



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



2018年 第2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 -
基于高密度脂蛋白的抗动脉粥样硬化小分子药物研究现状.....	- 1 -
替加环素用于重症感染患者的剂量选择研究现状.....	- 6 -
耐药鲍曼不动杆菌药物治疗的研究进展.....	- 11 -
不良反应.....	- 16 -
2018 年第一季度不良反应总结.....	- 16 -
妊娠禁忌中药研究概述.....	- 17 -
左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星上市后安全警戒信号的挖掘与评价.....	- 21 -
药物警戒.....	- 25 -
美国发现心脏病患者使用克拉霉素后潜在长期死亡风险升高的更多支持数据.....	- 25 -
欧盟药物警戒风险评估委员会建议暂停上市羟乙基淀粉注射液.....	- 26 -
美国要求修改阿片类感冒咳嗽处方药说明书.....	- 26 -
英国警示重组人红细胞生成素十分罕见的严重皮肤不良反应.....	- 27 -
药事管理.....	- 28 -
总局关于修订匹多莫德制剂说明书的公告（2018 年第 30 号）.....	- 28 -
匹多莫德制剂说明书模板（空白内容各企业根据实际情况填写）.....	- 29 -
学习园地.....	- 32 -
深静脉血栓微缩药物指南.....	- 32 -
科室文化.....	- 33 -
休闲益智.....	- 39 -
杂志征文.....	- 42 -

药学文摘

基于高密度脂蛋白的抗动脉粥样硬化小分子药物研究现状

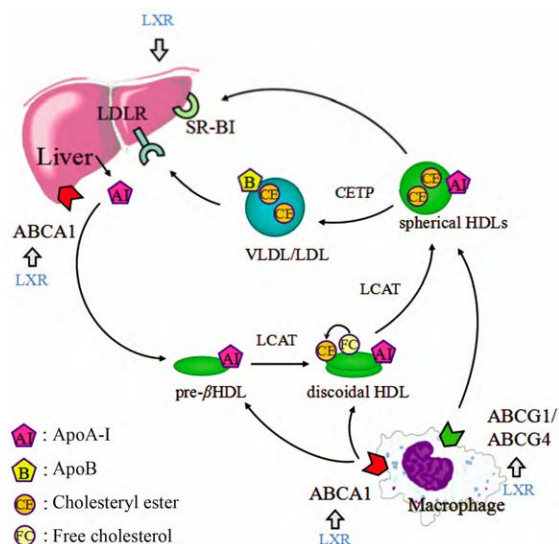
——摘自《药学学报》2018,53 (3)

马贝贝, 卞 聪, 洪 斌, 杜 郁, 陈晓芳

(中国医学科学院、北京协和医学院医药生物技术研究所, 北京 100050)

摘要: 大量流行病学结果显示, 高密度脂蛋白胆固醇水平与动脉粥样硬化性心血管疾病发病率呈负相关, 提示高密度脂蛋白可能具有抗动脉粥样硬化的作用。可能机制包括促进胆固醇逆转运、抗炎、抗氧化及对抗血栓和促纤溶作用等多个途径, 其中, 胆固醇逆转运可能在保持胆固醇平衡、缓解动脉粥样硬化病程中发挥了重要作用。载脂蛋白 A-I、ATP 结合盒转运子 A1、肝脏 X 受体及胆固醇酯转运蛋白等多种蛋白因子在逆转运过程中扮演了重要角色, 这些可能是基于高密度脂蛋白的药物发现的潜在靶点。因而, 本文将以此几个关键蛋白为基础对抗动脉粥样硬化小分子药物研究现状进行综述。

2016 年发布的《中国成人血脂异常防治指南》指出, 目前心血管疾病在我国城乡居民死亡原因中位居第一位。其中, 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心血管病发生的主要病理基础^[1]。动脉粥样硬化的病因复杂, 诱发因素很多, 血脂异常是重要的风险因素。其中低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 和极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) 水平的升高以及高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL) 水平的降低是血脂异常的主要表现^[2]。已经上市的调节血脂的药物主要有烟酸类、贝特类和他汀类。烟酸类和贝特类药物由于不良反应较大而限制了它们在临床的广泛应用, 所以他汀类药物是目前预防和治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的一线治疗药物。他汀类



药物主要通过降低低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平来发挥作用。在过去的 30 多年中, 他汀类药物的广泛应用大大降低了心血管疾病的发病率和死亡率^[3]。但是研究数据显示, 尽管在心血管疾病及其危重患者中使用了 汀类药物进行治疗, 并且使其 LDL-C 水平达到规定的正常水平, 依然有部分患者发生冠心病事件。而大量的流行病学资料表明, 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平与心血管疾病发病率呈负相关, 提示 HDL 可能具有抗动脉粥

样硬化的作用^[4]。因此, 升高 HDL-C 的水平成为抗动脉粥样硬化领域研究的热点。但是, 随着一些升高 HDL-C 水平药物研究的失败, 使得人们又开始重新思考高水平 HDL-C 真的能够逆转 AS 进程吗? 深入研究发现, HDL 构成的改变可能产生丧失功能的 HDL, 在这种情况下, 即使 HDL-C 的水平很高, 但由于其功能障碍, 使得其并不能有效地发挥抗动脉粥样硬化的作用, 甚至会导致 AS 风险的增加^[5]。因此, 改善 HDL 的功能可能比单纯的升高其水平更为重要^[6]。

HDL 可通过胆固醇逆转运 (reverse cholesterol transport, RCT) 过程减少脂类物质在血管壁的沉积, 同时还可通过抗炎、抗氧化及抗血栓和促纤溶作用等途径对血管产生保护作用, 从而对抗动脉粥样硬化的产生^[7]。但 HDL 发挥抗动脉粥样硬化的功能最主要的还是依赖于它所参与的 RCT 过程 (图 1)^[8], 即过多的胆固醇在 ATP 结合盒转运子 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 的作用下从外周组织 (包括动脉壁) 巨噬细胞中外流至贫脂或无脂载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, ApoA-I) 中, 形成初期 HDL, 初期 HDL 中的游离胆固醇在卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin cholesterol acyltransferase, LCAT) 的催化下进一步酯化, 继而随着 HDL 中胆固醇含量的增加最终成为成熟的 HDL, 被肝细胞表面的 B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-BI) 选择性摄取而清除^[9]。同时, 肝脏 X 受体 (liver X receptor, LXR) 可介导三磷酸腺苷结合盒蛋白家族 (ATP-binding cassettes, ABCs) 的几种关键蛋白的表达, 胆固醇酯转运蛋白 (cholesteryl ester transfer protein, CETP) 可直接影响 HDL-C 的水平, 因此在 RCT 过程中也发挥了重要的调控作用。整个胆固醇处理过程中, 在保证 RCT 过程通畅的前提下, HDL 作为胆固醇的运输工具参与 RCT 的整个过程, 发挥了重要作用。因此, 增强 HDL 的功能, 特别是促进与 RCT 相关的功能成为近年来的研究热点^[8]。其中, ApoA-I、ABCA1、LXR 和 CETP 作为 RCT 过程中重要的调控蛋白, 都直接或间接地影响 HDL 水平及功能, 所以都可能成为基于 HDL 的药物发现的潜在靶点。因此, 本文将以此几个关键蛋白为基础, 对抗动脉粥样硬化小分子药物研究现状进行综述。

1 以 ApoA-I 为靶点的抗动脉粥样硬化药物研究

ApoA-I 主要在肝脏和小肠中合成, 是 HDL 中的主要蛋白, 约占 HDL 蛋白总量的 70%, 在 HDL 的形成和代谢过程中起重要作用^[10]。贫脂或无脂 ApoA-I 作为巨噬细胞中 ABCA1 所介导的胆固醇流出的重要载体, 与胆固醇相互作用生成成熟的 HDL 颗粒, 从而参与 RCT 过程^[11]。研究表明, 小鼠体内过表达 ApoA-I 基因可以提高其血浆及其粪便中 ApoA-I 和 HDL-C 水平, 在一定条件下可促进斑块消退, 这可能与过表达 ApoA-I 可增加 HDL 的功能, 进而加强 HDL 介导的 RCT 过程有关^[12]。由此可知, ApoA-I 既是 HDL 的主要结构蛋白, 又是其发挥心血管保护作用的重要组成部分。因此, 以 ApoA-I 为靶点可能是基于 HDL 的抗动脉粥样硬化药物研究中极具前景的治疗策略^[13]。

目前以 ApoA-I 为靶点的药物研究主要有用于直接静脉注射的重组 HDL 颗粒 CER-001^[14]和 CSL112^[15], 以及 ApoA-I 模拟肽如 D-4F/L-4F、FAMP^[16]和 CS-6253^[17]等。其

中, D-4F 和 L-4F 互为光学异构体, 在 I 期临床研究中发现, D-4F 虽然显著提高了 HDL 炎症指数, 但 L-4F 并未提高 HDL 炎症指数, 相互矛盾的研究结果使得诺华公司终止了 4F 的相关研究^[18, 19]。蛋白及多肽类分子虽然可增加血浆中 HDL 的水平, 提高细胞内胆固醇外流的能力, 缓解动脉粥样硬化的进展, 但由于蛋白类药物给药方式的限制, 使它们并不适用于动脉粥样硬化的预防性给药和长期治疗。因此, 能够口服给药的内分泌性上调 ApoA-I 表达的小分子化合物引起人们的关注。

RVX-208 (1) 是第一个进入临床研究的可调控 ApoA-I 基因转录的小分子化合物, 由 Resverlogix 公司开发, 目前正在积极准备 III 期临床。动物实验显示, 对猴子每天一次给药 (60 mg•kg⁻¹), 持续给药 63 天后, ApoA-I 和 HDL-C 水平分别增加 60% 和 97%, 并且其口服生物利用度可达 44%^[20]。随后的研究发现, RVX-208 作为喹唑啉-4-酮的衍生物, 还是一种溴结构域 (bromine structure domain, BET) 抑制剂^[21]。对其作用机制研究过程中发现, RVX-208 通过抑制 BET 蛋白后激活表观遗传修饰, 进而诱导 ApoA-I 基因表达上调, 增加了 ApoA-I 蛋白的产生, 发挥抗动脉粥样硬化的作用。还有研究发现, RVX-208 除了影响 ApoA-I 脂蛋白的表达外, 还可通过抑制炎症反应、抑制粥样斑块形成及抑制血栓形成等途径来降低心血管疾病的发病风险^[22]。

此后还有报道称, 通过化合物的筛选和结构改造, 发现骨架结构为苯二氮的化合物 GSK525762A (2) 可激活 ApoA-I 的表达上调, 通过对荧光素酶报告基因的检测发现其对 ApoA-I 的上调活性 EC₅₀ 为 0.7 μmol•L⁻¹^[23]。对其作用机制进行深入研究发现, GSK525762A 同样是通过抑制 BET 蛋白后, 调控 ApoA-I 的基因转录, 从而增加 ApoA-I 蛋白表达, 其作用方式与 RVX-208 相似, 目前已经进入临床研究^[24]。

除以上两个进入临床研究的小分子化合物外, 还有异恶唑啉类化合物 GSK1210151A (3)^[25]和四氢化喹啉类衍生物 GSK1324726A (4)^[26], 目前均处于临床前研究。它们同属 BET 家族抑制剂, 表现出较好的 ApoA-I 上调活性, 通过对荧光素酶报告基因的检测发现其对 ApoA-I 的诱导活性 EC₅₀ 分别为 0.09、0.003 μmol•L⁻¹。上述研究说明, 以 ApoA-I 为靶点的抗动脉粥样硬化药物研究具有广阔前景, 同时为今后发现更多促进 RCT、有效防治动脉粥样斑块沉积的化合物分子指出了新的研究方向。

2 以 ABCA1 为靶点的抗动脉粥样硬化药物研究

ABCA1 可介导细胞内磷脂和游离胆固醇转运至贫脂或无脂的 ApoA-I, 从而促进 HDL 的生成, 启动 RCT 过程^[27, 28]。动物实验也证实, 高表达 ABCA1 转基因小鼠的血浆中 ApoA-I 和 HDL 的水平均明显升高, 巨噬细胞中胆固醇流出增加, 促进了 RCT 过程^[29]。所以 ABCA1 介导的胆固醇流出既是 RCT 过程的第一步, 也是关键的一步, 上调 ABCA1 的表达水平有可能降低动脉粥样硬化的发生。

miRNA 是一类进化上高度保守的单链小 RNA, 具有不编码蛋白质并在翻译水平调控基因表达的特点。目前已发现多种 miRNA 可调控 ABCA1 表达, 研究比较多的主要有 miR-33、miR-144、miR-27a/b 和 miR-26 等, 它们通过调控 ABCA1 的表达, 参与胆固醇的生成、转运和调节过程^[30]。因此, 深入研究 miRNA 对 ABCA1 的调控机制, 通过干预相关 miRNA 的手段来调控 ABCA1 的表达, 为今后抗动脉粥样硬化药物研究提供了新的方向。

针对 ABCA1 的小分子化合物研究也包括一些天然化合物, 如吴茱萸次碱

(rutacarpine, 5)。通过高通量化合物筛选的方法发现, 天然化合物吴茱萸次碱可同时上调 ABCA1 和 SR-BI 两个靶基因, 促进巨噬细胞中胆固醇外流, 并且未显示细胞毒性, 其 $EC_{50} = 0.27 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ [31]。由于其高度的刚性结构和溶解性差的原因, 对其进行了一系列的结构改造, 其中 CD1 (6)、CD6 (7)、BCD1 (8) 和 BCD2 (9) 4 个化合物对 ABCA1 显示出了很好的上调活性, 其 EC_{50} 值分别为 0.81、0.21、0.035、0.121 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 而且 4 个化合物的结构比吴茱萸次碱的结构更加简单 [32]。吴茱萸次碱的研究发现可以指导研究者去获得更多上调 ABCA1 表达的化合物, 以期获得结构更优、上调活性更好的抗动脉粥样硬化的化合物。

3 以 LXR α 为靶点的抗动脉粥样硬化药物研究

LXR 属于核受体超家族成员, 包括 LXR α 和 LXR β 两种亚型。LXR α 激活可介导 ABCs 的几种关键蛋白的表达, 如 ABCA1、ABCG1、ABCG5 和 ABCG8 等, 从而促进巨噬细胞中胆固醇流向 ApoA-I 以及成熟的 HDL 颗粒, 促进 RCT 过程, 改变血浆中胆固醇水平。因此, LXR α 激动剂可能有助于预防或逆转动脉粥样硬化, 成为抗动脉粥样硬化药物研究的新靶点 [33]。

LXR 激动剂主要包括天然激动剂和合成激动剂两大类, 其中天然 LXR 激动剂存在亲和性低并有一定的潜在毒副作用等局限, 所以研究较多的主要是合成 LXR 激动剂 [34]。

第一代合成 LXR 激动剂主要是 Tularik 公司的非甾醇类化合物 T0901317 (10) [35] 和 GlaxoSmithKline 公司的非甾醇类化合物 GW3965 (11) [36]。二者都是通过激活 LXR α 和 LXR β 来发挥作用, 但最终均因诱发高甘油三酯血症和肝脂肪变性的不良反应而终止了相关研究 [37]。对 LXR α 和 LXR β 作用机制进行深入研究发现, 在肝脏中 LXR α 对甘油三酯 (triglycerides, TG) 的形成影响较为显著, 所以推测能够靶向 LXR α 激动剂到肝外组织或者特异性靶向 LXR β 受体的 LXR α 激动剂可在发挥抗动脉粥样硬化的同时有效避免脂肪肝的形成 [34]。

