

北京电力医院药讯

2025 年第 3 期（总第 31 期）

药剂科主办

内部交流

临床药学（clinicalpharmacy）系指药学与临床有机结合，直接面向患者，研究与实践临床药物个体化治疗，提高药物治疗水平的综合性应用学科。

临床药学服务是临床药学的具体体现，是与合理用药最直接相关的服务，是临床药师运用临床药学专业基础理论和专业技术协助临床医师遴选最适宜的药物，参与优化患者临床药物治疗方案，促进药物合理应用，提高临床用药水平；在临床药学实践中发现、解决、预防潜在的或实际存在的用药问题，保障患者安全用药；实施药学查房，与医师共同承担药物治疗的责任。

临床药学学科的产生和发展，拓展了医院药学的内涵与范畴，促进了医院药学的发展，是药学领域中的最具发展前景的学科。临床药学学科建设与临床药学实践是医院药学最具活力的重要领域。同时，临床药学是医院药学部门与临床医学相互沟通与交流的纽带和桥梁，是医药卫生事业和临床治疗学发展的产物，也是民众关注健康和患者提高生活质量的客观需要。

2018 年 3 月创刊

2025 年第 3 期（总第 31 期）

主办：药剂科

主编：王根柱

副主编：王小营

电话：63503235

本期责任编辑：王根柱

目录

论著.....2

 硫酸黏菌素血浆稳态谷浓度与肾毒性的相关性研究 2

抗菌药物专项点评与分析.....- 14 -

 2025 年第三季度 I 类切口手术预防用抗菌药物调查分析- 14 -

 烟酸注射液医嘱专项点评- 20 -

 通关藤注射液医嘱专项点评- 24 -

 蚓激酶肠溶胶囊医嘱专项点评- 27 -

 注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠医嘱专项点评- 31 -

 注射用头孢唑肟钠医嘱专项点评- 34 -

 腺苷钴胺片医嘱专项点评- 37 -

 吸入用布地奈德混悬液医嘱专项点评- 41 -

 依达拉奉右莛醇注射用浓溶液医嘱专项点评- 45 -

 枸橼酸莫沙必利片医嘱专项点评- 50 -

临床共识与指南.....- 55 -

 多黏菌素类药物雾化吸入治疗下呼吸道多重耐药革兰阴性菌感染中国专家共识（2024 年版）
 - 55 -

药物不良反应.....- 69 -

 2025 年第三季度药品不良反应工作总结与分析- 69 -

药物警戒.....- 76 -

 加拿大警示全身用氟喹啉类药物引起二氢嘧啶脱氢酶缺乏症患者的严重毒性风险.....- 76 -

 加拿大评估细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂和 HMG-CoA 还原酶抑制剂（他汀类药物）药物
 相互作用引起横纹肌溶解症的潜在风险- 78 -

临床用药进展（肿瘤学科专题）- 80 -

 NEJM：西普利单抗辅助治疗高复发风险的皮肤鳞状细胞癌患者可显著延长无病生存期 ..- 80 -

 FDA 批准抗肿瘤药 ZONGERTINIB 上市.....- 81 -

科普园地- 82 -

 失眠症治疗药物的合理使用- 82 -

 一名甲亢妈妈的困扰——服药与哺乳，如何妥协?.....- 88 -

实验室园地- 90 -

 个体化抗癌新利器：药物浓度监测与基因检测的联合应用- 90 -

 对抗细菌感染的“持久战”：B-内酰胺类抗生素延长输注，你需要了解这些.....- 92 -

 创伤后应激与 DRD2 基因多态性.....- 96 -

 液质联用样品前处理方法简介- 98 -

论著

硫酸黏菌素血浆稳态谷浓度与肾毒性的相关性研究

王根柱，王小营，李晓晶，李震，卢年芳，孙强，姜楠

首都医科大学电力教学医院，国家电网公司北京电力医院药剂科（北京 100073）

摘要：**目的：**目前，对于硫酸黏菌素临床药代动力学/毒代动力学的临床数据缺乏。本研究旨在探讨硫酸黏菌素相关急性肾损伤（AKI）的危险因素，并初步评估硫酸黏菌素稳态谷浓度与其肾毒性之间的关系。**方法：**回顾性分析 2022 年 12 月至 2024 年 1 月，本院接受硫酸黏菌素治疗患者的病理生理数据，采用 SPSS 27.0 对数据进行单因素分析和 Logistic 回归分析。**结果：**本研究共纳入 96 例感染碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌并使用硫酸黏菌素治疗的患者，治疗期间患者 AKI 的发生率为 20.84% (20/96)。Logistic 回归结果显示，稳态谷浓度 (OR 11.04; 95% CI 2.60-46.89) 和治疗天数 (OR 1.15; 95% CI 1.03-1.29) 是硫酸黏菌素治疗期间发生 AKI 的独立危险因素。**结论：**稳态谷浓度是硫酸黏菌素相关 AKI 的主要影响因素并具有临床应用价值。在临床治疗中，应及时进行治疗药物浓度监测，调整用药方案，实现个体化治疗。**关键词：**硫酸黏菌素；肾毒性；稳态谷浓度；急性肾损伤

Trough colistin sulfate plasma concentration is an independent risk factor for its nephrotoxicity

WANG Genzhu, WANG Xiaoying, LI Xiaojing, LI Zhen, LU Nianfang, SUN Qiang, JIANG Nan
Department of Pharmacy, Capital Medical University Electric Teaching Hospital / Beijing Electric Power Hospital of State Grid Co. of China (Beijing 100073, China)

Abstract: Aims: Data regarding clinical pharmacokinetic/toxicodynamic (PK/TD) of colistin sulfate is short of direct quantitative data. This study aims to investigate the risk factors of colistin sulfate associated acute kidney injury (AKI) and to assess the relationship between colistin sulfate steady stage trough concentration (C_{min}) and its nephrotoxicity. **Methods:** A retrospective study was performed in adult patients treated with colistin sulfate. Risk factors associated with AKI and plasma concentrations of colistin were identified via medical record review. A univariate analysis and binary logistic analysis were established to analysis the risk factors of colistin sulfate-associated AKI. **Results:** Ninety-six adult patients were included in the study. AKI was detected in 20 patients during colistin sulfate treatment (20.84%, 20 out of 96). Colistin sulfate C_{min} (odds ratio [OR] 11.04; 95%

confidence interval [CI] 2.60-46.89) and duration of colistin sulfate treatment days (OR 1.15; 95% CI 1.03-1.29) were significant independent risk factors for developing AKI. **Conclusion:** Colistin sulfate steady state trough concentration and duration of colistin sulfate treatment days were the main factors influencing colistin sulfate associated AKI, which should be paid attention on clinical practice. Timely therapeutic drug concentration monitoring (TDM), should be proposed to adjust medication regimen, and individualize treatment.

Key words: Colistin sulfate; Nephrotoxicity; Steady state trough concentration; Acute kidney injury

背景

近年来,细菌耐药率逐年上升,细菌耐药问题尤其是碳青霉烯耐药革兰阴性杆菌(CRO)的出现已成为全球公共卫生关注的焦点^[1]。CRO主要包括碳青霉烯耐药铜绿假单胞菌(CRPA)、碳青霉烯耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)和碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(CRE)如碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)和大肠埃希菌等。这些耐药细菌是院内重症感染的主要病原菌^[2],其引起的血流、呼吸道、皮肤软组织和尿路感染等,会导致患者病情显著加重,住院时间和医疗费用明显增加,严重影响患者预后^[3]。

不幸的是,目前临床上治疗CRO感染的抗菌药物极其有限^[4]。尽管已有几种治疗CRO感染的新药上市(如头孢地尔和头孢他啶-阿维巴坦),但多黏菌素类药物的临床应用价值仍无法取代,以多黏菌素类药物为基础的联合方案治疗CRO感染得到了各种指南和专家共识的一线推荐^[5-7]。临床上有三种形式多黏菌素类药物,硫酸多黏菌素B(PMB)、硫酸黏菌素和多黏菌素E甲磺酸盐(CMS)。肾毒性是多黏菌素类药物最常见的不良反应,可表现为血肌酐和尿素氮水平升高、肌酐清除率下降等,严重者可引起肾功能损害甚至急性肾小管坏死。目前,不同研究报道的多黏菌素类药物致肾毒性发生率差异较大。有研究表明,在接受CMS或PMB治疗的患者中,高达50%至60%的患者会出现肾毒性^[8,9]。此外,PMB引起的皮肤色素沉着也严重影响患者生活质量^[10]。这些不良事件在一定程度上限制了PMB和CMS的临床应用。

硫酸黏菌素,也叫硫酸多黏菌素E,仅在中国上市。近年来的研究表明,硫酸黏菌素在治疗CRO感染期间,具有较高的临床和微生物学效应且不良反应发生率较低,但肾毒性仍是其常见的不良反应^[11-13]。目前硫酸黏菌素血浆浓度与肾毒性之间的可能关系尚未得到评估。本研究的目的是通过使用RIFLE标准,评估黏菌素血浆水平(稳态峰、谷浓度、AUC_{ss,24h}以及C_{ss,avg})与肾毒性之间的关系,确定硫酸黏菌素相关肾毒性的发生率和风险因素。

研究设计

本研究为观察性、回顾性、单中心临床研究。回顾了2021年12月至2024年1月期间在国家电网公司北京电力医院(以下简称本院)接受硫酸黏菌素治疗患者的数据。本研究经

本院伦理委员会批准（伦理号：KY-2021-017-01），因其观察性质，免于知情同意。此外，该研究是根据《赫尔辛基宣言》（2013年修订）进行的。

研究对象

纳入标准：>18岁，单独使用或与其他抗菌药物联合接受硫酸黏菌素治疗>72h，有至少一个黏菌素峰、谷浓度测定结果，临床数据完整，具有碳青霉烯耐药革兰氏阴性菌（CRO）阳性培养物或高度怀疑 CRO 感染。如果没有阳性培养结果，高度怀疑 CRO 感染诊断由两名临床医生根据患者临床症状、体征和实验室检测指标等判定。

排除标准：未测定硫酸黏菌素血药浓度或血药浓度超出检测限的患者，开始硫酸黏菌素治疗前或治疗过程中接受肾脏替代治疗（CRRT）或透析患者，治疗过程 48h 内死亡的患者以及临床数据不完整的患者。

数据采集、整理

患者数据采集基于我院电子病历系统。主要包括：年龄、性别、身高、体重、感染部位、病原体类型、血肌酐水平、给药方案、硫酸黏菌素日剂量、总累积剂量和治疗持续时间等数据。同时还记录了氨基糖苷类、万古霉素、袢利尿剂、非甾体抗炎药（NSAIDs）等肾损伤药物的使用情况等。

方法

本研究中的所有患者均接受静脉注射硫酸黏菌素（锋卫灵，上海上药新亚药业有限公司，中国，国药准字 H31020822）治疗≥72 小时，剂量为每天 100–200 万国际单位，每 12 小时 1 次。临床医生根据药品说明书、中国多黏菌素最佳临床应用专家共识、不良反应和患者疾病进展情况等情况确定具体给药剂量。当硫酸黏菌素浓度达稳态后，于给药前 0–30min 测定黏菌素血浆谷浓度（ $C_{\min}$ ），输注结束后 0–30min 测定黏菌素血浆峰浓度（ $C_{\max}$ ）。稳态时 24h 内药物浓度-时间曲线下面积（ $AUC_{ss,24h}$ ）和稳态平均血药浓度（ $C_{ss,avg}$ ）采用以下公式（1-3）计算^[4]。血浆中黏菌素的浓度测定，采用北京电力医院药学实验室自建的 HPLC-MS/MS 法。该方法的变异系数小于 10%，定量下限为 0.16mg/L。

$$k_e = \frac{\ln C_{\max} - \ln C_{\min}}{\tau - t_{\text{infusion}}} \quad (1)$$

$$AUC_{ss,24h} = \left[\frac{t_{\text{infusion}} \times (C_{\max} + C_{\min})}{2} + \frac{C_{\max} - C_{\min}}{k_e} \right] \times n \quad (2)$$

$$C_{ss,avg} = \frac{AUC_{ss,24h}}{24} \quad (3)$$

主要结局指标

对所有患者进行急性肾脏损伤（AKI）筛查。硫酸黏菌素治疗期间的 AKI 被定义为血清

肌酐增加>1.5 倍和/或 GFR 降低<25%。RIFLE 标准用于 AKI 的检测和分层（表 1），不包括尿量标准^[15,16]。

表 1. 依据 RIFLE 标准对急性肾功能损伤进行分级

分级	指标
风险（Risk）	肌酐升高>1.5 倍或 GFR 下降>25%
损伤（Injury）	肌酐升高>2 倍或 GFR 下降>50%
衰竭（Failure）	肌酐升高>3 倍或 GFR 下降>75%或者肌酐升高>4 mg/dL
肾功能丧失（Loss of kidney function）	持续肾衰竭>4 周
终末期肾病（End-Stage kidney disease）	持续肾衰竭>3 个月

注：肾小球滤过率（Glomerular filtration rate, GFR）

统计学处理

分类变量用百分比描述，连续变量描述为平均值±标准差（Mean±SD）或中位数（范围）Median (Range)。对于连续变量，符合正态或近似正态分布的采用 Student t 检验，不满足正态分布的采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量采用 χ^2 分析或 Fisher 精确分析。如果认为某个变量在临床上相关或其 P 值小于 0.2，则将该变量纳入 logistic 回归分析^[16]。所有统计分析均由 SPSS 软件(版本号：IBM SPSS Statistics 27) 执行，P<0.05 为差异有统计学意义。

结果

2.1 患者一般情况

总计 171 例患者，纳入此项研究。27 例患者因接受硫酸黏菌素治疗未达到 72h 或接受硫酸黏菌素治疗后于 48h 内死亡，24 例患者因接受硫酸黏菌素治疗前或治疗过程中接受过 CRRT 或透析治疗，24 例患者因缺失硫酸黏菌素峰、谷浓度或治疗过程中的肌酐数据排除。因此，最后共计 96 人符合标准，具体流程详见图 1。纳入的 96 例中，男性 64 例，女 32 例，平均年龄 77.97±12.14 岁，体重 68.13±12.50kg。所有患者均存在肺部感染，约 26.04% 的患者除肺部感染外，还合并其他部位的感染，如泌尿系、心内膜、皮肤软组织感染等。感染病原菌以肺炎克雷伯菌（41.67%）和鲍曼不动杆菌（25.00%）为主，约有 23.96% 的患者存在两种及以上病原菌感染。约有 33.33%（32/96）在用药前就存在肾功能不全。所有患者基线肌酐水平的中位数为 58 μ mol/L，范围 19-473 μ mol/L。在所有患者中硫酸黏菌素的谷浓度（C_{min}）为 0.69±0.38 mg/ml（中位数 0.60（0.16-1.99）），平均稳态谷浓度（C_{ss,avg}）为 0.93±0.42mg/ml（中位数 0.85（0.34-2.16）），约有 60.42%（58/96）的患者，在使用硫酸黏菌素治疗期间，还合并使用了袢利尿剂。在使用硫酸黏菌素的过程中，约有 20.84%（20/96）的患者出现了急性肾损伤。根据 RIFLE 标准，17 名患者判定级别为风险，3 名患者判定级别为损伤，详见表 2。

接下来我们比较了发生急性肾损伤和未发生急性肾损伤的患者特点，并通过单因素分析了在使用硫酸黏菌素治疗过程中导致患者发生 AKI 的危险因素（表 3）。发现在使用硫酸黏菌素治疗期间，患者肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数和累积剂量，峰浓度、谷浓度、 $AUC_{ss,24h}$ 和 $C_{ss,avg}$ 以及合用肾毒性药物的比例均显著高于未发生急性肾损伤患者 ($p < 0.05$)。而发生急性肾损伤患者的身高则显著低于未发生急性肾损伤患者 ($p < 0.05$)。此外，我们还对硫酸黏菌素治疗结束，患者 AKI 的发生情况进行评估。发现治疗结束后约 8.33% (8/96) 的患者出现急性肾损伤，6 名患者判定级别为风险，2 名患者判定级别为损伤。通过单因素分析发现，若患者使用硫酸黏菌素治疗过程中发生过 AKI，在治疗结束后仍存在 AKI 的比例显著高于在治疗过程中未发生过 AKI 的患者，表 3。

随后我们对硫酸黏菌素治疗过程中导致患者发生 AKI 的危险因素进行斯皮尔曼（Sperman）相关性分析。分析结果显示，身高、峰浓度、谷浓度、 $AUC_{ss,24h}$ 和 $C_{ss,avg}$ 显著相关，患者肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数和累积剂量显著相关，合用肾毒性药物、肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数、 C_{min} 无显著相关性。为了避免变量的混淆和共线性，最终将合用肾毒性药物、肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数、身高和 C_{min} 纳入二元 logistic 回归分析。分析结果显示， C_{min} (odds ratio [OR] 11.04; 95% confidence interval [CI] 2.60-46.89) 和肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数 (odds ratio [OR] 1.15; 95% confidence interval [CI] 1.03-1.29) 是患者在使用硫酸黏菌素治疗过程中发生 AKI 的独立危险因素，表 4。

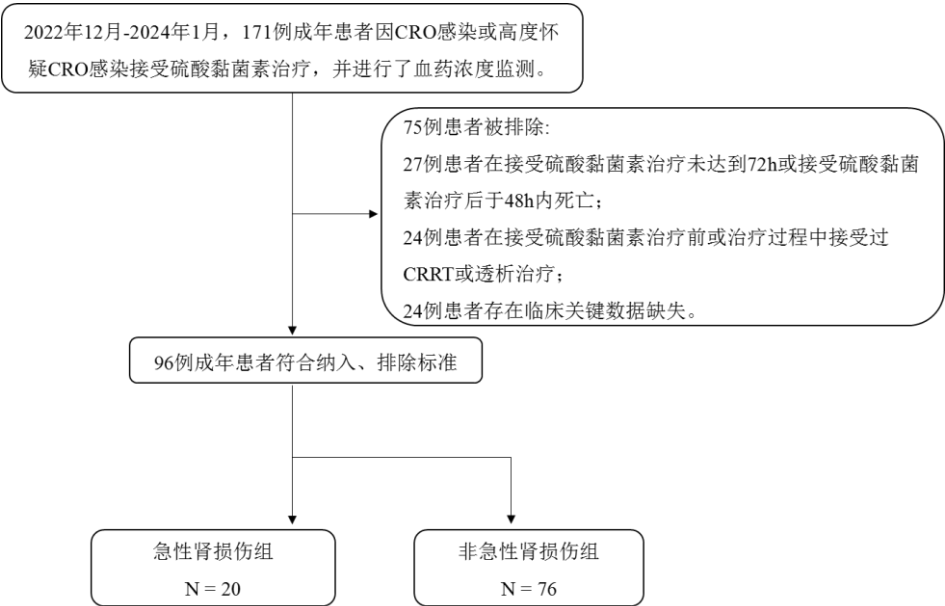


图 1. 患者纳入、排除流程图

表 2. 患者的人口学和临床特征

患者特征	平均值 ±标准差	中位数（范围）	患者特征	平均值 ±标准差	中位数（范围）
年龄，岁	77.97 ±12.14	81 (39-97)	用药前肾功能损伤情况：有，n (%)#	32 (33.33)	
身高，cm	167.67 ±8.36	170 (150-185)	基线 GFR 水平 ^b ，ml/min/1.73 m ²	73.50 ±40.14	68.88 (8.74-183.92)
体重，kg	68.13 ±12.50	70 (40-100)	治疗过程中 GFR 最低值，ml/min/1.73 m ²	66.81 ±38.17	64.71 (8.34-187.85)
体重指数，kg/m ²	24.10 ±3.19	24.03 (16.65-32.41)	治疗结束 GFR 值，ml/min/1.73 m ²	87.86 ±50.47	77 (9-295)
性别：男，n (%) #	64 (66.67)		肌酐最高值时黏菌素的累积剂量	8.34 ±7.40	6 (1-40.5)
科室：ICU，n (%)#	70 (72.92)		肌酐最高值时黏菌素的用药天数	4.99 ±4.42	4 (1-27)
感染部位，n (%)#			C _{min} ，mg/L	0.69 ±0.38	0.60 (0.16-1.99)
肺部	71 (73.96)		C _{max} ，mg/L	1.25 ±0.56	1.11 (0.39-3.11)
≥ 2 个感染部位	25 (26.04)		AUC _{ss, 24h} ，mg/L	22.43 ±10.09	19.92 (8.12-51.81)
用药指征，n (%)#			C _{ss,avg} ，mg/L	0.93 ±0.42	0.83 (0.34-2.16)
经验用药	9 (9.38)		合用肾毒性药物情况，n (%)		
针对性用药：			袢利尿剂	58 (60.42)	
铜绿假单胞菌	1 (1.04)		NSAIDs	4 (4.17)	
鲍曼不动杆菌	24 (25.00)		其他 ^c	18 (18.75)	
肺炎克雷伯菌	40 (41.67)		治疗期间患者急性肾损伤发生情况，n (%)#		
其他 ^a	22 (23.96)		无损伤（No injury）	76 (79.17)	
累积剂量，MU	20.12 ±10.31	18 (6-54)	风险（Risk）	17 (17.71)	
累积用药时间，天	11.77 ±5.22	10 (4-27)	损伤（Injury）	3 (3.13)	
用药方案：1 MU，q12h，n (%)#	36 (37.50)		治疗期间患者急性肾损伤发生情况，n (%)#		
基线肌酐水平，μmol/L	84.50 ±86.06	58 (19-473)	无损伤（No injury）	88 (91.67)	
治疗过程中肌酐最高值，μmol/L	94.79 ±90.34	60 (22-477)	风险（Risk）	6 (6.25)	
治疗结束后肌酐水平，μmol/L	67.07 ±58.45	51 (14-441)	损伤（Injury）	2 (2.08)	

#：表示数据用 n(%)呈现；^a：表示患者可能同时存在 CRKP，CRAB 感染或 CRKP，CRPA 感染等；^b：GFR 计算采用的 C-G 公式；^c：表示患者使用≥2 种肾毒性药物。

缩写词：重症医学科（Intensive care unit）；百万单位（Million units, MU）；肾小球滤过率（Glomerular filtration rate, GFR）；谷浓度（C_{min}）；峰浓度（C_{max}）；稳态时 24h 内药物浓度-时间曲线下面积（AUC_{ss,24h}）；稳态平均血药浓度（C_{ss,avg}）；非甾体抗炎药（Non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs）。

表 3. 硫酸黏菌素所致肾功能损伤组与无肾功能损伤组临床特征比较

患者信息	治疗期间患者发生 AKI 情况			治疗结束后患者发生 AKI 情况		
	无， (n=76)	有， (n=20)	P-值	无， (n=88)	有， (n=8)	P-值
性别：男， n(%) [#]	52 (68.42)	12 (60.00)	0.482	57 (64.77)	7 (87.50)	0.196
科室：ICU， n(%) [#]	56 (73.68)	14 (70.00)	0.745	64 (72.73)	6 (75.00)	0.891
用药方案：1 MU， q12h， n(%) [#]	35 (46.05)	9 (45.00)	0.648	39 (44.32)	4 (50.00)	0.724
用药前肾功能损伤情况：有， n(%) [#]	26 (34.21)	6 (30.00)	0.726	29 (32.95)	3 (37.50)	0.797
感染部位：肺部， n(%) [#]	55 (72.37)	15 (75.00)	0.816	64 (72.73)	6 (75.00)	0.891
合用肾毒性药物情况：有， n(%) [#]	61 (80.26)	20 (100.00)	0.031	74 (84.09)	7 (87.50)	0.802
治疗期间发生过 AKI：有， n(%) [#]				13 (14.77)	7 (87.50)	<0.001
肌酐最高值时用药天数	4.45 ± 3.80	7.05 ± 5.92	0.018	4.74 ± 4.50	7.75 ± 1.83	0.065
肌酐最高值时累积剂量	7.49 ± 6.66	11.58 ± 9.19	0.027	7.90 ± 7.49	13.19 ± 3.80	0.052
年龄， 岁	77.83 ± 12.36	78.50 ± 11.53	0.827	77.84 ± 12.12	79.38 ± 13.15	0.734
身高， cm	168.63 ± 8.36	164.00 ± 7.46	0.027	168.07 ± 8.36	163.25 ± 7.38	0.119
体重， kg	68.87 ± 12.87	65.30 ± 10.85	0.258	68.69 ± 12.78	61.88 ± 6.51	0.141
体重指数， kg/m ²	24.08 ± 3.31	24.16 ± 2.77	0.919	24.18 ± 3.29	23.20 ± 1.63	0.407
总用药天数， 天	11.72 ± 5.17	11.95 ± 5.23	0.864	11.93 ± 5.35	10.00 ± 3.21	0.319
累积剂量， MU	20.09 ± 10.48	20.22 ± 9.91	0.959	20.37 ± 10.50	17.38 ± 7.89	0.434
首剂 C _{max} ， mg/L	1.03 ± 0.42	1.24 ± 0.34	0.24	1.05 ± 0.40	1.41 ± 0.30	0.234
C _{min} ， mg/L	0.63 ± 0.31	0.95 ± 0.50	<0.001	0.69 ± 0.40	0.78 ± 0.28	0.511
C _{max} ， mg/L	1.18 ± 0.51	1.50 ± 0.65	0.022	1.25 ± 0.57	1.24 ± 0.40	0.973
AUC _{ss,24h} ， mg/L	20.78 ± 8.57	28.70 ± 12.94	0.001	22.31 ± 10.32	23.76 ± 7.48	0.7
C _{ss,avg} ， mg/L	0.87 ± 0.36	1.20 ± 0.54	0.001	0.93 ± 0.43	0.99 ± 0.31	0.699

#：表示数据用 n(%)呈现，其他数据用平均值±标准差（Mean±SD）呈现；缩略词：百万单位（Million units, MU）；谷浓度（C_{min}）；峰浓度（C_{max}）；稳态时 24h 内药物浓度-时间曲线下面积（AUC_{ss,24h}）；稳态平均血药浓度（C_{ss,avg}）。

表 4. 影响肾功能损伤的多因素二元 Logistic 回归分析

危险因素	OR (95% CI)	P-值
C _{min}	11.04 (2.60-46.89)	0.001
肌酐最高值的用药天数	1.15 (1.03-1.29)	0.014

表 5. 硫酸黏菌素稳态 Cmin 与肾功能损伤程度的关系

RIFLE 分级	患者数量 n (%)	稳态 Cmin (Mean ±SD)
无损伤 (No injury)	76 (79.17)	0.63 ±0.31
风险 (Risk)	17 (7.29)	0.91 ±0.52
损伤 (Injury)	3 (3.13)	1.16 ±0.38
衰竭 (Failure)	0	NA
丧失 (Loss)	0	NA
终末期肾病 (ERSD)	0	NA

缩略词：终末期肾病（end-stage renal disease, ESRD）；无法提供（not available, NA）

讨论

肾毒性是硫酸黏菌素不良反应中最重要的问题，通常限制其临床使用。本研究考察了使用硫酸黏菌素治疗期间和停药后相关 AKI 的发生率，并分析了影响硫酸黏菌素肾毒性的因素，确定了在接受硫酸黏菌素治疗的患者中，稳态 $C_{\min}$ 可作为 AKI 的预测指标。此外，使用硫酸黏菌素期间，肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数也是发生 AKI 的重要危险因素。

目前报道的硫酸黏菌素相关肾毒性的发生率从 0% 到 21.25% 不等^[11-13,17-19]。这种变异性可能是对肾毒性定义、纳入患者类型以及治疗剂量和持续时间差异的结果^[20]。根据 RIFLE 标准，本研究结果显示硫酸黏菌素治疗期间 AKI 的发生率为 20.84%，与 Hao M et al. 报道的肾毒性发生率接近 (20.4%)^[17]，但高于其他文献报道的肾毒性发生率 (约为 7%)^[11-13,19]。其原因除上述因素外，肌酐值的记录时间可能是造成这种差异的重要因素。目前，很多文献报道的 AKI 的发生率是根据治疗结束后的肌酐值与基础肌酐值的比较计算^[11-13,19]，本研究结果显示，在硫酸黏菌素治疗结束后，患者 AKI 的发生率为 8.33%，与大多数文献报道的 AKI 发生率相近。此外，我们还发现硫酸黏菌素治疗结束后较治疗期间，患者 AKI 发生率显著下降。与 Jin, J. et al. 结果类似，硫酸黏菌素治疗结束后患者肾功能不全的发生率显著下降^[11]。其原因可能是患者重症感染得到解决，进而帮助患者肾功能恢复正常。此外，临床医生对硫酸黏菌素肾毒性的广泛认知、临床药师的用药监护、硫酸血药浓度和肾功能等指标的常规测定以及避免肾功能进一步损害措施的及时制定等，也是硫酸黏菌素治疗结束后较治疗期间 AKI 发生率降低的重要原因。

