

主管单位

西安交通大学第二附属医院

主办单位

西安交通大学第二附属医院药剂科

主编

作文英

副主编

张抗怀

本期责任编辑

余静洁

电话

029-87679574

电子邮箱

eryuanyjk@163.com

网址

http://www.2yuan.org/
Hospitals/Main

2014年第3期 (总第64期)

目 录

药事管理

安徽省规定 53 种疾病不需输液..... (1)

超说明书用药的现状与分析..... (3)

处方点评

我院 2014 年 6、7、8 三月处方点评系统红灯警示汇总..... (6)

个体化用药

外周血中 TYMS 和 ERCC1 基因多态性

对胃肠道肿瘤患者化疗疗效的评估..... (7)

UGT1A1 基因多态性与伊立替康治疗结直肠癌不良反应的关系... (9)

药物警戒

英国警示伏立康唑的肝毒性、光毒性和鳞状细胞癌风险..... (13)

英国发布他汀类药物的获益/风险分析报告..... (14)

限制曲美他嗪适应症并警惕其引起的运动障碍等安全性风险..... (15)

抗生素

从皮试误区浅谈头孢菌素类抗生素的规范化应用..... (19)

抗生素不能改善静脉性下肢溃疡预后..... (21)

严重脓毒症的抗微生物制剂选择..... (22)

治疗指南

儿童血液系统疾病及恶性肿瘤侵袭性真菌病诊疗建议..... (24)

合理用药

甲氨蝶呤皮下注射或可规避口服用药的弊端..... (30)

苯二氮卓类药物不宜用于治疗老年 COPD 患者..... (31)

同是胃药服药时间大不同..... (31)

科研动态

培美曲塞联合顺铂治疗晚期宫颈癌安全有效..... (32)

《美国医学会杂志》发布抗癫痫药物对儿童发育影响的研究..... (33)

安徽省规定 53 种疾病不需输液

2014 年 8 月 18 日安徽省卫计委下发《关于加强医疗机构静脉输液管理的通知》，要求全省各医疗机构要遵循“能口服就不注射，能肌肉注射的就不静脉注射”的用药原则，尽可能减少不必要静脉输液。

通知提出的输液使用指征包括 8 项内容：①补充血容量，改善微循环，维持血压；②补充水和电解质，以调节或维持酸碱平衡；③补充营养，维持热量，促进组织修复，获得正氮平衡；④输入药物，以达到解毒、脱水利尿、维持血液渗透压、抗肿瘤等治疗；⑤中重度感染需要静脉给予抗菌药物；⑥经口服或肌注给药治疗无效的疾病；⑦各种原因所致不适合胃肠道给药者；⑧因诊疗需要的特殊情况。

同时，通知要求定期开展静脉输液处方点评，进一步加强静脉输液管理监督检查，并广泛宣传科学合理用药知识，纠正医患的不良用药习惯。

该通知确定了部分无需输液治疗的常见病、多发病，包括普通感冒、病毒性咽喉炎、轻度结肠炎、小型体表清创术后等 53 种疾病。具体内容如下：

一、内科

1. 上呼吸道感染：普通感冒、病毒性咽喉炎
2. 急性气管支气管炎，体温 38℃ 以下
3. 支气管扩张无急性炎症者
4. 支气管哮喘处于慢性持续期和缓解期
5. 肺结核（播散型肺结核除外）
6. 间质性肺疾病无明显呼吸窘迫
7. 慢性阻塞性肺疾病缓解期
8. 无并发症的水痘、流行性腮腺炎、风疹
9. 高血压亚急症
10. 慢性浅表性胃炎
11. 无水、电解质紊乱的非感染性腹泻
12. 单纯幽门螺旋杆菌感染
13. 轻度结肠炎
14. 无并发症的消化性溃疡

15. 具有明确病因的轻度肝功能损害
16. 多次就诊未发现器质性病变考虑功能性胃肠病
17. 急性膀胱炎
18. 无合并症的自发性气胸
19. 单纯的房早、室早
20. 无急性并发症的内分泌代谢性疾病
21. 无特殊并发症的阿尔茨海默病（老年痴呆）、面肌痉挛、运动神经元疾病、多发性抽动症、睡眠障碍、焦虑、抑郁症、偏头痛
22. 癫痫（癫痫持续状态、癫痫频繁发作除外）
23. 无特殊并发症的脑血管疾病的一、二级预防（脑血管疾病的非急性期）
24. 无特殊并发症的肾性贫血、肾病综合征、慢性肾小球肾炎、蛋白尿

二、外科

1. 体表肿块切除术后
2. 轻症体表感染(无发热，血象正常)
3. 轻度软组织挫伤
4. 小型体表清创术后
5. 浅静脉炎
6. 老年性骨关节炎
7. 非急性期腰椎间盘突出症和椎管狭窄症
8. 闭合性非手术治疗的四肢骨折
9. 慢性劳损性疾病
10. 慢性膀胱炎
11. 慢性前列腺炎
12. 前列腺增生
13. 无合并症的肾结石
14. 精囊炎
15. 急性鼻炎、各类慢性鼻-鼻窦炎、过敏性鼻炎、急性鼻窦炎无并发症者
16. 急性单纯性咽炎、慢性咽炎、急性单纯性扁桃体炎
17. 急性喉炎（重症除外）、慢性喉炎
18. 急慢性外耳道炎、急慢性中耳炎无并发症者、外耳道湿疹、鼓膜炎

三、妇科

1. 慢性盆腔炎
2. 慢性宫颈炎
3. 无症状的子宫肌瘤
4. 前庭大腺囊肿
5. 阴道炎、外阴炎
6. 原发性痛经
7. 不合并贫血月经不调（功血）

四、儿科

1. 上呼吸道感染：病程 3 天以内，体温 38℃ 以下，精神状态好
2. 小儿腹泻病：轻度脱水可以口服补液者
3. 毛细支气管炎：轻度喘息者
4. 手足口病或疱疹性咽峡炎：无发热、精神状态好、血象不高者

（来源：安徽省卫计委《关于加强医疗机构静脉输液管理的通知》，2014.8）

超说明书用药的现状与分析

在临床实践中经常会出现药品使用的适应症、给药方法或剂量不在药品监督管理部门批准的说明书之内的情况，主要表现为给药剂量、适应人群、适应证或给药途径等与药品说明书不同，称之为超说明书用法或药品未注册用法。在我国，对于超说明书用药尚缺乏统一的定义，更无明确的合法地位，一方面，如果患者的情况较为复杂而医师完全依照药品说明书用药，就有可能导致患者无药可治、病情无法控制甚至危及生命的情况；另一方面，医师超说明书用药又极有可能增加患者的治疗风险与费用支出，导致医患纠纷，面临法律风险。这就让医务人员处于进退两难的境地，既要保证患者的治疗效果，又不能触犯法律。本文就超说明书用药的现状、原因及应对措施进行以下分析及探讨。

1. 超说明书用药的现状

通过查阅文献发现超说明书用药情况在国内外普遍存在。通过对美国基层诊所 3500 名医师 2001 年全年开出的处方进行调查，发现超适应症用药处方约占 21%。而在国内，超说明书用药的情况也很普遍。对四川地区 4 种新型抗癫痫药物在儿童使用情况分析显示，超说明书用药占抗癫痫药物治疗重病例数的 47.54%，约占新型抗癫痫药物治疗总病例数的 60.60

%。山东省 2013 年上半年药品不良反应监测数据结果显示，由于临床超说明书用药导致不良反应的比例估计为 9.9%。

2. 超说明书用药的原因

2.1 药品说明书本身存在较大的局限性

药品上市前研究的病例较小，研究时间短，试验对象、年龄严格控制和研究目的单一，使得上市药品安全性信息和适应证不可能完全完整，老年人、孕妇及儿童等特殊人群往往并未涉及，缺乏临床依据。针对这些药物，难以避免地会出现超说明书使用的现象。其次，药品说明书往往更新较慢，即使在临床实践中发现药品其他治疗作用却未能及时对药品说明书进行修改。此外，同一种药品不同厂家的药品说明书也不统一，造成医师用药混乱，这也是导致超说明书用药的原因。

2.2 部分临床医师用药经验的局限性

有些医师药学知识缺乏，对药品说明书提供的信息不够重视，对超说明书用药的潜在风险认识不足，在循证医学证据不足的情况下超说明书用药。例如缓控释制剂每日多次给药等。此外，我们不难发现抗菌药物说明书通常这样描述：“适用于对本品敏感细菌所致的感染”，但在诊疗尤其是门诊过程中，临床医生往往不做细菌培养、药敏试验，直接开始经验性药物治疗，若疗效不满意再换用或加用其他抗菌药物，因而很难保证用药符合药品适应证的要求。

2.3 药师审方水平不足

众多药师仍停留在单纯拿方发药的阶段，对药品超说明书使用的危害认识不足，未做到对药物的临床应用严格把关，当发现不合理用药或者用药错误，没有拒绝调剂、及时告知处方医师，导致超处方用药行为的发生。

2.4 患者用药安全意识淡薄

患者受当地医疗条件的限制或药品广告的影响，有意或无意地影响到医生对用药的决策，造成超说明书用药。另外一个重要原因是患者的依从性差，主要表现为药品的超剂量服用或减量服用等，特别是在老年患者中尤为突出。

3. 有关超说明书用药的争议

超说明书用药如同一把双刃剑，在解决了某些临床难题的同时，也带来了很多安全隐患。目前，全球有与药品超说明书使用相关立法的国家共有 7 个，其中除印度禁止超说明书用药外，其余 6 个国家均允许合理的超说明书用药。国内外对超说明书用药规程的规范主要涉及到以下程序：①获取超说明书用药的相关信息与证据支持，患者能从该用法中获益；②在实施超说明书用药之前与患者签署了知情同意书；③经医学伦理委员会或药事管理委员会批

准；④记录超说明书用药的原因及疗效；⑤监测超说明书用药的不良反应。美国食品与药品管理局（FDA）和美国医师协会都认可说明书以外的用法，并不强迫医师必须完全遵守官方批准的药品说明书。而我国现实的情况是：国家对超说明书用药现象尚无明确的立法来规范，仅广东省 2010 年 3 月 18 日印发了一个《药品未注册用法专家共识》，呼吁政府有关监管部门应该在借鉴国外先进管理经验的基础上，结合本国国情，制定出切实可行的法律法规，规范超说明书用药。

