



# 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



2021年 第1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 -
CYP2D6、CYP3A5 的基因多态性与心血管药物代谢的临床研究进展.....	- 1 -
他汀类药物代谢相关基因检测指导个体化用药.....	- 4 -
在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的价值.....	- 4 -
某院冠心病患者氯吡格雷药物代谢基因 CYP2C19 的多态性分布研究.....	- 8 -
不良反应.....	- 12 -
2020 年第四季度不良反应总结.....	- 12 -
他汀类药物代谢相关基因多态性与其不良反应发生的相关性.....	- 13 -
药物警戒.....	- 18 -
EMA 总结 2019 年发布的药品安全重要新建议.....	- 18 -
美国加强警告精神分裂症药物氯氮平引起的未经治疗的便秘可能导致严重的肠道问题.....	- 19 -
FDA 警告减肥药氯卡色林可能增加患癌风险.....	- 20 -
英国警示在怀孕的前 12 周使用昂丹司琼会增加胎儿的少量唇腭裂风险.....	- 21 -
英国警示多潘立酮治疗恶心和呕吐不再用于 12 岁以下儿童.....	- 22 -
药事管理.....	- 24 -
国家药监局关于修订康复新液说明书的公告（2021 年第 18 号）.....	- 24 -
附件：康复新液说明书修订要求.....	- 24 -
学习园地.....	- 25 -
药物遗传多态性导致疗效差异.....	- 25 -
休闲益智.....	- 28 -
药名填空.....	- 28 -
杂志征文.....	- 31 -



## 药 学 文 摘

### CYP2D6、CYP3A5 的基因多态性与心血管药物代谢的临床研究进展

胡焱焱, 王 爽, 杨 军, 董天崑

**【摘 要】**在细胞色素氧化酶(CYP)系大家族中,细胞色素氧化酶 P4502D6(CYP2D6)、细胞色素氧化酶 P4503A5(CYP3A5)是其重要的氧化酶,大多数治疗心血管疾病药物经该两种酶代谢。研究 CYP2D6、CYP3A5 基因多态性与药物代谢个体差异的相关性,根据个体差异实行个体化精准治疗,从而避免医疗资源浪费。本文将对 CYP2D6、CYP3A5 的基因多态性对心血管药物的代谢的相关研究进行阐述。

基因多态性随着我国居民生活方式、环境以及饮食方式的改变,精神压力的增加,其中心血管疾病的患病率显著的增加。我国治疗心血管疾病药物大量、广泛地应用于临床,也引起了一系列的治疗矛盾和不良后果。肖杰华应用回顾性分析的方法对 206 个在心血管科住院治疗的患者实行用药行为及用药治疗效果、药物的毒副作用进行分析和调查,得出现阶段我国治疗心血管疾病临床用药普遍存在不规范,药物不良反应较多、盲目性大、精准性差,所以现代医学提倡个体化精准治疗及基因导向治疗。肝药酶 CYP,即细胞色素 P450 氧化酶(CYP450)为众多学者研究的热点之一,人类 CYP450 可以分为 CYP1~4 四大家族,其中参与药物代谢的 CYP 酶主要有 CYP3A4、CYP3A5、CYP2D6、CYP2C9、CYP2C19 等。而治疗心血管药物大多经以上酶代谢,在制定用药方案时首先要关注 CYP450 酶与药物之间的直接作用,其次要关注个体基因多态性对药物吸收、代谢、排泄的影响,另外要注意合并用药中药物之间的相互作用,以及对 CYP450 酶活性的影响,引起的药效增加或降低。因此通过对个体 CYP450 基因型的鉴定,以基因型、表型来指导制定心血管疾病患者个体化用药方案,将会成为临床合理用药中重要的环节。较多的心血管疾病药物都经 CYP2D6、CYP3A5 基因代谢,CYP2D6、CYP3A5 基因由于单核苷酸多态性、基因删除或重复而表现出多态性,并且这种遗传多态性有民族和地域的差异,影响了药物的代谢动力学、药效学、和临床使用安全性。研究 CYP2D6 CYP3A5 基因对心血管药物的代谢具有重要意义。

## 1 CYP3A5 的基因多态性

CYP3A 家族是众多基因中重要的代谢酶之一，其活性受到遗传因素、营养程度及周围环境因素的影响，再加上广泛的药物相互作用，底物代谢在不同的个体中存在明显差异。CYP3A5 为 CYP3A 家族中重要的一个亚型，舒向荣[2]、谢栋在 CYP3A5 基因多态性中指出 CYP3A5 分布于人类第 7 号染色体上是 CYP3A 家族众多酶中活性最高的酶，其等位基因更是高达 25 余种。CYP3A5 基因在不同的种族之间分布率不同，舒向荣得出 CYP3A5 基因在中国人的突变率高达 71%-76%，白种人 CYP3A5\*1 发生突变率较低为 4.6%，在黑色人种中 CYP3A5\*6 的突变率为 22.0%，而 CYP3A5\*7 发生率也较少约为 10.0%。在不同的地域 CYP3A5 基因突变率也不同，高加索人、亚洲人、非洲人中分别约为 90%、75%、20%。所以研究 CYP3A5 基因的特征有很重要的意义。而在我国 CYP3A5 不同的基因亚型分布频率也不同，CYP3A5\*3 分布频率最高，Hu 等研究发现在中国汉族 CYP3A5\*3 基因发生频率为 77%，而 CYP3A5\*2、CYP3A5\*4、CYP3A5\*5、CYP3A5\*6 等多个等位基因在中国民族人群中发生频率均较 CYP3A5\*3 低。

### 1.1 CYP3A5 与辛伐他汀的关系

细胞色素氧化酶 P450A5(CYP3A5)为临床中重要的药物代谢酶，大多数的药物都经 CYP3A5 代谢，如心血管药物中一些钙离子通道阻滞剂及降血脂药等药物。辛伐他汀在降低血脂，防治心血管疾病中起到重要的作用，而辛伐他汀主要是经 CYP3A5 代谢，汪宝军选取 115 名高脂血症患者，对其进行基因检测及患者血清中辛伐他汀血药浓度的检测，并得出血药浓度在 CYP3A5\*1/\*1、CYP3A5\*1/\*3、CYP3A5\*3/\*3 三组基因型中的血药浓度不同，CYP3A5\*3/\*3 基因型患者血药浓度最高而 CYP3A5\*1/\*3 次之，最低的是 CYP3A5\*1/\*1。

### 1.2 CYP3A5 与地尔硫卓的关系

现今，国内关于 CYP3A5 基因多态性与地尔硫卓的相关研究甚少，地尔硫卓兼有治疗高血压、快速心律失常等多重临床疗效。北欧地尔硫卓研究调查结果显示，高血压患者在应用地尔硫卓治疗时发现患者脑血管意外的发生率和死亡率明显降低。有学者在研究在肾脏移植术后患者的 CYP3A5\*3 基因多态性地尔硫卓浓度与剂量之比的研究中，得出 CYP3A5\*1\*1 地尔硫卓浓度与剂量之比最小，其次为 CYP3A5\*1\*3，最高的为 CYP3A5\*3\*3，分别为  $0.21 \pm 0.13(\text{ng/mL})(\text{mg/d})^{-1}$ 、 $0.32 \pm 0.2(\text{ng/mL})(\text{mg/d})^{-1}$ 、 $0.38 \pm 0.24(\text{ng/mL})(\text{mg/d})^{-1}$  并得出 CYP3A5 基因多态性与地尔硫卓浓度/剂量有显著的关系。唐青等学者研究了在人体内和体外

CYP3A5 基因多态性对地尔硫卓代谢的影响, 得出地尔硫卓在体内代谢速率为 CYP3A5\*1/\*1 最快, 其次为 CYP3A5\*4、CYP3A5\*3, 最慢的为 CYP3A5\*6, 由此可说明不同基因型代谢地尔硫卓速率不同, 临床用药需个体化用药, 精准化医疗。

### 1.3 CYP3A5 与硝苯地平的关系

硝苯地平是现阶段临床应用较广的降压药物, 因价格便宜、降压效果良好, 宜被患者接受。而硝苯地平也是经 CYP3A5 基因代谢。王晓飞等学者研究 CYP3A5 不同的基因亚型 (CYP3A5\*1/\*1、CYP3A5\*1/\*3 和 CYP3A5\*3/\*3) 与硝苯地平血药浓度之间的关系, 分析出个体差异性, 并根据个体差异性精准治疗, 个体化用药, 达到用药副作用最小, 临床疗效最优化。研究显示, 45 例受试者口服硝苯地平后不同的 CYP3A5 的基因亚型显示出来的基因型曲线面积不同。

### 1.4 CYP3A5 与氨氯地平的关系

氨氯地平主要经 CYP3A5 基因代谢的药物, 袁洪, 通过对 70 例肾移植术后高血压患者进行研究分析 CYP3A5\*3 基因多态性可影响氨氯地平的降压疗效, 在降压总有效率比较中 CYP3A5 三种基因型中 GG(CYP3A5\*3\*3) 基因型组降压总有效率显著高于 AA(CYP3A5\*1\*1) 型组和 AG(CYP3A5\*1\*3) 型组 ( $P < 0.05$ )。张荣秀在对新疆的哈萨克族和维吾尔族分别收集 98 例高血压患者进行调查, 给予采取外周血进行基因检测, 发现新疆哈萨克族原发性高血压患者对氨氯地平敏感性较高, 降压效果比新疆维吾尔族明显, 并根据不同的基因型进行预期降压疗效的判定, 分为代谢功能正常、代谢功能略低和代谢功能较低, 给予不同剂量的药物治疗, 实现了个体化精准治疗, 大大节约了医疗资源。