硫酸黏菌素在我国上市时间较短且临床应用不广泛。目前只有几篇关于其肾毒性发生率的报道，对于硫酸黏菌素导致肾毒性相关风险因素分析的报道极为少见^[11]。目前报道的多黏菌素类药物相关肾毒性的危险因素，包括年龄、日剂量、治疗持续时间、肌酐清除率以及合并用药等^[16,20-24]。本研究也分析了在使用硫酸黏菌素治疗期间导致患者发生 AKI 危险因素，发现患者肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数和 $C_{\min}$ 是患者发生 AKI 的独立危险因素。与其他文献报道的其他多黏菌素类药物导致肾毒性的危险因素一致，如 Elias et al 发现患者肾毒性与多黏菌素 B 和多黏菌素 E 甲磺酸盐的累积剂量和治疗时间密切相关^[23,25,26]。此外， $C_{\min}$ 作为患者发生 AKI 的独立危险因素也在多黏菌素 B 和多黏菌素 E 甲磺酸盐中被证实^[16,20]。然而，在分析硫酸黏菌素治疗结束后患者发生 AKI 危险因素时，发现上述因素均无显著相关性，其原因可能是治疗结束后发生 AKI 的患者数量太少所致。由于本研究为回顾性研究，硫酸黏菌素治疗期间肌酐最高值的存在不确定性，因此选择硫酸黏菌素稳态 $C_{\min}$ 作为预测指标，可能更有助于临床避免硫酸黏菌素相关 AKI 的发生。而且，为了进一步研究 AKI 的严重程度与硫酸黏菌素稳态 $C_{\min}$ 之间的关系，我们还根据 RIFLE 标准对 AKI 患者进行分层。结果显示，相较于“未损伤组”，“损伤”组和“风险”组的谷浓度明显升高 (表 5)。通过单因素方差分析和 Tukey 事后检验，发现“无损伤”、“风险”和“损伤”

组之间稳态 $C_{\min}$ 存在显著差异 ($P<0.05$)。此外,为了明确高 $C_{\min}$ 是发生 AKI 的风险因素,我们还评估了 AKI 的发病时间点。结果发现到达肌酐最高值平均时间约是使用硫酸黏菌素后第 5 天,晚于我们常规测定硫酸黏菌素稳态 $C_{\min}$ 所需时间(约为 3 天),表明 AKI 的发生在硫酸黏菌素浓度达到稳态的时间点之后。因此,硫酸黏菌素稳态 $C_{\min}$ 升高不是肾功能恶化的结果。

本研究应用存在一定局限性。首先,本研究为回顾性研究,导致我们无法分析其他可能的风险因素,例如反映早期肾功能损伤的更敏感指标,限制了本研究结论的应用。其次,本研究为单中心研究,样本量较小,尤其是硫酸黏菌素治疗结束后发生 AKI 的患者,限制了结果的可推广性,未来需要多中心随机对照研究来进一步评估硫酸黏菌素的肾毒性。

总之,本研究初步探讨了硫酸黏菌素相关肾毒性的风险因素,并首次证实稳态 $C_{\min}$ 是硫酸黏菌素相关 AKI 的独立危险因素。虽然,肌酐最高值时硫酸黏菌素的用药天数也与患者的 AKI 密切相关,但 $C_{\min}$ 相关性更强也更有临床实用价值。因此,监测硫酸黏菌素的稳态血药浓度,尤其是 $C_{\min}$ 可能是预测和预防接受硫酸黏菌素治疗患者发生 AKI 的有效策略。

参考文献:

- [1] Jean SS, Harnod D, Hsueh PR. Global Threat of Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacteria[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 823684.doi:10.3389/fcimb.2022.823684
- [2] Livermore DM, Nicolau DP, Hopkins KL, et al. Carbapenem-Resistant Enterobacterales, Carbapenem Resistant Organisms, Carbapenemase-Producing Enterobacterales, and Carbapenemase-Producing Organisms: Terminology Past its "Sell-By Date" in an Era of New Antibiotics and Regional Carbapenemase Epidemiology[J]. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2020, 71(7): 1776-1782.doi:10.1093/cid/ciaa122
- [3] Gasser M, Cassini A, Lo Fo Wong D, et al. Associated deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in Switzerland, 2010 to 2019[J]. Euro Surveill, 2023, 28(20).doi:10.2807/1560-7917.ES.2023.28.20.2200532
- [4] Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections[J]. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2019, 69(Suppl 7): S565-S575.doi:10.1093/cid/ciz830
- [5] Tsuji BT, Pogue JM, Zavaski AP, et al. International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)[J]. Pharmacotherapy, 2019, 39(1): 10-39.doi:10.1002/phar.2209
- [6] 孙同文, 马小军. 多黏菌素临床应用中国专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, (10): 1218-1219-1220-1221-1222
- [7] 刘又宁, 俞云松, 李健, et al. 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2021, 44(04): 292-310
- [8] Zavaski AP, Nation RL. Nephrotoxicity of Polymyxins: Is There Any Difference between Colistimethate and Polymyxin B?[J]. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2017,

61(3).doi:10.1128/AAC.02319-16

[9] Wagenlehner F, Lucenteforte E, Pea F, et al. Systematic review on estimated rates of nephrotoxicity and neurotoxicity in patients treated with polymyxins[J]. Clin Microbiol Infect, 2021.doi:10.1016/j.cmi.2020.12.009

[10] Mattos KPH, Cintra ML, Gouvea IR, et al. Skin hyperpigmentation following intravenous polymyxin B treatment associated with melanocyte activation and inflammatory process[J]. Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2017, 42(5): 573-578.doi:10.1111/jcpt.12543

[11] Jin J, Zhu J, Zhu Z, et al. Clinical efficacy and nephrotoxicity of intravenous colistin sulfate in the treatment of carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(20): 1137.doi:10.21037/atm-22-4959

[12] Peng D, Zhang F, Chen Y, et al. Efficacy and safety of colistin sulfate in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant organisms: a multicenter retrospective cohort study[J]. J Thorac Dis, 2023, 15(4): 1794-1804.doi:10.21037/jtd-23-336

[13] Wu Y, Jiang S, Li D, et al. Clinical Efficacy and Safety of Colistin Sulfate in the Treatment of Carbapenem-Resistant Organism Infections in Patients with Hematological Diseases[J]. Infectious diseases and therapy, 2024, 13(1): 141-154.doi:10.1007/s40121-023-00909-8

[14] Liu X, Huang C, Bergen PJ, et al. Chinese consensus guidelines for therapeutic drug monitoring of polymyxin B, endorsed by the Infection and Chemotherapy Committee of the Shanghai Medical Association and the Therapeutic Drug Monitoring Committee of the Chinese Pharmacological Society[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2023, 24(2): 130-142.doi:10.1631/jzus.B2200466

[15] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group[J]. Critical care (London, England), 2004, 8(4): R204-212.doi:10.1186/cc2872

[16] Sorli L, Luque S, Grau S, et al. Trough colistin plasma level is an independent risk factor for nephrotoxicity: a prospective observational cohort study[J]. BMC infectious diseases, 2013, 13: 380.doi:10.1186/1471-2334-13-380

[17] Hao M, Yang Y, Guo Y, et al. Combination Regimens with Colistin Sulfate versus Colistin Sulfate Monotherapy in the Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacilli[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(10).doi:10.3390/antibiotics11101440

[18] Xie YL, Jin X, Yan SS, et al. Population pharmacokinetics of intravenous colistin sulfate and dosage optimization in critically ill patients[J]. Frontiers in pharmacology, 2022, 13: 967412.doi:10.3389/fphar.2022.967412

[19] 吴源兵, 姜珊珊, 吴雅雪, et al. 硫酸黏菌素治疗血液病患者多重耐药革兰阴性菌感染的临床疗效观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2023, 31(6): 1878-1884.doi:10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2023.06.043

[20] Han L, Xu FM, Zhang XS, et al. Trough polymyxin B plasma concentration is an independent risk factor for its nephrotoxicity[J]. British journal of clinical pharmacology, 2022, 88(3): 1202-1210.doi:10.1111/bcp.15061

[21] Kim J, Lee KH, Yoo S, et al. Clinical characteristics and risk factors of colistin-induced nephrotoxicity[J]. International journal of antimicrobial agents, 2009, 34(5): 434-438.doi:10.1016/j.ijantimicag.2009.06.028

[22] Pogue JM, Lee J, Marchaim D, et al. Incidence of and risk factors for colistin-associated

- nephrotoxicity in a large academic health system[J]. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2011, 53(9): 879-884.doi:10.1093/cid/cir611
- [23] Mostardeiro MM, Pereira CA, Marra AR, et al. Nephrotoxicity and efficacy assessment of polymyxin use in 92 transplant patients[J]. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2013, 57(3): 1442-1446.doi:10.1128/AAC.01329-12
- [24] Wu XL, Long WM, Lu Q, et al. Polymyxin B-Associated Nephrotoxicity and Its Predictors: A Retrospective Study in Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections[J]. *Frontiers in pharmacology*, 2022, 13: 672543.doi:10.3389/fphar.2022.672543
- [25] Elias LS, Konzen D, Krebs JM, et al. The impact of polymyxin B dosage on in-hospital mortality of patients treated with this antibiotic[J]. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2010, 65(10): 2231-2237.doi:10.1093/jac/dkq285
- [26] Ordooei Javan A, Shokouhi S, Sahraei Z. A review on colistin nephrotoxicity[J]. *European journal of clinical pharmacology*, 2015, 71(7): 801-810.doi:10.1007/s00228-015-1865-4

抗菌药物专项点评与分析

2025 年第三季度 I 类切口手术预防用抗菌药物调查分析

邢百倩

北京电力医院药剂科临床药学部

外科手术部位感染（surgical site infection, SSI）是患者手术后的重要并发症，SSI 会使患者住院时间延长，增加人力、物力成本和患者痛苦，因此，预防 SSI 的发生具有重要意义。

依据《抗菌药物临床应用指导原则》（2015 版），围手术期抗菌药物预防用药应根据手术切口类别、手术创伤程度、可能的污染细菌种类、手术持续时间、感染发生机会和后果严重程度、抗菌药物预防效果的循证医学证据、对细菌耐药性的影响和经济学评估等因素，综合考虑决定是否预防用抗菌药物。

I 类切口手术部位无污染，通常不需要预防用抗菌药物，仅有手术对象为高龄或免疫缺陷者等高危人群、手术涉及重要脏器、异物植入等手术情况下方考虑预防用药。为落实《卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》（卫办医发[2009] 38 号）、《卫生部办公厅关于进一步开展全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知》（卫办医政发[2013] 37 号）等相关文件要求，我院每月均对围手术期预防使用抗菌药物情况进行抽查，现将 2025 年 7 月~9 月 I 类切口手术病历抽查结果进行统计，并分析其用药合理性。

一、点评结果统计

（一）手术科室分布和预防用药使用率统计

抽查 2025 年第三季度医院 I 类切口手术共计 300 例，其中预防应用抗菌药物的病例为 75 例，抗菌药物预防使用率为 25%（75/300）。其中甲状腺手术 5 例、疝修补术 27 例、乳腺手术 13 例，上述 3 类手术共计 45 例，均未预防用抗菌药物。手术科室分布及预防用抗菌药物使用率结果如表 1 所示。

表 1 2025 年第二季度 300 例 I 类切口手术科室分布及预防用抗菌药物使用率

序号	手术科室	手术总例数 (例)	预防用药 (例)	预防使用率 (%)
1	骨二科	35	27	77.1 (27/35)
2	骨一科	26	22	84.6 (22/26)
3	普外科	31 (甲状腺手术 4、疝修补术 27)	0	0 (0/31)

4	乳腺科	13	0	0（0/13）
5	神经外一科	10	10	100（10/10）
6	神经外二科	19	10	（10/19）
7	心血管外科	60	0	0（0/60）
8	心内	90	0	0（0/90）
9	胸外科	12	3	25（3/12）
10	眼科	3	3	100（3/3）
11	耳鼻喉科	1	0	0（0/1）
	合计	300	75	25（75/300）

（二）抗菌药物预防用药合理性统计

参照抗菌药物临床应用检查标准，总结统计第三季度 75 例预防使用抗菌药物的 I 类切口手术病例的合理性评价结果示：预防用药不适宜病例共计 8 例，预防用药合理病例共计 67 例，预防用药合理率为 89.3%（67/75），具体结果如表 2、表 3、表 4 所示。

表 2 2025 年第三季度 I 类切口手术预防用抗菌药物合理性点评结果汇总表——根据手术科室分类

手术科室	预防用药（例）	点评结果		预防用药合理率（%）
		用药不适宜类型	不合理例数（例）	
骨二科	27	/	0	100（27/27）
骨一科	22	无预防用药指征	1	95.5（21/22）
		预防用药疗程偏长	1	95.5（21/22）
神经外一科	10	/	0	100（10/10）
神经外二科	10	无预防用药指征	4	60（6/10）
		预防用药疗程偏长	1	90（9/10）
胸外科	3	预防用药品种不适宜	1	66.7（2/3）
眼科	3	/	0	100（3/3）
合计	75		8	89.3（67/75）

表 3 2025 年第三季度预防用抗菌药物合理性点评结果汇总表——根据点评项分类

点评指标	预防用药			
	总病例数（例）	不合理例数（例）	合理例数（例）	合理率（%）
预防用药指征	75	5	70	93.3（70/75）
药物品种选择	75	1	74	98.7（74/75）
给药时机	75	0	75	100（75/75）
术中追加使用抗生素	75	0	75	100（75/75）
预防用药疗程	75	2	73	97.3（73/75）

表 4 2025 年第三季度乳腺、甲状腺、疝修补术预防用抗菌药物合理性情况汇总表——根据手

手术类型	术类型分类				
	总病历数 (份)	预防用药例数 (份)	不合理例数 (份)	合理例数 (份)	合理率 (%)
乳腺手术	13	0	0	13	100 (13/13)
甲状腺手术	5	0	0	5	100 (5/5)
疝修补术	27	0	0	27	100 (27/27)

二、围手术期预防用药不合理病例与分析

统计第二季度各月点评结果示：围手术期预防用药不适宜病例共计 8 例，涉及 3 个科室，分别为骨一科 2 例，神经外科 5 例，胸外科 1 例。

（一）骨一科不合理病例

经统计，骨一科病例中含不合理病例 2 例，其中预防用药疗程偏长 1 例，无预防用药指证 1 例。

2.1 无预防用药指征

患者（骨一科，病案号 00182046），女性，45 岁，诊断“胫腓骨骨折内固定术后(左侧)、类风湿性关节炎、过敏性哮喘、左膝关节术后”等。患者于 2025 年 8 月 13 日 13:50~14:40 行“左侧胫骨内固定物取出术+腓骨内固定物取出术”，手术历时 50 分钟。围术期给予头孢呋辛作为预防用药。

依据《抗菌药物临床应用指导原则》（2015 版），I 类切口手术，无感染高危因素如手术不涉及重要脏器，术中无异物植入，无糖尿病、高龄、器官移植术后等，通常不需要预防用抗菌药物。骨科内固定装置取出术通常不需预防性使用抗菌药物。

2.2 预防用药疗程偏长

患者（骨一科，病案号 00210606），女，73 岁，诊断“胸 12、腰 1 椎体压缩骨折、高血压、重度骨质疏松伴骨痛、甲状腺功能减退”等。患者于 2025 年 7 月 18 日 9:15~10:15 行“经皮胸 12、腰 1 椎体扩张成形术”，手术历时 1 小时。术前予头孢呋辛 1.5g、ivgtt、1 次；术后 7 月 18 日至 7 月 28 日予头孢呋辛 1.5g、ivgtt、q8h，共 10 天。患者术后体温正常，未监测血象、CRP 等炎症指标，无感染指征，预防用药疗程偏长。

依据《抗菌药物临床应用指导原则》（2015 版），清洁手术的预防用药时间不超过 24 小时，心脏手术可视情况延长至 48 小时。过度延长用药时间并不能进一步提高预防效果，且预防用药时间超过 48 小时，耐药菌感染机会增加。

（二）神经外科不合理病例

经统计，神经外二科病例中含不合理病例 5 例，其中无预防用药指征 4 例，预防用药疗程偏长 1 例。

2.1 无预防用药指征

患者（神经外二科，病案号 00213724），女性，47 岁，诊断“面神经麻痹、面神经炎”等。患者于 2025 年 9 月 23 日 15:50~15:25 行“经皮穿刺面神经射频术（左）”，手术历时 50 分钟。围术期给予头孢呋辛作为预防用药。

患者（神经外二科，病案号 00213234），男性，44 岁，诊断“面神经麻痹（左）、面神经炎”等。患者于 2025 年 9 月 11 日 15:30~16:05 行“经皮穿刺面神经射频术（左侧）两个靶点”，手术历时 35 分钟。围术期给予头孢呋辛作为预防用药。

患者（神经外二科，病案号 00212904），女性，60 岁，诊断“面神经麻痹（左）、周围神经病、甲状腺功能减退”等。患者于 2025 年 9 月 5 日 10:55~11:30 行“左侧经皮穿刺面神经射频术”，手术历时 35 分钟。围术期给予头孢地尼作为预防用药。

患者（神经外二科，病案号 00085824），女性，65 岁，诊断“双侧面神经麻痹、面神经炎、周围神经病、右肩关节退行性变”等。患者于 2025 年 9 月 3 日 9:57~10:50 行“双侧经皮穿刺面神经射频术(4 个靶点)”，手术历时 53 分钟。围术期给予头孢地尼作为预防用药。

依据《抗菌药物临床应用指导原则》（2015 版），I 类切口手术，无感染高危因素如手术不涉及重要脏器，术中无异物植入，无糖尿病、高龄、器官移植术后等，通常不需要预防用抗菌药物。以上手术均无预防用药指征。

2.2 预防用药疗程偏长

患者（神经外二科，病案号 00213491），男性，48 岁，诊断“右侧痉挛性偏瘫[中枢性偏瘫]、脑梗死后遗症、高血压、糖尿病、高脂血症、肝功能异常”等。患者于 2025 年 9 月 24 日 12:05~15:30 行“右侧下肢周围神经部分切断术”，手术历时 2 小时 25 分钟。围术期给予头孢呋辛作为预防用药，术后 9 月 24 日头孢呋辛 1.5g、ivgtt、bid；9 月 25 日至 9 月 28 日头孢呋辛 1.5g、ivgtt、q8h，术后体温正常，未监测血象等，预防用药疗程偏长。

依据《抗菌药物临床应用指导原则》（2015 版），清洁手术的预防用药时间不超过 24 小时，心脏手术可视情况延长至 48 小时。过度延长用药时间并不能进一步提高预防效果，且预防用药时间超过 48 小时，耐药菌感染机会增加。

（三）胸外科不合理病例

经统计，胸外科病例中含不合理病例 1 例，为预防用药品种选择不适宜。

患者（胸外科，病案号 00210924），男性，13 岁，诊断“漏斗胸”等。患者于 2025 年 7 月 23 日 23:45~0:30 行“经胸腔镜小儿漏斗胸胸骨抬举内固定术(NUSS 手术)”，手术历时 45 分钟。患者既往无过敏史，围术期给予克林霉素 0.6g、ivgtt、1 次+氨曲南 1g、ivgtt、1 次作为预防用药。

依据《抗菌药物临床应用指导原则》（2015 版），骨科手术等经皮肤的手术，通常选择针对金黄色葡萄球菌的抗菌药物，如第一代头孢菌素的头孢唑林、第二代头孢菌素的头孢呋辛。仅在头孢菌素如头孢唑林、头孢呋辛过敏时，针对革兰阳性菌，通常首选克林霉素；针对革兰阴性杆菌，可用氨曲南。患者既往无过敏史，应首选头孢菌素如第二代头孢菌素的头孢呋辛。

三、总结与讨论

2025 年第三季度，药剂科临床药学部点评我院第 3 季度 I 类切口手术共计 300 例，其中预防应用抗菌药物的病例 75 例，抗菌药物预防使用率为 25%（75/300）。我国卫健委对综合医院 I 类切口手术预防用药使用率的管理目标是不超过 30%。不同手术科室之间围术期预防用药比例可以存在较大差异。例如，神经外科、骨科等预防用药比例较高，而甲状腺手术、疝修补术、乳腺手术预防用药比例则很低。本次统计的 300 例 I 类切口手术中，甲状腺手术、疝修补术及乳腺手术共计 45 例，均未预防用抗菌药物。本次统计的 300 例 I 类切口手术中，骨科手术病例占点评总病例数的 20.3%（61/300），其中含脊柱术、内固定术及关节置换术等有预防用药指征手术共计 48 例；神经外科手术病例占点评总病例数的 9.7%（29/300），其中 15 例给予预防用抗菌药物的病历有预防用药指征。但是本次点评发现，神经外二科 4 例经皮穿刺面神经射频术和骨一科 1 例内固定物取出术病例在围术期无预防用药指征的情况下不合理地使用了抗菌药物，如能改进，我院抗菌药物预防使用率将能进一步下降。

参照抗菌药物临床应用检查标准，总结各月点评结果，统计第三季度预防用药不合理病例 8 例，其中 5 例无预防用药指征，1 例为预防用药品种选择不适宜，2 例为预防用药疗程偏长。点评发现，对于 I 类切口围手术期预防用药，我院存在问题主要存在以下问题：（1）无预防用药指征：无感染高危因素如手术不涉及重要脏器，术中无异物植入，无糖尿病、高龄、器官移植术后等，不需要预防用抗菌药物。（2）预防用药品种选择不适宜：骨科手术等经皮肤的手术，通常选择针对金黄色葡萄球菌的抗菌药物，如第一代头孢菌素的头孢唑林、

第二代头孢菌素的头孢呋辛。（3）预防用药疗程偏长：清洁手术的预防用药时间不超过 24 小时。过度延长用药时间并不能进一步提高预防效果，且预防用药时间超过 48 小时，耐药菌感染机会增加。

参考文献：

- [1] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则（2015 年版）
[M]. 北京：人民卫生出版社:2015.

烟酸注射液医嘱专项点评

寻志坤

北京电力医院药剂科临床药学部

烟酸属于 B 族维生素，也称维生素 PP 或维生素 B₃，具有扩张血管（激动血管内皮组织上的烟酸受体，激活磷脂酶 A₂，诱导前列腺素分泌，使血管平滑肌松弛）、降低血脂（激动脂肪组织上的烟酸受体，抑制腺苷酸环化酶使环磷酸腺苷浓度降低，抑制蛋白激酶 A，使其对激素敏感性酯酶、脂肪组织三酰基甘油酯酶的磷酸化活化减弱，最终使甘油三酯水解减少，血浆中游离脂肪酸降低）、溶解纤维蛋白（降低 1 型纤溶酶原激活物抑制剂的表达，增强纤维蛋白溶解）等作用，临床常用于烟酸缺乏症的预防和治疗，也用于缺血性心脏病、高甘油三酯血症的辅助治疗。烟酸注射液为国家重点监控药品，2025 年 6 月病房药品使用金额排名第 35 位，为了解该药在我院的使用是否合理，我们依据该药的说明书及相关指南、专家共识，对我院 2025 年 6 月使用烟酸注射液情况进行了初步调查和分析，现将结果报告如下。

一、材料与方法

（一）数据提取

利用医院信息系统（HIS2.0）药师工作站提取我院 2025 年 6 月使用烟酸注射液的所有病例，并提取相应病例的电子病历及医嘱信息。

（二）统计学方法

采用描述性统计学方法如百分比、构成比等对数据进行统计。

（三）点评标准

1. 适应证

（1）说明书适应证：

- ①用于烟酸缺乏症的预防和治疗。
- ②扩张小血管。
- ③缺血性心脏病。
- ④降血脂。

（2）专家共识适应证：

根据《维生素矿物质补充剂在疾病防治中的临床应用：专家共识——烟酸》，烟

酸可用于治疗内耳眩晕症、日光性皮炎、神经萎缩、中心性视网膜脉络膜炎、神经分裂症、糖尿病和骨关节炎。

2. 禁忌

(1) 说明书禁忌：

- ①对本制剂有过敏史的患者禁用。
- ②患有严重低血压或动脉出血的患者禁用。

(2) 指南禁忌：

根据《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》，烟酸类药物可引起肝脏损害、消化道不适、高尿酸血症等，对于慢性活动性肝病、活动性消化性溃疡和严重痛风者禁用。

3. 说明书用法用量

成人肌肉注射，一次 50~100mg，一日 5 次；静脉缓慢注射，一次 25~100mg，一日 2 次或多次。小儿静脉缓慢注射，一次 25~100mg,一日 2 次。

4. 注意事项

本品应单独使用，更换输液时应注意冲管。

二、点评结果

(一) 各科室病例数及不合理病例数分布

本次共点评病例 177 例，发现不合理医嘱 7 例。

表 1 2025 年 6 月烟酸注射液涉及病例数及不合理病例数分布

科室	病例数	病例数构成比 (%)	不合理病例数	不合理率 (%)
心血管内科	156	88.14	1	0.64
心脏血管外科	12	6.78	6	50
中医骨伤科	4	2.26	0	0
胸外科	3	1.69	0	0
骨二科	1	0.56	0	0
重症医学科	1	0.56	0	0
全院	177	100	7	3.95

注：病例数构成比=科室病例数/全院病例数*100%，不合理率=不合理病例数/病例数*100%

(二) 问题类型

1. 存在禁忌症（手术后给予烟酸注射液）

患者（心脏血管外科，病案号 87957），男，62 岁，主因“发作性头晕 10 余年，加重半月余”于 2025 年 5 月 26 日住院治疗，诊断为左侧颈内动脉中-重度狭窄、双侧椎动脉起始部重度狭窄、脑动脉硬化症、颈动脉硬化症、多发性脑梗死（陈旧性）、老年性脑改变、2 型糖尿病、糖尿病性肾病、慢性肾脏病 G2A2 期、糖尿病性周围神经

病变、高脂血症合并动脉粥样硬化、双眼上睑下垂、双眼白内障、双眼视网膜激光术后、左肾囊肿、下肢动脉硬化症、湿疹，5 月 28 日至 6 月 3 日给予烟酸注射液 100mg、ivgtt、qd。患者 5 月 29 日行颈部血管及全脑血管造影+经皮左侧颈动脉球囊扩张成形及支架植入术+经皮左侧椎动脉球囊扩张成形及药物洗脱支架植入术。患者术后给予烟酸注射液属于存在禁忌证。

心脏血管外科存在上述不合理用药问题的病例还包括病案号：102056、118249、138941、147947、207479

2. 重复用药（烟酸注射液与阿昔莫司分散片合用）

患者（心血管内科，病案号 183014），男，54 岁，主因“发作性胸闷、胸痛 3 天”于 2025 年 6 月 9 日住院治疗，诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病、2 型糖尿病、高脂血症、甲状腺功能异常、周围神经病变、感音神经性聋。患者 6 月 9 日至 6 月 12 日给予烟酸注射液 100mg、ivgtt、qd，6 月 10 日查 TG 为 7.51mmol/L，6 月 10 日至 6 月 12 日给予加用阿昔莫司分散片 0.25g、po、tid。患者同时给予注射用烟酸和阿昔莫司分散片，属于重复用药。

三、总结与讨论

烟酸注射液是维生素 B₃ 类药物，其药理作用包括：激动血管内皮组织上的烟酸受体，激活磷脂酶 A₂，诱导前列腺素分泌，使血管平滑肌松弛；激动脂肪组织上的烟酸受体，抑制腺苷酸环化酶使环磷酸腺苷浓度降低，抑制蛋白激酶 A，使其对激素敏感性酯酶、脂肪组织三酰基甘油酯酶的磷酸化活化减弱，最终使甘油三酯水解减少，血浆中游离脂肪酸降低；降低 1 型纤溶酶原激活物抑制剂的表达，增强纤维蛋白溶解。该药临床常用于烟酸缺乏症的预防和治疗，也用于缺血性心脏病、高甘油三酯血症的辅助治疗。

本次点评共发现 2 类问题：存在禁忌证（手术后给予烟酸注射液）；重复用药（烟酸注射液与阿昔莫司分散片合用）。

烟酸注射液说明书规定存在动脉出血的患者禁用，该药具有扩血管和溶解纤维蛋白作用，手术后使用会加重出血。因此，不建议患者手术后使用烟酸注射液。阿昔莫司的结构是 5-甲基吡嗪-2-甲酸-4-氧化物，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，其降脂的药理作用与烟酸相同，不宜合用。

烟酸注射液为辅助治疗药物，并且于 2023 年 1 月被国家卫生健康委员会列为第二批国家重点监控药品。因此，临床选用时应严格掌握该药的适应证、禁忌证，避免引起医疗纠纷，使用时还应避免重复用药及配伍禁忌，保障患者用药安全。

参考文献

- [1] Brown SL, Sobel BE, Fujii S. Attenuation of the synthesis of plasminogen activator inhibitor type 1 by niacin. A potential link between lipid lowering and fibrinolysis. *Circulation*. 1995 Aug 15;92(4):767-72.
- [2] McNamara MJ, Sayanlar JJ, Dooley DJ, et al. A randomized pilot study on the effect of niacin on pulmonary arterial pressure. *Trials*. 2015 Nov 21;16:530.
- [3] 诸骏仁,高润霖,赵水平,陆国平,赵冬,李建军.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J].中华心血管病杂志,2016,10:833-853.
- [4] 维生素矿物质补充剂在疾病防治中的临床应用:专家共识—烟酸[J].中华临床营养杂志,2014, 06:387-388.
- [5] 国家卫生健康委办公厅.关于印发第二批国家重点监控合理用药药品目录的通知[S].国卫办医函[2023]9 号.2023-01-13.

