



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



2023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
北京市海淀医院药学部

目 录

药 学 文 摘	- 1 -
艰难梭菌感染——抗生素滥用引发的全球公共健康威胁.....	- 1 -
探讨多重耐药鲍曼不动杆菌临床分离株对替加环素敏感性降低的机制.....	- 5 -
不 良 反 应	- 10 -
2023 年第一季度不良反应总结	- 10 -
药 物 警 戒	- 12 -
药物警戒快讯（总第 238 期）	- 12 -
欧洲药品管理局（EMA）采取措施以降低含特利加压素药物治疗肝肾综合征时导致呼吸衰竭和脓毒症的风险.....	- 12 -
加拿大卫生部警示第三代芳香化酶抑制剂的肌腱疾病风险.....	- 14 -
加拿大卫生部发布含非那雄胺产品安全审查情况.....	- 16 -
药 事 管 理	- 19 -
国家药监局关于改革完善放射性药品审评审批管理体系的意见.....	- 19 -
交 流 探 索	- 21 -
复方氨基酸注射液解惑.....	- 21 -
学 习 园 地	- 25 -
抗菌药物的综合分类.....	- 25 -
休 闲 益 智	- 28 -
药名填空.....	- 28 -
杂 志 征 文	- 31 -

药学文摘

艰难梭菌感染——抗生素滥用引发的全球公共健康威胁

李星星 陶亮

——摘自《科学》2021 年第 3 期

抗生素是 20 世纪最伟大的发现之一，它一出现即带来了人类健康领域的一场革命。抗生素在对抗细菌感染时是如此高效和便利，以至于生活在抗生素时代的多数人对病菌威胁失去了警惕。然而，随着抗生素几十年如一日的大规模滥用，耐药菌感染问题不断显现。而艰难梭菌感染作为其中的典型代表，已悄然成为一个全球性的公共健康问题。

抗生素滥用和随之大量产生的抗生素耐药菌是当今全球公共健康、食品安全和经济发展的最大威胁之一，它深刻地影响着我们每一个人，无论性别、年龄和国籍。一份 2016 年进行的调查显示，全球每年有不少于 70 万名患者死于耐药菌感染。据估计，这个数字到 2050 年将上升到 1000 万人，这比所有类型的癌症死亡人数加起来（约每年 800 万）还要多。

美国疾病预防控制中心 2019 年最新发布的北美耐药菌威胁报告里列出了包括碳青霉烯抗性不动杆菌、耳念珠菌、艰难梭菌、碳青霉烯抗性肠杆菌、耐药淋病奈瑟氏菌在内的 5 种紧急威胁耐药菌，以及数十种严重威胁和忧虑威胁的其他耐药菌。其中，艰难梭菌近年来在全球各地造成了一系列爆发性感染，自 2013 年起被美国疾病预防控制中心列为最高级别威胁的耐药病菌，它也可以看作是当今耐药菌问题爆发的一个典型缩影。

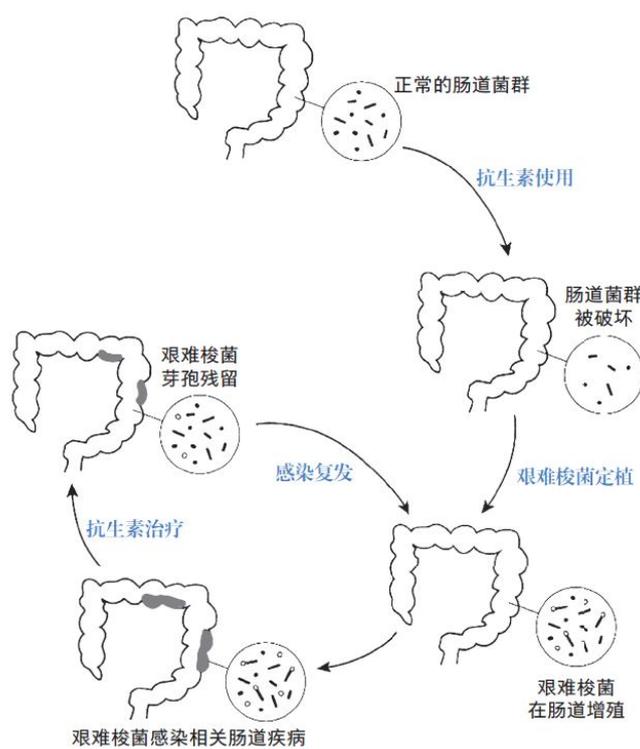
艰难梭菌（*Clostridioides difficile*）是一种专性厌氧的革兰氏阳性细菌，形状多为杆状、棒状、梭状，可产生芽孢。该菌最早于 1935 年由哈尔（I. Hall）和奥图尔（E. O'Toole）在健康婴儿的肠道中分离得到，因其在实验室条件下分离培养非常困难而得名“艰难”。

虽然研究者很早就发现艰难梭菌的培养物对实验动物有毒害作用，然而由于艰难梭菌最初分离自健康婴儿，且没有其他相关致病报道，于是艰难梭菌在发现后的数十年内一直被认为是正常肠道细菌之一，因而被人们所长期忽视。直到 20 世纪 70 年代，一系列研究指出艰难梭菌与伪膜性结肠炎的发生直接相关。自 20 世纪末，艰难梭菌感染相关疾病病例数量急剧增加，在医疗水平发达地区尤为严重，一般认为这与工业化国家抗生素滥用情况更为严重有关。至此，艰难梭菌从默默无闻逐渐走向人们关注的健康问题焦点。

艰难梭菌感染的致病机制

艰难梭菌对多种抗生素，包括氨基糖苷类抗生素、林可霉素、四环素、红霉素、克林霉素、青霉素、头孢菌素、喹诺酮类抗生素等广泛具备较高的耐药性。此外，艰难梭菌的芽孢能够抵御高温、干燥、消毒剂等各种极端条件，在自然环境中长期存活。

艰难梭菌偶见于健康人群肠道中，由于肠道正常菌群的存在，艰难梭菌通常难以定植，一般不会引发疾病。然而对于广谱抗生素、免疫抑制剂或化疗药物长期或大量使用的病人，人体正常肠道菌群遭到破坏后，容易发生艰难梭菌的侵入定植和大量繁殖，引发包括伪膜性肠炎、腹泻、肠穿孔、巨结肠、感染性休克等多种疾病症状，严重威胁生命。更重要的是，由于艰难梭菌的复合耐药特性和芽孢的存在，抗生素治疗艰难梭菌感染往往效果不佳，难以根除，许多患者在治疗结束后一段时期内会再度复发。



艰难梭菌感染肠道引起疾病

已知艰难梭菌可以产生 3 种外毒素：毒素 A、毒素 B 和二元毒素（*C. difficile* transferase, CDT），艰难梭菌利用这些毒素作为“武器”来破坏人体的肠道上皮层，引发坏死和炎症，使机体出现各种疾病症状。艰难梭菌的致病能力完全依赖于其表达的外毒素，尤其是毒素 B。

临床发现，分离到的致病菌株几乎都包含毒素 B，同时动物模型实验显示，对毒素基因进行缺失敲除后的艰难梭菌几近丧失致病的能力。因此，研究艰难梭菌毒素与宿主细胞的相互作用方式一直以来都是理解艰难梭菌发病过程的关键核心。近年来，研究者在艰难梭菌毒素作用的分子机制方面取得了一系列突破性的进展，初步阐明了部分毒素靶向宿主细胞的底物和受体。其中，笔者所在团队鉴定了艰难梭菌毒素 A 和毒素 B 重要的宿主细胞受体，并进一步建立了艰难梭菌毒素 B 的各种变异体序列的分类图谱[5]，这些研究对艰难梭菌感染临床的毒理学和病理学有着重要意义，并极大地有助于指导新的检测和治疗手段的开发。

艰难梭菌感染的流行病学研究

艰难梭菌常见于医院和社区的外源性感染和交叉感染，数据显示艰难梭菌感染导致了 20% 左右的抗生素相关性腹泻，以及 90%~100% 的假膜性肠炎。仅 2011 年，美国艰难梭菌感染患者约 50 万人，并造成 2.9 万人死亡，国家经济负担约 4.5 亿~30 亿美元。在欧洲，2018 年统计数据显示，20 个主要欧洲经济体国家的住院患者中艰难梭菌感染发病率高达每万人次 42.9 例，其中病死率约 3.9%。在我国，一份 2007—2008 年上海复旦大学附属华山医院的统计显示，该院住院病人艰难梭菌感染发病率约每万人次 17.1 例。最近一项包括 37 663 名患者的随机效应研究显示，亚洲总体艰难梭菌感染发病率与北美和欧洲相似，而与中东和南亚地区相比，东亚地区的艰难梭菌感染患病率最高。整体而言，艰难梭菌感染相关疾病已经成为一个全球性健康问题，发病态势严峻。

