



北京市海淀医院
(北京大学第三医院海淀院区)

Drug Information of Beijing Haidian Hospital
Haidian Section of Peking University Third Hospital

药讯



2020年 第3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 -
质子泵抑制剂专项处方点评的标准制定及临床改进.....	- 1 -
专项处方点评模式干预对某院质子泵抑制剂使用的影响.....	- 6 -
不良反应.....	- 11 -
必须重视质子泵抑制剂引起的恶性溃疡假性愈合.....	- 11 -
质子泵抑制剂相关性肾损伤新认识.....	- 14 -
交流探索.....	- 20 -
复方匹可硫酸钠.....	- 20 -
学习园地.....	- 22 -
可逆型质子泵抑制剂（RPPI）.....	- 22 -
沃诺拉赞：钾离子竞争性酸阻滞剂.....	- 23 -
药物警戒.....	- 26 -
美国警示部分晚期肝病使用抗丙肝药的罕见严重肝损伤风险.....	- 26 -
英国警示纳曲酮-安非他酮影响驾驶能力的风险.....	- 28 -
英国警示达雷妥尤单抗的乙型肝炎病毒再激活风险.....	- 29 -
英国警示托珠单抗的罕见严重肝损伤风险.....	- 31 -
加拿大警示盐酸度洛西汀增加产后出血的风险.....	- 34 -
日本警示纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的结核病及肠炎风险.....	- 34 -
日本警示纳武利尤单抗的垂体损伤风险.....	- 35 -
日本警示沃诺拉赞的严重皮肤疾病风险.....	- 35 -
药事管理.....	- 36 -
国家药监局关于修订垂体后叶注射液说明书的公告.....	- 36 -
休闲益智.....	- 37 -
药名填空.....	- 37 -
杂志征文.....	- 40 -

药学文摘

质子泵抑制剂专项处方点评的标准制定及临床改进

席文立, 蒋薇, 谢芸

——摘自《药学服务与研究》2019 年第 1 期

质子泵抑制剂 (Proton pump inhibitor, PPI) 是目前世界范围内治疗消化性溃疡应用最广泛的一类药物, 它通过特异性地阻断胃壁细胞 H^+/K^+ -ATP 酶, 从而抑制胃酸分泌。临床上主要用于治疗胃及十二指肠溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征, 与抗菌药物联用可根除幽门螺杆菌等。近年来, PPI 的临床使用量和销售金额不断增加, 其过度使用和不合理用药的现象也日趋严重。这种现象不但增加了病人的医疗费用, 而且还会引起诸多的药品不良反应 (ADRs), 如低镁血症、维生素 B12 缺乏、贫血, 增加骨折风险, 引起肾脏损伤, 诱发肺部及肠道感染。研究报道 PPI 通过抑制氯吡格雷的活性代谢产物, 可能会增加服用氯吡格雷病人心脑血管事件的发生率。为了促进 PPI 的合理应用, 规范应激性溃疡的正确防治, 作者依据已有的临床指南、专家共识及药品说明书, 制定了 PPI 专项处方点评标准, 用于评价 PPI 应用的合理性, 为临床合理用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 病历选取

利用开封市中心医院信息中心的 HIS 系统随机抽取 2016 年 7 月—9 月使用 PPI 总共 1252 份病历中的 300 份, 其中, 胃及十二指肠溃疡 20 例, 应激性胃溃疡 23 例, 胃食管反流 29 例, 慢性胃炎 42 例, 肿瘤 69 例, 预防药物性消化道损伤 58 例, 外科手术 30 例, 其他 29 例。通过开展专项处方点评工作, 将点评结果反馈到临床并实施改进后, 随机抽查 2017 年 7 月—9 月本院使用 PPI 的病历 300 份用于考察专项处方点评的效果。其中, 胃及十二指肠溃疡 27 例, 应激性胃溃疡 22 例, 胃食管反流 35 例, 慢性胃炎 47 例, 肿瘤 60 例, 预防药物性消化道损伤 50 例, 外科手术 33 例, 其他 26 例。PPI 专项处方点评工作开展前后病人的疾病分布特征无明显差异。

1.2 文献检索及 PPI 专项处方点评依据

由临床药师、调剂药师、临床医师、质控办及医务部的部分成员组成 PPI 专项处方点评小组（以下简称点评小组）。点评小组首先利用系统检索 PubMed、Web of Science、中国期刊全文数据库（CNKI）、中文科技期刊全文数据库（维普）和万方数据库，检索有关 PPI 应用的相关指南和专家共识，排除已有更新的旧指南及非核心期刊或非 SCI 收录的指南。检索策略为“质子泵抑制剂 or 消化 or 食管 or 激素 or 非甾体抗炎药 or 抗血小板药物” and “指南 or 共识”。检索截止时间为 2016 年 12 月。然后点评小组根据《处方管理办法》《医院处方点评管理规范（试行）》，以药品说明书为框架，结合检索到的指南和共识，制定 PPI 专项处方点评标准。

表 1 部分重要的指南及专家共识
Table 1 The part of important guidelines and expert consensus

指南或共识名称	制定单位	年份	出处	页数 (页)	参考文献 (篇)	是否有循 证依据
2014 年中国胃食管反流病专家共识意见	中华医学会消化病学分会	2014	《胃肠病学》	14	145	有
肿瘤治疗相关呕吐防治指南	中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会、中国临床肿瘤学会抗肿瘤药物安全管理专业委员会	2014	《临床肿瘤学杂志》	11	13	有
抗栓治疗消化道损伤防治中国专家建议	抗栓治疗消化道损伤防治专家组	2016	《中华内科杂志》	4	36	无
ACG 非甾体类抗炎药相关性溃疡并发症的防治指南	美国胃肠病学院	2009	<i>Am J Gastroenterol</i>	11	113	有
抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识	抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识组	2013	《中华内科杂志》	7	81	无
糖皮质激素类药物临床应用指导原则	中华医学会内分泌代谢分会	2012	《中华内分泌代谢杂志》	32	0	无
应激性溃疡防治专家建议	《中华医学杂志》	2015	《中华医学杂志》	3	15	无

2 结果

2.1 质子泵抑制剂专项处方点评标准的建立

为了确定 PPI 的点评标准，细化 PPI 处方合理性要求，点评小组依据制定的检索方法检索出文献 2376 篇，利用 Endnote 去除重复文献，经过点评小组的筛选与复核，最终纳入 7 篇指南或专家共识以备参考。依据《2014 年中国胃食管反流病专家共识意见》，对胃食管反流病病人的药物选择和使用疗程做了系统归纳；依据《肿瘤治疗相关呕吐防治指南》《抗栓治疗消化道损伤防治中国专家建议》《ACG 非甾体类抗炎药相关性溃疡并发症的防治指南》和《抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识》等，对肿瘤病人、高风险心脑血管疾病病人、应激性溃疡病人和危重病人 PPI 的预防给药指征做了详尽的说明。重要的文献指南及专家共识参见表 1。随后点评小组以药品说明书为基本框架，结合临床指南和专家共识，对药品说明书中记录不详细或者未提及的部分内容做了详细说明，尤其是对 PPI 的预防给药指征给出了具体说明，最终制定了 PPI 专项处方点评标准，具体见表 2。

2.2 专项处方点评结果及主要问题

点评小组依据点评标准对 2016 年 7 月—9 月使用过 PPI 的 300 份病历的用药合理性进行处方点评。其中不合理病历 132 份（一份病历可能会存在多项不合理用药情况，具体不合理项为 158 项），病历中 PPI 的不合理率为 44%，具体结果见表 3。本次处方点评结果发现，无指征用药、剂型选择不合理、用法用量不合理是该类药物目前存在的主要问题。同时，该类药物在使用和停用时间较为随意，缺少相关的检查指标及病历记录。这些都是点评小组需要重点关注和临床医师需要改进的地方。

表 2 质子泵抑制剂专项处方点评标准
Table 2 Standards of specific prescription evaluation of proton pump inhibitors

评价项目	PPI 合理使用详细说明	PPI 不合理使用详细说明
有无临床指征用药	1. 有治疗的临床诊断 ^a 2. 满足下列条件之一的预防给药 (1) 危重病人:呼吸衰竭病人(机械通气>48 h),严重创伤病人(烧伤、颅脑外伤、大型手术),有凝血机制障碍的病人,急性肾功能或肝功能衰竭的病人,大面积脑梗死病人,休克或者 ARDS 病人 ^b 。(2) 高度呕吐率且静脉化疗的病人 ^c 。(3) 服用抗血小板药物且满足消化道出血的危险因素 ^d 。(4) 服用非甾体抗炎药物并且存在 2~3 个胃肠道危险因素 ^e 。(5) 大量服用糖皮质激素且至少存在 1 个引起消化性溃疡的危险因素 ^f 。(6) 抗血小板药物、非甾体抗炎药物、糖皮质激素类药物存在联合用药且年龄>65 岁 ^g 。(7) 胰腺炎病人 ^h 。(8) 心脏手术及关节置换等复杂大手术 ^b 。	无治疗诊断或者无预防给药的指征
剂型选择是否恰当	能口服不静脉,符合安全、有效、经济的原则	能口服不口服,不符合用药原则
用药疗程	疗程恰当	疗程偏长或者不足
联合用药,是否存在有明确临床意义的不良药物相互作用	药物之间无不良相互作用	有不良药物相互作用
用法用量	单次剂量正确,给药频次符合药品说明书或者指南要求	给药剂量偏大,给药频次不正确
是否有相关病历记录	有使用、停用药品的相关病历记录	无使用或停用药品的相关记录
药品不良反应	未发生药品不良反应或者及时上报药品不良反应	有药品不良反应未及时上报

^a:药品说明书;^b:《应激性溃疡防治专家建议》;^c:《肿瘤治疗相关呕吐防治指南》;^d:《抗血小板药物消化道损伤的预防和治疗中国专家共识》;^e:《ACG 非甾体类抗炎药相关性溃疡并发的防治指南》;^f:《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》;^g:《中国急性胰腺炎诊治指南》;PPI:质子泵抑制剂;ARDS:急性呼吸窘迫综合征

2.3 临床改进与病历质量提升

专项处方点评完成第一阶段后,作者将处方点评的结果进行统计分析及专家讨论,并将 PPI 专项处方点评制度及点评结果,提交医院医务部和质控办等相关行政部门作为干预的依据。期间,点评小组与临床科室积极沟通,针对存在的主要问题和典型案例进行专题总结,用于开展临床 PPI 的专题讲座。同时对病人的用药理念和观念进行临床宣教,让病人接受能口服不静脉点滴的正确理念,进而提高病人的用药依从性。为了检验 PPI 临床改进的效果,点评小组对 2017 年 7 月—9 月使用 PPI 的病例进行回顾性分析和点评,继续随机抽取使用过 PPI 的病历 300 份(总共有 832 份),具体结果见表 3。2017 年 7 月—9 月 PPI 的总体使用病例数明显减少,不合理用药的病历 36 份(不合理项为 49 项),病历不合理率为 12%。不合理病例数及不合理项数与 2016 年 7 月—9 月相比均有明显的下降,特别是在用药指征、

剂型选择、用法用量和上报 ADRs 等方面改进效果较为明显。但联合用药不当, 存在不良药物相互作用, 以及用药疗程过长的不合理现象仍未得到有效控制, 后续的工作会围绕这两个方面重点宣教与改进。

表 3 质子泵抑制剂的专项处方点评结果
Table 3 The results of specific prescription
evaluation of proton pump inhibitors

不合理使用项目	干预前病历中的 不合理项数(%) n=158	干预后病历中的 不合理项数(%) n=49
无用药指征	46(29.1)	10(20.4)
剂型选择不合理	26(16.5)	8(16.3)
用法用量不合理	25(15.8)	6(12.2)
联合用药不当, 存在有明确 临床意义的不良药物相互 作用	22(13.9)	15(30.6)
用药疗程过长	13(8.2)	7(14.3)
无药物使用与停用的相关病 历记录	14(8.9)	2(4.1)
未上报药品不良反应	12(7.6)	1(2.0)

3 讨论

3.1 点评结果分析

通过对 2016 年 7 月—9 月住院病历进行处方点评, 发现 PPI 的使用主要存在以下几个方面问题。(1) 无用药指征 按照点评小组制定的适应证标准进行点评, 发现个别病例的用药既无治疗作用的临床诊断, 又不满足预防给药的条件。而部分科室开展的一、二级手术(肌腱修复术、脑清创术等), 病人手术前生命体征状况良好, 未发生出血事件, 有时仍采用 PPI 预防消化道出血; 部分行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的急性冠状动脉综合征(ACS)病人, 在服用抗血小板药物时, 并未评估消化道出血风险, 不具备预防应用 PPI 的指征。PPI 的过度使用, 不仅会增加病人的医疗费用支出, 还会增加 ADRs。(2) 剂型选择不合理 专项处方点评开展前, 临床医师和住院病人常采用 PPI 注射剂来治疗或预防消化道损伤, 不符合安全、有效、经济的用药原则。(3) 用法用量不合理 根据 PPI 的药动学特点, 单次给药作用时间可维持 14~18 h, 能满足预防消化道损伤的需要, 建议一日一次给药。对于危重病人, 需要控制胃内的 pH 值在 4 以上, 可以考虑 q12h 给药。点评结果显示, 部分病人存在给药频次不正确及单次给药剂量偏大的问题。(4) 联合用药不当, 存在不良药物相互作用 氯吡格雷必须经过 CYP2C19 代谢后才具有生物活性, 而奥美拉唑对 CYP2C19 的抑制作用最强,