## 2 CYP2D6 基因多态性

人体中 CYP2D6 基因位于 22q13.1 上, 相对分子质量为  $5.1 \times 10^4$ , 该酶基因有很大的种族和地域的差异, 东方人最常见的基因突变型为 CYP2D6\*10。CYP2D6 主要参与代谢的药物谱较为广泛, 其参与代谢的药物占总 CYP 代谢药物的 30%。查阅多种资料显示携带 CYP2D6\*10 基因代谢药物可分为 4 种类型: 超强代谢者 (UM)、强代谢者 (EM)、中强代谢者 (IM) 和弱代谢者 (PM), 所以相同的药物在不同的患者中表现的临床症状不同, 体现药物的毒副作用程度也有很大区别故临床需要个体化用药, 精准性治疗。

## 2.1 CYP2D6 与美托洛尔的关系

在治疗心血管疾病药物中一大部分药物都经 CYP2D6 基因代谢，其中  $\beta$  受体阻滞剂药物是常用的降压药和抗心律失常药，其中美托洛尔的代谢受 CYP2D6 的控制。CYP2D6 基因决定药物代谢动力学，即 CYP2D6 基因的多态性影响药物在患者体中的血药浓度，其中 CYP2D6 的等位基因 CYP2D6\*10 型基因对美托洛尔药代动力学的影响表现出剂量相关性。李芹检测美托洛尔在血和尿中的代谢产物  $\alpha$ -羟基美托洛尔的浓度进一步得出 CYP2D6\*10 纯合子与杂合子变异不同，呈现剂量相关性。贾晋生等学者征集了 40 个健康志愿者分为利用基因芯片检测的方法对其进行分组，分别口服相同剂量的美托洛尔检测不同时间段的美托洛尔及其代谢产物的血药浓度及尿液浓度得出在中国北方人群中 CYP2D6\*10 的变异对美托洛尔在人体内的药物动力学过程有显著影响。

## 2.2 CYP2D6 与普罗帕酮的关系

普罗帕酮也是经 CYP2D6 基因代谢的重要药物之一，普罗帕酮在临床上被广泛应用于治疗心律失常等心脏疾病。普罗帕酮分子含有手性中心，经口服后在肝脏中代谢，代谢的产物为具有活性的 5-羟基普罗帕酮，CYP2D6 等位基因代谢普罗帕酮也存在相应的差距，CYP2D6\*10/\*10 和 CYP2D6\*1/\*1 携带者口服相同剂量的普罗帕酮所表现出的临床疗效不同，患者血中血药浓度也不同，携带 CYP2D6\*10/\*10 的患者表现出的血药浓度较高，治疗心律失常的临床疗效更加明显。

综上所述，在对患者的治疗过程中药物的选择尤其重要，要注重药物的治疗效果和减少不良反应，其中个体化基因导向治疗是根据检测到的基因多态性给予患者最适合的药物种类以及剂量，让患者在有效的时间内达到最安全、最准确、最佳的治疗效果，是当今较理想的治疗方法。

## 他汀类药物代谢相关基因检测指导个体化用药

### 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的价值

王 姬

——摘自《药物经济学杂志》2020 年第 4 期

**【摘要】**目的 探讨他汀类药物代谢相关基因检测对冠状动脉粥样硬化性心脏病（CHD）患者个体化用药的指导作用。方法 选取2017年1-12月东莞台心医院收治的300例CHD患者作为研究对象，所有患者均应用阿托伐他汀治疗。检测患者治疗前后总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C），同时对患者他汀类药物代谢相关基因进行检测，观察不同基因型CHD患者应用他汀类药物治疗前后血脂水平。结果 患者基因分型与基因频率分布一致，均为（2677G>T）G等位频率>T等位、（3435C>T）C等位频率>T等位；患者治疗后TC、TG、LDL-C水平明显低于治疗前，HDL-C水平明显高于治疗前，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；所有基因型患者应用他汀类药物治疗后TC、TG、LDL-C水平明显低于治疗前，HDL-C水平明显高于治疗前，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）。结论 他汀类药物代谢相关基因检测在指导CHD患者个体化用药中应用价值较高，在指导他汀类药物降脂治疗中有重要作用。

冠状动脉粥样硬化性心脏病（CHD）为动脉粥样硬化所致管腔狭窄及阻塞，进而引发心肌缺血、缺氧坏死的心脏病，随着人们生活习惯及饮食结构变化，近年来发病逐年上升，且逐渐呈年轻化[1]。血浆内胆固醇水平与动脉粥样硬化发生发展有密切相关，他汀类药物可降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、总胆固醇（TC）水平，其降脂疗效已被临床所证实，应用逐渐广泛。近年来临床提出精准医疗理念，他汀类药物基因组学在血脂异常管理中应用逐渐受到关注。目前，关于他汀类药物基因组学表达情况、药物疗效等报道较为少见，本研究对他汀类药物代谢相关基因的单核苷酸多态性（SNP）位点进行研究，旨在探讨他汀类药物代谢相关基因检测在CHD患者个体化用药中的指导作用。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2017年1-12月东莞台心医院收治的300例CHD患者作为研究对象，其中男172例，女128例，年龄47~71岁，平均（58.63±2.46）岁。纳入标准：1）符合WHO制定的CHD诊断标准；2）临床资料完善；3）签署了知情同意书。排除标准：1）既往存在脑梗死病史；2）恶性肿瘤；3）合并严重肝肾功能异常；4）精神疾病；5）对他汀类药物过敏。

### 1.2 方法

治疗方法：所有患者均应用阿托伐他汀（辉瑞制药有限公司，国药准字 H20051408）治疗，20 mg/d，持续治疗 1 个月。血脂检测：采集所有受检者空腹静脉血 5 ml，于 2 h 内 3 000 r/min 离心 10 min，分离血清待测。应用酶比色法对 TC、三酰甘油（TG）、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）进行检测。

他汀类药物基因检测：采集患者空腹静脉血 2 ml，放入乙二胺四乙酸抗凝管内，将血液标本应用 NH<sub>4</sub>Cl 预处理，并收集白细胞。使用仪器为 TL988A 荧光检测仪，应用荧光染色原位杂交测序法实现 ABCB1（2677G>T）、ABCB1（3435C>T）分型，相应检测基因片段为 G/T、C/T。基本原理：将已知荧光素标记的单链核酸作为探针，依据碱基互补配对的原则，和待检材料内未知的单链核酸特异性结合，形成可以被检测的杂交双链核酸。进行 50 个升降温循环，升温时打开 DNA 双链，降温时使探针与标本 DNA 进行结合，行原位杂交匹配直至发出荧光。因 DNA 分子在染色体上为纵轴线性排列，故探针可与染色体直接进行杂交，进而使特定基因于染色体上定位。

### 1.3 观察指标

观察患者基因型与等位基因频率，比较患者应用他汀类药物治疗前后 TC、TG、LDL-C、HDL-C，观察不同基因型 CHD 患者应用他汀类药物治疗前后各项血脂指标变化。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析，计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，组间比较采用 t 检验， $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 基因型及等位基因频率

ABCB1（2677G>T）GG、GT、TT 基因型分别为 108 例、125 例、67 例，ABCB1（3435C>T）CC、CT、TT 基因型分别 101 例、131 例、68 例，患者基因分型与基因频率分布一致，均为（2677G>T）G 等位频率>T 等位、（3435C>T）C 等位频率>T 等位。见表 1。

表1 患者等位基因频率分析

基因分型	等位基因频率	
	G	T
ABCB1(2677G>T)	0.554	0.443
ABCB1(3435C>T)	0.557	0.443

## 2.2 应用他汀类药物治疗前后血脂比较

患者治疗后 TC、TG、LDL-C 水平明显低于治疗前，HDL-C 水平明显高于治疗前，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 2。

表2 患者应用他汀类药物治疗前后血脂比较(mmol/L,  $\bar{x}\pm s$ )

时间	TC	TG	LDL-C	HDL-C
应用前	4.88±1.63	2.58±1.34	3.24±1.03	0.91±0.51
应用后	3.54±0.98	1.12±0.74	1.78±0.75	1.24±0.71
t 值	12.203	16.520	19.847	6.538
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

## 2.3 不同基因型患者应用他汀类药物治疗前后血脂指标变化

所有基因型患者应用他汀类药物治疗后 TC、TG、LDL-C 水平明显低于治疗前，HDL-C 水平明显高于治疗前，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见表 3。

表3 不同基因型患者应用他汀类药物治疗前后血脂指标变化(mmol/L,  $\bar{x}\pm s$ )

项目	TG	TG	LDL-C	HDL-C
ABCB1(2677G>T)				
GG				
治疗前	4.8±1.4	2.5±0.8	2.1±0.8	0.9±0.4
治疗后	3.4±0.9 <sup>a</sup>	1.1±0.3 <sup>a</sup>	1.3±0.4 <sup>a</sup>	1.3±0.6 <sup>a</sup>
GT				
治疗前	4.9±1.3	2.6±0.9	2.4±0.9	0.8±0.4
治疗后	3.2±0.8 <sup>a</sup>	1.0±0.4 <sup>a</sup>	1.2±0.3 <sup>a</sup>	1.4±0.7 <sup>a</sup>
TT				
治疗前	4.7±1.5	2.7±0.7	2.3±0.7	0.9±0.2
治疗后	3.3±0.7 <sup>a</sup>	1.2±0.2 <sup>a</sup>	1.1±0.2 <sup>a</sup>	1.2±0.5 <sup>a</sup>
ABCB1(3435C>T)				
CC				
治疗前	5.1±1.6	2.4±0.7	2.9±0.9	0.8±0.2
治疗后	3.5±1.0 <sup>a</sup>	0.9±0.2 <sup>a</sup>	1.5±0.5 <sup>a</sup>	1.3±0.5 <sup>a</sup>
CT				
治疗前	4.5±1.1	2.1±0.4	2.0±0.3	0.8±0.2
治疗后	3.1±0.8 <sup>a</sup>	0.8±0.1 <sup>a</sup>	1.1±0.1 <sup>a</sup>	1.2±0.4 <sup>a</sup>
TT				
治疗前	4.4±1.2	2.5±0.8	2.1±0.8	0.9±0.4
治疗后	2.9±0.8 <sup>a</sup>	1.1±0.3 <sup>a</sup>	1.3±0.4 <sup>a</sup>	1.3±0.6 <sup>a</sup>