病原菌的基因分型对其诊断、溯源、治疗、传播途径发现和流行病学监控等具有重要的意义。对艰难梭菌分型的传统方法包括核糖体分型 (ribotyping, RT)、脉冲凝胶电泳法分型、限制性内切酶分析、多位点序列分型 (multilocus sequence typing, MLST)、基因组单核苷酸多态性分型等，其中 RT 和 MLST 具有较高的性价比和精确度，是目前最常用的两种分型方法。

地域间的流行菌株分布存在显著差异是艰难梭菌感染流行病学上的另一个特点。例如 2002 年在北美国家首先发现的高毒力艰难梭菌流行菌株，其核糖体分型为 RT027，多位点序列分型 ST01，可同时产毒素 A、毒素 B 和二元毒素。临床数据显示，属于该分型的流行菌株传播性强、易引起复发、预后较差。在此之后，RT027/ST01 型菌株逐渐蔓延至英国、欧洲大陆、澳大利亚、墨西哥、智利和韩国等地。目前 RT027/ST01 型艰难梭菌是北美和英国地区主要的流行菌株。亚洲地区也偶有 RT027/ST01 型菌株的报道，但是其聚集和爆发性与原产地差异较大，并非当地的流行株。而在中国地区，主要的艰难梭菌流行菌株为

RT017/ST37、RT046/ST35、RT012/ST5、RT078/ST11 等。

此外，艰难梭菌感染发病率可能还与包括饮食在内的各种生活习惯相关。2000 年后在北美等地区 RT027/ST01 型菌株的感染发病率普遍偏高，有研究显示可能和当地人大量使用海藻糖作为代糖有关。另外有研究提示高脂、高蛋白的饮食习惯或有可能影响艰难梭菌感染，而高碳水化合物饮食则或许会起到预防保护作用。

艰难梭菌感染的诊断和治疗

目前已经建立起艰难梭菌的临床诊断相对标准的流程。艰难梭菌检测的金标法是利用专用筛选培养基进行分离培养，艰难梭菌菌落形态扁平、粗糙、边缘不整齐，具有典型的刺激气味。接下来的细胞毒性试验，是进一步检测其是否为产毒菌株的金标手段。然而该方法的一大缺点是耗时过长，整个完整过程可能需要 2~4 天才能完成。相对而言，核酸扩增试验、酶联免疫法、实时链式聚合酶反应、环介导等温扩增法等方法简单快速，在灵敏度和特异性方面则各有优劣。由于实验室检测无法区分无症状携带和感染病症，疾病的诊断还需要结合临床表征，当患者满足以下两个条件时可认为是发生了感染性疾病而非无症状携带：一是出现中/重度腹泻、肠梗阻或中毒性巨结肠；二是粪便检测到产毒艰难梭菌菌体或其毒素，或者内镜下或组织病理检查显示为伪膜性肠炎。

治疗艰难梭菌感染的首要原则是隔离引起感染的危险因素。由于艰难梭菌可产生耐酒精的芽孢，日常清洁工作更应全面仔细，例如可使用肥皂替代消毒酒精进行手部清洁。因艰难梭菌感染患者多为长期住院及患有部分基础性疾病的人群，开展艰难梭菌感染治疗时应尽可能停止正在使用的广谱抗生素类药物，转而使用窄谱抗生素或者寻求其他替代药物。之后再根据患者感染的严重程度，采取分级治疗。

针对轻中度患者可采取药物治疗的方式，甲硝唑和万古霉素是目前临床推荐的治疗艰难梭菌感染的抗生素药物。患者有腹泻症状，但无其他肠炎类症状，可口服甲硝唑或经胃管给药治疗；对于内镜检查发现伪膜的患者，要配合万古霉素治疗。在接受药物治疗的过程中，患者应坚持按照标准疗程（10~14 天）积极配合；避免接受治疗时，使用可诱发艰难梭菌感染的抗菌类药物，若无法避免时，可通过延长抗艰难梭菌感染药物使用时间达到更好的治疗效果；尽可能避免止泻剂的使用，其可能导致肠阻塞等更加严重的副作用；住院期间进行接触隔离，妥善处理代谢污物。对于更加严重的病患，如发现肠梗阻、肠穿孔、中毒性巨结肠，则应该考虑外科手术切除的方式，如采取的是结肠次全切除保留直肠的患者，术后可配合药物进一步治疗。接受外科手术的患者，往往病情较为严重，预后也相对较差，且结肠切除的

病死率高达 25%~75%。

另外在临床上存在一部分病例，在完成疗程后仍反复出现复发，原因可能是患者体内细菌芽孢残留，或者因为仍处于艰难梭菌感染高风险环境中而引发二次感染。对于这类复发感染情况，抗生素治疗极难将其治愈。目前已有多种非抗生素依赖的艰难梭菌治疗手段处于不同的开发阶段，如中和毒素抗体、艰难梭菌疫苗、抗生素肠道酶解剂等。其中特别值得一提的是粪菌移植法（fecal microbiota transplantation, FMT），其展现出了令人期待的应用价值和前景。

FMT 旨在通过建立新的肠道菌群，实现新的菌群—宿主相互作用以达到治疗的目的。FMT 治疗过程中对粪菌供体有严格的要求，其用药史、病史、感染和常见病原体是体检时基本的筛查指标。对于受体，应根据患者情况和接受移植的途径做相应的准备，如经胃肠镜下的灌注，推荐移植前给予质子泵抑制剂以减少胃酸分泌，给予促胃动力药促进胃蠕动，缩短输注时间等。当自供体收集到符合标准的粪菌后，医疗操作人员应尽快对其进行稀释离心、过滤微滤等纯化操作，将新鲜粪菌制成可用于移植的菌液或粪菌胶囊。制备好的菌液应尽快移植至受体体内，或将菌体胶囊冷冻保藏备用。FMT 的移植路径通常包括上行的口服及鼻肠管给药和下行结肠镜给药。FMT 治疗难治性或反复性艰难梭菌感染有很好的效果，2013 年美国将 FMT 纳入研究型新药管理，2016 年美国食品药品监督管理局发布 FMT 治疗艰难梭菌感染纳入新药临床试验的新规，进一步规范约束 FMT 的使用，也从侧面印证了其在艰难梭菌感染治疗中的潜在价值。

艰难梭菌感染作为抗生素滥用带来的一个次生问题，已经严重威胁全球公共健康。以艰难梭菌为例的耐药菌大量出现，无时无刻不在警示我们，人类与病菌的斗争是永不停歇的。在当下时期，正确、规范、有节制地使用抗生素来延缓耐药菌的出现已经刻不容缓。同时，坚持进行有关病原菌生理和致病机制的基础研究，积极探索多种类的防治手段将是未来对抗病原菌感染的新思路。

探讨多重耐药鲍曼不动杆菌临床分离株对替加环素敏感性降低的机制

单思阳，汤新乐，马洁，王瑶，郭凡

——摘自《中国处方药》2023 年第 4 期

【摘要】目的 探讨多重耐药鲍曼不动杆菌临床分离株对替加环素敏感性降低的机制。方法

选取 2021 年 8 月～ 2022 年 7 月住院患者分离的 80 株多重耐药鲍曼不动杆菌，以浓度梯度法，分析敏感性降低（该杆菌对替加环素）机制，再以实时荧光定量 PCR 法，检测菌株中 *adeB* 外排泵基因分布的情况，并采用实时荧光逆转录 PCR 技术，对该基因的表达水平进行测定。结果 经浓度梯度法检测，替加环素对 80 株受试菌最低抑菌浓度（MIC）、MIC₅₀、MIC₉₀ 分别为 0.127 ~ 3.989 μg/ml、1.001 μg/ml、2.012 μg/ml。依据 FDA 标准，80 株菌株中：敏感 78 株、占比 97.50%，中介 2 株、占比 2.50%。经分析，80 株菌株中，共有 79 株检出 *adeB* 外排泵基因，占比 98.75%。选取替加环素 6 株，MIC 值分别为 0.125/0.25/0.5/1/2/4 μg/ml，以上述 PCR 法测定 *adeB* 外排泵基因（表达情况）。对此 6 个标本的 ΔCt 进行计算，结果显示，随着 MIC 值的增加，*adeB* 外排泵基因相对表达量并未增加。结论 *adeB* 基因表达调控之外的机制，极可能是该杆菌分离株降低替加环素敏感性的相应机制。