4. 有关超说明书用药的合理化建议

4.1 政府医院监管部门应加强监管并尽快立法

一方面，应重点关注超说明书用药的风险性，政府职能部门应当重视药品上市后再评价工作，验证已有循证医学证据的新适应证，并根据研究结果督促药厂积极更新药品说明书，对新药的药品说明书应严格审核，避免药品说明书的漏洞，特别应避免“或遵医嘱”等模棱两可的情况；另一方面，建议主管部门根据不同专业特点组织由临床医学专家和药学专家成立临床诊疗标准委员会，充分考虑药品说明书信息、药物特点和临床治疗的需要，正确对待临床医生在医疗实践中形成的药品有效性和安全性信息，制定一系列有利于促进合理用药、保障患者用药安全和治疗权益的标准化诊疗规范，并定期根据循证医学证据和相关的研究结论对超说明书用药进行评价，修订标准化的诊疗规范，通过严格管理，降低医师的执业风险。医院医务科应加强对临床医师用药的管理，制定相关的规章制度，对超说明书用药进行备案，定期交医院药事管理委员会讨论，通过后方可使用。

4.2 提高临床医师的综合素质

医疗机构对临床医师定期开展关于药品安全及合理用药方面的医学继续教育，并对相关知识进行考核，奖惩分明地促进医师的合理用药水平提高。此外，还需加强医德医风教育、职业道德教育，杜绝无根据的超说明书用药现象，让医师充分重视超说明书用药的危害，并对违法超说明书用药造成患者损害的医师进行相应的处罚。对于临床确需超说明书用药者，临床医师需通过医院医务等部门确定治疗方案并做好患者及家属知情同意告知风险，征得其书面同意，同时密切监测患者的生命体征变化，以保证患者生命安全。

4.3 加强药师业务培训，发挥药师审方作用

建立药师审方分级制度，加强药师的药品使用知识培训。药师应当对方用药进行审核，发现超说明书用药的情况，应进行认真调研，若发现有分析其合理性及必要性，核准后同时请医生注明原因并再次签名。倘若药师发现严重不合理用药或者用药错误，应当拒绝调剂，请医师修改处方后再调剂。设立临床药师，协助医生在正确的时机为患者开具正确的药物和

正确的剂量,避免药物间不良的相互作用,解决影响药物治疗的相关因素等方面遇到的问题,为患者提供药学服务,在临床合理用药中发挥监督和指导作用,从整体上减少不合理用药。

4.4 提高公民安全用药意识

严厉打击非法、虚假的药物宣传,组织专业人员深入社区、职工单位和医院等公民生活工作的地点进行安全用药知识讲座、普法宣传,定期协助社区开展药品相关知识及法律法规的知识竞赛,以鼓励公民积极提高用药常识及相关法律法规的知识。

5. 结语

超说明书用药在临床治疗中广泛存在有其合理性和必要性,并且超说明书用药在某些疾病的治疗中发挥了不可替代的作用,也促进了医药行业的发展;但医务人员对超说明书用药的认识还存在一定的不足,需要对超说明书用药的行为进行合理引导,加强管理,避免不合理用药。概括而言,为维护医生与患者两者合法权益,在正常情况下,医生应按包括药品说明书和药典规定等在内的界限用药;在特殊情况下,需要政府职能部门、制药公司、医院、医师与药师等的共同努力与通力合作,共同关注和配合,采纳合理可行的建议,使超说明书用药的现象得到科学的监管,保证患者用药安全。

(来源:柳州医学,2014.9)

·处方点评·

我院 2014 年 6、7、8 三月处方点评系统黑灯警示汇总

问题明细	问题分析
苦参素注射液单次给药剂量为 1.8g。	苦参素注射液单次给药剂量过大,应为每次 0.6g,每日 1 次。
亚硫酸氢钠甲萘醌注射液用法为静脉点滴。	亚硫酸氢钠甲萘醌注射液的用法不正确,应为肌肉注射。
急性肾功能不全患者使用氯化钾注射液 3 天,共 6 支。	氯化钾注射液禁用于急性肾功能不全患者。
氯化钾注射液的用法为静脉注射。	氯化钾注射液的用法不正确,应为静脉点滴。
注射用胸腺法新的用法为静脉点滴或肌肉注射。	注射用胸腺法新的用法不正确,应为皮下注射。
更昔洛韦葡萄糖注射液的用法为注射用或静脉注射。	更昔洛韦葡萄糖注射液的用法不正确,应为静脉点滴。
1 例幽门螺杆菌感染患者(16 岁)应用盐酸莫西沙星氯化钠注射液 4 天。	盐酸莫西沙星氯化钠注射液禁用于 18 岁以下患者。
阿托品单次给药剂量为 5mg。	阿托品单次给药剂量过大,应为每次 0.3-0.5mg,极量为一次 2mg。

进行性肌营养不良肌病患者口服瑞舒伐他汀钙片（1盒）7天。	瑞舒伐他汀钙片禁用于肌病患者。
真菌感染、脑梗死患者同时使用伊曲康唑胶囊和阿托伐他汀钙 14 天。	他汀类药物与康唑类抗真菌药物合用时，发生肌病的危险性增加。患者血脂指标正常，阿托伐他汀类作为缺血性脑血管病二级预防应在停用伊曲康唑后再开始使用。
1 例硬膜外血肿患者使用复方氨基酸注射液（20AA）。	复方氨基酸注射液（20AA）禁用于非肝源性的氨基酸代谢紊乱。
“肝功能衰竭；肝硬化失代偿期；消化道出血；肝细胞癌”患者使用注射用丙氨酰谷氨酰胺 4 天。	注射用丙氨酰谷氨酰胺禁用于严重肝功能不全的患者。
胃肠道梗阻患者使用盐酸格拉司琼氯化钠注射液 2 次。	盐酸格拉司琼氯化钠注射液禁用于胃肠道梗阻患者。
窦性心动过缓患者口服曲唑酮片（1盒）20天。	曲唑酮片禁用于心律失常患者。
银屑病患者联合服用甲氨蝶呤片和阿维 A 胶囊。	阿维 A 胶囊禁止与甲氨蝶呤片联合应用。
丙型病毒性肝炎、肝功能异常患者使用注射用丙戊酸钠 0.4g, bid, 共 10 天。	急、慢性肝炎患者禁用丙戊酸钠。
下消化道活动性出血患者使用复方聚乙二醇电解质散清肠。	复方聚乙二醇电解质散禁用于消化道活动性出血患者。
胸腔积液患者联合服用四磨汤口服液、乳果糖口服液和双醋瑞因胶囊 10 天。	泻药不应和双醋瑞因共同服用。

·个体化用药·

外周血中 TYMS 和 ERCC1 基因多态性

对胃肠道肿瘤患者化疗疗效的评估

引言

胃肠道肿瘤是最常见的一类恶性肿瘤，化疗是其治疗的重要手段，目前在临床治疗中，5-氟尿嘧啶（5-Fu）与铂类药物作为一线化疗药物被广泛应用。然而，不同的个体对相同药物的反应不尽相同，造成这种化疗敏感度差异的重要原因之一是遗传变异，这种个体基因的遗传多态性可改变化疗药物作用的关键酶的表达及其生物学活性，从而调节化疗药物代谢与作用靶点的功能，最终影响个体对化疗的反应性。大量研究已证实药物疗效与药物代谢酶和 DNA 修复酶的基因多态性之间存在密切相关性。其中，胸苷酸合成酶基因（thymidylate synthase, TYMS）和切除修复交叉互补基因 1（excision repair cross-complementing 1, ERCC1）最早引起人们关注。TYMS 基因常见的基因型为 3R/3R、2R/3R 和 2R/2R；ERCC1 基因常见的基因型为 C/C、T/T 和 C/T。一直以来，临床上对 TYMS 基因和 ERCC1 基因多态性检测

常选用患者肿瘤组织，但是由于各种原因，获取肿瘤组织存在一定困难，导致对目的基因多态性检测存在一定局限性。本研究首先检测胃癌患者肿瘤组织与外周血中 TYMS 和 ERCC1 基因多态性，研究此两种基因在肿瘤组织与外周血中的多态性是否一致，探究外周血基因多态性检测代替组织检测的可行性。在此基础上，收集经 5-Fu 和铂类药物化疗的消化道肿瘤如大肠癌、胃癌、结肠癌等患者外周血，研究外周血 TYMS 基因与 ERCC1 基因多态性在评估肿瘤患者化疗疗效中的作用，为肿瘤患者个体化治疗提供一个简便的实验室评估检测指标。

1. 资料

选取胃肠外科行胃癌切除术的患者 43 例，其中男 31 例，女 12 例。肿瘤组织经病理学检查证实均为胃腺癌，所有患者手术前均未行放疗和化疗，并采集术前外周血。同时收集 76 例采用 5-Fu 和铂类药物进行化疗的大肠癌、胃癌、结直肠癌等胃肠道肿瘤患者的外周血，按实体肿瘤的疗效评价标准（RECIST）对化疗患者的近期疗效进行评价，分为化疗有效组与无效组，有效组包括完全缓解（CR）和部分缓解（PR），无效组包括病情无变化（SD）和病情恶化（PD）。

2. 结果

2.1 TYMS、ERCC1 基因各基因型检测与分析

统计分析显示，外周血和肿瘤组织中 TYMS、ERCC1 基因各基因型具有显著相关性，且各基因型检出率一致。

2.2 化疗患者外周血 TYMS 基因多态性与化疗疗效的关系

化疗患者中 TYMS 基因 3R/3R、2R/2R、2R/3R 基因型检出率分别为 65.79%、34.21%。携带 3R/3R 基因型的患者共 50 例，其中 CR 0 例、PR 9 例、SD 14 例、PD 27 例；化疗有效组 9 例，无效组 41 例，化疗有效率为 18%；携带（2R/2R、2R/3R）基因型的患者共 26 例，其中 CR 0 例、PR 15 例、SD 4 例、PD 7 例；化疗有效组 15 例，无效组 11 例，化疗有效率为 57.69%。Spearman 法分析 TYMS 基因 5' 端非翻译区各基因型与化疗效果之间显著相关（ $P < 0.01$ ）；Fisher 精确检验分析 TYMS 基因各基因型与化疗效果之间的差异，2R/3R、2R/2R 基因型携带者化疗效果好于 3R/3R 基因型携带者（ $P < 0.01$ ）。