通关藤注射液医嘱专项点评

寻志坤

北京电力医院药剂科临床药学部

通关藤注射液是乌骨藤提取物的灭菌水溶液，具有免疫调节、保肝利尿、败毒抗癌等效果，常联合西药化疗用于治疗恶性肿瘤。通关藤注射液 2025 年 8 月在我院病房使用金额排名第 36 位。为了解该药在我院的使用是否合理，我们依据该药的说明书，对我院 2025 年 5 月~8 月使用通关藤注射液情况进行了初步调查和分析，现将结果报告如下。

一、材料与方法

（一）数据提取

利用医院信息系统（HIS2.0）提取我院 2025 年 5 月~8 月使用通关藤注射液的所有病例，利用电子病历系统（EMR）提取相应病例的电子病历。

（二）统计学方法

采用描述性统计学方法如百分比、构成比等对数据进行统计。

（三）点评标准

1. 说明书适应证

(1)清热解毒，化痰软坚。

(2)用于食道癌、胃癌、肺癌、肝癌。并可配合放疗、化疗的辅助治疗。

2. 说明书禁忌证：

(1)孕妇禁用。

(2)对本品或含通关藤制剂及成份中所列辅料过敏或有严重不良反应病史者禁用。

3. 说明书规定的用法用量：

静脉滴注：用 5% 或 10%葡萄糖注射液稀释后滴注，一次 20~100ml，一日一次；或遵医嘱。

4. 注意事项：

(1)本品不良反应包括过敏性休克，应在有抢救条件的医疗机构使用，使用者应接受过过敏性休克抢救培训，用药后出现过敏反应或其他严重不良反应须立即停药并及时救治。

(2)严格按照药品说明书规定的功能主治使用。

(3)严格掌握用法用量。按照药品说明书推荐剂量、调配要求用药，不得超剂量、过快滴注或长期连续用药，不得使用静脉推注的方法给药。

(4)本品应单独使用，禁忌与其他药品混合配伍使用，谨慎联合用药。如确需联合使用其他药品时，应谨慎考虑与本品的间隔时间以及药物相互作用等问题。输注本品前后，应

用适量稀释液对输液管道进行冲洗，避免输液前后两种药物在管道内混合，引起不良相互作用。

(5)用药前应仔细询问患者用药史和过敏史。对过敏体质、肝肾功能异常者等特殊人群应慎重使用，加强监测。

(6)本品在儿童中使用的安全性和有效性尚不明确，不建议使用。

(7)加强用药监护。用药过程中，应密切观察用药反应，特别是开始 30 分钟，发现异常，立即停药，采用积极救治措施。

二、点评结果

(一) 各科室使用量、病例数及不合理病例数分布

本次共点评病例 111 例，发现不合理医嘱 4 例。

表 1 2025 年 5 月~8 月通关藤注射液涉及病例数及不合理病例数分布

科室	病例数	病例数构成比（%）	不合理病例数	不合理率（%）
胸外科	94	84.68	0	0
呼吸内科	10	9.01	4	40
肿瘤科	4	3.60	0	0
消化内科	3	2.70	0	0
全院	111	100	4	3.60

注：病例数构成比=科室病例数/全院病例数*100%，不合理率=不合理病例数/病例数*100%

(二) 问题类型

1. 存在配伍禁忌

患者（呼吸内科，病案号：80127-8），男，71 岁，于 2025 年 6 月 9 日至 6 月 18 日住院治疗，诊断为肺癌晚期：纵隔淋巴结转移、恶性胸腔积液、阻塞性肺炎、冠状动脉粥样硬化性心脏病：不稳定性心绞痛、高血压、2 型糖尿病：糖尿病性周围神经病、糖尿病性肾病、多发脑梗死、高脂血症。6 月 9 日至 6 月 11 日给予通关藤注射液 80mL+胰岛素注射液 6IU+5%葡萄糖注射液 250mL、ivgtt、qd。该患者将通关藤注射液与胰岛素注射液配伍静脉滴注属于存在配伍禁忌。

2. 溶媒选择不适宜

患者（呼吸内科，病案号：107826-17），男，92 岁，于 2025 年 5 月 7 日至 5 月 23 日住院治疗，诊断为慢性阻塞性肺病急性加重期、支气管哮喘急性发作、双侧肺占位性病变性质待查、纵膈淋巴结肿大、慢性心功能不全急性加重、心功能Ⅳ级(NYHA 分级)、冠状动脉粥样硬化性心脏病、反流性食管炎、功能性消化不良、慢性胃炎、便秘。5 月 16 日至 5 月 23 日给予通关藤注射液 80mL+0.9%氯化钠注射液 250mL、ivgtt、qd。该患者给予通关藤注

注射液将 0.9%氯化钠注射液作为溶媒为溶媒选择不适宜。

存在相同问题的病例还包括：呼吸内科，病案号 202862-2、207557-1

三、总结与讨论

通关藤注射液是乌骨藤提取物的灭菌水溶液，具有免疫调节、保肝利尿、败毒抗癌等效果，常联合西药化疗用于治疗恶性肿瘤。

本次点评共发现 2 类问题：存在配伍禁忌（通关藤注射液与胰岛素注射液配伍静脉滴注）；溶媒选择不适宜（通关藤注射液用 0.9%氯化钠注射液作为溶媒）。

通关藤注射液中含甾体皂苷、酚酸、萜类、多糖等多种成分，而胰岛素是多肽结构，两者配伍后易产生不良相互作用，导致发生过敏反应的可能性增大，还可能会产生不溶性微粒，影响药品疗效和溶液稳定性。因此，该药说明书规定应单独使用，禁忌与其他药品混合配伍使用。并且，输注本品前后，应用适量稀释液对输液管道进行冲洗，避免输液前后两种药物在管道内混合，引起不良相互作用。通关藤注射液为中药注射剂。国家中医药管理局发布的《中成药临床应用指导原则》明确指出，中药注射剂应单独使用，禁止混合配伍。

对于静脉滴注的药品，不溶性微粒是引起不良反应的常见原因。通关藤注射液中含甾体皂苷、酚酸、萜类、多糖等，成分复杂，稳定性易受多种因素的影响。研究发现，与 5%或 10%葡萄糖注射液相比，通关藤注射液在 0.9%氯化钠注射液中稳定性差，更容易变色、析出不溶性微粒^[1]，增加不良反应发生的风险。因此，通关藤注射液说明书规定，该药只能用 5%或 10%葡萄糖注射液作为溶媒。若糖尿病患者使用该药担心对血糖的影响，建议静脉滴注通关藤注射液时可单独静脉滴注或皮下注射胰岛素，根据血糖水平和输注葡萄糖量调整胰岛素剂量。

参考文献

[1] 王祈民, 白万军等. 消癌平注射液与 3 种注射液配伍稳定性研究[J]. 临床药学与研究, 2017, 28(23): 3204-3208

蚓激酶肠溶胶囊医嘱专项点评

寻志坤

北京电力医院药剂科临床药学部

蚓激酶是从中药地龙中提取的蛋白水解酶，具有纤维蛋白溶解活性，临床常用于缺血性脑血管病的辅助治疗。蚓激酶肠溶胶囊为医院重点监控药品，2025 年 7 月在我院病房使用量排名第 16 位。为了解该药在我院的使用是否合理，我们依据该药的说明书及相关专家共识，对我院 2025 年 7 月使用蚓激酶肠溶胶囊情况进行了初步调查和分析，现将结果报告如下。

二、材料与方法

（一）数据提取

利用医院信息系统（HIS2.0）提取我院 2025 年 7 月使用蚓激酶肠溶胶囊的所有病例，利用电子病历系统（EMR）提取相应病例的电子病历。

（二）统计学方法

采用描述性统计学方法如百分比、构成比等对数据进行统计。

（三）点评标准

1. 适应证

（1）说明书适应证

用于缺血性脑血管病，使过高的纤维蛋白原和血小板凝集率降低，改善症状并防止病情发展。

（2）专家共识适应证

《糖尿病微循环障碍临床用药专家共识(2021 年版)》推荐：用于改善糖尿病微循环障碍。

（3）文献推荐适应证

综合相关文献结果：蚓激酶具有溶栓、心脑血管保护、抑制肾纤维化、抗肿瘤作用。

（4）中医辨证

蚓激酶从中药地龙中提取，地龙具有平肝息风、利尿、通络、平喘、清热止痉等功效。

2. 说明书禁忌证：

对本品中任一成份过敏者禁用。

3. 说明书规定的用法用量：

口服。一次 1 粒，一日 3 次或遵医嘱。需饭前半小时服用。每 3~4 周为一疗程。

可连服 2~3 个疗程，也可连续服用至症状消失。

二、点评结果

（一） 各科室使用量、病例数及不合理病例数分布

本次共点评病例 200 例，发现不合理医嘱 7 例。

表 1 2025 年 7 月蚓激酶肠溶胶囊涉及病例数及不合理病例数分布

科室	病例数	病例数构成比（%）	不合理病例数	不合理率（%）
神经内科	171	85.5	6	3.51
康复医学科	5	2.5	0	0
心脏血管外科	5	2.5	0	0
耳鼻喉科	3	1.5	1	33.33
急内病房	3	1.5	0	0
中医骨伤科	3	1.5	0	0
老年医学科	2	1	0	0
骨二科	2	1	0	0
内分泌科	2	1	0	0
乳腺科	2	1	0	0
骨一科	1	0.5	0	0
肾内科	1	0.5	0	0
全院	200	100	7	3.5

注：病例数构成比=科室病例数/全院病例数*100%，不合理率=不合理病例数/病例数*100%

（二）问题类型

1. 遴选药品不适宜

患者（耳鼻喉科，病案号：185138-3），男，33 岁，于 2025 年 7 月 7 日至 7 月 18 日住院治疗，诊断为突发性聋、耳部血流障碍、周围神经病变。7 月 18 日出院带药给予蚓激酶肠溶胶囊 60 万 iu、po、tid，7 月 17 日查血纤维蛋白原为 1.31g/L。该患者血纤维蛋白原水平偏低给予蚓激酶肠溶胶囊属于遴选药品不适宜。

2. 联合用药不适宜

患者（神经内科，病案号：6006-8），男，72 岁，于 2025 年 6 月 26 日至 7 月 4 日住院治疗，诊断为多发性脑梗死（急性）、2 型糖尿病：糖尿病性周围神经病、动脉粥样硬化并高脂血症、右侧大脑中动脉狭窄、陈旧性脑梗死、反流性食管炎、骨性关节炎、便秘。6 月 26 日至 7 月 4 日给予阿司匹林肠溶片 100mg、po、qd+硫酸氢氯吡格雷片 75mg、po、qd+奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液 112mg、ivgtt、qd +蚓激酶肠溶胶囊 60 万 iu、po、tid，未查血纤维蛋白原水平。该患者给予蚓激酶肠溶胶囊属于联合用药不适宜。

患者（神经内科，病案号：123399-3），女，58 岁，于 2025 年 7 月 21 日至 7 月 31 日住院治疗，诊断为急性脑干梗塞、高血压病 3 级（极高危）、2 型糖尿病、动脉粥样硬化并高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病、颈动脉粥样硬化、下肢动脉粥样硬化、多发颅外血管狭窄、支气管炎。7 月 21 日至 7 月 31 日给予阿司匹林肠溶片 100mg、po、qd+硫酸氢氯吡格雷片 75mg、po、qd+奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液 112mg、ivgtt、qd +蚓激酶肠溶胶

囊 60 万 iu、po、tid， 7 月 22 日查血纤维蛋白原为 3.8g/L。该患者给予蚓激酶肠溶胶囊属于联合用药不适宜。

患者（神经内科，病案号：131526-2），女，63 岁，于 2025 年 7 月 6 日至 7 月 18 日住院治疗，诊断为急性脑干脑梗塞 左侧偏瘫、高血压病 3 级（极高危）、高脂血症、反流性食管炎、颈动脉粥样硬化、动脉硬化、干眼症。7 月 6 日至 7 月 18 日给予阿司匹林肠溶片 100mg、po、qd+硫酸氢氯吡格雷片 75mg、po、qd+奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液 112mg、ivgtt、qd +蚓激酶肠溶胶囊 60 万 iu、po、tid， 7 月 7 日查血纤维蛋白原为 3.17g/L。该患者给予蚓激酶肠溶胶囊属于联合用药不适宜。

患者（神经内科，病案号：167115-4），男，70 岁，于 2025 年 7 月 11 日至 7 月 21 日住院治疗，诊断为多发性脑梗死（急性）、静脉溶栓治疗后、高血压 2 级（极高危）、2 型糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心绞痛、心功能 II 级(NYHA 分级)、冠状动脉搭桥术后、脑梗死（陈旧性）、高脂血症、肝功能异常、脂肪肝、肝囊肿、前列腺钙化。7 月 11 日至 7 月 21 日给予阿司匹林肠溶片 100mg、po、qd+硫酸氢氯吡格雷片 75mg、po、qd+奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液 112mg、ivgtt、qd +蚓激酶肠溶胶囊 60 万 iu、po、tid，未查血纤维蛋白原水平。该患者给予蚓激酶肠溶胶囊属于联合用药不适宜。

患者（神经内科，病案号：177572-2），女，69 岁，于 2025 年 7 月 10 日至 7 月 21 日住院治疗，诊断为多发性脑梗死（急性）、高血压 2 级（极高危）、2 型糖尿病、动脉粥样硬化并高脂血症、冠状动脉粥样硬化性心脏病、颈动脉斑块形成、反流性食管炎、周围神经病变、便秘。7 月 10 日至 7 月 21 日给予阿司匹林肠溶片 100mg、po、qd+硫酸氢氯吡格雷片 75mg、po、qd +奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液 112mg、ivgtt、bid +蚓激酶肠溶胶囊 60 万 iu、po、tid， 7 月 11 日查血纤维蛋白原为 2.11g/L。该患者给予蚓激酶肠溶胶囊属于联合用药不适宜。

患者（神经内科，病案号：181548-3），男，62 岁，于 2025 年 7 月 8 日至 7 月 17 日住院治疗，诊断为急性脑梗死（右侧脑桥）、2 型糖尿病、颈椎病、腰椎间盘突出、下肢动脉粥样硬化、颈动脉粥样硬化、冠状动脉粥样硬化性心脏病、动脉粥样硬化并高脂血症、反流性食管炎、低钾血症、高血压 1 级（极高危）。7 月 8 日至 7 月 17 日给予阿司匹林肠溶片 100mg、po、qd+硫酸氢氯吡格雷片 75mg、po、qd +奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液 112mg、ivgtt、bid +蚓激酶肠溶胶囊 60 万 iu、po、tid， 7 月 9 日查血纤维蛋白原为 2.83g/L。该患者给予蚓激酶肠溶胶囊属于联合用药不适宜。

三、总结与讨论

蚓激酶是从中药地龙中提取的蛋白水解酶，具有纤维蛋白溶解活性，临床常用于缺血性脑血管病的辅助治疗。

本次点评共发现 2 类问题：遴选药品不适宜（血纤维蛋白原水平偏低给予蚓激酶肠溶胶

囊)；联合用药不适宜(阿司匹林肠溶片+硫酸氢氯吡格雷片+奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液三联抗血小板治疗方案和蚓激酶肠溶胶囊联合使用)。

蚓激酶能激活纤溶酶原，使之变成具有降解纤维蛋白原和纤维蛋白活性的纤溶酶；还可以直接与纤维蛋白结合，使纤维蛋白迅速降解，降低血液黏度，改善血液循环。本次点评发现部分患者诊断为突发性聋，查血纤维蛋白原低于正常水平，给予蚓激酶肠溶胶囊属于遴选药品不适宜，蚓激酶肠溶胶囊不是上述患者的主要治疗药物，建议停药。

本次点评还发现部分患者因急性脑梗死同时给予阿司匹林肠溶片、硫酸氢氯吡格雷片、奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液和蚓激酶肠溶胶囊联合治疗。阿司匹林为不可逆性环氧酶-1 (COX-1) 抑制剂，氯吡格雷为不可逆性二磷酸腺苷 (ADP) 受体拮抗剂，奥扎格雷为血栓素 A₂ (TXA₂) 合成酶抑制剂，上述三种药物都是抗血小板药。蚓激酶能激活纤溶酶原，使之变成具有降解纤维蛋白原和纤维蛋白活性的纤溶酶；还可以直接与纤维蛋白结合，使纤维蛋白迅速降解，降低血液黏度，改善血液循环。上述患者因急性脑梗死给予阿司匹林肠溶片+硫酸氢氯吡格雷片+奥扎格雷氨丁三醇注射用浓溶液三联抗血小板治疗方案，此时再联合蚓激酶肠溶胶囊，出血风险较大。并且，部分患者入院后查血纤维蛋白原水平正常，蚓激酶肠溶胶囊不是上述患者的主要治疗药物，建议停药。

参考文献

- [1] 糖尿病微循环障碍临床用药专家共识(2021 年版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2021,13(04):49-57.
- [2] 夏梦瑶,李艳灵,魏艳平,等.蚓激酶的药理作用研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2021,23(12):4641-4646.
- [3] 韩兆鹏,薛征.从瘀论述蚓激酶疗效的研究进展[J].世界中医药,2022,17(10):1481-1484.
- [4] 金茜,张波,令狐金卿,等.蚓激酶的临床应用[J].职业与健康,2017,33(20):2867-2869.
- [1] 彭鑫. 蚓激酶活性及蛋白成分的研究[D].湖北中医药大学,2017.

注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠医嘱专项点评

邢百倩

北京电力医院药剂科临床药学部

头孢哌酮钠舒巴坦属于 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂，为国家重点监控药品。注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠（商品名：舒普深；头孢哌酮：舒巴坦 2:1；规格：1.5g/支）为集采药，2025 年 9 月在我院住院药品使用金额排第 11 名。现针对我院 2025 年 9 月份出院患者应用头孢哌酮钠舒巴坦钠的病历进行回顾性分析汇总。

一、材料与方法

（一）数据提取

利用医院信息系统（HIS2.0）药师工作站提取我院 2025 年 9 月我院使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠（商品名：舒普深；头孢哌酮：舒巴坦 2:1；规格：1.5g/支）的病历共 100 份。

（二）统计学方法

采用描述性统计学方法如百分比、构成比等对数据进行统计。

（三）点评标准

点评依据：药品说明书、《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》、《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》、《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)》、《 β -内酰胺类抗生素 / β -内酰胺酶抑制剂复方制剂临床应用专家共识(2020 年版)》、《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》等。

1. 适应症

头孢哌酮/舒巴坦对大肠埃希菌、克雷伯菌属、肠杆菌属等肠杆菌科细菌，铜绿假单胞菌，以及脆弱拟杆菌等厌氧菌具有良好抗菌活性，临床上常用于上述敏感菌所致的感染；对甲氧西林敏感葡萄球菌，流感嗜血杆菌亦具抗菌活性，但临床上一般不用于上述菌的目标治疗；对嗜麦芽窄食单胞菌亦具抗菌活性；因含舒巴坦，对不动杆菌属具有抗菌活性，还可与其他药物联合治疗多重耐药鲍曼不动杆菌所致感染。

2. 用法与用量：①成人常用量：1.5~3g、q12h/q8h。重症感染：一日剂量可增加至 3g、q6h。②肌酐清除率为 15~30ml/min 者，最大日剂量为 3g、q12h。肌酐清除率 <15ml/min 者，最大日剂量为 1.5g、q12h。③儿童常规剂量：一日 30~60mg/kg，分等量每 6~12 小时给药 1 次。重症感染：一日剂量可增加至 240mg/kg，分等量每 6~12 小时给药 1 次。

静脉滴注时，可先以适量的 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液溶解，再以同一溶媒稀释。静脉滴注时间为 15-60 分钟。

3. 禁忌症：①对青霉素类药、舒巴坦、头孢哌酮或其他头孢菌素类药有超敏反应的患者或已证实对 β -内酰胺类有严重超敏反应的患者禁用。

4. 相互作用：治疗期间饮酒或使用含酒精的药物可导致双硫仑样反应。治疗期间禁止饮酒或使用含酒精的食物、药物，如醪糟、藿香正气水、复方甘草口服溶液等。

5. 不良反应：主要不良反应：腹泻、皮疹、发热、实验室检查可见肝酶升高。全血细胞减少、粒细胞减少（包括粒细胞缺乏）、白细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少、嗜酸粒细胞增多、凝血障碍、维生素 K 缺乏症（如出血倾向）。用药期间需监测患者是否出现出血、血小板减少、凝血障碍的征象。应监测凝血酶原时间，必要时额外补充维生素 K。

6. 疗程：一般 3~14 天，用药至体温正常、症状消退后 72~96 小时停药。

7. 用药疗效评估：治疗中应有对疗效进行评估的动态实验室检查，如血常规、降钙素原及细菌培养等。

二、点评结果

（一）各科室使用量、病例数及不合理病例数分布

本次共点评病例 100 例，共 16 科室使用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠，使用较多的科室有神经内科、肿瘤科等。共发现不合理医嘱 4 例，具体分布情况见表 1。

表 1 2025 年 9 月注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠涉及科室及不合理病例数分布

科室	科室病例总数 (n)	科室不合理病例数 (n)	科室用药不合理率 (%)
普通外科	11	2	18.18
心血管内科	14	1	7.14
肿瘤科	17	1	5.88
肾内科	19	0	0.00
呼吸内科	11	0	0.00
干部病房	7	0	0.00
骨一科	4	0	0.00
心血管外科	4	0	0.00
神经外科一	3	0	0.00
神经内科	3	0	0.00
乳腺科	2	0	0.00
康复医学科	1	0	0.00
中医骨伤科	1	0	0.00
内分泌科	1	0	0.00
耳鼻喉科	1	0	0.00
妇科	1	0	0.00
全院	100	4	4.00

（二）问题类型

1. 联合用药不适宜

开具注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠，同时联合甲硝唑。（病案号：普通外科：00084959-13、00095216-3，肿瘤科：00179320-4。）

如普通外科病房患者（病案号 00095216-3），男性，69 岁，诊断“盲肠坏死、急性坏死性阑尾炎、阑尾周围脓肿、高脂血症”等，医嘱开具注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 3g、ivgtt、q8h，同时开具左奥硝唑 0.5g、ivgtt、q12h 等。

2. 给药剂量偏大

舒巴坦主要经肾脏排泄，肾功能不全时，应依据肌酐清除率调整给药剂量。

如心血管内科患者（病案号 00109052-10），女，48 岁，诊断“多脏器功能衰竭、冠状动脉粥样硬化性心脏病、不稳定性心绞痛、心律失常、窦性心动过速、完全性右束支传导阻滞、心脏扩大、慢性肾功能不全（尿毒症期）、血液透析状态、慢性支气管炎急性加重”等。患者 Cr 639 μ mol/L，Wt 65kg，估算 Ccr 9.73ml/min，开具注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 3g、ivgtt、q12h，剂量偏大。

三、总结与讨论

注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠在我院临床应用较广泛，临床部分应用存在不合理性，主要问题为：1. 联合用药不适宜（与左奥硝唑、奥硝唑联用）；2. 给药剂量偏大。

头孢哌酮钠舒巴坦钠对脆弱拟杆菌等厌氧菌具有较强的抗菌活性，通常情况下不需要联合左奥硝唑等硝基咪唑类专属抗厌氧菌药物。

舒巴坦主要经肾脏排泄，依据说明书，肌酐清除率<15ml/min 者，舒巴坦日最大剂量 1g，头孢哌酮钠舒巴坦钠（2:1）最大日剂量为 1.5g、q12h。患者规律透析，可于透析后给予头孢哌酮钠舒巴坦钠 1.5g、q12h。

参考文献：

- [1] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则（2015 年版）[M]. 北京：人民卫生出版社:2015.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279.

注射用头孢唑肟钠医嘱专项点评

邢百倩

北京电力医院药剂科临床药学部

头孢唑肟属于第三代头孢菌素抗菌药物。注射用头孢唑肟钠(商品名:益保世灵;规格:0.5g/支)2025年6月在我院住院药品使用量排第21名。现针对我院2025年6月份出院患者应用注射用头孢唑肟钠(益保世灵)的病历进行回顾性分析汇总。

一、材料与方法

(一) 数据提取

利用医院信息系统(HIS 2.0)药师工作站提取我院2025年6月我院使用注射用头孢唑肟钠(商品名:益保世灵;规格:0.5g/支)的治疗病历共100份。

(二) 统计学方法

采用描述性统计学方法如百分比、构成比等对数据进行统计。

(三) 点评标准

点评依据:药品说明书、《抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)》、《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)》、《热病50版》等。

1. 适应症:头孢唑肟属第三代头孢菌素,适用于敏感肠杆菌科细菌等革兰阴性杆菌所致轻中度感染,对敏感的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、奇异变形杆菌等肠杆菌科细菌有良好抗菌活性,但对铜绿假单胞菌等假单胞菌属和不动杆菌属无抗菌活性。对金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌的作用较第一、第二代头孢菌素差,对各种链球菌有良好抗菌活性,对消化链球菌和部分拟杆菌属等厌氧菌有一定抗菌活性。

2. 用法与用量:①成人常用量:2g、q8h;非复杂性尿路感染时,0.5g, q12h。②6个月及6个月以上的婴儿和儿童:按体重一次50mg/kg, q6h/q8h。③肌酐清除率为50~79ml/min者,0.5~1.5g, q8h;肌酐清除率为5~49ml/min者,0.5~1g, q12h;肌酐清除率为0~4ml/min者,0.5g, q24h。血液透析患者透析后给药。

本品可用注射用水、氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液溶解后缓慢静脉注射,亦可加在10%葡萄糖注射液、电解质注射液或氨基酸注射液中静脉滴注30分钟~2小时。

3. 禁忌症:对本品及其他头孢菌素过敏者禁用。

4. 疗程:一般3~14天,用药至体温正常、症状消退后72~96小时停药。

5. 用药疗效评估:治疗中应有对疗效进行评估的动态实验室检查,如血常规、降钙素原及细菌培养等。

二、点评结果

（一）各科室使用量、病例数及不合理病例数分布

本次点评病例 100 例为非手术科室和部分手术科室的治疗用药病例。共抽查了 11 个科室，发现不合理医嘱 7 例，具体分布情况见表 1。

表 1 2025 年 6 月注射用头孢唑肟钠涉及科室及不合理病例数分布

科室	科室病例总数 (n)	科室不合理病例数 (n)	科室用药不合理率 (%)
呼吸内科	23	5	21.7
急内病房	20	1	4.00
普通外科	40	1	2.5
肾内科	6	0	0.00
心血管内科	2	0	0.00
心脏血管外科	2	0	0.00
泌尿外科	2	0	0.00
内分泌科	2	0	0.00
中医骨伤科	1	0	0.00
肿瘤科	1	0	0.00
乳腺科	1	0	0.00
全院	100	7	7.00

（二）问题类型

1. 剂量偏大

本次调查发现部分病例存在给药剂量过大的问题。

患者肌酐清除率 $<50\text{ml/min}$ ，或患者高龄、低体重且血肌酐值明显升高的情况下，医嘱开具注射用头孢唑肟钠 2g、ivgtt、q8h。如患者（呼吸内科病房，病案号：00179449-2），男性，79 岁，诊断“肺炎（双侧）、双侧胸腔积液、I 型呼吸衰竭、2 型糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、心功 IV 级（NYHA 分级）、慢性阻塞性肺疾病、肾功能不全”等，体重 60kg，血肌酐 $157\mu\text{mol/L}$ ，根据内生肌酐清除率计算公式(Cockcroft-Gault 公式)计算肌酐清除率 29.18ml/min ，医嘱开具头孢唑肟 2g、ivgtt、q8h，剂量偏大。

其它病例如：急诊内科：病案号：00207929-2；呼吸内科：病案号：00178576-7、00179449-2、00192131-3；普通外科：病案号：00054428-2。

2. 疗程偏长

患者（呼吸内科病房，病案号：00081029-16），男性，84 岁，诊断“慢性阻塞性肺疾病急性加重期、肺间质纤维化合并感染、慢性肺源性心脏病（肺、心功能失代偿期）、呼吸衰竭（I 型）、感染性休克、冠状动脉粥样硬化性心脏病、不稳定性心绞痛” 5 月 7 日至 5 月 20 日头孢唑肟 2g、ivgtt、q12h，办理周转再次入院，5 月 20 日至 6 月 11 日继续给予头孢唑肟 2g、ivgtt、q12h，共 36 天。用药期间 5 月 21 日 $\text{CRP}3.51\text{mg/L}$ ， $\text{WBC}9.6\times10^9/\text{L}$ 。5 月 26 日复查血象正常，体温正常。

三、总结与讨论

注射用头孢唑肟钠在我院临床应用较广泛，临床部分应用存在不合理性，主要问题为：老年或肾功能不全患者用药剂量偏大；用药疗程偏长。

药品说明书推荐剂量：肌酐清除率为 5~49ml/min 者，0.5~1g、q12h。血透患者，可在透析结束后给药。《热病 50 版》推荐：肌酐清除率 10~50ml/min，2g、q12h~24h；肌酐清除率<10ml/min，2g、q24h。头孢唑肟在体内不代谢，80%以上以原形经肾脏排泄。临床在用药过程中，应按照患者的肌酐清除率来调整给药剂量。需注意的是部分高龄低体重患者，有时血肌酐值在正常范围内，但根据内生肌酐清除率计算公式(Cockcroft-Gault 公式)计算肌酐清除率往往会低于 50ml/min，因此临床医生在使用头孢唑肟时，首剂或第 1 天剂按常规剂量外，其他应依据患者的肌酐清除率调整给药剂量。

临床用药过程中应及时复查炎症指标的变化，完善微生物的培养，依据检查结果及时调整或停用抗菌药物。避免不必要的长疗程用药，诱导细菌耐药，增加科室 DDDs。

参考文献：

- [1] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组. 抗菌药物临床应用指导原则（2015 年版）[M]. 北京：人民卫生出版社:2015.
- [2] 戴维 吉尔伯特. 桑德福抗微生物治疗指南[M].范洪伟.北京：中国协和医科大学出版社，2021.