不动杆菌属于条件致病菌及非发酵菌，机体感染风险会随着机体抵抗力的降低而增加，在医院院内感染中较为多见。鲍曼不动杆菌主要广泛分布在自然及医院环境中，可导致呼吸道感染、败血症、皮肤感染等，严重者还会导致死亡。而多重耐药鲍曼不动杆菌主要是指：对 5 类抗菌药中的 ≥3 类药物耐药，近些年来，由于广谱抗生素的应用不合理，从而促使多重耐药鲍曼不动杆菌的分离率出现逐渐上升的现象，已成为临床亟需解决的重要问题之一。替加环素则是广谱活性抗生素，抗菌谱主要包括需氧菌、兼性革兰阳性/ 阴性菌、厌氧菌等，主要用于感染敏感菌株引起的炎性疾病的治疗，临床应用价值较高。但临床发现，逐渐出现了对此药耐药的杆菌，且耐药率有逐渐增高的趋势。本研究中对该杆菌体外活性进行测定，从而进一步明确该菌株中外排泵基因 *adeB* 分布情况，为临床分析该杆菌对降低替加环素敏感性的机制提供有效指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 8 月～ 2022 年 7 月住院患者分离的多重耐药鲍曼不动杆菌 80 株，其中男 38 例、女 42 例，年龄 52 ~ 78 岁，平均（65.00±7.50）岁，标本来源：痰、血液、胸腔穿刺液、尿液标本依次为 48 株、12 株、11 株、9 株。纳入标准：知情本次研究且配合临床工作。排除标准：同一患者重复分离株；资料缺失；具有免疫系统、感染性疾病；有精神类疾病或病史，无法主诉自身情况；依从性差。

1.2 所用仪器

采用全自动细菌鉴定仪、实时荧光定量 PCR 仪。

1.3 所用试剂

替加环素的 M-test 试剂条（批号：032015036）；哥伦比亚琼脂、MH 琼脂；Trizol RNA 提取试剂盒；逆转录试剂盒；Green 预混液。依据已经公布的 *adeB* 外排泵基因序列，采用 Oligo6 行引物设计，并进行合成。

引物序列为：引物名称：*adeBF*，引物序列：AAAGACTTCAAAGAGCGGACTAGC；引物名称：*adeBR*，引物序列：ATTGTGACCTTGTGGCAACCCT；引物名称：*16SRNA F*，引物序列：CAGCTCGTGTCGTGAGATGT；引物名称：*16S RNA R*，引物序列：TCGTAAGGGCCATGATGACTT。

1.4 方法

1.4.1 检测敏感性的方法

采用浓度梯度法，依据 M-test 试剂条说明书操作步骤，对药物的敏感性进行相关实验。结果判读标准：对椭圆形抑菌圈、试剂条交界处刻度，进行仔细读取，读取到的数值为最低抑菌浓度（Minimum inhibitory concentration, MIC）。敏感性判定标准：若 MIC 小于等于 2 $\mu\text{g/ml}$ 即为敏感，若为 4 $\mu\text{g/ml}$ 即为中介，若 $\geq 8 \mu\text{g/ml}$ 即为耐药。

1.4.2 检测 *adeB* 外排泵基因分布情况

采用实时荧光定量 PCR 检测法，以煮沸裂解法对 PCR 扩增模板进行制备，选择血平板上已经持续培养 18 ~ 24 h 的细菌菌落，将其混悬在无菌重蒸馏水中，并放到水浴箱内（温度：100℃），持续煮沸 10 min，待 DNA 发生变性之后，进行离心处理（离心转速：13 000 r/min），共持续 5 min，之后选取上清液，将其作为反应模板。反应体系相关数值为：PowerUpTMSYBR[®]，10 μl Green 预混液，上下游引物的浓度：200 nmol/L，模板 DNA：10 ~ 100 ng，双蒸水补充体系：20 μl ，相应反应条件：预变性 95℃，5 min，进入循环，变性 95℃ 15 s，之后退火或者延伸 60℃，共 1 min、40 个循环。最后再以 72℃延伸 10 min。产物检测：将 PCR 产物送至相应公司测序。

1.4.3 检测基因表达水平

检测技术：实时荧光逆转录 PCR，参考试剂盒说明书相应步骤，提取菌株中的总 RNA。

内参基因：逆转录相应条件：42℃，60 min；70℃，5 min。逆转录完成之后，以产物 cDNA 为模板，行实时荧光定量 PCR，反应体系、条件与 1.4.2 相同。以相应配套的软件计算标本中 *adeB*、16S RNA 基因的 Ct 值，以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法，计算 *adeB* 基因相对表达量。

2 结果

2.1 多重耐药鲍曼不动杆菌对替加环素敏感性分析

经浓度梯度法检测，替加环素对 80 株受试菌最低抑菌浓度 (MIC)、MIC₅₀、MIC₉₀ 分别为 0.127 ~ 3.989 μg/ml、1.001 μg/ml、2.012 μg/ml。依据 FDA 标准，80 株菌株中：敏感 78 株、占比 97.50%，中介 2 株、占比 2.50%。

2.2 *adeB* 外排泵基因分布情况

经分析，80 株菌株中共有 79 株检出了 *adeB* 外排泵基因，占比 98.75%。

2.3 替加环素不同 MIC 值菌株中 *adeB* 外排泵基因相对表达量差异

选取替加环素 6 株，MIC 值分别为 0.125 μg/ml、0.25 μg/ml、0.5 μg/ml、1 μg/ml、2 μg/ml、4 μg/ml，以实时荧光逆转录 PCR 技术，检测 *adeB* 外排泵基因及其表达情况。对此 6 个标本的 ΔCt 进行计算，结果显示，随着 MIC 值的增加，*adeB* 外排泵基因相对表达量并未增加。

3 讨论

据 2020 年新疆耐药监测网数据显示，碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌 (CRAB) 的检出率从 2010 ~ 2020 年，已经由 32.2% 上升至 69.7%。近年来，临床上应用广谱抗菌素的情况越来越常见，在抗菌素选择性压力的情况下，多重耐药 (Multiple Drug Resistance, MDR) 鲍曼不动杆菌的耐药性问题日益严重，耐药菌株也明显增多，导致 MDR 的出现，更严重的情况下，还会导致泛耐药 (Extensively Drug Resistance, XDR) 及全耐药 (Pan Drug Resistance, PDR) 菌株的出现，多数患者会发生难治性感染，严重者还会致使其死亡。替加环素药理机制主要为：通过对细菌核糖体 30S 亚单位进行相应结合，可以抑制细菌的蛋白质的合成，从而可以对多重耐药菌、革兰阴性/阳性菌、厌氧菌等多种耐药菌发挥良好的抗菌活性，临床上在治疗该杆菌感染时，替加环素代替碳青霉烯类已成为有效选择。近些年研究发现，对替加环素耐药的鲍曼不动杆菌逐渐出现，且耐药率有逐年上升的情况。

研究表明：对于临床十分棘手的 MDR 鲍曼不动杆菌，替加环素对其具有较好的敏感性，在临床医师治疗该杆菌的感染中，可以发挥良好效果，在抗菌药物中不失为一种有效、良好的选择[9]。但越来越多的临床学者发现，替加环素对该杆菌的耐药率也出现了逐渐上升的情况，鲍曼不动杆菌极有可能会演变成为无法消除的“超级细菌”。此外，应注意的是，在替加环素耐药的、鲍曼不动杆菌多重耐药性中，RND 主动外排泵机制具有介导作用，若 *adeB* 呈现出过度表达的情况，外排泵抑制剂可逆转菌株对替加环素的耐药性，鲍曼不动杆菌对替加环素的耐药现象，与外排泵 *adeB* 基因及其调节蛋白 *adeRs* 表达活性增加具有密切的关系。但值得注意的是，由于该杆菌导致的感染，临床在采用替加环素治疗的过程中由敏感性变为耐药的情况也随之出现。

国外有学者报道显示，鲍曼不动杆菌对替加环素的 MIC 值范围在 $16 \mu\text{g/ml}$ 以下。本文通过浓度梯度法，对 80 株 MDR 鲍曼不动杆菌对替加环素的敏感性进行检测，替加环素对 80 株受试菌最低抑菌浓度 (MIC)、MIC₅₀、MIC₉₀ 分别为 $0.127 \sim 3.989 \mu\text{g/ml}$ 、 $1.001 \mu\text{g/ml}$ 、 $2.012 \mu\text{g/ml}$ 。依据 FDA 标准，80 株菌株中：敏感 78 株、占比 97.50%，中介 2 株、占比 2.50%。这与国外相关报道的数据有一定差异，可能是因为不同地区的细菌耐药情况可能会存在一定差异，此外，医院的消毒方案、抗感染的力度，抗菌药物的使用情况（频率、剂量）也可能产生一定影响。本研究分析，80 株菌株中，共有 79 株检出 *adeB* 外排泵基因，占比 98.75%。通过采用相应的技术检测 *adeB* 外排泵基因及表达情况。对此 6 个标本的 ΔCt 进行计算，结果显示，随着 MIC 值的增加，此基因的相对表达量并未增加。相关研究认为，在细菌耐药的过程当中，外排泵会对低水平耐药产生介导作用，仅仅作为 1 种耐药背景在发生替加环素耐药中有所参与。由此可得出，RND 家族外排泵，对于替加环素耐药相关的其他耐药机制中，发挥着明显的辅助性作用，需进一步进行研究。