注：与治疗前比较，<sup>a</sup> $P<0.05$

### 3 讨论

CHD 在临床较为常见，血脂异常为其危险因素，可对人体健康造成严重影响，血脂水平管理为临床防治 CHD 的重要工作。有研究表明，LDL-C 升高及 HDL-C 降低可有效降低 CHD 发病率及病死率，选择合理的药物积极调节血脂水平对防治 CHD 具有重要意义。他汀类药物为临床首选降脂药物，可快速降低 TC 及 LDL-C 水平，还可降低 TG 水平，促使 HDL-C 水平上升，为一种较为全面的降脂药物。但他汀类药物疗效存在个体差异，且可引发一系列不良反应，排除年龄、其他药物等影响因素，导致个体反应差异的重要因素为遗传，主要表现为参与药物代谢的酶、受体及其他药物靶蛋白遗传多态性。上述因素与他汀类药物疗效、毒性差异存在密切关系，可一定程度影响他汀类药物的临床效果。

因他汀类药物疗效存在一定个体差异，因此用药前对患者进行药物基因组学检测十分重要，一方面可有效判断药物使用风险及药效，另一方面还可减少药物个体化差异所致的不良反应，为患者个体化用药提供有力指导，尽可能使用药合理化，最大程度减少药物所致不良反应[7]。本研究中 CHD 患者应用他汀类药物治疗后，其 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平与治疗前比较差异有统计学意义，提示他汀类药物在 CHD 治疗中有较高价值，可一定程度调节血脂水平，延缓病情发展。

ABCB1 基因又称多耐药基因，广泛表达于肝脏、小肠、血脑屏障等脏器的膜系统内，有研究表示其基因多态性与他汀类药物代谢及疗效有密切关系。ABCB1 基因多态性可改变 P-糖蛋白转运功能，(2677G>T) 中 G 到 T 突变，可使 P-糖蛋白 892 位氨基酸发生变化，从丝氨酸变为丙氨酸。童明宏等的研究表明，(2677G>T)、(3435C>T) 各种基因型患者治疗后 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平与治疗前比较差异有统计学意义，其中 (3435C>T) CT 基因型 TC、TG 水平变化与 CC、TT 基因型比较更为显著，与本研究结果基本一致。

综上所述，他汀类药物在 CHD 患者降脂治疗中应用价值较高，开展他汀类药物代谢相关基因检测利于向临床治疗 CHD 患者提供个体化用药指导，促使用药合理化，规避临床用药风险，对实现精准化治疗有重要价值。

### 某院冠心病患者氯吡格雷药物代谢基因 CYP2C19 的多态性分布研究

李董姣，陈丽媛，谷雷，李晶晶，刘亚林，孙宗立

——摘自《临床医学研究与实践》2020 年 6 月

**摘要:** 目的: 研究某院冠心病患者氯吡格雷药物代谢基因 CYP2C19 的多态性分布。方法: 选取我院收治的 425 例冠心病患者, 分析患者 CYP2C19 基因型的多态性分布。结果: 冠心病患者 CYP2C19 基因型的多态性分布主要为正常代谢 (42.59%) 和中等代谢 (40.24%), 基因型主要为 CYP2C19\*1/\*1 和\*1/\*2。不同性别、年龄冠心病患者氯吡格雷正常代谢、中等代谢和弱代谢分布比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。结论 CYP2C19 基因型的多态性分布在我院较广泛, 故我院医务人员应尽量检测冠心病患者的 CYP2C19 基因型, 以明确治疗方案, 减少 PCI 术后不良事件的发生风险。

氯吡格雷为冠心病患者经皮冠脉介入术 (PCI) 后的常用药物, 有 11%~14% 的患者存在氯吡格雷抵抗现象, 该现象的发生目前研究认为与 CYP2C19 基因型在人群的多态性分布具有一定的关系。在我国汉族中, CYP2C19\*2 和\*3 为 CYP2C19 的主要突变类型。研究发现, CYP2C19\*2 和\*3 表达后产生的代谢蛋白使氯吡格雷代谢产生障碍, 进而使氯吡格雷的抗血小板功能无法在机体中实现。因此, 本研究通过对我院 425 例冠心病患者进行 CYP2C19 基因型检测, 以期了解 CYP2C19 基因型在冠心病患者中的分布, 为临床氯吡格雷的应用提供相关参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月至 2018 年 12 月我院收治的 425 例冠心病患者, 男 228 例, 女 197 例; 年龄 45~81 岁, 平均年龄 ( $62.35 \pm 7.41$ ) 岁; 急性心肌梗死 109 例, 心绞痛 316 例; 支架安装数量 1 个 159 例, 2 个 123 例,  $\geq 3$  个 143 例; 合并高血压 210 例, 糖尿病 174 例, 高脂血症 281 例。本研究经医学伦理委员会批准, 患者对本研究均知情同意。纳入标准: 临床资料完整者; 患者之间不存在血缘关系; 符合 PCI 指征, 行 PCI 手术; 首次服用氯吡格雷。排除标准: 非汉族; 颅内出血等出血性疾病; 造影剂、氯吡格雷过敏; 溃疡病患者; 合并其他恶性疾病者; 不耐受 PCI 手术者; 肝肾功能不全者。

### 1.2 方法

于患者需第一次服用氯吡格雷之前, 采集患者的静脉血 2 mL, 抗凝处理后, 使用 DNA 提取试剂盒 (厂家: 上海百傲科技有限公司) 严格依据操作说明开展 DNA 的提取。随后进

行 DNA 纯化, 并使用不同引物进行 CYP2C19 基因的 PCR 扩增。扩增完成后, 将 PCR 产物在 CYP2C19 探针下使用杂交显色试剂盒 (厂家: 上海百傲科技有限公司) 进行杂交, 并显色。对芯片进行扫描, 并使用软件对所得图像进行分析, 得出 CYP2C19 基因分型结果。CYP2C19 基因型检测结果分为 6 种, 即正常代谢 CYP2C19\*1/\*1, 中等代谢 CYP2C19\*1/\*2、\*1/\*3, 弱代谢 CYP2C19\*2/\*2、\*3/\*3 和\*2/\*3。

### 1.3 观察指标

分析冠心病患者 CYP2C19 基因型的多态性分布; 分析不同性别、不同年龄冠心病患者氯吡格雷代谢类型分布。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计学软件处理数据, 计数、计量资料用 n/%、 $\bar{x} \pm s$  表示, 用  $\chi^2$ 、t 检验, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。根据 Hardy-Weinberg 平衡定律对 CYP2C19 各等位基因频率进行计算, 了解 CYP2C19 多态性分布数据的可靠性。

## 2 结果

### 2.1 冠心病患者 CYP2C19 基因型的多态性分布

本研究所选冠心病患者 CYP2C19 基因型频率经计算发现, 符合 Hardy-Weinberg 平衡定律, 表明本研究中研究对象群体基因的遗传处于平衡状态 ( $\chi^2 = 0.897$ ,  $P = 0.251$ )。冠心病患者 CYP2C19 基因型的多态性分布主要为正常代谢 (42.59%) 和中等代谢 (40.24%), CYP2C19 基因型主要为 CYP2C19\*1/\*1 和\*1/\*2, CYP2C19\*1 基因频率为 62.71%, CYP2C19\*2 的基因频率为 32.70%, CYP2C19\*3 的基因频率为 4.59%。见表 1。

表 1 冠心病患者 CYP2C19 基因型的多态性分布 (n=425, n/%)

代谢强度	CYP2C19 基因型	基因型占比	合计
正常代谢	*1/*1	181/42.59	42.59
中等代谢	*1/*2	156/36.71	40.24
	*1/*3	15/3.53	
弱代谢	*2/*2	50/11.76	17.18
	*3/*3	1/0.24	
	*2/*3	22/5.18	

## 2.2 不同性别冠心病患者氯吡格雷代谢类型分布

不同性别冠心病患者氯吡格雷代谢类型主要为正常代谢和中等代谢,弱代谢占比均较低。不同性别冠心病患者氯吡格雷正常代谢、中等代谢和弱代谢分布比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 不同性别冠心病患者氯吡格雷代谢类型分布(n/%)

性别	例数	正常代谢		中等代谢		弱代谢	
		*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*3/*3	*2/*3
男性	228	102/44.74	80/35.09	7/3.07	28/12.28	1/0.45	10/4.39
女性	197	79/40.10	76/38.58	8/4.06	22/11.17	0/0.00	12/6.09
$\chi^2/P$	—	1.062/0.588					

## 2.3 不同年龄冠心病患者氯吡格雷代谢类型分布

不同年龄段冠心病患者氯吡格雷代谢类型分布均主要为正常代谢和中等代谢,弱代谢占比均最低。不同年龄段冠心病患者氯吡格雷正常代谢、中等代谢和弱代谢分布比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表3。

表3 不同年龄冠心病患者氯吡格雷代谢类型分布(n/%)

年龄分段	例数	正常代谢		中等代谢		弱代谢	
		*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*3/*3	*2/*3
≤59岁	266	112/42.11	102/38.35	9/3.38	29/10.90	1/0.38	13/4.89
60~69岁	98	41/41.84	35/35.71	4/4.08	12/12.24	0/0.00	6/6.12
≥70岁	61	28/45.90	19/31.14	2/3.28	9/14.75	0/0.00	3/4.92
$\chi^2/P$	—	1.309/0.860					