2.3 化疗患者外周血 ERCC1 基因多态性与化疗疗效的关系

化疗患者 ERCC1 基因 C/C、(T/T、C/T) 基因型检出率分别为 63.16%、36.84%。携带 C/C 基因型的患者共 48 例，其中 CR 0 例、PR 23 例、SD 10 例、PD 15 例，化疗有效组 23 例，无效组 25 例，化疗有效率为 47.91%；携带（T/T、C/T）基因型的患者共 28 例，其中 CR 0 例、PR 1

例、SD 8例、PD 19例，化疗有效组1例，无效组27例，化疗有效率为3.57%。Spearman分析 ERCC1基因各基因型与化疗效果之间的相关性，显著相关 ($P<0.01$)；Fisher检验法分析 ERCC1基因各基因型与化疗效果之间的差别，C/C基因型携带者化疗效果好于C/T、T/T基因型携带者 ($P<0.01$)。

3. 讨论

本研究在对ERCC1各基因型与铂类药物化疗效果关系的研究中发现，携带ERCC1基因 C/C基因型的患者化疗有效率为47.91%，而携带T/T和T/C基因型的患者化疗有效率为57.69%，明显高于前者，ERCC1各基因型与铂类药物化疗效果差异有统计学意义，患者体内ERCC1基因型的差异导致其对铂类药物的敏感度不同，表明肿瘤敏感基因ERCC1的基因多态性可用于评估铂类药物的疗效。根据基因型的不同，调整化疗药物，针对可高表达ERCC1的基因型，选择性地使用高表达耐药逆转剂，提高抗癌效果。

然而，临床上某些携带TYMS基因2R/3R，2R/2R基因型和ERCC1基因C/C基因型的患者疗效并非和预期疗效完全相符，提示可能存在其他因素对化疗效果的影响，如年龄、饮食、器官功能等。

(来源：肿瘤防治研究，2014.8)

UGT1A1 基因多态性与伊立替康治疗结直肠癌不良反应的关系

伊立替康是水溶性喜树碱的半合成类衍生物(CPT-11)，在体内由羧酸酯酶水解转化成活性形式7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)。CPT类化合物是DNA拓扑异构酶I (Topo I)抑制剂。DNA Topo I是生物体内重要的细胞核内酶，参与DNA复制、转录、重组和修复。CPT类化合物的作用机制是参与Topo I作用过程中与DNA形成的“可切割复合物”，阻碍DNA单链断裂后的修复，继发性造成DNA双链不可逆性断裂，引发肿瘤细胞死亡。伊立替康联用氟嘧啶类药物、亚叶酸钙，或联用靶向药物是临床治疗结直肠癌(colorectal cancer, CRC)最常用且有效的化疗方案。多项研究表明以伊立替康为基础的化疗方案可以提高患者化疗有效率、无疾病进展生存时间和总生存时间。但伊立替康会引起较高频率的血液系统和消化系统不良反应，所以在我国常用于二线化疗方案。迟发性腹泻和中性粒细胞减少是常见的由伊立替康引起的不良反应，临床发生率分别为46%和30%，严重时可致患者死亡。

近年来，诸多研究关注伊立替康不良反应的影响因素，以提高伊立替康临床应用的安全性和有效性，其中药物代谢相关基因的多态性是引起个体不良反应差异的重要原因之一。

UGT1A1（尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶）是伊立替康活性产物代谢的关键酶，其基因多态性会使酶的活性发生改变。SN-38 经 UGT1A1 代谢为无活性的 SN38G 后经尿液、胆汁代谢排出体外，其中部分由胆汁排泄入小肠，在肠道细菌 β -葡萄糖醛酸酶作用下又转换为 SN-38，继而引发肠黏膜损伤及迟发性腹泻。肠道内的 UGTs 酶可催化 SN-38 为 SN-38G，减低 SN-38 的毒性。因此，UGTs 酶的表达及其活性与伊立替康的疗效代谢和不良反应密切相关。国外研究报道，在高加索人群中 UGT1A1 基因启动子区域 TATA 重复序列多态性(*28 位点多态性)和伊立替康相关的严重粒细胞减少、腹泻的风险增加相关。汉族人群中，UGT1A1*28 多态性发生频率约为 15%~30%，低于高加索人群；同时，Pubmed SNP 数据库检索显示，亚裔人群多见的第 1 外显子 211G→A (*6 位点多态性)基因多态性发生率约 13%~33%。因此，我们认为预测中国患者伊立替康相关不良反应的发生应综合考虑 UGT1A1*6 和 UGT1A1*28 位点基因多态性的影响。

本研究通过检测 160 例消化道肿瘤患者的 UGT1A1*28 和 UGT1A1*6 基因型，研究中国人群中 UGT1A1 基因多态性的分布频率。重点分析了其中 82 例接受伊立替康化疗的 CRC 患者情况，研究 UGT1A1 基因多态性和伊立替康化疗不良反应之间的关系。

1. 结果

1.1 UGT1A1*28 基因多态性分布情况

160 例入组患者中，124 例(77.5%)UGT1A1 基因启动子区 TA 序列重复 6 次，为野生型(TA6/6)；33 例(20.5%)为 TA 序列重复 6 次和 7 次的*28 杂合子(TA6/7)；3 例(2.0%)为 TA 序列重复 7 次的*28 纯合子(TA7/7)。82 例接受伊立替康化疗的 CRC 患者中，57 例(69.5%)为野生型(TA6/6)；22 例(26.8%)为*28 杂合子(TA6/7)；3 例(3.7%)为*28 纯合子(TA7/7)。基因型分布情况与总体 160 例分布相似($P>0.05$)。

1.2 UGT1A1*6 基因多态性分布情况

160 例入组患者中，105 例(65.6%)为 UGT1A1 基因第 1 外显子 211 位野生型 GG；48 例(30.0%)为*6 杂合子 GA；7 例(4.4%)为*6 纯合子 AA。82 例接受伊立替康化疗的 CRC 患者中，52 例(63.4%)为野生型 GG；24 例(29.3%)为*6 杂合子 GA；6 例(7.3%)为*6 纯合子 AA。基因型分布情况与总体 160 例分布相似($P>0.05$)。

1.3 160 例消化道恶性肿瘤患者 UGT1A1 基因的等位基因频率和 Hardy-Weinberg 平衡检验

入组患者 UGT1A1*28 和*6 等位基因频率的遗传平衡吻合度检验表明抽样样本符合 Hardy-Weinberg 平衡定律，具有群体代表性($P>0.05$)。

1.4 CRC 患者中年龄、性别、化疗方案和 UGT1A1 基因型与不良反应的关系

根据单因素 χ^2 检验模型分析结果,伊立替康相关不良反应的发生与年龄、性别、化疗方案、UGT1A1*6多态性无显著相关性($P>0.05$),但与UGT1A1*28多态性存在相关性($P<0.001$)。

1.5 CRC患者中UGT1A1基因型和药物不良反应情况及程度

82例CRC患者中,57例UGT1A1*28野生型(TA6/6)中发生3~4级腹泻1例;未出现3~4级中性粒细胞减少。25例UGT1A1*28 TA6/7和TA7/7型中发生3~4级腹泻3例;3~4级中性粒细胞减少7例。38例UGT1A1*6野生型GG中发生3~4级腹泻4例;3~4级中性粒细胞减少6例。23例UGT1A1*6 GA和AA型中,发生3~4级腹泻1例;3~4级中性粒细胞减少3例。UGT1A1*28基因型可以增加患者发生3级以上不良反应和中性粒细胞减少的风险,不增加迟发性腹泻发生风险,但存在统计学差异趋势($P=0.057$)。UGT1A1*6基因型不增加患者发生3级以上不良反应的风险。

2. 讨论

近年来,含伊立替康的化疗方案在消化道恶性肿瘤治疗中应用日益广泛,伊立替康的化疗毒性和其基因多态性之间联系的研究受到临床高度关注。关于UGT1A1启动子区*28多态性和伊立替康相关不良反应关系的报道最多;UGT1A1第一外显子*6位点多态性在亚洲人群中多见,*6多态性是否和伊立替康不良反应相关尚不明确。

入组患者的UGT1A1*28和*6等位基因频率遗传平衡吻合度检验表明抽样样本符合Hardy-Weinberg平衡定律,来自一个较大的、处于随机婚配平衡状态的群体,具有代表性。

本研究结果显示,汉族人群中UGT1A1*6基因突变型(GA+AA)的频率(34.6%)高于*28突变基因型(TA6/7+TA7/7)的频率(28%),更为常见。

UGT1A1基因启动子*28基因型检测发现3种结果,分别为TA6/6、TA6/7和TA7/7;未发现TA5和TA8等罕见基因型。UGT1A1*28野生型TA6/6,124例(77.5%);杂合子TA6/7,33例(20.5%);纯合子TA7/7,3例(2.0%)。根据文献报道,UGT1A1*28基因多态性的分布频率存在明显的人群差异。汉族人群的多态性发生频率远低于欧美人群,约15%~30%,TA6/6型占70%~85%。

伊立替康相关不良反应呈剂量限制性,因此,82例采用伊立替康相关化疗方案的患者均使用180 mg/m²的化疗剂量,排除剂量差异对毒副作用分析的影响。

根据 χ^2 检验结果,伊立替康相关不良反应的发生与年龄、性别、化疗方案、UGT1A1*6多态性无显著相关性($P>0.05$),但与UGT1A1*28基因多态性存在相关($P<0.001$),这符合国内外相关报道。2004年首次报道UGT1A1*28基因多态性会增加重度粒细胞缺乏风险,此后临床开始关注伊立替康不良反应,后续研究再次证实*28基因多态性会增加接受含伊立替康

化疗方案的患者发生重度粒细胞缺乏和迟发性腹泻的风险。2005年，美国食品药品监督管理局(FDA)在伊立替康药物说明书中明确标注 UGT1A1*28 基因多态性会增加发生重度骨髓抑制的风险。