综上，多重耐药鲍曼不动杆菌对替加环素敏感性较高，且该菌株中 *adeB* 外排泵基因分布情况非常常见，多重耐药鲍曼不动杆菌临床分离株对替加环素敏感性的降低，极可能存在 *adeB* 基因表达调控之外的机制，需临床进一步研究。

不良反应

2023 年第一季度不良反应总结

2023 年第一季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 40 例，其中药剂科 32 例、呼吸科 4 例、老年内科 1 例、妇科 1 例、耳鼻喉科 1 例、普通外科 1 例。本季度发生不良反应按照药品品种来分主要集中于以下几种：

一、抗菌药类 22 例

药品名称	例数	ADR 表现
注射用头孢他啶	2	腹泻
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	5	皮肤红肿、皮疹、瘙痒、头晕、大汗、恶心、呕吐、咳嗽
注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠	1	肝功能异常
注射用拉氧头孢钠	1	肠炎
苹果酸奈诺沙星氯化钠注射液	1	红肿、痒
注射用头孢米诺钠	2	胸闷；心慌；腹泻
注射用头孢唑林钠	1	瘙痒、皮疹
左氧氟沙星氯化钠注射液	1	瘙痒
注射用盐酸万古霉素	2	红斑；瘙痒
注射用美罗培南	3	腹泻
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	3	腹泻

二、其他类 18 例

药品名称	例数	ADR 表现
异麦芽糖酐铁注射液	1	过敏性休克
利伐沙班片	2	血尿、呕血
氯化钾注射液	2	肌肉发麻
大蒜素注射液	3	注射部位疼痛
盐酸二甲双胍缓释片	1	乳酸升高

盐酸米安色林片	1	幻觉
静注人免疫球蛋白(pH4)	1	疼痛
银杏叶提取物注射液	2	瘙痒；头晕
奥卡西平片	1	低钠血症
伤科灵喷雾剂	1	皮疹
硝苯地平控释片	2	外周水肿
洛索洛芬钠片	1	腹痛

本季度上报的 40 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和消化道反应等。其中注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠、注射用美罗培南、注射用哌拉西林舒巴坦引起的不良反应相对较多，提醒临床使用时注意。

第一季度有 1 例严重不良反应事件：

2023 年 3 月 21 日 11: 55 开始输注异麦芽糖酐铁，11: 58 自觉身体不适、呼叫护士，立即床旁查看病人，停止异麦芽糖酐铁输注，并予心电监护，心电监护提示 P 86bpm, Bp 93/55mmHg, R 18bpm，血氧 96%，并呼叫医生。

12 :00 贾婉璐医生至床旁，查看病人，患者诉左胸部不适，伴呕吐 1 次，为胃内容物，诉双手麻木、伴大汗，查体神清语明、对答切题，心肺听诊未及明显异常，双侧上肢及双侧臀部均可见荨麻疹，考虑过敏反应，立即予地塞米松 10mg 肌肉注射，并开放静脉液路，予氯化钠 100ml 静脉输液。12 :05 患者突发晕厥，无意识丧失，立即呼叫病人、可缓慢应答，心电监护提示 P 73bpm, Bp 75/33mmHg, R 16bpm，血氧 93%，考虑过敏性休克，立即予面罩吸氧、肾上腺素 1mg 皮下注射，查快速血糖 4.8mmol/l，并立即呼叫产科主任及呼吸与重症医学科主任。

12:10 心电监护提示 P 70bpm，Bp 78/46mmHg, R 18bpm，血氧 100%，产科主任金玲副主任医师，呼吸与重症医学科颜卫峰主任医师到场指挥抢救，诊断过敏性休克，继续予乳酸钠林格 500ml+葡萄糖酸钙 1g 静点。复测快速血糖：5.4mmol/l。

12:15 心电监护提示 P 72bpm，Bp 80/50mmHg，R 18bpm，血氧 100%，患者诉喉头不适，无明显胸闷、憋气，查体心肺听诊未及异常，双上肢及腋下可见丘疹，荨麻疹样改变已明显消退，予甲强龙 40mg 快速静点。

12:25 心电监护提示 P 70bpm，Bp 83/55mmHg，R 18bpm，血氧 99%，患者全身皮疹较前均有所消退，患者生命体征较前好转，考虑目前病情平稳，继续目前治疗，并向患者家属

交代病情。

12:35 心电监护提示 P 65bpm，Bp 113/78mmHg, R 18bpm，血氧 99%，患者皮疹已明显消退，喉部不适亦较前好转，病情平稳，考虑已好转。

我院已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，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

2023 年 4 月 3 日

药物警戒

药物警戒快讯（总第 238 期）

欧洲药品管理局（EMA）采取措施以降低含特利加压素药物治疗肝肾综合征时导致呼吸衰竭和脓毒症的风险

欧洲药品管理局（EMA）的药物警戒风险评估委员会（PRAC）建议采取新的措施，以降低 1 型肝肾综合征（HRS-1）（晚期肝病中发生的肾脏问题）患者使用含特利加压素的药物时发生呼吸衰竭（可能危及生命的严重呼吸困难）和脓毒症（细菌及其毒素在血液中循环导致器官损伤）的风险。

新措施包括在产品信息中添加警告，避免在患有晚期慢加急性肝病（既往肝病突然恶化）或晚期肾衰竭的患者中使用含有特利加压素的药物。有呼吸疾病的患者应该先进行治疗控制病情后再使用特利加压素。在治疗期间和治疗后，应监测患者呼吸衰竭和感染的相关症状和体征。

此外，医疗专业人员可以考虑将含特利加压素的药物采用连续静脉输注（滴注）的方式替代静脉推注（一次性全剂量注射），因为这样可以降低严重副作用发生的风险。

这些建议是 PRAC 对现有数据进行审查后提出的，其中包括一项涉及 HRS-1 患者的临床试验结果。该试验表明，与使用安慰剂（模拟治疗）的患者相比，使用含特利加压素药物的患者在首次给药后 90 天内发生呼吸疾病并死亡的可能性更大。

虽然呼吸衰竭是特利加压素的已知副作用，但研究中发现的呼吸衰竭发生率（11%）高于之前在产品信息中报告的发生率。此外，该研究报告了特利加压素组中有 7% 的患者发生脓毒症，而安慰剂组没有。

这些数据也存在局限性，例如临床试验中特利加压素的使用方式与一般临床实践有差异。通过综合考虑上述局限性以及其他可获得的数据，并咨询了包括有肝肾综合征领域专业知识的医疗保健专业人员组成的专家组后，PRAC 认为有必要采取新的措施来确保使用含特利加压素药物的益处仍然大于风险。

PRAC 建议已发送至人类相互承认和分散程序协调小组 (CMDh)，后者于 2022 年 11 月 10 日批准了这些建议并采纳了其立场。

给患者信息

- 据报道，使用含特利加压素的药物治疗 1 型肝肾综合征（HRS-1）（晚期肝病患者中发生的肾脏问题）时，呼吸衰竭（可能危及生命的严重呼吸困难）的风险高于之前已知的风险。此外，使用特利加压素治疗 HRS-1 时，还发现了一种新的脓毒症风险（细菌及其毒素在血液中循环导致器官损伤）。因此，EMA 建议采取多项措施来降低这些风险。
- 除非认为绝对必要，否则在晚期肾功能衰竭患者和晚期慢加急性肝病患者应避免使用含特利加压素的药物治疗 HRS-1。
- 有呼吸疾病的患者应先接受治疗以控制病情后再开始使用含特利加压素的药物。
- 在使用含特利加压素的药物治疗前和治疗期间，应监测患者是否出现呼吸衰竭和感染，必要时予以治疗。
- 其他建议的措施包括使用特利加压素药物时采用持续静脉滴注的方式替代静脉推注（一次性注射全剂量）。
- 患者有任何问题或疑虑应咨询其医疗专业人员。