## 3 讨论

CYP2C19 在人体中的分布具有多态性,目前已发现多个 CYP2C19 的突变基因型,包括 CYP2C19\*2、\*3、\*17 等,CYP2C19 突变基因型的表达可导致 CYP2C19 酶活性不足,甚至缺失,进而影响氯吡格雷代谢效果,其中 CYP2C19\*2 和\*3 为我国汉族人口中主要的 CYP2C19 基因突变类型[3]。本研究发现,我院冠心病患者 CYP2C19 基因型分布呈现多态性,突变基因型占比 57.41%,CYP2C19 的突变基因包括 CYP2C19\*2 和\*3,CYP2C19\*2 的基因频率高于 CYP2C19\*3,突变杂合子(CYP2C19\*1/\*2,CYP2C19\*1/\*3,CYP2C19\*2/\*3)占比 45.41%,明显高于突变纯合子(CYP2C19\*2/\*2,CYP2C19\*3/\*3)所占比例(12.00%)。郝正华[4]对山西冠心病患者 CYP2C19 分布进行了研究,CYP2C19\*2 和\*3 为主要的 CYP2C19 基因突变类型,其中突变基因型占比 59.26%,与本研究的差异可能与样本选择区域的不同等因素相关。

本研究发现，不同性别、不同年龄段患者氯吡格雷代谢类型比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），且不同性别、不同年龄段患者氯吡格雷代谢类型主要为正常代谢和中等代谢，提示 CYP2C19 基因型的多态性分布与性别、年龄无关，因此在临床治疗中，无需考虑性别、年龄对氯吡格雷药效的影响，这可能与本研究所选样本均来自同个地区的汉族人口等因素相关。调查显示，CYP2C19 的多态性分布与地区、民族等均相关[5]。携带 CYP2C19\*2、CYP2C19\*3 基因位点的冠心病患者在行 PCI 术后服用氯吡格雷治疗效果明显偏低，发生卒中、死亡的概率明显偏高，支架血栓发生的风险高于未携带者的 2 倍左右。因此，对于中等代谢的患者，应提高氯吡格雷服用剂量，对于弱代谢患者，氯吡格雷疗效不佳，可使用替格瑞洛等药物进行替代治疗。

综上所述，CYP2C19 基因型的多态性分布在我院较广泛，故我院医务人员应尽量检测冠心病患者的 CYP2C19 基因型，以明确治疗方案，减少 PCI 术后不良事件的发生风险。未来应扩大样本并进行多中心的研究，以得到更具代表性的数据，以为临床应用提供更多的参考价值。

## 不良反应

### 2020 年第四季度不良反应总结

2020 年第四季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 20 例，其中呼吸科 7 例；老年内科 6 例；药剂科 4 例；耳鼻喉科 1 例；骨科 1 例；急诊内科 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于以下几种：

#### 一、抗菌药类 14 例

药品名称	例数	ADR 表现
拜复乐（盐酸莫西沙星氯化钠注射液）	3	谵妄；幻视、心悸、皮疹； 皮肤红肿
可乐必妥（左氧氟沙星氯化钠注射液）	2	皮疹、瘙痒、皮肤红肿； 胸闷
斯沃（利奈唑胺葡萄糖注射液）	2	血小板减少
怡万之（注射用厄他培南）	2	语言障碍；认知障碍；攻

		击性反应、皮疹
新泰林（注射用五水头孢唑林钠）	1	乏力；恶心；头晕
安可欣（注射用头孢呋辛钠）	1	皮肤潮红
美士灵（注射用头孢米诺钠）	1	头晕
注射用头孢他啶	1	皮疹
希舒美（注射用阿奇霉素）	1	心悸

## 二、其他类 6 例

药品名称	例数	ADR 表现
注射用盐酸倍他司汀	1	恶心；呕吐；血压升高
银杏叶提取物注射液	1	心慌；皮疹
优利福（赛洛多辛胶囊）	1	皮炎
力保肪宁（中/长链脂肪乳注射液(C8~24)）	1	寒战；高热
思诺思（酒石酸唑吡坦片）	1	谵妄
思为普（洛芬待因缓释片）	1	头晕；恶心；呕吐；便秘

本季度上报的 20 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皮肤反应、胃肠道反应、精神异常等。其中，有 6 例是注射用盐酸倍他司汀、银杏叶提取物注射液、赛洛多辛胶囊、中/长链脂肪乳注射液(C8~24)、酒石酸唑吡坦片、洛芬待因缓释片引起的不良反应，提醒临床使用时注意。

我院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前段时间减少，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

2021 年 01 月 4 日

## 他汀类药物代谢相关基因多态性与其不良反应发生的相关性

高洋洋，樊萍，黄跃洲，杨梅梅，徐珽

——摘自《中国医院药学杂志》2018 年第 3 期

[摘要] 目的: 为他汀类药物的临床精准用药, 预防和减少不良反应 (ADR) 的发生提供参考。方法: 收集近年来国内外有关他汀类药物基因多态性与其 ADR 的参考文献, 对他汀类药物基因多态性与其 ADR 的相关性进行归纳和总结。结果: 药物代谢酶和转运体的相关基因多态性是影响他汀类药物 ADR 发生的重要因素。结论: 基因多态性研究可为预防他汀类药物的 ADR 提供参考依据, 临床可在服用他汀类药物前对患者进行基因型检测, 以降低 ADR 的发生率。

随着生活水平的不断提高, 心血管类疾病的发病率正呈现逐年上升的趋势, 现已成为全球十大死亡原因之一。他汀类药物属于羟基-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 通过降低低密度脂蛋白-C (LDL-C) 和三酰甘油 (TG) 治疗血脂障碍、高胆固醇血症等从而有效地预防和治疗冠心病、中风的发生, 是目前临床上用于预防和治疗心血管疾病的一线药物。常用的药物有阿托伐他汀、辛伐他汀、瑞舒伐他汀、洛伐他汀等。然而, 他汀类药物存在可诱发包括肌炎、良性肌痛及罕见的致死性横纹肌溶解症 (rhabdomyolysis, RD) 等他汀类药物相关肌病 (statins-associated myopathy, SAM) 和肝酶异常等不良反应, 同时与其他药物联合合用时还存在明显药物相互作用。导致他汀类药物发生不良反应的因素很多, 包括环境因素, 生理因素或饮食因素等, 其中最重要的因素是与他汀类药物的血药浓度相关。研究发现不同的他汀类药物所致不良反应的发生也具有显著的个体差异, 该差异可能是由药物转运蛋白基因或药物编码代谢酶的单核苷酸多态性 (SNPs), 或其他 DNA 序列突变导致的。

药物基因组学 (pharmacogenomics, PGx) 是以药效性和安全性为目标来研究基因多态性如何影响药物在治疗过程中遗传变异因素与药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR) 发生风险的相关性的一门学科, 通过基因多态性来研究药物反应的个体差异。近年来, 通过研究药物的基因多态性来预测药物不良反应已越来越受到学者的关注。目前已有研究报道了关于他汀类药物代谢相关的基因多态性, 但关于其基因多态性与他汀类药物 ADR 发生的相关性还不明确。通过检索近年来国内外有关他汀类药物代谢的相关基因多态性和其 ADR 等相关研究文献, 本文对他汀类药物代谢的相关基因多态性与其 ADR 的相关性进行归纳及总结, 为预防临床上其严重 ADR 的发生提供借鉴, 为他汀类药物的临床个体化治疗和精准用药提供依据。

## 1 CYP 基因多态性对他汀类药物的不良反应发生的影响

CYP 家族是 I 相代谢酶生物转化反应中最重要的组成部分，其基因多态性是引起药物反应和药动学差异的重要遗传学因素。CYP 家族有许多亚型，其中他汀类药物的代谢酶主要有 C2C9、3A4 和 2D6 参与。多项临床研究发现：他汀类药物与主要通过 CYP 酶途径代谢的药物或与 CYP 酶抑制剂合用，可使他汀类药物代谢减慢而提高其血药浓度，是导致 SAM 最主要的危险因素。如阿托伐他汀和辛伐他汀主要经 CYP3A4 代谢，经此酶系代谢的主要有：苯妥英钠、维拉帕米、胺碘酮、红霉素等药物和部分食物（如西柚汁等）。据统计，约 60% 的 SAM 病例与药物的相互作用有相关性，单药治疗引发 SAM 的发生率为 0.1%~0.5%，而联合用药引发 SAM 的发生率为 0.5%~2.5%，明显增加。Mulder 等研究结果显示 CYP2D6 基因的多态性与辛伐他汀的降脂作用和不良反应的发生有关。受试者服用辛伐他汀后，其中 5 例携带 2 个 CYP2D6 缺陷性等位基因的患者中有 4 例发生血栓性血小板减少性紫癜、皮疹等严重不良反应而停药，28 例携带 1 个 CYP2D6 缺陷性等位基因的患者中有 13 例由于发生腹泻、腹胀、头痛等不良反应而停药。表明 CYP2D6 的 SNP 对预测辛伐他汀的不良反应有一定作用。Lai 等研究发现由于基因变异引起 CYP2C8 功能缺失的中国受试者在使用西立伐他汀时，易引发横纹肌溶解等不良反应。Julia 等研究 CYP2C9 基因多态性对氟伐他汀药动学的影响，发现基因型为 CYP2C9 \*1 / \*1、\*1 / \*3、\*3 / \*3 的受试者（-）-3S，5R-氟伐他汀的 AUC 分别为 277、360、1126  $\mu\text{g}\cdot\text{L}$ ；（+）-3R，5S-氟伐他汀的 AUC 分别为 173、231、533  $\mu\text{g}\cdot\text{L}$ ；同时 \*3 / \*3 型基因型受试者的 C<sub>max</sub> 也显著增高，增加其不良反应发生的风险。表明 CYP2C9 \*3 / \*3 型患者在服用氟伐他汀时应减少剂量，降低不良反应发生的风险。