本研究中，UGT1A1*28 基因突变型(TA6/7+TA7/7)患者中，共发生伊立替康不良反应 19 例，其中 3~4 级严重迟发性腹泻 3 例，3~4 级中性粒细胞减少 7 例。*28 突变型显著增加了 3~4 级不良反应的发生率和 3~4 级中性粒细胞减少的风险($P<0.001$)，和国内外研究数据是一致的。有研究认为，个体间伊立替康相关不良反应的差异主要因葡萄糖醛酸化 SN-38 的程度不同所致。UGT1A1*28 基因多态性可导致 UGT1A1 基因表达显著减少，UGT1A1 TA7/7 基因型转录活性相比 TA6/6 下降 70%，SN-38 的灭活率也相应减低。因此，在使用伊立替康化疗过程中，更易发生严重不良反应。研究显示 UGT1A1*28 多态性可升高转移性结直肠癌(mCRC)患者发生伊立替康相关 3~4 级中性粒细胞减少不良反应的比例；伊立替康联合 5-FU/CF 化疗方案可增加 mCRC 患者发生中性粒细胞减少的风险；UGT1A1*28 突变型增加了发生 3 级以上骨髓抑制的风险。

本研究结果显示 UGT1A1*28 多态性不增加 3~4 迟发性腹泻发生的风险，但是存在统计学差异趋势，这可能是由于汉族人群中 UGT1A1*28 多态性低于高加索人群和非洲人群，且入组样本量不足够大所致。在后续研究中，随着入组样本量的增加，可能会出现存在统计学差异的结果。

UGT1A1*6 基因多态性在亚裔人群中多见。多项日本和韩国的临床研究都支持*6 型相比野生型会显著增加 3 级以上中性粒细胞减少和迟发性腹泻的风险。由于*6 型可使 UGT1A1 酶活性下降 30%~70%，减慢肠道内 SN-38 向 SN-38G 转化的速度，导致 SN-38 蓄积，产生细胞毒性。但本研究结果显示*6 多态性不增加不良反应的发生风险，这可能受到检测采血时间的影响。化疗后血常规变化最显著的阶段是化疗结束后的 7 d 左右，此时检测血常规最能准确反映患者血液不良反应的发生情况。但由于化疗后 1 周也最易发生感染等危险并发症，因此临床常在化疗结束后 2 周安排患者复查血常规，从而错过了评估血液学不良反应的最佳时机。这可能是本研究中中性粒细胞减少症的发生率略低于国外研究的原因之一。

综上所述，本研究成果显示 UGT1A1*28 多态性可增加伊立替康相关不良反应的发生，尤其是 3~4 级中性粒细胞减少的风险；UGT1A1*6 多态性、年龄、性别和化疗方案与伊立替康相关不良反应无显著相关性。检测 UGT1A1 基因多态性可以帮助临床制定个性化化疗方案，预测和减少不良反应的发生。

(来源：中国癌症杂志，2014.7)

·药物警戒·

英国警示伏立康唑的肝毒性、光毒性和鳞状细胞癌风险

目前已知伏立康唑有肝毒性、光毒性和皮肤鳞状细胞癌的风险。在伏立康唑开始治疗前应检查肝功能，在第一个月治疗期间至少每周检查一次，同时患者在伏立康唑用药期间避免日晒。伏立康唑是一种抗真菌药物，适用于治疗成人和2岁以上儿童一定程度恶化、可能危及生命的真菌感染。

在多项临床试验中，一些受试者在伏立康唑给药期间发生严重的肝脏不良反应（包括肝炎和暴发性肝衰竭），其中的一些反应是致命的。这些反应大多数发生在有严重基础疾病的患者中。服用伏立康唑的患者在没有其他风险因素的情况下会发生一过性肝脏反应（例如黄疸、高肝酶水平）。伏立康唑停药后，肝功能一般恢复正常。在过去12个月中，在服用伏立康唑的患者中，英国药监当局通过自发报告系统收到1份肝脏损害和3份皮肤系统损害的报告，4例报告都不是致死性的（此比率与之前几年相当）。

对医疗卫生专业人员的建议：以下建议适用于使用伏立康唑的成人和儿童。

一、肝毒性

伏立康唑开始治疗前检查肝功能（特别是天冬氨酸转氨酶[AST]和丙氨酸转氨酶[ALT]水平）。在第一个月治疗期间继续检查肝功能，至少每周一次，如在第一个月治疗期间未发生变化，随后每月检查一次。如果AST或ALT水平显著升高，伏立康唑应停用，除非伏立康唑对患者的治疗获益大于其肝毒性风险。

二、光毒性和鳞状细胞癌

告知患者在伏立康唑用药期间避免日晒。如果在阳光下，建议患者穿戴防护服，并使用高防晒系数的防晒霜。发生光毒性反应患者应去皮肤科就医，可考虑停用伏立康唑。如果出现了光毒性反应需要继续服用伏立康唑时，则应经常全面检查皮肤，以尽早发现并控制癌前病变。如果发现癌前皮肤病变或鳞状细胞癌，应立即停用伏立康唑。值得注意的是，无既往光毒性反应的患者也可能发生鳞状细胞癌。

（来源：药物警戒快讯，2014.7）

英国发布他汀类药物的获益/风险分析报告

2014年5月，英国药品和健康产品管理局（MHRA）发布了关于他汀类药物的获益/风险的报告，分析了他汀类药物导致的肌病风险，提示处方时的注意事项。

他汀类药物属于 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂，在脂代谢紊乱患者中广泛使用，并用作心脏病发作和中风的一级和二级预防药物。目前英国上市的他汀类药物有辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀和瑞舒伐他汀。

大量临床试验数据显示大多数服用他汀类药物患者对他汀类药物耐受性良好。在这些临床试验中，通过比较他汀类药物的副作用与所报告的安慰剂治疗的副作用来监测其安全性。但是，这些临床试验基本上是为了确定药物的有效性。特殊的可疑的副作用并未作为这些临床试验的主要结果进行研究，因此，这些数据不足以确定他汀类药物的安全性特征。只有在特定的人群中用药时，部分副作用才会显露，特定人群包括：1. 患者数量大（因为部分副作用罕见）；2. 疗程长（因为部分副作用发作缓慢）；3. 比临床试验更加频繁使用高剂量；4. 一般为非入选临床试验的典型人群使用，因为存在多种医学状况，如使用其他药物、基因组成或生活方式存在差异或年龄小于或大于临床受试者的年龄（所有这些因素均可能影响副作用的风险）。

临床试验数据有助于发现这些状况下发生的副作用。但是，临床试验数据也存在其他局限性，包括副作用的刺激报告（例如由于媒体关注）、副作用报告不足及伴随药物、潜在疾病、患者特征和生活方式的可能影响。

他汀类药物与肌病风险

肌病的问题是最常报告的他汀类药物副作用。主要包括轻度肌肉疼痛、肌病、横纹肌溶解症。所有他汀类药物均增加肌病的风险，且具有剂量依赖性。他汀类药物与特定药物联合使用时，也会增加肌病的风险，可能是因为两种药物均可造成肌病，或第二种药物增加了他汀类药物的血药浓度水平（模拟高剂量他汀类药物的作用）。

特定的遗传特征也可能会增加他汀类药物诱导肌病的风险

最新研究数据显示，部分人群的基因组成会造成其使用特定他汀类药物时更易于发生肌病。基因 *SLCO1B1* 编码 *OATP1B1* 蛋白，这是一类摄取性转运蛋白，控制着从血液转运他汀类药物至肝细胞中。辛伐他汀主要是通过 *OATP1B1* 转运蛋白吸收，其他他汀类药物还通过其它或不同的转运蛋白吸收，因此相对于辛伐他汀，这些他汀类药物的血药浓度水平不易受 *OATP1B1* 功能变化影响。*SLCO1B1* 基因的遗传变异会影响此转运蛋白代谢他汀类药物的能力。人群可分组为正常代谢型 (T/T)、中间代谢型 (T/C)、弱代谢型 (C/C)。

弱代谢型人群的 *OATP1B1* 转运蛋白功能降低，在服用相同剂量的辛伐他汀时，其血药水平比正常代谢型或中间代谢型高。因此，携带一个 C 变异基因的人群在服用辛伐他汀时发生肌病的风险（尤其在携带两个拷贝时）比携带一个 T 变异基因人群高。

他汀类药物处方时的注意事项

如果患者在服用他汀类药物期间如发生肌病问题，建议立即就医。肌病开始时可能临床表现不严重，但罕见病例可进展至潜在的致命的横纹肌溶解症。如发生肌肉问题，需审查他汀类药物治疗。对于部分患者，必要时停止他汀类药物治疗，如果患者尽管发生肌肉问题但必须继续他汀类药物治疗，则考虑使用较低剂量他汀类药物或采用不同他汀类药物。另外，还需综合考虑肌病的严重性、高脂血症程度及患者的病史。

(来源：药物警戒快讯，2014.7)

限制曲美他嗪适应症并警惕其安全性风险

曲美他嗪属于心血管系统药物。根据国家药品不良反应监测数据信息评价情况，结合欧盟药品管理局发布的监管措施，国家食品药品监督管理总局建议**曲美他嗪仅用于对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者的对症治疗，不再用于耳鸣、眩晕的治疗**；帕金森病等运动障碍禁用和严重肾功能损害患者禁用。为使广大医务人员和患者了解该药品的使用风险，国家食品药品监督管理总局特对曲美他嗪的安全性问题进行通报。

1. 产品基本情况

曲美他嗪作为抗心绞痛药物，具有对抗肾上腺素、去甲肾上腺素及加压素的作用，能降低血管阻力，增加冠脉及循环血流量，促进心肌代谢及心肌能量的产生，同时能降低心肌耗氧量，从而改善心肌氧的供需平衡。适应症有（1）临床用于心绞痛发作的预防性治疗；（2）眩晕和耳鸣的辅助性对症治疗。国外适应症还包括血管原因导致的视力下降和视野障碍的辅助性治疗。

2. 欧盟对曲美他嗪的风险评估以及采取的监管措施

欧盟于2011年4月启动了2001/83/EC指令第31条项，对曲美他嗪风险/获益进行再评价，目前已完成了对现有安全性和有效性的数据评价，具体如下：

2.1 有效性评估证据

2.1.1 用于心绞痛的治疗

人用药品委员会（CHMP）评估了曲美他嗪治疗心绞痛的所有研究项目，都支持曲美他嗪在治疗心绞痛患者中具有疗效，在 β -受体阻断剂的基础上附加使用曲美他嗪时也具有疗效。此外，有研究显示，在钙通道阻滞剂（CCB）的基础上附加使用曲美他嗪时同样具有疗效。CHMP认为曲美他嗪可以作为一种附加治疗药与一线抗心绞痛药物联合使用，特别是