不宜联用。此时可以选择对 CYP2C19 影响较小的泮托拉唑、雷贝拉唑。(5) 用药疗程过长由于目前 PPI 的停药指征尚不统一, 导致预防使用 PPI 时疗程偏长。休克或者颅脑损伤都是预防应激性溃疡的指征, 但是病人的危险因素一旦解除, 可耐受肠外营养或转入普通病房时, 不建议长期应用 PPI。

专项处方点评实施后, PPI 的总体使用例数明显下降。主要表现在一、二级手术且术前生命体征良好的病人不再使用 PPI 预防消化性溃疡; 化疗病人及预防药物性消化道损伤病人使用 PPI 前必须进行风险评估, 临床医师在预防性选择 PPI 时也更为谨慎。以泮托拉唑为例, 处方点评实施前, 300 例病人中无指征而选用泮托拉唑预防给药的有 21 例, 集中表现在对高龄病人 (>65 岁) 用于预防应激性溃疡; 不具备危险因素预防药物性消化道损伤。处方点评实施后, 无指征预防给药的病人只有 5 例, 无指征预防选用泮托拉唑的病例数明显减少。通过专项处方点评工作的开展, PPI 的不合理使用率明显降低, 促进了临床合理用药。

3.2 专项处方点评实施后的改进措施

为了规范 PPI 的临床使用, 点评小组对点评结果进行了分析总结, 并通过临床药讯或院内办公自动化 (OA) 系统的形式通知临床。点评小组联合医务部、质控办制定了详细的干预措施推进项目实施。除了上述的行政干预手段, 作者还推行了以下几点。(1) 临床信息反馈与沟通 对不合理病例点评后, 由主任医师负责核对相关信息, 然后通过微信或电话告知处方医师。如果医师对结果有异议, 可向医务部提出申请, 医务部集中组织临床专家和药学人员进行讨论, 并将结果反馈给处方医师。同时, 临床药师积极参与到临床治疗中去, 协助医师对病人进行用药风险评估。通过多次的沟通与交流, PPI 的用药合理性和病历质量逐步得到提高。(2) 临床药师病区宣教 在治疗过程中向病人及家属进行 PPI 的用药教育, 提高病人的用药依从性。对点评过程中不合理使用率较高的科室, 采取在病区集中宣教的方式, 以加强临床医师对 PPI 应用的重视, 提高 PPI 的用药合理性。(3) 建立 PPI 专项处方点评的长效机制为了保证 PPI 的应用与管理不流于形式, 点评小组将改进方法规范化、程序化。同时, 出台相应的管理制度及奖惩制度, 定期点评, 定期沟通, 促使 PPI 的用药合理性不断提高。

处方点评是提高临床医师合理用药意识, 改进不合理用药的重要手段。但是点评工作往往缺乏统一的点评标准和考核指标, 导致点评工作流于形式。而本次 PPI 专项处方点评工作制定了科学、详细的标准, 规范的运行模式, 符合用药合理性的评价要求。同时, 由临床医师、药师、质控专家等多学科共同组成点评小组, 有效地做到了知识互补, 最大限度地保证

对病人用药进行有效性与安全性的监护，使得 PPI 的用药质量不断提高。PPI 处方点评标准的制定，客观上不断强化了临床医师合理使用 PPI 的风险意识，而且为其临床合理用药提供了可参考的技术规范。

专项处方点评模式干预对某院质子泵抑制剂使用的影响

王金花

——摘自《中国处方药》第 17 卷第 11 期

【摘要】 目的：探讨专项处方点评模式干预对某院质子泵抑制剂使用的影响。方法：选取某院 2014 年 1 月～2015 年 1 月 HIS 系统使用质子泵抑制剂的 1 833 份病历为对照组，此期间未实施专项处方点评模式干预；另选取某院 2017 年 1 月～2019 年 1 月 HIS 系统使用质子泵抑制剂的 1 833 份病历为观察组，此期间实施专项处方点评模式干预，开展专项处方点评工作，对对照组 1 833 份病历进行点评，然后将结果反馈到临床，进行改进，于观察组进行实施。对比两组病历的质子泵抑制剂使用合理率、使用强度、平均分以及不合理情况类型。结果：两组病历中质子泵抑制剂使用不合理类型包括药品不良反应未上报、无病志记录、用药疗程过长、联合用药不当、用法用量不合理、剂型选择不合理、无用药指征；观察组病历质子泵抑制剂使用合理率、平均分明显高于对照组，使用强度明显低于对照组 ($P < 0.05$)。结论：专项处方点评模式干预可有效促进质子泵抑制剂合理使用，应将其作为质子泵抑制剂的临床应用管理方法。

【关键词】 质子泵抑制剂；专项处方点评模式；合理用药

质子泵抑制剂是临床常用的抑制胃酸分泌药物，其能结合胃壁细胞上 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶，有效抑制胃酸分泌，被广泛用于胃食管反流病、上消化道溃疡等胃酸相关性疾病，极大地提高疾病治愈率，降低了转手术率、相关并发症以及死亡率。但近些年，随着质子泵抑制剂的广泛使用，不合理用药情况越来越多，不仅引起了贫血、维生素 B12 缺乏、低镁血症、骨折风险、肠道感染等诸多药品不良反应，还增加了患者医疗费用[2]。为促进质子泵抑制剂的合理使用，我院于 2014 年使用了专项处方点评模式，现将其干预效果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病历选取

选取 2014 年 1 月～ 2015 年 1 月我院 HIS 系统使用质子泵抑制剂的 1 833 份病历为对照组，此期间未实施专项处方点评模式干预，其中 188 例外科手术，365 例预防药物性消化道损伤，433 例肿瘤，264 例慢性胃炎，181 例胃食管反流，144 例应激性胃溃疡，126 例胃及十二指肠溃疡，182 例其他。另选取 2017 年 1 月～ 2019 年 1 月我院 HIS 系统使用质子泵抑制剂的 1 833 份病历为观察组，此期间实施专项处方点评模式干预，其中 189 例外科手术，364 例预防药物性消化道损伤，432 例肿瘤，265 例慢性胃炎，180 例胃食管反流，145 例应激性胃溃疡，125 例胃及十二指肠溃疡，183 例其他。两组病历疾病分布无差异 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

开展专项处方点评工作，对对照组 1 833 份病历进行点评，然后将结果反馈到临床，进行改进，于观察组进行实施。

1.2.1 点评标准的建立

根据医院要求和临床专科指南制定我院《质子泵抑制剂点评标准》和《质子泵抑制剂临床合用应用评价标准》，对评价项目、点评流程、评分标准进行了明确，《质子泵抑制剂点评标准》包括联合用药、用药疗程、给药途径、溶媒选择、给药频次、单次剂量、药物选择、适应证八个评价项目，各病历分值 0 ～ 100 分，将不合理情况根据严重程度分为 4 级并建立扣分值：①轻度缺陷：各项扣除 2 分；②中度缺陷：各项扣除 10 分；③重度缺陷：各项扣除 20 分；④严重缺陷：各项扣除 100 分。

1.2.2 点评细则

(1) 适应证不适宜：①有无卓-艾综合征、慢性萎缩性胃炎、反流性食管炎、十二指肠溃疡、胃溃疡等与酸相关疾病的诊断。②有无以下应激性溃疡高危因素：急性酒精中毒、既往 1 年内有消化道或溃疡病史、严重心理应激、持续低血压或休克、急性肝功能衰竭或急性肾功能衰竭、脓毒症、急性呼吸窘迫综合征、高龄手术患者、凝血功能障碍、机械通气 > 48 h、肠外营养或长期禁食、器官移植手术、手术时间 > 3 h、急性心梗、脑卒中、脑出

血、严重创伤等。③服用抗抑郁药、大剂量糖皮质激素、非甾体抗炎药、抗血小板药物、抗凝药物时有无以下高危因素：联合使用其他可导致药物相关性溃疡的药物、幽门螺杆菌(Hp)感染、1 年内有消化性溃疡出血病史、伴发消化性溃疡、年龄 > 65 岁。若无相关情况而使用质子泵抑制剂为适应证不适宜。(2) 给药途径：①静脉滴注开成静脉推注，若出现这种情况，可引起静脉炎；②肠溶片管饲、粉碎、咀嚼：质子泵抑制剂是碱性药物，若处于酸性环境，则可迅速降解，因此不宜管饲、粉碎、咀嚼，故为口服。(3) 用法用量：治疗消化道出血时，为使十二指肠或胃 pH 值 > 6，可使用质子泵抑制剂标准剂量 2 次/日，预防性使用时则为 1 次/日。(4) 用药疗程：肠外营养或禁食者，建立肠道营养后立即停用质子泵抑制剂；围手术期患者则于术前使用 1 剂即可。(5) 联合用药：由于质子泵抑制剂的作用持久，因此在应用该药期间不宜使用其他抑酸药物。

1.2.3 点评流程

每季度抽取医院 HIS 系统中使用质子泵抑制剂病历，由具备主管药师资格及以上的中心医院药师填写质子泵抑制剂处方点评表，根据制定的《质子泵抑制剂点评标准》合理评价各项目，由科室消化内科专业临床药师复核点评结果，再由医院处方点评小组统计并分析各科室质子泵抑制剂的使用合理率、使用强度、缺陷类型、平均分等，然后对照组的结果作为干预基线，于观察组进行实施。

1.2.4 点评结果反馈

由点评药师书写点评报告，将平均分 < 60 分的个人和科室上报医院质管部，再由质管部根据相关规章制度进行处罚，平均分 60 ~ 80 分的个人和科室，则由医务部统一组织由临床药师进行质子泵抑制剂合理使用培训。

1.3 观察指标

对比两组病历的质子泵抑制剂使用合理率、使用强度、平均分以及不合理情况类型。

1.4 统计学处理

选用 SPSS 20.0 统计学软件，计数资料以 n (%) 表示，采取 χ^2 检验，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用 t 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病历质子泵抑制剂使用合理率、使用强度、平均分对比观察组病历质子泵抑制剂使用合理率、平均分明显高于对照组，使用强度明显低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1: 两组病历质子泵抑制剂使用合理率、使用强度、平均分对比 ($n = 1833$)

组别	使用合理率 [n (%)]	使用强度(DDDs)	平均分(分)
观察组	1 534 (83.69)	60.65	90.32 ± 2.68
对照组	868 (47.35)	67.78	67.51 ± 2.58
χ^2/t 值	29.228 1	5.681 2	262.516 9
P 值	< 0.000 1	0.015 8	< 0.000 1

2.2 两组病历质子泵抑制剂使用不合理类型对比

两组病历质子泵抑制剂使用不合理类型包括药品不良反应未上报、无病志记录、用药疗程过长、联合用药不当、用法用量不合理、剂型选择不合理、无用药指征。表 2。

表 2: 两组病历质子泵抑制剂使用不合理类型对比 [n (%) , $n = 1833$]

不合理类型	观察组	对照组	χ^2 值	P 值
药品不良反应未上报	6 (0.33)	73 (3.98)	3.159 1	0.075 5
无病志记录	12 (0.65)	86 (4.69)	3.140 3	0.076 4
用药疗程过长	43 (2.35)	79 (4.31)	0.596 7	0.439 8
联合用药不当	92 (5.02)	134 (7.31)	0.453 3	0.500 8
用法用量不合理	37 (2.02)	153 (8.35)	4.075 2	0.043 5
剂型选择不合理	49 (2.67)	159 (8.67)	3.365 4	0.066 6
无用药指征	60 (3.27)	281 (15.33)	11.771 5	0.000 6
合计	299 (16.31)	965 (52.65)	29.228 1	< 0.000 1

3 讨论

3.1 处方点评模式干预的必要性

虽然对照组未实施点评模式干预，但我院还是有相关规定，不得滥用质子泵抑制剂，结果却不如人意，分析是传统的行政干预手段和合理用药教育培训很难改变医师通过用药促进趋利经济，所以只能将合理用药纳入医师的日常绩效考核中，才能发挥合理用药的干预效果。而传统的处方点评仅分为不合理和合理，界限不明，处方点评模式的绩效考核方式是结合量

化考核和目标考核的关键绩效指标考核法，评分也转变为了量化处方评分，运营部门和医院质控部门就可根据各个医师的处方得分进行量化考核。同时评分还融入了容错式管理，即可以容忍犯错和犯小错，但不能容忍无限制犯错和反复犯小错。