## 2 SLCO1B1 基因多态性对他汀类药物的不良反应发生的影响

除了 CYP450 外，干扰他汀类药物的转运蛋白也可能增加其不良反应发生的风险。OATP1B1 是一种主要存在于体内肝脏窦状隙基底侧膜的摄入型转运体。SLCO1B1 是 OATP1B1 的主要编码基因，其中它的两个常见突变位点 388A>G（亚洲人群突变率为 63%）和 521T>C（亚洲人群突变率为 16%），SLCO1B1 的突变可用于识别个体对药物的敏感性。Choi 等通过研究 38 名受试者，发现携带杂合子 SLCO1B1 \*15 等位基因的受试者的匹伐他汀的 AUC 和 C<sub>max</sub> 的比不携带此等位基因受试者分别高 1.74 和 2.21 倍，研究表明 SLCO1B1 基因多态性显著影响匹伐他汀的药动学。Link 等使用 3 万种标记物（附加精细定位）对 85 名已确诊或初期肌病患者与 90 名未发生不良反应的对照者通过每日服用辛伐他汀（80mg）后对其进行基因组相关检测。结果表明：位于第 12 号染色体上的基因 SLCO1B1 单核苷酸多态性的 521T

>C (rs4363657) 与 SAM 存在强关联性。该 SNP 与非同义的 Rs4149056 SNP 的改变, 造成编码的蛋白质几乎连锁不平衡。rs4363657 等位基因的风险比 (odds ratio, OR) 为 4.5 (95%CI:2.6~7.7); 与 TT 基因型比较, CC 基因型为 16.9 (95%CI: 4.7~61.1), 表明该突变与辛伐他汀导致的肌病有相关性。Voora 等研究也证实 60%的肌毒性与 521T>C 突变相关。该研究在 HPS (心脏保护研究) 中得以重复, 结果显示服用辛伐他汀剂量 40mg 后, \*5 SNP 中 C 等位基因 OR 为 4.7(95%CI: 3.5~6.4), 相关性最强。521T>C 的基因突变可降低 OATP1B1 转运体的转运活性, 使他汀类药物在体内转运吸收进入肝细胞的量减少, 导致体内血药浓度增加, 易引发 SAM 等不良反应的发生。

Shen 等研究结果发现使用他汀类药物会增加新发糖尿病风险。Donnelly 等对 4196 名 2 型糖尿病患者服用他汀类药物治疗进行研究, 携带 SLCO1B1 \*5 基因型的患者不可耐受 (指停止、换药或减少他汀类剂量等情况) 他汀药物的风险增加 2 倍。

### 3 ABCG2 基因多态性对他汀类药物的不良反应发生的影响

三磷酸腺苷结合盒转运子家族 (ABC 家族) 转运蛋白超家族是一大类跨膜蛋白, 其主要功能是利用 ATP 供能将其结合的底物包括药物和化学物质等主动泵出细胞外。ABC 超家族根据其分子结构的差异可分为 ABCA 到 ABCG 等子家族, 包括药物转运体 P-糖蛋白 (P-gp)、乳腺癌耐药蛋白 (breast cancer resistance protein, BCRP) 等转运体。ABCG2 又称乳腺癌耐药蛋白 (BCRP), 可转运多种物质, 对药物的毒副作用等起重要作用。ABCG2 有许多突变位点, 其中 421C>A 为重要功能意义的突变位点。体外实验研究发现 421C>A 的突变能够降低 BCRP 蛋白表达水平和转运功能, 导致其转运物质的血药浓度、AUC 升高。随后 Kesitalo 等的体内试验也论证了这一观点, AA 基因型患者口服阿伐他汀的 C<sub>max</sub> 和 AUC 比 CC 基因型分别高 69%和 72%; 口服瑞舒伐他汀后, AA 基因型患者的 C<sub>max</sub> 和 AUC 比 CC 基因型分别高 100%和 131%。说明 421C>A 的突变可影响他汀类药物的血药浓度, 是导致他汀类药物发生肌毒性的重要因素, 两者存在显著的相关性。

### 4 ABCA1 基因多态性对他汀类药物的不良反应发生的影响

ABCA1 基因 (多药耐药基因, MDR1) 属于 ABC 家族中的一员, 位于人类第 21 号染色体上, 主要编码 P-gp, 其基因突变可导致 P-gp 的表达异常或功能缺陷。已发现 MDR1 有 48 个 SNPs, 如 C3435T (rs1045642)、C1236T (rs1128503) 和 G2677T / A (rs2032582) 等。Rebecchi 等研究阿托伐他汀对 ABCB1 基因多态性与其疗效的影响, 136 例高胆固醇患者连续

4 周口服 10mg 阿托伐他汀后, 采用 PCR-RFLP 对 ABCB1 的 G3435T 和 G2677 / A 基因多态性进行分析, 同时检测其外周血单核细胞中 mRNA 的表达。研究发现口服阿托伐他汀后其 ABCB1 基因 mRNA 的表达减少 50%( $P<0.05$ ), 并且与 G2677T / A 多态性有相关性( $P=0.039$ )。结果表明 ABCB1 的 G2677T / A 基因多态性影响阿托伐他汀的疗效, 对其不良反应的产生也有相关性。Ferrari 等研究发现携带 ABCB1 的 1236C>T (rs1128503) SNP 的患者他汀类药物诱导的血清 CK 为 8.86 ( $P<0.001$ ) 和 OR 为 4.46 ( $P<0.05$ )。ABCA1 的基因多态性是值得考虑排查他汀类药物不良反应的方法。

#### 5 其他基因多态性对他汀类药物的不良反应发生的影响

除上述主要基因多态性外, 与他汀类药物的不良反应相关的基因多态性还有以下几种。有研究分析他汀增加患者新发糖尿病的风险与 HMGCR (3-羟基-3-甲基戊二酰-CoA 还原酶) 基因多态性有关。该研究通过分析 HMGCR 基因、rs17238484 (主要分析) 和 rs12916 (辅助分析) 等靶标, 发现 rs17238484-G 等位基因与导致 2 型糖尿病的发生风险较高有相关性 OR1.02 (95%CI 1.00~1.05), 与 rs12916-T 等位基因 OR1.06 (1.03~1.09), 表明他汀类药物对新引发 2 型糖尿病风险的机制可能与 HMGCR 基因多态性有相关性。Woo 等对载脂蛋白 E (ApoE) 多态性与他汀类药物引发脑出血的风险相关性进行研究。研究组由 558 名脑出血患者和 1444 名对照者组成, 重复组由 1020 名脑出血患者和 382 名对照者组成。研究结果显示携带 ApoE4 / E4 和 ApoE2 / E4 基因型的患者服用他汀类药物后导致脑叶出血的风险都较高。近年来, 关于心血管疾病的致病基因和他汀类药物的相关基因研究已不断增加, 细胞色素 P450 酶 (cytochrome P450, CYP450) 基因, MDR13435C>T, SLCO1B1388A>G 和 521T>C 成为研究热点, 有研究发现此类基因参与了他汀类药物体内的药动学或药效学过程, 或提高汀类药物的血药浓度, 或减慢清除过程, 从而增加其不良反应发生的频率, 个体差异也较大。他汀类的不良反应发生风险也与种族可能存在一定得相关性, 目前, 有关他汀类药物的安全性数据绝大多数来自于白种人群, 在日本及中国人后裔中研究发现, 较低剂量即可取得与白种人相似的调脂作用。本文对影响他汀类药物代谢酶和转运体的相关基因多态性与其不良反应发生的相关性进行综述, 为他汀类药物的合理使用及个体化药物治疗提供充分依据, 避免不良反应的发生, 减少治疗的风险。他汀类药物在体内的代谢、排泄等过程易受多种因素的影响, 且转运体和代谢酶并不单一, 因此单独应用基因组学不能完全预测他汀类药物不良反应发生, 但明确不同人群的基因多态性、基因表达的差异与不良反应发生的关系, 是今后实现个体化治疗的重要方向之一。由于目前样本量少、他汀类药物种类存在一定的差

异，未来研究需要大样本、多种族、多中心的前瞻性试验来收集数据提供证据支持。

## 药物警戒

药物警戒快讯第 2 期（总第 202 期）

发布日期 2020-04-16

### EMA 总结 2019 年发布的药品安全重要新建议

2020 年 1 月 9 日，欧洲药品监督管理局(EMA)网站发布了《2019 年人用药品简报》(Human medicines highlights 2019)。报告中提及：药品一旦获准上市，EMA 和欧盟各成员国即持续监测产品质量及其在上市后真实使用中的获益-风险平衡；这一举措旨在优化用药方式、实现患者获益最大化，并保护患者、使其免于发生可避免的不良反应；为此采取的一系列监管措施包括修改产品信息、暂停使用/销售、召回部分批次，直至产品撤市。

该份报告总结了 8 条 2019 年发布的药品安全重要新建议，分别如下：

1. 甲氨蝶呤：建议采取新措施，以避免甲氨蝶呤用于治疗类风湿性关节炎、银屑病、克罗恩病等炎性疾病时，发生严重且可能致命的剂量错误；
2. 含芬司匹利药品：评估确认含芬司匹利（fenspiride）镇咳药可引发心律异常，建议撤销其上市许可；
3. 阿仑单抗：由于出现罕见但严重、包括死亡的不良反应报告，建议限制多发性硬化症治疗药物阿仑单抗（alemtuzumab，商品名 Lemtrada）的使用；
4. 托法替布：评估认为托法替布（tofacitinib，商品名 Xeljanz）可增加具有高危因素患者的肺血栓和深静脉血栓发生风险，建议采取新的风险最小化措施；
5. 芬戈莫德：评估确认多发性硬化症治疗药物芬戈莫德（fingolimod，商品名 Gilenya）可伤害胎儿，建议限制其在孕妇中的使用，以及在具有生育能力、且未采取有效避孕措施的女性中的使用。
6. 暴露于光的静脉营养剂：警示医务人员，暴露在光线下的含氨基酸和/或脂质的静脉营养剂可能对早产新生儿造成严重不良反应。该产品（容器及给药装置）均应避光保存；