腺苷钴胺片医嘱专项点评

原明璐

北京电力医院药剂科临床药学部

腺苷钴胺为氰钴型维生素 B12 的同类物（即其氰基被腺嘌呤核苷取代），为体内维生素 B12 的两种活性辅酶形式之一。维生素 B12 为细胞合成核苷酸的重要辅酶，参与体内甲基转换及叶酸代谢，促进甲基叶酸还原为四氢叶酸；也参与三羧酸循环，对神经髓鞘中脂蛋白的形成极为重要，可使巯基酶处于活性状态，从而参与广泛的蛋白质及脂肪代谢；还可促进红细胞的发育与成熟，为完整形成神经鞘脊髓纤维和保持消化系统上皮细胞功能的必须物质。腺苷钴胺临床常用于贫血、周围神经病变的治疗。

腺苷钴胺片在临床应用广泛，2025 年 6 月份该药在我院病房药品使用量排名前 20 位，为了解该药在我院的使用合理性，我们依据该药的说明书和相关指南、专家共识，对我院 2025 年 6 月使用腺苷钴胺片的情况进行了初步调查和分析，现将结果报告如下。

一、材料与方法

（一）数据提取

利用医院信息系统系统提取我院 2024 年 6 月使用腺苷钴胺片的所有病例，并提取相应病例的电子病历及医嘱信息。

（二）统计学方法

采用描述性统计学方法如百分比、构成比等对数据进行统计。

（三）点评标准

1. 适应证

（1）说明书适应证

- ①用于巨幼红细胞性贫血、营养不良性贫血、妊娠期贫血。
- ②用于多发性神经炎、神经根炎、三叉神经痛、坐骨神经痛、神经麻痹。
- ③用于营养性神经疾病、放射线或药物所致白细胞减少。。

（2）指南、专家共识适应证

《多发性骨髓瘤周围神经病变诊疗中国专家共识》：用于治疗多发性骨髓瘤引起的周围神经病变。

《创伤性脊柱脊髓损伤评估、治疗与康复"专家共识》：用于治疗脊髓损伤。

《高同型半胱氨酸血症的诊断、治疗与预防专家共识》：钴胺素可用于高同型半胱氨酸

的治疗。

《成年人精神压力相关高血压诊疗专家共识》：腺苷钴胺可能有助于精神压力相关高血压的治疗。

1.3.2 说明书禁忌：尚不明确。

1.3.3 说明书用法用量：

口服，成人每次 0.5～1.5 mg，一日 1.5～4.5 mg。

二、点评结果

（一）各科室病例数及不合理病例数分布

本次共点评病例 100 例，发现不合理医嘱 8 例。点评结果见附表。

表 1 腺苷钴胺片涉及科室及不合理病例数分布

科室	点评病例数（n）	不合理病例数（n）	不合理率（%）
神经外二科	11	6	54.5
中医骨伤科	20	1	5.0
神经内科	40	1	2.5
耳鼻喉科	12	0	0.0
风湿免疫科	1	0	0.0
妇科	1	0	0.0
骨二科	3	0	0.0
骨一科	1	0	0.0
康复医学科	1	0	0.0
泌尿外科	1	0	0.0
神经外一科	1	0	0.0
消化内科	1	0	0.0
心血管内科	2	0	0.0
血液内科	2	0	0.0
重症医学科	3	0	0.0
总计	100	8	8.0

注：不合理率=不合理病例数/科室病例数*100%

（二）问题类型

本次点评发现的 8 例不合理医嘱均为合用腺苷钴胺片和甲钴胺注射液，两药作用机制相似，属于重复用药。病案号：中医骨伤科 56092-5，神经内科 102211-12，神经外二科 96401-16、186206-3、208452-1、208460-1、208491-1、208581-1。

例如：患者（中医骨伤科，病案号 56092-5），女，75 岁，于 2025 年 6 月 11 日以“腰椎间盘突出症”入院。2025 年 6 月 11 日~2025 年 6 月 18 日给予腺苷钴胺片 0.5 mg、tid、po，2025 年 6 月 14 日~2025 年 6 月 18 日给予甲钴胺注射液 0.5 mg、qd、im，属于重复用

药。

例如：患者（神经内科，病案号 102211-12），男，78 岁，于 2025 年 6 月 5 日以“多发性脑梗死（急性）”入院。2025 年 6 月 6 日~2025 年 6 月 9 日给予腺苷钴胺片 0.5 mg、tid、po，2025 年 6 月 5 日~2025 年 6 月 13 日给予甲钴胺注射液 0.5 mg、qd、im，属于重复用药。

例如：患者（神经外二科，病案号 96401-16），男，61 岁，于 2025 年 6 月 13 日以“面神经麻痹”入院。2025 年 6 月 14 日~2025 年 6 月 21 日给予腺苷钴胺片 1 mg、tid、po，2025 年 6 月 14 日~2025 年 6 月 16 日给予甲钴胺注射液 0.5 mg、qd、im，属于重复用药。

三、总结与讨论

本次点评共发现 1 类问题：重复用药（合用腺苷钴胺片和甲钴胺注射液）。

甲钴胺与腺苷钴胺同属于维生素 B12 家族，为维生素 B12 的主要活性形式，是人体能直接利用的两种维生素 B12，其他形式的维生素 B12 需要在体内转化为这两种形式后才能被利用。作为机体内不可或缺的辅酶，它们支持神经元能量代谢、DNA 合成与修复、以及神经传导物质的合成，从而维持神经系统的稳态^[1]。

甲钴胺和腺苷钴胺在促进神经修复的具体作用机制及研究证据方面存在一定差异。甲钴胺能够通过激活蛋白激酶 Erk1/2 与 Akt 信号通路，直接促进轴突再生和 Schwann 细胞的增殖与分化，从而加速髓鞘重建。在促进神经生长和神经元存活方面，甲钴胺是几种维生素 B12 衍生物中作用最强的一种，而腺苷钴胺似乎并无促进神经生长和神经元存活作用^[2]。此外，新近研究发现，采用局部递送或纳米纤维载体的甲钴胺治疗可进一步提高神经修复的效率并减少炎症反应^[3]。从临床角度来看，对于慢性周围神经痛高剂量甲钴胺通过抑制促炎因子（TNF- α 、IL-1 β ）和调控离子通道可发挥独特的镇痛和抗炎作用^[4]。

腺苷钴胺的作用主要集中于线粒体能量代谢。甲基丙二酰辅酶 A 变位酶可催化甲基丙二酰辅酶 A 在腺苷钴胺的参与下转化为琥珀酰辅酶 A。这是缬氨酸、异亮氨酸、苏氨酸、甲硫氨酸、奇数链脂肪酸以及胆固醇侧链等物质在线粒体中最终代谢的关键步骤。作为甲基丙二酰辅酶 A 的辅酶，腺苷钴胺通过促进催化甲基丙二酰辅酶 A 支持神经元高能量代谢需求^[5]。腺苷钴胺对神经修复的直接作用目前尚无明确证据支持，主要体现在提升细胞代谢环境。既往诸多研究聚焦综合维生素 B12 补充（包括腺苷钴胺）在神经损伤模型中的支持作用，但未描述腺苷钴胺单独的机制性作用。系统综述亦指出大剂量维生素 B12 能增强周围神经再生，但具体作用主体通常为甲钴胺，腺苷钴胺代表意义不足^[6]。

甲钴胺与腺苷钴胺均在维持神经代谢和功能稳定方面发挥着重要作用,但甲钴胺在神经修复领域表现出更直接和显著的作用。虽然两药在神经修复方面作用有细微差别,但目前缺乏大规模随机对照试验系统验证二者联合应用的疗效和安全性,故不推荐两药联合应用。

参考文献:

- [1] O’Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease[J]. *Nutrients*. 2010, 2(3):299–316.
- [2] Okada K, Tanaka H, Temporin K, et al. Methylcobalamin increases Erk1/2 and Akt activities through the methylation cycle and promotes nerve regeneration in a rat sciatic nerve injury model[J]. *Exp Neurol*. 2010, 222(2):191–203.
- [3] Koike T, Yoshida S, Watanabe K, et al. Biodegradable nanofiber sheet containing methylcobalamin promotes peripheral nerve regeneration and attenuates inflammation in a rat model[J]. *Sci Rep*. 2024, 14:78933.
- [4] Ramadhani A, Astuti I, Widiastuti MG, et al. Methylcobalamin as a candidate for chronic peripheral neuropathic pain therapy: review of molecular pharmacology actiona[J]. *Korean J Pain*. 2024, 37(4):299-309.
- [5] Takahashi-Iñiguez T, García-Hernandez E, Arreguín-Espinosa R, et al. Role of vitamin B12 on methylmalonyl-CoA mutase activity[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012, 13(6):423-37.
- [6] Sheikh Abdul Khaliq¹, Naveed Hussain², Hamza Zaid, et al. A Review of Cobalamin and Peripheral nerve regeneration[J]. *Hamdard medicus*. 2022, 2(65): 15-22.

吸入用布地奈德混悬液医嘱专项点评

李倩倩

北京电力医院药剂科临床药学部

吸入用布地奈德混悬液为肾上腺皮质激素类药物，具有抑制呼吸道炎症反应，减轻呼吸道高反应性，缓解支气管痉挛等作用，用于支气管哮喘的雾化吸入治疗。吸入用布地奈德混悬液为国家重点监控药品，2025 年 6 月该药在我院病房使用量排名第 28 位。为了解该药在我院的使用是否合理，我们依据该药的说明书及相关指南、专家共识，对我院 2025 年 7 月使用吸入用布地奈德混悬液情况进行了初步调查和分析，现将结果报告如下。

一、材料与方法

（一）数据提取

利用医院信息系统（HIS2.0）提取我院 2025 年 7 月使用吸入用布地奈德混悬液的所有病例，利用电子病历系统（EMR）提取相应病例的电子病历。

（二）统计学方法

采用描述性统计学方法如百分比、构成比等对数据进行统计。

（三）点评标准

1. 适应证

（1）说明书适应证

支气管哮喘。可替代或减少口服类固醇治疗。建议在其它方式给予类固醇治疗不适合时应用吸入用布地奈德混悬液。

（2）指南、专家共识适应证

①《雾化吸入疗法合理用药专家共识（2024 版）》推荐：吸入用糖皮质激素可用于哮喘、慢阻肺等慢性呼吸系统疾病患者、围手术期（如胸外科手术等）的气道管理、肺部感染患者。

②《雾化吸入在咽喉科疾病药物治疗中应用专家共识》推荐：吸入用糖皮质激素可用于咽喉部急性炎症（如急性会厌炎、急性喉炎、急性喉气管支气管炎、急性咽炎）、咽喉部慢性炎症、喉部损伤及水肿的治疗。

③《新型冠状病毒感染基层诊疗和服务指南》推荐：吸入性糖皮质激素可用于新型冠状病毒感染急性期的平喘治疗。

2. 说明书禁忌

对布地奈德或其他任何成分过敏者。

3. 用法用量

(1) 说明书用法用量

起始剂量、严重哮喘期或减少口服糖皮质激素时的剂量：成人：一次 1~2 mg，一天二次；儿童：一次 0.5~1 mg，一天二次。维持剂量：成人：一次 0.5~1 mg，一天二次；儿童：一次 0.25~0.5 mg，一天二次。

(2) 专家共识推荐的用法用量

① 《雾化吸入疗法合理用药专家共识（2024 版）》^[1]推荐：中重度支气管哮喘急性发作期雾化吸入布地奈德最大剂量为 6mg d⁻¹（2mg、tid）；中重度慢阻肺急性发作期雾化吸入布地奈德 4mg d⁻¹ 和 8mg d⁻¹ 临床疗效相当。

② 《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识（2016 版）》^[2]推荐：慢阻肺急性加重期，可每天雾化吸入 6~8mg 的布地奈德（3mg、bid 或 2mg、q6h）。

③ 《雾化吸入在咽喉科疾病药物治疗中应用专家共识》^[3]推荐：对于没有呼吸困难症状的急性会厌炎患者，可雾化吸入布地奈德混悬液 1~2mg、bid；对于病情进展迅速，出现不同程度的呼吸困难时，布地奈德用量可增加至 3~4mg，每半小时重复一次，重复 2~3 次。急性咽炎推荐雾化吸入布地奈德混悬液 1~2mg、qd 或 bid。

4. 药物不良相互作用

布地奈德的主要代谢途径是经 CYP3A4 代谢。合用强效 CYP3A4 抑制剂（如利托那韦、阿扎那韦、克拉霉素、茚地那韦、伊曲康唑、奈法唑酮、奈非那韦、沙奎那韦、泰利霉素），可导致布地奈德平均血药浓度增加，因此和强效 CYP3A4 抑制剂联合用药时应注意减少用药剂量。

二、点评结果

(一) 各科室病例数、不合理病例数及不合理问题类型分布

本次共点评病例 244 例，发现不合理病例 26 例，不合理率为 10.66%（见表 1），不合理问题类型分布见表 2。

表 1 2025 年 7 月吸入用布地奈德混悬液涉及病例数及不合理病例数分布

科室	病例数	病例数构成比（%）	不合理病例数	不合理率（%）
呼吸内科	58	23.77	0	0.00
普通外科	22	11.25	11	50.00
肿瘤科	20	9.00	0	0.00
耳鼻喉科	19	7.79	1	5.26
心血管内科	18	7.38	0	0.00
干部病房八	14	5.74	0	0.00
神经外一科	14	5.74	4	28.57
神经外二科	12	4.92	4	33.33

急内病房	11	4.51	0	0.00
干部病房七	9	3.69	1	11.11
心脏血管外科	7	2.87	1	14.29
肾内科	6	2.46	0	0.00
内分泌科	6	2.46	0	0.00
康复医学科	5	2.05	0	0.00
骨二科	5	2.05	1	20.00
骨一科	4	1.64	1	25.00
乳腺科	4	1.64	0	0.00
重症医学科	4	1.64	0	0.00
中医骨伤科	2	0.82	1	50.00
风湿免疫科	1	0.41	0	0.00
妇科	1	0.41	1	100.00
消化内科	1	0.41	0	0.00
神经内科	1	0.41	0	0.00
全院	244	100	26	10.66

注：病例数构成比=科室病例数/全院病例数*100%，不合理率=不合理病例数/病例数*100%

（二）问题类型

1. 适应症不适宜

患者（心脏血管外科，病案号：00132949），男，88岁，于7月8日至7月12日住院治疗，诊断为糖尿病性足坏疽合并感染、2型糖尿病、下肢动脉粥样硬化闭塞症。于7月10日至7月12日给予吸入用布地奈德混悬液1mg、雾化吸入、tid。给予吸入用布地奈德混悬液属于适应症不适宜。

存在相同问题的还有：普通外科（病案号：00023598、00017904、00100458、00158983、00182159、00197117、00203382、00204646、00208379、00210802、00210179）、中医骨伤科（病案号：00040994）、干部病房七（病案号：00011522）、心脏血管外科（病案号：00132949）、骨一科（病案号：00175055）、神经外一科（病案号：00176028、00208651、00208824、00209468）、妇科（病案号：00205812）、骨二科（病案号：00210584）、耳鼻喉科（病案号：00209619）、神经外二科（病案号：00209754、00209815、00210344、00210316）。

解释：目前纳入吸入性布地奈德混悬液的适应症包括“哮喘、COPD、支气管扩张症、慢性支气管炎急性发作、激素敏感性咳嗽、感染后咳嗽、咽喉炎症、慢性鼻窦炎、上下呼吸道重叠综合征、咽喉部手术后、儿科（哮喘、喘息、急性喉气管炎-支气管炎、气管插管术中和术后）；围术期（合并危险因素的手术患者ICS+支气管舒张剂：a. 年龄≥65岁 b 吸烟指数≥400，c. 气管内定植菌，d. 气道高反应性，e. 呼气流速峰值，f. 肺功能临界状态，g.

耳鼻喉的咽喉手术、部分鼻内镜下手术也可选择性应用)”，目前点评药师未在该患者的电子病历中看到合适的适应症。且病历中未显示患者存在胸闷、气短、喘息明显等气道高反应性表现，医嘱予吸入用布地奈德混悬液为适应症不适宜。

三、总结

本次点评共发现 1 类问题：适应症不适宜（未存在气道高反应相关症状以及适应症情况下给予吸入用布地奈德混悬）。

2025 年 1 月，我们曾对 2024 年 12 月使用吸入用布地奈德混悬液情况进行医嘱专项点评，共点评病例 100 例，发现不合理病例 4 例，不合理率为 4%，共发现 2 类问题：重复用药（同时给予吸入用布地奈德混悬液和吸入用丙酸倍氯米松混悬液）以及用法用量不适宜。我们将点评结果在院内网公示，并与相关医生沟通。本次点评发现，上次点评出现的不合理用药问题进行了整改，本次点评未发现吸入用布地奈德混悬液重复用药、用法用量不适宜的不合理病例。但普通外科出现了吸入用布地奈德混悬液用药适应症不适宜的不合理用药问题最多。下一步，我们将继续与相关医生进行沟通，避免再次出现类似不合理用药问题。

参考文献：

- [1] 中华医学会临床药学分会，中国医药教育协会药事管理专业委员会，临床合理用药专业委员会. 雾化吸入疗法合理用药专家共识(2024 版)[J]. 医药导报, 2024, 43(09): 1355-1368.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会，中国医药教育协会药事管理专业委员会，临床合理用药专业委员会. 雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(34): 2696-2708.
- [3] 中华医学会全科医学分会，中华预防医学会呼吸病预防与控制专业委员会，中国基层呼吸疾病防治联盟. 新型冠状病毒感染基层诊疗和服务指南(第一版)[J]. 中华全科医师杂志, 2023, 22(2): 115-137.

依达拉奉右莰醇注射用浓溶液医嘱专项点评

李倩倩

北京电力医院药剂科临床药学部

依达拉奉右莰醇注射用浓溶液（5ml：依达拉奉 10mg 与右莰醇 2.5mg）是我国自主研发的 I 类新药，2020 年 7 月 30 日获国家药品监督管理局批准上市，用于治疗缺血性卒中。依达拉奉是一种抗氧化剂和自由基清除剂，可清除多种自由基；右莰醇是双环单萜类化合物，可抑制脑缺血再灌注导致的炎性细胞因子 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 的表达和致炎蛋白 COX-2 的表达，进而可能减少细胞凋亡、坏死。依达拉奉右莰醇注射液以 4：1 的配比组合科学配伍了依达拉奉和右莰醇，两种组分协同增效，阻断自由基与炎症互生循环，进而发挥更优效的神经保护作用，临床批准用于改善急性缺血性脑卒中所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍。

依达拉奉右莰醇注射用浓溶液是国谈药品，在我院 2025 年 8 月住院药品使用金额排名位于前 20 位，我们依据《北京市医疗机构处方专项点评指南》以及该药的说明书、有关指南，对我院 2025 年 8 月临床使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液情况进行了调查和分析，为该药的合理应用提供建议。

一、材料与方法

（一）数据提取

利用医院信息系统（HIS 2.0）从我院 2025 年 8 月使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液的所有病例中随机选取 177 例，利用电子病历系统（EMR）提取相应病例的电子病历。

（二）统计学方法

采用描述性统计学方法如百分比、构成比等对数据进行统计。

（三）点评标准

1. 适应证

（1）说明书适应症：用于改善急性缺血性脑卒中所致的神经症状、日常生活活动能力和功能障碍。

（2）医保适应症：限新发的急性缺血性脑卒中患者在发作 48 小时内开始使用。医保支付不超过 14 天

（3）指南适应症：

①《肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识（2022）》^[1]：依达拉奉对部分肌萎缩侧索硬化患者（ALS）有效。2015 年日本和韩国批准应用依达拉奉治疗 ALS。

②《一氧化碳中毒临床治疗指南》^[2]：依达拉奉治疗一氧化碳中毒时，在减轻脑水肿，减少昏迷时间和程度及减少死亡率方面有一定作用。

③《烟雾病治疗中国专家共识》^[3]：依达拉奉可以缓解烟雾病患者症状。

④《中国脑血管病临床管理指南-第 6 章蛛网膜下腔出血临床管理推荐意见》^[4]：依达拉奉可用于脑血管痉挛及迟发性脑梗死的预防和治疗。

⑤《中国脑出血诊治指南（2019）》^[5]：依达拉奉在脑出血方面的临床研究与分析，对改善脑出血患者的神经功能缺失评分起到了积极的作用。

2. 说明书禁忌症

- （1）对本药有过敏史者。
- （2）重度肾衰竭患者（本药可能加重肾衰竭）。
- （3）妊娠期妇女或可能妊娠的妇女。

3. 说明书用法用量

急性缺血性脑卒中：静脉滴注。推荐剂量为一次 15ml（含依达拉奉 30mg，右莪醇 7.5mg），于 30 分钟内滴完，一日 2 次，连续治疗 14 日。应于发病后 48 小时内开始给药。

4. 说明书注意事项

- （1）儿童使用本药的安全性尚不明确，不应使用本药。
- （2）轻中度肾功能损害者、肝功能损害者、心脏疾病患者、高龄（80 岁以上）患者慎用。
- （4）用药期间及用药后密切监测肾功能，如出现肾功能减退的体征或少尿等症状，应立即停药，并进行适当处理。

5. 药物不良相互作用

根据依达拉奉右莪醇注射用浓溶液活性成分之一依达拉奉的说明书与以下药物合用时应慎重或禁用：

- ① 与头孢唑啉钠、盐酸哌拉西林钠、头孢替安钠等抗生素合用时，有至肾功能衰竭加重的可能，因此合并用药时需进行多次肾功能检测等观察。
- ② 不可和高能量溶液、氨基酸制剂混合或由同一通道输注（混合后可致依达拉奉的浓度降低）。

- ③ 勿与抗癫痫药（地西洋、苯妥英钠等）混合（产生混浊）。
- ④ 勿与坎利酸钾混合（产生混浊）。

二、结果

（一）各科室使用量、病例数及不合理病例数分布

本次共点评病例 177 例，2025 年 8 月，共 8 个科室使用依达拉奉右莪醇注射用浓溶液，共发现不合理医嘱 21 例，具体分布情况见表 1。

表 1 依达拉奉右莪醇注射用浓溶液住院医嘱点评结果

科室	病例数	不合理病例数	不合理率（%）
神经内科	118	1	0.9
急内病房	23	0	0
神经外一科	16	6	37.5
神经外二科	15	13	86.7
心脏血管内科	2	0	0
心脏血管内科	1	0	0
康复医学科	1	0	0
内分泌科	1	0	0
全院	177	21	11.9

注：不合理率=不合理病例数/病例数*100%

（二）问题类型

1. 适应症不适宜

本次点评发现 12 例住院患者使用依达拉奉右莪醇注射用浓溶液，属于适应症不适宜。
病案号：神经外二科 00211817、00211906、00211911、00212368、00212519、00211619、00211276、00211255、00211237、00211219、00210114、00208863。

患者（神经外二科，病例号 00211817），男性 35 岁，以“面神经麻痹（左）”诊断入院。患者主因左侧面肌无力 4 个月入院，于 2025 年 8 月 12 日~8 月 14 日使用依达拉奉右莪醇注射用浓溶液 15ml、bid、ivgtt，属于适应症不适宜。

解释：依达拉奉是一种抗氧化剂和自由基清除剂，可清除多种自由基；右莪醇是双环单萜类化合物，可抑制脑缺血再灌注导致的炎性细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 的表达和致炎蛋白 COX-2 的表达，进而可能减少细胞凋亡、坏死。从药理机制上，依达拉奉右莪醇主要是改善脑缺血再灌注产生的自由基和炎症，脑梗急性期给予依达拉奉可抑制脑梗局部血流减少，抑制脑梗发病初期存活神经细胞减少，阻止脑梗死和脑水肿进展，并缓解伴随神经状态。而上述患者均以非“急性脑梗死”诊断入院，入院诊断不符合说明书适应症范围内，不在医保支付适应症范围内，也不在指南推荐的适应症范围内，因此适应症不适宜。

2. 用法用量不适宜

本次点评发现 8 例患者连续使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液超过 14 天，属于用药疗程过长。病案号：神经外二科 00211239、00211329。神经外一科 00210568、00210570、00210380、00209940、00209857、00195302

例：患者（神经外二科，病例号 00211239-43），男性，58 岁，以“闭合性颅脑损伤（中型） 蛛网膜下腔出血、骨盆骨折术后、下肢静脉血栓形成、意识障碍、失语”入院。患者主因“车祸致头外伤 3 周余，意识障碍 2 周”入院，入院前于外院查头 CT（具体日期不详）示：蛛网膜下腔出血较前减少，医嘱于 2025 年 7 月 29 日~2025 年 8 月 13 日连续使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液 15ml、bid、ivgtt，共计 16 天，属于用药疗程过长。

解释：说明书及医保政策规定，依达拉奉右莰醇注射用浓溶液用药疗程为 14 天，该患者连续用药 16 天，用药疗程过长，存在医保拒付的风险。

3. 用药禁忌症

本次点评发现 1 例患者使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液 15ml、bid、ivgtt，属于用药禁忌症。病案号：神经内科 00101462。

患者（神经内科，病例号 00101462），男性，46 岁，患者主因入院前 1 天余无明显诱因出现头晕，被送至我院急诊，行头 CT 检查，结果提示颅内多发缺血灶，后患者以“多发性脑梗死（急性）、高血压 3 级（极高危）、慢性肾功能不全尿毒症期 动脉粥样硬化并高脂血症、脑梗死（陈旧性）”等诊断收住我院神经内科。医嘱于 2025 年 8 月 5 日~2025 年 8 月 12 日使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液 15ml、bid、ivgtt，患者于 2025 年 8 月 3 日在内科急诊门诊抽血检验结果显示血清肌酐为 921 μ mol/L，肌酐清除率<10mL/min，重度肾功能衰竭，该患者使用依达拉奉右莰醇不符合说明书“重度肾衰竭患者（本药可能加重肾衰竭）禁用”这一项，存在用药禁忌症。

解释：健康人体的药代动力学研究显示，单剂量给予 37.5mg 依达拉奉右莰醇注射用浓溶液后，在 24h 以内，大部分药物通过肾脏排泄。约 82%的依达拉奉以依达拉奉葡萄糖醛酸结合物的形式从尿液排泄，仅 4.17%以原型从尿液排泄。而重度肾功能衰竭患者肾脏排泄功能大大降低，导致体内毒性物质持续蓄积。有报道显示，多例使用本品成分之一的依达拉奉，有加重急性肾功能不全或肾功能衰竭而致死的病例，因此重度肾衰竭患者的患者禁用依达拉奉右莰醇。

4. 用药配伍禁忌

本次点评发现 3 例患者使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液 15ml、bid、ivgtt，属于用药配伍禁忌。病案号：神经外一科 00206010、00210568、00210570。

患者（神经外一科，病例号 00206010），男性，67 岁，患者主因间断头疼伴右眼视物模糊 1 周入院，1 周前于我院眼科门诊行头颅 CT 检查，显示鞍区占位，后患者以“垂体瘤、高血压 3 级”等诊断入住我院。医嘱于 2025 年 8 月 1 日~2025 年 8 月 14 日以及 2025 年 8 月 18 日~2025 年 8 月 27 日使用依达拉奉右莰醇注射用浓溶液 15ml、bid、ivgtt，医嘱显示依达拉奉右莰醇注射用浓溶液和 5%葡萄糖注射液(内封式)一起滴注，但依达拉奉右莰醇注射用浓溶液和 5%葡萄糖注射液在大输液中禁止配伍，存在用药配伍禁忌。

解释：葡萄糖注射液在生产过程中通常需要加入盐酸，因此其 PH 值范围呈现酸性，而依达拉奉的稳定性容易受到溶液酸碱度影响，在偏酸性环境中，依达拉奉化学结构可能发生变化，因此说明书建议依达拉奉右莰醇浓溶液避免与葡萄糖溶液通过同一输液通道输注。

三、总结

本次点评发现 3 大类依达拉奉右莰醇注射用浓溶液的临床用药问题：适应症不适宜、用药疗程过长、用药禁忌症。和 2025 年 2 月对依达拉奉右莰醇注射用浓溶液的住院医嘱点评相比较，本次点评不合理处方占全部点评处方比率（11.9%）较前（2025 年 2 月处方不合理率：12%）略微下降，不合理用药类型较前减少，下一步我们将与相关医生进行沟通，提高用药合理率。

参考文献：

- [1] 中华医学会神经病学分会肌萎缩侧索硬化协作组. 肌萎缩侧索硬化诊断和治疗中国专家共识（2022）[J]. 中华神经科杂志, 2022,55(6): 581-588
- [2] 中华医学会高压氧医学分会. 急性一氧化碳中毒临床治疗指南[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2012, 19(5): 315-317
- [3] 王硕, 顾翔宇, 毛颖. 烟雾病和烟雾综合征诊断与治疗中国专家共识(2024 版)[J]. 中华神经外科杂志, 2024, 40(3): 220-229.
- [4] 程忻, 仲伟逸, 董漪, 等. 中国脑血管病临床管理指南(第 2 版)(节选)——第 6 章蛛网膜下腔出血临床管理推荐意见[J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(09): 1024-1035.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病血组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005.