3.2 处方点评模式干预的效果

观察组病历质子泵抑制剂使用合理率、平均分明显高于对照组，使用强度明显低于对照组 ($P < 0.05$)，由此说明处方点评模式干预效果显著，有效降低了质子泵抑制剂的使用不合理率。分析是处方点评模式标准化、细化了医嘱点评依据，更便于操作，避免了以往药师因知识储备不足而无法参与医嘱点评，同时，点评评分的优化也让点评人员由以往的 1 ~ 2 名专业临床药师转为几名中心药房的药师进行点评，变抽查为复查，充分暴露不合理用药。点评工作的高效，能使医院质控和职能部门更好的查看点评结果，并以此有针对性的对质子泵抑制剂不合理使用进行控制。

3.3 存在的问题

通过分析观察组 1 833 份病历，发现目前主要还存在以下问题：①用药疗程过长：目前尚没有统一的质子泵抑制剂停药指征，所以使用时间偏长，但对于预防性应激性溃疡指征患者，应缩短其使用时间。②联合用药不当：药物存在相应作用，如奥美拉唑对 CYP2C19 有很强的抑制作用，而氯吡格雷需经过 CYP2C19 代谢产生作用，因此两者不宜联用。③用法用量不合理：根据质子泵抑制剂的药动学特点，单次给药作用时间为 14 ~ 18 h，可满足预防消化道损伤需要，因此可以 1 次/天，若患者病情严重，可 2 次/天。④剂型选择不合理：临床医师常通过注射质子泵抑制剂预防或治疗消化道损伤，不符合其经济、有效、安全用药原则。⑤无用药指征：有的患者无出血事件，且生命体征状况良好，有时会使用质子泵抑制剂预防消化道出血，但有的患者无消化道出血风险，因此不建议使用质子泵抑制剂。

3.4 点评中需注意的问题

制定点评标准时，应由质控科、重症、外科、药学等多学科一起参与，互补知识，避免药师因不熟悉药事法规或知识了解不够而出现点评错误，同时对于重大病例，应由医师与药师一起交流，得出更准确的点评，此外还可以建立复评制，若医师对点评结果有异议，可申请点评专家重新点评，并根据具体情况执行，避免条文硬套。

处方点评可提高医务人员的用药意识，因流程复杂、工作量大等原因，导致以往的点评

工作多流于形式，专项处方点评模式量化了考核指标，更具全面、客观、科学、合理性，应将其作为质子泵抑制剂的应用管理方法。

不良反应

必须重视质子泵抑制剂引起的恶性溃疡假性愈合

朱时燕，吴云林

——摘自《中华消化病与影像杂志》2019 年 12 月第 6 期

【摘要】胃溃疡有良恶性之分，能够早期发现，早期诊断及治疗恶性溃疡，对于患者的预后至关重要。但是随着质子泵抑制剂的广泛应用，恶性溃疡的假性愈合时有发生，甚至引起医疗纠纷，必须高度重视。因此就质子泵抑制剂引起恶性溃疡的假性愈合进行介绍，为避免漏诊或误诊提供依据。

【关键词】 质子泵抑制剂；假性愈合；胃癌

胃癌的发病率和死亡率在中国均居世界前列，因此胃癌的早期识别及干预对预后具有重要作用。但在实际临床工作中，至今仍然存在着严重的漏诊和误判现象。消化性溃疡有良恶性之分，随着质子泵抑制剂的广泛应用，假性愈合时有发生，甚至引起医疗纠纷，必须高度重视。

一、胃癌大多为溃疡型，胃溃疡癌变并不多见

德国病理学家 Borrmann 于 1923 年提出胃癌大体形态分型方法，即 Borrmann 分型。该分型主要根据肿瘤在粘膜面的形态特征以及在胃壁内的浸润方式进行分类，将胃癌分为 4 型。I 型为结节型，肿瘤向胃腔内生长，隆起明显，基底较宽，且境界清楚。II 型为溃疡局限型，病灶有明显的溃疡形成，边缘隆起明显，基底与正常胃组织所成角度为锐角，境界较清楚。III 型为浸润溃疡型，肿瘤有明显的溃疡形成，边缘部分隆起，境界不清，部分被浸润

破坏，向周围浸润明显，该型最常见的类型，约占 50%。IV 型为弥漫浸润型，呈弥漫性浸润性生长，肿瘤边界不清，因为癌细胞弥漫浸润及纤维组织增生，胃壁广泛增厚且变硬，称“皮革胃”。内镜下形态 Borrmann III 型最多，约占 68%，早期胃癌 Borrmann II 型最多，约占 56%。慢性胃溃疡的癌变也是溃疡型胃癌从慢性胃溃疡进展后生成的恶性肿瘤，因起源于胃溃疡得名，其癌变率为 5% 左右，所以说癌变是部分溃疡病的合并症之一。由于溃疡型胃癌是具有复杂的发展过程，良性胃溃疡患者进展为胃癌的风险明显低于伴有黏膜癌前变的患者，但不是每一位癌前病变患者都会演变为癌，而是存在“高危人群”和“低危人群”之说，因此对于高危人群的定期随访，及早发现肿瘤的临床意义重大。

二、溃疡型胃癌与良性胃溃疡可以共存

内镜下溃疡型胃癌与良性胃溃疡的鉴别文献上曾提出可根据溃疡大小、部位、边缘性状以及基地覆盖物加以区别。但实际上肉眼判定并非易事，良恶性溃疡间常有重叠，甚至出现相反征象。一般来说，良性溃疡癌变的患者既往有消化性溃疡病史，恶变后常规药物抗溃疡治疗包括抗幽门螺杆菌的四联疗法往往无效，溃疡面往往进行性扩大而与癌性溃疡假性愈合相区别。但病理学研究结果表明，部分患者的溃疡型胃癌可以与良性胃溃疡共存，胃镜检查取病理活检时，容易取到良性溃疡部分的病灶而导致胃癌漏诊误诊。因此消化内镜操作医师，必须具备熟练的内镜操作技术及病理活检技巧，善于发现及判别可疑病灶，在溃疡环堤边缘，即使是貌似良性的环堤上，也应做多块方向的病理活检，而且即使活检病理报告为良性胃溃疡或胃炎，仍应强调短期内胃镜复查及病理活检。

三、质子泵抑制剂引起恶性溃疡假性愈合的机制及概率

溃疡型胃癌服用质子泵抑制剂后可以出现假性愈合的现象，这与癌组织本身的恶性程度、坏死的严重程度以及正常胃粘膜保护屏障被破坏有关。胃酸侵蚀引起癌性溃疡面积扩大，当癌组织没有完全浸润溃疡边缘组织时，应用抑酸剂可减轻胃酸侵蚀作用，溃疡边缘局部正常组织增生修复而缩小溃疡面；如果肿瘤恶性程度较低，对胃黏膜的浸润破坏作用比癌组织自身增殖作用小或呈黏膜下潜行浸润生长，即可表现为溃疡面积变小，乃至完全愈合，但往往溃疡边缘不规则或愈合后瘢痕组织僵硬或呈结节状增生。由于溃疡面较小且活检不易钳取到癌组织，确诊较困难。有报道质子泵抑制剂奥美拉唑可使体外培养的某些类型的胃癌细胞生长得到抑制，抑酸制剂可改善或保持体内辅助性 T 细胞与抑制性 T 细胞的平衡从而发挥免疫增强作用，一定程度上使癌细胞生长得到抑制，从而促进假性愈合。另外，应用质子泵抑

制剂导致胃癌假性愈合也较难与良性溃疡发生恶变相区别,一般需进一步行病理活组织检查。**Kuipers** 研究指出,应用抑酸药物可使胃镜检查平均时间延迟 3.9 个月。药物治疗促使胃癌假性愈合从而隐藏病灶形态,导致胃镜检查时容易漏诊、误诊。**Bramble** 等的研究显示,质子泵抑制剂的抑酸作用较强,可以导致高达 40% 余的胃癌患者延误诊断。另有研究提示抑酸剂应用 1 周以上,可使溃疡型胃体癌漏诊率达到 6.67% ~9.43%,致使溃疡型胃窦癌漏诊率达 10% ~ 12.6%。IIc 型早期胃癌较为显著,其他类型少见或未见,可见对于性质不明的胃溃疡型病灶盲目使用质子泵抑制剂是对患者不负责任的错误行为。

四、不同质子泵抑制剂引起假性愈合的临床观察及研究

质子泵抑制剂是通过特异性地作用于胃黏膜壁细胞,使壁细胞 $H^+ - K^+ - ATP$ 酶活性下降而抑制胃酸分泌的一类药物。奥美拉唑系第一代质子泵抑制剂,自其上市以来,质子泵抑制剂已成为胃酸相关性疾病治疗的主要药物,随着对奥美拉唑构效关系的深入研究,兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑先后在法国、德国、日本上市。奥美拉唑价格较低。兰索拉唑亲脂性强,生物利用度较奥美拉唑高 30%。泮托拉唑对壁细胞的选择性更专一,其生物利用度比奥美拉唑提高 7 倍。雷贝拉唑作用靶点多,与其他 PPI 比较作用更快,且具可逆性,故对胃酸分泌抑制较快。埃索美拉唑对胃酸分泌的抑制作用高于其他,且埃索美拉唑具有更高的生物利用度,治疗效果更好。故雷贝拉唑和埃索美拉唑因抑酸效果更佳,更容易引起恶性溃疡的假性愈合。对于临床尚未行胃镜检查的病例,或者胃镜检查可疑溃疡癌变,但暂时活检结果阴性的患者,因避免过早应用质子泵抑制剂而导致胃癌漏诊、误诊的发生,尤其是抑酸效果较强的质子泵抑制剂。

五、努力识别恶性溃疡的假性愈合和减少胃癌的漏诊

胃镜筛查仍然是胃癌早诊断、早治疗和降低死亡率的最有效手段。有研究表明,溃疡愈合时可能发生癌前病变,此种病变胃镜难以观察到,因而无法分辨早期癌变的病灶。而病理诊断作为一种有效手段,能够及时观察到细胞的变化,对癌前病变进行捕捉。因而在临床运用中,应该将病理分析与胃镜检查相结合,通过胃镜检查了解病灶的性状,得出初步诊断,再通过病理活组织检查来判断是否发生病变,提高恶性溃疡的检出率。因此临床医师必须熟练掌握胃镜操作要领,取活检时建议活检钳与病灶部位呈垂直状态;取溃疡边缘的内侧缘为宜,最好将活检钳张开后骑跨在病灶边缘,并且加压力于病灶后再取活检,活检数 4~8 块,据报道活检率自第 1 次至第 3 次分别为 70%, 80% 及 92%,逐渐升高。对可疑病变因注意

随访复查，有时怀疑为恶性病变，而病理检查未见明显异常，原因可能是活检没有取到癌组织，或是非准确的方向包埋蜡块从而错过了癌组织等，因此怀疑有上述情况者，应重取活检或短期内复查。此外，超声检查对于胃溃疡及胃癌患者也具有较高的临床价值，无创检查，安全易接受，可以多角度、多体位、多层次观察病灶组织，值得应用及推广。

综上，随着质子泵抑制剂的广泛应用，胃癌的假性愈合时有发生，甚至引起医疗纠纷，必须高度重视。尤其应该重视内镜下浅凹型早期胃癌、形似胃炎样胃癌、浅表扩散型早期胃癌、弥漫浸润型胃癌（皮革胃）病灶，警惕质子泵抑制剂的盲目使用，可能导致溃疡型胃癌的“假性愈合”。在未行胃镜检查明确诊断，或者胃镜检查发现可疑病灶，病理活检阴性的患者，应尽量避免过早应用质子泵抑制剂而导致溃疡假性愈合的发生。尤其是中老年患者，即使药物应用后溃疡愈合，仍建议短期内在原发病灶或瘢痕处取 3 ~ 4 块活组织做病理学检查。其次，凡中老年胃溃疡，均推荐在病灶周边内缘、结节或色泽改变处至少取 4 块组织进行病理学检查，尽可能避免早期胃癌溃疡的误诊或漏诊。尤其是可疑胃癌溃疡，即使病理学检查阴性，务必予以复查，切莫轻放弃，少则 1 次，多则 4 次进行活组织检查，最终才明确诊断也是常有的事。因此对于消化科医师，规范胃镜检查的标准化操作，提高发现早癌意识和加强早癌筛查是尤为重要的。

质子泵抑制剂相关性肾损伤新认识

钱悦，倪兆慧

——摘自《中国血液净化》2018 年第 3 期

【摘要】 质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是一类常用的非处方药，目前临床上各科室都应用广泛，很多国家的患者都长期服用此药。近年来，PPIs 相关的安全问题引起了广泛关注，它对各系统的不良反应已被报道，其对肾功能的影响，尤其是引起急性间质性肾炎(acute interstitial nephritis, AIN)已被提出，并成为引起 AIN 的常见因素之一。PPIs 相关性 AIN 临床表现没有特异性，通常要从平均使用药物 6 个月后才能通过活检诊断，AIN 会逐渐发展为慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)并导致终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)。至今，PPIs 引起 AIN 的人口发病率及其发展为 CKD 的机理还不清楚。