T0901317 和 GW3965 研究的失败, 使之后的研究更加谨慎。AZ876 (12) 是 LXR α/β 部分激动剂, 研究发现, 在小鼠体内低剂量的 AZ876 可以减少动脉粥样硬化的病变面积, 并且不会诱发脂肪肝和高甘油三酯血症。因此, 低剂量的 AZ876 可促进 RCT 过程, 发挥抗动脉粥样硬化的作用, 但其用药安全性方面还需进一步研究 [38]。

LXR-623 (13) 是第一个进入临床研究的 LXR α/β 部分激动剂, 是由 Wyeth 公司研发的吡啶类化合物, 可剂量依赖性地提高 ABCA1 和 ABCG1 的表达, 但由于对中枢神经系统产生不良影响而停止了 I 期临床研究。目前尚不清楚这种不良影响是由于 LXR-623 的脱靶效应还是由于其可调控大脑神经系统产生的 [39]。此外, 还有 CS-8080、BMS-779788 和 BMS-852927 三个化合物进入了临床 I 期研究, 其中 CS-8080 和 BMS-852927 均因不良反应而停止了相关研究, BMS-779788 的研究数据未见报道 [40]。

目前正在研究的 LXR α 激动剂主要是 GW6340 (14) 和 ATI-111 (15)。其中 GW6340 是由 GW3965 通过酯化改造而成的, 其为肠道特异性 LXR α/β 激动剂, 能显著地特异性上调肠道内 ABCA1、ABCG5 和 ABCG8 的表达, 而不上调肝脏内的表达, 从而避免了高甘油三酯血症的发生, 具有很高的研究价值 [41]。ATI-111 在低密度脂蛋白受体 (low-density

lipoprotein receptor, LDLr) 敲除的小鼠体内, 能显著降低胆固醇和 TG 的水平, 减轻小鼠动脉粥样硬化损伤, 期待在随后的深入研究中能够获得更好的结果^[42]。

研究人员在 LXR 激动剂方面投入了很多研究, 前期研究的失败也为后面的研究提供了很多参考, 深入研究 LXR α 和 LXR β 的亚型结构, 开发选择性更强的 LXR 激动剂, 在促进胆固醇外排的同时降低肝脏中 TG 的形成, 避免脂肪肝的形成, 有望获得更多进入临床研究的候选药物。

4 以 CETP 为靶点的抗动脉粥样硬化药物研究

CETP 是肝脏和脂肪组织分泌的一种疏水性糖蛋白, 可调控 HDL 与 VLDL 和 LDL 之间进行胆固醇酯 (cholesterol ester, CE) 和 TG 交换, 使 HDL-C 水平降低, 而富含 CE 的 LDL-C 颗粒和 VLDL-C 残粒则聚积在动脉管壁内, 加速动脉粥样硬化的发展^[43]。CETP 抑制剂通过阻断上述过程来调控胆固醇水平,

逆转动脉粥样硬化病程^[44]。也有研究认为 CETP 在 HDL 形成及 RCT 过程中的作用不明确, 抑制 CETP 可能会影响肝脏对 HDL 的摄取这一环节, 减弱 RCT 进程, 所以针对 CETP 抑制剂的研究需要更加谨慎。目前靶向 CETP 的研究主要集中在注射用疫苗和 CETP 抑制剂。

CETi-1 是一种注射用的肽类抗胆固醇酯转移蛋白疫苗, I 期临床试验显示其能剂量依赖性地提高抗体效价, 目前处于 II 期临床试验, 旨在评价 CETi-1 的安全性、免疫原性和量效关系^[45]。AT-103 也是一种抗胆固醇酯转移蛋白疫苗, 目前还处于早期研究^[46]。针对 CETP 抑制剂研究较多的并进入临床的药物主要有 torcetrapib (16)、dalcetrapib (17)、evacetrapib (18) 和 anacetrapib (19)。Torcetrapib 是第一个接受临床评价的 CETP 抑制剂, 由辉瑞公司研发, 但在 2006 年大型临床终点评价试验 (ILLUMINATE) 中, 由于其脱靶效应造成患者死亡率升高的严重不良反应, 使得该研究被迫提前终止^[47, 48]。Dalcetrapib 由罗氏公司研发, 在其 III 期临床试验 dal-OUTCOMES 的中期分析中, 由于未取得有临床意义的疗效而于 2012 年终止试验^[49]。Evacetrapib 由礼来制药公司研发, 在对其进行临床 III 期的 ACCENTUATE 试验过程中, 因疗效不足的原因于 2015 年 10 月宣布停止试验研究, 但期间没有任何安全性问题的报道^[50-52]。Anacetrapib 由默克公司研发, 在其 DEFINE 试验中未发现明显的不良反应^[53, 54]。但是在对参与 DEFINE 试验的患者进行后期跟踪观察的过程中发现, 在停药 12 周后, 仍有持续的降血脂作用。Anacetrapib 较长的半衰期使得其长期用药安全性成为研究的困扰^[55]。因此, 开展了一项为期 4 年的 REVEAL 试验, 该试验结果显示虽然其半衰期较长, 但其可显著降低动脉粥样硬化性心血管疾病患者的发病率, 并且没有明显的不良反应, 这也表明了患者对此药物治疗具有很好的顺应性^[56]。该研究将有助于进一步明确 CETP 抑制药的临床意义。

除以上 4 个化合物外, 还有其他进入 II 期临床试验中的 CETP 抑制药, 如 DRL-17822、TA-8995 和 JTT-302。DRL-17822 是由 Dr. Reddy's Laboratories (DRL) 研发的一个选择性 CETP 抑制剂, 用于治疗血脂异常, 但在 2013 年 II 期临床试验中放弃^[57]。TA-8995 目前由美国安进公司收购研究, 在其 II 期临床试验中, 针对有轻度血脂异常的患者, 无论是单独用药还是联合他汀类药物治疗, 都显示了很好的疗效, 并且研究结果显示其不仅能升高 HDL 的水平还能增强 HDL 的功能, 并且可促进胆固醇流出, 显示出了巨大的抗动脉

粥样硬化的潜能^[58, 59]。同时, 与 anacetrapib 相比, TA-8995 用量少, 清除时间短的特点也使其具有更大的研究价值, 其研究值得深入^[60]。JTT-302 是由日本烟草公司研发, 目前处于 II 期临床 试验, 其相关报道较少^[46]。

除此之外, 还有很多未进入临床研究的化学合成的小分子 CETP 抑制剂, 它们的研究也备受关注。CETP 抑制剂的作用靶点已非常明确, 但不同的 CETP 抑制剂对脂蛋白代谢过程的影响却不尽相同, 随着研究规模的不断扩大, 今后将有更多的新药被发现并进入临床研究。但 torcetrapib、dalcetrapib 和 evacetrapib 等临床研发的失败, 也不断提醒研究者们在今后寻找安全有效的 CETP 抑制剂仍会面临很多挑战, 研发过程需更加谨慎。

5 结语

虽然流行病学研究表明, HDL-C 水平与动脉粥样硬化性心血管疾病的发病率呈负相关, 但通过药物升高 HDL-C 水平来治疗动脉粥样硬化研究的一次次失败又不断地提醒研究者, 单纯地升高血浆中 HDL-C 水平并不能有效发挥其抗动脉粥样硬化的作用。而且, HDL 分子结构复杂, 其组成成分的改变诱导丧失功能 HDL 的产生反而会加速动脉粥样硬化的进程, 所以深入研究 HDL 的结构特征, 探究不同结构与动脉粥样硬化的关系将会为今后的研究提供更加明确的方向。同时, RCT 过程是 HDL 发挥抗动脉粥样硬化作用的主要途径, HDL 作为胆固醇的运输工具贯穿 RCT 整个过程, 增强 HDL 的功能, 尤其是与 RCT 相关的功能将有望成为未来成功开发出基于 HDL 的抗动脉粥样硬化的治疗策略。目前针对 RCT 过程不同靶点的潜在药物研究已有很多, 但哪个靶点蛋白的治疗更为有效仍然未知, 而且各种治疗策略之间也相互影响, 所以深入探索 RCT 的整个过程, 保证 RCT 过程的通畅也是保证 HDL 能够有效发挥其抗动脉粥样硬化作用的重要前提。相信随着有关 HDL 研究的不断阐明, 将会出现更多针对 HDL 的新治疗策略, 有望控制动脉粥样硬化病程, 减少心血管事件的发生。

替加环素用于重症感染患者的剂量选择研究现状

——摘自《中南药学》2018 年 3 月 第 16 卷 第 3 期

赵宏寰, 杨远霞, 王黎青

摘要: 替加环素是首个甘氨酸四环素类抗生素, 因其超广泛的抗菌谱以及对多重耐药致病菌良好的体外抗菌活性, 被广泛的应用于重症监护病房严重感染患者中。由于急重症感染患者大多存在基础疾病多、肝肾功能差等情况, 加上多数情况已超出替加环素说明书的指导范围, 临床医师在选择替加环素治疗剂量时常常无从下手。本文对近几年国内外关于替加环素治疗重症感染及多重耐药菌感染的相关研究报道进行综合整理, 对替加环素用于医院获得性肺炎、腹膜透析相关腹膜炎、连续肾脏替代治疗、烧伤科及儿科重症感染时的剂量选择进行阐述。

替加环素是新型甘氨酸四环素类抗菌药物, 于 2005 年美国 FDA 批准后上市, 于 2011 年进入中国市场。替加环素的作用机制是通过与细菌核糖体 30S 亚基结合, 阻止氨酰化 tRNA 分子进入核糖体 A 位, 使氨基酸无法合成肽链从而抑制细菌蛋白质的合成^[1]。替加环素的抗菌谱十分广泛, 并且能够有效对抗四环素类耐药的相关机制, 如核糖体保护和外排泵机制^[2]。除铜绿假单胞菌和变形杆菌外, 替加环素几乎对全部革兰阴性菌、革兰阳性菌及厌氧菌均有良好的抗菌活性, 并且对多重耐药菌一直保持高度敏感^[3]。目前, 替加环素常用于多重耐药菌感染的重症患者, 为积极治疗复杂的重症感染提供了有力支持。

重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 的患者常常伴随医疗相关的严重感染, 早期有效的抗菌药物治疗对改善患者预后至关重要。然而, 由于重症感染患者多存在基础疾病、肝肾功能异常、多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 以及应用连续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 等情况, 常常存在着常规剂量用药无法达到有效治疗水平的问题。近年来随着泛耐药鲍曼不动杆菌在烧伤病房的检出率逐渐增长, 替加环素在烧伤患者中应用也越来越普遍。然而烧伤患者特殊的病理生理状态, 可能会导致替加环素的药动学参数有所改变。同时, 虽然替加环素的说明书仅推荐 18 岁以上患者使用, 但是当婴幼儿发生严重多重耐药菌感染无药可选之时, 临床医师也不得不选择替加环素这最后的“救命稻草”。面对这些问题, 本文分别查阅近年来国内外关于使用替加环素对重症感染及多重耐药菌感染进行治疗的相关研究报道, 对替加环素在医院获得性肺炎 (hospital-acquired pneumonia, HAP)、腹膜透析相关腹膜炎、应用 CRRT 时的剂量选择、烧伤患者以及婴幼儿重症感染应用替加环素的剂量选择进行归纳整理, 希望临床医师在建立替加环素个体化应用方案时可以从本文得到一些启发。

1 不动杆菌所致 HAP 的剂量选择

FDA 并未批准替加环素用于 HAP, 尤其是呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia, VAP)。由美国感染学会 (IDSA) 等发布的对 HAP 的诊断与治疗指南中更是明确反对替加环素治疗不动杆菌所致的 HAP, 证据级别是强烈推荐^[4]。然而徐康等^[5]对替加环素治疗多重耐药菌感染重症肺炎的研究进行了综述, 其中提到我国 HAP 中检出率最高的致病菌为鲍曼不动杆菌, 而全球范围内的 HAP 患者中检出率最高的革兰阴性菌是大肠埃希菌和铜绿假单胞菌, 检出率最高的革兰阳性菌是金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌。这提示我们在不同地域中, 致病菌及其耐药性也许会有很大差别, 不能完全照搬美国的指南。目前我国应用替加环素治疗多重耐药不动杆菌感染, 尤其是 HAP, 取得了较好的疗效。刘又宁^[6]提出, 在中国, 以替加环素为基础的联合方案是治疗鲍曼不动杆菌所致 HAP 的不可缺少的重要选择; 李娜等^[7]的 Meta 分析结果也显示, 替加环素联合使用要优于单独用药。

替加环素的常规治疗剂量为负荷剂量给予 100mg, 维持剂量给予 50 mg, 由静脉滴注每 12 h 1 次 (q12 h)。目前替加环素在对抗多重耐药鲍曼不动杆菌 HAP 时, 与头孢哌酮舒巴坦的联用最为常见。国内多项替加环素与头孢哌酮舒巴坦联合应用治疗鲍曼不动杆菌 HAP 的临床研究中^[8-12], 对照组单独应用头孢哌酮舒巴坦 3 g q8 h, 观察组则在对照组的基础上加用常规剂量的替加环素, 均得出观察组的治疗有效率、细菌清除率等高于对照组 ($P < 0.05$) 的结论。其中一项临床研究^[11]提到无论是观察组还是对照组, 对急性生理与慢性健康评分 (APACHE II) 较高 (> 14) 的患者临床治疗效果不佳, 细菌清除率低, 病死率高。针

对这类患者，也许增加替加环素的剂量对治疗耐药鲍曼不动杆菌肺炎会有更好的临床效果。

在一项替加环素联合头孢哌酮舒巴坦治疗多重耐药不动杆菌肺炎的临床研究中^[13]，观察组应用了较高剂量的替加环素（负荷剂量 100 mg，维持剂量 75 mg，q12 h）和头孢哌酮舒巴坦（按舒巴坦计算 $6 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ，q8 h），对照组应用常规剂量替加环素和头孢哌酮舒巴坦（按舒巴坦计算 $4 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ q8 h），结果显示高剂量组的治疗有效率、细菌清除率、脱机成功率均高于常规剂量组，28 d 死亡率明显低于常规剂量组，差异均有统计学意义。不良反应发生率相当，差异无统计学意义。该研究中未对患者的 APACHE II 评分进行整理，无法与之前几项研究对比说明是否替加环素联合头孢哌酮舒巴坦时高剂量组对 APACHE II 评分更高患者的疗效比常规剂量要好。

国外一项回顾性分析^[14]中，对常规剂量替加环素与高剂量替加环素（负荷剂量 200 mg，维持剂量 100mg q12 h）进行比较，得出对感染多重耐药菌的 HAP 患者来说高剂量替加环素的治疗有效率要高于常规剂量，并且 2 组的不良反应发生率相当。然而目前非常规剂量的替加环素缺少大样本的 PK/PD 研究，对于不动杆菌引起的 HAP 是否需要提高至 2 倍剂量，仍需要大量临床研究数据的支持。