枸橼酸莫沙必利片医嘱专项点评

李倩倩

北京电力医院药剂科临床药学部

枸橼酸莫沙必利片于 1999 年 11 月 29 日在我国获得药品行政保护并上市，是临床常用的促胃肠动力药，能有效增强胃肠蠕动，临床常作为功能性消化不良、糖尿病性胃轻瘫、反流性食管炎、功能性便秘等以胃肠动力不足为主要临床表现的疾病。其作用机制表现为激动 5-HT₄ 受体，进而兴奋胆碱能中间神经元，使乙酰胆碱在胃肠道内释放，刺激胃肠道而发挥促动力作用，从而改善功能性消化不良患者的胃肠道症状，但不影响胃酸的分泌。由于莫沙必利与大脑神经细胞突触膜上的多巴胺 D₂ 受体、肾上腺素 α ₁ 受体、5-HT₁ 及 5-HT₂ 受体无亲和力，故不会引起锥体外系综合征及心血管不良反应。

枸橼酸莫沙必利片在我院 2025 年 9 月住院药品使用数量排名位于 16 位，我们依据《北京市医疗机构处方专项点评指南》以及该药的说明书、有关指南，对我院 2025 年 8 月~2025 年 9 月出院患者使用枸橼酸莫沙必利片情况进行了调查和分析，为该药的合理应用提供建议。

一、材料与方法

（一）数据提取

利用医院信息系统（HIS 2.0）从我院 2025 年 8 月至 9 月使用枸橼酸莫沙必利片的所有病例中随机选取 89 例，利用电子病历系统（EMR）提取相应病例的电子病历。

（二）统计学方法

采用描述性统计学方法如百分比、构成比等对数据进行统计。

（三）点评标准

1. 适应证

（1）说明书适应症：本品用于改善因胃肠动力减弱（如：功能性消化不良、慢性胃炎）引起的消化道症状，包括烧心、嗝气、恶心、呕吐、早饱、上腹胀、上腹痛等。

（2）指南适应症：

①《中国慢性便秘诊治指南》^[1]、《老年人慢性便秘的评估与处理专家共识》^[2]：对于肠动力不足导致的慢性便秘、老年性便秘、便秘型肠易激综合征，枸橼酸莫沙必利被推荐作为促动力药物使用。

②《中国功能性消化不良专家共识意见》^[3]：推荐枸橼酸莫沙必利用于功能性消化不良，改善胃灼热、暖气、恶心、呕吐、早饱、上腹胀等症状。

③《老年人功能性消化不良诊治专家共识》^[4]：对于老年人功能性消化不良，枸橼酸莫沙必利被列为推荐用药，需根据个体情况调整剂量。

④《反流性食管炎诊断及治疗指南》^[5]、《欧洲内镜外科协会胃食管反流病指南》^[6]：推荐枸橼酸莫沙必利作为胃食管反流病的治疗药物之一，可促进胃排空，减少反流。

⑤《ACG 临床指南：胃轻瘫的治疗》^[7]：指南中提及枸橼酸莫沙必利可用于糖尿病性胃轻瘫等胃轻瘫疾病的治疗，改善胃肠动力。

⑥《中国胶囊内镜临床应用指南》^[8]：推荐枸橼酸莫沙必利用于胶囊内镜检查前，以促进胶囊在胃肠道的运动和排出。

2. 说明书禁忌症

对本品中任何成份过敏者禁用。

3. 说明书用法用量

成人通常用量为 1 日 3 次，每次 5mg(1 片)，饭前或饭后口服。

4. 说明书注意事项

(1) 持续使用本品一段时间（通常 2 周）后，应评价消化系统症状的改善情况，以研究继续服药的必要性。

(2) 由于可能出现暴发性肝炎、严重肝功能障碍和黄疸，不能长期盲目服用本品。同时，在本品服用期间，应对患者密切观察，如发现异常，应立即停止服药并采取妥善处置。另外，应指导患者当服用本品时如出现不适、食欲不振、尿黄和球结膜黄染等症状，应停止服药并联系医生。

(3) 患者应将本品从 PTP 薄板中取出后再服用（据报告，曾有患者误食 PTP 薄板，尖锐的锐角刺伤食道粘膜，甚至发生穿孔，造成纵隔炎等严重并发症）

5. 药物不良相互作用

合并使用的注意事项：

药名	临床症状与措施	作用机制和危险因素
抗胆碱药 (如硫酸阿托品、丁溴东莨菪碱等)	可使本品作用减弱，因此与抗胆碱药并用时应分开间隔使用。	本药的消化道促进作用取决于胆碱能神经的兴奋，所以

		与抗胆碱药合用会抑制本品的作用。
--	--	------------------

当每日服用 15mg 本品并同时服用 1200mg 红霉素时，与单独服用本品相比，本品的最高血药浓度由 42.1ng/mL 上升到 65.7ng/mL，半衰期由 1.6 小时延长为 2.4 小时，AUC 0~4 由 62ng · hr/mL 增加至 114ng · hr/mL（健康成人）。

二、结果

（一）各科室使用量、病例数及不合理病例数分布

本次共点评病例 89 例，2025 年 8 月和 9 月，共 20 个科室使用枸橼酸莫沙必利片，共发现不合理医嘱 21 例，具体分布情况见表 1。

表 1 枸橼酸莫沙必利片住院医嘱点评结果

科室	病例数	不合理病例数	不合理率（%）
消化内科	11	0	0
干部病房七	9	0	0
重症医学科	8	0	0
内分泌科	7	0	0
肾内科	6	0	0
康复医学科	6	0	0
肿瘤科	5	0	0
胸外科	5	0	0
普通外科	5	0	0
干部病房八	4	0	0
神经外一科	4	1	25
骨一科	3	1	33.3
神经内科	2	0	0
泌尿外科	2	0	0
呼吸内科	2	0	0
乳腺科	2	0	0
神经外二科	2	1	50
中医骨伤科	2	0	0
血液内科	1	0	0
心脏血管外科	1	0	0
心脏血管内科	1	0	0
急内病房	1	0	0
全院	89	3	3.4

注：不合理率=不合理病例数/病例数*100%

（二）问题类型

1. 适应症不适宜

本次点评发现 3 例住院患者使用枸橼酸莫沙必利片属于适应症不适宜。病案号：神经外科 00176028、神经外科 00211661、骨科 00210778。

例：患者（骨科，病例号 00210778），男性，57 岁，以“胫腓骨粉碎性骨折（右侧）、右开放性小腿骨折外固定术后、右小腿清创缝合术后”诊断入院。患者主因右小腿砸伤后疼痛流血活动受限 3 天入院，于 2025 年 7 月 21 日~8 月 8 日使用枸橼酸莫沙必利片 5mg、po、Tid，属于适应症不适宜。

解释：枸橼酸莫沙必利片是选择性 5-羟色胺 4（5-HT₄）受体激动剂，通过兴奋胃肠道胆碱能中间神经元及肌间神经丛的 5-HT₄ 受体，促进乙酰胆碱的释放，从而增强消化道(胃和小肠)运动。而枸橼酸莫沙必利片的适应症与患者临床诊断“骨折术后、砸伤、足楔状骨折、胫腓骨骨折、胫腓骨骨折（右侧）”不相关，病程记录中也未出现因胃肠动力减弱(如：功能性消化不良、慢性胃炎)引起的消化道症状，包括烧心、嗝气、恶心、呕吐、早饱、上腹胀、上腹痛等字段，可能存在超适应症用药，或诊断描述不全，也不在指南推荐的适应症范围内，虽然点评为适应症不适宜，但临床药师考虑患者存在长期卧床，比同龄非卧床患者胃肠道动力弱且可能伴有消化不良等因素，如果符合上述情况，建议医师完善诊断或在病程记录中补充相关体征描述。

三、总结

本次点评发现 1 类枸橼酸莫沙必利片的临床用药问题：适应症不适宜。此次为首次对枸橼酸莫沙必利片的住院医嘱点评，本次点评，该药物的临床使用多数合理，不合理处方仅占全部点评处方比率 3.4%，下一步我们将与相关医生进行沟通，提高用药合理率。

四、参考文献：

- [1] 中国慢性便秘诊治指南(2013 版)[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2014, 21(04): 4-8.
- [2] 郑松柏,姚健凤,张颖.老年人慢性便秘的评估与处理专家共识[J]. 中华老年病研究电子杂志, 2017, 4(02): 7-15.
- [3] 陈旻湖, 方秀才, 侯晓华, 等. 2022 中国功能性消化不良诊治专家共识[J]. 胃肠病学, 2023, 28(08): 467-481.
- [4] 郑松柏.老年人功能性消化不良诊治专家共识[J].中华老年病研究电子杂志,2015,2(03):1-7.
- [5] 陆星华, 张泰昌. 反流性食管炎诊断及治疗指南(2003 年)[J]. 中华消化内镜杂志, 2004, (04): 4-5.
- [6] Fuchs KH, Babic B, Breithaupt W, Dallemagne B, Fingerhut A, Furnee E, Granderath F, Horvath

P, Kardos P, Pointner R, Savarino E, Van Herwaarden-Lindeboom M, Zaninotto G; European Association of Endoscopic Surgery (EAES). EAES recommendations for the management of gastroesophageal reflux disease. Surg Endosc. 2014 Jun;28(6):1753-73.

[7] Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL, Gerson L; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. Am J Gastroenterol. 2013 Jan;108(1):18-37; quiz 38.

[8] 中国胶囊内镜临床应用指南[J].胃肠病学,2014,19(10):606-617.

临床共识与指南

多黏菌素类药物雾化吸入治疗下呼吸道多重耐药革兰阴性菌感染中国专家共识（2024 年版）

中国医药教育协会感染疾病专业委员会（IDSC）

【摘要】呼吸道感染是导致人类死亡的主要疾病之一，尤其是多重耐药鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯菌导致的医院获得性肺炎（HAP）和呼吸机相关性肺炎（VAP），碳青霉烯类抗菌药物耐药比例高，可供选择的抗菌药物有限，抗感染治疗疗效欠佳。多黏菌素类药物对大部分碳青霉烯类耐药革兰阴性菌体外敏感性高，但静脉给药后肺泡上皮衬液浓度低而影响其发挥临床疗效。国内外不断有临床实践和研究采用联合雾化给药方式以提高疗效，但目前关于多黏菌素类药物雾化吸入治疗下呼吸道感染的适应证、禁忌证、给药方案及雾化吸入装置的选择，以及不良反应的处理等问题仍无详细、规范的建议。因此，中国医药教育协会感染疾病专业委员会（IDSC）组织重症医学、呼吸病学、感染病学和临床药学等学科的著名专家共同编写本共识，凝练出临床常见的 11 个关键问题，在广泛查阅文献证据的基础上以问答的方式给出相应的答案，形成 10 条推荐意见，旨在为临床医师科学合理地应用雾化吸入多黏菌素类药物提供切实可行的参考。

【关键词】多黏菌素 E 甲磺酸钠；硫酸多黏菌素 B；硫酸多黏菌素 E；下呼吸道感染；多重耐药革兰阴性菌；雾化吸入

下呼吸道感染严重威胁人类健康，是导致人类死亡的主要疾病之一。我国医院获得性肺炎 (hospital acquired pneumonia,HAP) 和呼吸机相关性肺炎 (ventilator-associated pneumonia,VAP)患者最常见的分离菌为鲍曼不动杆菌(*Acinetobacter baumannii*,AB)、铜绿假单胞菌(*Pseudomonas aeruginosa*,PA)、肺炎克雷伯菌(*Klebsiella pneumoniae*,KP)等；慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease,COPD)或支气管扩张症合并下呼吸道感染最常见分离菌为 PA。这些病原体对碳青霉烯类抗菌药物耐药比例高，其中对亚胺培南和美罗培南的耐药率，AB 为 73.1%和 72.7%，PA 为 22.0%和 17.7%，KP 为 25.5%和 26.4%，但临床可供选择的抗菌药物有限，抗感染治疗疗效欠佳[1]。多黏菌素(polymyxins)类药物(以下简称多黏菌素)对大部分碳青霉烯类耐药革兰阴性菌(carbapenem-resistant organism,CRO)体外

敏感性高,但静脉给药后肺泡上皮衬液(epithelial lining fluid,ELF)浓度低而影响其临床疗效。针对这一点,国内外不断有临床实践和研究采用联合雾化给药方式以提高疗效。但目前关于多黏菌素雾化吸入治疗下呼吸道感染的适应证、禁忌证、给药方案、雾化吸入前的准备工作、雾化吸入装置的选择,以及不良反应如何处理等问题仍无详细、规范的建议。

因此,由中国医药教育协会感染疾病专业委员会(IDSC)牵头,联合重症医学、呼吸病学、感染病学和临床药学等学科的著名专家共同编写本共识,旨在为临床医师科学合理地应用雾化吸入多黏菌素提供切实可行的参考。本共识对广泛征集到的临床问题组织专家进行讨论凝练,形成 11 个关键问题,在广泛查阅文献证据的基础上以问答的方式给出相应的答案,并参考美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network,NCCN)指南[2],形成 10 条推荐意见。推荐意见的等级分为:1 级推荐:基于高水平证据,专家组一致认为该推荐意见是合适的;2A 级推荐:基于较低水平的证据,专家组一致认为该推荐意见是合适的;2B 级推荐:基于较低水平的证据,专家组多数认为该推荐意见是合适的;3 级推荐:基于任何证据水平,对该推荐意见专家组存在重大分歧。

问题 1:可用于雾化吸入的多黏菌素类药物有哪些?

多黏菌素被发现于 20 世纪 40 年代末,是由多黏类芽孢杆菌产生的一组非核糖体、碱性环肽类抗菌药物,有 A、B、C、D、E 等组分。目前应用于临床的有多黏菌素 B 和多黏菌素 E,两者的抗菌谱基本一致,对大部分非发酵菌和需氧革兰阴性菌具有强大的抗菌活性,而对革兰阳性菌和厌氧菌无效。目前国内外已上市的注射用静脉制剂有 3 种剂型:多黏菌素 E 甲磺酸钠(colistimethate sodium,CMS,活性成分为黏菌素)、硫酸多黏菌素 B(polymyxinB sulfate,PMB)和硫酸多黏菌素 E(polymyxinE sulfate,colistin sulfate,CS),其中 CMS 和 PMB 临床应用广泛,而 CS 为我国独有的临床应用制剂,虽然近期国内已有相应雾化吸入治疗的应用报道和初步药代动力学(pharmacokinetics,PK)研究[3-5],但国内外大样本的临床应用和研究仍然有限,尚需进一步完善相关循证医学证据。

多黏菌素是治疗 CRO 感染的主要药物之一,为增加肺部药物浓度,国内外指南和共识建议在静脉给药的基础上联合雾化给药以提高疗效[3-4,6]。国外目前已有黏菌素雾化吸入的专用制剂。根据国内外已获批 3 种制剂的说明书整理汇总:CMS 有 2 种剂型,分别是雾化溶液剂和干粉制剂,雾化溶液剂用于吸入给药(如意大利上市的 Tadim®),干粉制剂可用于静脉推注、滴注和雾化吸入给药(如英国上市的 Colomycin®),但中国获批上市的 CMS 仅有干粉制剂,且只有静脉推注和滴注用法;PMB 和 CS 均仅为干粉制剂,用于静脉推注或滴

注[如美国上市的 Polymyxin B for injection(USP)®]。CMS 干粉吸入制剂用于治疗成人和儿童肺囊性纤维化(cystic fibrosis,CF)患者因 PA 引起的慢性肺部感染，与传统雾化治疗相比，患者依从性更高，雾化吸入的疗程明显缩短，且未观察到吸入治疗导致的患者基础肺功能明显下降，急性感染时的短期治疗获益更多[3]。

国内目前尚无专用的多黏菌素雾化吸入制剂，根据现有的循证医学证据，推荐应用多黏菌素的静脉制剂替代雾化吸入专用制剂进行治疗，三种静脉制剂均可以选择[6]。但需要关注的是注射剂雾化吸入可导致呼吸道纤毛损伤、气道痉挛和急性肺水肿，且非雾化吸入制剂的药物难以达到专用雾化制剂的颗粒大小要求，肺部沉降率低，影响远端小气道和肺泡内浓度而降低治疗效果。因此，不同指南/共识针对多黏菌素雾化吸入的推荐意见存在较大差异。综合现有的循证医学证据，在临床应用的注射剂型中，CMS 是雾化吸入治疗的首选剂型，可能的原因有：(1)CMS 在气道局部滞留时间更长，疗效更佳；(2)CMS 雾化吸入引起支气管收缩的风险更低。近年来，PMB 和 CS 雾化吸入的临床应用也逐渐增多。值得注意的是，采用注射用多黏菌素进行雾化吸入在我国属于超说明书用药，临床实践中要遵循医疗机构超说明书用药审批与管理规定，权衡利弊，在进行充分医患沟通并取得患者或家属知情同意后应用于潜在的受益人群。目前，各国已上市主要多黏菌素类药物见表 1。

表 1 各国已上市的主要多黏菌素类药物名称、剂量规格与换算					
商品名	中文名	生产厂家	规格	含量换算	剂量及换算
Colomycin	注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠	Forest Laboratories; UK	100 万 IU 200 万 IU	—	900 万 IU/d, 分 2~3 次; 重症患者给予 900 万 IU 负荷剂量, 但最高日剂量不超过 1 200 万 IU
Tadim	多黏菌素 E 甲磺酸钠雾化溶液剂	Zambon SpA Via Lillo; Italy	100 万 IU	1 mg=12.5 万 IU	100 万 IU/d, 分 2~3 次; 最高日剂量不超过 600 万 IU
Coly-Mycin M Parenteral	注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠	Par Pharmaceutical; USA	150 mg CBA	—	2.5~5.0 mg CBA·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分 2~4 次
オルドレブ点滴静注用	注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠	グラクソ・スミスクライン株式会社	150 mg CBA	150 mg CBA≈450 万 IU	1.25~2.5 mg CBA·kg ⁻¹ ·次 ⁻¹ , 2 次/d
奥佳泽	注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠	江苏奥赛康药业有限公司	200 万 IU	—	900 万 IU/d, 分 2~3 次; 重症患者给予 900 万 IU 负荷剂量, 最高日剂量不超过 1 200 万 IU
天韵	注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠	正大天晴药业集团股份有限公司	150 mg CBA	—	2.5~5 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分 2~4 次; 最高日剂量不超过 5 mg/kg
Polymyxin B for injection (USP)	注射用硫酸多黏菌素 B	Bedford Laboratories; USA	50 万 IU	1 mg=1 万 IU	1.5~2.5 万 IU·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 分 2 次
雅乐	注射用硫酸多黏菌素 B	上海上药第一生化药业有限公司	50 万 IU	1 mg=1 万 IU	50~100 万 IU/d, 分 2 次
锋威灵	注射用硫酸黏菌素	上海上药新亚药业有限公司	50 万 IU	—	100~150 万 IU/d, 分 2~3 次, 最高日剂量不超过 150 万 IU

注：“—”, 无相关数据

问题 2：多黏菌素类药物雾化吸入治疗通常用于哪些疾病?在特殊人群中应该如何选择药物的种类?

推荐意见 1:

(1)HAP 和 VAP 患者，同时符合以下情况时可尝试在全身抗菌治疗的基础上联合雾化吸

入多黏菌素治疗：①HAP/VAP 是由 CRO 所致，或在特殊患者(如有 COPD 等基础疾病)由多重耐药肺炎克雷伯菌(multi-drug resistant *Klebsiella pneumoniae*,MDRPK)、多重耐药铜绿假单胞菌(multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*,MDRPA)、多重耐药鲍曼不动杆菌(multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*,MDRAB)等所致；②致病菌对多黏菌素敏感；③静脉使用多黏菌素或其他抗菌药物疗效欠佳(推荐等级：2A 级)。

(2)支气管扩张症或肺 CF 伴 PA 慢性感染的患者，痰培养 PA 反复阳性，菌株对多黏菌素敏感，可给予多黏菌素雾化吸入治疗(推荐等级：1 级)。

(3)对于孕妇患者，选择多黏菌素进行雾化吸入治疗需要权衡利弊，如确实需要使用，推荐 PMB。对于哺乳期患者，目前没有足够的多黏菌素使用安全性数据，常规不推荐使用(推荐等级：2A 级)。

(4)对于老年患者，雾化吸入多黏菌素的剂量通常从允许剂量范围的低剂量开始(推荐等级：2A 级)。

(5)对于儿童患者，推荐雾化吸入 CMS 治疗 MDR 革兰阴性菌(如 PA、AB 等)肺部感染(推荐等级：2A 级)。

(6)对于不存在明确下呼吸道感染症状，仅反复痰培养 MDRAB 阳性的患者，不推荐常规使用多黏菌素雾化吸入进行去定植处理(推荐等级：2B 级)。

(7)对脓胸、肺脓肿等不推荐使用多黏菌素雾化吸入治疗(推荐等级：2B 级)。

证据依据：

尽管仍缺乏雾化吸入抗菌药物目标性治疗 HAP/VAP 的高级别证据，但近年来支持在全身抗感染治疗的同时联合局部治疗的证据在逐步增多，但大多为观察性和回顾性研究[10-12, 15-17]。

目前最大的多中心回顾性研究显示，MDRAB 或 MDRPA 的 HAP 患者接受 CMS 静脉注射联合雾化吸入治疗组(n=69 例)的临床有效率(66.7%比 47.6%， $P=0.008$)和微生物清除率(59.4%比 41.0%， $P<0.001$)显著高于静脉治疗对照组(n=210 例)[16]。一项 Meta 分析显示，与静脉应用 CMS 相比，静脉应用联合雾化吸入 CMS 治疗 MDR 革兰阴性菌感染 VAP 患者的临床有效率和细菌清除率显著提高，感染相关病死率显著降低[18]。对碳青霉烯类耐药鲍曼不动杆菌(CRAB)肺部感染，CMS 联合磷霉素或舒巴坦治疗有提高细菌清除率、降低急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)发生率及病死率的趋势[17]。

支气管扩张症和肺 CF 患者常有 PA 定植或慢性感染，导致气道炎症和肺功能进行性下

降。一项多中心研究评估单剂量雾化吸入 200 万 IU CMS 后患者痰液、血清和尿液浓度的结果显示, CMS 的血清浓度在 1.5h 达到峰值, 但远低于全身应用 CMS 时的血清浓度, 而痰液中最大浓度至少比 PA 的最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration,MIC)值高 10 倍, 痰液中药物浓度在 1h 达到峰值后下降, 但 12h 后多黏菌素平均浓度仍高于 4mg/L[13]。CMS 全身低浓度和局部高浓度支持在感染 PA 的支气管扩张和肺 CF 患者中雾化吸入治疗能显著降低痰菌负荷, 部分患者甚至可达到痰菌根除, 并且极少出现细菌耐药性和新的致病菌。痰菌量的下降最终降低了黏液的分泌, 减少了患者的痰液量和脓痰量 14]。

目前对孕妇还没有充分和严格对照的多黏菌素临床应用研究, 但在动物实验中观察到不良事件, 故应慎重使用。注射用 PMB 的妊娠用药分级为 B 级, 7 例在妊娠期前 3 个月暴露于 PMB 的患者没有发现与先天性缺陷存在关联。注射用 CMS 的妊娠用药分级为 C 级, 在人体内可以透过胎盘屏障[8]。目前尚不清楚 CMS 是否经过母乳排泄, 但是 CS 可以经母乳排泄[6]。因此, 哺乳期女性患者应慎用多黏菌素 E。PMB 目前没有在哺乳期用药的安全性数据。

注射用 CMS 相关的临床研究尚不能确定老年患者用药后的反应是否与年轻受试者不同。注射用 PMB 目前也缺乏相关循证医学证据。尚未发现应用多黏菌素后老年患者的反应和年轻患者之间有明显差异。一般来说, 老年患者的剂量选择应谨慎, 通常从允许剂量范围的低剂量开始。儿童雾化吸入多黏菌素同样应谨慎, 为了避免局部高浓度多黏菌素聚集可能引发的致命肺损伤, 建议 CMS 雾化溶液现配现用, 雾化吸入前可使用支气管扩张剂预防损伤[20-21]。

问题 3:雾化吸入多黏菌素类药物如何用于急性肺部感染的治疗?

推荐意见 2:

(1)急性肺部感染(包括 HAP/VAP 或结构性肺疾病继发急性肺部感染)同时满足以下两个条件时可考虑在静脉给药的基础上联合雾化吸入多黏菌素治疗: ①致病菌为 MDR 革兰阴性菌, 包括 MDRPA、MDRAB、碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌(CRE)等, 尤其是 CRO 导致的感染; ②体外药敏试验结果证实致病的 MDR 革兰阴性菌对多黏菌素敏感, 没有药敏试验结果时可以参照当地近期的相关耐药监测数据, 不建议雾化吸入多黏菌素用于急性肺部感染的预防或经验性治疗(推荐等级:2A 级)。

(2)雾化吸入多黏菌素用于治疗 MDR 革兰阴性菌急性肺部感染时, 建议联合抗菌药物静脉给药。优先选择的治疗方案为多黏菌素静脉注射+多黏菌素雾化吸入±其他敏感抗菌药物静脉给药。对于不能耐受或不适宜多黏菌素静脉给药的患者, 可以选择多黏菌素雾化吸

入+肾毒性较小的其他相对敏感抗菌药物静脉给药。不建议单独雾化吸入多黏菌素用于急性肺部感染的治疗(推荐等级:2A 级)。

(3)成人患者雾化吸入多黏菌素的溶液配制方法和剂量见表 2，儿童患者雾化吸入多黏菌素的推荐剂量和吸入溶液配制方法见表 3(推荐等级:2A 级)。

表 2 成人多黏菌素类药物雾化吸入的剂量及雾化吸入溶液的配制方法					
药物种类	单次剂量(万 IU)	雾化频次(次/d)	配置溶液	剂量(mL)	保持方法
CMS	200	2	生理盐水	3~4	2~8℃ 24 h 内可用
PMB	25~50	2	生理盐水或注射用水	5	4℃ 24 h 内可用
CS	25~50	2	生理盐水	5	资料少

注:CMS,多黏菌素 E 甲磺酸钠;PMB, 硫酸多黏菌素 B;CS, 硫酸多黏菌素 E

表 3 儿童多黏菌素类药物雾化吸入的剂量及雾化吸入溶液的配制方法							
疾病种类	药物种类	年龄	单次剂量(万 IU)	雾化频次(次/d)	配置溶液	剂量	保持方法
肺囊性纤维化合并肺部感染	CMS	4.7~14.6 岁 ^[22]	200	2	—	—	—
		1~25.5 岁 ^[23]	200	2	灭菌注射用水+生理盐水	各 2 mL, 共 4 mL	立即使用
		(6.69±0.67) 岁 ^[24]	100	2	生理盐水	3 mL	—
		<6 岁 ^[25]	300	2	—	—	—
		≥6 岁 ^[25]	450	2	—	—	—
多重耐药革兰阴性菌(如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌等)肺炎,建议静脉联合雾化吸入 ^[10]	CMS	≤1 岁 ^[25]	每公斤体重 12	2	生理盐水	3 mL	立即使用
		>1~16 岁 ^[26]	225	2	生理盐水	3 mL	
		青少年 ^[27]	100~200	2	生理盐水	—	
多重耐药鲍曼不动杆菌肺炎	PMB	4 岁 ^[28]	25	2	生理盐水	5 mL	—

注:“—”,无相关数据;CMS,多黏菌素 E 甲磺酸钠;PMB, 硫酸多黏菌素 B;CS, 硫酸多黏菌素 E;建议配置好的 CMS 雾化溶液立即使用,同时可以考虑雾化前 15~20 min 使用支气管扩张剂(例如沙丁胺醇)预防损伤

(4)雾化吸入多黏菌素治疗 MDR 革兰阴性菌急性肺部感染的最佳疗程目前尚无定论，建议根据病情严重程度、治疗反应等具体情况确定，停药时机可结合血常规、感染相关炎症指标、氧合情况、痰液量和痰液的性状综合考虑(推荐等级:2B 级)。

证据依据:

大多数 MDR 革兰阴性菌对多黏菌素的体外高敏感率与单药静脉输注的临床疗效并不一致[29]，这主要与多黏菌素全身应用存在明显剂量相关的肾毒性和神经系统不良反应有关，多黏菌素各种静脉制剂的说明书中所推荐的剂量从疗效角度考虑均非最佳剂量，而增加全身剂量则会显著增加 AKI 等严重不良反应的风险。此外，全身给药后多黏菌素的 ELF 浓度偏低也会影响其治疗肺部感染的疗效[30]。现有的研究表明，吸入多黏菌素后 ELF 药物浓度远高于静脉给药，而血药峰浓度远低于静脉给药。与静脉给药相比，吸入多黏菌素有利于清除气道内的 MDR 革兰阴性菌，而发生 AKI 和中枢神经系统不良反应的风险更低，静脉给药的同时辅以吸入给药既可以改善肺部感染，提高疗效，又不会增加多黏菌素相关药物不良反应的风险。

有关吸入多黏菌素治疗 HAP/VAP 的临床研究主要为联合用药的研究，包括吸入多黏菌素联合全身应用其他抗菌药物或联合静脉给药多黏菌素±全身应用其他抗菌药物，雾化吸入多黏菌素单独用于 HAP/VAP 治疗的临床研究极少[31]。一项 Meta 分析显示，静脉给药联合雾化吸入 CMS 治疗 MDR 革兰阴性菌所致 VAP 患者的临床有效率(OR=1.57,95%CI

1.14~2.15, $P=0.006$)、细菌清除率($OR=1.61, 95\%CI 1.11\sim 2.35, P=0.01$)和感染相关病死率($OR=0.58, 95\%CI 0.34\sim 0.96, P=0.04$)均优于 CMS 单独静脉给药[32]。在一项大样本多中心回顾性研究中, 雾化吸入联合静脉注射 CMS 治疗 MDRAB 或 MDRPA 所致 HAP 的临床有效率和微生物清除率均显著高于单独静脉注射多黏菌素[16]。最近一项纳入了 23 个临床研究的贝叶斯网络荟萃分析对 15 种治疗 MDRAB 肺炎的抗菌药物方案进行了比较和评价, 结果显示:与单独静脉注射 CMS 相比, 雾化吸入+静脉注射 CMS 的全因病死率更低, 存活率和临床治愈率更高[33]。在一项针对 MDR 革兰阴性菌 VAP 的随机对照临床研究中, 雾化吸入 CMS+静脉注射亚胺培南治疗组在临床治愈率、重症监护病房(ICU)住院时间、28d 全因病死率方面均与静脉注射 CMS+亚胺培南治疗组相当, 但在病原体清除时间、ICU 存活撤机时间、急性肾功能不全发生率, 以及 14d 氧合指数改善率等方面均明显优于静脉注射 CMS+亚胺培南治疗组[34]。基于已有的临床研究结果, 《多黏菌素最佳使用的国际共识指南(2019 年版)》[35]和《ATS/IDSA 2016 年 HAP/VAP 诊治指南》[36]均建议, 对于 MDR 革兰阴性菌 HAP/VAP, 可采用静脉注射多黏菌素联合雾化吸入多黏菌素进行治疗。在选用多黏菌素治疗 CRE、碳青霉烯类耐药铜绿假单胞菌(CRPA)感染时, 可以根据药敏结果选择敏感抗菌药物或 MIC 值最接近敏感性折点的非敏感药物联合使用[10,36]。由于目前还缺乏高质量的临床证据, 考虑到细菌耐药性发展的潜在风险, 相关的国内外指南均不推荐将雾化吸入多黏菌素用于 HAP/VAP 的预防或经验性治疗[10-11,36-38]。

问题 4:雾化吸入多黏菌素类药物如何用于结构性肺疾病合并慢性肺部感染的治疗?