本文就近年来国际上有关 PPIs 引起的肾损伤的最新研究进展进行简述。

【关键词】 质子泵抑制剂；急性间质性肾炎；急性肾损伤；慢性肾脏病；终末期肾病

1 PPIs 的概述

PPIs 一般用于治疗消化道溃疡性疾病，其最早以奥美拉唑为名，在 1989 年进入市场。现在已经成为市场上最常见的非处方类药物之一。目前，在美国和欧洲最常见的 PPIs 有埃索美拉唑，兰索拉唑，奥美拉唑，泮托拉唑和雷贝拉唑。由于 PPIs 安全有效，其使用率不断上升，每年能达到数十亿美元的销售额。然而，在药物发挥疗效的同时，其对肾脏不良反应的出现，已经引起了临床的重视。

在最新的报道中，PPIs 的不良反应用于各个系统，包括引起大脑痴呆，骨折与骨质疏松症，肺炎，肌病，贫血以及心肌梗死等，其对肾脏的影响主要是引起 AIN。而长时间患有 AIN 会转变为慢性间质性肾炎，继而可能演变为 CKD 和 ESRD。PPI 相关性 AIN 的确诊需要肾脏活检，但由于条件限制，人群中大量的 PPI 相关性 AIN 可能会被漏诊，从而导致 CKD 的增多。WHO 合作国际药物监测中心数据显示，PPI 相关性 AIN 发生率低，一定程度上说明临床医生可能对 PPI 相关性 AIN 认识不足。

2 PPIs 作用机制

PPIs 通过结合胃上皮细胞表面 H⁺/K⁺ ATP 酶，减少胃酸分泌来保护胃粘膜。在胃内低 pH 的环境下，质子化到其活性结构，并以共价键的形式非竞争性结合受体，减少胃酸分泌。虽然 H⁺/K⁺ ATP 酶同时存在于肾小管细胞顶端表面，但对使用奥美拉唑的健康男性尿液进行研究发现，受试组和安慰组的尿电解质和酸碱平衡没有差异。也就是说，正常人使用 PPIs 不会影响肾小管电解质及酸碱平衡。

PPIs 通过细胞色素 P450(CYP)系统代谢。口服生物利用度从 30%~90%不等，这取决于特定的药物，同时 PPIs 都是高蛋白结合小体积分布(0.17~0.45 L/kg)。代谢活跃的药物主要通过 CYP-2C19 和 CYP-3A4 成为活性代谢物，但含有雷贝拉唑的药物不同，其通过的是非酶的代谢途径。药物代谢后无活性的部分会随着尿液排出，只有 0~1%的有活性的部分在尿液中重吸收。因此，急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)，CKD 和在透析的 ESRD 患者使用过程中无需调整剂量。

CYP-2C19 酶系统的基因多态性可以影响 PPIs 代谢。多态性发生在该酶的第 4 或第 5 外

显子，其突变率在白种人中为 16%~25%，亚洲人中为 36%~47%，非裔美国人中为 10%。当这些 CYP 突变存在时，这类人的代谢会减少，因此，他们被归为“低代谢人群”。而 PPIs 在这类人群中，代谢低，血药浓度高，可能导致不良反应的发生。

3 PPIs 相关性肾损伤

PPIs 所引起的肾损伤表现多样，目前研究最广泛的是 AIN，AIN 可无特异性的临床表现，也可表现为 AKI。PPIs 可以通过 AIN 进展为 CKD，也可直接引起慢性间质性肾炎(chronic interstitial nephritis, CIN)，两者皆可发展为 ESRD，其中的具体机制目前尚未明确。

3.1 PPIs 相关肾损伤表现为 AIN

1992 年，首次有文献报道 PPI 与 AIN 相关。随后大量文献对 PPI 相关性 AIN 进行报道。目前，国际上普遍认为 PPIs 是导致药物相关性 AIN 的重要原因之一。奥美拉唑是首个报道的导致 AIN 的 PPIs 类药物，当时 1 名 74 岁的女性在用药 6 个月后出现疲劳和不适，伴有血尿、蛋白尿和嗜酸细胞尿。自此以后，更多的奥美拉唑相关性 AIN 被报道出来，且大多数已被活检证实。

3.1.1 PPIs 相关性 AIN 流行病学

在一些支持 PPIs 治疗会引起 AIN 的病例报道后，全世界许多大型病例分析也相继发表。新西兰药物不良反应监测中心数据显示，PPI 相关性 AIN 占药物相关性 AIN 的 32%。梅奥诊所对 1993~2011 年诊断为 AIN 的 133 例患者进行回顾性研究发现，药物相关性 AIN 有 95 例(占 73%)，其中最常见的前 3 类引起 AIN 的药物分别是抗生素(n=47, 49%)、PPIs(n=13, 14%)和非甾体类抗炎药(n=10, 11%)，而最常见的前 3 种引起 AIN 的药物分别是奥美拉唑(12%)、阿莫西林(8%)和环丙沙星(8%)。

世界卫生组织合作国际药物监测中心数据显示，收到的 350 万个药品不良反应的报告中，共有 150 例 PPI 相关性 AIN 报告。新西兰 1 项大型病例对照研究纳入 2005~2009 年期间使用 PPI 且既往无 AIN 或其他肾脏疾病史的患者，发现正在使用 PPIs 的患者 AIN 的发生风险是普通患者的 5.16 倍。

3.1.2 PPIs 相关性 AIN 发病机制

AIN 是 1 种体液和细胞介导的变态反应，导致肾间质和肾小管炎症。目前，PPIs 相关

性 AIN 的发病机制尚不明确, 猜想其可能与 PPIs 及其代谢产物在肾小管间质中沉积, 作为单抗或直接刺激 T 细胞表达有关。

高龄是发生 PPI 相关性 AIN 的危险因素。在新西兰的 1 项大型病例对照研究中, 纳入 572 661 例使用 PPI 且既往无 AIN 或其他肾脏疾病史的患者, 结果表明, 对于年龄大于 60 岁患者, 每 100 000 个使用 PPI 的患者中, 每年发生 AIN 大于 20 例, 而年龄 15~49 岁患者, 每 100 000 个使用 PPI 的患者中, 每年发生 AIN 仅 2 例。因此, 年龄大于 60 岁的患者使用 PPI 是发生 PPI 相关 AIN 的危险因素。Anotoniou 等对 2002~2011 年期间使用 PPIs 120 天内发生 AKI 或 AIN 的年龄大于等于 65 岁的患者进行研究, 发现在年龄大于等于 65 岁的患者中, 使用 PPI 后发生 PPI 相关性 AIN 的风险显著增加。

3.1.3 PPIs 相关性 AIN 临床表现

从开始使用 PPIs 治疗到临床上发展为 AIN 的时间跨度很大。在已报道的病例中, 从接触 PPIs 后的 1 周到 9 个月中均可发生 AIN, 平均为 9.9 周。因此, 临床必须考虑到 AIN 可以在用药后很长的时间跨度内发生, 在此期间保持监测血肌酐浓度。或是对可能发生 AIN 的患者事先采用 PPIs 激发试验, 也许 AIN 症状表现的更快。

甲氨西林相关性 AIN 表现为经典的超敏反应三联征, 包括发热、皮疹和嗜酸粒细胞增多, 非甾体抗炎药主要是引起 AKI, 不伴有系统性过敏症状或体征。相比之下, 在 PPI 相关性 AIN 患者中, 仅有不到 50% 出现发热, 30% 出现嗜酸粒细胞增多症, 10% 出现皮疹, 而 10% 不到的患者出现经典超敏反应三联征。但这些患者普遍反映非特异性的症状, 其中 39% 为疲劳和恶心, 22% 为虚弱乏力。

3.1.4 PPIs 相关性 AIN 实验室检查

在大多数 AIN 病例中, 尿液分析能发现无菌脓尿、血尿、嗜酸细胞尿和白细胞, 但这些结果均无特异性, 不足以支持 PPI 相关性 AIN 的诊断。PPI 相关 AIN 的临床表现和实验室检查往往无特异性, 需完善病理检查明确。

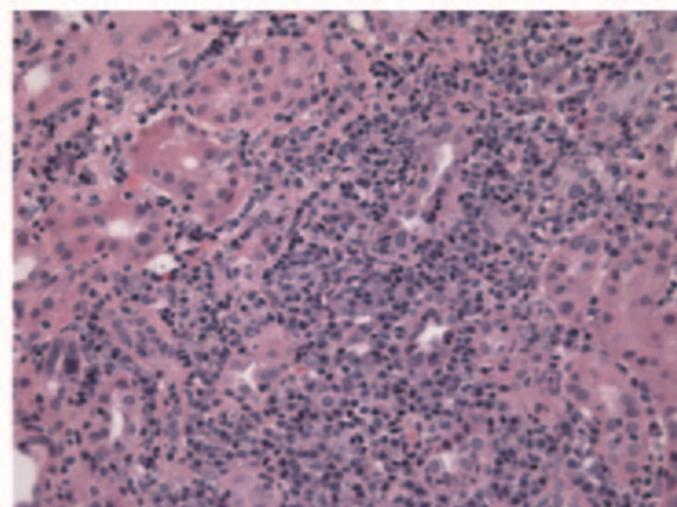


图1 光学显微镜下的肾组织其间质有混合炎性细胞浸润，伴有肾小管损伤

3.1.5 PPIs 相关性 AIN 组织学表现

在病理检查中，可见肾间质混合炎性细胞浸润，伴有肾小管损伤(图 1)。88%的患者存在肾小管间质嗜酸性粒细胞浸润，且肾小球和血管无嗜酸性粒细胞浸润。

澳大利亚 1 项研究对 2 个中心 1993~2003 年期间 28 例肾脏活检确诊的 AIN 的患者进行回顾，其中 18 例(占 64%)为 PPI 相关性 AIN(奥美拉唑 11 例，泮托拉唑 3 例，埃索美拉唑 3 例，雷贝拉唑 1 例)，从使用 PPI 到确诊 AIN 的平均时间是 11 周，肾组织病理学发现，除典型的 AIN 病理表现外，83%的患者合并有局灶性或弥漫性间质嗜酸性粒细胞浸润。

3.1.6 PPIs 相关性 AIN 治疗

目前对于 PPI 相关性 AIN 的治疗策略证据来源还仅限于病例回顾，我们推测 PPI 相关性 AIN 的治疗方法与其他药物相关性 AIN 相近。治疗关键是及时诊断和快速撤药。在现有的研究报道中，使用不同剂量和疗程的糖皮质激素进行治疗，疗效不一。部分回顾性研究表明早期糖皮质激素的干预是有益的。但目前尚无有关 PPIs 相关性 AIN 治疗的大型前瞻性随机对照试验。

PPI 相关性 AIN 的患者与抗生素或 NSAIDs 药物导致的 AIN 相比，临床症状更少，药物暴露持续时间更长，行肾活检和使用糖皮质激素的时间更迟，患者年龄更大。

3.2 PPIs 相关性肾损伤表现为 AKI

Gang Xu 等人的对使用 PPIs 与 AKI 风险的 Meta 分析研究中，入选 2,404,236 例受试者

(包括 5 个队列研究和 2 个病例对照研究), 其中使用 PPIs 的受试有 13,696 例。亚组分析显示, 在队列研究、样本量小于 300,000、年龄小于 60 岁、入选受试者时已排除基线时使用 PPI、矫正参数小于 11 等亚组中, 使用 PPIs 患者发生 AKI 的风险较高。

上述结果表明, PPIs 的使用是发生 AKI 的一个危险因素, 在使用时, 必须加以监测。然而目前关于 PPIs 与 AKI 的研究异质性较大, 影响因素较多, 尚需设计完善的大型临床研究进一步证实。

4 PPIs 与慢性肾脏病

4.1 PPIs 相关性 AIN 进展为 CKD

PPIs 相关性肾损伤患者在确诊后及时停药并加以治疗, 虽然几乎所有患者肾功能恢复, 但仍有部分会进展为 CKD。英国诺里奇大学医学院 1 项单中心研究对 1995~1999 年所有确诊为 AIN 的 24 例病例进行回顾, 其中药物相关性 AIN 为 14 例, 而有 8 例(57%)为 PPIs 相关性 AIN(6 例兰索拉唑, 2 例奥美拉唑), 他们临床表现为 AKI 及各种非特异性症状, 虽然治疗后所有患者肾功能都好转, 但大多数进展为 CKD。随后, 新西兰 1 项单中心研究对 2002~2005 年期间确诊为 PPIs 相关性 AIN 的 15 例患者进行回顾, 他们的确诊时间在使用 PPI 后 10 天至 18 个月, 所有患者治疗后肾功能好转, 但 67%的患者进展为 CKD。

