 是 Zealand 公司开发的 GLP-2 类似物，主要用于治疗化疗引起的腹泻。另外 ZP1848 也是一个 GLP-2 类似物，用于治疗肠炎。

口服三代头孢头孢地尼与头孢克肟的比较

抗菌谱与适应症

- 1 头孢地尼对葡萄球菌属的抗菌活性在第三代口服头孢菌素中最强，而头孢克肟对金黄色葡萄球菌抗菌作用较差。因此，头孢地尼可用于非复杂性皮肤和皮肤组织感染，如毛囊炎、疖、痈、传染性脓疱病、丹毒、蜂窝组织炎、淋巴管炎、甲沟炎、皮下脓肿、粉瘤等，头孢克肟却没有这一适应症；
- 2 头孢克肟对革兰阴性菌中的淋球菌有较强的抗菌作用。因此，头孢克肟可用于治疗淋球菌性尿道炎，并且是非复杂淋球菌感染的一线用药；
- 3 头孢克肟组织穿透力强，在胆囊组织的渗透性良好，胆汁中浓度较高。因此，头孢克肟可用于治疗胆道感染，如胆囊炎、胆管炎等；
- 4 头孢克肟对肠杆菌科细菌有较强活性，如大肠埃希菌、奇异变形杆菌、肺炎克雷伯菌，另外，对沙门菌属、志贺菌属、粘质沙雷菌也具有高度抗菌活性。因此，头孢克肟也用于沙门氏菌感染引起的胃肠炎，但

不属于 FDA 批准的适应证。

适应症	头孢地尼	头孢克肟
咽喉炎、扁桃体炎	+	-
支气管炎、肺炎	+	+
中耳炎、鼻窦炎	+	+
肾盂肾炎、膀胱炎、淋球菌性尿道炎	+	+
胆囊炎、胆管炎	-	+
猩红热	-	+
妇科炎症	+	-
各种皮肤炎症	+	-
眼睑炎、麦粒肿、眼板腺炎	+	-

药代动力学差异

药物	血浆蛋白结合率	半衰期	吸收	分布	代谢	排泄
头孢地尼	60%~70%	1.7h	20%~25%	胸膜液、滑膜液、骨骼	不被代谢	12%~18%从尿中排出
头孢克肟	65%	3~4h	40%~50%	胆囊、扁桃体、中耳	不被代谢	7%~41%从尿中排出

总结

头孢地尼和头孢克肟虽然都是第三代口服头孢菌素，但在抗菌谱上有较为明显的差别。头孢地尼对葡萄球菌属的抗菌活性在第三代口服头孢菌素中最强，而头孢克肟对金黄色葡萄球菌抗菌作用较差。因此，头孢地尼可用于非复杂性皮肤和皮肤组织感染，如毛囊炎、疖、痈、传染性脓疱病、丹毒、蜂窝组织炎、淋巴管炎、甲沟炎、皮下脓肿、粉瘤等，头孢克肟却没有这一适应症。

头孢克肟对革兰阴性菌中的淋球菌有较强的抗菌作用。头孢克肟组织穿透力强，在胆囊组织的渗透性良好，胆汁中浓度较高。因此，头孢克肟可用于治疗胆道感染。临床应用时，注意二者差别，切莫简单替换。

赵金 2017. 10. 26

二十种基本氨基酸缩写

中文名称	英文名称	三字母缩写	单字母符号
甘氨酸	Glycine	Gly	G
丙氨酸	Alanine	Ala	A
缬氨酸	Valine	Val	V
亮氨酸	Leucine	Leu	L
异亮氨酸	Isoleucine	Ile	I
脯氨酸	Proline	Pro	P
苯丙氨酸	Phenylalanine	Phe	F
酪氨酸	Tyrosine	Tyr	Y
色氨酸	Tryptophan	Trp	W
丝氨酸	Serine	Ser	S
苏氨酸	Threonine	Thr	T
半胱氨酸	Cystine	Cys	C
蛋氨酸	Methionine	Met	M
天冬酰胺	Asparagine	Asn	N
谷氨酰胺	Glutamine	Gln	Q
天冬氨酸	Asparticacid	Asp	D
谷氨酸	Glutamicacid	Glu	E
赖氨酸	Lysine	Lys	K
精氨酸	Arginine	Arg	R
组氨酸	Histidine	His	H

20 种基本氨基酸口诀：

甘丙缬脯亮异非，（甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、脯氨酸、亮氨酸、异亮氨酸）

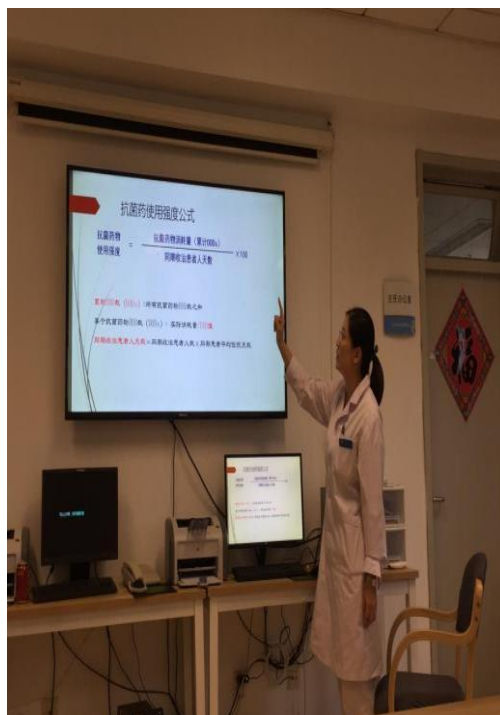
半丝甲谷天苏极。（半胱氨酸、丝氨酸、甲硫氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、苏氨酸）