给医疗保健专业人员的信息

- 据报道，使用含特利加压素的药物治疗 1 型肝肾综合征（HRS-1）时发生呼吸衰竭的风险高于之前已知的风险。此外，使用特利加压素治疗 HRS-1 时，已确定有新的脓毒症发生风险。
- 晚期肾功能不全患者（血清肌酐 $\geq 442 \mu\text{mol/l}$ (5.0mg/dl)）和慢加急性肝衰竭 3 级和/或终末期肝病 (MELD) 评分 ≥ 39 分的患者均应避免使用含特利加压素的药物，除非收益大于风险。

- 新发生呼吸困难或现有呼吸疾病恶化的患者在使用含特利加压素的药物治疗前应控制病情稳定。使用含特利加压素药物治疗期间应密切监测。如果患者出现呼吸症状，应考虑降低人血白蛋白的剂量（如果适用）。如果症状严重或未缓解，应停用特利加压素。
- 应密切监测患者的感染症状。
- 此外，医疗专业人员可以考虑将含特利加压素的药物采用持续静脉滴注的方式替代静脉快速推注，因为与快速推注相比，持续滴注可以降低严重不良事件发生的风险。
- 在适当的时候将直接医疗保健专业通讯 (DHPC) 发送给开药、配药或给药的医疗保健专业人员。DHPC 也将发布在 EMA 网站的专用页面上。

（信息来源：欧洲药品管理局网站）

加拿大卫生部警示第三代芳香化酶抑制剂的肌腱疾病风险

近期，加拿大卫生部 (Health Canada) 网站发布信息，警示第三代芳香化酶抑制剂（含阿那曲唑、依西美坦、来曲唑的药品）的肌腱疾病风险，尤其是肌腱炎症（肌腱炎）、腱鞘炎症（腱鞘炎）以及肌腱撕裂（肌腱断裂）。

核心信息

- 在加拿大，第三代芳香化酶抑制剂 (third generation aromatase inhibitors) 获批用于乳腺癌绝经后女性患者的治疗。
- 加拿大卫生部对第三代芳香化酶抑制剂的使用与肌腱疾病风险的关联性进行了评估。原因为欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 要求在来曲唑的产品说明中增加肌腱炎和肌腱断裂的风险提示。
- 截至评估时，第三代芳香化酶抑制剂的加拿大产品专论 (Canada product monograph, CPM) 包括了手部腱鞘炎的提示。
- 加拿大卫生部评估认为：第三代芳香化酶抑制剂的使用与肌腱炎、腱鞘炎风险可能有关，与肌腱断裂风险的关联性无法排除。
- 加拿大卫生部正与第三代芳香化酶抑制剂的生产企业合作，更新此类药品 CPM 中的产品安全性信息。并将通过《健康产品讯息》(Health Product InfoWatch) 告知医务人员此次更新的有关情况。

概述

加拿大卫生部审查了第三代芳香化酶抑制剂的使用与肌腱炎、腱鞘炎、肌腱断裂风险的有关证据，以评估加拿大是否需要采取监管措施。开展此次评估的原因为 EMA 要求在来曲唑的欧洲产品说明中增加肌腱炎和肌腱断裂的风险提示。虽然 EMA 的安全性评估只针对来曲唑，但 EMA 并未排除其他第三代芳香化酶抑制剂与肌腱疾病风险的关联性。

截至评估时，第三代芳香化酶抑制剂的 CPM 中包括了手部腱鞘炎的提示。

肌腱是连接肌肉和骨骼的索状纤维组织，其外周包裹着一层薄薄的纤维鞘。肌腱疾病包括肌腱炎症（肌腱炎）、肌腱撕裂（肌腱断裂）、腱鞘炎症（腱鞘炎）。肌腱疾病可导致活动严重受限，某些情况下需要手术治疗。

在加拿大的使用情况

第三代芳香化酶抑制剂在加拿大为处方药，获批用于绝经后乳腺癌女性患者的治疗。加拿大现有三种该类产品上市：阿那曲唑（anastrozole，商品名：瑞宁得/Arimidex）、依西美坦（exemestane，商品名：阿诺新/Aromasin）、来曲唑（letrozole，商品名：弗隆/Femara）。以上三种药品均有仿制药上市。

2015 年 6 月至 2021 年 5 月期间，加拿大零售药店销售的、用于 40 岁及以上女性的年均处方数量（包括首次用药和再次用药）为：阿那曲唑 247271 份、来曲唑 243238 份、依西美坦 39048 份。

安全性评估

加拿大卫生部审查了来自人群研究以及个例报告的信息，包括已发表和未发表的资料。信息获取自国际文献数据库、生产企业以及加拿大警戒数据库（Canada Vigilance database）。

共 5 项随机对照试验（RCT）被纳入评估，样本量共计 28873 名患者。在这些试验中，肌腱炎和腱鞘炎的发生为“偶见”（发生率小于 1%），与第三代芳香化酶抑制剂的关联性为“可能”（likely）；肌腱断裂为“罕见”（发生率小于 0.1%），不能排除与第三代芳香化酶抑制剂的关联性。

加拿大卫生部还审查了 25 例个例报告（2 例加拿大报告、23 例国际报告），包括 10 例肌腱断裂、15 例肌腱炎。加拿大卫生部没有评估腱鞘炎报告的原因在于，现有信息不足以区分腱鞘炎和说明书已列明的已知肌肉骨骼不良反应。10 例肌腱断裂中，4 例与使用阿那曲唑有关、4 例与来曲唑有关、2 例与依西美坦有关（1 例为加拿大病例）。15 例肌腱炎中，

7 例与使用阿那曲唑有关（1 例为加拿大病例）、4 例与来曲唑有关、4 例与依西美坦有关。这些个例中，肌腱炎和肌腱断裂的发生部位在上、下肢均有报告。

上述 25 例报告的不良反应也可能与并用药品和/或其他疾病有关。对于这些报告，肌腱断裂、肌腱炎与第三代芳香化酶抑制剂的关联性不能排除。

结论与措施

加拿大卫生部通过对 RCTs 及个例报告的评估，认为：肌腱炎、腱鞘炎与第三代芳香化酶抑制剂的使用可能有关，发生率为偶见；肌腱断裂与第三代芳香化酶抑制剂的关联性无法排除，发生率为罕见。

加拿大卫生部正与第三代芳香化酶抑制剂的生产企业合作，更新此类药品 CPM 中的产品安全性信息。并将通过《健康产品讯息》（Health Product InfoWatch）告知医务人员此次更新的有关情况。

加拿大卫生部鼓励消费者和医务人员向加拿大警戒系统（Canada Vigilance Program）报告所有与芳香化酶抑制剂或其他药品有关的不良反应。

加拿大卫生部将继续监测芳香化酶抑制剂以及其他所有在加拿大上市的健康产品的安全性，识别和评估潜在危害。一旦发现新的健康风险，加拿大卫生部将及时采取适宜措施。

（信息来源：加拿大卫生部网站）

加拿大卫生部发布含非那雄胺产品安全审查情况

关键信息

非那雄胺获准在加拿大销售，用于治疗和控制前列腺肥大（良性前列腺增生），以及治疗男性型脱发（雄激素性脱发）。

加拿大卫生部审查了使用非那雄胺的自杀意念风险以及自杀和自我损伤的潜在风险。该安全审查源自一篇媒体文章，该文章讨论了使用保法止（非那雄胺）治疗男性脱发患者的潜在自杀风险。

加拿大卫生部审查现有信息时发现，非那雄胺的使用与自杀意念和自我损伤风险之间可能存在联系。目前，没有足够的信息来建立自杀风险的联系。

加拿大卫生部正在与药品生产企业一起，更新加拿大产品专论 (CPM) 中含非那雄胺产品的安全性信息，以加强关于自杀意念和自我损伤风险的警告语，并包括筛查患者有关在开始治疗前的精神危险因素信息，以及在停止治疗期间和之后对患者进行持续监测。

加拿大卫生部还将通过 Health Product InfoWatch 向医疗保健专业人员通报此更新。

概述

自 2012 年以来，加拿大卫生部一直在监测使用非那雄胺产生自杀意念的风险。加拿大卫生部在 2012 年和 2015 年完成了 2 次安全性审查，由于当时可用的信息被认为太有限，无法确定非那雄胺的使用与自杀念头和行为（自杀倾向）之间是否存在联系。

2019 年，继加拿大和国际上报告使用非那雄胺导致自杀、自杀意念和自我损伤案例的后，加拿大卫生部完成了第三次安全性审查，发现非那雄胺与自杀意念风险之间可能存在联系。非那雄胺 CPMs 已更新的，包括自杀意念的风险。