由于临床医生缺乏对 PPIs 副作用的认识, PPIs 相关性 AIN 缺乏特异性临床表现, 亦或是发现肾损伤后未及时行肾活检明确诊断, 临床上有不少未发现的 PPIs 相关性 AIN, 未得到及时有效的治疗, 导致肾功能无法恢复, 进展为 CKD。

另有一些 PPIs 直接引起 CKD。Lazarus 等人在 1 项美国社区的前瞻性流行病学研究中, 评估在 1996~1999 年间使用 PPIs 与 CKD 发病的关系, 收集了包括基线及最后 1 次随访(12/31/2011)在内的多个阶段的检查随访的数据。研究发现在基线没有达到 CKD 诊断标准 [$eGFR > 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]的患者中, 使用 PPIs 后患 CKD 住院的风险更高。另 1 项研究来自纽约北部退伍军人医疗中心, 研究了 4/2001 到 4/2008 间在初级保健中心就诊的使用 PPI 的退伍军人, 在研究期间, 24 149 名(34%)退伍军人开始患有 CKD。

4.2 PPIs 相关性 AIN 可进展为 ESRD

AIN 导致的急性炎症和肾小管间质的损伤会引起间质纤维化和慢性间质性肾炎, 慢性间质性肾炎可能进一步发展为 CKD, 最终导致 ESRD, 需要长期肾脏替代治疗。回顾目前所有 PPI 相关性 AIN 的文献报道, PPI 相关性 AIN 进展到需要透析极为罕见。尽管进展至 ESRD 罕

见，但许多 PPI 相关性 AIN 患者发展为 CKD，或血肌酐无法下降至基线值。

5 小结

PPIs 能安全、有效地用于胃酸分泌相关的胃肠道疾病的治疗。它们经过肝脏代谢，并且对于有肾脏疾病的患者不需要调整剂量。虽然 PPIs 的使用很安全，但现在被认为是药物相关性 AIN 的最常见的原因之一。其发病机制尚未阐明，可能与 PPI 及其代谢产物在肾小管间质中沉积，作为半抗原或直接刺激 T 细胞表达及 CYP2C19 基因型有关，高龄是发生 PPI 相关性 AIN 的危险因素。临床上伴有非过敏症状及原因不明的肾脏功能障碍。

肾活检能看到间质炎性细胞浸润是确诊的关键。在治疗方面，撤药十分关键，并且由于 PPI 相关性 AIN 是一种类效应，因此也不推荐换成别的 PPIs。使用糖皮质激素也许能加速肾脏的恢复。最后，PPI 相关性 AIN 的患者可能会因慢性间质性肾炎进展为 CKD，因此停药后仍需监测肾功能，并给予适当治疗。

交流探索

复方匹可硫酸钠

(Compound Sodium Picosulfate Granules)

药剂科 闪洁琳

没有做过肠镜的人恐怕并不能感同身受的体会患者对于肠镜的恐惧，从内镜前的肠道准备开始.....

研究显示，肠道准备不充分可降低结肠镜检查的有效性，影响肠镜检查的腺瘤检出率^[1]。一篇纳入 11 项研究的 Meta 分析显示，低质量的肠道准备可导致腺瘤检出率明显降低^[2]。临床应用，肠道准备药物及方案的效果是否理想，不仅取决于其清肠效果，患者的耐受性和使用体验同样重要。

复方匹可硫酸钠颗粒，包含匹可硫酸钠、枸橼酸以及氧化镁。其中枸橼酸与氧化镁在溶于水后形成的枸橼酸镁可作为一种渗透性泻药，通过吸引或保持水于结肠而软化大便。匹可硫酸钠是一种刺激性泻剂，其活性代谢物作用于结肠黏膜，刺激结肠蠕动，并增加肠腔内液

体分泌。两者形成双重作用机制，因而可作为内镜前肠道准备方案。复方匹可硫酸钠肠道准备方案——分次清肠：每次加入 150 ml 的水中服用，第 1 次服药后饮水量约 1.5~2.0 L，第 2 次服药后饮水量约 0.75L。2019 年欧洲消化内镜学会（ESGE）肠道准备指南推荐复方匹可硫酸钠用于内镜检查前的常规肠道准备^[3]。《中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南（2019）》亦推荐复方匹可硫酸钠作为常规肠道准备药物^[4]。

ESGE 指南中引用了一项荟萃分析的结果，该研究共纳入 47 个随机对照试验以及 13478 例患者，分析证明无论清洁剂的类型和剂量如何，与肠道准备前单次给药相比，分次给药方案所获得的极佳和好的结肠清洁度比例更高，在 PEG、复方匹可硫酸钠和磷酸钠的三个亚组分析中也均证明了分次给药的优势。同时，该研究证明，分次给药会使更高比例的患者愿意再次使用相同制剂行肠道准备^[5]。

国内一项来自上海交通大学医学院附属瑞金医院的 META 分析发现，与 PEG 相比，复方匹可硫酸钠的清肠效果与 PEG 相当，且患者的耐受性好，不良事件发生率更低，并且有较高比例的患者可能完成复方匹可硫酸钠方案，同时有较高比例患者愿意重复相同的方案^[6]。另一项研究发现复方匹可硫酸钠的肠道准备效果与 PEG-ELS 无明显差异，但是耐受性要优于 PEG-ELS^[7]。

综上所述，复方匹可硫酸钠的清肠效果与经典的 PEG 相当，但在耐受性和患者服药体验上更胜一筹。充分的肠道准备对于结肠镜检查与治疗起到事半功倍的作用。良好的肠道准备是发现消化道早期病变的关键。理想的肠道清洁剂在达到较好的清肠效果的同时，也能给患者带来较好的就医体验。

目前，复方匹可硫酸钠非医保，且价格较高，较各项指南推荐的常用 PEG 等肠道准备方案，花费高出不少。综合考量，在以往肠道准备方案清肠效果不佳或不能耐受其他肠道准备方案的患者中，推荐复方匹可硫酸钠方案。

参考文献：

- [1] Kluge MA, Williams JL, Wu CK, et al. Inadequate Boston bowel preparation scale scores predict the risk of missed neoplasia on the next colonoscopy[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018,87(3):744 - 751.
- [2] Clark B T, Rustagi T, Laine L. What Level of Bowel Prep Quality Requires Early Repeat Colonoscopy: Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Preparation Quality on Adenoma Detection Rate[J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2014, 109(11):1714-1723.

[3] Hassan Cesare, East James, Radaelli Franco et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019.[J]. Endoscopy, 2019, 51: 775-794.

[4] 中国医师协会内镜医师分会消化内镜专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤内镜学专业委员会. 中国消化内镜诊疗相关肠道准备指南(2019, 上海)[J]. 中华内科杂志, 2019, 58(7): 485-495.

[5] Martel M, Barkun AN, Menard C et al. Split-dose preparations are superior to day-before bowel cleansing regimens: a meta-analysis. Gastroenterology 2015, 149: 79-88.

[6] Jin Zheng, Lu Yi, Zhou Yi et al. Systematic review and meta-analysis: sodium picosulfate/magnesium citrate vs. polyethylene glycol for colonoscopy preparation.[J]. Eur. J. Clin. Pharmacol. 2016, 72: 523-32.

[7] Du YQ, Yuan YZ, Ge ZZ. Comparison of bowel preparation quality with a bowel purgative containing sodium picosulfate, magnesium oxide and citric acid versus a PEG ELS solution: a prospective RCT in China using Chinese language validated ottawa scale[J]. Gastrointest Endosc, 2012, 75(4 Suppl): AB286.

学习园地

可逆型质子泵抑制剂 (RPPI)

——钾离子竞争性酸阻滞剂 (potassium-competitive acid blocker, P-CAB)

作用机制：不可逆 PPI 需要转化成活性形式才能与质子泵发生共价结合产生作用，而 RPPI 不需要进行转化激活，即可与质子泵的钾离子区域进行离子化的竞争性结合。该类药物大多为亲脂性的弱碱，pKa 约为 6.0~9.0，在低 pH 条件下更加稳定，可以高浓度地聚集在胃壁细胞分泌小管的质子泵表面发挥作用。因此，RPPI 起效速度更快。H⁺/K⁺-ATP 酶作为 P2 型 ATP 酶家族中的一员，是由约 1035 个氨基酸残基组成的二聚体，包括 10 个横跨膜单元的 α 螺旋和 290 个氨基酸残基的 β 折叠糖蛋白。其中， α 亚基为催化亚基，主要负责酶的催化活性及提供 ATP 结合位点，同时也是阳离子的结合位点；而 β 亚基则参与酶的

功能性表达。

通过循环催化磷酸化和脱磷酸作用， H^+/K^+ -ATP 酶在 E_1 和 E_2 构型之间进行不断的变换。首先，经过磷酸化作用后 H^+/K^+ -ATP 酶的 E_1 构象与氢离子结合由 $E_1P \cdot H_3O^+$ 转化成 $E_2P \cdot H_3O^+$ ，释放 H_3O^+ 后与酶的细胞质外表面的 K^+ 结合形成 $E_2P \cdot K^+$ 构象，又经脱磷酸化作用形成 $E_1P \cdot K^+$ ， $E_1P \cdot K^+$ 在细胞质中将 K^+ 释放又重新与 H_3O^+ 结合，从而形成一个循环[17]。因此， K^+ 对酶的脱磷酸化及随后酶的构象改变具有关键性的作用，阻滞 K^+ 通道因而成为一种有效的抑酸方式。而 RPPI 可以与 H^+/K^+ -ATP 酶 E_2P 构型的 K^+ 结合位点特异性地结合，阻断 H^+/K^+ 交换，抑制酶催化的中间状态（见图 1），从而迅速地抑制质子泵。

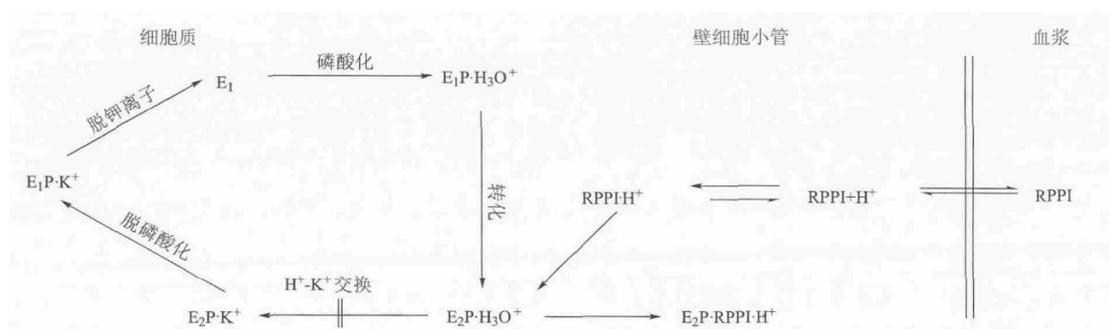


图 1 可逆型质子泵抑制剂的作用机制
Figure 1 Mechanism of RPPIs

沃诺拉赞：钾离子竞争性酸阻滞剂

概述：

胃酸相关疾病（Acid-related diseases, ARDs）是一种全球范围内的常见病，主要疾病类型为消化性溃疡（peptic ulcer disease, PUD）和胃食管反流病（gastroesophageal reflux disease, GERD），其中，幽门螺旋杆菌（Helicobacter pylori, Hp）感染是消化性溃疡的重要致病因素。能够在 24 小时内持续稳定地抑酸是胃酸相关疾病的治疗关键，例如在 $pH < 3$ 时，Hp 呈现非增殖状态，三联疗法中的抗生素无法对其有效根除，这是 30% 以上的三联疗法治疗失败的原因。

自从 1988 年第一个质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPI）奥美拉唑上市以来，拉唑类药物凭借抑酸作用强、安全性高成为胃酸相关疾病的主要治疗药物。然而，拉唑类药物

半衰期较短，普遍存在夜间酸突破的现象。临床上需要抑酸强度更高、抑酸持续时间更长的药物。拉唑类 PPIs 为前药，需要在胃酸的作用下重排为活性形式，不可逆地抑制质子泵，从而抑制胃酸分泌。因此，拉唑类 PPIs 起效相对延迟。富马酸沃诺拉赞为钾离子竞争性酸阻滞剂（P-CAB），是一种新型的可逆性质子泵抑制剂，药物原型发挥作用，起效迅速，且半衰期长，抑酸作用显著。

药理作用：

胃酸分泌是由激素、神经和旁分泌等多因素控制的复杂的生理过程，通过中枢和外周两种机制进行调节。胃酸由胃黏膜上的胃壁细胞分泌，质子泵（H⁺，K⁺-ATPase）利用 ATP 水解产生的能量驱动壁细胞膜两侧 H⁺和 K⁺交换，特异性地将 H⁺泵入胃腔，是胃酸分泌的最后途径。富马酸沃诺拉赞为新型的 P-CAB，通过竞争性、可逆地抑制 K⁺与质子泵的结合，阻滞质子泵的 K⁺与 H⁺交换，从而抑制胃酸分泌。