那些因为血流动力学不耐受性或心率变时性功能不全而无法使用其他抗心绞痛药物单独治疗的患者。

2.1.2 用于耳、鼻、喉科的治疗

CHMP 评估了曲美他嗪在耳鼻喉科适应症方面的九项临床研究，纳入这些研究的大部分患者都存在多种严重程度不同的疾病，且未对这些疾病进行病理学分层，治疗时间非常有限（2 至 3 个月），不符合这些疾病必需长期治疗的要求。这些数据无法支持曲美他嗪对患有耳鸣、眩晕或听力下降症状的患者的临床治疗中获益。CHMP 认为应该删除曲美他嗪在耳鼻喉科方面的适应症。

2.1.3 用于眼科的治疗

CHMP 评估了曲美他嗪在眼科适应症方面的九项临床研究，其中八项研究纳入的患者存在多种复杂的严重程度不同的疾病，且未对这些疾病进行病理学分层，治疗时间短（2 至 6 个月之间），不符合这些疾病需要长期治疗的要求。CHMP 认为这些数据不足以支持曲美他嗪在辅助治疗血管原因所致的视力下降和视野障碍方面的临床有效性，建议删除。

2.2 安全性的评估证据

CHMP 认为含曲美他嗪类药物应禁用于帕金森综合征、震颤、不安腿综合征以及其他相关运动障碍的患者，并对说明书进行修改，添加曲美他嗪可能引起帕金森综合征的警告事项。

已有的文献中报道：曲美他嗪撤药之后，帕金森症状呈去激发阳性（撤除曲美他嗪后症状减轻或消失）和再激发阳性（再次使用曲美他嗪后症状再次出现）；曲美他嗪组与抗帕金森氏病药物联合使用时不良反应率明显高于对照组；与对照组相比，服用曲美他嗪之后，开始服用抗帕金森氏病药物的患者人数明显增多。

老年患者可能由于肾功能降低使得曲美他嗪暴露量增加，具有较高曲美他嗪血浆药物浓度，发生严重不良事件的频率更高，CHMP 认为含曲美他嗪类药品应禁用于严重肾功能不全患者（肌酐清除率 $<30\text{ml}/\text{min}$ ），对于中度肾功能损害（肌酐清除率 $30\text{-}60\text{ml}/\text{min}$ ）的患者应降低日剂量。此外风险管理计划还纳入了新的、罕见的不良反应，包括血小板减少症、粒细胞缺乏症和肝脏疾病，并添加到说明书的【不良反应】中。CHMP 还要求开展上市后安全性研究，监测所有重要的、潜在的已识别风险，特别是帕金森氏病。

2.3 采取的监管措施

对全部现有数据进行评估后，欧盟药品管理局发布消息，建议限制曲美他嗪适应症的使用，仅用于对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者的对症治疗。对于

该药的其他的适应症（眩晕、耳鸣和视觉障碍），CHMP 认为临床有效性证据不足，建议删除这些适应症。

欧盟还对与曲美他嗪有关的运动障碍进行了评估，包括帕金森综合征、不安腿、震颤和走路不稳等，CHMP 建议在产品说明书中增加新的禁忌症和警告以降低使用该药可能引起的运动障碍的风险，医生不应将曲美他嗪处方给有帕金森氏症状、不安腿、震颤和走路不稳等运动功能障碍的患者。CHMP 认为含曲美他嗪类药品应禁用于严重肾功能不全患者（肌酐清除率<30ml/min），对于中度肾功能损害（肌酐清除率 30-60ml/min）的患者应降低日剂量。此外，CHMP 建议在说明书中纳入了新的、罕见的不良反应，包括血小板减少症、粒细胞缺乏症和肝脏疾病。

3. 国内药品不良反应监测情况

3.1 总体情况

截至 2013 年 12 月 31 日，国家药品不良反应数据库中共收到曲美他嗪不良反应/事件报告 1609 例，其中严重报告 21 例，占报告总数的 1.3%，无死亡病例。

3.2 用药原因分析

1609 例不良反应/事件报告中，用于治疗心脑血管疾病的有 1367 例，占有病例报告的 84.9%，其中用于治疗心绞痛的 645 例，用于治疗其他心脑血管疾病（包括高血压、冠心病、心功能不全、脑梗塞等）的 722 例；用于治疗耳鸣、眩晕的有 143 例，占有病例报告的 8.88%。

3.3 不良反应表现分析

曲美他嗪的不良反应表现共计 2270 例次，主要累及系统-器官为胃肠系统损害（65.24%）、皮肤及其附件损害（12.60%）、中枢及外周神经系统损害（8.19%）、全身性损害（4.41%）、心血管系统损害（1.98%）。

不良反应主要表现为恶心、呕吐、皮疹、胃肠道不适、瘙痒、头晕、头痛、心悸等。其中有 20 例运动功能障碍，表现为震颤（14 例次）、步幅减小（3 例次）、运动障碍（2 例次）和舌麻痹（1 例次）；2 例次肝功能异常；未收到血小板减少症、粒细胞缺乏症的不良反应/事件报告。

4. WHO 药品不良反应监测情况

截至 2013 年 12 月 31 日，WHO 共收到曲美他嗪的不良反应报告 1193 例，涉及 1642 例次，主要累及系统-器官为皮肤及其附件损害（17.05%）、中枢及外周神经系统损害（16.14%）、胃肠系统损害（13.21%）等。其中运动功能障碍 45 例次，占 2.74%；血液淋巴系统损害 97 例，占 5.91%；肝胆系统损害 61 例，占 3.71%。

5. 建议

(1) 曲美他嗪仅用于对一线抗心绞痛疗法控制不佳或无法耐受的稳定型心绞痛患者的对症治疗，不再用于耳鸣、眩晕的治疗。

(2) 帕金森病、帕金森综合征、震颤、不安腿综合征、以及其他相关的运动障碍和严重肾功能损害（肌酐清除率 $<30\text{ ml/min}$ ）者禁止使用曲美他嗪。

(3) 使用曲美他嗪治疗，应密切关注曲美他嗪导致的帕金森综合征（震颤、运动不能、张力亢进），步态不稳，不安腿综合征，其他相关运动障碍以及粒细胞减少症、血小板减少症、血小板减少性紫癜、肝炎等不良反应

(4) 中度肾功能损害（肌酐清除率 $30\text{-}60\text{ ml/min}$ ）患者和老年患者，用药剂量需适度调整。

(5) 相关药品生产企业应将用药风险及时告知医务人员和患者，加强药品不良反应监测工作，采取有效措施最大限度地保障患者的用药安全。

（来源：药品不良反应通报，2014.8）

·抗生素·

从皮试误区浅谈头孢菌素类抗生素的规范化应用

头孢菌素类抗生素是一类分子中含有头孢烯的 β -内酰胺类抗生素。自第一个头孢菌素—头孢噻吩上市至今已 50 年，由于该类物质抗菌谱广、对人体各部位及各种屏障（如血脑屏障）具有良好的分布和通透性、抗菌作用强，耐青霉素酶、过敏等不良反应较青霉素类少，成为临床上最广为使用的抗菌药物，尤其对社区感染、儿童各年龄段感染（社区和院内感染）具有独特价值和不可替代的地位。

虽然近年来广泛应用带来的细菌耐药性增加已成为头孢菌素类抗生素面临的重要挑战，但其依旧是临床医生应对感染的重要选择。如何遏制细菌耐药性、规范头孢菌素类抗生素的应用具有重要意义。

1. 客观看待头孢菌素类抗生素的皮试

头孢菌素类抗生素的皮试科学依据不足、方法多样且不规范、结果对过敏与否的预测价值有限。2002 年国家食品药品监督管理局发布《关于贯彻实施 23 号局令统一药品批准文号工作的通知》、《化学药品说明书目录》统一的规范说明书样稿，对当时在用的头孢菌素类抗生素几个品规提出了用药前需行皮试的要求。

与我国一些医院使用头孢菌素类抗生素前对患者进行皮试不同,国外同行更重视对患者既往用药史、过敏史进行分析后区别对待,且皮试仅针对青霉素,对头孢菌素类抗生素几乎不做皮试。众所周知,头孢菌素类抗生素与青霉素及其衍生物一样,具有相同的 β -内酰胺环。

但两类抗菌药物间是否存在交叉过敏反应,目前仍存争议。多项研究显示,只有青霉素和头孢菌素类抗生素的 R1 族侧链有相似的结构时,或许存在交叉反应,如头孢克洛、头孢羟氨苄、羟胺唑头孢菌素、头孢氨苄、头孢丙烯、头孢拉定。而第三代、第四代头孢菌素则因 R1 族侧链的结构与青霉素类不同,而罕见发生与青霉素的交叉过敏。如发生过 IgE 诱导的青霉素过敏反应,则在避免使用青霉素的同时,还应避免使用第一代、第二代头孢菌素,而第三代和第四代头孢菌素则不受此限制。

总体上看,与青霉素皮试广为接受不同,无论欧美国家还是我国,头孢菌素类抗生素皮试方法至今尚未标准化,一方面说明头孢菌素类抗生素皮试的必要性不强,另一方面也对头孢菌素类抗生素皮试的必要性与临床操作规范性提出了挑战。因此,临床上不能因患者曾使用过某种头孢菌素类抗生素未发生不良反应,而忽视再次使用不同头孢菌素类抗生素出现不良反应的潜在可能。

如患者必须使用头孢菌素类抗生素而不得不做皮试时,则应对即将使用的药物进行皮试,皮试液浓度以不造成局部刺激为原则,目前我国推荐的浓度为 300 - 500 $\mu\text{g/ml}$ 。注射量为 0.1ml。

2. 恰当选择头孢菌素类抗生素

由于头孢菌素类抗生素的化学结构不同使得抗菌谱不同,给患者带来用药选择的多样性。

以头孢唑啉为代表的第一代头孢菌素兼备青霉素、耐酶青霉素和氨苄青霉素特点,对金黄色葡萄球菌、链球菌(肠球菌除外)等 G^+ 菌具有较强的活性,优于第二代、第三代;由于对 G^- 菌产生的 β -内酰胺酶稳定性较差,在抗 G^- 杆菌活性方面不及第二代、第三代。目前主要为手术预防用药。