7. 阿哌沙班/达比加群酯/艾多沙班/利伐沙班: 诊断为抗磷脂综合征的既往有血栓病史的患者不应使用直接口服抗凝剂 (DOACs), 包括: 阿哌沙班 (apixaban, 商品名 Elikvis)、达比加群酯 (dabigatran etexilate, 商品名 Pradaxa)、艾多沙班 (edoxaban, 商品名 Lixiana、Roteas) 以及利伐沙班 (rivaroxaban, 商品名 Xarelto)。否则可导致血栓风险增加;

8. 利伐沙班: 建议近期接受了经导管主动脉瓣置换术的患者不要使用利伐沙班 (rivaroxaban, 商品名 Xarelto) 来预防血栓形成。

(欧洲药品监督管理局 EMA 网站)

## 美国加强警告精神分裂症药物氯氮平引起的未经治疗的便秘可能导致严重的肠道问题

2020年1月, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 发布消息称正在加强一项现有的警告, 即精神分裂症药物氯氮平引起的便秘可能罕见地发展为严重的肠道并发症。如果便秘没有得到及时的诊断和治疗, 可能会导致住院治疗甚至死亡。便秘是氯氮平常见和已知的副作用, 但严重和致命的事件陆续报道。

氯氮平影响大多数患者的肠道功能。它产生的影响范围从常见的便秘 (排便困难) 到严重但不常见的肠道问题 (包括肠道完全堵塞)。我们发现, 由于氯氮平的作用方式, 氯氮平比同类药物中其他精神分裂症药物的风险更大。当氯氮平与一种叫做抗胆碱能的药物 (它能减缓肠道内的运动) 和其他引起便秘的药物 (包括阿片类药物) 合用时, 服用高剂量的氯氮平会进一步增加患病风险。许多不同种类的药物都有这种抗胆碱能作用。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 要求在所有氯氮平产品的处方信息中增加关于这一风险的新警告和更新。

给患者及监护人的建议:

\* 患者可能感觉不到或意识不到便秘症状。然而, 如果排便频率低于正常, 特别是如果一周排便少于三次、大便硬或干或者排尿困难, 应该联系医务人员。如果有严重的肠道问题的症状, 如恶心、呕吐、腹胀或腹痛, 应该马上联系医务人员。

\* 为了防止便秘, 应该多吃水果、蔬菜和高纤维的谷物; 喝大量的水和其他液体并得到足够的锻炼。可能还需要吃泻药, 需要询问医务人员适合的泻药。不应该在没有和医务人员讨论之前就停止服用氯氮平, 因为停止治疗会导致精神分裂症症状复发或恶化。

给医务人员的建议：

\* 医务人员在给病人使用氯氮平之前应评估肠道功能，并避免将氯氮平与其他抗胆碱能药物合用，因为这可能导致胃肠动力低下。经常提醒患者便秘的重大风险和危及生命的肠道问题，并需要保持水分，以防止便秘。

\* 询问病人在整个治疗过程中排便的频率和质量。建议患者如排便困难或每周排便少于三次或无法排尿，应立即与医务人员联络。监测患者的症状，如恶心、腹胀或疼痛、呕吐等与胃肠动力低下有关的潜在并发症。当有便秘或肠梗阻史的患者开始使用氯氮平时，应考虑预防性通便治疗。

美国食品药品监督管理局 (FDA) 回顾了 2006 年至 2016 年期间收到的和医学文献中发现的病例，确定了 10 例报告描述了便秘进展为严重的肠道问题：导致住院、手术或死亡。这些疾病包括肠壁坏死 (坏死性结肠炎)、肠缺血 (肠缺血)、部分肠坏死 (肠坏死)、腹胀导致肠梗阻 (肠扭转)。

(美国食品药品监督管理局 FDA 网站)

## FDA 警告减肥药氯卡色林可能增加患癌风险

2020 年 1 月 14 日，美国食品药品监督管理局 (FDA) 警告公众，一项评估减肥药氯卡色林 (商品名 Belviq) 安全性的临床试验结果表明，服用该药品患癌症的风险可能增加。目前，癌症的病因尚不确定，因此不能断定氯卡色林增加了癌症风险。FDA 希望公众意识到这一潜在风险。FDA 将继续评估临床试验结果，在完成评估后发布最终结论和建议。

医务人员在决定是否给患者开药或者继续治疗时，需要考虑服用该药品的获益是否可能超过潜在风险。正在服用该药品的患者需要与医务人员沟通氯卡色林所引起的潜在癌症升高风险，以便对自身治疗做出最佳决定。

氯卡色林是 FDA 在 2012 年批准的处方药，通过与低热量饮食和增加运动相结合，帮助那些肥胖或超重并有与体重相关医学问题的成年患者减轻体重。该药物通过增强饱腹感的作用来减少食物的摄入。氯卡色林供有片剂 (Belviq) 和缓释片 (Belviq XR)。

在 FDA 批准氯卡色林时，他们要求制造商 (Eisai,nc.) 进行了一项随机、双盲、安慰剂对照临床试验，以评估与心脏相关疾病的风险。在对大约 12,000 名参与者进行了超过 5 年的试验研究发现，与服用安慰剂的患者相比，更多的服用氯卡色林的患者诊断出患有癌症。

目前，FDA 正在进一步研究和评估氯卡色林与癌症之间的可能联系。

(美国食品药品监督管理局 FDA 网站)

## 英国警示在怀孕的前 12 周使用昂丹司琼会增加胎儿的少量唇腭裂风险

英国药品和健康产品管理局 (MHRA) 1 月 27 日发布警示信息称，最新的流行病学研究表明，婴儿患唇腭裂的风险增加与在怀孕的前三个月暴露昂丹司琼有关。

昂丹司琼 (Zofran) 是 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂，被批准用于治疗恶心，以及由细胞毒性化疗和放疗引起的呕吐 (成人和年龄较大的儿童) 并用于术后恶心、呕吐的预防和治疗 (成人及 1 个月以上儿童)。

昂丹司琼动物实验研究并没有显示出对生殖毒性有直接或间接的影响，而且也有越来越多的文献证据表明昂丹司琼在妊娠期间使用并不会增加整体先天畸形的风险。但最近的流行病学研究报告显示，在怀孕早期使用昂丹司琼的妇女所生的婴儿中，发生面部畸形的风险略有增加。关键证据是一项对美国 180 万名孕妇的观察性研究，其中 88467 人 (4.9%) 在妊娠的前三个月暴露了昂丹司琼。该研究报告指出，昂丹司琼的使用与每 1 万名新生儿中增加 3 例唇裂有关 (每 1 万名新生儿中有 14 例，而未接触昂丹司琼的人群中每 1 万名新生儿中有 11 例)。

美国医疗保险数据库的一项回顾性队列研究包含 2000 年至 2013 年期间的 1816414 名孕妇，其中 88467 名 (4.9%) 在妊娠早期使用昂丹司琼。在怀孕的前 12 周暴露于昂丹司琼，与一个小的但有统计学意义的面部唇裂缺陷风险增加相关 (调整相对风险 [aRR] 1.24, 95% CI 1.03-1.48)。另一个美国医疗保险数据库的病例对照研究包含 2000 年至 2014 年之间的 864083 对母婴，发现暴露于昂丹司琼的婴儿比未暴露于任何止吐剂的婴儿患口腔裂畸形的风险更高，这是一个没有统计学意义的显著增加趋势 (调整后的优势比 [OR] 1.30, 95% CI 0.75 - 2.25)。这项研究还将妊娠早期使用昂丹司琼与心脏缺陷增加的风险联系起来 (调整后 OR 值为 1.43, 95% CI 1.28-1.61)。然而这一发现与其他研究结果相冲突，例如 Huybrechts 和同事在校正了预先定义的混杂因素 (aRR 0.99, 95% CI 0.93-1.06) 后没有发现心脏缺陷的显著相关性。

除了经批准的适应症外，昂丹司琼还用于孕妇妊娠剧吐的二线治疗，这是一种严重且可能危及生命的疾病。如果医生认为，通过对可用的证据进行判断如果母亲与婴儿在怀孕早期

有营养不良的风险,通常标准的治疗(例如抗敏安/吡哆醇, Xonvea)是不适合的,或不能够充分控制孕期严重的恶心和呕吐,并且有特殊的临床需要使用昂丹司琼,那么在充分告知患者不同治疗方案的潜在获益和风险后,应与患者协商作出决定。如果妊娠期严重恶心和呕吐考虑使用昂丹司琼治疗,开处方者应参考相关临床指导。

近年来的观察性研究在数据来源上存在一定的局限性,但研究结果认为,这些证据充分地表明在怀孕的头 3 个月使用昂丹司琼与婴儿患唇裂或腭裂的风险增加有关。这些数据最近在欧洲进行了审查,被认为是可靠的。对于获得许可的所有昂丹司琼药物,其安全性将由 MHRA 持续监测,新出现的相关信息将在可用时予以考虑。

(英国药品和健康产品管理局 MHRA 网站)

## 英国警示多潘立酮治疗恶心和呕吐不再用于 12 岁以下儿童

英国药品和健康产品管理局(MHRA)1月发布信息称,多潘立酮不再获准用于年龄小于12岁或体重不足35kg的儿童。一项针对12岁以下儿童急性胃肠炎的安慰剂对照研究的结果显示,与安慰剂相比,在缓解恶心和呕吐方面多潘立酮的疗效没有任何差异。