富马酸沃诺拉赞与质子泵的亲和力高，结合时间长。利用体外猪胃黏膜微粒检测模型，富马酸沃诺拉赞与质子泵结合的 K_i 值为 10nmol · L⁻¹（pH=7），IC₅₀ 为 17~19nmol · L⁻¹。解离常数 pK_a 为 9.06，使其能够在胃壁细胞的酸分泌小管中高度集中并且保持质子化状态；在体外实验中，其对质子泵的抑制作用不受周围环境 pH 的影响，而其他 P-CABs 和兰索拉唑在非酸性环境下对质子泵的抑制作用明显减弱。

富马酸沃诺拉赞在 pH7 的 20mmol · L⁻¹KCl 溶液中从质子泵上解离的半衰期为 7.5h。其结构中的甲胺基和磺酰基分别与质子泵的 Glu795 和 Try799 形成氢键，可能是其亲和力高、解离慢的原因。

药代动力学：

富马酸沃诺拉赞口服吸收迅速，在健康受试者空腹状态下的平均血药浓度达峰时间（T_{max}）≤2h，进食对本品的吸收程度（药时曲线下面积 AUC）并没有影响，但使本品的达峰时间延迟。本品的平均 AUC_{0-inf} 和 C_{max} 随服用剂量的增加而提高，提高比例较剂量增加比例略高。本品在动物模型中的半衰期（T_{1/2}）较短，静注给药后大鼠（0.75mg · kg⁻¹）和犬（0.1mg · kg⁻¹）体内的 T_{1/2} 均为 1.2h，生物利用度分别为 10%和 52%。

大鼠口服给药后，本品的游离碱形式在血浆中迅速消失，而在胃组织中累积，给药 24h 后在胃组织中仍然存在。在健康受试者体内，本品平均半衰期（T_{1/2}）为 5.1~9.0h，连续给

药 7 天仅有少量累积。本品体外血浆蛋白结合率为 85.2%~88.0%，主要通过肝微粒体酶 CYP3A4 代谢，部分由 CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 和 SULT2A1 代谢。

本品口服后 67.4%被尿液排泄，31.1%从粪便中排泄。物料平衡研究显示，本品口服后 59%以代谢物的形式从尿液排出，仅有 8%以游离碱原型从尿液排出。本品主要有 4 个代谢物，分别为游离碱的甲胺侧链被氧化消除形成羧酸的 M-I、M-I 脱掉磺酰吡啶基团形成的 M-II、游离碱甲胺的氮被氧化生成氮氧化物的 M-III、以及游离碱甲胺的氮被硫酸化并且氟苯被羟基化形成的 M-IV，这 4 个代谢物均无药理活性。此外，肝、肾功能损害会导致本品的 AUC_{0-inf} 和 C_{max} 一定程度的增加（≤2.6 倍），老年人及肝、肾功能受损患者需要慎用药物。

临床应用：

1) 十二指肠溃疡和胃溃疡复发的预防

一项随机、双盲、多中心的临床 3 期试验，比较富马酸沃诺拉赞（10mgqd 和 20mgqd）与兰索拉唑（15mgqd）对非甾体抗炎药相关的消化性溃疡的二级预防效果，共有 642 例曾被内窥镜确诊患有消化性溃疡并需要服用非甾体抗炎药的患者参与该项研究，治疗周期为 24 周。主要终点为 24 周时十二指肠溃疡和胃溃疡的复发比例。

2) 腐蚀性食管炎（erosive esophagitis, EO）

在一项随机、双盲、多中心、剂量范围研究的临床 2 期试验中，针对 EO 患者，与兰索拉唑对照，富马酸沃诺拉赞表现出非劣效，并且在洛杉矶分级为 C/D 级患者中表现出优效，每日口服一次 20mg 成为治疗 EO 的临床推荐剂量。一项随机、双盲、多中心的临床 3 期试验，比较本品（20mgqd）与兰索拉唑（30mgqd）对 EO 的疗效，共有 409 例患者参与该研究。

3) 幽门螺旋杆菌感染（Helicobacter pylori, Hp）

一项随机、双盲、多中心的临床 3 期试验，比较了富马酸沃诺拉赞（20mgbid）和兰索拉唑（30mgbid），分别与阿莫西林和克拉霉素联合组成三联疗法，一线用药根除 Hp 的效果，共纳入 650 例曾患有胃溃疡或十二指肠溃疡的 Hp 阳性患者。本品与兰索拉唑受试组的 Hp 根除率分别为 92.6%和 75.9%，对于克拉霉素耐药的患者，两个受试组的 Hp 根除率分别为 82.0%和 40.0%，本品显著优于兰索拉唑。本试验中，一线治疗失败的前 50 例患者接受本品、阿莫西林和甲硝唑三联疗法的二线治疗，Hp 清除率为 98%。

不良反应:

总体而言,富马酸沃诺拉赞的耐受性良好。在三联疗法一线用药根除 Hp 的临床 3 期试验中,服药 7 天后与本品(20mgbid)或兰索拉唑(30mgbid)相关的不良反应发生率分别为 20.4%和 24.6%,基于本品的三联疗法常见的不良反应(发生率>2%)为腹泻(12.5%)、鼻咽炎(5.5%)和味觉障碍(4.0%),其中味觉障碍在克拉霉素高剂量组的受试者中发生率较高。

在治疗 EO 的临床 3 期试验中,治疗 8 周时本品(20mgqd)与兰索拉唑(30mgqd)的不良不良反应发生率分别为 22.2%和 22.3%,常见不良反应为鼻咽炎(3.4%vs4.0%),未观察到肝功能异常。本品可以使血清胃泌素和胃蛋白酶原 I/II 呈剂量依赖性地增高,尽管拉唑类 PPIs 也会产生相似效应,但本品使血清胃泌素和胃蛋白酶原 I/II 增加的幅度明显高于对照药物兰索拉唑,这一效应的临床意义仍有待探讨。

在两项预防消化性溃疡复发的临床 3 期试验中,治疗 24 周时本品(10mgqd 和 20mgqd)与兰索拉唑(15mgqd)的不良不良反应发生率相似,例如在治疗非甾体抗炎药相关的消化性溃疡复发时,3 个受试组的不良反应发生率分别为 71.6%、71.7%和 76.7%。

药物相互作用:

根除幽门螺旋杆菌的三联疗法通常由一个抗胃酸分泌药物和阿莫西林、克拉霉素或甲硝唑组成。克拉霉素是 CYP3A4 的抑制剂。富马酸沃诺拉赞与克拉霉素联用时,两个药物的 AUC0-12 分别增加 1.8 倍和 1.5 倍,说明这两个药物会抑制彼此的代谢。本品与阿司匹林及其他非甾体抗炎药联用时,未出现明显的相互作用。

药物警戒

药物警戒快讯第 10 期(总第 198 期)

2019 年 12 月 09 日 发布

美国警示部分晚期肝病患者使用抗丙肝药的罕见严重肝损伤风险

2019 年 8 月 28 日,美国食品药品监督管理局(FDA)发布了关于抗丙肝药物的肝损伤的药

物安全声明。声明称 FDA 收到了中度至重度肝功能损害患者使用 Mavyret（格卡瑞韦哌仑他韦片，商品名：艾诺全）、Zepatier（艾尔巴韦格拉瑞韦片，商品名：择必达）或 Vosevi 治疗慢性丙型肝炎导致罕见的肝功能恶化或肝衰竭的病例报告。上述药物均包含丙型肝炎病毒（HCV）蛋白酶抑制剂，不能用于中度至重度肝功能不全患者。大多数患者停药后症状缓解或肝功能恶化得到改善。

上述药物对于肝功能正常或轻度损害的患者是安全有效的。在大多报告病例中，肝衰竭发生在中度至重度肝功能损害（Child-Pugh B 或 C 级）或具有其它严重肝病的体征和症状的患者中，这些患者本不应使用这些药物。某些情况下，尽管有证据表明基线血小板减少或门静脉内压力升高，但轻度肝功能损害（Child-Pugh A 级）的患者未报告肝硬化或代偿性肝硬化。此外，一些病例既往还具有其它危险因素，例如肝癌、酗酒或与严重肝病相关的内科疾病。这些因素可能会导致抗丙肝药物治疗期间肝功能的临床恶化或肝衰竭。在大多数情况下，肝衰竭或代偿失调通常在开始治疗的前 4 周内发生。

FDA 在文献和不良事件报告系统中共识别了 63 例使用 Zepatier、Mavyret 和 Vosevi 治疗丙肝发生严重肝功能恶化（又称为肝代偿失调）的病例报告，其中 Mavyret 46 例，Zepatier 14 例，Vosevi 3 例。63 例病例中，8 例死亡，10 例仅报告了高胆红素血症和黄疸，不伴随转氨酶升高或其它肝失代偿事件。绝大多数患者用药前为中度至重度肝功能损害（Child-Pugh B 和 C 级）。

63 例病例中，13 例无肝硬化，18 例为代偿性肝硬化，21 例为失代偿性肝硬化，11 例基线肝功能不详。超过半数的病例在基线检查时被错误分类为没有肝硬化或轻度代偿性肝硬化（Child-Pugh A 级），并伴有晚期肝病或存在危险因素的证据，如血小板减少、门脉高压和酗酒；或在接受治疗前患有已指示或可直接导致肝失代偿或肝衰竭进展的影响肝功能的严重疾病。出现肝脏相关事件或肝失代偿的中位时间为开始治疗后 22 天，从 2 天到 16 周不等。最常见的肝脏相关事件包括高胆红素血症（n=42）、黄疸（n=32）、腹水（n=27）和肝性脑病（n=12）。63 例病例中，39 例停药后症状消失或肝功生化检测值下降，2 例重新开始治疗后症状复发。

FDA 批准 Mavyret、Zepatier 和 Vosevi 用于治疗肝功能正常或轻度损害（Child-Pugh A 级）的慢性丙肝。在肝硬化代偿期或轻度肝功能损害（Child-Pugh A 级）患者中开展的临床试验表明其耐受性良好且有效性高。上述药物通过阻止 HCV 增殖来减少体内的病毒含量，可逐步从体内清除 HCV 病毒或治愈肝炎，从而阻止或减少 HCV 造成的肝脏损害。当遵循说明书适应症使用时，这些药物仍然是安全有效的。

对于已经患有严重肝脏疾病或存在危险因素（例如肝癌或酗酒）的患者，密切监测尤为重要，上述因素可能导致临床肝功能恶化或治疗期间肝衰竭。出现疲劳、乏力、食欲不振、恶心和呕吐、眼睛或皮肤黄染、粪便颜色变浅等肝失代偿的症状或体征时应停药。既往有肝失代偿史的患者不应处方 Mavyret 和 Zepatier；Vosevi 仅用于之前其它 HCV 治疗失败者，除非获益大于肝损伤、肝衰竭或死亡的风险，否则不推荐用于有肝失代偿史的患者。

患者应了解上述药物的严重肝损伤风险是罕见的。但如果出现疲劳、乏力、食欲不振、恶心和呕吐、眼睛或皮肤黄染、粪便颜色变浅等可能的肝功能损害症状，应立即就医。如果具有肝功能损害或其它可能导致肝功能恶化的危险因素（例如酗酒史），应与医务人员沟通用药的获益和风险。未经与医务人员沟通请勿擅自停药，过早停止治疗可能导致疗效不足、从而使 HCV 复发，可能逐步导致严重的肝脏疾病和并发症，包括肝硬化、肝癌和死亡。这些药物在肝功能正常或轻度损害的患者中使用广泛且安全有效。

FDA 建议医务人员可以继续给肝功能正常或轻度损害（Child Pugh A 级）的患者按说明书处方 Mavyret、Zepatier 或 Vosevi。应评估患者基础肝病的严重程度，密切监测肝功能恶化的症状和体征，如肝酶升高、黄疸、腹水、脑病和静脉曲张出血，按照说明书提示进行肝功能实验室检查，出现肝失代偿症状或临床表现时停药。有任何肝失代偿史的患者均不应使用 Mavyret 和 Zepatier。鼓励患者仔细阅读说明书以了解有关信息。

（美国食品药品监督管理局 FDA 网站）

英国警示纳曲酮-安非他酮影响驾驶能力的风险

2019 年 8 月 19 日，英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布消息，提示医务人员应告知患者纳曲酮-安非他酮（商品名 Mysimba）与头晕或嗜睡等不良反应相关，影响到驾驶、操作机器或执行危险工作的能力；患者如果怀疑以上能力可能受损则不要进行有关操作。

纳曲酮-安非他酮获批用于结合饮食和运动来控制成年人肥胖和至少患有的一种体重相关疾病的超重成年人的体重控制。Mysimba 在英国的使用率很低，通常只能通过私人医生才能获得。