以头孢呋辛为代表的第二代头孢菌素除保留第一代对 G^+ 菌的作用外,对 G^- 杆菌产生的 β -内酰胺酶较第一代稳定,抗菌谱也较第一代广,显著扩大和提高了对 G^- 杆菌的作用。因此,作为社区感染治疗的重要选择第二代已被临床广泛认可。

以头孢曲松为代表的第三代头孢菌素对多种 β -内酰胺酶稳定,对 G^+ 菌和 G^- 菌均有显著的抗菌活性。与第一代、第二代相比,其抗菌谱更广,抗菌活性更强;特别对 G^- 杆菌抗菌谱广、抗菌作用强。有些品种如头孢他啶对铜绿假单胞菌亦有很好的抗菌作用。第三代头孢

菌素作为医院内感染和某些社区感染（如中枢神经系统、尿路、肠道）的用药选择至今仍具有重要意义。

第四代头孢菌素如头孢吡肟对多种 β -内酰胺酶的稳定性较好。与第三代相比，对 G⁺菌的抗菌作用有很大提高（但仍不如第一代、第二代），对多种细菌均有很强的抗菌作用；可治疗多种细菌的混合感染或多重耐药菌引起的感染。

虽然近年来细菌对头孢菌素的耐药性越来越受到关注，特别是 G⁻菌（肠杆菌科、非发酵菌如不动杆菌、铜绿假单胞菌）对第三代、第四代耐药呈快速增长趋势，但其临床应用价值仍值得重视。从最新的细菌耐药监测数据分析，这种耐药的重灾区主要集中在大型医院和医院感染。

3. 规范使用头孢菌素类抗生素

根据头孢菌素药代动力学（PK）/药效动力学（PD）的特点，其属于时间依赖抗菌药物。目前，无论是基层医院还是大型医院，在单次给药剂量、用药间隔、超说明书局部用药等方面均存在很大误区。多数头孢菌素在临床使用时，不仅要单次足量，除个别药物外（如头孢曲松）还要一日数次给药才可满足治疗需要。

按美国 CLSI M100-S24 折点判断标准，以头孢他啶为例，大肠埃希菌敏感折点的判断基础是至少 1g，每 8 小时 1 次静脉给药；对重症感染，应增至 2g，每 8 小时 1 次静脉给药。但临床上普遍的用药模式是 1~2g，每 12 小时 1 次，这不仅可能使治疗失败，更导致细菌处于血药浓度的突变选择窗浓度，带来更多、更快的耐药。总之，在确定头孢菌素类抗生素的用药方案时，应综合考虑药物 PK/PD 的特点、感染部位和严重程度、患者实际体重、肝肾等重要脏器功能状态等因素。

虽然头孢菌素类抗生素不良事件较少，但其对中枢神经系统的良好活性可能诱发神经系统症状如癫痫样发作，仍值得重视。特别是某些感染如中枢神经系统感染时，将头孢菌素类抗生素脑室注射或鞘内注射，更易增加患者癫痫样发作的机会。

综上，头孢菌素类抗生素仍是广为使用的药物。需要注意的是制定合理的给药方案；关注患者既往用药史及过敏史，不盲目进行无科学依据、方法不规范、结果不能真实预测药物过敏反应的头孢菌素类抗生素皮试；在控制其过多使用的同时，减少碳青霉烯类药物暴露的情况下，尽可能遏制细菌耐药性的快速蔓延，从而延长头孢菌素类抗生素使用的可能，为患者提供安全、有效、经济、适当的治疗选择。

（来源：临床药师网，2014.6）

抗生素不能改善静脉性下肢溃疡预后

静脉性下肢溃疡多为下肢静脉曲张五、六级患者出现的并发症，随着下肢静脉曲张病程的进展，局部皮肤会出现可愈合或活动性的溃疡，通常有细菌生长或发展为感染。

根据相关指南，目前应用较多的治疗方案为针对有感染的患者（局部有炎症表现）进行全身性抗生素应用。而在实际临床工作中，局部抗生素用药是否有必要，局部外用药和敷料的选择等问题，始终未能有一个科学、系统的指导。

为此，有研究对静脉性下肢溃疡相关研究进行了系统评价，发现抗生素应用与否（包括局部或全身应用抗生素）与患者预后并无显著相关性。

该系统评价纳入了 1979-2010 年的 45 个随机临床试验（RCT），共包括 4486 例患者。研究结果显示，进行了药敏试验并应用相应的抗生素（主要为环丙沙星），并不能改善患者预后。相反，有两个研究发现，抗生素的应用反而会导致耐药菌群增多。

外用药及敷料的比较显示，相对于普通敷料，银制敷料并没有使患者获得更好的收益。卡地姆碘则是系统评价中唯一对预后积极影响的因素，但也有诸如局部疼痛、瘙痒等不良反应的报告。

静脉性下肢溃疡在发达国家发病率为 1%，在我国，由于卫生条件的限制，农村人群发病率较高。相较于发达国家及三甲医院应用抗生素时进行药敏培养来选择性应用，农村的抗生素应用早已达到滥用的程度，所以基层医院、诊室更应参照此研究的数据分析结果进行相关疾病的治疗。

（来源：JAMA Clinical Evidence Synopsis, 2014.6）

儿童严重脓毒症的抗微生物制剂选择

在世界范围内，脓毒症仍是婴幼儿及儿童的首位死因，据估算每年约有 160 万儿童死于脓毒症。虽然近 20 年来对脓毒症的本质有了深入了解，但关于脓毒症的研究进展并未非常有效地应用于临床，目前，脓毒症的治疗仍是抗感染及综合支持治疗为主的策略，及时合理的抗生素运用与预后密切相关。

1. 抗生素在脓毒症治疗中的地位

脓毒症实际上是机体对外来病原侵袭的一种反应。病原微生物侵入机体后启动机体固有的免疫反应，激活多个系统和器官的防御反应，临床上可表现为全身性炎症反应。

持续存在的病原微生物及持续的机体反应是导致脓毒症患儿发生脓毒性休克、多脏器功能衰竭甚至死亡的主要原因。所以，在现有对脓毒症的理解和研究水平下，应当在循证医学的指导下进行综合性治疗，这样才能在一定程度上降低病死率。

而在综合治疗中，及时合理地抗微生物治疗和及时清除病灶至关重要，是脓毒症治疗的基础。根据流行病学调查，绝大多数的脓毒症是由细菌感染引起的，因此，早期合理使用抗生素是降低病死率的关键环节。恰当的抗生素应用可以使 50% 以上的脓毒症患儿避免病情加重进展为严重脓毒症，使病死率下降 10%~15%。

2. 抗生素在脓毒症治疗中的合理应用

除了及时使用抗生素与预后关系密切外，使用正确的抗生素应该是另一决定预后的关键因素。在一项研究中，不正确的抗生素使用病死率显著增加 (61.9%)，远高于正确抗生素使用的对照组 (28.4%)。

临床工作中，绝大多数的初始抗生素治疗都是经验性治疗，是建立在流行病学、循证医学及患儿情况综合分析基础上所做出的判断，需要考虑多方面因素。

2.1 流行病学资料

病原学检查及敏感抗生素的选择是合理使用抗生素的关键。感染部位的确定有助于判断感染的病原，如泌尿系统感染、腹腔感染以革兰阴性菌为主，肺部感染以肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌为主，皮肤软组织感染以球菌如金黄色葡萄球菌、链球菌为主，颅内感染以肺炎链球菌、脑膜炎球菌、流感嗜血杆菌等为主。

患儿的年龄在分析病原时也是重要的参考，因为不同的年龄可能感染的病原也不同，以儿童社区获得性肺炎为例，婴幼儿通常以病毒为主要病原，细菌则以肺炎链球菌和流感嗜血杆菌为主，而年长儿则以肺炎支原体、肺炎衣原体为主，细菌则以肺炎链球菌为主，新生儿期以溶血性链球菌、大肠杆菌等为主。

2.2 病情严重程度的正确判断对经验治疗策略的确定和抗生素的选择至关重要。

普通感染可以给予相对窄谱的一线用药；对严重脓毒症、脓毒性休克则要求抗菌谱广覆盖及联合应用抗生素，并且考虑耐药问题，待病情稳定后，应根据病原学检查结果进行针对性治疗。反对不分病情轻重一律使用二、三线广谱抗生素，实际上，滥用广谱抗生素的问题很严重，并导致耐药菌甚至超级细菌的产生，需引起重视。

2.3 宿主的免疫状态

宿主如果是免疫妥协患者，如免疫缺陷、糖尿病、肾病，长期应用免疫抑制剂如激素等，化疗患者、器官移植、肿瘤患者等，合并感染常容易机会菌感染，而且感染进展迅速，这样

的患者一旦感染常难以控制，所以治疗原则与免疫正常人群不同，常需要广覆盖、重拳出击及联合治疗。

2.4 单药治疗与联合治疗

原则上，最好应用单药解决问题。临床上，联合用药主要是为了取得药物的协同作用与覆盖不同的病原，以提高经验治疗的成功率。

比如 β -内酰胺类与氨基糖苷类抗生素合用有协同作用，但在儿科由于药物不良反应的限制，氨基糖苷类、喹诺酮类等儿科被限制使用，导致可供选择的药物种类很少，因此，目前儿科联合用药更多的是为了覆盖不同的病原，如考虑到年长儿肺炎链球菌与肺炎支原体混合感染的发病率较高，常将 β -内酰胺类与大环内酯类抗生素合用，这已经得到了循证医学证据的支持；重症感染时， β -内酰胺类与万古霉素、抗真菌类药物的合用是考虑到覆盖不同病原；再如治疗某些泛耐药细菌（如铜绿假单胞菌、不动杆菌类）时也采用联合用药。

2.5 注重既往抗生素治疗对住院患儿抗生素耐药的影响

在选择抗生素时，抗生素用药史是重要的参考信息。无论经验性治疗还是针对性治疗都要注意细菌耐药问题，这已经成为脓毒症治疗成败的关键环节。铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、不动杆菌常是耐药率高、治疗最容易失败的病原，有时需要联合使用抗生素，以提高治愈率。