推荐意见 3:

(1)中重度支气管扩张症合并慢性 PA 感染者同时满足以下 3 个条件时, 可以采用雾化吸入多黏菌素治疗:①每年急性加重次数 ≥ 3 次; ②1 年内至少有 2 次分离到 PA(间隔时间 ≥ 3 个月); ③体外药敏试验证实致病菌为对多黏菌素敏感的 MDRPA(推荐等级:2A 级)。

(2)上述患者应用雾化吸入多黏菌素时, 通常建议单独使用, 疗程原则上不少于 3~6 个月, 长期雾化吸入治疗时建议间歇给药。治疗期间应定期进行临床疗效、微生物学疗效和不良反应评价, 加强致病菌耐药性和肾功能监测。对于频繁急性加重的患者可考虑联合口服阿奇霉素或红霉素(推荐等级:2A 级)。

(3)支气管扩张症新发 PA 感染患者行根除治疗时可采用单独雾化吸入多黏菌素作为巩固治疗, 疗程一般为 3 个月。根除治疗应同时满足以下 2 个条件:①已经完成最初 2 周的全身抗假单胞菌属药物强化治疗; ②体外药敏试验证实分离到的致病菌为对多黏菌素敏感的 MDRPA(推荐等级:2A 级)。

(4)多黏菌素雾化吸入的日剂量、雾化吸入溶液的配制方法及雾化器的选择建议同急性肺部感染(表 2,表 3)(推荐等级:2A 级)。

证据依据:

在支气管扩张合并慢性 PA 感染患者中,长期吸入抗菌药物能够降低痰液中 PA 浓度、改善圣乔治呼吸问卷(SGRQ)评分、减少急性加重次数、延长高依从性患者(接受吸入治疗时间 $\geq$ 总随诊时间的 80%)首次急性加重发生时间、减少附加其他抗菌药物治疗的需求,且并不额外增加不良反应的发生率[39,40]。基于现有研究成果,《英国胸科学会 2019 年成人支气管扩张症指南》[41]和《中国铜绿假单胞菌下呼吸道感染专家共识(2022 年版)》[42]均建议合并慢性 PA 感染的中重度支气管扩张症(每年急性加重次数 ≥ 3 次)应接受长期抗菌药物治疗。其中,对合并慢性 PA 感染的定义为:存在 PA 慢性感染的高危因素;有下呼吸道感染的临床症状和体征,影像学出现持续性、新的或加重的肺部渗出、浸润及实变等;合格下呼吸道标本病原学检测阳性,1 年内分离出 PA(至少间隔 3 个月) ≥ 2 次 [42]。长期吸入多黏菌素治疗必须满足上述条件,同时体外药敏试验证实分离到的 PA 对多黏菌素敏感。雾化吸入的抗菌药物首选 CMS,次选庆大霉素;对于不能耐受吸入治疗者可考虑口服阿奇霉素或红霉素,对于急性发作次数较高的患者,可以在吸入抗菌药物的基础上联合口服阿奇霉素或红霉素。

对支气管扩张症新发 PA 感染进行 PA 的根除治疗,可延长痰液中 PA 复阳的时间,减少支气管扩张症急性加重的频率,降低住院率,缩短住院时间[43]。因此,国内外指南均建议对新分离到 PA 的支气管扩张症患者进行根除治疗[41-42,44-45],推荐的一线治疗方案是口服环丙沙星(500~750mg,2 次/d)2 周,继以雾化吸入 CMS(或庆大霉素,或妥布霉素)3 个月;二线治疗可选择抗假单胞菌属 β -内酰胺类 $\pm$ 氨基糖苷类代替环丙沙星进行前 2 周的全身治疗[40,43-44]。

问题 5:雾化吸入多黏菌素类药物前需要采取哪些气道管理措施?

推荐意见 4:

(1)无人工气道患者,雾化治疗前清洁口腔;有人工气道患者,雾化治疗前按需吸痰(推荐等级:2A 级)。

(2)为减少雾化吸入多黏菌素类药物导致气道痉挛发生,建议高危患者用药前雾化吸入激素联合 β_2 受体激动剂进行预防(推荐等级:2A 级)。

(3)为增加药物的投送量、降低气管导管堵塞的风险,建议机械通气患者雾化吸入多黏菌素类药物前不关闭加热湿化器(推荐等级:2A 级)。

证据依据:

无人工气道的患者,雾化治疗前要清洁口腔,清除口腔内分泌物及食物残渣[46-47]。有人工气道患者,雾化治疗前是否吸痰,何时吸痰,吸痰程度,目前均无统一标准,也缺乏相关研究。2010 年美国呼吸护理协会(American Association for Respiratory Care,AARC)临床实践指南《人工气道机械通气患者的气管内吸痰-2010》中,建议只在有分泌物时才进行

气管内吸痰，而不是常规吸痰[48]。综上所述，建议有人工气道患者，在雾化吸入多黏菌素前按需吸痰。

耐药菌感染引起的肺炎使用多黏菌素雾化治疗，有可能导致支气管痉挛[6]。研究表明，稳定型非 CF 支气管扩张患者，支气管痉挛发生率为 2.3%，吸入抗菌药物治疗的患者，支气管痉挛发生率上升至 10%，风险比为 2.93[49]。多黏菌素类药物均以混合物形式存在，目前有较多关于多黏菌素类药物雾化疗效的研究[50-51]，研究表明，雾化吸入注射用 CMS 导致的支气管痉挛发生率低于硫酸多黏菌素[52-53]。激素联合 β_2 受体激动剂雾化吸入可显著减少重度哮喘发作比例[54]；布地奈德联合特布他林的效果优于布地奈德联合福莫特罗，也优于单用特布他林[55]。为了避免高危人群(如气道糜烂出血、哮喘、过敏体质患者)发生支气管痉挛，在多黏菌素雾化前，特别是使用硫酸多黏菌素前，可雾化吸入激素联合 β_2 受体激动剂。

对于有创机械通气患者，气道湿化是常规治疗之一。气道湿化会增加粒子大小并因此改变气溶胶沉淀。颗粒大小决定沉积位置，颗粒直径 $>5\mu\text{m}$ 以呼吸机线路嵌塞为主， $3\sim 5\mu\text{m}$ 液滴在支气管沉积， $1\sim 3\mu\text{m}$ 液滴在肺泡沉积[56]。加温湿化器是气溶胶的屏障，如果放在患者和雾化器之间，应移除。研究显示，增加气道湿化会增加药物在呼吸机回路中的沉积，最终到达气管内的药物总量减少 14.2%。而分别在加温加湿后 1、2、3h 及关闭湿化器 10min 内进行沙丁胺醇雾化，沉积在膜肺中药物比例分别为： $(23.0\pm 2.1)\%$ 、 $(11.4\pm 3.8)\%$ 、 $(12.3\pm 0.8)\%$ 和 $(12.7\pm 0.3)\%$ ，表明短时间关闭加热的湿化器并没有增加药物的输送。同时，由于热量和湿度下降缓慢，且雾化后若不能及时重新打开湿化器，长时间缺乏气体湿化($>1\text{h}$)会增加气管导管堵塞的风险，这是一种无论如何都要避免的严重并发症 59-60。故建议雾化治疗时不关闭加热湿化器。

问题 6:雾化吸入多黏菌素类药物是否需要检测患者血药浓度?

推荐意见 5:

单用多黏菌素雾化吸入治疗 MDR 革兰阴性菌感染时，血药浓度低，一般无需监测；雾化吸入联合多黏菌素静脉给药治疗 MDR 革兰阴性菌感染时，需监测血药浓度(推荐等级:2B 级)。

证据依据:

多黏菌素全身给药时，治疗窗窄，肺组织穿透力差，难以在肺组织体液中达到有效浓度[61]。英国上市注射用 CMS(200 万 IU)的说明书适应证中提到:吸入给药适用于治疗成人及儿童肺 CF 患者因 PA 引起的慢性肺部感染。研究结果显示[62]，当静脉注射 CMS 治疗肺部感染时痰液中检测到的黏菌素浓度非常低，但经雾化吸入后痰液中黏菌素的浓度非常高，在不增加血浆浓度和全身毒性的情况下提高了肺部药物暴露。多黏菌素雾化吸入后在人体肺感染部位 PK 研究也证实了这一结论。30 例肺 CF 患者雾化吸入 CMS 的 PK 研究

中, 单次吸入 200 万 IU CMS(66mg 的黏菌素)[63], 血清中黏菌素 A 浓度在给药后 (1.47 ± 0.16) h 达到峰值, 浓度为 (0.178 ± 0.018) mg/L, 远低于全身给药后的血药浓度; 痰液中黏菌素浓度(最高浓度达 40mg/L)在雾化后 1h 达到峰值, 是 CRO 药敏折点(2mg/L)的 20 倍, 并且给药 12h 后黏菌素痰液平均浓度仍高于 4mg/L。Yapa 等首次比较肺 CF 患者静脉给药和雾化吸入 CMS 后血浆和痰液中 CMS 及黏菌素的 PK, 发现 6 例患者雾化吸入 CMS200~400 万 IU(60~120mgCBA)后约 1h, CMS 在痰液中达到非常高的浓度 $(50 \sim 500)$ mg/L, 黏菌素在给药后 1.3~5.2h 内达到痰液峰浓度($CS_{\text{sputum, Formed Colistin, max}} = 2.09 \sim 21.2$ mg/L), 且黏菌素痰液浓度 $>1.0 \sim 3.0$ mg/L 长达 12h。多次吸入 CMS 后会导致痰液更高的黏菌素浓度。与静脉给药 $[AUC_{\text{Plasma, Formed Colistin, } 0 \sim \infty} = 4.91 \sim 10.2 (\text{mg} \cdot \text{h})/\text{L}]$ 相比, CMS 雾化后痰中 CMS 和黏菌素 $[AUC_{\text{Sputum, Formed Collectin, } 0 \sim 12 \text{ h}} = 18.9 \sim 122 (\text{mg} \cdot \text{h})/\text{L}]$ 的暴露量大大增加, 在血浆中未检测到转化的黏菌素($LOQ < 0.125$ mg/L)。PMB 可以静脉、鞘内或雾化吸入给药, 但尚无 PMB 雾化吸入给药后人体 PK 参数。仅 1 篇 PMB 雾化吸入后小鼠体内 PK 研究显示, 给药 4.12mg/kg 或 8.24mg/kg 后, ELF 浓度为 $(107.0 \pm 24.6) \sim (184.0 \pm 35.1)$ mg/L, 最高血药浓度为 (0.84 ± 0.14) mg/L, 远低于静脉给药后浓度 [65]。

患者若同时接受多黏菌素类药物雾化吸入和全身静脉给药治疗, 则须监测静脉给药后的峰、谷血药浓度。基于国际指南推荐靶值[10], 黏菌素(CS 和 CMS 的活性物质)的稳态 $AUC_{ss, 24h}$ 达到 $50 (\text{mg} \cdot \text{h})/\text{L}$, $C_{ss, \text{avg}}$ 达到 2mg/L; 多黏菌素 B 稳态 $AUC_{ss, 24h}$ 达到 $50 \sim 100 (\text{mg} \cdot \text{h})/\text{L}$, $C_{ss, \text{avg}}$ 达到 $2 \sim 4$ mg/L, 进行给药方案的调整。

问题 7: 雾化吸入多黏菌素类药物时, 如何对感染靶部位药物浓度进行监测?

推荐意见 6:

雾化吸入单用或联合静脉应用多黏菌素治疗 MDR 革兰阴性菌感染时, 如有条件, 推荐对可实施支气管肺泡灌洗(bronchoalveolar lavage, BAL)的患者进行 ELF 治疗药物浓度监测(therapeutic drug monitoring, TDM), 鉴于目前尚无 ELF 药物浓度靶值, 建议 ELF 中的药物浓度应高于感染病原菌的 MIC 值(推荐等级: 2B 级)。

证据依据:

肺部感染时 ELF 才是多数胞外致病菌(KP、PA 等)的常见感染部位, 故通常把 ELF 浓度作为可以替代药物肺部暴露预测临床疗效的指标。Athanassa 等 [66] 在 20 例革兰阴性菌呼吸机相关性支气管炎患者中, 应用 CMS 100 万 IU(相当于 80mg)雾化吸入(≥ 30 min), 吸入后 1、4 和 8h 后 ELF 中黏菌素浓度(中位数)分别为 6.7、3.9 及 2.0mg/L, 约为血清浓度的 5 倍 ($C_{\text{ELF}}/C_{\text{plasma}} = 0.17 \sim 0.19$)。1h 和 4h 的 ELF 浓度高于所有致病菌株 MIC($0.5 \sim 2$ mg/L)。另一项危重症患者雾化吸入和静脉注射 CMS 200 万 IU(相当于 160 mg)后肺部和全身的 CMS 与黏菌素 PK 研究显示, 雾化后 ELF 的黏菌素浓度高且变异大

(9.53~1137 mg/L)，并远高于血药浓度(0.15~0.73mg/L)。基于血浆和 ELF 数据建立的群体药动力学(PopPK)模型参数显示，CMS 雾化递送后通常有 9.0%的剂量达到 ELF，只有 1.4%被转化为黏菌素。CMS 和黏菌素从肺部到血浆的清除率分别为 15.2 和 9.8μL/min。雾化剂量较低可能导致多黏菌素在 ELF 中暴露不足，而雾化剂量过高则可能引起肺上皮细胞毒性(浓度为>2000mg/L)。此外，多黏菌素类还会受呼吸道分泌物(如与黏蛋白及肺表面活性物质结合)、雾化装置及呼吸机参数设置的影响，导致 ELF 浓度发生高变异，从而使雾化吸入剂量的选择遇到极大挑战，特别是目前尚无 PMB 和黏菌素直接雾化后在人体中的 PK 数据。

临床 ELF 样本收集优选微透析法，但因其难以在临床常规开展，故临床常使用 BAL。ELF 中药物浓度是通过测定支气管肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中药物浓度，再经尿素校正后计算获得，具体计算见公式(A)。所以,还需在收集 BALF 的同时采集血样用于检测尿素。推荐采用灵敏度高、准确性好的液相色谱串联质谱法测定多黏菌素和尿素浓度,特别是 BALF 中的尿素。

$$C_{\text{ELF}} = C_{\text{BALF}} \times \frac{\text{Urea}_{\text{Blood}}}{\text{Urea}_{\text{BALF}}} \quad (\text{A})$$

C_{ELF} 是 ELF 中药物浓度, C_{BALF} 是 BALF 中的药物浓度; Urea_{ELF} 是 ELF 中尿素浓度, $\text{Urea}_{\text{BALF}}$ 是 BALF 中尿素浓度。

鉴于雾化吸入多黏菌素在患者中的 PK 研究较少，目前尚无明确的 ELF 药物浓度靶值。有研究发现，ELF 中黏菌素的 $C_{\text{max,ELF}}/\text{MIC}$ (5.2~21.8) 和 $\text{AUC}_{\text{ELF}}/\text{MIC}$ (26.8~60.1) 与治疗结束时细菌生长之间存在显著的负相关，建议多黏菌素在 ELF 中的浓度需高于所分离致病菌的 MIC，否则可能导致治疗失败 [66]。此外，采用 PopPK 模型(雾化 CMS) [67] 或假设药物(PMB 和黏菌素)在患者体内过程符合一房室模型，利用实测 ELF 中的药物浓度数据计算 PK 参数并获得 AUC，结合感染病原菌的 MIC，进行蒙特卡罗模拟，优化给药方案，实现雾化吸入多黏菌素的精准用药指导 [68]。

问题 8:如何选择多黏菌素类药物的雾化装置?

推荐意见 7:

(1)建议首选振动筛孔雾化器，如无振动筛孔雾化器,则选用射流雾化器，优选呼吸增强型射流雾化器或呼吸驱动射流雾化器(推荐等级:2A 级)。

(2)为避免多黏菌素雾化时污染环境导致潜在的耐药风险，建议有条件的单位使用雾化器排气回路过滤器或无排气雾化器进行雾化(推荐等级:2A 级)。

证据依据:

相关研究证实：振动筛孔雾化器的药物沉降率、双肺气溶胶计数及其形成的气溶胶颗粒浓度的稳定性明显高于喷射雾化器 [69-71]。此外，振动筛孔雾化器的气溶胶输送率不受填充容积和湿度的影响，而呼吸增强型射流雾化器则受填充容积的影响($P=0.004$)，普通

射流雾化器则明显受填充容积 ($P=0.009$) 和湿度 ($P=0.002$) 的影响 [72-73]。因此,使用振动筛孔雾化器雾化能更好地改善患者症状、缩短雾化治疗时长,且使用更简便、满意度更高[69-71]。值得关注的是,雾化吸入多黏菌素治疗时,如药物外溢至环境中,低浓度的多黏菌素可诱导环境菌株产生耐药性[12]。有研究发现我国天津室内空气中病原菌的多样性和丰度显著增加,且从室内气溶胶中分离出对碳青霉烯类和 PMB 耐药的按蚊伊丽莎白金菌、KP 和湖生代尔夫特菌等[74]。

问题 9:机械通气患者如何连接雾化器及调节呼吸机参数?

推荐意见 8:

机械通气患者雾化时建议使用配备雾化功能的呼吸机,避免额外增加气源(推荐等级:2B 级);临床可采用压力/辅助控制或容量/控制型通气。不建议通过增加潮气量或延长吸气暂停时间以提高药物沉降率(推荐等级:2A 级)。

证据依据:

雾化装置置于呼吸回路中的不同位置可影响药物沉降率。无基础气流状态下,加压定量吸入器、振动筛孔雾化器和超声雾化器放置在吸气端距 Y 型管 15cm 处可以获得更好的药物沉降率,但目前仍缺乏随机对照试验(RCT)研究结果。存在基础气流状态下,喷射雾化器、振动筛孔雾化器位置位于远离患者时雾化效率更高[75]。尚无高质量的 RCT 评价不同雾化装置位置对机械通气患者预后的影响。

机械通气时模式及参数设置对雾化效率至关重要。通过振动筛孔雾化及放射性标记沉积计算药物肺部沉降研究发现,容量控制模式较压力支持模式有更高的肺部药物沉降率[76]。两项研究比较了压力辅助/控制模式和容量辅助/控制模式进行定量吸入及雾化吸入治疗的效率,发现气道峰压、平台压、气道阻力、呼吸系统顺应性等呼吸力学指标在两种模式间无显著差异。此外,研究发现与正常潮气量 8mL/kg 相比,高潮气量 12mL/kg 雾化沙丁胺醇并未改善吸气末气道峰压、平台压、最低和最高气道阻力、呼吸系统静态顺应性、呼气末正压、心率等指标[79]。对于肺顺应性较低的患者,较高的潮气量可能会导致或加重肺损伤,此时增加潮气量应非常谨慎并考虑到肺保护性通气的需求。

问题 10:雾化吸入多黏菌素类药物的常见不良反应及临床对策?

推荐意见 9:

(1)雾化吸入后发生口咽部刺激症状时,应降低雾化液的配置浓度,并在雾化吸入后及时漱口(推荐等级:2B 级)。

(2)雾化吸入后出现咳嗽症状时可以联合吸入糖皮质激素及支气管舒张剂进行处理(例如雾化吸入布地奈德 2mg 联合沙丁胺醇 5mg 或特布他林 5mg 等)。一旦发生气道痉挛,应立即停止吸入药物。除了给予前述雾化吸入药物外,必要时可全身给予抗组胺药(肌肉注射盐酸异丙嗪 25~50mg 或苯海拉明 40mg)和糖皮质激素(静脉注射甲泼尼龙 40mg,或地塞米松

5~10mg, 或氢化可的松 200mg, 或加入 5%~10%葡萄糖溶液 100~250mL 静脉滴注)治疗(推荐等级:2B 级)。

(3)雾化吸入后发生过敏性休克等超敏反应的患者应立即停止吸入药物, 并给予肾上腺素(立即皮下注射 0.1%的盐酸肾上腺素 0.5~1.0mL,如症状不缓解可每隔 30min 皮下或静脉注射该药物 0.5mL)等血管活性药物, 以保证灌注压。对于呼吸衰竭的患者, 给予必要氧疗和呼吸支持(推荐等级:2B 级)。

证据依据:

雾化吸入多黏菌素治疗有一定的不良反应。目前临床用静脉制剂雾化吸入, 更应关注其不良反应, 及时给予处理, 保证用药安全。快速吸入高浓度溶液更易引起口咽部刺激症状, 故雾化吸入药物应配置至适宜浓度, 雾化吸入后需及时漱口。咳嗽、喘息及气道痉挛这些不良反应较为常见。在雾化治疗前充分评估风险, 可以从低浓度多黏菌素开始逐渐加量, 以利于机体逐步适应。氧气雾化吸入时适当加温, 避免因吸入低温气体引起呼吸道痉挛。治疗期间密切监测, 一旦发生气道痉挛, 立即停止吸入药物, 给予解痉平喘药物, 必要时可全身给予抗组胺药和糖皮质激素治疗。对于呼吸衰竭加重的患者, 给予合适的氧疗和呼吸支持。当出现过过敏性休克等严重全身不良反应的患者, 应该立刻给予肾上腺素

问题 11:多黏菌素类药物雾化吸入是否会诱导产生耐药?

推荐意见 10:

目前缺乏高质量证据阐述雾化吸入多黏菌素的诱导耐药问题, 普遍认为雾化吸入多黏菌素诱导耐药的风险较低, 长期吸入诱导耐药的风险高于短期治疗。

(1)建议尽量短期(<20d)、高剂量(400mg, 1 次/8h)雾化吸入 CMS, 降低诱导耐药风险(推荐等级:2B 级)。

(2)对于确实需要长时间使用多黏菌素类药物雾化吸入的患者, 建议间隙给药(用药和停药各 1 个月为 1 个周期)或与其他抗菌药物轮换使用(推荐等级:2B 级)。

证据依据:

多黏菌素与其他类抗菌药物无交叉耐药性, 目前全球对多黏菌素的耐药率整体上很低[81], 但多黏菌素单药静脉注射治疗诱导耐药的风险较高, 如果其肺组织药物浓度低于细菌的 MIC, 则获得多黏菌素耐药性的风险更高[35,67]。在静脉应用的基础上联合雾化吸入多黏菌素作为辅助治疗, 则可显著减少耐药菌产生的风险[82]。雾化吸入可增加肺感染部位多黏菌素的药物浓度[67], 加速感染部位病原的清除速度, 从而抑制甚至杀灭致病菌并阻止耐药菌株的选择[82]。一项 RCT 研究表明, 雾化吸入 CMS 可以将静脉应用抗菌药物的时间平均缩短 2d, 从而减少诱导耐药的风险[83]。一项为期 40 个月的前瞻性非随机研究纳入了 598 例无机械通气的危重患者, 给予 2 周的多黏菌素雾化吸入预防性用药, 可显著降低革兰阴性菌 HAP 的发生率, 且未观察到对多黏菌素的诱导耐药。一项针对 PA 和 AB

的 VAP 患者研究表明, 短期雾化吸入高剂量 CMS(500 万 IU 或 400mg, 1 次/8h, 7~19d)发生诱导耐药的风险远低于静脉注射给药。这项研究中 43 例接受 CMS 雾化吸入治疗的患者, 仅有 2 例多黏菌素对分离菌株的 MIC 值升高(0.75mg/L→3mg/L), 其中 1 例为 VAP 复发患者,有多次使用 CMS 雾化吸入的经历; 值得一提的是, 25%由 PA 持续或复发感染的 VAP 患者在多黏菌素雾化吸入后分离到的菌株恢复了对 β -内酰胺类抗菌药物的敏感性[85]。

长期雾化吸入多黏菌素也会增加耐药风险[35], 然而一项研究纳入了 18 例合并革兰阴性菌感染的 COPD 或非 CF 支气管扩张的患者,雾化吸入多黏菌素(30mg, 1 次/d)平均(6~116)个月[41], 随访过程中未观察到对多黏菌素耐药的菌株。然而不管何种途径, 长期反复使用抗菌药物均有增加耐药性的风险。广泛耐药革兰阴性菌 HAP/VAP 患者, 雾化吸入多黏菌素的疗程通常为 7~14d, 而对于 CF 支气管扩张等需要长期治疗的患者, 间歇给药(用药 28d、停药 28d 为 1 个周期)或不同药物交替雾化吸入, 可降低耐药压力[12]。

需评估雾化吸入后实际到达肺泡的药物浓度, 因为亚抑菌浓度的抗菌药物可能促进诱导耐药, 肺内药物浓度取决于三方面:气道解剖、患者通气和雾化剂的特性[87]。多黏菌素本身会与痰液或上皮黏蛋白结合, 从而降低药物实际有效浓度, 因此对于痰液较多的患者雾化吸入多黏菌素需谨慎[88]。老年、虚弱患者可能因吸气不足, 影响药物进入下呼吸道, 也可能增加诱导耐药的风险。雾化剂和雾化装置的选择和优化使用也十分重要[89]。此外, 还需考虑雾化吸入多黏菌素对环境耐药菌的影响, 从雾化器溢出或经患者呼出到环境中的低浓度药物可能会诱导环境菌耐药株的产生[17,35]。

总之, 现有证据表明, 多黏菌素雾化吸入诱导耐药的风险较低, 长期吸入耐药风险高于短期治疗, 但目前尚缺乏强有力的循证证据, 亦缺乏雾化吸入抗菌药物对呼吸道微生物组学影响的研究, 需进行更长时间随访及深入探索[89]。同时, 应研究雾化吸入优化方案(如给药剂量、频次、疗程等), 尽可能减少对细菌耐药的诱导。雾化吸入期间应加强耐药监测、控制和随访。

药物不良反应

2025 年第三季度药品不良反应工作总结与分析

原明璐

北京电力医院药剂科临床药学部

药品不良反应（Adverse Drug Reaction, ADR）监测工作可以弥补药品上市前研究的局限性，最大程度上降低药品不良反应的发生，提高合理用药水平，同时也为监管、遴选、调整基本药物提供了数据支持。2025 年第三季度药剂科共收到 ADR 报表 47 份，均已在线上报。现就 2025 年第三季度的 ADR 报告进行统计、分析，了解 ADR 发生的一般规律和特征，为临床合理用药提供参考。

一、材料与方法

对我院 2025 年第三季度出现的 47 份不良反应报告进行分析，所有报告均已得到国家药品不良反应监测系统确认，按患者的年龄、性别、给药途径、ADR 涉及的药品种类及主要临床表现进行统计分析。

二、结果

（一）报告科室情况

全院共有 2 个科室上报不良反应，即药剂科 46 例（97.9%）、心脏血管外科 1 例（2.1%）。

（二）患者一般情况

在 47 份报告中，男 22 例（46.81%），女 25 例（53.19%），男女比例为 0.88：1；年龄最大者 96 岁，最小者 36 岁，平均年龄 67 岁，具体情况如表 1 所示。

表 1 不良反应在不同年龄段的分布

年龄段（岁）	例次（n）	构成比（%）
<60	13	27.66
60-69	17	36.17
70-79	11	23.40
≥80	6	12.77
总计	47	100.00

（三）涉及的药品剂型及用药途径

47 例 ADR 报告涉及药品剂型 3 种，注射剂引发的 ADR 最多，为 29 例，占比 61.70%；

其次为片剂，为 17 例，占 36.17%。具体情况如表 2 所示。

表 2 不良反应药品剂型及给药途径统计

剂型	给药途径	例次（n）	构成比（%）
注射剂	静脉滴注	21	44.68
	皮下注射	7	14.89
	肌内注射	1	2.13
片剂	口服	17	36.17
胶囊	口服	1	2.13
总计		46	97.87

（四）报告类型

47 例 ADR 中严重不良反应 4 例，分别为阿司匹林引起的脑出血 2 例，那曲肝素钙引起的脑出血 1 例，孟鲁司特钠引起的躁狂 1 例。其他报告类型均为已知的一般不良反应。

（五）涉及的药品品种及分布

47 例 ADR 报表共涉及 33 种药物，其中抗感染药物不良反应发生例次最多，为 18 例，占 38.30%，其次为代谢及内分泌系统药物 13 例，占 27.66%。具体见表 3。

表 3 涉及药物种类及例次分布

药物分类	例次（n）	例次构成比（%）	种类（n）	种类构成比（%）
抗感染药物	18	38.30	12	36.36
代谢及内分泌系统药物	13	27.66	7	21.21
血液系统药物	4	8.51	2	6.06
心血管系统药物	3	6.38	3	9.09
呼吸系统药物	2	4.26	2	6.06
解热镇痛抗炎药	2	4.26	2	6.06
抗肿瘤药	2	4.26	2	6.06
电解质、酸碱平衡及营养药	1	2.13	1	3.03
免疫系统药物	1	2.13	1	3.03
中药	1	2.13	1	3.03
总计	47	100.00	33	100.00