2022 年，加拿大卫生部完成了对使用非那雄胺的自杀意念风险，以及自杀和自我损伤潜在风险的审查。这项最新的安全审查源自一篇媒体文章，该文章讨论了使用保法止（非那雄胺）治疗男性型脱发患者的潜在自杀风险。本次审查的目的是考虑最近的信息，并确定是否需要采取额外的措施。

加拿大使用情况

非那雄胺在加拿大是获准销售的处方药，用于治疗和控制前列腺肥大（良性前列腺增生），以及治疗男性型脱发（雄激素性脱发）。

自 1992 年，非那雄胺以商品名保列治（5 毫克片剂）在加拿大上市，商品名保法止（1 毫克片剂）1998 年在加拿大上市。非那雄胺的仿制药也在加拿大上市。

2016 年至 2022 年，加拿大零售药店配发了大约 870 万份非那雄胺处方。

安全性审查结果

加拿大卫生部审查时检索了加拿大警戒数据库 a、世界卫生组织的药物不良反应数据库 b 和科学文献中的相关信息。

加拿大卫生部审查了加拿大警戒数据库中 401 例（29 例加拿大报告、372 例全球报告）使用非那雄胺的患者涉及自杀、自杀意念和/或自我损伤报告。在 401 例报告中，25 例（10 名加拿大人）符合进一步评估的标准，以确定使用非那雄胺与自杀、自杀意念和自我损伤之间是否存在联系。

25 例报告中，23 例（9 名加拿大人）被发现可能与使用非那雄胺有关。2 例（1 名加拿大人）无法评估。14 例全球报告中有 8 例死亡（导致自杀）。

加拿大卫生部评估的 25 例报告中，有 17 例服用非那雄胺治疗男性型脱发的患者年龄在 40 岁或以下。

在接受非那雄胺治疗的个体中，向加拿大卫生部报告的自杀、自杀意念和自我损伤的报告数被认为很少（加拿大每分发 1010 万片药片中大约有 1 例报告）。

加拿大卫生部还审查了科学文献中的 16 篇出版物。越来越多的科学证据表明非那雄胺的使用与自杀、自杀意念和自我损伤风险之间存在关联。尽管存在局限性，但所审查的出版物支持在治疗期间和停药后，非那雄胺的使用与自杀意念之间可能存在联系，尤其是在接受男性脱发治疗的患者中。

结论和行动

加拿大卫生部对现有信息的审查发现，非那雄胺的使用与自杀意念和自我损伤风险之间可能存在联系。目前，还没有足够的信息来建立使用非那雄胺与自杀风险之间的联系。

加拿大卫生部正在与药品生产企业一起，更新加拿大产品专论（CPM）中含非那雄胺产品的安全性信息，以加强关于自杀意念和自我损伤风险的警告语，并包括筛查患者有关在开始治疗前的精神危险因素信息，以及在停止治疗期间和之后对患者进行持续监测。

加拿大卫生部还将通过 Health Product InfoWatch 向医疗保健专业人员通报此更新。

加拿大卫生部鼓励消费者和医疗保健专业人员向加拿大警戒计划报告与使用非那雄胺和其他保健产品有关的任何副作用。

加拿大卫生部将继续监测涉及非那雄胺的安全信息，就像对加拿大市场上的所有健康产品一样，以识别和评估潜在的危害。如果发现任何新的健康风险，加拿大卫生部将采取适当和及时的行动。

（信息来源：加拿大卫生部网站）

药事管理

国家药监局关于改革完善放射性药品审评审批管理体系的意见

国药监药注（2023）20 号

发布时间：2023-04-25

各省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团药品监督管理局，国家药监局各司局、各直属单位：

放射性药品在恶性肿瘤、心脑血管疾病、中枢神经系统疾病等诊断与治疗方面具有特殊重要作用，主要包括放射性核素制剂、核素标记药物等。近年来，在党中央国务院高度重视下，通过深化药品审评审批制度改革，放射性药品研发与应用取得了重要进展，但与国际先进水平仍存在一定差距。为满足临床需求，鼓励放射性药品研发，结合药品监管工作实际，提出以下改革意见：

一、工作目标

坚持以人民为中心的发展思想，以临床价值为导向，鼓励放射性药品研发申报。坚持“四个最严”要求，确保放射性药品安全、有效、质量可控。坚持问题导向，充分考虑和结合放射性药品特点，在科学性基础上，改革完善审评审批工作。

二、重点任务

（一）扩充专家队伍，充分发挥专家作用。在放射性药品监管重大决策中，充分听取两院院士、资深专家与行业认可度高的专家的意见。扩充放射性药品审评专家队伍，遴选吸收精通放射性药品的多学科专家，充分发挥专家在政策制定、指导原则制修订、药品技术审评等方面的作用。

（二）鼓励药品研发，满足临床急需。鼓励以临床价值为导向的放射性药品创新，鼓励境外已上市原研放射性药品在我国境内进口注册。对临床急需的放射性药品上市许可申请给予优先审评审批，建立早期介入、持续跟踪、主动服务、研审联动的长效机制，加强研发申报全过程的沟通指导。加强与卫生健康主管部门沟通协作，将临床急需的境外已上市、境内未上市放射性药品纳入鼓励仿制药品目录，引导企业研发。

（三）优化审评机制，体现放射性药品特殊性。完善放射性药品技术审评体系，增加具有专业背景的审评人员。在受理、技术审评、核查、检验等环节体现放射性药品特点。研究

完善前体/配体、核素、发生器、冷药盒等的管理方式及相关要求。对放射性药品的沟通交流申请，予以优先处理。在受理环节，制定完善放射性药品受理审查相关要求，加强申报指导。审评环节设立放射性药品专门通道，给予单独审评序列。鼓励已在境内上市的境外生产放射性药品转移至境内生产，明确符合放射性药品特点的仿制药审评技术要求和申报资料要求。优化放射性药品注册检验、注册核查工作机制，提高工作效率。

借鉴国际经验，结合我国监管实际，研究放射性粒子、微球和放射免疫分析药盒等的管理属性问题。

（四）完善技术评价标准体系。充分借鉴国际经验，并结合放射性药品技术要求的特殊性，完善我国放射性药品研发技术指导原则体系。加快放射性药品药学、药理毒理、临床技术指导原则的制修订工作，研究与其他普通药物相比，放射性药品技术要求的特殊性，结合具体品种审评实践开展个药指南的制订工作。加强国际学术交流，及时调研掌握国际通行审评标准要求，了解前沿技术发展趋势。

（五）加强检查检验能力建设。根据放射性药品的检验需求，鼓励有能力和条件的药品检验机构开展钆标记药物及正电子类放射性药品检验能力的建设，就近开展生产许可及医疗机构备案检验，增加有资质的检验机构。瞄准国际技术前沿，加强中检院放射性药品实验室检测能力建设。加强放射性药品检查检验队伍建设，引进紧缺专业人才，对省级检查检验骨干进行培训和考核，加强人才培养。加强放射性药品检验检测装备配备，开展放射性创新药品检验检测方法以及放射性仿制药评价方法的研究，提升放射性药品检验能力和水平。

（六）加强生产流通环节监管。严格放射性药品生产经营企业审批，落实属地监管责任和上市许可持有人主体责任，要求持有人具备相适应的质量管理体系，并确保药品生产过程持续符合药品生产质量管理规范和药品注册管理要求，保障放射性药品质量安全。按照《药品管理法》《药品上市后变更管理办法》（试行）等规定，结合放射性药品特点，做好放射性药品生产场地变更审批工作。

（七）推动相关法规修订。加强调研、广泛听取业界意见，鼓励相关行业协会、研究机构等开展放射性药品管理制度研究，推动《放射性药品管理办法》修订，制定相关制度文件修订计划，对于不适应放射性药品研发申报、生产经营及医疗机构配制和使用发展要求的，加快修订出台。

三、工作要求

（一）统一思想认识，加强组织领导。各单位要提高政治站位，坚持以人民为中心、坚持以临床需求为导向，加强统筹协调，明确责任分工，制定实施方案，狠抓工作落实。遇有

重大问题，及时按程序请示报告。

（二）深入调查研究，完善工作机制。对标国际、立足我国国情，深入研究解决我国放射性药品研发申报及生产经营监管中遇到的矛盾和问题，理顺放射性药品管理要求，推动相关工作顺利开展。结合指导原则的制修订和发布工作，组织召开学界、企业座谈会，广泛听取意见建议。指导原则发布后，及时对放射性药品研发机构和企业开展培训，宣贯相关技术要求和鼓励创新政策。