2 腹膜透析相关腹膜炎中的剂量选择

腹膜透析（peritoneal dialysis, PD）是目前治疗终末期肾病的常用治疗手段，而腹膜透析相关性腹膜炎是其临床常见的并发症，是导致 PD 失败甚至患者死亡的主要原因^[15]。关于 PD 引发的腹膜炎，国际腹膜透析学会（ISPD）在 2010 年已经发布了详细的预防与治疗指南，其中强调了个体化治疗的重要性，应根据药敏结果更合理的选择抗菌药物。随着细菌耐药的不断升级，2016 年 ISPD 对指南的更新中也建议替加环素可以在腹膜炎中应用^[16]。Robiyanto 等^[17]的研究详细考察了替加环素在 3 种不同的腹膜透析液中的稳定性，结果显示替加环素在不同温度下（4℃、25℃、37℃）分别在 3 种不同腹膜透析液中的稳定性良好，在 37℃时替加环素在 3 种透析液中至少能维持 8 h 的化学稳定。腹膜透析液一般会预热至人体温度后再使用，该研究结果提示也许可以在腹膜透析液中加入替加环素治疗腹膜炎。目前替加环素仅有静脉给药剂型，在腹透液中加入替加环素的治疗方案需进一步的临床研究去论证。

一篇发表于 2016 年的国外综述中详尽地收集整理了新型抗菌药物在腹膜炎中的应用情况，其中也包括替加环素静脉给药在 PD 患者中的应用，因替加环素拥有较高的表观分布容积及其在血液透析中无法滤过消除的特征，文中推测该药在 PD 患者使用时无需调整剂量，推荐的给药方案为负荷剂量 100 mg，维持剂量 50 mg，q12 h [18]。文中提到目前为止仍缺乏替加环素在腹膜炎中的 PK/PD、临床疗效及安全性的具体临床研究数据。

3 重症感染应用 CRRT 时的剂量选择

近年来，CRRT 技术已广泛用于出现急性肾损伤和 MODS 的危重症患者。急重症感染时，细胞因子可触发炎症的瀑布效应导致 MODS，CRRT 则可以清除部分炎症介质，调控机体炎症反应，改善患者的预后^[19]。

抗菌药物的药动学参数在接受 CRRT 的患者中有很大的变异性。CRRT 可以引起药物的体外清除,并且有别于生理上正常的肾功能清除。分子质量 $< 30\text{kD}$ 的药物在不跟白蛋白结合的前提下都能被滤过清除,CRRT 中的高分子合成膜也能吸附部分药物,导致其血药浓度降低^[20]。替加环素的蛋白结合率较高,约为 71% ~ 89%,说明书中提到其在血液透析中无法消除,间歇性血液透析前后无需调整剂量。一篇国外的综述整理了各抗菌药物在持续肾脏替代治疗与间歇血液透析时的剂量调整数据,文中列表说明替加环素无论是在应用 CRRT 还是间歇血液透析时,均给予负荷剂量 100 mg,维持剂量 50 mg q12 h,无需调整^[21]。CRRT 相比于间歇性血透,可以最大程度地模拟肾脏清除水和溶质的功能,能够持续大量地缓慢清除体内的水分和溶质,加上 CRRT 的滤过膜拥有极强的通透性和吸附能力,它还能够治疗过程中持续滤过和吸附各种大、中分子^[22],因此仅根据间歇性血透的研究结论无法准确推断替加环素在 CRRT 中是否能够被滤过清除。本文通过查询 PubMed、Web of Science、CNKI、万方等网站,未发现有详细的临床研究数据分析替加环素在 CRRT 中是否需要调整剂量,期待今后能有更详细的临床研究进一步分析。

4 烧伤患者感染鲍曼不动杆菌的剂量选择

烧伤患者因皮肤黏膜大量受损,极易发生感染,而感染是导致烧伤患者死亡的首要原因^[23]。据统计,近年来烧伤病房最常见的细菌中,鲍曼不动杆菌高居革兰阴性菌之首,且常有泛耐药菌株产生^[24]。目前鲍曼不动杆菌对替加环素仍有较高的敏感率,因此烧伤患者感染耐药鲍曼不动杆菌时也常常应用替加环素。

烧伤引起药动学变化的原因主要有以下几方面:循环血量的变化,低蛋白血症,肝肾功能的改变等^[25]。烧伤休克一般在伤后 48 h 结束,休克期内血容量减少,药物分布受限,而休克结束后心排血量增加,转入高代谢期,可见在烧伤的不同时期对药物的代谢影响也有所不同。烧伤患者常常伴随低蛋白血症,多数患者白蛋白可降至 $23\text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,而 α_2 -球蛋白及 α_1 -酸性糖蛋白含量会有所提升,这一变化对蛋白结合率较高的药物的游离浓度会有所影响。另外,烧伤患者大多存在肝肾功能受损,以肝脏为主要代谢途径的药物,其半衰期可能延长。替加环素的蛋白结合率较高,有文献报道约为 78.7% ~ 88.6%^[26],并且该药主要经肝脏代谢排泄,其说明书中提及 Child Push 评分为 B 或 C 时会引起半衰期延长。考虑以上原因,烧伤患者应用替加环素的时候,也许需要调整给药剂量以避免不良反应发生或抗菌浓度不足的情况。然而替加环素的说明书中,针对治疗复杂皮肤感染时,并没有提及烧伤患者需要增减剂量,或许因为在烧伤的多重病理变化下,替加环素的分布及代谢不受影响。

本文在查阅此类研究时,发现暂无针对替加环素在烧伤患者体内的药代动力学改变等方面的临床研究数据。而抗菌药物在用于烧伤患者时,其药动学参数确有变化,比如亚胺培南治疗烧伤患者的研究表明,需要个体化给药才能达到最佳疗效^[27]。烧伤引起的特殊的病理生理变化,对于治疗严重烧伤患者使用替加环素的药动学究竟有何种影响,替加环素在用于该类患者时是否需要调整剂量,还需要更具有说服力的临床数据来支持。

5 儿科重症感染的剂量选择

随着医院耐药菌感染在儿科重症感染患者中越来越常见,替加环素在儿童甚至新生儿中

超说明书应用也越来越普遍。由于儿童免疫功能和肝肾功能尚未发育成熟,替加环素的剂量选择需要十分谨慎,既要防止剂量过高导致不良反应,又要使药物浓度达到治疗水平,避免治疗失败或诱发耐药的产生。一项发表于 2012 年的 2 期多中心临床试验^[28]对 58 名 8 ~ 11 岁的患者应用替加环素的药代动力学及安全性进行了研究。研究表明,对于 8 ~ 11 岁的患者来说,当给药剂量为 $1 \sim 1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q12 h}$ 时,替加环素的药时曲线下面积(AUC)与成年人的常规给药剂量所达到的 AUC 相仿。考虑到患者的安全性,该试验中未给予负荷剂量。

一项发表于 2016 年的回顾性分析^[29]选取了 13 名使用替加环素治疗泛耐药细菌感染的儿童患者进行数据分析。在 2 例均为根据药敏结果进行治疗但是治疗失败的案例中,替加环素的给药剂量分别为负荷剂量 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,维持剂量 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q12 h}$ (14 个月大的男童患者)和负荷剂量 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,维持剂量 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q12 h}$ (13.5 岁大的男童患者)。前者虽然用了较高剂量的替加环素,然而并没有表现出更好的治疗效果,而后者因疗程较短(2 d)无法确定疗效。最近一篇发表于 2017 年 5 月的病例报道^[30]汇报了 1 例年仅 12 个月的肝移植患者应用替加环素治疗泛耐药鲍曼不动杆菌的案例。该患者为血流感染,血培养泛耐药鲍曼不动杆菌,给予替加环素 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q12 h}$,无负荷剂量,整体疗程为 18 d,最后患者血培养为阴性。

综合几项研究中的结果,发现高剂量的替加环素在用于儿童患者时并未体现出更高的有效率和更低的致死率,然而因为数据较少,无法说明高剂量与正常剂量的替加环素在治疗儿科患者时哪种剂量具有更高的治疗有效率和安全性。根据现有研究,儿童重症感染应用替加环素时,综合考虑疗效和安全性,推荐给予 $1 \sim 1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q12 h}$ 的剂量。值得注意的是,替加环素属于四环素类药物,可导致发育期牙齿色素沉着,造成牙齿永久性变黄。因此,8 岁以下的儿童及婴幼儿除非面对严重耐药菌感染无药可用,否则不应使用替加环素。

6 小结

综上所述,替加环素用于不动杆菌引起的 HAP 时,尤其是 APACHE II 评分 > 14 的患者时,给予高剂量(100 mg q12 h)可以取得更好的疗效;用于 PD 相关腹膜炎以及连续肾脏替代治疗中时,应用常规剂量治疗,无需调整给药剂量;根据现有资料,替加环素用于烧伤患者不动杆菌感染时,使用常规剂量即可;儿童重症感染应用替加环素时,给予 $1 \sim 1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ q12 h}$ 的剂量被证实有较高的临床有效性和安全性。而高剂量替加环素是否会提高不良反应发生率,PD 及 CRRT 是否会影响替加环素在患者体内的药物浓度,烧伤患者的特殊状态是否会影响替加环素的药动学参数,以及在儿童患者中给予负荷剂量是否会提高不良反应发生率甚至病死率,仍需要大样本的临床研究去确证。总之,关于替加环素在重症感染中的剂量选择的研究目前尚不足,还需要更多的临床研究来确定。对替加环素进行药物浓度监测,根据药物浓度进行个体化给药可能是未来重症患者更合理安全应用替加环素的重要治疗手段之一。

耐药鲍曼不动杆菌药物治疗的研究进展

——摘自《实用药物与临床》 2018 年第 21 卷第 2 期

刘秋萍, 徐 凌

[摘 要] 近年来, 耐药鲍曼不动杆菌(包括多重耐药、广泛耐药、全耐药菌株) 不断出现, 而临床上治疗药物有限。缺乏有效的治疗方法是目前临床医师治疗耐药鲍曼不动杆菌感染时面临的巨大难题。本文对国内外耐药鲍曼不动杆菌药物治疗进展做一综述, 以期为其临床治疗提供参考。

鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*, AB) 具有强大的获得耐药和克隆传播能力, 多重耐药鲍曼不动杆菌(Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRAB) 、广泛耐药鲍曼不动杆菌(Extensively drug -resistance *Acinetobacter*

baumannii, XDRAB) 、全耐药鲍曼不动杆菌 (Pandrug -resistant *Acinetobacter baumannii*, PDRAB) 呈世界流行, 已成为国内外院内感染最重要的病原菌之一。随着抗生素的滥用及有创检查手段不断增多, 耐药鲍曼不动杆菌 (Drug -resistant *Acinetobacter baumannii*, DRAB) 明显增多。目前由于缺乏有效治疗药物及治疗经验, DRAB 感染正面临着巨大的挑战。

1 舒巴坦、含舒巴坦的 β -内酰胺酶抑制剂及 β -内酰胺类抗生素的复合制剂

舒巴坦是 1978 年由 Englikh 发现的, 是一类人工合成、不可逆的竞争性 β -内酰胺酶抑制剂, 本身的抗菌活性弱, 但对淋球菌及不动杆菌属具有杀菌作用, 其对大多数细菌产生的绝大多数 β -内 酰胺酶具有强大的抑制作用, 故舒巴坦联合 β -内酰胺类抗生素不但对不动杆菌具有良好的抗菌活性, 而且扩大了抗菌谱^[1]。舒巴坦除了可以抑制 AB 所产生的 β -内酰胺酶活性以外, 还可以与 AB 的青霉素结合蛋白 2a (Penicillin binding proteins 2a, PBPs2a) 结合, 从而表现出对 AB 的独特杀菌作用。

目前临床上常见的药物有: 哌拉西林 / 舒巴坦、头孢哌酮 / 舒巴坦、氨苄西林 / 舒巴坦、阿莫西林 / 舒巴坦。舒巴坦对 MDRAB 的敏感性减低可能与近年来在临床上被广泛应用有关, 加大药物剂量或联合用药可提高疗效。舒巴坦单用耐药率高, 所以舒巴坦与 β -内酰胺类抗生素的复合制剂联合其他药物逐渐成为 DRAB 的主要治疗方案之一。Turk 等^[2]对 40 株耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌(Carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB) 临床菌株进行了研究, 观察舒巴坦联合其他药物对 CRAB 的抗菌作用, 发现亚胺培南 / 舒巴坦组合 45. 0% (18 /40) 表现出协同作用, 10. 0% (4 /40) 表现出部分协同作用; 美罗培南 / 舒巴坦组合 48. 0% (19 /40) 表现出协同作用, 7. 5% (3 /40) 表现出部分协同作用; 而头孢哌酮 / 舒巴坦组合 45. 0% (18 /40) 表现出协同作用, 5. 0% (2 /40) 表现出部分协同作用。以上 3 组组合均无拮抗作用, 表明舒巴坦联合其他药物可增

强抗菌活性,但需进一步大量临床试验证明。另有研究用微量肉汤棋盘法和 E-test 法探索舒巴坦 / 他唑巴坦联合美罗培南或多黏菌素对 M DRAB 的作用,共收集了 54 例呼吸机相关性肺炎或菌血症患者的血液和呼吸道标本,发现两种检测方法中:①4 种组合均表现出显著的协同杀菌活性;②与美罗培南组合相比,基于多黏菌素的组合表现出更大的协同效应;③舒巴坦组合较他唑巴坦组合具有明显协同效果;④仅在 E-test 法中,他唑巴坦联合多黏菌素组合中表现出无关作用;⑤任何组合均无拮抗作用。此项研究表明,舒巴坦联合美罗培南或多黏菌素具有显著杀菌效果,但是由于多黏菌素具有肾毒性,舒巴坦联合美罗培南将成为更好的抗菌组合^[3]。

对于一般感染,舒巴坦的常用剂量为 4.0 g / d,对于 MDAB、XDAB、PDAB 感染,国外推荐可增加至 6.0 g / d,甚至 8.0 g / d,分 3 ~ 4 次给药^[4]。一项对感染 MDAB 呼吸机相关性肺炎单药治疗疗效的研究表明,使用大剂量的氨苄西林舒巴坦(9g q8h)治疗总有效率达 76.9% (10/13),显示出与多黏菌素类似的治疗效果及安全性^[5]。同样,有最新研究表明,大剂量氨苄西林 / 舒巴坦(8 g q8h)联合美罗培南(2 g q8h)及大剂量氨苄西林 / 舒巴坦(4 g q8h)联合多黏菌素 B (先给予 3.33 mg / kg 负荷剂量,之后 1.43 mg / kg.q12h),可使耐多黏菌素 AB 快速根除^[6]。

2 碳青霉烯类抗生素

碳青霉烯类抗生素是抗菌谱最广、抗菌活性最强的非典型 β -内酰胺类抗生素,其作用机制是抑制青霉素结合蛋白,从而阻碍细胞壁黏肽合成,使细菌胞壁缺损,菌体膨胀,致使细菌胞浆渗透压改变和细菌溶解而杀灭细菌。碳青霉烯类抗生素曾是临床上治疗 DRAB 的最有效药物,但随着其耐药性的增加,DRAB 的治疗成为现在临床上的一大难题。