（六）ADR 累及的器官或系统及临床表现

47 例 ADR 中，消化系统损害居于首位，为 18 例，占 38.30%；其次为皮肤机器附件损害，为 12 例，占比 25.53%。具体见表 4。

表 4 ADR 累及器官或系统

剂型	例次（n）	构成比（%）
消化系统损害	18	38.30
皮肤及其附件损害	12	25.53
血液系统损害	9	19.15

神经精神系统损害	3	6.38
免疫系统损害	2	4.26
代谢/内分泌系统损害	1	2.13
肌肉骨骼系统损害	1	2.13
心血管系统损害	1	2.13
总计	47	100.00

三、讨论

本季度上报 4 例严重不良反应，分别为抗血小板药物、抗凝药物引起的出血，孟鲁司特钠引起的躁狂。

（一）抗血小板药物、抗凝药物引起的脑出血

出凝血功能障碍相关性脑出血（hemostatic disorders associated intracerebral hemorrhage, HDICH）是指在抗凝或抗血小板药物使用期间，或在出凝血疾病的基础上发生的脑实质内出血^[1]。随着人口老龄化和血管内治疗的广泛开展，抗血小板和抗凝药物的使用不断增加，HDICH 的发生率亦不断上升。与单纯的自发性脑出血相比，HDICH 的血肿扩大发生率更高，功能预后更差，病死率更高^[2]。

抗血小板药物通过抑制血小板黏附、聚集及释放等功能发挥作用，常见的抗血小板药物包括：（1）环氧酶抑制剂：阿司匹林；（2）P2Y12 受体拮抗剂：氯吡格雷、替格瑞洛等；（3）糖蛋白 IIb/IIIa 受体拮抗药：阿昔单抗、依替巴肽、替罗非班等；（4）磷酸二酯酶抑制剂：西洛他唑。对于抗血小板药相关性脑出血患者，应立刻停用抗血小板药物。对不需手术治疗患者，指南不推荐输注血小板；对需要进行急诊手术的抗血患者，是否输注血小板尚无定论，可结合患者血小板水平，酌情使用^[1]。对于 P2Y12 受体拮抗剂（氯吡格雷、替格瑞洛）、阿司匹林相关性脑出血患者，指南建议可以考虑给予单剂量的去氨加压素 0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

临床常用的抗凝药物包括：（1）维生素 K 拮抗剂：华法林；（2）非维生素 K 口服抗凝药（non-vitamin K oral anticoagulants, NOAC）：NOAC 分为凝血酶 IIa 因子抑制剂（如达比加群）和凝血酶 Xa 因子抑制剂（如利伐沙班、阿哌沙班、艾多沙班等）；（3）肝素类抗凝药：肝素、低分子肝素、那曲肝素、达肝素、磺达肝素等。当发生抗凝药物相关性脑出血，也应立即停止抗凝药物的使用。对于华法林相关性脑出血，指南建议给予维生素 K 10 mg、qd 联合凝血酶原复合物。NOAC 相关性脑出血，指南推荐使用逆转性药物。目前仅有两种 NOAC 特异性拮抗药物经美国食品药品监督管理局批准上市，即达比加群的特异性拮抗剂——依达赛珠单抗及 Xa 因子抑制剂的特异性拮抗剂——Andexanet alfa。其中依达赛珠单抗已在

中国上市，而 Andexanet alfa 尚未在中国上市。关于肝素类药物相关性脑出血，停药后肝素的作用预计在五个半衰期后会基本消除，普通肝素和低分子肝素可采用鱼精蛋白紧急逆转，但鱼精蛋白不能完全消除低分子肝素的抗 Xa 因子活性，在有条件时更推荐使用 Andexanet alfa。磺达肝素不能被鱼精蛋白逆转，推荐使用 Andexanet alfa。

总之，HDICH 的血肿体积更大，发生血肿扩大的比例更高，极具危险性。在使用抗凝药、抗血小板药物期间应加强对血小板、凝血指标（包括国际标准化比值、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、D-二聚体）等指标的监护，当 HDICH 发生时，需立即停用可能影响凝血的药物，并采取适宜的药物治疗。

（二）孟鲁司特钠引起躁狂

孟鲁司特是一种选择性的白三烯受体拮抗剂，对 I 型半胱氨酰白三烯（Cysteinyl leukotriene I，CysLT1）受体有高度的亲和性和选择性，能有效地竞争性抑制 CysLT1 与其受体结合。孟鲁司特在临床广泛用于哮喘的预防以及减轻过敏性鼻炎引起的症状。随着孟鲁司特钠的应用日趋广泛，其不良反应也日益凸显。2020 年美国食品药品监督管理局发布黑框警告：孟鲁司特钠可诱发严重的神经精神不良事件，并建议其不应作为轻度过敏性鼻炎的首选治疗方法。

有研究表明，大脑中也存在 CysLT1 受体，并且在特定病理条件下该受体的表达会增加，有学者认为特异性阻断 CysLT1 是孟鲁司特钠引起神经精神系统不良反应的原因^[3]。孟鲁司特分子量约 586 Da，血浆蛋白结合率超过 99%。其高脂溶性理论上有助于穿透血脑屏障，但由于游离药物比例极低，动物实验证实，孟鲁司特的脑脊液穿透能力较差^[4]。但 Haarman 等^[5]认为，孟鲁司特钠可引起较高的血脑通透性，并抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素等神经递质的产生。还有学者认为^[6]，当孟鲁司特钠与 CysLT1 受体结合时，会产生一氧化氮，而一氧化氮对脑组织有毒性作用。总之，孟鲁司特导致神经精神不良事件的机制有待进一步研究证实。但基于临床报道的病例数量和不良反应表现形式愈发增多，临床用药时加以警惕是十分必要的。建议医生在开具处方时，仔细询问患者精神疾病史，综合考虑收益和风险，制定最为安全有效的用药方案。患者在服用该药期间，若发生神经精神系统的异常反应，应及时就医，给予对症处理。

参考文献：

- [1] 中华医学会神经外科学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫生健康委员会脑卒中筛查与防治工程委员会. 出凝血功能障碍相关性脑出血中国多学科诊治指南[J]. 中国急救医学, 2021, 41(8): 647-660.
- [2] Schols AM, Schreuder FH, van Raak EP, et al. Incidence of oral anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage in the Netherlands[J]. Stroke. 2014, 45(1): 268-70.
- [3] Calapai G, Casciaro M, Miroddi M, et al. Montelukast-induced adverse drug reactions: a review of case reports in the literature. Pharmacology[J]. 2014, 94(1-2): 60-70.
- [4] 吴涛, 林均贤. 孟鲁司特钠咀嚼片致肺炎患儿夜梦异常 1 例[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(22): 2.
- [5] Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults[J]. Pharmacol Res Perspect. 2017, 5(5): e00341.
- [6] Singulair mast cells, mast cell, dust mites, asthma sufferers, immune cells 2008 [EB/OL] . (2011-04-21) [2020-03-30] . <http://www.medications.com/effect/view/35943>

附表 2025 年第三季度药品不良反应汇总

批准文号	通用名称	不良反应名称	相关性评价
H20223196	中长链脂肪乳/氨基酸（16）/葡萄糖（36%）注射液	血管炎	很可能
H20223875	阿司匹林肠溶片	脑出血	可能
H20213149	左氧氟沙星氯化钠注射液	超敏反应	很可能
H20203091	盐酸莫西沙星氯化钠注射液	注射部位疼痛	很可能
H20210024	苹果酸奈诺沙星氯化钠注射液	输液部位皮疹	很可能
H20203091	盐酸莫西沙星氯化钠注射液	输液部位皮疹	很可能
H20210024	苹果酸奈诺沙星氯化钠注射液	输液部位皮疹	很可能
H20133325	注射用厄他培南钠	皮疹	很可能
H20073626	氨酚双氢可待因片	消化道刺激	很可能
H20210024	苹果酸奈诺沙星氯化钠注射液	输液部位皮疹	很可能
H32024251	氟康唑氯化钠注射液	皮肤红肿	很可能
H20163096	那屈肝素钙注射液	便潜血阳性	很可能
H20183044	注射用紫杉醇(白蛋白结合型)	恶心	很可能
H20052401	桉柠蒎肠溶胶囊	恶心	很可能
HJ20170363	沙库巴曲缬沙坦钠片	体位性低血压	很可能
H20183239	孟鲁司特钠片	躁狂	很可能
H20080329	地佐辛注射液	头晕；恶心	很可能
H20193305	利奈唑胺葡萄糖注射液	血小板减少	很可能
H20133353	注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	皮疹	可能
HJ20140174	注射用盐酸万古霉素	皮疹	很可能
H37021289	羟基脲片	白细胞减少	很可能
H20163095	那屈肝素钙注射液	脑出血	可能
H20223875	阿司匹林肠溶片	脑出血；血小板减少	可能
H20133044	注射用替加环素	血小板减少	可能
H20213149	左氧氟沙星氯化钠注射液	皮疹	可能
H20133353	注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	皮疹	可能
SJ20210014	司美格鲁肽注射液	恶心；食欲下降	很可能
H20220024	多格列艾汀片	大便次数增加	可能
HJ20080483	瑞舒伐他汀钙片	肌痛	很可能
H37020550	盐酸二甲双胍片	腹泻	很可能
Z20025652	注射用血栓通（冻干）	阴道出血	很可能
SJ20190022	度拉糖肽注射液	恶心；呕吐	很可能
SJ20210026	德谷胰岛素利拉鲁肽注射液	恶心；腹胀	很可能
H37020550	盐酸二甲双胍片	腹泻	很可能

SJ20210015	司美格鲁肽注射液	呕吐	可能
H37020550	盐酸二甲双胍片	腹泻	很可能
H20234417	注射用头孢他啶阿维巴坦钠/氯化钠注射液	抽搐；张力亢进	很可能
H42020987	注射用阿昔洛韦	白细胞减少	可能
H20040387	注射用替考拉宁	过敏性皮炎	很可能
H20058709	厄贝沙坦氢氯噻嗪片	低钾血症	很可能
H20100108	吡格列酮二甲双胍片	腹胀；胃部坠痛	很可能
H37020550	盐酸二甲双胍片	腹泻	很可能
H20110084	艾拉莫德片	呕吐	很可能
H37020550	盐酸二甲双胍片	呕吐；腹胀；恶心	很可能
SJ20210026	德谷胰岛素利拉鲁肽注射液	食欲下降；恶心加重	很可能
H20045403	米格列醇片	肝功能异常	很可能
H20133353	注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	肝功能异常	很可能

药物警戒

加拿大警示全身用氟嘧啶类药物引起二氢嘧啶脱氢酶缺乏症患者的严重毒性风险

2025 年 3 月 27 日，加拿大卫生部网站发布药品安全性综述，警示全身用氟嘧啶类药物引起二氢嘧啶脱氢酶缺乏症患者的严重毒性风险。

全身用氟嘧啶类药物是包括卡培他滨片和氟尿嘧啶（5-氟尿嘧啶）注射液的处方药。该类药物在加拿大可单独或联合其他药物治疗各种类型的癌症，卡培他滨片和氟尿嘧啶注射液是强效药物，只能由对癌症化疗药物有使用经验的医生开具处方。

与氟嘧啶类药物相关的严重、危及生命或致命的不良反应（例如口腔炎、腹泻、中性粒细胞减少和神经毒性）归因于二氢嘧啶脱氢酶（DPD）活性不足。DPD 是一种参与卡培他滨和氟尿嘧啶代谢的酶，由二氢嘧啶脱氢酶基因（DPYD）编码。DPYD 基因中某些特定突变导致 DPD 活性完全或几乎完全缺失（DPD 缺乏）的患者发生严重、危及生命或致命不良反应的风险最高，而那些具有某些 DPYD 变异导致部分 DPD 缺乏的患者已被证明严重毒性的风险增加。卡培他滨片或氟尿嘧啶注射液禁用于已知完全 DPD 活性缺乏（完全 DPD 缺乏症）的患者，因为对这些患者来说任何剂量都是不安全的。

加拿大卫生部建议，基于当地可及性和目前的指南，在使用卡培他滨片和氟尿嘧啶注射液治疗之前考虑进行 DPD 缺乏症检测。基因型检测是检测 DPD 缺乏的常用方法。虽然有 4 种主要的 DPYD 变异与部分或完全 DPD 活性缺乏相关（c.1905+1G>A、c.2846A>T、c.1679T>G 和 c.1236G>A[同义变异 c.1129-5923C>G]），但这些变异的证据主要来自欧洲裔的患者。这些变异的预测效果对于其他族裔或种族人群可能有限，同时在这些人群中其他与风险增加相关的变异可能普遍存在（如非洲裔患者的 c.557A>G）。DPYD 基因型的检测选项范围可从特定变异的靶向分析到整个编码区的测序。一些患者，例如非欧洲裔的患者，可能携带其他风险变异，这些变异通常不包括在靶向基因检测中。

2019 年 1 月 1 日至 2025 年 2 月 5 日期间，加拿大卫生部收到了 10 份涉及 DPD 缺乏症患者全身用氟嘧啶类药物相关严重毒性的不良反应的国内报告（6 份与卡培他滨片有关，4 份与氟尿嘧啶注射液有关）。10 例病例中，有 6 例是死亡病例，其中 1 例涉及前瞻性 DPYD 基因型检测，未能识别患者的 DPD 缺乏。DPYD 基因的变异后来在全基因组测序中得到证实。

对于其他 5 例死亡病例，由于可用信息有限，无法确认 DPYD 基因型检测是否未能识别患者的 DPD 缺乏。

给医务人员的关键信息：

- 医务人员应了解与 DPD 缺乏相关的风险，并在治疗前告知患者可能出现严重或危及生命的不良反应。如果出现任何严重或危及生命的不良反应，例如口腔炎、腹泻、中性粒细胞减少症和神经毒性，应建议患者停止服用卡培他滨片并立即寻求医疗帮助。如果患者出现这些严重或危及生命的不良反应的任何体征，则应停止氟尿嘧啶注射液治疗。

- 在使用卡培他滨片和氟尿嘧啶注射液治疗之前，应根据当地可及性和目前的指南考虑进行 DPD 缺乏症检测。

- 了解任何测试方法的局限性很重要。大多数 DPD 缺乏的基因型检测可使用靶向检测来检测特定变异。一些患者，例如非欧洲裔的患者，可能携带 DPYD 变异，这些变异通常不包括在靶向基因检测中。

- 在未被识别的 DPD 缺乏症患者以及特定 DPYD 变异检测呈阴性的患者中，可能会出现表现为急性过量的危及生命的毒性反应。如果出现 2-4 级急性毒性，必须立即停止治疗。在临床评估观察到的毒性的发作、持续时间和严重程度的基础上考虑永久停药。

摘自：加拿大卫生部网站

加拿大评估细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂和 HMG-CoA 还原酶抑制剂（他汀类药物）药物相互作用引起横纹肌溶解症的潜在风险

2025 年 3 月 26 日，加拿大卫生部发布安全性综述摘要，提示细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂（CDKI）和 HMG-CoA 还原酶抑制剂（通常称为他汀类药物）的药物相互作用引起横纹肌溶解症（肌肉分解）的潜在风险。

加拿大卫生部评估了横纹肌溶解症的潜在风险以及 CDKI（含阿贝西利、哌柏西利、ribociclib 的产品）和他汀类药物之间的药物相互作用，该安全性评估是因为欧洲药品管理局审查了哌柏西利和他汀类药物的使用风险后启动的。

横纹肌溶解症是一种罕见且可能危及生命的疾病，在肌肉分解后，其内容物会释放到血液中。这会导致器官损伤，例如肾衰竭。横纹肌溶解症是他汀类药物相关的已知风险，一些药物可能会增加身体对他汀类药物的暴露，从而增加患者与他汀类药物相关的横纹肌溶解症的风险。横纹肌溶解症是已知风险且在说明书中有充分的描述，本综述审查了 CDKI 与他汀类药物相互作用导致横纹肌溶解的潜在风险。

安全性发现

加拿大卫生部审查了制造商提供的可用信息以及加拿大警戒数据库和检索到的科学文献。加拿大卫生部评价了使用 CDKI（哌柏西利、ribociclib）和他汀类药物（瑞舒伐他汀或辛伐他汀）患者中的 13 例横纹肌溶解症病例，包括 1 例加拿大病例和 12 例国际病例，无死亡报告。所有 13 例病例均发现可能与 CDKI 和他汀类药物之间的药物相互作用有关。13 例病例中，患者在 CDKI 治疗之前都接受过他汀类药物治疗。在其中 8 例病例中，他汀类药物治疗在 CDKI 治疗开始前一年多没有报告横纹肌溶解症；这 8 例病例中的其中 6 例，在添加 CDKI 后 30 天内发生横纹肌溶解，这表明 CDKI 的添加可能增加了身体对他汀类药物的暴露，从而导致横纹肌溶解症。

虽然目前这两类药品的说明书中均未描述二者之间的药物相互作用，但产品专论（CPM）中包含的关于其在体内如何起作用的信息支持了药物相互作用的可能性。

加拿大卫生部还评估了一项研究，该研究使用计算机模拟评估了哌柏西利和阿托伐他汀之间的潜在相互作用。这项研究表明，125 毫克/天的哌柏西利能适度增加健康志愿者对 40 毫克/天阿托伐他汀的暴露，从而可能增加横纹肌溶解症的风险。

尽管观察到的横纹肌溶解症病例仅限于哌柏西利或 ribociclib 与瑞舒伐他汀或辛伐他汀的联合给药，但所有证据都支持预防性结论，即 CDKI 和他汀类药物之间的药物相互作用可引起横纹肌溶解的潜在风险。

在加拿大使用情况

CDKI 在加拿大作为处方药，用于治疗特定类型但常见的乳腺癌；目前有 3 种 CDKI 上市（阿贝西利、哌柏西利、ribociclib），为口服片剂和口服胶囊剂。他汀类药物同样作为处方药，与饮食一起服用，以降低血液中的胆固醇和甘油三酯（脂肪）水平，并降低有心脏病风险因素的患者心脏病发作或中风的风险。目前有 6 种他汀类药物（阿托伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、瑞舒伐他汀和辛伐他汀），为口服片剂和口服胶囊剂。过去 5 年，加拿大开具超过 270,00 张 CDKI 处方，哌柏西利占近 80%。在此期间，加拿大开具大约 2.37 亿张他汀类药物处方，瑞舒伐他汀和阿托伐他汀占 90%以上。

结论及措施

加拿大卫生部经评估发现，横纹肌溶解症的风险与 CDKI 和他汀类药物之间的药物相互作用之间可能存在关联性。

加拿大卫生部将与制造商合作，更新所有 CDKI 的加拿大产品专论的产品安全性信息，以包括与他汀类药物相互作用而导致横纹肌溶解的风险；还将通过健康产品通讯（InfoWatch）将这一更新告知医务人员。

（加拿大卫生部网站）

临床用药进展（肿瘤学科专题）

NEJM：西普利单抗辅助治疗高复发风险的皮肤鳞状细胞癌患者可显著延长无病生存期

《新英格兰医学杂志》于 2025 年 8 月 21/28 日第 393 卷第 8 期发布了一项关于西普利单抗（通用名：Cemiplimab）治疗高复发风险的皮肤鳞状细胞癌患者的有效性和安全性的 III 期临床试验内容。

具有高风险特征的皮肤鳞状细胞癌患者在根治性局部治疗后仍存在复发风险。系统性辅助治疗的临床获益尚未在临床试验中得到明确证实。

本项试验（C-POST）的受试者为经手术切除和术后放疗后具有高复发风险的局部或区域皮肤鳞状细胞癌患者，高风险特征包括：淋巴结特征（包膜外侵犯且最大淋巴结直径 $\geq 20\text{mm}$ 或至少三个淋巴结受累）或非淋巴结特征[移行转移、T4 病灶（伴骨侵犯）、神经周围浸润或局部复发肿瘤伴 ≥ 1 个额外风险特征]。受试者按 1:1 的比例随机分入西普利单抗组[静脉给药，一次 350mg，每 3 周 1 次，持续 12 周，随后剂量增至 700mg，每 6 周 1 次，最长持续 36 周（总疗程 ≤ 48 周）]或安慰剂组进行辅助治疗。试验的主要终点为无病生存期，次要终点包括局部区域无复发、远处无复发和安全性。

试验结果显示，共 415 名受试者接受随机分组，西普利单抗组 209 名，安慰剂组 206 名。中位随访时间为 24 个月。西普利单抗组无病生存期优于安慰剂组（24 例事件 vs 65 例事件，疾病复发或死亡的风险比为 0.32，95%CI 0.20-0.51， $P < 0.001$ ）。西普利单抗组和安慰剂组的 24 个月无病生存率估计值分别为 87.1% 和 64.1%。西普利单抗组可降低局部区域复发风险（9 例 vs 安慰剂组 40 例，风险比 0.20，95%CI 0.09-0.40）和远处复发风险（10 例 vs 26 例，风险比 0.35，95%CI 0.17-0.72）。西普利单抗组 3 级或以上不良事件发生率为 23.9%，安慰剂组为 14.2%，因不良事件停药率分别为 9.8% 和 1.5%。

总体而言，西普利单抗辅助治疗高复发风险的皮肤鳞状细胞癌患者可显著延长无病生存期。

（The New England Journal of Medicine）

FDA 批准抗肿瘤药 Zongertinib 上市

美国 FDA 于 2025 年 8 月 8 日批准勃林格殷格翰（Boehringer Ingelheim）公司的 Zongertinib（参考译名：宗格替尼，商品名：Hernexeos）片剂上市，用于治疗存在人类表皮生长因子受体 2（HER2）酪氨酸激酶结构域激活突变，且既往接受过系统疗法的不可切除或转移性非鳞状非小细胞肺癌（NSCLC）成年患者。

Zongertinib 是一种 HER2 激酶抑制药。在体外，Zongertinib 可抑制 HER2 的磷酸化、HER2 的下游信号传导（ERK 磷酸化）以及携带 HER2 酪氨酸激酶域激活突变的肺癌细胞增殖。在体内，Zongertinib 在携带 HER2 酪氨酸激酶域激活突变的 NSCLC 小鼠异种移植模型中显示出抗肿瘤活性。

Zongertinib 最常见的不良反应为腹泻、肝毒性、皮疹、疲劳、恶心、淋巴细胞减少、丙氨酸氨基转移酶升高、天冬氨酸氨基转移酶升高、钾离子减少和 γ -谷氨酰转移酶升高。

（美国食品药品监督管理局）

科普园地

失眠症治疗药物的合理使用

寻志坤

北京电力医院药剂科临床药学部

失眠症指持续的睡眠起始或维持困难，与担忧睡眠、睡眠不满意或日间功能损害有关。成人主要症状表现为难以起始或维持睡眠；儿童（尤其婴幼儿）的失眠症状常由家长报告，包括就寝抵抗和没有父母干预情况下难以独立入睡。

根据患者自我报告的失眠症状，失眠症可分为入睡困难型、睡眠维持困难型、早醒型或混合型 4 个亚型。根据夜间客观睡眠时长（6h），失眠症可分为生理性过度觉醒型（如客观短睡眠时长亚型）和非生理性过度觉醒型（如正常客观睡眠时长亚型或矛盾性失眠）。客观短睡眠时长亚型与认知-情绪和皮质唤醒、压力系统的激活有关，非生理性过度觉醒型具有更多的心理学基础，与睡眠感知错误有关。

FDA 批准用于失眠症治疗的药物主要包括苯二氮草受体激动剂、食欲素双受体拮抗剂、褪黑素受体激动剂和多塞平等。部分抗抑郁药和抗癫痫药被超说明书用于失眠症治疗。非处方（OTC）药物（如抗组胺药）和中草药（如炒酸枣仁）也被用于失眠症治疗，但有效性和安全性证据有限。根据药物作用时间、不良反应和安全性，推荐用药顺序为：（1）短、中效的苯二氮草受体激动剂或食欲素双受体拮抗剂；（2）其他苯二氮草受体激动剂或褪黑素受体激动剂；（3）具有镇静作用的抗抑郁药，尤其适用于伴有抑郁和（或）焦虑症的失眠患者；（4）联合使用具有镇静作用的抗抑郁药，以及苯二氮草受体激动剂或食欲素双受体拮抗剂或褪黑素受体激动剂；（5）抗精神病药、抗癫痫药不作为首选药物使用，仅适用于某些特殊情况 and 人群；（6）巴比妥类药物、水合氯醛等虽已被美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于失眠的治疗，但临床上并不推荐使用；（7）OTC 药如抗组胺药常被失眠症患者用于失眠的自我治疗，临床上并不推荐使用。

短效非苯二氮草类药物主要适用于入睡困难患者；中效非苯二氮草类药物适用于入睡困难、睡眠维持困难和早醒患者。短效苯二氮草类药物中地达西尼和其他短效苯二氮草类药物适用于入睡困难患者；中效苯二氮草类药物适用于入睡困难和（或）睡眠维持困难患者；长效苯二氮草类药物适用于睡眠维持困难患者。食欲素双受体拮抗剂类药物适用于治

疗入睡困难和（或）睡眠维持困难。褪黑素受体激动剂中，雷美替胺和他司美琼适用于入睡困难和昼夜节律失调相关的失眠症患者；阿戈美拉汀：褪黑素受体激动剂和 5-羟色胺 2C 受体阻断剂，有抗抑郁、抗焦虑、调整生物节律和睡眠周期的作用；褪黑素缓释片可缩短睡眠潜伏期，改善睡眠质量；褪黑素可一定程度改善睡眠但不作为常规用药。具有镇静作用的抗抑郁药适用于伴抑郁/焦虑症状的失眠症患者，其中多塞平是 FDA 批准的唯一治疗失眠症的抗抑郁药，曲唑酮和米氮平用于失眠症时剂量应低于抗抑郁作用剂量。抗精神病药（如喹硫平、奥氮平）不推荐作为失眠症的常规治疗药物。加巴喷丁可用于慢性疼痛性失眠症和不宁腿综合征。常见的失眠症治疗药物见表 1。

表 1 常见的失眠症治疗药物

药物及剂型	规格（mg）	半衰期（h）	口服推荐剂量（mg）	适应证	FDA/NMPA 批准	常见不良反应/注意事项
苯二氮草受体激动剂						
非苯二氮草类药物						
扎来普隆胶囊	5, 10	1	睡前 5~20；糖尿病、肝功能不全者睡前 5	入睡困难。短效	是/是	镇静、眩晕、与剂量相关的记忆障碍
唑吡坦片剂	5, 10	2.4	睡前 2.5~10.0	入睡困难。短效	是/是	嗜睡、头晕、头痛
佐匹克隆片剂	3.75, 7.50	3.5~6.0	睡前 3.75~7.50	入睡困难和（或）睡眠维持困难。短效	否/是	口苦
右佐匹克隆片剂	1, 2, 3	6	睡前 1~3；严重肝损害者睡前 1~2	入睡困难、睡眠维持困难和（或）早醒。中效，无短期使用限制	是/是	味觉异常
苯二氮草类药物						
短效类（作用时间<6 h）						
地达西尼	2.5	3~4	睡前 2.5	入睡困难。短效	否/是	头晕、眩晕、乏力

胶囊						
咪达唑仑片剂	15	2~3	睡前 7.5~15.0	入睡困难。短效	否/否	头痛、嗜睡、恶心、眩晕
三唑仑片剂	0.125, 0.250	2~3	睡前 0.125~0.500	入睡困难。短效	是/是	遗忘、头痛、头晕
奥沙西洋片剂	15	5~15	睡前 15	入睡困难。短效	否/否	嗜睡、眩晕、头昏、头痛、乏力
中效类（作用时间 6~24 h）						
艾司唑仑片剂	1, 2	10~24	睡前 0.5~2.0	入睡困难和（或）睡眠维持困难。中效	是/是	口干
阿普唑仑片剂	0.3, 0.4	12~18	睡前 0.2~0.8	入睡困难和（或）睡眠维持困难。中效	否/否	嗜睡、头晕、疲劳和头痛
硝西泮片剂	5, 10	8~36	睡前 5~10	睡眠维持困难。中效	否/是	嗜睡
劳拉西泮片剂	0.5, 1, 2	10~20	睡前 0.5~2.0	睡眠维持困难。中效	否/是	镇静、步态不稳
替马西泮胶囊	7.5, 15, 30	10~40	睡前 7.5~30.0	入睡困难，睡眠维持困难。	是/-	镇静、疲乏、眩晕
夸西泮片剂	15	20~40	睡前 7.5~15.0	入睡困难、睡眠维持困难和（或）早醒。中效	是/-	困倦、头晕、疲乏、口干、消化不良
长效类（作用时间>24 h）						

地西泮片剂	2, 5	20~80	睡前 2.0~12.5	睡眠维持困难。长效	否/否	头晕、共济失调、镇静
氟西泮胶囊	15, 30	40~100	睡前 15~30	睡眠维持困难。长效	是/是	次日嗜睡
氯氮草片剂	5, 10	15~40	睡前 10~20	睡眠维持困难。长效	否/是	嗜睡、乏力、头痛、眩晕、恶心、便秘
氯硝西泮片剂	0.5, 2.0	24~48	睡前 0.5~4.0	睡眠维持困难。长效	否/否	嗜睡、低血压、步态不稳、记忆力减退
食欲素双受体拮抗剂						
苏沃雷生片剂	5, 10, 15, 20	12	睡前 10~20	入睡困难和（或）睡眠维持困难	是/否	残留的镇静作用
莱博雷生片剂	5, 10	17~19	睡前 5~10	入睡困难和（或）睡眠维持困难	是/是	嗜睡、头痛
达利雷生片剂	25, 50	8	睡前 25~50	入睡困难和（或）睡眠维持困难	是/是	头痛、嗜睡、疲劳
褪黑素受体激动剂						
雷美替胺片剂	8	1~2.6	睡前 8	入睡困难和昼夜节律失调相关的失眠症短效，无短期使用限制	是/-	宿醉、口干、虚弱
褪黑素缓释剂型	2	6	睡前 2	≥55 岁，睡眠维持困难	否/否	无明确描述
他司美	20	1~2	睡前 20	入睡困难和昼夜节律失调相关的失眠症	是/-	头痛、谷丙转氨酶

琼 胶 囊						增高、噩 梦
阿 戈 美 拉 汀 剂 型	25	1~2	睡前 25~50	抑郁症	否/否	头痛、恶 心、乏力
抗抑郁药						
多 塞 平 片 剂	3, 6	8~25	睡前 3~6	睡眠维持困 难、短期睡眠 紊乱	是/否	头晕、口 干、便秘、残留 镇静作用
曲 唑 酮 片 剂	25, 50, 75, 100, 150	4~9	睡前 25~100	尤适用于焦虑/ 抑郁伴失眠者	否/否	视物模 糊、口 干、便秘、残留 的镇静作 用
米 氮 平 片 剂	15, 30	20~40	睡前 7.5~15.0	焦虑/抑郁伴失 眠者首选	否/否	食欲增 加、体重 增加
抗精神病药						
喹 硫 平 片 剂	25, 50, 100, 150, 200, 300, 400	7	睡前 12.5~50.0	入睡困难。中 效	否/否	困倦、头 晕、口干
奥 氮 平 片 剂	2.5, 5, 10	20~54	睡前 2.5~10.0	矛盾性失眠症	否/否	体重增 加、代谢 异常
抗癫痫药						
加 巴 喷 丁 胶 囊	100,300,400,600	5~9	睡前 100~900	酒精依赖、疼 痛性失眠症、 不宁腿综合 征、睡眠时相 前移	否/否	困倦、头 晕、共济 失调

参考文献:

[1] 中国睡眠研究会. 失眠症诊断和治疗指南（2025 版）[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(34): 2960-2981.