（三）明确责任分工，加强督促落实。各单位按照工作任务分工，制定工作计划，明确时间表、任务图，督促做好任务分工落实情况，确保改革任务顺利推进。

国家药监局

2023 年 4 月 21 日

交流探索

复方氨基酸注射液解惑

海淀医院药学部 闪洁琳

复方氨基酸注射液，已由最初的 3 种氨基酸发展到 6 种、9 种、14 种、15 种、17 种、18 种、20 种氨基酸，并成为临床治疗中不可或缺的药品。各种复方氨基酸的适应症不同，选择错误可导致肝肾功能衰竭，甚至死亡。诸多种类的复方氨基酸产品，我们该如何区分和选择呢？

一、两种“特殊”的复方氨基酸注射液

医保目录（2022 年版）收录了 2 种“特殊”的复方氨基酸注射液。

	医保
复方氨基酸注射液（14AA-SF）	乙（协议期谈判药品）
复方氨基酸注射液（18AA-V-SF）	乙（协议期谈判药品）

SF 代表 sulfitefree，中文含义为不含亚硫酸盐类抗氧化剂。

为了保证氨基酸的稳定性，复方氨基酸注射液种普遍添加了焦亚硫酸钠、亚硫酸氢钠作为抗氧化剂。亚硫酸盐可诱发超敏反应、损害组织与器官。**亚硫酸盐易感人群（如哮喘人群）可优先选择。**

提示：复方氨基酸注射液（14AA-SF）和复方氨基酸注射液（18AA-V-SF）属于平衡型氨基酸。

二、肾病型氨基酸

八种必需氨基酸：

组成人体蛋白质对的氨基酸共有 20 种，其中有 8 种必需氨基酸：

苯丙氨酸、蛋氨酸（甲硫氨酸）、赖氨酸、苏氨酸、色氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸。

	8 种必需氨基酸	3 种支链氨基酸
笨	苯丙氨酸	
蛋	蛋氨酸	
来	赖氨酸	
宿	苏氨酸	
舍	色氨酸	
亮	亮氨酸	●
一亮	异亮氨酸	●
鞋	缬氨酸	●

慢性肾衰竭时：

患者体内大多数必需氨基酸血浆浓度下降，而非必需氨基酸血浆浓度正常或升高。

肾病型复方氨基酸的配方特点：必需氨基酸/非必需氨基酸 > 3: 1。

临床常用的肾病型复方氨基酸注射液：

品名	医保	必需氨基酸/非必需氨基酸
复方氨基酸注射液（9AA）	乙	3.17
复方氨基酸注射液（18AA-IX）		3.21

三、肝病型氨基酸

三种支链氨基酸：

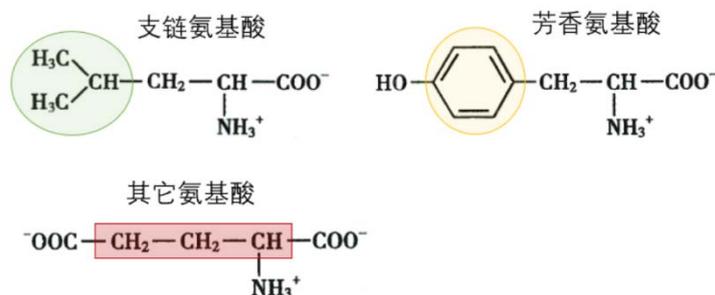
亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸（“亮一亮鞋”）。

支链氨基酸可直接在肌肉、脂肪、心、脑等组织代谢，不会加重肝脏负担。

三种芳香氨基酸：

苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸。

需要经肝酶代谢，脑内浓度过高引起的肝昏迷。



肝病型复方氨基酸的配方特点：

1. 支链氨基酸含量高。
2. 芳香氨基酸含量低。
3. 含有具有降血氨作用的氨基酸（精氨酸、谷氨酸、门冬氨酸、鸟氨酸）。

临床常用的肝病型复方氨基酸注射液：

	医保	氨基酸配方
6AA	乙	3 种支链氨基酸：亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸 3 种降血氨氨基酸：精氨酸、谷氨酸、门冬氨酸
15AA	乙	8 种必需氨基酸，其中 3 种支链氨基酸含量高 1 种降血氨氨基酸：精氨酸 6 种其他非必需氨基酸
20AA	乙	8 种必需氨基酸，其中 3 种支链氨基酸含量高 4 种降血氨氨基酸：精氨酸、谷氨酸、门冬氨酸、鸟氨酸

特别提醒：鸟氨酸不属于组成蛋白质的 20 种氨基酸，主要参与尿酸循环，对于血氨的排出有重要作用。

四、儿童型氨基酸

儿童特点：

1. 生长发育速度快，需求氨基酸量大。
2. 儿童肝酶系统尚未成熟，苯丙氨酸难以转化为酪氨酸，蛋氨酸难以转化为胱氨酸，组氨酸合成速度慢。
3. 婴幼儿合成牛磺酸能力低。

儿童型复方氨基酸的配方特点：

1. 苯丙氨酸、蛋氨酸、甘氨酸的含量低（甘氨酸含量低可防止血氨升高）。
2. 酪氨酸、组氨酸、半胱氨酸含量高（半胱氨酸可转化为牛磺酸）。
3. 含有适量的谷氨酸和门冬氨酸（因人乳中含量较高）。

临床常用的儿童型复方氨基酸注射液：

品名	医保	主要区别
小儿复方氨基酸注射液 (18AA- I)	甲	半胱氨酸含量高
小儿复方氨基酸注射液 (18AA- II)	甲	半胱氨酸含量低, 含
小儿复方氨基酸注射液 (19AA- I)	乙	牛磺酸

五、平衡型氨基酸

临床常用的平衡型氨基酸的主要区别：

	医保	氨基酸	糖	电解质	
18AA	甲	胱氨酸	山梨醇	盐酸盐	
18AA- I	甲	半胱氨酸		盐酸盐	钾、钙、镁
18AA- II	甲	胱氨酸		醋酸盐	
18AA- III	甲	半胱氨酸		醋酸盐	
18AA- V	甲	半胱氨酸	木糖醇	盐酸盐	
18AA- VII	乙	半胱氨酸		醋酸盐	

1. 山梨醇、木糖醇

与氨基酸一起输入后，可改善氨基酸的代谢，提供蛋白质合成的能量，抑制氨基酸异生糖原的浪费，促使氨基酸充分利用。

对糖尿病患者（尤其是 2 型）和胰岛素抵抗所致应激性高血糖患者更适宜。

提醒： 山梨醇可转化为果糖，大量使用可造成高乳酸血症和肝、肾损害。

木糖醇可生成草酸盐，在肾脏沉积，造成肾小管损害。

2. 无机盐

盐酸盐：可导致高氯性酸中毒，严重酸中毒、充血性心力衰竭者禁用/慎用。

学习园地

抗菌药物的综合分类

一、 β 内酰胺类:

(一) 青霉素类:

- 1、天然青霉素: 青霉素 G
- 2、半合成青霉素: 广谱青霉素 (氨苄西林、阿莫西林、哌拉西林); 耐酶青霉素 (苯唑西林、氯唑西林); 抗铜绿假单胞 (羧苄西林、哌拉西林); 酶抑制剂 (克拉维酸、舒巴坦、他唑巴坦、阿维巴坦)

(二) 头孢菌素类:

- 1、一代头孢菌素: 头孢氨苄、头孢拉定、头孢唑林、头孢羟氨苄
- 2、二代头孢菌素: 头孢呋辛、头孢孟多、头孢克洛、头孢丙烯、
- 3、三代头孢菌素: 头孢他啶、头孢哌酮、头孢曲松
- 4、四代头孢菌素: 头孢吡肟、头孢唑南
- 5、头霉素类: 头孢美唑、头孢米诺、头孢西丁
- 6、氧头孢烯类: 拉氧头孢、氟氧头孢
- 7、青霉烯类: 法罗培南
- 8、碳青霉烯类: 亚胺培南、美罗培南、厄他培南、帕尼培南、比阿培南
- 9、单环类: 氨曲南

二、氨基糖苷类:

庆大霉素、阿米卡星、依替米星、萘替米星、链霉素、油布霉素、异帕米星

三、大环内酯类:

红霉素、罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素、环酯红霉素

四、喹诺酮类：

左氧氟沙星、环丙沙星、莫西沙星、氧氟沙星、西他沙星

五、四环素类：

米诺环素、四环素、多西环素 、奥马环素

六、甘氨酸环素类：

替加环素

七、林可酰胺类：

林可霉素、克林霉素

八、糖肽类：

万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁

九、恶唑烷酮类：

利奈唑胺、 Radezolid、Torezohd

十、硝基咪唑类：

甲硝唑、替硝唑、奥硝唑、左奥硝唑

十一、磺胺类：

磺胺嘧啶、磺胺甲恶唑、磺胺醋酰钠、甲氧苄啶

十二、酰胺类：

氯霉素、甲砒霉素

十三、喹啉类：

喹啉妥因、喹啉坦啉、喹啉西林、喹啉唑酮

十四、磷霉素类：

磷霉素、磷霉素氨丁三醇

十五、利福霉素类：

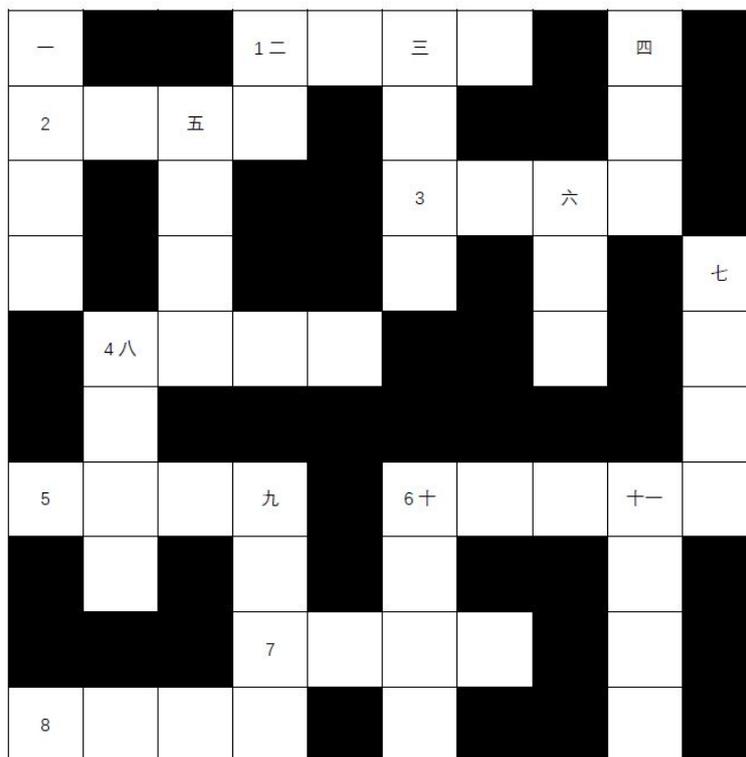
利福平、利福喷汀、利福布汀、利福昔明

十六、多粘菌素类：

多粘菌素 B、多粘菌素 E

休闲益智

药名填空



横向

1、药物通用名：本品为人工合成的广谱碳青霉烯类抗生素，通过抑制细菌细胞壁的合成而产生抗菌作用，容易穿透大多数革兰阳性和阴性细菌的细胞壁，而达到其作用靶点青霉素结合蛋白（PBPs）。除金属β-内酰胺酶以外，其对大多数β-内酰胺酶（包括由革兰阳性菌及革兰阴性菌所产生的青霉素酶和头孢菌素酶）的水解作用具有较强的稳定性。对健康成人连续给药时的药代动力学与单次给药时几乎相同，无蓄积性。

2、药物通用名：本品是半合成青霉素类抗生素，具广谱抗菌作用。对大肠埃希菌、变形杆菌属、沙雷菌属、克雷伯菌属、肠杆菌属、枸橼酸菌属、沙门菌属和志贺菌属等肠杆菌科细菌，以及铜绿假单胞菌、不动杆菌属、流感嗜血杆菌、奈瑟菌属等其他革兰阴性菌均具有良好抗菌作用。

3、药物通用名：本品与中枢神经系统组织中 $\alpha 2$ - δ 位点(电压门控钙通道的一个辅助性亚基)有高度亲和力。它的作用机制尚未完全阐明，但是转基因小鼠和结构相关化合物(例如加巴喷丁)的研究结果提示，在动物模型中的镇痛及抗惊厥作用可能与其与 $\alpha 2$ - δ 亚基的结合有关。

4、药物通用名：本品对人型结核杆菌有较好的抗菌作用，在 pH5-5.5 时，杀菌作用最强，尤其对处于酸性环境中缓慢生长的吞噬细胞内的结核菌是目前最佳杀菌药物。本品在体内抑菌浓度 12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，达 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 可杀灭结核杆菌。

5、药物通用名：本品是一种磺脲类口服降糖药，因结构中含有氮杂环，具有不同于其它磺脲类药物的特点。本品可刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素，从而降低血糖水平。

6、药物通用名：本品是通过抑制肝脏内 HMG-CoA 还原酶及胆固醇的生物合成从而降低血浆中胆固醇和血清脂蛋白浓度，并通过增加肝脏细胞表面的 LDL 受体以增强 LDL 的摄取和代谢。本品口服后吸收迅速；1~2 小时内血浆浓度达峰(C_{max})。

7、药物通用名：本品属于含氮双膦酸化合物，主要作用于人体骨骼，通过对破骨细胞的抑制，从而抑制骨吸收。

8、药物通用名：本品临床用于溃疡性结肠炎的治疗：包括急性发作期的治疗和防止复发的维持期治疗；也用于克罗恩病急性发作期的治疗。

纵向

一、药物通用名：本品属丁酰苯类抗精神病药，抗精神病作用与其阻断脑内多巴胺受体，并可促进脑内多巴胺的转化有关，有很好的抗幻觉妄想和抗兴奋躁动作用，阻断锥体外系多巴胺的作用较强，镇吐作用亦较强，但镇静、阻断 α -肾上腺素受体及胆碱受体作用较弱。

二、药物商品名：本品每毫升含主要成份布洛芬 20 毫克，辅料为：速溶淀粉、黄原胶、甘油、蔗糖、无水柠檬酸、苯甲酸钠、吐温 80、食用色素、食用香精、纯水。用于儿童普通感冒或流行性感引起的发热。也用于缓解儿童轻至中度疼痛，如头痛、关节痛、偏头痛、牙痛、肌肉痛、神经痛。

三、药物通用名：培哚普利是一种血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)。口服吸收迅速。吸收量为服用剂量的 65~70%。

四、药物通用名：是一种选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂。其作用机制与其对中枢神经元 5-羟色胺再摄取的抑制有关。用于治疗抑郁症的相关症状，包括伴随焦虑、有或无躁狂史的抑郁症。

五、药物通用名：本品为口服选择性组胺 H₁ 受体拮抗剂。无明显抗胆碱和抗 5-羟色胺的作用，中枢抑制作用较少。口服给药后，迅速被胃肠道吸收。5 至 60mg 的本品药代动力学特征呈线性。在服药 3 天后达到稳态。

六、药物通用名：本品能降低血中纤维蛋白原的含量。静脉给药后，能降低全血粘度、血浆粘度，使血管阻力下降，增加血流量。本品是单一成份的类凝血酶，为丝氨酸蛋白酶的一种。

七、药物通用名：本品是一种强效、高选择性 5-HT 再摄取抑制剂，其作用机制是使突触间隙中 5-HT 浓度升高，增强中枢 5-羟色胺能神经功能。

八、药物通用名：本品属噻唑烷二酮类口服抗糖尿病药，为高选择性过氧化物酶增殖体激活受体 γ (PPAR γ) 的激动剂，通过提高外周和肝脏的胰岛素敏感性而控制血糖水平。其主要作用机理为激活脂肪、骨骼肌和肝脏等胰岛素所作用组织的 PPAR γ 核受体，从而调节胰岛素应答基因的转录，控制血糖的生成、转运和利用。

九、药物通用名：因为在膀胱体中有相对少的 α_1 -肾上腺素能受体，因此本品能够减轻膀胱出口的阻塞而不影响膀胱的收缩。本品可用于治疗良性前列腺增生症。也可用于治疗高血压，可单独使用或与其它抗高血压药物如利尿剂或 β -肾上腺素能阻滞剂合用。

十、药物通用名：本品对骨吸收部位特别是破骨细胞作用的部位有亲嗜性。正常情况下，破骨细胞粘附于骨表面但边缘并不粗糙，而粗糙的边缘则是骨吸收活跃的标志。本品不影响破骨细胞的聚集或粘附，但它确实能抑制破骨细胞的活性。

十一、药物通用名：免疫抑制剂，钙调神经磷酸酶抑制剂，ATC 代码：L04AD02。在分子水平，本品作用是由细胞质内与之结合的蛋白 FKBP12 介导的，FKBP12 使得本品进入细胞内并与其形成复合物。该复合物竞争性地与钙调神经磷酸酶特异性结合并抑制该酶，导致 T 细胞内一钙依赖型信号转导通道被抑制，从而阻止一系列淋巴因子基因转录。

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室（北楼 1042）

电话：82693179

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》

2023 年 第2期

主 编：贾桂胜

审 校：李 静

责任编辑：刘 芳

地 址：北京市海淀区中关村大街29号

邮 编：100080

电 话：010-82693179