肺炎链球菌耐药率也有上升的趋势，需加以注意。如肺炎链球菌对大环内酯类耐药性我国达到接近 100%，单用大环内酯类治疗肺炎链球菌感染有很高的治疗失败率，尤其是 2 岁以下的婴幼儿。

2.6 针对性治疗是最佳的治疗

最佳的抗生素治疗应该是在明确病原情况下的治疗，因此，在开始经验性抗生素治疗前应首先进行及时的微生物培养，确定感染源和病原体。这对针对性用药及经验性治疗后药物的选择很重要，也与治疗是否成功密切相关。即便初始治疗是经验性治疗，在整个治疗过程中都不应该忘记查找确切的病原。

2.7 注意诊断是否正确

抗生素治疗效果不佳时应该考虑诊断，如是否细菌感染，是否特殊病原感染，如结核、布氏杆菌感染、真菌感染等，另外注意有无潜在病灶。

3. 脓毒症抗感染治疗的其他对策

脓毒症抗感染治疗是一个综合的工程，要考虑机体、病原微生物和抗生素的相互作用，其中，病灶的清除对感染的控制非常重要，否则仅仅依赖抗生素常达不到应有的效果。

此外，提高机体的免疫力永远是最根本的抗感染措施，对免疫力差的个体应给予免疫支持治疗，这样抗生素才能发挥应有的作用。

（来源：中国小儿急救医学，2014.4）

·治疗指南·

儿童血液系统疾病及恶性肿瘤侵袭性真菌病诊疗建议

随着对高危、难治或复发儿童白血病等恶性肿瘤化疗强度的增大及异基因造血干细胞移植的应用，儿童侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)的发生率逐年上升，成为影响患儿预后的重要因素之一。IFD系真菌侵入人体组织、体液、血液，并在其中生长繁殖导致组织损害、器官功能障碍及炎症反应的病理改变及病理生理过程。儿童血液系统疾病及恶性肿瘤患者IFD的主要病原体以念珠菌和曲霉菌最为常见，隐球菌、肺孢子菌次之。最近儿童肿瘤协作组(Childrens Oncology Group, COG)的研究结果显示急性非淋巴细胞白血病(AML)感染相关的病死率为11%，其中超过半数与念珠菌和曲霉菌感染有关。血液系统恶性肿瘤也是儿童重症监护病房曲霉菌感染最主要的基础疾病。对139例儿童侵袭性曲霉菌感染病例的统计结果显示，血液系统恶性肿瘤占62.6%，实体肿瘤占6.5%，先天性免疫缺陷占11.5%，实体器官移植占11.5%，HIV感染0.7%，其他占7.2%。AML患儿发生真菌感染的几率高于急性淋巴细胞白血病患者(ALL)。

目前国内外尚未发表专门针对儿童血液系统疾病及恶性肿瘤IFD的诊疗建议，也缺乏大样本、多中心的前瞻性研究，现有的治疗方法基于成人研究结果和儿童药代动力学特点，因此需要积累更多的经验。我们参照国内外成人血液病真菌感染指南及儿童非血液系统疾病真菌感染诊治指南，结合有限的文献报道，尝试制定儿童血液系统恶性肿瘤真菌感染的初步诊疗建议，供临床工作参考。

一、IFD的诊断

目前IFD的诊断采用分级诊断模式，诊断依据由宿主（危险）因素、临床证据、真菌学证据和组织病理学证据4个部分组成，分为确诊、临床诊断和拟诊3个级别。

诊断依据

1. 宿主因素：血液系统基础疾病、化疗、造血干细胞移植、抗生素使用、激素及免疫抑制剂、静脉营养。

2. 临床证据：(1)临床表现：发热为最常见表现，为持续发热或热退后再次持续发热。

肺脏是真菌最常见的靶器官，其次为肝脾、脑、皮肤黏膜等。曲霉菌感染时，常有肺部表现：干咳、呼吸急促、胸痛、咳血等。最常见的扩散部位为脑，出现脑脓肿、脑梗死、惊厥、偏瘫、颅神经麻痹等，还可扩散至心脏、肝脾、肾、骨骼、皮肤、眼睛等，出现胸骨下疼痛、心律失常、骨痛（特别是脊椎）、视网膜出血、复视、眼眶周围肿痛等症状。皮肤受累时出现红斑丘疹，随后出现脓疱及溃疡。鼻腔鼻窦侵袭性曲霉菌感染并不少见，出现严重的鼻窦炎，表现为鼻充血、头痛、鼻衄和血性鼻腔分泌物。40%的鼻腔鼻窦侵袭性曲霉菌感染可发生脑部受累。念珠菌感染时常出现黏膜炎，如口腔炎，也可引起侵袭性支气管感染，出现咳嗽、呼吸困难等症状。念珠菌败血症时高热、精神萎靡、皮疹，严重者出现休克等。隐球菌感染时引起肺炎并经血行播散至全身，由于新型隐球菌对脑膜和脑实质有亲和性，所以中枢神经系统是最常见的受累部位。其他少见的受累部位有皮肤、骨骼、肝、心、眼等。隐球菌脑膜炎出现发热、头痛、恶心呕吐、惊厥、颅神经损害等。肺脏为肺孢子菌感染最常见部位，初期表现有食欲不振，继而出现干咳、发热、发绀、呼吸困难，很快发生呼吸窘迫。体检可见三凹征，肺部体征往往不明显，常听不到哮音，需要尽早行肺部影像检查明确诊断，未及时发现和治疗的患者病死率极高。(2)影像学改变：不同的真菌感染所致的肺部影像学改变不完全相同。曲霉菌感染病变早期为弥漫性渗出性改变；晚期为坏死、化脓和肉芽肿形成，在感染早期(1~2周)，CT表现为较有特征性的“晕轮征”，即出现围绕肿块周围的略低于肿块密度而又高于肺实质密度的带状区。在胸膜下出现结节样实变影或楔形实变影，中晚期由于梗死肺组织收缩形成空洞，出现空腔阴影或“新月形空气征”(crescent air sign)。影像学改变一般在感染的1周左右出现。隐球菌感染肺脏影像学表现多种多样且无特征性，可以出现孤立状块影、单发或多发结节影、单发或多发斑片状影、弥漫性粟粒状阴影及少见的间质性肺炎影。念珠菌感染表现为斑片状、大片或粟粒状浸润、肺不张、空洞、胸腔积液等改变，影像学上与支气管肺炎和结核不易区分。肺孢子菌感染胸部x线检查早期典型改变为双侧肺门周围弥漫性渗出，呈网状和小结节状影，似毛玻璃样改变，然后迅速进展成双侧肺门的蝶状影，呈肺实变，可见支气管充气征。

3. 微生物学证据：(1)形态学检查：①检查痰、支气管肺泡灌洗液及脑脊液中菌丝。②分离培养：阳性可确诊。曲霉菌感染中，烟曲霉菌最多见，占52.8%，然后依次为黄曲霉、土曲霉、黑曲霉和构巢曲霉。(2)血清学检测：可用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清中或脑脊液(CSF)中的特异性抗体或抗原。①血清1,3-β-D-葡聚糖抗原检测(G试验)：检测真菌细胞壁中的1,3-β-D葡聚糖，有较高的敏感性，但特异性较差，检测肺曲霉菌的敏感性可达1 ng/L，且其检测结果不受抗霉菌治疗的影响。抗真菌治疗后G试验仍然持续升高提示预后不

良。缺点是有假阳性。正常值 $<20\text{ ng/L}$ 。②血清半乳甘露聚糖(GM)试验：GM是曲霉细胞壁上的一种多糖抗原，通过双夹心ELISA方法检测。某些药物可导致假阳性，如阿莫西林等，抗霉菌治疗降低其阳性率。 ≥ 0.5 为阳性。(3)分子生物学技术：用荧光定量PCR检测真菌DNA或RNA，在真菌感染的1~2天即可检测到，对早期诊断有帮助。(4)组织病理学证据：活检取得的肺或其他组织标本进行病理学检查，如发现真菌感染的病理改变以及菌丝或孢子等真菌成分即可确诊。

二、治疗

(一) 常用药物及剂量

临床常用的抗真菌药物主要包括多烯类、三唑类和棘白菌素类，前两者作用于真菌细胞膜，而后者作用于细胞壁。

1. 氟康唑：适应证为隐球菌属和念珠菌属感染，对曲霉属感染无效。在16岁以下儿童体内的血浆半衰期与成人不同，对不同年龄儿童推荐剂量： >4 岁的患儿：深部真菌感染： $6\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，每日1次；严重威胁生命的感染： $12\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，每日1次。

2. 伊曲康唑：适应证为曲霉属、念珠菌属、隐球菌属和组织胞浆菌属感染，对镰刀霉属活性低，对毛霉属无效。用法： $6\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，前2日每日2次，以后改为每日1次，静脉滴注。口服制剂 $6\sim 8\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，分2次服用。

3. 伏立康唑：适应证为曲霉属、念珠菌属以及镰刀霉属、足放线菌属感染，对接合菌属无活性。2-12岁： $7\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ ，每12小时1次，静脉滴注；或第1天 $6\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ ，每12小时1次，随后 $4\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{次})$ ，每12小时，静脉滴注。口服剂量：体重 $<40\text{kg}$ ， $100\text{mg}/\text{次}$ ，每12小时1次；体重 $>40\text{kg}$ ， $200\text{mg}/\text{次}$ ，每12小时1次。

4. 卡泊芬净：适应证为念珠菌属和曲霉属感染，对肺孢子菌也有一定的作用，但对隐球菌属、镰刀霉属以及接合菌属无活性。3个月以上可以使用，儿童第1天 $70\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ (最大剂量 $70\text{mg}/\text{d}$)，次日开始 $50\text{mg}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$ (最大剂量 $50\text{mg}/\text{d}$)，静脉滴注，疗程视病情而定。

5. 米卡芬净：适应证为念珠菌属和曲霉属感染，对耐唑类的白念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌及其他念珠菌均有良好的抗菌活性，对肺孢子菌也有抗菌活性，对隐球菌和镰刀菌属及接合菌属无活性。预防用药： $50\text{mg}/\text{d}$ ($>40\text{ kg}$)， $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ($\leq 40\text{kg}$)，经验治疗： $3\sim 4\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，确诊念珠菌感染推荐治疗剂量为 $2\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，确诊曲霉感染推荐治疗剂量为 $3\sim 4\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，根据病情可调整剂量，最大剂量 $6\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，静脉滴注，疗程视病情而定。