目前临床上使用的碳青霉烯类抗生素有:亚胺培南、美罗培南、帕尼培南及比阿培南。碳青霉烯类抗生素可与其他药物联合治疗 XDAB 或 PDAB 感染。Sun 等^[7]对感染 DRAB 的小鼠败血症模型进行的研究表明,美罗培南联合利福平具有协同作用,单用美罗培南没有治疗效果,但美罗培南可提高利福平的活性,提高小鼠成活率和 DRAB 细菌清除率,与单用利福平相比,联合用药显著降低白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 炎症因子。另外,有研究表明,注射用氨苄西林 / 舒巴坦与美罗培南联合疗法对 CRAB 造成的皮肤和软组织感染是有效的^[8]。

我国专家共识提出亚胺培南和美罗培南治疗 AB 的剂量常需 1.0 g q8h 或 1.0 g q6h,静脉滴注,治疗中枢神经系统感染时,美罗培南剂量可增至 2.0 g q8h^[4]。LI 等^[9]研究发现,2.0 g 剂量美罗培南在 0.5 h 或 3 h 内输注,有明显的杀菌作用且能抑制耐药发生。体外数据亦支持高剂量美罗培南 (2.0 g q8h) 对碳青霉烯类药物敏感的 MDAB 引起的严重感染有效。

3 多黏菌素

多黏菌素 (Polymyxin) 是于多黏类芽孢杆菌 (Paenibacillus polymyxa) 培养液中提取出的多肽类抗生素,有 A、B、C、D、E 5 种,临床上常用的为多黏菌素 B^[10] 和 E,其作用机制主要是药物分子中带正电荷的磷酸根结合,或可竞争性取代钙镁离子通道,破坏外

膜的通透性,导致菌体内的氨基酸、核酸等重要物质漏出而死亡。但由于肾毒性及神经毒性限制了其在临床上的应用。国内临床上基本缺乏应用的经验。

Bae 等^[11]对 9 株耐多黏菌素的 AB 菌株行多重组合杀菌试验,发现多黏菌素联合利福平对所有菌株都有效,多黏菌素联合万古霉素和多黏菌素联合替考拉宁表现为协同或部分协同作用,多黏菌素联合另一种 β -内酰胺类抗生素(氨曲南、头孢他啶、美罗培南)表现出相对中等的协同作用,多黏菌素联合氨苄西林 / 舒巴坦、替加环素、丁胺卡那霉素、阿奇霉素、复方新诺明表现出的协同作用有限。但 Nepka 等^[12]进行了单用多黏菌素、单用复方新诺明及多黏菌素联合复方新诺明治疗 6 株 CRAB 的研究,在 24 h 后,4 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 的复方新诺明能有效杀死所有 CRAB 菌株,2 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 的复方新诺明能有效杀死 4 株 CRAB 菌株,而 2 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 的多黏菌素最终只能杀死 1 株 CRAB 菌株。在 6~24 h 内,2 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 复方新诺明联合 2 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 的多黏菌素则迅速杀死所有菌株。复方新诺明,特别是联合多黏菌素,可能有效治疗严重的 AB 感染。Park 等^[13]对 41 株 XDAB 和 28 株 MDAB 进行了研究,发现多黏菌素 (2 $\mu\text{g} / \text{mL}$) 联合多尼培南 (8 $\mu\text{g} / \text{mL}$) 具有最高的体外协同作用,杀菌活性高,两种药物无拮抗反应,表明多黏菌素联合碳青霉烯类药物对 XDAB 和 MDAB 感染有效。另外,有研究表明,多黏菌素联合氯霉素对治疗 XDAB 感染具有协同作用,能延迟细菌再生长并抑制耐多黏菌素 AB 菌株的出现,而氯霉素单药治疗出现快速杀菌后细菌迅速再生长的情况,并使细菌对多黏菌素产生耐药性,氯霉素单药治疗基本无效^[14]。有些研究发现,多黏菌素联合抗阳性菌抗生素对 DRAB 也有协同作用。Ceccarelli 等^[15]报道了 4 个严重感染 MDAB 的病例,2 例最开始给予多黏菌素联合利福平静脉注射治疗 5 d,其中 1 例由于肝损害及病情恶化,停用利福平,改用多黏菌素联合万古霉素联合美罗培南,12 d 后治愈;另 1 例由于治疗失败同样改成多黏菌素 + 万古霉素 + 美罗培南三联疗法,15 d 后治愈。另外 2 例给予多黏菌素 + 万古霉素 + 美罗培南,分别于 16 d 和 19 d 治愈。同时,他们在体外试验中发现,美罗培南的加入并没有增加多黏菌素联合万古霉素抗菌效果,而多黏菌素 + 万古霉素比多黏菌素 + 美罗培南、多黏菌素 + 美罗培南 + 万古霉素具有更快的杀菌作用,表明多黏菌素与万古霉素具有潜在的协同作用,更重要的是,所有患者无感染复发情况,没有明显的不良事件。Cirioni 等^[16]使用多黏菌素、替考拉宁、达托霉素、多黏菌素联合替考拉宁、多黏菌素联合达托霉素治疗感染 MDAB 的小鼠,发现含多黏菌素的联合治疗清除 AB 细菌多,小鼠生存率高。免疫学研究显示,多黏菌素联合达托霉素或替考拉宁,可增加自然杀伤细胞(Natural killer cell, NK)的数量和杀伤活性。总之,多黏菌素联合替考拉宁、达托霉素可以改善 DRAB 感染的治疗效果。

国外临床应用的多为多黏菌素 E,可用于 XDAB、PDAB 感染的治疗,推荐的剂量为每天 2.5 ~ 5 mg / kg 或每天 200 ~ 400 万 U (100 万 U 相当于多黏菌素 E 甲磺酸盐 80 mg),分 2 ~ 4 次静脉滴注^[4]。Shields 等^[17]对感染 XDAB 的器官移植患者进行了研究,发现多黏菌素联合碳青霉烯类药物对器官移植患者有积极的临床治疗反应,生存率达 80% (4 / 5),根据其体外试验推荐使用剂量为:多利培南 500 mg 静滴 q8h (每次输液尽可能 4 h 内输注毕) 联合多黏菌素 5 mg / (kg·d),bid ~ qid,对器官移植的患者,剂量可根据患者肾功能情况调整,同时也推荐吸入多黏菌素 (150 mg bid) 治疗感染 AB 的肺炎患者。

多黏菌素治疗 DRAB 感染固然有效,但其存在的不良事件不可忽略。最新的一项前瞻

性研究显示^[18]，多黏菌素治疗 XDAB 的患者中，有 1/3 ~ 1/2 的患者发生了急性肾损伤（Acute kidney injury, AKI），但该不良事件并不影响死亡率，故多黏菌素并不能因此停止使用，有关这一观点临床需进一步探究。

4 替加环素及米诺环素

替加环素（Tigecycline）是一种新型的甘氨酸四环素类抗生素，其作用机制与四环素类药物相似，通过与细菌核糖体 30s 亚基的 A 位点结合，阻止细菌转录，抑制蛋白质合成，从而抑制细菌增殖^[19]。替加环素具有抗菌谱广、分布广泛、稳定性好、用量小、靶器官毒性低、不易产生耐药性、半衰期长、使用方便等特点，成为目前治疗严重感染的新选择，尤其是对大多数难治性病原体具有强大的抗菌作用。Altun 等^[20]对 44 个 CRAB 菌株进行检测，其中 57%（25/44）的菌株表现出对奈替米星耐药，2%（1/43）的菌株表现出对替加环素耐药，所有菌株均对多黏菌素敏感。因此，当多黏菌素不良反应大时，可选用替加环素治疗。Shin 等^[21]报道，MDRAB 感染患者接受单药替加环素治疗后，细菌清除率为 76.5%（13/17），临床治愈率为 58.8%（10/17），但长期单用替加环素可能导致耐药菌株的出现，其耐药机制与 AdeABC 外排泵基因及 plxC 基因的高表达有关，故在临床上仍然建议联合用药。

在联合替加环素治疗的研究中，Ni 等^[22]发现，替加环素联合多黏菌素对 24.3%（17/70）的 MDRAB 菌具有协同和部分协同作用，而替加环素和舒巴坦的组合对 64.3%（45/70）的 MDRAB 菌有协同和部分协同作用，两种组合在该研究中均未表现出拮抗作用。与替加环素单独使用相比，联合治疗能降低替加环素的防突变浓度。许国斌等^[23]研究发现，替加环素联合头孢哌酮 / 舒巴坦治疗 XDAB 老年重症肺炎患者能够显著提高临床治疗效果和 AB 细菌清除率，减轻患者炎症反应，改善患者症状，缩短患者治疗时间，有利于 ICU 老年重症肺炎的控制。Liu 等^[24]的研究也证明了替加环素联合头孢哌酮 / 舒巴坦治疗 MDRAB 有效。但一项 Meta 分析评估了替加环素治疗 MDRAB 感染的疗效及其安全性，指出替加环素在治疗过程中具有较高的住院死亡率，与对照组相比，替加环素虽显著降低微生物根除率，但其延长了住院时间。与单独用药相比，替加环素联合治疗并不影响死亡率和临床治愈或改善率。这一结果并不支持基于替加环素的治疗方案^[25]。

米诺环素是 20 世纪 60 年代合成的四环素衍生物，抗菌谱广，对革兰氏阳性菌和阴性菌均有快速抑制作用。Goff 等^[26]对 55 例感染 MDRAB 的患者进行米诺环素治疗，3 例给予单药治疗，52 例米诺环素联合其他药物治疗，结果 73%（40/55）的患者获得成功。虽然单独使用米诺环素治疗有效，但仍建议临床医生尽量联合使用，避免发生耐药。近年来多项研究表明，米诺环素联合头孢哌酮 / 舒巴坦治疗 MDRAB 肺炎有很好的效果^[27-29]，也有研究表明，米诺环素、头孢哌酮 / 舒巴坦、美罗培南三联治疗方案也有较强的抗菌活性^[30]。米诺环素联合多黏菌素 B 增加了细菌细胞内的米诺环素浓度，增强了米诺环素对 DRAB 的杀菌活性，这一效果可能是由于外排泵中断所致，这种组合的临床应用有待进一步研究^[31]。

5 利福平

利福平是一种半合成抗生素，能与依赖 DNA 的 RNA 多聚酶的 β 亚单位牢固结合，

防止该酶与 DNA 连接,从而阻断 RNA 转录过程,使 DNA 和 蛋白的合成停止。利福平抗菌谱广,对结核分枝杆菌及非结核分枝杆菌、革兰阴性菌及革兰阳性菌均有良好的抗菌活性。Smani 等^[32]观察利福平预处理的感染 AB (包括敏感 AB、MDRAB、PDRAB) 的 A549 细胞,发现利福平通过减少超氧阴离子、肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor, TNF- α) 和 IL -6 等氧化应激相关因子和炎症反应,使细胞凋亡和死亡减少,但培养基中的 AB 细菌数量并未明显减少,表明利福平能减轻 AB 引起的细胞损伤,但无杀菌作用。多项研究表明,利福平联合多黏菌素抗菌效果显著^[11, 33],但需要考虑药物的安全性。Bassetti 等^[34]报道,利福平联合多黏菌素治疗 MDRAB 引起的感染安全有效,并不引起明显的肾毒性及神经毒性,但该研究未报道是否存在肝毒性。AL-Shaer 等^[35]在比较多黏菌素和多黏菌素联合利福平治疗 MDRAB 感染时发现,利福平联合组肝毒性的发生率更高。因此,目前尚需进一步研究来评估多黏菌素联合利福平治疗 AB 的利与弊。我国专家共识指出,鉴于利福平为治疗结核病的主要药物之一,不推荐常规用于 AB 感染的治疗。

6 磷霉素

磷霉素能与细菌细胞壁合成酶相结合,阻碍细菌利用有关物质合成细胞壁,从而起杀菌作用。刘培跃^[36]等研究发现,磷霉素对耐亚胺培南鲍曼不动杆菌 (Imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, IRAB) 具有良好的抗菌活性,可以使用磷霉素治疗煤工尘肺 IRAB 性下呼吸道感染。Siri-jatuphat 等^[37]对 94 例感染 CRAB 患者进行研究,发现多黏菌素联合磷霉素较单独使用多黏菌素效果更好,表明磷霉素对 AB 具有一定的抗菌能力。另有研究发现,美罗培南联合多黏菌素 B、磷霉素对耐多黏菌素 AB 的抗菌效果更好^[38]。

7 其他

溶血磷脂胆碱 (Lysophosphatidylcholine, LPC) 是一种参与免疫细胞募集和激活的免疫调节剂。研究人员使用感染 DRAB 的腹腔脓毒症和肺炎小鼠模型进行研究,发现 LPC 联合多黏菌素、替加环素、亚胺培南与单独使用多黏菌素、替加环素、亚胺培南相比,能明显增强脾和肺等器官中的 AB 清除率,降低菌血症及小鼠的死亡率,表明 LPC 可能成为防止 DRAB 感染进展的一种辅助抗菌治疗方法^[39]。Garcia-Quintanilla 等^[40]发现,脱乙酰基酶抑制剂 PF-5081090 可抑制脂质的生物合成,显著增加细胞的通透性,浓度为 32 mg / L 的 PF-5081090 可增加 MDRAB 对利福平、万古霉素、阿奇霉素、亚胺培南、丁胺卡那霉素等药物的敏感性,但对环丙沙星和替加环素敏感性无影响。脱乙酰基酶抑制剂联合抗生素可能成为 DRAB 的最新治疗策略之一。

最新一项体外试验发现,从印度姜提取出来的精油具有对 XDRAB 的抗菌活性。精油在 1 h 内可完全抑制 XDRAB,其对 XDRAB 的最小抑菌浓度为 (8.67 $\pm$ 1.93) mg / mL,最小杀菌浓度为 (9.24 $\pm$ 1.95) mg / mL。另外,精油联合抗生素,如氨基糖苷类、氟喹诺酮类、四环素类、叶酸抑制剂,具有协同作用,可减少抗生素剂量,这可能成为 DRAB 的又一种新的治疗方法^[41]。

Cruz-Muniz 等^[42]对 4 种抗癌药物 (5-氟尿嘧啶、顺铂、丝裂霉素 C 和苯丙氨酸氮芥) 抑制敏感 AB (标准菌株: ATCC BAA-747) 生长的效果进行了研究,发现丝裂霉素 C 是最有效的药物。他们进一步研究丝裂霉素 C 对 21 株 DRAB (18 株 MDRAB、3 株 XDRAB)

的抑菌效果,发现其最小抑菌浓度为 $2.5 \sim 30 \mu\text{g}/\text{mL}$,最小杀菌浓度为 $20 \sim 100 \mu\text{g}/\text{mL}$ 。此研究表明,丝裂霉素 C 可以高效杀灭耐药及敏感的 AB。

8 小结

随着 DRAB 感染的不断增多,寻找有效治疗药物成为目前临床医生的一大难题。DRAB 的产生主要是抗菌药物选择压力的结果,因此,给予有效合理的抗生素治疗至关重要。虽然已有不少关于 DRAB 药物治疗的研究,但仍需进行大量临床试验及体外试验证实目前临床药物和新型药物对 DRAB 的有效性及安全性。希望通过合理联合用药及寻找新的治疗药物,达到减少或延缓 DRAB 产生,同时减少患者住院时间及死亡率的效果。

不良反应

2018 年第一季度不良反应总结

2018 年第一季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 30 例,其中呼吸科 13 例;泌尿外科各 5 例;老年内 3 科;耳鼻喉科 3 例;外科门诊 2 例;肿瘤安宁病房、妇科、高压氧门诊、内分泌科各 1 例。