多潘立酮是一种具有止吐作用的多巴胺拮抗剂。在持续报告心脏副作用后,2014年欧洲对多潘立酮的安全性审查进行了新的评估。当时,支持儿科用药缓解恶心和呕吐症状的数据有限,欧盟要求进行研究提供更多数据以支持疗效。

一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照平行组的前瞻性研究,评估了多潘立酮治疗292例6个月至12岁(中位年龄7岁)的急性胃肠炎患儿的安全性和有效性。除口服补液治疗(ORT)外,患者还被随机分配接受0.25mg/kg多潘立酮口服混悬液(每天最多30mg多潘立酮)或安慰剂,每天3次,最多7天。该研究未显示多潘立酮混悬液联合ORT首次给药治疗后48小时内减少呕吐发作方面比安慰剂联合ORT更有效。该研究也未发现任何新的安全性问题。欧洲的一项审查对这一新证据进行了评估,结果表明,多潘立酮在该人群中的疗效不如之前认为的那样有效。因此,英国已更新了多潘立酮的产品信息,删除了12岁以下儿童的适应症。

在英国,多潘立酮除用于恶心和呕吐治疗以外,也用于儿童的促胃动力作用,超出了其授权的适应症。如果专科医生根据他们的专业判断和现有医疗证据,认为多潘立酮在12岁以下的儿童中用于任何情况都是合理的,则应充分告知患者或其家长/监护人不同选择的潜

在获益和风险。

2014 年欧洲安全性审查证实了与多潘立酮相关的严重心脏药物不良反应的风险，包括 QTc 间期延长、尖端扭转型室性心动过速、严重室性心律失常和心源性猝死。审查得出的结论认为，需要采取额外的风险最小化措施，以改善获益和风险之间的平衡，并降低严重心脏不良事件的风险。最近在包括英国在内的几个欧洲国家进行的监管研究显示，一部分医生仍不了解 2014 年引入的适应症和禁忌症的变化。因此，提醒所有医务人员应遵守含多潘立酮产品的安全使用注意事项。

给医务人员的建议：

适应症的改变

\* 目前，多潘立酮仅被授权用于缓解成人和 $\geq 12$ 岁且体重 $\geq 35$  kg 的青少年的恶心和呕吐症状

\* 对于需要缓解恶心和呕吐症状的 12 岁以下儿童，考虑使用多潘立酮替代治疗

禁忌症提醒

多潘立酮禁用于：

\* 中重度肝损伤患者

\* 已知心脏传导间期延长（特别是 QTc 延长）的患者

\* 基础心脏疾病如充血性心力衰竭的患者

\* 严重电解质紊乱的患者

\* 与延长 QT 间期的药物联用期间

\* 与强效 CYP3A4 抑制剂联合给药期间（无论其 QT 延长效果如何）

\* 对多潘立酮过敏者

\* 催乳素释放型垂体瘤患者

\* 刺激胃动力可能有害的患者（例如，胃肠道出血，机械性梗阻或穿孔的患者）

剂量和治疗持续时间的建议提示

\* 对于年龄 $\geq 12$ 岁且体重 $\geq 35$  kg 的成人和青少年，24 小时内推荐的最大剂量为 30 mg（给药间隔：10 mg 每日最多 3 次）

\* 应以最低有效剂量使用多潘立酮，给药时间尽可能短，最长治疗持续时间通常不应超过 1 周。

（英国药品和健康产品管理局 MHRA 网站）

## 药事管理

### 国家药监局关于修订康复新液说明书的公告（2021 年第 18 号）

发布时间：2021-01-29

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对康复新液说明书的【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、本品的上市许可持有人应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照相应说明书修订要求（见附件）修订说明书，于 2021 年 4 月 25 日前报省级药品监督管理部门备案。

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。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后 9 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师和患者合理用药。

三、临床医师应当仔细阅读本品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，应当严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内本品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

#### 附件：康复新液说明书修订要求

一、【不良反应】项应当增加：

监测数据显示，本品可见以下不良反应：

消化系统：恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻等。

用药部位：红肿、疼痛等。

皮肤：皮疹、瘙痒等。

其他：头晕、头痛、胸闷、心悸、潮红、呼吸困难、过敏反应等，有局部麻木、过敏性休克等个案报告。

二、【禁忌】项应当增加：

1.对本品及所含成分过敏者禁用。

2.哮喘患者禁用。

3.孕妇禁用。

三、【注意事项】项应当增加：

过敏体质者慎用。

## 学习园地

### 药物遗传多态性导致疗效差异

药物基因组学是指在药物遗传学的基础上发展起来的、以功能基因组学与分子药理学为基础的一门科学，它应用基因组学来对药物反应的个体差异进行研究，从分子水平证明和阐述药物疗效以及药物作用的靶位、作用模式和毒副作用。遗传多态性是药物基因组学的基础，药物的遗传多态性可表现为药物作用靶点的多态性、药物代谢酶的多态性、药物转运蛋白的多态性以及结合蛋白的多态性等。第二军医大学药学院院长姜远英教授在特邀报告中介绍了它们与药物反应之间的关系，并指出，这些多态性的存在可能导致治疗中的疗效和不良反应的差异。

#### 靶点多态性改变药效同时导致耐药

许多药物是与靶点进行相互作用而发挥效应的。姜教授说，药物的作用靶点包括受体、受体的信号转导系统、酶、离子通道等。由于许多编码这些蛋白的基因具有多态性，因而将改变药物的反应，即药物靶位的基因改变能够导致药效以及不良反应的改变。姜教授举例说，如研究最多的一个药物受体 $\beta$ 2-肾上腺素能受体，主要存在于支气管和血管平滑肌。该受体基因存在着多态性，主要表现为受体蛋白的第16位氨基酸残基的差异：Arg16位点纯合子(记

为 Arg16/Arg16)的个体,其相应受体蛋白的第 16 位氨基酸均为精氨酸; Gly16 位点纯合子(记为 Gly16/Gly16)的个体,相应的第 16 位氨基酸则均为甘氨酸; Arg16 位点杂合子(记为 Arg16/Gly16)的个体,其受体蛋白的相应氨基酸则有些是精氨酸,有些是甘氨酸。在受试人群中,三种情况分占不同的比例。它的突变体(16 位氨基酸由 Arg 突变成 Gly)是  $\beta$  2 支气管扩张平滑肌反应的主要决定因素,从而导致  $\beta$  2-肾上腺素受体的变化能改变其对  $\beta$  2-肾上腺素的反应。

靶点多态性除了能够影响药物的疗效,如药效的强弱、快慢、效价、效能等,同时还可影响机体对药物的脱敏,改变靶点的表达量,从而导致机体产生耐药性。

### 代谢酶多态性使药代消除或活化

药物在体内的代谢过程由各种酶来参与完全。催化 I 相药物代谢的酶主要是细胞色素 P450 酶系(CYP),具有显著意义遗传多态性的酶包括 CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19、CYP1A2、CYP2E 等;催化 II 相药物代谢的酶主要有硫嘌呤甲基转移酶(TPMT)、N-乙酰基转移酶(NAT)、谷胱甘肽 S-转移酶(GST)等。

在代谢药物最多的 CYP 中, CYP3A4 代谢 55%的常用药,如乙酰氨基酚、卡马西平、洛伐他汀、硝苯地平等。它有近 20 种变异体,其中 CYP3A4-V 变异体在某些化疗药中,可导致白血病发病率增高。CYP2D6 代谢药物的种类仅次于 CYP3A4,可代谢异喹胍、丙咪嗪、氯氮平、 $\beta$ -肾上腺素受体阻滞药等。但 Gly389 变异体和 Ser49 基因型在用  $\beta$ -肾上腺素受体阻滞药时更易致心力衰竭。代谢酶多态性影响药物的代谢消除或代谢活化,从而影响药物的疗效和不良反应。

### 转运蛋白多态性影响药物有效浓度

人体内有很多蛋白质负责输送药物出入细胞,称为药物转运蛋白。姜教授说,人类有 30 种 ABC 转运蛋白,分成 4 大亚家族,控制糖、氨基酸、神经递质、金属离子、药物等进出细胞。其中的一大类为 MRP(多药耐药相关蛋白),它们负责输送的药物主要包括抗癌药物和抗病毒的核苷类药物等。在不同个体中,这类蛋白的表达可有极大差异。如在肝癌病人的癌周组织中,属于 MRP 的一种 P 糖蛋白的表达水平,要比在正常肝组织中的表达为低。这类表达水平以及活力的差异,可以直接影响药物在细胞内的有效浓度。