给医务人员的建议

- 服用纳曲酮-安非他酮的患者通常会头晕或嗜睡，并可能发生罕见的意识丧失或癫痫

发作。

- 以上结果会对患者驾驶或操作机器造成一定危险,尤其是在治疗开始或者剂量逐步增量期间。

- 应告知有相关不良反应的患者,在不良反应消失前不要驾驶及操作机器。

医务人员给患者关于药品影响驾驶能力的建议

- 务必查看药品说明书中关于药品是如何影响到患者驾驶能力的相关内容。

- 因服用相关药品而导致驾驶能力受损时,驾驶是违法的。

- 如有以下影响驾驶能力的不良反应,如视力或注意力不集中,感到困倦、头晕或昏厥,或癫痫发作,请不要驾驶。

- 服药期间,如不了解药品的有关影响(尤其在刚开始服用或改变剂量后),不要驾驶、操作机器或执行危险工作。

- 如果担心发生不良反应,请告知医生和药师。

有关驾驶能力的加强警示

欧盟在累积数据评估中发现,嗜睡是纳曲酮-安非他酮的常见风险,意识丧失为罕见风险。基于不良反应数据,纳曲酮-安非他酮可能影响驾驶、操作机器或执行危险工作能力的风险已作为新的警示添加到产品说明书中。少数患者在驾驶时出现意识丧失,其中包括了一小部分世界范围内与道路交通事故相关的病例。截止目前,在英国收到的纳曲酮-安非他酮药品不良反应报告中,没有报告表明道路交通事故与此相关。

(英国药品和健康产品管理局 MHRA 网站)

英国警示达雷妥尤单抗的乙型肝炎病毒再激活风险

2019 年 8 月 1 日,英国药品和健康产品管理局(MHRA)发布信息,警示达雷妥尤单抗(商品名:兆珂)的乙型肝炎病毒再激活风险。

给医务人员的建议

- 已有多例使用达雷妥尤单抗出现乙肝病毒再激活的报告,全球范围内已有致死病例;

- 所有患者在接受达雷妥尤单抗治疗前均应筛查其乙肝病毒感染情况;已开始治疗、但血清学检测结果未知的患者同样应进行筛查;

• 血清学阳性的患者在接受达雷妥尤单抗治疗期间以及治疗结束后 6 个月以内, 应监测其是否出现乙肝病毒再激活的临床表现和实验室检查结果;

• 建议血清学阳性的患者一旦出现提示乙肝病毒再激活的症状和体征应立即就医;

• 出现乙肝病毒再激活的患者应停止使用达雷妥尤单抗的治疗, 并与乙肝病毒感染治疗专家协商制定适当的治疗方法; 病毒感染控制良好的患者在恢复用药前应咨询乙肝病毒感染治疗专家;

• 向黄卡系统报告所有可能与达雷妥尤单抗有关的疑似药品不良反应。

乙肝病毒再激活病例分析

欧盟在近期的一项全球数据累计分析中发现, 接受达雷妥尤单抗治疗的患者中出现多例乙肝病毒再激活报告。

在多发性骨髓瘤临床试验中观察到 6 例乙肝病毒再激活病例。虽然大多数病例被认为是非严重的, 但临床试验中已有致死病例报告。上市后就收到了此类报告。几乎所有此类病例都发生在达雷妥尤单抗治疗的前 6 个月期间。在某些病例中, 使用抗病毒药物控制乙肝病毒激活后, 恢复了达雷妥尤单抗治疗。

英国黄卡系统没有收到乙肝病毒再激活报告。但处方医生应对英国患者中的此风险保持警惕, 所有患者在开始达雷妥尤单抗治疗前均需确认血清学情况。

乙肝病毒再激活风险因素

接受达雷妥尤单抗治疗的患者出现乙肝病毒再激活的风险因素包括:

- 接受过自体干细胞移植 (ASCT);
- 正在接受或此前接受过免疫抑制治疗。

居住在乙肝病毒感染高发地区或来自此类地区者也具有乙型肝炎血清学反应阳性的高风险。

由于多发性骨髓瘤患者本身存在免疫抑制状态, 因此难以判断达雷妥尤单抗在乙肝病毒再激活中的作用。部分病例还并用了与病毒再激活有关的其它药品。但鉴于无法排除因果关联性, 因此将更新达雷妥尤单抗的产品信息以反映这一新的安全性信息。

背景信息

达雷妥尤单抗在英国的获批适应症为: 与硼替佐米、美法仑、强的松联合用于治疗不适合自体干细胞移植的新诊断为多发性骨髓瘤的成年患者; 单独用于此前接受过蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂治疗的复发和难治性多发性骨髓瘤成年患者, 患者在最近一次治疗中出现了疾病进展; 与来那度胺和地塞米松联合, 或与硼替佐米和地塞米松联合, 用于治疗此前至少

已接受过一种治疗的多发性骨髓瘤成年患者。

(英国药品和健康产品管理局 MHRA 网站)

英国警示托珠单抗的罕见严重肝损伤风险

2019 年 7 月 17 日，英国药品和健康产品管理局 (MHRA) 发布信息，警示已有报告使用托珠单抗 (商品名：雅美罗) 治疗出现严重肝损伤的病例，这些病例出现在开始治疗 2 周到使用 5 年以上。MHRA 建议开始托珠单抗治疗之前，应先检查谷丙转氨酶 (ALT) 和谷草转氨酶 (AST) 的水平，并在治疗的前 6 个月每 4-8 周监测一次。

给医务人员的建议

- 托珠单抗用药患者中已出现罕见但严重的药物性肝损伤病例，包括急性肝衰竭和肝炎；有些病例需要肝移植。

- 如果患者出现疲劳、腹痛和黄疸等肝损伤的体征和症状，建议他们立即寻求医疗帮助。

- 在有风湿病适应症的患者中，在开始治疗时、治疗的前 6 个月中每 4-8 周以及此后每 12 周监测 ALT 和 AST 的水平。

- 在 ALT 或 AST 高于正常上限 (ULN) 1.5 倍的患者中考虑开始治疗时应谨慎使用；对于 ALT 或 AST 高于 ULN 5 倍的患者，不建议开始治疗 (见下文)。

- 如果发现肝酶异常，请参考建议的剂量调整方案，这一剂量调整方案与原处方信息相同、本次未做修改 (见下文)。

- 向医生报告与托珠单抗有关的任何可疑不良反应，并向黄卡系统进行报告。

严重肝损伤病例评价

托珠单抗会引起暂时或间歇性的轻度至中度肝转氨酶升高，当与潜在的肝毒性药物 (例如甲氨蝶呤) 联合使用时，发生率会增加。欧盟最近的一项持续评价发现，在极少数情况下，托珠单抗治疗与严重的肝损伤有关。

对来自临床试验、非干预性研究、自发报告和公开文献的数据进行的评价确定了全球范围内的 8 例与托珠单抗相关的药物引起的肝损伤，包括急性肝衰竭、肝炎和黄疸。

在本次信息发布之时，全球的托珠单抗暴露量估计超过 100 万患者年。

病例报告详情

此类事件发生于开始托珠单抗治疗后 2 周至 5 年以上的患者中，中位潜伏期为 98 天。2 例急性肝功能衰竭需要肝移植。

在 1 例患者中，托珠单抗治疗 2 周后观察到肝功能检测酶升高，并且在治疗开始后约 6 周诊断出药物导致的肝损伤。值得注意的是，该患者先前曾接受赛妥珠单抗治疗，查肝功能发现肝酶升高。

在其余病例中，有 4 例报告的不良反应发生时间约为 3-4 个月。在另一种情况下，患者开始托珠单抗治疗并在肝功能障碍症状发生之前约 18 个月，肝功能检查结果正常。1 名患者在开始使用托珠单抗之前肝功能正常，然后在 5 年后的常规测试中发现肝功能酶升高，此最后一例病例没有报告肝酶升高的最初发生时间。

上述严重肝损伤病例是罕见的，在批准的适应症中，托珠单抗的获益仍大于风险。已发出致医务人员信函以提醒这一信息。

肝功能监测建议

对于类风湿关节炎、巨细胞动脉炎（GCA, giant cell arteritis），多发性幼年特发性关节炎（polyarticular juvenile idiopathic arthritis）和系统性幼年特发性关节炎（systemic juvenile idiopathic arthritis）的患者，接受托珠单抗治疗后的头 6 个月，应每 4-8 周监测 ALT 或 AST，此后 6 个月每 12 周监测一次肝功能。

根据当前的说明书信息，在考虑对 ALT 或 AST 高于 ULN1.5 倍的患者应慎用托珠单抗治疗。ALT 或 AST 水平高于 ULN5 倍的患者不建议使用托珠单抗治疗。

如果患者出现肝脏损伤的体征和症状，例如疲倦、腹痛或黄疸，建议患者立即寻求医疗帮助。

需注意，上述更新不适用于细胞因子释放综合征（cytokine release syndrome, CRS）的适应症。

肝酶异常时的剂量调整

肝酶异常引起的剂量调整与当前产品信息中建议的剂量调整相同，详见下表。

ALT 或 AST 实验室检测值。	使用预装笔或注射器托珠单抗治疗类风湿关节炎和巨细胞动脉炎的患者。	输液治疗类风湿关节炎和巨细胞动脉炎的患者。	多关节型幼年特发性关节炎和全身性幼年特发性关节炎患者。
1-3 倍 ULN。	如果合适，调整联合使用的抗风湿药（用于类风湿性关节炎）或免疫调节剂（巨细胞性动脉炎）的剂量。为了在此范围内持续增加，请将托珠单抗的剂量频率降低至每隔一周注射一次，或中断托珠单抗的治疗，直到 ALT 或 AST 恢复正常为止。根据临床情况，每周或每隔一周重新注射一次。	如果合适，调整联合使用的甲氨蝶呤的剂量。要在此范围内持续增加，请将托珠单抗剂量降低至 4 mg/kg 或中断托珠单抗直至 ALT 或 AST 恢复正常。根据临床需要，以 4 mg/kg 或 8 mg/kg 重新开始。	如果合适，调整联合使用的甲氨蝶呤的剂量。为了在此范围内持续增加，中断托珠单抗直至 ALT 或 AST 恢复正常。
3-5 倍 ULN。	中断托珠单抗给药直至 ULN 低于 3 倍，并遵循 ALT/AST 1-3 倍 ULN 的建议。如果持续增加高于 ULN 的 3 倍（通过重复检测确认），请停用托珠单抗。	中断托珠单抗剂量直至低于 ULN 的 3 倍，并按照上述建议进行 1-3 倍的 ULN。如果持续增加高于 ULN 的 3 倍，则停止使用托珠单抗。	如果合适，调整伴随甲氨蝶呤的剂量。中断托珠单抗给药直至 ULN 低于 3 倍，并遵循建议 1-3 倍 ULN。
高于 5 倍 ULN。	停用托珠单抗。	停用托珠单抗。	停用托珠单抗。因实验室异常而停止在多关节性幼年特发性关节炎和全身性幼年特发性关节炎中停用托珠单抗的决定应基于个别患者的医学评估。

背景信息

托珠单抗是一种白介素抑制剂，适用于与甲氨蝶呤联合治疗类风湿性关节炎、成年患者的巨细胞动脉炎（仅皮下制剂）、多关节性幼年特发性关节炎（年龄在 2 岁及以上的患者）和全身性幼年特发性关节炎。

如果对甲氨蝶呤不耐受或不宜继续接受甲氨蝶呤治疗，可以单独使用托珠单抗。

托珠单抗还适用于治疗 2 岁及 2 岁以上患者的嵌合抗原受体 T 细胞诱导的严重或危及生

命的细胞因子释放综合征（仅静脉内制剂）。

（英国药品和健康产品管理局 MHRA 网站）

加拿大警示盐酸度洛西汀增加产后出血的风险

近期，加拿大在盐酸度洛西汀（商品名：欣百达）产品专论的警告和预防措施以及患者用药信息部分增加了产后出血的风险。

给医务人员的提示

- 一项观察性研究评估了孕妇在怀孕期间接触度洛西汀的风险，结果显示，接触度洛西汀的妇女产后出血的风险增加。

- 在分娩前（妊娠最后 30 天）接触度洛西汀的妇女中，发生产后出血的风险为 36/1000（95% CI: 24.8-49.4），而在妊娠期间未接触度洛西汀的妇女中，发生产后出血的风险为 23/1000（95% CI: 23.1-23.4）（校正 RR: 1.53 [95% CI: 1.08-2.18]）。

- 对于孕妇，只有在临近分娩且有足够证据证明用药对胎儿和母亲的潜在益处大于潜在风险时，才应考虑使用度洛西汀。

（加拿大卫生部 Health Canada 网站）

日本警示纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的结核病及肠炎风险

近期，日本厚生劳动省（MHLW）及药品和医疗器械管理局（PMDA）宣布纳武利尤单抗（商品名：欧狄沃）和帕博利珠单抗（商品名：可瑞达）的产品说明应进行修改，在不良反应项下增加结核病、肠炎的有关提示。