本季度发生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在以下几种:

一、抗菌药类 26 例

药品名称	例数	ADR 表现
毕立枢(头孢美唑钠)	11	皮疹;瘙痒、头晕、心悸、气喘、胸闷、面颤、皮肤发红
注射用五水头孢唑林钠	3	头晕、胸闷、流泪、瘙痒、心悸
注射用乳糖酸阿奇霉素	3	头晕、恶心、心悸、血压低
左克(左氧氟沙星注射液)	2	红疹、瘙痒
注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠	2	白细胞减少、红细胞减少
拜复乐(盐酸莫西沙星氯化钠注射液)	1	皮疹、瘙痒
注射用克林霉素磷酸酯+硫酸依替米星注射液	1	瘙痒、皮疹、胸闷
注射用头孢他啶	1	白细胞减少
硫酸依替米星注射液	1	皮疹、瘙痒
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	1	皮疹、红肿

二、其他类 4 例

药品名称	例数	ADR 表现
凯时（前列地尔注射液）	2	心慌、胸闷，胳膊肿痛、尿黄、腿痛
优泌乐 50（精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液 50R）	1	瘙痒
德路生（注射用重组人白介素-2）+和信（胸腺五肽注射液）	1	皮疹

本季度上报的 30 例不良反应多是一般常见的不良反应，不良反应的表现多是过皮疹；头晕；瘙痒；心悸、胸闷等。其中，有 4 例是前列地尔注射液、精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液 50R、注射用重组人白介素-2 和胸腺五肽注射液引起的心慌、胸闷、皮疹、瘙痒等的不良反应，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，但现在全院上报报表较少，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

2018 年 04 月 10 日

妊娠禁忌中药研究概述

——摘自《中国药房》2018 年 第 29 卷 第 3 期

郑依玲，梅全喜，戴卫波，唐志芳，董鹏鹏

摘要 目的：为妊娠禁忌中药的合理应用提供依据。方法：以“妊娠禁忌”“中药”“抗早孕作用”“引产作用”“致畸作用”“研究进展”等为关键词，组合查询 1985 年 3 月—2017 年 4 月在中国知网、万方、维普、读秀学术搜索等数据库中的相关文献以及古今的本草书籍和专著，对妊娠禁忌中药的历代医家记载以及作用进行分析、归纳与总结。结果与结论：共检索到相关文献 110 余篇，其中有效文献 40 篇。我国从古至今记载的妊娠禁忌中药达 156 种，2015 年版《中国药典》（一部）记载有 99 种，《中药学》中列出的有 101 种，并分类为孕妇慎用、忌用、禁用 3 种情况；但各种记载中部分中药如当归、马鞭草、山楂、血竭、合欢皮、大血藤、鸡血藤、桃枝以及银杏叶等没有明确表明是否为妊娠禁忌中药。妊娠禁忌中药的作用主要包括抗早孕、引产、致畸，如红花、半夏、莪术、牛膝、马鞭草、紫草、益母草、水蛭、牡丹皮等具有抗早孕的作用，桃仁、红花、三棱、当归、川芎、赤芍、丹参、芫花、牛膝以及天花粉等具有引产作用，地龙、芦荟、生草乌、朱砂、白术等具有致畸的作用。由于目前对妊娠禁忌中药的作用及机制研究相对较少建议加强对妊娠禁忌中药作用及机制的研究，并建立健全妊娠期中药临床应用的安全性评价体系。

一直以来,“中药安全无毒”的传统观念在人们心中根深蒂固,然而“是药三分毒”,中药亦不例外。因此,“中药安全无毒”的说法是不科学的。加之孕妇是一个特殊的群体,即使只是服用中药也并非一定安全,一般药物是可以通过胎盘进入到胎儿的体内,特别是长期超剂量使用时^[1]。随着近年来中药及其制剂不良事件接连发生,如 20 世纪 90 年代日本厚生省发现的肝病患者使用小柴胡汤而致间质性肺炎甚至死亡的“小柴胡汤事件”^[2],新加坡的孕妇服用黄连而致新生儿出现严重黄疸的“黄连事件”,比利时的中年妇女服用中药制剂减肥引起肾衰的“马兜铃酸事件”等^[3],使人们尤其是孕妇对服用中药或中药制剂后所发生的不良反应产生恐慌。而现代药理学实验对中药毒性的作用及机制研究尚浅,尤其是妊娠禁忌中药。所谓妊娠禁忌中药^[4],是指某些具有损害胎儿或者导致孕妇流产甚至会导致胎死腹中等副作用,并且在妊娠期间需要严加注意并慎用或避免服用的中药。鉴于人们对妊娠期间中药和中成药的使用越来越关注,尤其是妊娠禁忌中药,而近现代对这方面的作用及机制研究较少。故笔者以“妊娠禁忌”“中药”“抗早孕作用”“引产作用”“致畸作用”“研究进展”等为关键词,组合查询 1985 年 3 月-2017 年 4 月在中国知网、万方、维普、读秀学术搜索等数据库中的相关文献以及古今的本草书籍和专著。结果,共检索到相关文献 110 余篇,其中有效文献 40 篇。现对妊娠禁忌中药的历代医家记载以及作用进行分析、归纳与总结,以期对妊娠禁忌中药的合理应用提供依据。

1 妊娠禁忌中药的古今记载

1.1 古代经典医籍记载情况

对于妊娠禁忌中药,中医在古代时期(公元 1840 年以前)经长期的临床实践早有所认识,如魏国吴普在《神农本草经》^[5]最早出现堕胎药的记载,全书记载了牛膝、水银等 6 种具有堕胎作用的中药,率先提出注意孕期药物使用的问题,后经历代医学家的实践经验,对妊娠禁忌中药的发现逐渐增加。梁代陶弘景在其《本草经集注》中“序例”部分创用了“诸病通用药”的体例,便于药物检索,并专设堕胎药一项,共收录了 41 种堕胎药^[6]。唐代孙思邈在其《千金翼方》《备急千金要方》中着重提出要对孕期进行保护,提出在妊娠期选食选药应避开毒性物质,并收录了约 156 种妊娠禁忌中药^[7]。明代李时珍在其《本草纲目》中列举了牛膝、巴豆、厚朴、大戟、天南星、通草、红花、水银、乌头、桃仁等 80 多味妊娠禁忌中药,其中造成堕胎的有 38 种,引起滑胎或类似滑胎的有 8 种,破血消癥的有 13 种,导致绝育的有 1 种^[8]。隋代德贞常在其《产经》中记载有 82 种妊娠禁忌药物^[1]。北宋初年的《嘉祐补注本草·药性论》记载了虎杖“有孕人勿服,破血”,进一步强调妊娠期用药有所禁忌^[9]。南宋朱瑞章在其《卫生家宝产科备要》^[10]中以歌诀的形式记载了妊娠禁忌药。宋代陈自明的《妇人大全良方》^[11]等后续医药书籍均在前人基础上增加了许多妊娠禁忌歌诀。由此可以看出,在我国古代医籍中早已对妊娠禁忌中药有所记载,但从历史文

表 1 2015 年版《中国药典》(一部)妊娠禁忌中药统计

慎用药(60种)	忌用药(2种)	禁用药(37种)
人工牛黄、三七、大黄、川牛膝、制川乌、小驳骨、飞扬草、王不留行、天花粉、天南星、制天南星、天然冰片、木鳖子、牛黄、牛膝、片姜黄、艾片(左旋龙脑)、白附子、玄明粉、西红花、肉桂、华山参、冰片(合成龙脑)、红花、芦荟、苏木、牡丹皮、体外培育牛黄、皂荚、没药、附子、苦楝皮、郁李仁、虎杖、金铁锁、乳香、卷柏、制草乌、草乌叶、枳壳、枳实、禹州漏芦、禹余粮、急性子、穿山甲、桂枝、桃仁、凌霄花、益母草、通草、黄蜀葵花、常山、硫磺、番泻叶、蒲黄、漏芦、代赭石、薏苡仁、瞿麦、蟾蜍	大皂角、天山雪莲	丁公藤、三棱、干漆、土鳖虫、千金子、千金子霜、川乌、马钱子、马钱子粉、马兜铃、天仙子、天仙藤、巴豆、巴豆霜、水蛭、甘遂、朱砂、全蝎、红粉、芫花、两头尖、阿魏、京大戟、闹羊花、草乌、牵牛子、轻粉、洋金花、莪术、猪牙皂、商陆、斑蝥、雄黄、黑种草子、蜈蚣、罂粟壳、麝香

化来看，堕胎在我国古代是违反传统道德观念的。所以，古人记载堕胎药主要是为了认识妊娠禁忌中药并避免在孕期使用，而不是用于堕胎。

1.2 现代权威书籍收载情况

我国古代对妊娠禁忌中药主要提及忌用药与禁用药，很少提及慎用药。现代则多根据实际情况，将妊娠禁忌中药分为慎用药、忌用药与禁用药三大类。禁用药大多是剧毒药，或药性比较剧烈，服用后可导致滑胎或死胎等影响的药^[12]；忌用药是指避免使用或最好不用的药物；慎用药则主要是指攻下药、温里药、行气药、活血祛瘀药中的部分药，没有毒性，但药性猛烈或“下行”容易损伤胎气^[13]。如 2015 年版《中国药典》（一部）收载了妊娠期孕妇慎用的单味药 60 种，忌用单味药 2 种，禁用单味药 37 种，总计 99 种，详见表 1^[14]。

在全国高等院校教材《中药学》中亦收载了妊娠禁忌中药，并将其分为孕妇慎用（34 种）、忌用（62 种）以及禁用（5 种）药物，其中射干和芒硝属于慎用或忌用药，详见表 2^[15]。

由表 1、表 2 可以看出，虽然《中国药典》《中药学》都对妊娠禁忌中药进行了分类，但在药物分类的数目上却有一定的出入。因此，有待在妊娠禁忌中药的进一步研究中统一认识，以便临床医师正确把握用药。

尽管目前很多书籍对大部分中药材都会明确指出孕妇忌用，但仍有部分中药的妊娠禁忌没有很明确。比如当归虽然有活血的功效（兴奋子宫平滑肌的作用），但无论是历代的本草专著还是现代的《中国药典》均未将其列为妊娠慎用

表 2 《中药学》妊娠禁忌中药统计

慎用药(34种)	忌用药(60种)	禁用药(5种)
桂枝、蝉蜕、贯众、大血藤、射干、鸦胆子、芒硝、郁李仁、伸筋草、厚朴、泽漆、通草、冬葵子、枳实、槟榔、三七、川芎、五灵脂、丹参、王不留行、月季花、刘寄奴、穿山甲、洋金花、华山参、合欢皮、珍珠母、代赭石、刺蒺藜、牛黄、全蝎、冰片、赤石脂、禹余粮	漏芦、射干、锦灯笼、大黄、芒硝、番泻叶、芦荟、甘遂、京大戟、红芽大戟、芫花、商陆、牵牛子、巴豆、千金子、川乌、丁公藤、昆明山海棠、雪上一枝蒿、路路通、雷公藤、雪莲花、蜈蚣、滑石、木通、瞿麦、虎杖、附子、肉桂、阿魏、鸢尾、花蕊石、姜黄、乳香、没药、枫香脂、红花、桃仁、牛膝、凌霄花、土鳖虫、苏木、血竭、莪术、三棱、水蛭、虻虫、天南星、皂荚、礞石、蜈蚣、海马、瓜蒂、硫磺、蟾蜍、樟脑、木鳖子、大蒜、轻粉、砒石	马钱子、斑蝥、朱砂、麝香、雄黄、

用药^[16]。在 2015 年版《中国药典》（一部）和各版教材《中药学》中没有明确记载当归是否具有妊娠禁忌作用；而《中药志》^[17]中提到当归对子宫有兴奋和抑制的双向作用；《中医妇科学》中的“百合固金汤”方药明确指出：“孕妇使用当归药减量或者使用其他药物代替^[18-19]”；梅全喜主编的《现代中药药理与临床应用手册》中提到当归对子宫平滑肌具有双向性作用，即兴奋和抑制作用，并明确记载“孕妇忌用当归”^[20]。又如马鞭草在 2015 年版《中国药典》（一部）中没有被列为妊娠禁忌中药；但范文昌等^[21]报道，当马鞭草浓度达到 $1.6 \times 10^{-2} \text{g/mL}$ 时，会引起妊娠子宫肌条兴奋，且收缩振幅增加。2015 年版《中国药典》（一部）还有许多具有活血作用的中药，如半夏、儿茶、九里香、山香圆叶、山楂、川芎、小叶莲、丹参、北刘寄奴、延胡索、血竭、合欢皮、灯盏细辛、安息香、红景天、两面针、鸡血藤、郁金、肿节风、泽兰、茺蔚子、独一味、穿山龙、桃枝、夏天无、银杏叶以及玫瑰花，其中并没有明确提及这些中药是否具有妊娠禁忌作用，这无疑给孕妇应用中药时增加了许多不安全因素。因此，开展对中药在孕期的安全性探究刻不容缓。

2 妊娠禁忌中药的作用及其机制研究概述

历代医学家对于妊娠禁忌中药，主要考虑药物与堕胎以及是否引起流产等中断妊娠行为有关。随着科学技术的进步、临床实践经验的积累以及实验的深入研究，妊娠禁忌中药的范

围不断发生变动、作用及其机制也不断被确认。经过近年来中医药学者的研究发现,妊娠禁忌中药作用广泛,主要表现为抗早孕、引产、致畸作用^[4]。

2.1 抗早孕作用

现代众多研究表明,红花、半夏、莪术、牛膝、马鞭草、紫草、益母草、水蛭、牡丹皮等具有抗早孕作用。如宋小青等^[22]研究表明,对孕鼠灌胃红花水煎剂(生药量 5、3、1 g/kg),止孕率分别为 100%、66.7%、46.7%,作用机制为红花可以兴奋在体或离体子宫平滑肌细胞,小剂量可使子宫紧张性收缩,大剂量可增加子宫兴奋性,增加收缩频率,易导致已孕子宫出血^[23]。徐昌芬等^[24-26]研究表明,25 g/L 剂量的马鞭草提取液能明显抑制孕妇绒毛组织滋养层细胞生长及人绒毛膜促性腺激素(HCG)的分泌,机制为马鞭草提取液能显著抑制细胞的增殖分化,对细胞的超微结构具有一定的损伤,并干扰其能量的代谢,减少细胞对 HCG 的合成与分泌,减少胎盘血流量而致胎儿停止生长发育。半夏是妊娠禁忌中药,但传统中医又将其作为止呕中药应用于临床。夏林纳、李万军等^[27-28]研究表明,半夏提取物具有抗早孕作用,当半夏蛋白剂量达到 30 mg/kg 时,对小鼠的抗早孕率(止孕鼠数与孕鼠数的百分比)为 100%,其抗早孕作用可能是由于半夏蛋白与子体或母体细胞膜上的某些结构结合,导致细胞膜的生物学行为发生改变所致。李培植^[29]将 12 只小鼠每次口服益母草水煎剂 0.1 mL,每天 4~5 次,结果小鼠抗早孕率为 83%。益母草水煎剂对子宫的收缩具有兴奋作用,通过子宫的收缩而影响胚胎的血供,从而使妊娠所需的激素不足而产生抗早孕作用。崔海峰等^[30]研究表明,紫草根、皮的生理盐水混悬液通过抑制大鼠卵泡发育与成熟的作用,可使血清中的黄体生成激素和促卵泡激素浓度降低而发挥显著的抗早孕作用。