芳香苯酪色酰隐，（苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸。）

天谷酸精赖组碱。（天冬氨酸、谷氨酸（酸性 AA），精氨酸、赖氨酸、组氨酸（碱性 AA））

科室文化

药师在行动



运动健儿强

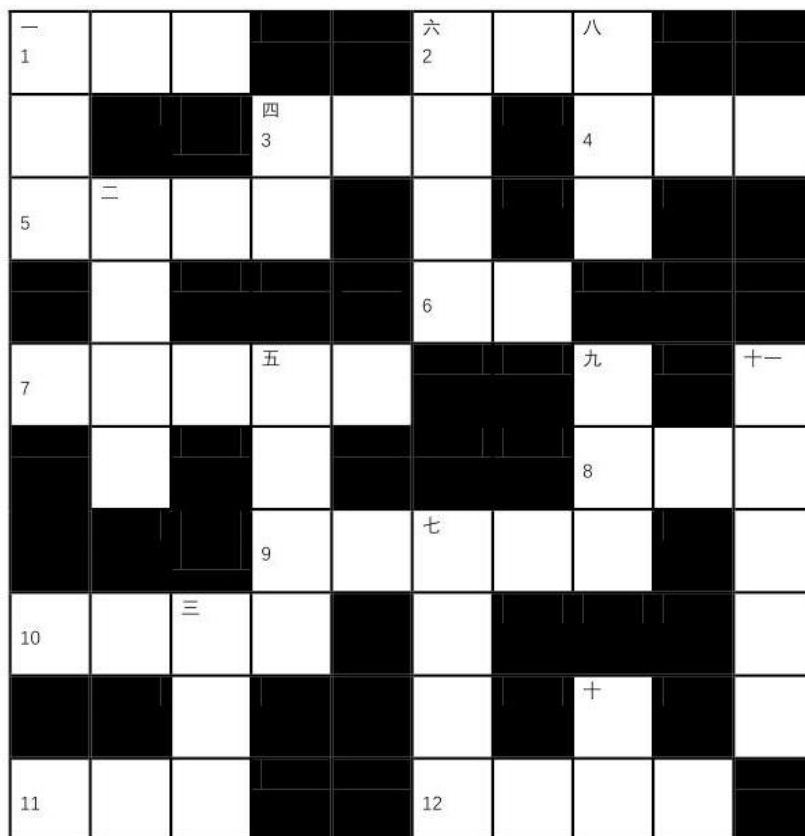


岗位练兵忙



休闲益智

药名填字游戏



填字游戏

横向：

- 1、 药物商品名，是一胰酶制剂；
- 2、 药物商品名，为 α 1 受体阻断剂；
- 3、 药物商品名，口服糖皮质激素；
- 4、 药物商品名，抗肿瘤药物注射剂，主要用于治疗各种急性白血病和恶性淋巴瘤、乳腺癌、支气管肺癌、卵巢癌、肾母细胞瘤、软组织肉瘤、膀胱癌、睾丸癌、前列腺癌、胃癌、肝癌(包括原发性肝细胞癌和转移性癌)以及甲状腺髓样癌等多种实体瘤。
- 5、 药物通用名，属于 β 2 受体激动剂；

- 6、 药物商品名，成人类风湿性关节炎，为具有抗增殖活性的异噻唑类免疫抑制剂；
- 7、 药物商品名，白色水包油乳剂型注射剂，用于补充维生素 A、D、K、E；
- 8、 药物商品名，本品为 β 内酰胺与酶抑制剂的复方制剂；
- 9、 药物通用名，口服药用于重症肌无力，可逆性抗胆碱酯酶药；
- 10、 药物通用名，为阳离子型表面活性剂类广谱杀菌剂；
- 11、 药物商品名，口服药品，用于膀胱过度兴奋引起的尿频、尿急或紧迫性尿失禁症状的治疗；
- 12、 药物通用名，口服氟喹诺酮类抗菌药物。

纵向：

- 一、 药物商品名，口服药品，作用于胃肠道的解痉剂、钙拮抗剂；
- 二、 药物通用名，利尿剂，对水和电解质的排泄作用基本同呋塞米，其利尿作用为呋塞米的 20-60 倍。
主要抑制肾小管髓袢升支粗段对 NaCl 的主动重吸收，对近曲小管重吸收 Na^+ 也有抑制作用，但对远曲小管无作用，故排钾作用小于呋塞米。
- 三、 药物通用名，属于麦角碱类，用于高泌乳素血症、帕金森、肢端肥大症等；
- 四、 药物商品名，儿科用退热药物，为 100 ml 混悬剂；
- 五、 药物通用名，作用于胃肠道的解痉剂，他是钙拮抗剂的一种；
- 六、 药物商品名，喹诺酮类滴眼剂；
- 七、 药物商品名，口服抗真菌胶囊剂；
- 八、 药物通用名，口服抗凝药，防治血栓栓塞性疾病，可防止血栓形成与发展，用于心房纤颤伴肺栓塞的治疗，以及冠状动脉闭塞的辅助治疗；
- 九、 药物商品名，口服 H_1 受体拮抗剂，用于季节性鼻炎以及抗过敏；
- 十、 药物商品名，口服大环内酯类抗生素；
- 十一、 药物化学名， β 内酰胺类抗生素注射剂，用于控制链球菌感染的长效药物。

杂志征文

欢迎投稿，地址：北京市海淀区医院药剂科临床药学 107 室，电话：82693357

邮箱：mudan2888@163.com



海淀医院门诊、急诊大楼

北京市海淀区医院药讯（双月刊）

《药 讯》

2017年 第5期

责任编辑：张慧英

地 址：北京市海淀区中关村大街29号

邮 编：100080

电 话：010 - 82693357