纳武利尤单抗和帕博利珠单抗是细胞程序性死亡受体 1（PD-1）抑制剂类抗肿瘤药，用于治疗恶性黑色素瘤、不可切除的晚期或复发性非小细胞性肺癌、复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤等恶性肿瘤。

1. 结核病

在日本和其它国家均有使用 PD-1 抑制剂后发生结核病的病例报告。在此前的三个财政年度中，日本共收到 14 例相关病例报告，其中 10 例不能排除与怀疑用药的因果关联性。基

于对当前已有证据的评估结果和专家咨询意见，MHLW/PMDA 认为有必要修改产品说明。

2. 肠炎

在此前的三个财政年度中，日本共收到使用纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的患者中发生 10 例肠炎、35 例肠穿孔、35 例肠梗阻的报告。其中 7 例肠炎、8 例肠穿孔、2 例肠梗阻不能排除与怀疑用药的因果关联性。

结肠炎和严重腹泻此前已列为纳武利尤单抗和帕博利珠单抗的已知不良反应。MHLW/PMDA 基于对当前已有证据的评估结果认为，有必要进一步修改产品说明，提示肠炎风险。

（世界卫生组织 WHO Pharmaceutical Newsletter）

日本警示纳武利尤单抗的垂体损伤风险

近期，日本厚生劳动省（MHLW）及药品和医疗器械管理局（PMDA）宣布纳武利尤单抗（商品名：欧狄沃）的产品说明应进行修订，在不良反应项下加入与垂体损伤有关的内容，如垂体炎、垂体功能减退和促肾上腺皮质激素缺乏。

纳武利尤单抗的适应症包括恶性黑色素瘤、不可切除的晚期或复发性非小细胞性肺癌、复发或难治性经典霍奇金淋巴瘤。此外，纳武利尤单抗还用于在初次癌症化疗后病情进展的、不可切除的晚期或复发性胃癌。

在此前的三个财政年度中，日本共报告 76 例涉及脑垂体损害的病例。其中 11 例不能排除与怀疑用药的因果关联性。此外，还报告了 2 例患者死亡，其中 1 例不能排除与怀疑用药的因果关联性。

MHLW/PMDA 建议应仔细监测患者，如果发现任何异常情况，应采取停药等适当措施。

（世界卫生组织 WHO Pharmaceutical Newsletter）

日本警示沃诺拉赞的严重皮肤疾病风险

近期，日本厚生劳动省（MHLW）及药品和医疗器械管理局（PMDA）宣布含富马酸沃诺拉赞（商品名：Takecab、Vonosap、Vonopion）制剂的产品说明应进行修订，在不良反应项下增加有关中毒性表皮坏死松解症（TEN）、眼黏膜皮肤综合征（Stevens-Johnson 综合征）

和多形性红斑的有关提示。

沃诺拉赞用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡和反流性食管炎，并用于根除幽门螺杆菌的辅助治疗。

在此前的三个财政年度中，日本共收到 7 例与沃诺拉赞使用相关的 TEN 病例报告，其中有 1 例死亡；共收到 22 例有关眼粘膜皮肤综合症的病例报告，无死亡报告；共收到 75 例有关多形性红斑的病例报告，无死亡报告。

（世界卫生组织 WHO Pharmaceutical Newsletter）

药事管理

国家药监局关于修订垂体后叶注射液说明书的公告

(2020 年 第 65 号)

2020 年 06 月 09 日 发布

为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对垂体后叶注射液说明书【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、所有垂体后叶注射液生产企业均应按照附件要求修订说明书，于 2020 年 8 月 26 日前报省级药品监管部门备案。

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 9 个月内对所有已出厂的药品说明书及标签予以更换。

上述垂体后叶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，涉及用药安全的内容变更要立即以适当方式通知药品经营和使用单位，指导医师、药师合理用药。

二、临床医师、药师应当仔细阅读垂体后叶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。

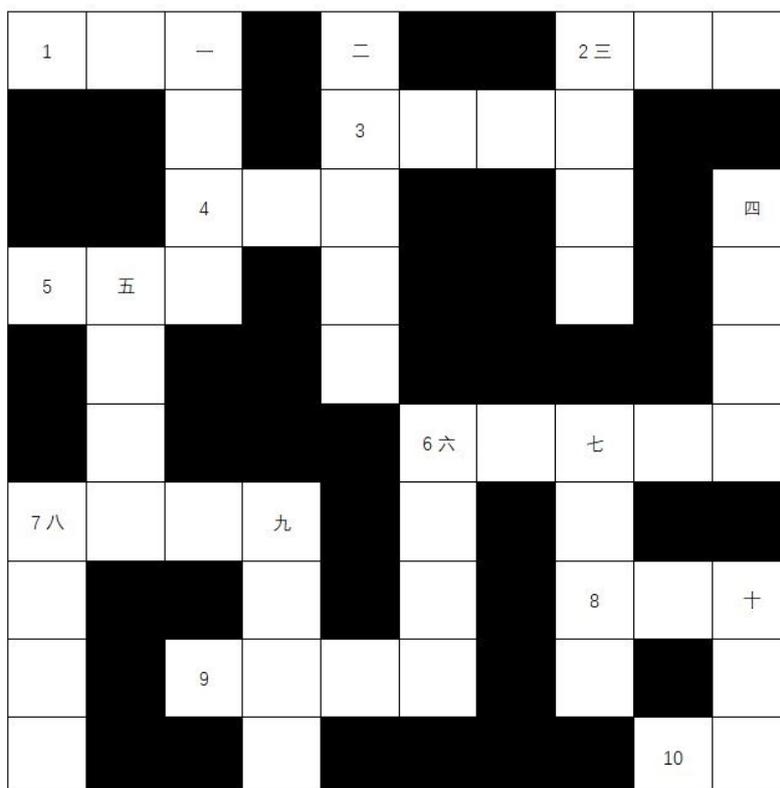
特此公告。

国家药监局

2020 年 5 月 27 日

休闲益智

药名填空



横向：

1、药物商品名：本药为一种 DPP-4 抑制药，能防止 DPP-4 水解肠促胰岛素，从而增加活性形式的 GLP-1 和 GIP 的血浆浓度，故而可以葡萄糖依赖方式增加胰岛素释放并降低胰高血糖素水平，最终降低肝葡萄糖生成及血糖水平。

2、药物通用名：本药的作用机制尚不明确。本药可能通过对多巴胺受体和 5-羟色胺 2(5-HT₂) 受体的拮抗作用而发挥其治疗精神分裂症的作用；治疗与 I 型双相障碍相关的急性躁狂发作或混合发作的作用机制则尚不明确。

3、药物通用名：本药为钙调神经磷酸酶抑制药，可抑制 T 细胞的活化及 T 辅助细胞依赖性

B 细胞的增殖, 亦可抑制淋巴因子(如 IL-2、IL-3、 γ -干扰素)的生成与 IL-2 受体的表达。临床用于预防肝脏或肾脏移植术后的移植物排斥反应; 治疗肝脏或肾脏移植术后应用其他免疫抑制药物无法控制的移植物排斥反应。

4、药物商品名: 本品为抗炎免疫调节药, 对多种炎症性病理模型如大鼠佐剂性关节炎、角叉菜胶诱导的大鼠足爪肿胀和环磷酰胺诱导的细胞与体液免疫增高或降低模型等具有明显的抗炎和免疫调节作用。临床用于治疗类风湿性关节炎。

5、药物通用名: 髓祥利尿药, 对水和电解质排泄的作用; 髓祥利尿药存在明显的剂量-效应关系。随着剂量加大, 利尿效果明显增强, 且药物剂量范围较大。

6、药物通用名: 肾上腺皮质激素类药物。具有抗炎、抗过敏和抑制免疫等多种药理作用。本品不溶于水, 制成溶液稀释后, 可用于静脉注射, 其生物 T_{1/2} 约为 100 分钟, 血中 90% 以上的本品与血浆蛋白相结合。大多数代谢产物结合成葡萄糖醛酸酯, 极少量以原型经尿排泄。

7、药物通用名: 本品为 2-芳基噻唑衍生物。是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂。通过抑制尿酸合成降低血清尿酸浓度。常规治疗浓度下不会抑制其他参与嘌呤和嘧啶合成与代谢的酶。

8、药物商品名: 本品在体内迅速被水解成活性代谢物, 为血管紧张素 II AT₁ 受体拮抗剂, 通过与血管平滑肌 AT₁ 受体结合而拮抗血管紧张素 II 的血管收缩作用, 从而降低末梢血管阻力。另有认为: 可通过抑制肾上腺分泌醛固酮而发挥一定的降压作用。

9、药物通用名: 药理学研究结果提示本品是一种电压门控式钠离子通道的使用依赖性阻滞剂。用于 12 岁以上儿童及成人癫痫的单药治疗以及 2 岁以上儿童及成人的添加疗; 本品也可用于治疗合并有 Lennox-Gastaut 综合症的癫痫发作。

10、药物商品名: 本品为阿片受体拮抗药, 本身几乎无药理活性, 但能竞争性拮抗各类阿片受体, 对 μ 受体有很强的亲和力。

纵向：

一、药物通用名：本品阻滞钙离子通过心脏和血管肌肉细胞膜进入细胞内。它通过介入心肌细胞内能量消耗的代谢过程直接减少心肌对氧的需求，同时间接降低后负荷。对冠状动脉血管平滑肌组织的钙离子阻滞作用，能增加心肌的灌注，即使是在狭窄后组织也有发挥作用，同时还能缓解冠状动脉的痉挛。

二、药物商品名：非甾类抗炎镇痛药，为前列腺素合成抑制剂，具有抗炎、镇痛作用。乳胶剂型局部应用。其有效成份可穿透皮肤达到炎症区域，缓解急、慢性炎症反应，使炎性肿胀减轻、疼痛缓解。

三、药物通用名：本品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。用于成人和 1 岁及 1 岁以上儿童的甲型和乙型流感治疗。患者应在首次出现症状 48 小时以内使用。也用于成人和 13 岁及 13 岁以上青少年的甲型和乙型流感的预防。

四、药物通用名：糖皮质激素，本品抗炎、抗过敏、抗休克作用比泼尼松更显著，而对水钠潴留和促进排钾作用很轻，对丘脑-垂体-肾上腺轴抑制作用较强。本品极易自消化道吸收，其血浆半衰期($t_{1/2}$)为 190 分钟，组织半衰期($t_{1/2}$)为 3 日。血浆蛋白结合率较其他皮质激素类药物为低。

五、药物通用名：本品是非甾体类抗炎药，通过抑制环氧化酶-2(COX-2)来抑制前列腺素生成。当口服剂量不高于 200mg 每日两次时，显示出与剂量成正比的暴露量增加；当剂量再增高时，这种正比关系减弱。本品在组织中广泛分布，并具有高蛋白结合率。它主要经由 CYP2C9 代谢，半衰期大约为 11 小时。

六、药物通用名：本品作用机制主要抑制远端小管前段和近端小管(作用较轻)对氯化钠的重吸收，从而增加远端小管和集合管的 Na^+-K^+ 交换， K^+ 分泌增多。本品能不同程度地抑制碳酸酐酶活性，故能解释其对近端小管的作用。本类药还能抑制磷酸二酯酶活性，减少肾小管对脂肪酸的摄取和线粒体氧耗，从而抑制肾小管对 Na^+ 、 Cl^- 的主动重吸收。

七、药物商品名：本品为氟喹诺酮的左旋体，其主要作用机制是通过抑制细菌的 DNA 旋转酶(细菌拓扑异构酶 II)的活性，阻止细菌 DNA 的复制。

八、药物通用名：本品为一种 4-氮杂甾体化合物，它是睾酮代谢成为更强的雄激素双氢睾酮(DHT)过程中的细胞内酶-II 型 5 α -还原酶的特异性抑制剂。而良性前列腺增生(BPH)或称作前列腺肥大取决于前列腺中睾酮向 DHT 的转化。本品能非常有效地减少血液和前列腺内 DHT。非那雄胺对雄激素受体没有亲和力。

九、药物通用名：体内外实验证明，本品是一强效的免疫抑制剂。本品抑制细胞毒淋巴细胞的形成，移植排斥反应主要是由后者引起。该药抑制 T 细胞活化及 TH 细胞依赖性的 B 细胞增殖，以及淋巴因子的生成如白细胞介素 2，白细胞介素 3 及 β 一干扰素，以及白细胞介素-2 受体的表达。体内研究表明，对肝和肾移植均有效。

十、药物商品名：本品主要成份为一种合成的鳗鱼降钙素衍生物。用于骨质疏松症及骨质疏松引起的疼痛。

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

声明：本刊所摘录文章，供内部学习参考之用，均注明作者及出处，如涉及版权请电联。



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》

2020 年 第 3 期

主 编：贾桂胜

审 校：李 静

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