2.2 引产作用

在众多的妊娠禁忌中药中,妊娠禁忌的原因也是多种多样的,其中,能引起孕妇流产是妊娠禁忌的主要原因之一。现代众多研究表明,桃仁、红花、三棱、当归、川芎、赤芍、丹参、芫花、牛膝以及天花粉等具有引产作用。有研究表明,妊娠期服用破血活血中药可以导致流产甚至死胎。如苗晓玲等^[31]用破血活血药桃仁、三棱、红花、赤芍、丹参、川芎 6 味中药的单味水煎剂,按低、中、高剂量组灌胃给予 285 只妊娠早期小鼠。结果表明,在低剂量组中,只有桃仁、红花、三棱 3 组出现小鼠流产,完全流产率(流产孕鼠数与孕鼠数的百分比)分别为 28.6%、14.3%、14.3%;在中剂量组中,只有桃仁、红花、三棱、赤芍 4 组出现小鼠流产,完全流产率分别为 60.0%、22.2%、25.0%、25.0%;在高剂量组中,桃仁、红花、三棱、赤芍、丹参 5 组出现小鼠流产,完全流产率分别为 66.7%、22.2%、60.0%、33.3%、13.0%,提示此类药物对小鼠有明确的致流产作用。梅全喜^[20]研究表明,当归中的阿魏酸对子宫平滑肌具有收缩作用,并且阿魏酸可以促进性激素的释放并抑制催乳素和脑黄体生成素的分泌,造成血浆黄体酮水平下降而流产。张保献等^[32]研究表明,芫花中的二萜原酯类成分可使多种动物孕期流产,这类成分可使离体子宫平滑肌收缩,使蜕膜细胞坏死而引起流产。牛膝为催产下胎、破血通经之品,陈茂仁等^[9]研究表明,牛膝由于对子宫有兴奋作用,并且局部使用会使宫颈管松弛和充血而常用于临床引产。李振红等^[33]研究表明,天花粉中的天花粉蛋白可使胎盘滋养层绒毛破损,细胞内的促凝物质外流而致胎盘营

养障碍，从而增加前列腺素的分泌，引起子宫收缩而导致流产。

2.3 致畸作用

现代众多研究表明，地龙、芦荟、生草乌、朱砂、白术等具有致畸作用。肖泓等^[34]对 44 只孕鼠灌胃 100%和 50%的地龙水煎液，畸胎率（畸胎鼠数与孕鼠数的百分比）分别为 33.33%和 5.36%，表明地龙对孕鼠具有致畸作用。毛小平等^[35]对 32 只孕鼠分别灌胃 20%和 10%的芦荟水煎液，结果高剂量组与低剂量组的畸胎率分别为 27.27%和 14.89%，提示芦荟水煎液可能通过细胞遗传结构的改变而降低雌性小鼠的妊娠率，使畸胎率升高，并呈剂量依赖性。肖凯等^[36]研究表明，当生草乌的剂量超过 2.5 mg/mL 时会诱发卵黄囊生长和血管分化不良、生长迟缓及形态分化，甚至婴儿会出现小头等畸形情况。Tang LY 等^[37]研究表明，当白术剂量达到 0.5 mg/mL 时，就会引起体外培养的小鼠胚胎生长和发育异常；当白术剂量等于或大于 1 mg/mL 时，白术可引起小鼠胚胎生长迟滞、肢体发育迟缓或缺失以及颅脑神经管缺损和内脏裸露等多种胚胎畸形，属弱胚胎毒性（其半数抑制浓度为 2.31 mg/mL），其作用机制主要是通过增加肢体发生细胞凋亡并抑制肢体的发育基因 Tbx 表达从而影响小鼠的肢体发育^[35]。陈斌等^[38]、林娜等^[39]研究表明，对孕鼠灌胃 2.5%朱砂混悬液，可使孕兔血汞浓度升高，胎儿畸形率升高，其致畸作用可能是朱砂中的汞穿过胎盘屏障而损伤胎儿的中枢神经系统导致。

3 结语

妊娠期的用药安全性是我国历代医家十分关注的问题，妊娠禁忌中药具有一定的妊娠毒性，主要表现在胎儿和孕妇两个方面，一是引起孕妇早孕或流产，二是导致胎儿畸形或死胎。由于妊娠禁忌中药具有抗早孕和引产的作用，故某些妊娠禁忌中药在现代临床上常引申用作避孕药；又由于妊娠禁忌中药有致畸作用，故孕妇在临床上应谨慎使用。妊娠禁忌中药在常用中药中所占比例较大，故孕妇在使用中药，尤其是矿物类药、苦味和辛味药时也务必谨慎^[40]。因此，深入开展妊娠禁忌中药的研究，不仅对妊娠期的安全用药、优生节育以及提高人口素质有重要意义，更对人类健康发挥着重要作用。由于目前对妊娠禁忌中药的作用及机制研究相对较少，建议加强对妊娠禁忌中药作用及机制的研究，并建立健全妊娠期中药临床应用的安全性评价体系。

左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星上市后安全警戒信号的挖掘与评价

——基于真实世界不良反应研究

——摘自《中国新药杂志》2018 年 第 27 卷 第 5 期

唐学文，贾运涛，田晓江，董志

〔摘要〕 目的:挖掘和评价氟喹诺酮类代表药物左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星上市后的安全警戒信号,为临床合理用药提供参考。方法:调取美国 FDA 不良事件报告系统 (FAERS)

数据库 2004 年 1 月 1 日至 2017 年 3 月 31 日接收的左氧氟沙星、莫西沙星、环丙沙星药品不良事件 (ADE) 报告, 采用报告比值比(ROR) 数据挖掘方法对前述药品进行不良反应 (ADR) 信号挖掘, 重点分析和评估中美两国氟喹诺酮类药品说明书安全性信息所涉及的严重 ADR。结果:提取 FAERS 数据库信息得到 ADE 报告左氧氟沙星 39 104 例、莫西沙星 17 404 例、环丙沙星 36 246 例。经 ROR 法检测, 上述药品均存在严重肌腱及韧带损伤高危信号, 如肌腱断裂、肌腱炎、腱鞘炎、韧带断裂、腱痛等, 以左氧氟沙星信号强度最为突出。超敏反应和周围神经病变相关信号以莫西沙星最为显著, 包括速发过敏反应、过敏性休克、外周神经病变、多发性周围神经病等。相比之下, 中枢神经系统、肝胆系统、泌尿系统、血液系统相关 ADR 说明书虽有提及, 但其信号强度较弱且 3 种药物无明显差异。此外, 3 种药物均检测出骨缺损、骨质溶解及回旋套综合征等高强度信号且说明书尚未收录。结论: 基于真实世界 ADR 信号研究有助于药物上市后安全性评价, 临床医务人员应提高对左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星相关严重 ADR 差异性的认识, 合理使用氟喹诺酮类药品。

随着氟喹诺酮类药品的大量应用, 一些新的药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 或一些 ADR 新的发生特点逐渐被认识。2016 年 7 月 26 日, 美国 FDA 批准更新全身用氟喹诺酮类(包括片剂、胶囊和注射液)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 ADR 相关, 且致残性和潜在的永久性严重 ADR 可同时发生^[1-2]。2017 年 7 月 5 日, 国家食品药品监督管理总局(CFDA) 官方网站发布了《总局关于修订全身用氟喹诺酮类药品说明书的公告(2017 年第 79 号)》, 决定对全身用氟喹诺酮类药品说明书增加黑框警告, 并对适应证、不良反应、注意事项等进行修订。然而, 目前涉及氟喹诺酮类 ADR 警示信息均为总体概述与个案报告, 涉及不同药物在具体 ADR 的发生特点上没有明确说明。在药物上市后安全性评价中, ADR 信号挖掘是指应用传统的流行病学和统计学知识, 描述和分析在一定时间内用药人群中可疑药物使用和效应的分布情况, 进而探索两者之间在真实世界中可能存在的关联。本研究拟在中美两国氟喹诺酮类药品说明书 ADR 信息更新的基础上, 通过提取分析美国 FDA 不良事件报告系统(adverse events reporting system, FAERS 相关数据, 采用信号挖掘技术对氟喹诺酮类代表药物左氧氟沙星、莫西沙星、环丙沙星涉及的严重 ADR 进行信号评估, 以期临床安全合理用药提供参考。

资料与方法

1 数据来源

本研究数据来源于美国 FDA 公众健康项目(openFDA) 数据库, 其 ADE 原始数据由 FAERS 导入。FAERS 收集发生在美国境内外用药相关的自发性安全报告及上市后临床研究报告, 其所有不良事件(adverse drug event, ADE) 数据采用国际医学用语词典 (Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities, MedDRA) 的首选语(preferred terms, PT)进行编码。FAERS 数据库自 2004 年开始对外公开, 其数据通常每季度进行更新。截止到 2017 年第 1 季度, FAERS 数据库收集超过 700 万份 ADE 报告, 数据信息量极大, 可有效用于支持药品上市后安全性风险监测及评价。本研究提取 FAERS 数据库 2004 年 1 月 1 日至 2017 年 3 月 31 日期间上述药品的 ADE 报告进行挖掘分析。

2 数据处理

本研究数据提取采用 openFDA 分析工具 (<https://open.fda.gov/drug/event/>), 该分析站点通过对接应用程序接口 (API) 直接提取 FAERS 数据库中结构化的 ADE 报告信息, 数据提取效率高且准确。选择 ADE 模块, 为保证数据提取的完整性, 限定目标药物通用名 (generic name) 为 “levofloxa-cin”, “moxifloxacin”, “ciprofloxacin”, 排除重复和信息不完整的报告, 得到目标药物为首要怀疑药物的 ADE 报告, 提取氟喹诺酮类药品说明书更新项所涉及的严重和其他重要 ADR 进行后续信号检测。为提高信号挖掘结果的可靠性, 本研究不纳入药物适应证相关报告数据, 如涉及各种感染的 ADE。

3 信号检测方法

比值失衡测量法在 ADR 信号挖掘中广泛应用, 本研究采用其中的报告比值比 (reporting odds ratio, ROR) 信号挖掘方法。该方法首先由荷兰药物警戒中心 Lareb 实验室提出, 具有灵敏度较高、能消除大量偏倚等优点^[3-4], 其算法基于四格表。

结果

1 ADE 上报基本情况

在进行分析的 7 449 255 份 ADE 报告中, 提取得到左氧氟沙星 ADE 报告 39 104 例, 莫西沙星 ADE 报告 17 404 例, 环丙沙星 ADE 报告 36 246 例。如表 2 所示, ADE 报告上报人群职业分布中左氧氟沙星与环丙沙星上报人群差异较小, 以消费者或非医疗人员上报数最多, 而莫西沙星以医生上报数最多。排除药物适应证相关 ADE, 如肺炎、尿路感染。上报结果显示, 3 种药物上报数前 20 位 ADE 的临床表现没有明显差异, ADR 累及器官/系统主要包括累骨骼肌肉系统、胃肠道系统、外周神经病变及中枢神经系统等, 见表 3。

2 ADR 信号及其强度

采用 ROR 法按筛选标准对全身用氟喹诺酮类药品说明书修订要求项所涉及的严重和其他重要的 ADR 进行信号检测。结果显示, 所有目标 ADR 均出现信号值, 但在不同类型 ADR 中存在差异。其中 3 种药物涉及的骨骼肌肉系统 ADR 信号强度最为显著, 具体信号结果见表 4。

讨论

氟喹诺酮类药物为人工合成的抗菌药, 具有抗菌谱广、疗效显著、使用方便等特点, 其在抗菌治疗领域发挥重要作用。本研究针对氟喹诺酮类代表药物左氧氟沙星、莫西沙星和环丙沙星上市后的 ADE 报告进行分析评估, 重点探讨了全身用氟喹诺酮类药品说明书修订要求所涉及的严重的和其他重要的 ADR 在真实世界临床环境下的安全警戒信号状况。ADR 信号结果显示, 黑框警告所示的肌腱炎、肌腱断裂和外周神经病变的 3 种药物均出现显著信号且上报数大, 而中枢神经系统相关 ADR 及重症肌无力信号强度均较低。相比之下, 肝胆系统、泌尿系统、血液系统相关 ADR 说明书注意事项虽有提及, 但其信号强度较弱且 3 种药物没有明显差异, 与氟喹诺酮类药物使用的关联性还需进一步研究。

对于骨骼肌肉系统损伤, 左氧氟沙星信号强度最为突出, 其次为环丙沙星和莫西沙星。

研究表明,氟喹诺酮类药物产生的软骨毒性相关骨骼肌肉损伤可能与干扰软骨细胞基质的完整性、螯合二价阳离子破坏整合蛋白功能和 DNA 结构以及诱导活性氧产生引起氧化应激等有关^[6-7]。左氧氟沙星致软骨损伤 ADR 信号强度突出可能与其对软骨细胞增值及蛋白多糖分泌抑制程度较高密切相关^[8]。建议具有肌腱疾病病史或发生过肌腱炎和肌腱断裂的患者避免使用氟喹诺酮类药物,尤其是左氧氟沙星。此外,信号检测出说明书中尚未收录的严重 ADR 且 3 种药物均有涉及,如腱鞘炎、回旋套综合征、骨质溶解、骨缺损等。此类新的 ADR 信号强度较高,对患者损伤较大,在临床应用中需重点关注。

本研究显示,3 种药物外周神经病变及心血管系统相关 ADR 均有较高信号值且没有明显差异。周围神经病变是已明确的氟喹诺酮类药物的风险,症状包括疼痛、烧灼感、麻木感、无力以及轻触觉、麻刺感、疼痛或温度、身体位置感变化等。FDA 已要求生产厂商更新所有氟喹诺酮类抗菌药物的药品说明书警告/注意事项以及警告和注意事项部分和用药指南,以更好地描述外周神经病变的严重不良反应^[9]。目前尚未识别发生外周神经病变的特定风险因素,周围神经病变未显示与治疗时间或患者年龄有密切的相关性。文献研究指出^[10-11],具有相似临床适应证的氟喹诺酮类抗菌药均存在诱发心血管 ADR 的潜在风险,相关危险因素包括高龄、肝肾功能损害、低钾血症、低镁血症、女性、器质性心脏病(特别是充血性心力衰竭、QT 间期延长、心动过缓)以及合用可以引起 QT 间期延长的药物等。

值得注意的是,超敏反应相关 ADR 上报数量和信号强度,莫西沙星明显高于左氧氟沙星与环丙沙星,如速发过敏反应、过敏性休克、荨麻疹等,提示莫西沙星引发的过敏反应发生率可能较其他喹诺酮药物更高^[12]。研究表明,莫西沙星导致速发型超敏反应最常见的机制为 IgE 介导的免疫反应,常表现为血管性水肿、荨麻疹及过敏性休克,患者一般有一次或多次莫西沙星用药史,再次用药时突发过敏反应;另一机制为非 IgE 介导,为莫西沙星诱发肥大细胞和嗜碱性粒细胞内组胺释放,首次用药即可发生。上述两类反应临床表现极为相似,较难鉴别^[13]。Chang 等^[14]研究表明,莫西沙星分子在双环结构 7 和 8 位上存在独特的侧链,不同于其他喹诺酮类药物,因此更容易引发药物超敏反应。此外,左氧氟沙星与环丙沙星出现中毒性表皮坏死松解症高危信号,鉴于其损伤的严重性及发病机制的复杂性,临床发生此类反应症状时应立即停药并采取措施^[15]。