[2] 邓方仪,唐瑞,张丽清,等. 成人失眠障碍的临床亚型及其临床意义[J]. 中国全科医学, 2022,25(14):1667-1673, 1693.

- [3] 溥弋棋,吴艾柯,赵昱翰,等. 中文版福特应激性失眠反应测验在短期失眠障碍患者中的心理测量学特征[J]. 中国临床新医学, 2024,17(1):6-11.
- [4] 张斌,黄志力. 睡眠医学[M]. 北京:科学出版社, 2025.

一名甲亢妈妈的困扰——服药与哺乳，如何妥协？

李倩倩

北京电力医院药剂科临床药学部

宋小姐是一位刚生下孩子的患有甲亢的妈妈，目前在服用丙硫氧嘧啶片 50mg Qd，近日在住院期间咨询药师，我现在服用的药物是否安全？如果需要调整用药，应该选择什么药物？用法用量该如何？

目前的研究表明，在妊娠后，体内酶系发生一系列变化，比如葡萄糖醛酸转移酶的活性下降，使肝脏的解毒功能下降^[1, 2]，以及药物的清除减缓，半衰期延长；胆汁分泌减少，胆汁郁积，对经胆汁排泄和肝肠循环药物影响很大，提示哺乳期妈妈服药后的药物乳汁分布浓度较妊娠期时的药物乳汁分布浓度高。众所周知，新生儿机体脆弱，易受外界因素干扰，药物在乳汁中的浓度较高可能会通过乳汁导致婴儿的甲状腺激素水平紊乱。也就是说，这位宋小姐的担心是成立的。但抛开剂量谈毒性都是无稽之谈！

临床药师进行文献搜索，大量临床证据认为，哺乳期妇女服用抗甲状腺药物对婴儿的甲状腺功能、身体智力生长发育等方面均无明显影响。临床药师首先搜索了哺乳期服用丙硫氧嘧啶（Propylthiouracil, PTU）的安全性相关临床证据。有证据显示，哺乳期妈妈以 200mg po Tid 的用法用量服用 PTU 后，并按照 150mL/kg 的剂量喂养母乳给婴儿，实际上婴儿摄入 PTU 的总量低于矫正妈妈体重质量后口服剂量的 3%^[3]，且哺乳后的婴儿的甲状腺功能并未受到影响。再结合该患者服用的丙硫氧嘧啶剂量为 50mg Tid，这位妈妈服用丙硫氧嘧啶的剂量并不大，理论上 50mg Tid 的用法用量对新生儿的生长发育不用过度担心，但也不能掉以轻心，从药代动力学角度分析，丙硫氧嘧啶不易透过胎盘屏障并能经乳汁分泌^[4]，在乳汁中分布浓度不高，半衰期为 1~2 小时，即 1~2 小时左右才会在体内代谢掉一半，提示服药后至少 3~4 小时以后喂奶更为安全，或者建议宝妈们可在每次哺乳后服药。

但新的问题出现了，这位哺乳期妈妈反映，每隔 2 小时，有时候甚至间隔不足 2 小时急需喂奶。宋小姐还是提问了，“即使在第一次哺乳后服用抗甲状腺激素药物，但刚刚提到服药至少 3~4h 后喂奶，新生儿胃肠道脆弱，我的孩子不足 2 小时就需要喂奶，我如何平衡服药和喂奶的间隔问题？有没有别的药物可以考虑？此外还需要注意哪些？”。为了尽量减少这位宋小姐的忧虑，临床药师的建议是，喂完奶后服用药物，若新生儿不足 2 小时就需要喂养母乳，可以暂时用奶粉代替，待下次母乳喂养后再次服药。独特的给药方式，比如，使哺乳时间避开血药浓度高峰期，就能达到减少乳汁中的药物浓度。并且临床药师以临床研究结果安慰宋小姐，她服用的剂量并不大，相对于 PTU 来说，另外一种常用的抗甲状腺功能亢进的药物甲巯咪唑（Methimazole, MMI）的脂溶性更强，几乎不与血

浆蛋白结合^[4]，其次，PTU 为弱酸性物质，在血清中比在乳汁中更易电离成为离子形式，使得 PTU 不易进入富含脂质的乳汁^[4,5]而 MMI 相对来说更容易进入乳汁。理论上，丙硫氧嘧啶更适宜用于哺乳期或者新生儿期的妈妈，但检验理论的标准还是临床试验的实际影响。有临床试验评估了母亲口服 MMI 对其母乳喂养的婴儿身体发育、智力得分和甲状腺状况的可能影响^[6, 7]。结果显示，口服 MMI 母亲的孩子，与同一年龄段的健康儿童相比没有任何差异。此外，经 MMI 治疗 1 个月致药物性甲减的母亲，其母乳喂养的婴儿甲状腺功能正常并且在治疗的 1 年内保持不变^[8]。也就是说，无论是甲巯咪唑还是丙硫氧嘧啶，至少在临床实际应用中，未出现较大的安全性问题，相对来说可以选择丙硫氧嘧啶。

总的来说，宋小姐目前服用的药物种类和用法用量可以暂时不用调整，在宋小姐实在担心的情况下，喂完奶后服用药物，若新生儿不足 2 小时就需要喂养母乳，可以暂时用奶粉代替，待下次母乳喂养后再次服药。用药期间定期监测婴儿的甲状腺功能即可。

参考文献：

- [1] 妊娠哺乳期用药指南（第二版）[M]. （美）威纳等著,孙路路主译.人民军医出版社.2014.
- [2] C.Schaefer,H.Spielmann,K.Vetter,C.Weber-SchÖndorfer.孕期与哺乳期用药第 8 版 [M].科学出版社
- [3] Wood A J J, Ito S. Drug therapy for breast-feeding women[J]New Engl J Med, 2000,343(2):118-126.
- [4] 上海朝晖药业有限公司：丙硫氧嘧啶片 [EB/OL]. (2021-10-11)[2025-11-5]. https://www.zhpharma.com/site/products_con/83
- [5] 默克制药（江苏）有限公司：甲巯咪唑片 [EB/OL]. (2021-04-01)[2025-11-5]. <https://medical.merckgroup.com.cn/>
- [6] Azizi F. Effect of methimazole treatment of maternal thyrotoxicosis on thyroid function in breast-feeding infants[J]. *J Pediatr*,1996,128(6): 855-858.
- [7] Azizi F. Hedayati M. Thyroid function in breast-fed infants whose mothers take high doses of methimazole[J]. *J Endocrinol Invest*, 2002,25(6): 493-496.
- [8] Azizi F. Thyroid function in breast-fed infants is not affected by methimazole-induced maternal hypothyroidism: results of a retrospective study[J]. *J Endocrinol Invest*,2003, 26(4): 301-304.

实验室园地

个体化抗癌新利器：药物浓度监测与基因检测的联合应用

王根柱

北京电力医院药剂科临床药学部

在肿瘤药物治疗领域，我们长期面临一个严峻挑战：相同病种、相同分期的患者使用相同剂量的抗肿瘤药物，疗效和毒副反应却存在显著差异。这种个体差异使得部分患者疗效不佳，甚至出现严重毒性反应。

身处精准医疗时代，我们不再满足于“一刀切”的治疗方案，而是希望通过基因检测与药物浓度监测为肿瘤患者量身定制安全有效的治疗方案。随着精准医疗的发展，临床药师现在可以通过治疗药物监测（TDM）和药物基因检测相结合的方法，为患者制定个体化用药方案，最大限度地提高疗效，减少不良反应。

基因检测：预测药物反应的遗传密码

药物在体内的代谢过程受多种代谢酶调控，而这些代谢酶的活性由个体基因决定。基因多态性可能导致酶活性差异，从而影响药物代谢速度和治疗效果。

MTHFR 基因多态性与甲氨蝶呤（MTX）不良反应的关系尤为突出。研究表明，MTHFR C677T CT 和 TT 基因型患者与 CC 型相比，使用较高剂量 MTX 时，血液毒性和肝毒性风险明显增高，治疗效果也相对较差。类似情况也见于其他抗肿瘤药物，UGT1A1 基因多态性可预测伊立替康导致的血液毒性和迟发性腹泻风险。基因检测的最大价值在于能够在用药前预测患者的药物反应类型，避免反复试错，实现“首剂精准”的目标。

治疗药物监测：实时评估体内药物暴露水平

治疗药物监测（TDM）是通过测定患者血液中的药物浓度，根据药代动力学原理调整给药方案的方法。对于治疗窗窄、个体差异大的抗肿瘤药物，TDM 具有重要价值。

甲氨蝶呤大剂量疗法（ $1-12\text{g}/\text{m}^2$ ）时，血药浓度监测至关重要。它不仅帮助确定 MTX 最佳剂量，还能指导亚叶酸钙的救援时机和剂量。监测血药浓度可以克服肿瘤细胞反复接触低浓度药物后可能产生的耐药性，增强抗肿瘤活性，同时预测和避免不良反应。

临床上需要进行 TDM 的抗肿瘤药物及相关情况包括：

治疗窗窄的药物（如甲氨蝶呤、伊立替康）；毒性反应强的药物；治疗个体差异大的药物；具有非线性药代动力学特征的药物；联合用药存在相互作用的药物；肝肾功能不全的特殊患者

强强联合：基因检测与 TDM 的互补优势

基因检测和 TDM 分别从遗传背景和实时暴露量两个维度为个体化用药提供依据，二者结合可实现更大临床价值。因此，北京电力医院临床药学部开展了以 TDM 驻科药师为核心的药学服务新模式，将药物基因检测和药物浓度检测药师派驻检验科，协同开展工作。

这种模式下，我们药师能够：

- 根据基因型预测药物代谢能力，为初始剂量选择提供依据
- 通过 TDM 验证剂量合理性，根据实际血药浓度调整后续剂量
- 结合基因信息和血药浓度数据，解读异常药物反应原因
- 为特殊人群（肝肾功能不全、老年患者）制定个体化方案

例如，一名肺曲霉菌感染的患者常规服用伏立康唑治疗，3 天后出现视物模糊的不良反应。基因检测结果提示该患者为 CYP2C19 中间代谢型，同时血药浓度监测显示药物谷浓度 8μg/ml 超出治疗窗，通过剂量调整后，患者异常反应消失，顺利出院。

未来展望：精准药学的发展方向

随着精准医疗的深入推进，基因检测与 TDM 技术将在肿瘤药物治疗中发挥越来越重要的作用。多家医院正在探索利用大数据和人工智能技术建立精准药学信息平台，通过对大量临床数据和基因组数据进行分析，发现药物反应的潜在规律。

未来，精准药学的发展重点将包括：

- 扩大检测药物范围，覆盖更多新型靶向药物和免疫检查点抑制剂
- 建立中国人群数据库，为国人个体化用药提供更准确依据
- 开发快速检测技术，实现血药浓度即时检测（POCT）
- 加强多学科协作，促进药学、医学、遗传学等多学科融合

个体化用药作为精准医疗的重要组成部分，正逐步改变着传统“一刀切”的治疗模式，实现从“治疗疾病”向“治疗患者”的转变。对于临床药师和医生而言，掌握基因检测和 TDM 技术的解读与应用，已成为精准医疗时代的基本要求。随着技术的不断进步，我们有理由相信，未来每个肿瘤患者都能获得真正意义上的“量身定制”治疗方案，最终实现疗效最大化和毒副作用最小化的目标。

目前北京电力医院药剂科临床药学部，药学实验室虽然已暂停化学用药指导的基因检测项目，但**血药浓度监测**项目正常开展，如有需求请将样品送至送药剂科药学实验室。

检测样本请放置于三楼采血室 1 号窗口指示处（放置于橙色试管架），并做好登记；联系电话：3235。

对抗细菌感染的“持久战”： β -内酰胺类抗生素延长输注，你需要了解这些

孙强

北京电力医院药剂科临床药学部

β -内酰胺类抗生素作为临床治疗细菌感染的基石药物，其时间依赖性杀菌特性决定了“药物浓度超过最低抑菌浓度（MIC）的时间（ $fT>MIC$ ）”是关键药效学指标。随着细菌耐药率上升及特殊人群（如重症、肥胖、儿童）药物暴露变异增加，延长输注（PI，含延长输注 EI、持续输注 CI）成为优化药效的重要策略。

一、PI 定义与药效学基础：明确边界与核心目标

1. 定义规范

基于《延长输注 β -内酰胺类抗生素的国际共识建议》共识明确：输注时间 ≥ 1 小时（含 CI）定义为 PI，其中 EI 通常为 3-4 小时，CI 为给药间隔内持续输注；输注时间 ≤ 60 分钟为短输注（SI），1-3 小时输注暂不归类。该定义为临床方案设计与研究数据对比提供统一标准，避免因“延长”界定模糊导致的方案混乱。

2. 药效学靶点

β -内酰胺类的杀菌效果与 $fT>MIC$ 直接相关，不同输注方式的预临床靶点存在差异：

SI 与 ≤ 4 小时 EI：需 40%-70% $fT>MIC$ 以实现菌落形成单位（CFU）降低；

CI：需 100% $fT>MIC$ ，且稳态游离药物浓度（ fC_{ss} ）需达 MIC 的 4-8 倍，此靶点对耐药抑制更优（虽无绝对耐药抑制靶点，但 $fC_{ss}>MIC$ 4-6 倍可降低耐药风险）。

临床需结合药物种类调整：碳青霉烯类所需 $fT>MIC$ （约 40%）低于青霉素类（40%-70%）与头孢菌素类（约 70%），如头孢地尔对鲍曼不动杆菌需更高暴露，需个体化评估。

二、临床应用推荐：分人群精准施策

1. 重症成年患者（APACHE II ≥ 15 /SOFA ≥ 9 或脓毒症）

推荐意见：建议优先选择 PI（尤其针对革兰氏阴性菌感染），以降低死亡率、提高临床治愈率（条件推荐，证据确定性极低）。

证据支撑：20 项随机对照试验（RCT）Meta 分析显示，PI 组死亡率数值更低（RR=0.86），

临床治愈率显著提升 (RR=1.10)，微生物清除率更优 (RR=1.21)。其中 BLISS 研究显示，CI 组临床治愈率绝对获益达 22%，BLINGII 研究虽未达统计学差异，但亚组分析提示革兰氏阴性菌感染患者获益更显著。

注意事项：若患者存在增强型肾清除 ($\text{CrCl} > 130 \text{ mL/min}$)，需警惕药物暴露不足，建议结合治疗药物监测 (TDM) 调整剂量。

2. 非重症成年患者 (APACHE II < 15/SOFA < 9)

推荐意见：无法推荐或反对 PI 常规应用，需结合感染类型与病原菌敏感性决策 (条件推荐，证据确定性极低)。

核心原因：6 项 RCT 显示死亡率无差异 (RR=1.06)，8 项 RCT 提示临床治愈率无显著获益 (RR=1.00)。若病原菌 MIC 低 (如敏感大肠埃希菌、脆弱拟杆菌) 或感染较轻 (如单纯尿路感染)，SI 已能满足 $fT > \text{MIC}$ 需求，PI 无额外价值。

3. 儿童患者

推荐意见：不推荐或反对常规 PI，特殊情况 (如新生儿革兰氏阴性菌迟发性败血症、囊性纤维化急性加重) 需个体化评估 (条件推荐，证据确定性极低)。

证据现状：仅 5 项对比研究，其中 1 项 RCT 显示新生儿 EI 美罗培南组临床改善率 (61% vs 33%)、微生物清除率 (82% vs 57%) 更高，死亡率更低 (14% vs 31%)；但其余研究 (如儿童细菌性脑膜炎、发热中性粒细胞减少) 未显示 PI 优势。此外，儿童群体 PK 变异大，如重症患儿增强型肾清除发生率高，且脑脊液等特殊部位药物穿透性数据不足 (如美罗培南 CI 可能降低脑脊液 $fT > \text{MIC}$)。

4. 肥胖患者 ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$)

推荐意见：无法推荐或反对常规 PI，需结合药物 PK 特点与 MIC 调整方案 (共识推荐)。

关键发现：肥胖患者 β -内酰胺类清除率与分布容积显著增加 (如哌拉西林清除率升高 30%-50%)，Monte Carlo 模拟显示，针对 $\text{MIC} \geq 16 \text{ mg/L}$ 的病原菌，PI 可使目标达成率 (PTA) 提升 20%-40%。但临床结局数据缺乏，仅 1 项观察性研究提示 CI 头孢唑林在减重手术中可降低手术部位感染率 (1.55% vs 4.16%)。

实践建议：肥胖重症患者建议选择高剂量 PI (如哌拉西林-他唑巴坦 4.5g、q8h、EI)，并优先开展 TDM。

三、PI 实施关键技术要点

1. TDM 策略

推荐原则：建议基于患者个体情况（感染严重程度、病原菌 MIC、肾清除状态）个体化决定是否 TDM，暂不推荐常规监测（共识推荐）。

靶点设定：SI/EI：目标 $fT > MIC$ 50%-70%；CI：目标 100% $fT > MIC$ 且 $fC_{ss} \geq 4 \times MIC$ 。

特殊人群：重症患者（尤其是增强型肾清除、肾替代治疗者）、囊性纤维化（CF）患者需重点监测。如 CF 患者 PI 头孢他啶时，TDM 可使 FEV1 改善率提升 15%-20%，且避免 trough 浓度低于 MIC（CI 组达标率 100% vs SI 组 68%）。

2. 药物稳定性与输注方案

稳定性差异：需按药物种类制定储存与输注策略，如哌拉西林-他唑巴坦（含柠檬酸盐缓冲液）24 小时内稳定，美罗培南室温稳定 6-12 小时，阿莫西林、氨苄西林降解较快（需冷藏且输注时间 ≤ 8 小时）。

输注设备：门诊患者使用弹性输液泵时，需注意体温对稳定性的影响（如贴近皮肤导致温度升高，加速药物降解），建议选择避光、恒温设备。

3. 负荷剂量应用

推荐意见：CI 初始建议给予负荷剂量（如美罗培南 1g 负荷后 1g/h CI），以快速达稳态浓度；EI 是否需负荷剂量暂不明确（条件推荐，证据确定性极低）。

证据支持：亚组分析显示，使用负荷剂量的 PI 方案临床治愈率显著提升（RR=1.10），尤其重症患者获益更明显（RR=1.19），而无负荷剂量组无显著获益（RR=1.01）。

四、未来研究方向与临床提示

当前共识仍存在诸多未明确领域，如 PI 在妊娠患者、免疫缺陷患者中的应用，不同 β -内酰胺类（如头孢他啶-阿维巴坦、美罗培南-法硼巴坦）的 PI 剂量优化，以及 PI 与抗菌药物 stewardship 的结合策略。临床实践中，需平衡 PI 的药效优势与实施成本（如输液设备、护理时间），优先在重症、高 MIC 病原菌感染、特殊 PK 人群中应用，并通过 TDM 实现精准给药，同时警惕过度使用导致的资源浪费。

参考文献：

[1] Hong, L. T., Downes, K. J., Fakhri Ravari, A., Abdul-Mutakabbir, J. C., Kuti, J. L., Jorgensen, S., Young, D. C., Alshaer, M. H., Bassetti, M., Bonomo, R. A., Gilchrist, M., Jang, S. M., Lodise, T., Roberts, J. A., Tängdén, T., Zuppa, A., & Scheetz, M. H. (2023). International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic

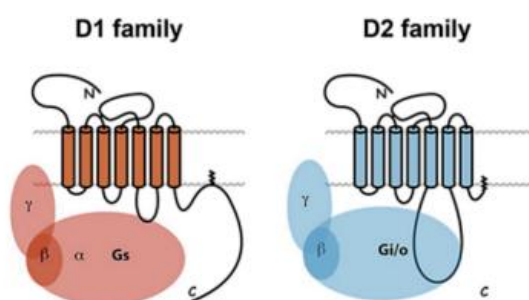
Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*, 43(8), 740–777. <https://doi.org/10.1002/phar.2842>

创伤后应激与 DRD2 基因多态性

李克勤

北京电力医院药剂科临床药学部

创伤后应激障碍（Post-traumatic stress disorder, PTSD）是一种常见的精神疾病，其发病率正在逐渐上升。据估计，全球 7-8% 的人口在一生中的某个阶段患有创伤后应激障碍。暴力的人身攻击、自然或人为灾害、事故和其他形式的暴力可能是创伤后应激障碍最重要的诱因。除了内在因素和环境因素之外，越来越多的证据表明遗传因素在 PTSD 的发展和发病机制中起着重要作用。多巴胺受体家族一共有五个成员，其中根据结合的 $G\alpha_s$, olf 或者 $G\alpha_i/o$ 蛋白的不同，又分为 D1 样家族和 D2 样家族。这两个家族的生理功能有着明显的不同，D1 样家族成员在激活后会上调 cAMP，而 D2 样家族成员在激活后则会下调 cAMP。D2 样家族成员包括 DRD2（D2 dopamine receptor），DRD3（D3 dopamine receptor）以及 DRD4（D4 dopamine receptor），其中 DRD2 是 D2 样家族中的重要成员，也是典型及非典型抗精神病药物及帕金森药物的主要靶点。DRD2 被认为与精神分裂症、帕金森病、酗酒、药物成瘾、创伤后应激障碍等多种神经精神障碍有关系（多巴胺受体家族分类如下图所示）。



DRD2 基因位于人类染色体 11q23 上，包含九个外显子、几个内含子和一个短核苷酸重复序列。该基因可通过选择性剪接形成长型（D2L）和短型（D2S）两种异构体，D2L 高表达于纹状体、伏隔核、嗅球，在大脑皮质、基底前脑、边缘系统、下丘脑、后脑表达较低。D2S 主要存在于黑质致密部和腹侧被盖区神经元胞体和树突。D2L 为突触后膜受体，而 D2S 为突触前膜自主受体，参与调节多巴胺能神经元释放多巴胺。在健康人中，DRD2 受体功能正常，可根据需要调节多巴胺释放。而一旦 DRD2 受体功能受损，不能抑

制突触前的多巴胺神经元释放多巴胺，那么大脑就会被过多的多巴胺“淹没”，从而导致多巴胺功能亢进。

单核苷酸多态性（Single nucleotide polymorphisms, SNP）是人类最常见的基因突变类型，通过改变基因转录、表达和空间结构导致个体对多种疾病的易感性。到目前为止，一些 DRD2 的 SNP 位点已被证明与 PTSD 易感性相关。其中，rs1800497 C > T 是最常见的多态性位点，位于 DRD2 下游 10.5 kb 处，且与锚蛋白重复和激酶 1（Ankyrin Repeat And Kinase Domain Containing 1, ANKK1）基因相邻。该 SNP 也称为 Taq1A，它有两种变体，即 T（A1）和 C（A2）变体。SNP 导致 173 位的谷氨酸被赖氨酸取代。Taq1A 多态性的核心意义在于其与 DRD2 的密度或功能的关联。大量研究表明，携带 A1 等位基因（即 A1+基因型：A1/A1 或 A1/A2）的个体，其大脑特定区域（如纹状体）的 DRD2 密度或可用性低于仅携带 A2 等位基因（A2/A2 基因型）的个体。C957T（rs6277）是 DRD2 基因的另一个同义多态性，C957T 多态性可以改变 mRNA 折叠，导致 mRNA 翻译，使其稳定性下降，从而减少 DRD2 表达的上调。据推测，Taq1A 多态性与 rs6277 基因座的突变处于连锁不平衡状态，这也与 DRD2 mRNA 的表达降低有关。

液质联用样品前处理方法简介

李晓晶

北京电力医院药剂科临床药学部

当前液质联用技术已成为分析检验的主流技术,它结合了液相色谱的高分离能力和质谱的高灵敏度与高选择性,为复杂样品的分析提供了强大的工具。在医学领域,LC-MS/MS 能够同时分析多种生物标志物,帮助疾病诊断与筛查,还可以帮助研究药物在体内的代谢过程和药物定量分析。在实际操作中,样本前处理是 LC-MS/MS 分析中不可替代的关键环节,直接决定后续检测结果的准确性、灵敏度和可靠性,其核心价值在于消除机制干扰、优化分析物状态,为仪器检测提供“合格样本”。

目前常用的方法包括蛋白沉淀、液液萃取、固相萃取、磁珠法、衍生化等,这些方法虽然目的一致却也各不相同,下面我们一一介绍。

1. 蛋白沉淀 (protein precipitation, PP) 使用物理、化学、生物等手段使蛋白质凝结成块。蛋白沉淀法是简单、快速和应用最广泛的生物样品前处理方法。生物样品如血清、血浆和全血中含有丰富的可溶性蛋白,在样品分析测定之前,首先必须去蛋白。蛋白沉淀适用于小分子目标化合物。但是对于内源性的小分子无选择性,如色谱分离条件不恰当,质谱离子化效率可能会受到影响,基质效应也会比较明显,且样品浓度被稀释。

2. 液液萃取 (liquid - liquid extraction, LE) 基于目标分析物在互不相溶的两相溶剂中分配系数不同而进行分离或提取,临床检测项目通常将化合物从水相中萃取至与水不相溶的溶剂中。LLE 是生物分析中最常用的样品前处理技术之一,其灵活度高,对提取溶剂类型、pH、离子强度均可选择,具有选择性相对较高、成本低、可浓缩目标分析物等优点。但也存在不足,该方法不适用于亲水性化合物;如果多个目标分析物具有不同的亲脂性,LLE 开发难度较大;该方法操作较繁琐,不易实现全自动化;重现性较差等。

3. 固相萃取 (solid phase extraction, SPE) 与液相色谱分离原理基本相同,即基于样品基质各种组分在固定相和流动相两相之中的分配系数不同,使目标分析物与基质中的干扰物质分离并洗脱下来,同时浓缩目标分析物。SPE 小柱根据填料不同实现不同的分离模式(正相、反相、离子交换等)选择性保留目标分析物而使干扰物流出,从而达到样品净化的目的。SPE 具有从中等到高等的选择性;并有良好的重现性;经过 SPE 样品前处理,能够降低目标分

析物的基质效应；可同时完成样品富集与净化，大大提高检测灵敏度。但是 SPE 成本高，操作步骤繁琐，且需要复杂的正压或者负压装置，SPE 小柱或 SPE 板易出现液体滴落不均匀，筛板堵塞等现象。

4. 磁珠法（magnetic bead extraction, MBE）磁珠法是近两年涌现出来的新技术，其主要原理是在磁性材料表面包被固定相，在固定相上进行相应的官能团修饰，根据磁珠抓取物质的类别分为两类：一类为吸附目标分析物的磁珠，称为富集磁珠；一类为吸附样品中的杂质的磁珠，称为净化磁珠。净化磁珠的原理为磁珠与蛋白沉淀物理结合以及静电吸附和配位结合，从而达到净化样品的作用。富集磁珠的原理同 SPE 方法相同，但与 SPE 相比，灵活度更高，成本较低，解决了 SPE 筛板堵塞的问题，其操作简单，可实现全自动化。磁珠法的出现，大大推动了临床质谱前处理的自动化进程。

5. 衍生法（derivatization method, DM）：衍生化技术是通过化学反应将样品中难以分析检测的目标化合物定量的转化成另一易于分析检测的化合物，通过后者的分析检测可以对目标化合物进行定性和（或）定量分析。衍生化的目的包括改善离子化效率，从而提高质谱检测的灵敏度；改善分离度，提升化合物在色谱上的保留能力；增强化合物的稳定性等。

随着质谱技术在临床应用的不断深入和前处理技术的不断发展，样品前处理技术正朝着自动化、绿色化、智能化、微型化与分析方法协同发展的方向迈进，以满足不同领域对复杂样品高效、准确分析的需求。