因转运蛋白多态性可影响药物的吸收(肠道)、分布(血脑屏障)、消除(肝胆管),因而也能

够影响到药物的疗效和不良反应。

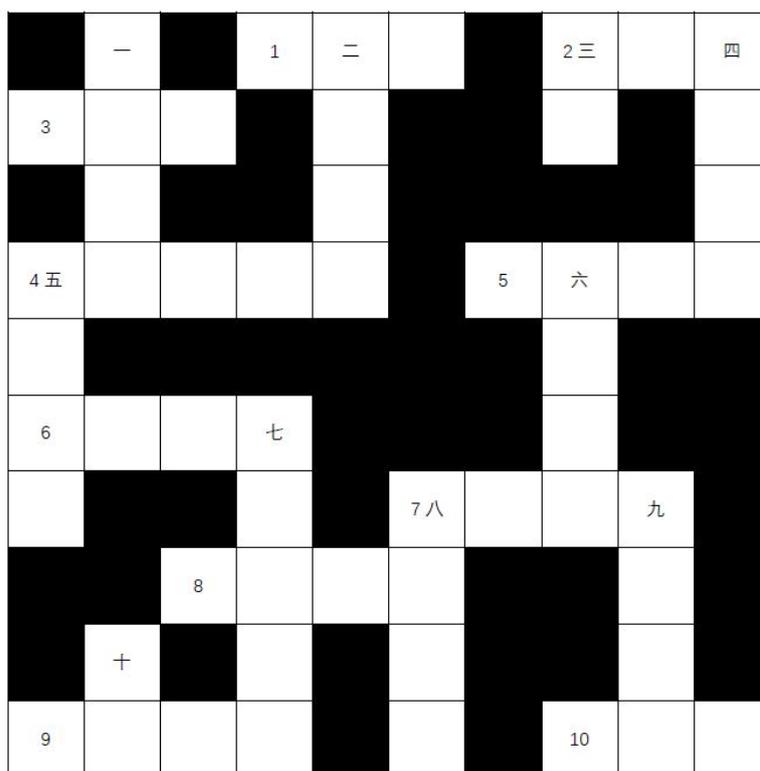
### 结合蛋白多态性决定药物转运与分布

药物与血浆蛋白的结合，是决定药物分布和作用的一个重要因素。这种结合主要通过离子键、氢键、疏水性结合及范德华力等。白蛋白、琢1酸性糖蛋白、血红蛋白、脂蛋白、球蛋白等都能与一些药物结合，进而影响药物的转运。白蛋白主要与酸性药物、中性药物结合；琢1酸性糖蛋白则主要与碱性药物结合。这两类蛋白质和量的改变，是导致血浆蛋白与药物结合能力个体差异的主要原因。在肾功能衰竭、肝硬化等疾病条件下，白蛋白水平会下降；而在由感染或风湿性疾病所致的炎症反应中，琢1酸性糖蛋白水平可增高。此外，姜教授还谈到，视黄醇结合蛋白、甲状腺结合蛋白、运皮质醇蛋白、铜蓝蛋白、运铁蛋白分别参与视黄醇、甲状腺素、皮质醇、铜、铁的转运。

结合蛋白多态性主要影响药物的转运和分布，从而影响疗效和不良反应。如白蛋白发生变异，能改变白蛋白与华法林、水杨酸、地西洋的结合常数，使亲和力下降，游离药物浓度明显增高。近年来，由于人类基因组计划的顺利实施，以及分子生物学技术和生物信息学的进展，药物基因组学的发展得到了强有力的推动。姜教授表示，随着药物遗传多态性研究的深入，相信必将给临床的个体化治疗带来新的收获。

## 休闲益智

### 药名填空



#### 横向：

1、药物商品名：本品是天然促性腺激素释放激素的一种合成类似物，长期使用本品抑制脑垂体促性腺激素的分泌，从而引起男性血清睾丸酮和女性血清雌二醇的下降，停药后这一作用可逆，初期用药时本品同其它 LHRH 激动剂一样，可暂时增加男性血清睾丸酮和女性血清雌二醇的浓度。临床用于前列腺癌、乳腺癌、子宫内膜异位症的治疗。

2、药物商品名：本品是一种抗惊厥药和特异性三叉神经痛镇痛药。本品的稳态血药浓度，即“治疗范围”，有很大的个体差异，大多数病人的治疗浓度范围约 4~12 μg/ml，相当于 17-50 μmol/L。

3、药物商品名：在体外实验条件下，本品是通过使冠状血管平滑肌的鸟苷酸环化酶活化导

致环鸟苷酸的产生量增加，从而引起冠状血管扩张，与其他亚硝酸盐作用结果相似。另外，冠脉血流增加和冠状血管痉挛抑制的作用机理可通过细胞膜的超级化研究而得以阐明。

4、药物通用名：本品是一种针对 PCSK9 的人单克隆 IgG2。它与 PCSK9 结合，抑制循环中的 PCSK9 与低密度脂蛋白受体(LDLR)的结合，从而阻止 PCSK9 介导的 LDLR 降解，使得 LDLR 可重新循环至肝细胞表面。通过抑制 PCSK9 与 LDLR 结合，导致能够清除血液中低密度脂蛋白的 LDLR 的数量增加，从而降低 LDL-C 水平。

5、药物通用名：抗肿瘤抗生素，本品为一细胞周期非特异性药物，其主要作用部位是细胞核。本品的作用机制与其能与 DNA 结合有关。细胞培养研究表明本品可迅速透入胞内，进入细胞核与 DNA 结合，从而抑制核酸的合成和有丝分裂。已证实它具有广谱的抗实验性肿瘤的作用，对拓扑异构酶也有抑制作用。

6、药物商品名：复方制剂，在体外具有抗真菌，抗滴虫，抗细菌的广谱活性。两种成分之间无任何负性相互作用，为在治疗混合性阴道感染（念珠菌，滴虫及细菌）无法或不能及时明确诊断病原体，防止出现霉菌二重感染以及其他药物治疗后的复发，均提供了更完全的作用。

7、药物通用名：本品属粘液溶解剂，对气管中分泌粘痰液的杯状细胞的过度形成有抑制作用，对高粘度的岩藻粘蛋白的产生有抑制作用，因而使痰液的粘滞性降低，易于咳出。本品还能增加浆液性气管分泌作用，对气管炎症有抑制作用。

8、药物通用名：本品可以竞争性地阻碍醌型化合物与晶状体水溶性蛋白的结合，从而防止晶状体蛋白的变性。临床用于初期老年性白内障。

9、药物通用名：本品是一种高选择性的 5HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂，对因放疗、化疗及手术引起的恶心和呕吐具有良好的预防和治疗作用。健康受试者单次空腹口服 1mg 后，血浆峰浓度值约为 3.63ng/ml，达峰时间约为 1.180 小时，血浆消除半衰期为 6.23 小时，癌症患者半衰期显著延长，为 9.8-11.6 小时。

10、药物通用名：本品为 B 族维生素，是丙酮酸脱氢酶系和-酮戊二酸脱氢酶系的辅酶。离体试验显示，其可以降低神经组织的脂质氧化，可抑制蛋白质糖基化作用，抑制醛糖还原酶。在体内，其具有抗氧化作用，参与谷胱甘肽及辅酶 Q10 等抗氧化剂再循环。

**纵向：**

一、药物通用名：本品是一种环戊三唑嘧啶(CPTP)类化合物。本品及其主要代谢产物能可逆性地与血小板 P2Y<sub>12</sub>ADP 受体相互作用，阻断信号传导和血小板活化。

二、药物通用名：本品是抗血管内皮因子即抗 VEGF 药物，可以抑制新生血管增生，用于治疗新生血管性年龄相关性黄斑变性（AMD）。

三、药物商品名：本品为胃黏膜保护类非处方药药品，成分为枸橼酸铋钾。

四、药物通用名：本品为多肽类抗生素，通过干扰细菌膜通透性与核糖体功能而导致细菌死亡，对铜绿假单胞菌、大肠杆菌、嗜血杆菌等有良好的抗菌作用。临床用于抗革兰氏阴性杆菌主要为绿脓杆菌引起的感染。包括泌尿系统感染、脑膜炎、肺部感染、败血症以及皮肤、软组织、眼、耳、关节感染等。对其它阴性菌如产气杆菌、大肠杆菌、肺炎杆菌、流感杆菌引起的感染也有较好的治疗效果。

五、药物通用名：本品通过抑制小肠对胆固醇吸收来减少血液中胆固醇水平。目前已表明其的分子靶点为甾醇载体 Niemann-Pick C1-like 1(NPC1L1)，这种载体与胆固醇和植物甾醇的肠内吸收有关。它附着在小肠绒毛上皮的刷状缘，抑制胆固醇的吸收，从而减少小肠中胆固醇向肝脏转运，使得肝脏胆固醇贮量降低从而增加血液中胆固醇的清除。

六、药物通用名：本品为烟酸的衍生物，能抑制脂肪组织的分解，减少游离脂肪酸自脂肪组织释放，从而降低甘油三酯(TG)在肝中的合成，并通过抑制极低密度脂蛋白(VLDL)和低密度脂蛋白(LDL)的合成，使血液中甘油三酯(TG)和总胆固醇(TC)的浓度下降。本品还可抑制肝脏脂肪酶的活性，减少高密度脂蛋白(HDL)的分解。

七、药物通用名：本品为亲和力较强的 5-HT<sub>3</sub> 受体选择性拮抗剂，对其它受体无亲和力或亲

和力较低。其表观分布容积为  $8.3 \pm 2.5 \text{L/kg}$ ，血浆蛋白结合率约为 62%。临床用于预防中重度致吐化疗引起的急性恶心、呕吐。

八、药物通用名：本品为抗高血压药，系血管紧张素转换酶抑制药。在体内转变成具有药理活性的物质，抑制血管紧张素转换酶，降低血管紧张素 II 和醛固酮的浓度，使外周血管扩张，血管阻力降低，而产生降压效应。本品可以在用药后 1 小时内发挥降压作用。给药后 2-6 小时降压作用达到峰值，降压作用可持续 24 小时。

九、药物通用名：本品可选择性阻断  $\alpha 1$  受体，其作用比盐酸哌唑嗪强 0.5~22 倍，比甲磺酸酚妥拉明强 45~140 倍。此外，本品对  $\alpha 1$  受体的亲和力比  $\alpha 2$  受体的强 5400~24000 倍。临床用于前列腺增生症引起的排尿障碍。

十、药物商品名：和其他苯二氮卓类药物一样，本品与其他中枢神经系统抑制剂如酒精、巴比妥类、抗精神病药、镇静催眠药、抗焦虑药、抗抑郁药、麻醉性镇痛药、镇静性抗组胺药、抗惊厥药和麻醉剂联合应用时可使中枢神经系统抑制剂的作用增强。与氯氮平合用可能产生显著的镇静、过量唾液分泌和运动失调作用。本品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。

## 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](mailto: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》  
2021 年 第 1 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