通过病例对照研究、队列研究等临床研究得到的药物安全数据是在一个理想情况下得到的,这些研究往往受限于患者本身、研究方法或伦理等客观原因,研究样本量少,难以获取各药品完整的安全性信息。对大型 ADR 自发上报数据库进行信号挖掘是目前药物上市后安全性评价研究领域的热点,通过上市后安全监测充分了解各药品 ADR 分布差异对减少患者 ADR 的发生具有重要意义。本研究通过对从美国 FAERS 数据库的信号挖掘,探索性地分析和评价了氟喹诺酮类代表药物严重和其他重要 ADR 的信号风险,为临床合理应用喹诺酮类药物提供了参考。需要注意的是,报告比值比法检测到的 ADR 信号,只能表明药物与 ADR 信号有统计学关联,具有提示作用,明确的因果关联有待进一步的研究和评估加以确定^[16]。此外,本研究未考虑疾病本身及联合用药的相互作用对安全信号的影响,自发上报数据库中的漏报、低报以及缺乏患者临床信息等也会对分析结果造成影响。尽管如此,本研究为多品种药物上市后安全性评估提供了新的思路,医务人员应加强对新的和其他重要的 ADR 的认识,关注药物上市后安全性信息,最大程度保障患者的用药安全。

药物警戒

美国发现心脏病患者使用克拉霉素后潜在长期死亡风险升高的更多支持数据

美国食品药品监督管理局（FDA）2018 年 2 月 22 日发布消息，建议在心脏病患者中慎用抗生素克拉霉素，因为几年后会增加潜在的的心脏问题或死亡的风险。FDA 的建议是基于在来自一项大型临床试验中冠心病患者的一项随访 10 年研究的评估结果¹，该临床试验首次发现了这个安全性问题。

作为评估结果，FDA 新增了心脏病患者增加死亡风险的新警告，建议处方医生在此类患者中考虑使用其他抗生素。FDA 同时也在克拉霉素药品标签中加入了这项研究结果。作为 FDA 常规开展的药品安全性监测的一部分，FDA 将继续监测使用克拉霉素的安全性报告。

和其他抗生素一样，克拉霉素用于治疗皮肤、耳朵、鼻窦、肺部以及身体其他部分的多种类型的感染，包括鸟分枝杆菌（MAC），这是艾滋病（HIV）患者常发生的一种肺部感染。克拉霉素未批准用于治疗心脏疾病。该药已在临床使用超过 25 年，主要通过抑制细菌生长起作用，如果不进行治疗，一些感染会扩散并导致严重健康问题。

大型临床试验，称为 CLARICOR 试验 2，观察到对于服用克拉霉素达两周的心脏病患者而言，他们出现非预期的死亡风险有所上升，这些患者随访一年甚至更长时间后，这种风险更明显。相对于安慰剂克拉霉素引起更多死亡的原因不明。一些观察性研究也发现死亡或其他严重心脏问题的增加，然而有些研究没有发现。所有的研究在设计上均存在局限性。目前发表的冠心病患者或非冠心病患者的 6 项观察性研究中，2 项研究发现克拉霉素有长期风险的证据^{3,4}，4 项研究未发现^{5,6,7,8}。总体来说，相对于观察性研究，前瞻性安慰剂对照的 CLARICOR 试验提供了风险升高的强有力的证据。基于这些研究，FDA 尚不能确定心脏病患者的死亡风险升高的原因。

此外，针对非冠心病患者没有前瞻的、随机的和安慰剂对照试验来专门测量克拉霉素使用后长期的安全性结果。由于目前 FDA 没有这部分人群的研究信息，观察性研究也呈现了不同的结论，所以不能确定 CLARICOR 试验的结论是否能外推到没有心脏病的患者。

医务人员应了解这些显著的风险，在给任何患者处方克拉霉素时权衡风险和获益，特别是那些有心脏病（即使是短期）的患者，应考虑使用其他抗生素。医务人员应给处方克拉霉素的心脏病患者提示心脏问题的症状和体征，不管这些患者的身体状况如何。

患者应告知医生是否有心脏疾病，特别是要使用抗生素治疗感染时。与医生讨论使用克拉霉素的风险和获益以及其他治疗的可能性。在咨询医生前不要擅自停用心脏病治疗药物或抗生素。没有医生的监护，患者擅自停用药物可能会给自身带来伤害。如果患者出现了心脏病发作或中风的症状应立即就医，如胸痛、气促或呼吸困难、身体局部或一侧出现疼痛或无力、或口齿不清。（FDA 网站）

欧盟药物警戒风险评估委员会建议暂停上市羟乙基淀粉注射液

2018 年 1 月 12 日,欧洲药品管理局(EMA)发布信息称,药物警戒风险评估委员会(PRAC)建议在欧盟范围内暂停上市羟乙基淀粉(HES)注射液。

HES 用于单独使用晶体液治疗效果不佳的急性失血的血浆替代治疗,通过静脉滴注给药,预防急性失血性休克。除血液制品外,血容量替代药品主要有两类:晶体液和胶体液。晶体液是纯电解质溶液,如盐水或林格氏液;胶体液含有大分子物质,如淀粉。HES 属于胶体类扩容药。在欧盟,有多个 HES 注射液产品通过国家程序批准上市。

2013 年,由于在临床试验中发现 HES 增加肾损害和死亡风险,PRAC 建议在重症患者和脓毒血症患者中禁用 HES,并要求制药厂商开展药物利用研究,以检验这一措施的实际执行情况。但两项研究结果表明,HES 仍被用于重症患者以及脓毒症和肾损伤患者。PRAC 结合现有临床试验和观察性研究的风险获益数据,以及来自利益相关者和专家的反馈意见,认为 2013 年限制措施的执行效果不佳。为避免给上述人群带来严重风险,PRAC 建议暂停 HES 注射液的上市许可。

本项评估为 PRAC 应瑞典药品监督管理局要求于 2017 年 10 月 17 日启动。PRAC 的建议将递交到人用药品相互认可和分散评审程序协调组(CMDh)讨论。(EMA 网站)

美国要求修改阿片类感冒咳嗽处方药说明书

2018 年 1 月 11 日,美国食品药品监督管理局(FDA)网站发布消息,宣布根据一项全面评估和外部专家咨询会的结果,要求修改阿片类感冒咳嗽处方药的说明书。本次评估和专家会均确认了在小于 18 岁的患者中,这类药品致呼吸迟缓或困难、误用、滥用、成瘾、过量及死亡的风险大于其获益。

含可待因和氢可酮的处方药与其他药品例如抗组胺药、减鼻充血药可联合使用以治疗咳嗽和过敏或普通感冒的相关症状。其他非阿片类处方药和 OTC 类药品也可治疗以上症状。

FDA 要求修改含可待因或氢可酮的阿片类感冒咳嗽处方药说明书的安全性信息,以限制这些产品只能在 18 岁及以上成人中使用。FDA 同时要求将关于这类药品误用、滥用、成瘾、过量、死亡及呼吸迟缓或困难的安全性信息以最醒目的方式加入到说明书的黑框警告中。关于含可待因或氢可酮的感冒咳嗽处方药名单可参考 FDA 发布的药物安全性通讯。某些含可待因的咳嗽药在美国的部分州为 OTC 类药品,FDA 正在考虑对这些产品也采取监管措施。

对医务人员的建议:

应知晓 FDA 正在修改阿片类感冒咳嗽处方药适用人群的年龄范围。这些产品将不得用于儿童,且不再推荐用于 18 岁以下年龄段。医务人员应告知患儿父母,因感冒或上呼吸道感染引起的咳嗽是自限性的,通常不需要治疗。对于必须进行镇咳治疗的儿童患者,可使用替代药物。这些药物包括右美沙芬等 OTC 类产品以及苯佐那酯类处方药。

对患儿父母和看护人的建议:

应知晓不能给儿童使用含可待因或氢可酮的感冒咳嗽处方药。可待因或氢可酮为阿片类

麻醉药品，儿童使用会带来严重风险。应了解感冒或上呼吸道感染引起的咳嗽通常不需要药物治疗。如果咳嗽药是处方药，应向患儿的主管医务人员或药师询问药品是否包含可待因或氢可酮等阿片类药物。应时常阅读药瓶上的标签。如果给患儿处方的药品中含有阿片类药物，应与患儿的主管医务人员商议更换成另一种非阿片类的药品；或有任何问题或忧虑，也应询问主管医务人员。（FDA 网站）

英国警示重组人红细胞生成素十分罕见的严重皮肤不良反应

2018 年 1 月 9 日，英国药品与健康产品管理局（MHRA）发布信息，警示重组人红细胞生成素（r-HuEPO）可能导致十分罕见但致命的严重皮肤不良反应（SCARs），包括重症多形红斑型药疹（SJS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）。发生 SCARs（例如 SJS 或 TEN）的患者应永久性停用 r-HuEPO。

r-HuEPO 能够刺激红细胞生成，适用于治疗慢性肾病导致的贫血。部分 r-HuEPO 还被批准用于治疗非骨髓癌化疗后的贫血、早产儿以及手术期间需要自体输血的成人。

目前在英国获准上市的 r-HuEPO 有 5 种： α 依泊汀（Eprex）、 α 达贝泊汀（Aranesp）、 β 依泊汀（NeoRecormon）、 δ 依泊汀（Retacrit）、 β 甲氧基聚乙二醇-依泊汀（Mircera）。

2014 年的一份报告显示，长效 r-HuEPO 产品 Mircera 与 SJS 和 TEN 风险有关。在这份报告中，一例慢性肾衰贫血患者在 Mircera 首次给药后 5 天出现了严重的粘膜疹，患者随后调整了治疗方式，但在第二次给药后再次出现同样症状。自 2015 年以后，Mircera 在产品信息中增加了 SCARs 的警告。

2017 年，欧盟根据上市后报告的 SCARs 对 r-HuEPO 开展了评估，结果认为 r-HuEPO 类产品与 SCARs 风险相关，包括 SJS 和 TEN。虽然无法准确计算 SCARs 的发生率，但应该属于十分罕见。

MHRA 要求所有 r-HuEPO 类产品进行信息更新以反映 SCARs 风险，并建议医务人员和患者一旦发生此类不良反应不得再使用 r-HuEPO 类产品。

数据汇总：

欧盟评估了 2017 年 2 月之前全球范围内所有的病例报告，确认了与 r-HuEPO 类产品相关的 23 例 SJS、14 例 TEN。其中，下列产品至少有 1 例报告：Eprex、Aranesp、NeoRecormon 和 Mircera。评估结论认为，8 例 SJS 报告和 1 例 TEN 报告与 r-HuEPO 存在因果关系，而且在长效 r-HuEPO 产品（Aranesp 和 Mircera）中观察到了更严重的病例。尽管没有发现与 Retacrit 相关的报告，但评估认为所有 r-HuEPO 都存在 SCARs 风险。

SJS 和 TEN 的体征和症状：

1. 流感样症状，包括发烧、疲劳、肌肉和关节疼痛；
2. 皮肤和口腔黏膜出现发红和起泡的广泛皮疹，包括眼睛、鼻子、喉咙或生殖器等领域；
3. 皮肤剥脱和脱落，外观像严重烧伤。

给医务人员的建议：

1. r-HuEPO 可能导致 SCARs，包括 SJS 和 TEN，有些病例是致命的；
2. 使用长效 r-HuEPO 产品（Aranesp 和 Mircera）的病例情况更加严重；
3. 建议患者在出现 SCARs 症状和体征后立即停止使用 r-HuEPO，如果出现大面积皮疹和起泡应及时就医。在出现皮疹前通常有发烧或流感样症状；
4. 所有发生 SCARs（如 SJS 或 TEN）的患者应永久性停用 r-HuEPO；
5. 通过黄卡报告与 r-HuEPO 相关的所有可疑不良反应。（MHRA 网站）

药事管理

总局关于修订匹多莫德制剂说明书的公告（2018 年第 30 号）

2018 年 03 月 09 日 发布

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匹多莫德制剂（包括匹多莫德片、匹多莫德散、匹多莫德分散片、匹多莫德口服溶液、匹多莫德口服液、匹多莫德胶囊、匹多莫德颗粒）说明书进行修订。现将有关事项公告如下：

一、所有匹多莫德制剂生产企业均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照匹多莫德制剂说明书模板（见附件），提出修订说明书的补充申请，于 2018 年 4 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 个月内对所有已出厂的药品说明书及标签予以更换。

各匹多莫德制剂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 and 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匹多莫德制剂说明书的修订内容,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。

特此公告。

食品药品监管总局

2018 年 3 月 2

附件如下:

匹多莫德制剂说明书模板 (空白内容各企业根据实际情况填写)

核准日期:

修改日期:

匹多莫德***说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

【成份】

【性状】

【适应症】

用于慢性或反复发作的呼吸道感染和尿路感染的辅助治疗。

【规格】

【用法用量】

3 岁及以上儿童及青少年: 每次 0.4g, 每日两次, 不超过 60 天。

成人：每次 0.8g，每日两次，不超过 60 天。

【不良反应】

上市后监测和文献资料可观察到以下不良反应：

1. 消化系统损害：偶见恶心、呕吐、腹泻、腹痛、胃部不适、口干、腹胀、食欲异常、胃灼热等，罕见肝脏氨基转移酶升高；
2. 皮肤及其附件损害：偶见可致皮肤过敏（包括皮疹和瘙痒）、皮肤潮红等；严重者可罕见皮肤、粘膜溃疡；
3. 神经系统损害：偶见头晕、头痛、眩晕等；
4. 其他：偶见胸闷、发热、嗜睡、心悸、面部水肿、唇部水肿等，罕见过敏性紫癜、过敏性休克等。

【禁 忌】

1. 对本品过敏者禁用。
2. 3 岁以下儿童禁用。
3. 妊娠 3 个月内妇女禁用。
4. 遗传性果糖不耐受，葡萄糖-半乳糖吸收不良患者禁用（请企业注意，处方中含有相应成份的品种请增加此条）。

【注意事项】

1. 用药前应仔细询问患者用药史和过敏史，过敏体质患者慎用。
2. 先天性免疫缺陷（高 IgE 综合征）患者慎用。
3. 由于食物会干扰本品的吸收，须空腹服用。
4. 使用本品期间，如出现任何不良事件和/或不良反应，请咨询医生。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚未有孕妇和哺乳妇女用药方面资料。尽管动物实验无生殖毒性，仍不宜用。妊娠 3 个月内妇女禁用。

【儿童用药】

本品可用于 3 岁及以上儿童及青少年患者，详见【用法用量】。3 岁以下儿童禁用。

【老年用药】

未进行该项实验且无可靠参考文献。

【药物相互作用】

药物可能影响抑制或诱导淋巴细胞功能活性，或影响免疫系统活性的药物的效力。

【药物过量】

尚未有使用本品药物过量的报道，如遇药物过量，则需用常规方法如催吐、导泻、输液等促进过量药物排出。

【药理毒理】

【药代动力学】

本品口服吸收迅速，人体口服生物利用度为 45%，半衰期为 4 小时，以原型（静脉给药剂量的 95%）经尿液排泄。与禁食状态下给药相比，与食物同时口服时，生物利用度降低 50%，血浆浓度达到最大值时晚 2 小时。

本品完全经尿液排出，肾功能不全者消除半衰期延长。严重的肾功能不全（血浆肌酐浓度 5mg/dl），匹多莫德的消除半衰期不超过 8~9 小时。尚未进行肝功能不全患者的研究，因为本品几乎完全以原型经尿液排泄。

【贮 藏】

【包 装】

【有效期】

【执行标准】

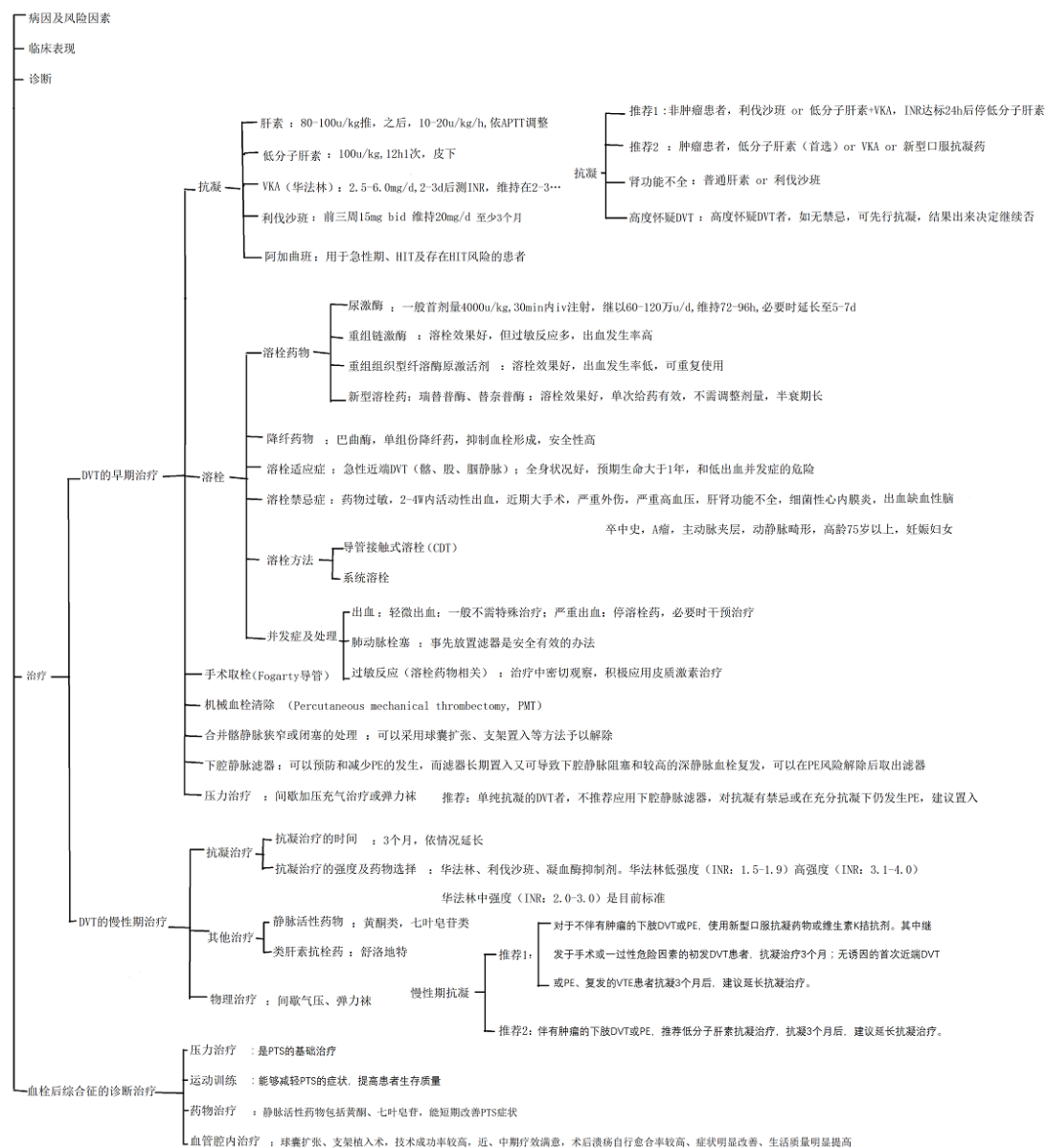
【批准文号】

【生产企业】

学习园地

深静脉血栓微缩药物指南

DVT 用 药 指 南



科室文化



支部党员助力科室思想文化建设



中国药师技能大赛三等奖获得者：高为、王阳



感恩阳光，“户”动成长亲子活动



赵金：血脂异常的解读与治疗



赵金药师出诊：高血压照护门诊指导用药



摄影作品：多面手



刘慧在肿瘤血液科进行药理学知识讲座



徐宇进行细菌耐药机制与抗菌药物对策培训



贾桂胜在ICU讲剂型与临床应用



杨冰到车南里社区进行合理用药宣教



刘宏彦科内中药知识培训



王立斌在科内进行中药知识讲座



宋博宁：无偿献血，大爱无疆



刘慧到车南里社区进行合理用药宣教



李文静讲骨质疏松合理用药



杨丽讲解调血脂药物的不良反应与不良相互作用



滕加琦抗生素合理应用讲座



李文静在老年内科进行药学知识讲座

休闲益智

填字游戏：

横向：

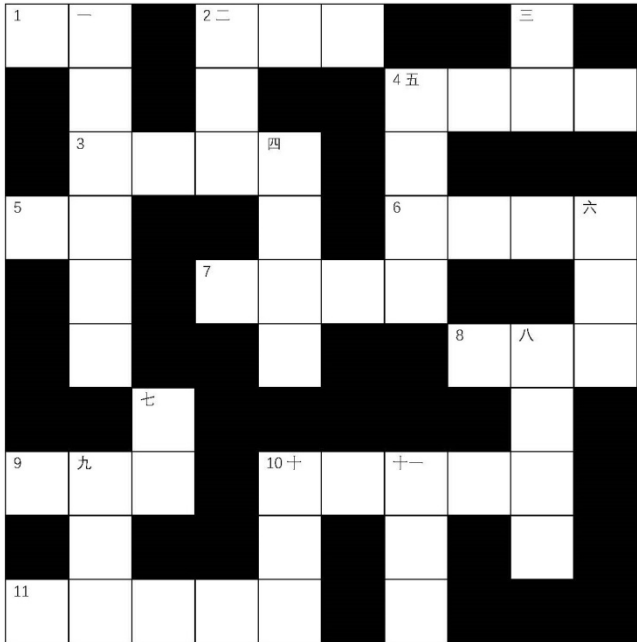
1、 药物商品名，中药注射剂，成分为黄芪、人参、苦参素，益气扶正，增强机体免疫功能。用于原发性肝癌、肺癌、直肠癌、恶性淋巴瘤、妇科恶性肿瘤；各种原因引起的白细胞低下及减少症。慢性乙型肝炎的治疗。

2、 药物商品名，维生素 AD 滴剂(胶囊型)，用于预防和治疗维生素 A 及 D 的缺乏症。如佝偻病、夜盲症及小儿手足抽搐症。

3、 药物通用名，本品为高效、选择性血栓素合成酶抑制剂的注射剂，通过抑制血栓烷 A2(TXA2)的产生及促进前列环素(PGI2)的生成而改善两者间的平衡失调，具有抗血小板聚集和扩张血管作用，能抑制脑血管痉挛，增加大脑血流量，改善大脑内微循环障碍和能量代谢异常，从而改善蛛网膜下腔出血术后患者的大脑局部缺血症状和脑血栓(急性期)患者的运动失调。

4、 药物通用名，本品是一对活性旋光对映体的消旋混合物，藉由高目标性的作用机制来降低胃酸的分泌，是胃壁细胞中酸泵的特殊抑制剂。本品作用迅速，每天一次的剂量能够可逆性的抑制胃酸的分泌，是最早上市的质子泵抑制剂。

5、 药物商品名，本品为口服质子泵抑制剂，通过二硫键与壁细胞分泌膜中的 H^+ ， K^+-ATP 酶(又称质子泵)的巯基呈不可逆性的结合，生成亚磺酰胺与质子泵的复合物，从而抑制该酶活性，阻断胃酸分泌的最后步骤，因此本品对各种原因引起的胃酸分泌具有强而持久的抑制作用。



6、 药物通用名，为非固醇类抗雌激素药物。其结构与雌激素相似，存在 Z 型和 E 型两个异构体。两者物理化学性质各异，生理活性也不同，E 型具有弱雌激素活性，Z 型则具有抗雌激素作用。本品用于治疗女性复发转移乳腺癌；用作乳腺癌手术后转移的辅助治疗，预防复发。

7、 药物通用名，本品为无色澄明注射剂，是环戊烷类抗流感病毒药物，可结合于流感病毒神经氨酸酶的活性位点，对人类 A 型和 B 型流感病毒有抑制活性。

8、 药物商品名，本品为选择性 α_1 受体阻滞剂，国企生产，能降低外周血管阻力，对收缩压和舒张压都有降低作用；具有松弛膀胱和前列腺平滑肌的作用，可缓解良性前列腺肥大而引起的排尿困难症状。用于治疗高血压、良性前列腺增生症患者的排尿症状。

9、 药物商品名，用于诊断及治疗为目的的散瞳和调节麻痹。成分之一为托品酸的合成衍生物，为 M 胆碱受体阻断药，作用类似阿托品，成分二为去氧肾上腺素是肾上腺素 α 受体兴奋药，具有散瞳作用。

10、 药物通用名，本品为多巴胺第 2 (D2) 受体拮抗剂，同时还具有 5-羟色胺第 4 (5-HT₄) 受体激动效应，对 5-HT₃ 受体有轻度抑制作用。可作用于延髓催吐化学感受区 (CTZ) 中多巴胺受体而提高 CTZ 的阈值，具有强大的中枢性镇吐作用。本品亦能阻断下丘脑多巴胺受体，抑制催乳素抑制因子，促进泌乳素的分泌，故有一定的催乳作用。对中枢其他部位的抑制作用较微，有较弱的安定作用，较少引起催眠作用。对于胃肠道的作用主要在上消化道，促进胃及上部肠段的运动；提高静息状态胃肠道括约肌的张力，增加下食管括约肌的张力和收缩的幅度，使食管下端压力增加，阻滞胃-食管反流，加强胃和食管蠕动，并增强对食管内容物的廓清能力，促进胃的排空；促进幽门、十二指肠及上部空肠的松弛，形成胃窦、胃体与上部小肠间的功能协调。这些作用也可增强本品的镇吐效应。

11、 药物通用名，抗心律失常药，房性心律失常伴快速室性心律； W-P-W 综合征的心动过速；严重的室性心律失常。体外电除颤无效的室颤相关心脏停搏的心肺复苏。

纵向:

一、 药物通用名，是一种质子泵抑制剂，是奥美拉唑的 S-异构体，通过特异性地抑制胃壁细胞 H^+-K^+ATP 酶而阻断胃酸分泌的最后步骤。奥美拉唑 S 异构体和 R 异构体在胃壁细胞的酸性环境中转化为活性成分。

二、 药物商品名，本品主要作用于髓袢升支粗段，抑制 $Na^+/K^+/2Cl^-$ 转运体系。可增加钠、氯和水在尿中的排泄量，但不显著改变肾小球滤过率、肾血浆流量和酸碱平衡。已知对磺酰脲类药物过敏的患者禁用本品，无尿的患者禁用本品。

三、 药物商品名，适用于焦虑障碍的治疗或用于缓解焦虑症状以及与抑郁症状相关的焦虑的短期治疗。与日常生活压力相关的焦虑或紧张，通常不需要抗焦虑药的治疗。长期应用的效果即应用 4 个月以上的效果还未经系统的临床研究评估。医师应定期重新评估该药对个体患者的有效性。

四、 药物通用名，本品为肠溶胶囊，内容物为类白色或微黄色颗粒或粉末。为苯并咪唑类化合物，是第二代质子泵抑制剂，通过特异性地抑制胃壁细胞 H^+ ， K^+-ATP 酶系统而阻断胃酸分泌的最后步骤。

五、 药物通用名，本品为磷酸盐，是其活性代谢产物的药物前体，其活性代谢产物是选择性的流感病毒神经氨酸酶抑制剂。神经氨酸酶是病毒表面的一种糖蛋白酶，其活性对新形成的病毒颗粒从被感染细胞中释放和感染性病毒在人体内进一步播散至关重要。

六、 药物通用名，本品为强效镇痛药，适用于麻醉前、中、后的镇静与镇痛，是目前复合全麻中常用的药物，用于麻前给药及诱导麻醉，手术前、后、中的剧烈疼痛。

七、 药物商品名，滴眼剂，适应症为伴随下述疾患的角结膜上皮损伤：干燥综合征（Sjögren's syndrome）、斯•约二氏综合征（Stevens-Johnson syndrome）、干眼综合征

(dry eye syndrome)等内因性疾患；手术后、药物性、外伤、配戴隐形眼镜等外因性疾患。

八、 药物通用名，为选择性 β_2 -肾上腺素受体激动剂。多为气雾剂剂型，能选择性作用于支气管平滑肌 β_2 -肾上腺素受体，而呈较强的舒张支气管作用。在治疗哮喘剂量下，对心脏的激动作用较弱。

九、 药物通用名，激动交感神经系统肾上腺素受体和位于肾、肠系膜、冠状动脉，脑动脉的 D 受体，其效应为剂量依赖性。小剂量时（每分钟按体重 $0.5-2 \mu\text{g/kg}$ ），使肾及肠系膜血管扩张，肾血流量及肾小球滤过率增加，尿量及钠排泄量增加；小到中等剂量（每分钟按体重 $2-10 \mu\text{g/kg}$ ），能直接激动 β_1 受体及间接促使去甲肾上腺素自储藏部位释放，对心肌产生正性应力作用，使心肌收缩力及心搏量增加，最终使心排血量增加、收缩压升高、脉压可能增大，舒张压无变化或有轻度升高，外周总阻力常无改变，冠脉血流及耗氧改善；大剂量时（每分钟按体重大于 $10 \mu\text{g/kg}$ ），激动 α 受体，导致周围血管阻力增加，肾血管收缩，肾血流量及尿量反而减少。由于心排血量及周围血管阻力增加，致使收缩压及舒张压均增高。

十、 药物通用名，为人工合成的雄激素。本品能促进男性器官及副性征的发育、成熟；对抗雌激素，抑制子宫内膜生长及垂体性腺功能；促进蛋白质合成及骨质形成；刺激骨髓造血功能，使红细胞和血状红蛋白增加。雄激素作用与蛋白同化作用之比为 1: 1。

十一、 药物通用名，本品适用于治疗原发性高血压。为合成的、强效口服活性药物。结合试验和药理学生物检测证明它能与 AT_1 受体选择性结合。体内外研究表明：本品及其具有药理活性的羧酸代谢产物(E-3174)可以阻断任何来源或任何途径合成的血管紧张素 II 所产生的相应的生理作用。与其他肽类的血管紧张素 II 拮抗剂相比，本品无激动作用。

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

联系人：贾桂胜

邮箱：mudan2888@163.com



中国药师技能大赛 第三名获得者：高为 王阳

北京市海淀区医院药讯（双月刊）

《药 讯》
2018年 第2期
主 编：贾桂胜

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