6. 两性霉素B：适应证为曲霉属、念珠菌属、隐球菌属和组织胞浆菌感染。儿童剂量为 $0.1\sim 1.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ ，从小剂量开始(如 $0.5\text{ mg}/\text{d}$)，逐日增加剂量，避光静脉滴注。

7. 两性霉素B脂质复合物：剂量3~5mg/(kg·d)，从较小剂量开始，如1mg/(kg·d)，逐渐增加剂量，静脉滴注。

上述部分抗真菌药物尚未被批准在儿童中应用，病情需要必须使用时应征得家长书面知情同意。尽管如此，上述药物在日本全部都可在儿童患者使用。

（二）治疗方案

根据真菌感染状态分4种临床级别。

1. 预防性治疗：存在宿主易感因素但未发生真菌感染时的用药为预防性治疗。尚无足够证据证明必须进行预防用药。目前77%的COG成员机构和91.3%的欧洲儿童白血病协作组（BFM）成员机构常规进行霉菌预防，63.5%的COG成员机构和28.3%的BFM成员机构采用氟康唑进行预防，但氟康唑对念珠菌和曲霉菌效果并不好。最近COG多中心前瞻性随机研究结果显示在897例儿童AML接受化疗或同时接受异基因造血干细胞移植的患儿应用氟康唑预防真菌感染，无明显效果。

有报道在儿童白血病化疗中用米卡芬净、伊曲康唑、伏立康唑预防真菌感染并疗效肯定，包括伏立康唑预防侵袭性曲霉菌效果肯定，但其价格昂贵，其预防用药受到限制。欧洲临床微生物学与感染性疾病学会2012侵袭性念珠菌诊断与治疗指南中对于异基因造血干细胞移植患儿，预防用药为氟康唑(A-I)，伏立康唑(A-I)，米卡芬净(A-I)，伊曲康唑(B-II)，泊沙康唑(B-II)。

复方新诺明预防肺孢子菌肺炎的疗效肯定，剂量按磺胺甲噁唑计算，50mg/(kg·d)，分2次，每周用3d。在我国儿童恶性肿瘤化疗过程中念珠菌及曲霉菌等发生是否用药物预防，国内普遍的儿科血液化疗预防还是采用氟康唑、复方新诺明等。

2. 经验性治疗：为不能除外真菌感染时进行的治疗，针对的是拟诊IFD的患者。可用下列药物选择：伏立康唑、卡泊芬净、米卡芬净最常用，安全性良好；两性霉素B疗效肯定，价格便宜，但不良反应较多；氟康唑：不是理想的经验性治疗用药。疑为念珠菌病经验性抗真菌治疗：首选两性霉素B含脂制剂，氟康唑或伊曲康唑有效，也可以选择米卡芬净、卡泊芬净及伏立康唑。

3. 抢先治疗：针对的是临床诊断IFD的患者。对有高危因素的患儿应连续监测，包括每周1~2次肺高分辨CT扫描、真菌培养及真菌抗原检测等。一旦发现阳性结果，立即开始抗真菌治疗，用药同下文病原菌治疗。

抢先治疗是真菌治疗的重要内容，应提倡在临床中真菌感染可能发生时及时进行影像学及实验室检查，发现真菌感染证据时及时给予治疗。

4. 病原菌治疗：对确诊病例进行的治疗。(1)曲霉菌感染：美国感染病学会(IDSA)、欧洲白血病会议和德国血液肿瘤学会均推荐伏立康唑口服或静脉注射为首选治疗，治疗中应监测血药浓度使其维持在1-5mg/L。推荐用药见表1。需注意两性霉素B对土曲霉菌无效。伏立康唑与环孢素合用时可以增加后者血药浓度，故应监测后者的血药浓度。有较多研究显示，伏立康唑对儿童白血病治疗后并发的曲霉菌感染疗效显著，被推荐作为首选。根据我国国情，两性霉素B经济且疗效肯定，建议作为一线用药。(2)念珠菌血症的治疗：首选棘白菌素类或两性霉素B脂质体，次选氟康唑或伏立康唑。口咽部念珠菌病：首选氟康唑或棘白菌素类，或两性霉素B去氧胆酸盐，可选伊曲康唑口服液、泊沙康唑、伏立康唑。欧洲临床微生物学与感染性疾病学会2012侵袭性念珠菌诊断与治疗指南指出，对于异基因造血干细胞移植患儿发生的侵袭性念珠菌病治疗用药为，脂质体两性霉素B(A-I)，米卡芬净(A-I)，卡泊芬净(A-I)，氟康唑(B-I)和伏立康唑(B-I)，阿尼芬净(B-II)，两性霉素B脱氧胆酸盐(C-I)。(3)新型隐球菌感染：选择两性霉素B联合氟胞嘧啶100 mg/(kg·d)进行治疗，两性霉素B每日0.1~1.0mg/kg，从0.1mg/(kg·d)开始，渐递增至0.6~1.0mg/(kg·d)，总量可达1.5~3.0g，儿童每日增加1~2mg，疗程为2~4个月，本药还可用于鞘内注射；再续用氟康唑6-12个月。氟康唑及伊曲康唑疗效确切也可以选择单独应用。(4)肺孢子菌肺炎：复方新诺明是首选药物，剂量按磺胺甲噁唑计算100mg/(kg·d)，分3-4次，口服、肌肉注射或静脉注射，疗程2~3周。卡泊芬净和米卡芬净对肺孢子菌肺炎有一定疗效，可用于复方新诺明耐药者或联合复方新诺明用于重症患者以增加疗效。重症患儿可加用激素治疗，发生呼吸衰竭时呼吸机辅助呼吸。抗真菌治疗的疗程：目前尚不统一，建议治疗至临床症状消失、影像学恢复，至少6~12周，并在随后的化疗或免疫抑制期间，时刻警惕真菌复发的可能。细菌感染在血象恢复后一般较容易控制，但真菌感染很大程度上和患者粒细胞数量、粒细胞缺乏时间、粒细胞缺乏恢复情况及原发病有关，抗真菌感染在外周血象恢复后如不经过强有力抗真菌治疗感染仍将持续，需注意此特点。

表1 曲霉菌感染推荐用药

药品	剂量	推荐级别	循证级别
伏立康唑	7mg/kg, 2次/d	一线	A-I级别
卡泊芬净	负荷量: 70mg/(m ² ·d)	二线	
米卡芬净	3~4mg/(kg·d), 最大可达6mg/(kg·d)	二线	
泊沙康唑	开始200mg, 4次/d, 维持400mg, 2次/d	二线	
两性霉素B脱氧胆酸盐	1~3mg/(kg·d)	二线	

脂质体两性霉素B	3~5 mg/(kg·d)	二线
----------	---------------	----

真菌感染的诊治是小儿血液病及恶性肿瘤治疗中的重要环节，近年来取得了一定进展，这归功于诊断技术的提高、新药的问世和临床研究的开展。但总体来说儿童真菌感染治疗经验还不够多，需要团结协作，开展多中心大样本前瞻性随机对照研究，优化诊疗方案，进一步提高治疗效果。

（来源：中华儿科杂志，2014.6）

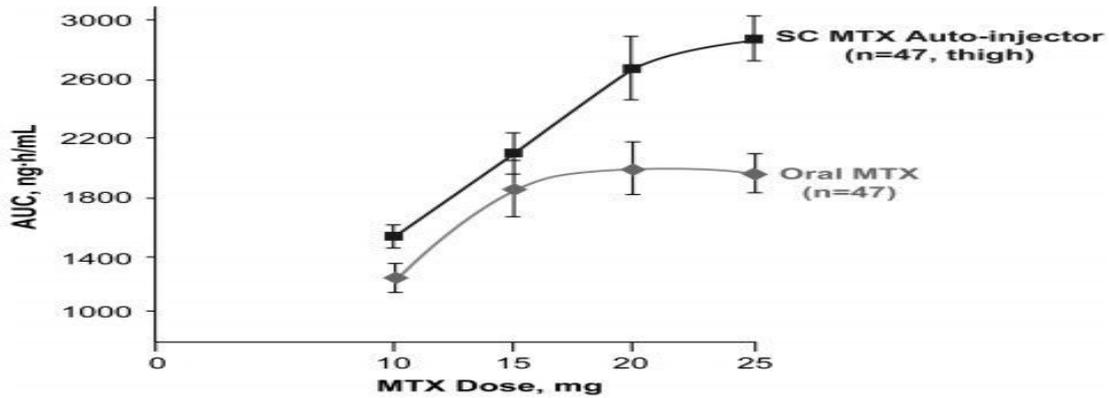
·合理用药·

甲氨蝶呤皮下注射或可避免口服用药的弊端

众所周知，甲氨蝶呤（MTX）已成为类风湿关节炎（RA）治疗中的锚定药物。然而，消化道耐受性等副反应制约了较高剂量 MTX 的使用。风湿科医师经常需使用超过 15mg/周的 MTX 剂量用以控制 RA 病情，但该剂量对于很多患者是不能耐受的。

为进一步明确 MTX 用药方法之间的差异，进行了一项随机、多中心、开放式、三交叉对照研究。该研究对比了 RA 患者接受口服和自动注射器皮下注射两种不同的 MTX 给药方法，分析药物相对生物利用度、用药安全性以及治疗耐受性的差别。纳入的研究对象为≥18 岁的成年 RA 患者，有超过 3 个月的 MTX 用药史。研究对象依据入选时 MTX 治疗剂量（10，15，20 或 25mg/周）接受口服、腹部皮下注射、大腿皮下注射三种方式随机排序给药。在每次用药后的 24h 内，采集研究对象的血液样本分析药代动力学，同时评估注射部位的药物反应。

共有 47 例 RA 患者完成了该研究。口服 MTX≥15mg/周时，患者的全身药物浓度出现稳态。而皮下注射 MTX 时，患者的全身药物浓度随用药剂量的增大表现为持续的线性增加，且高于相同剂量口服用药时的全身药物浓度。比较不同的用药方式均未发现明显的不良事件。



口服及皮下注射 MTX 的全身药物浓度曲线

该研究发现，不同于口服 MTX，即使剂量 $\geq 15\text{mg/周}$ ，皮下注射 MTX 也没有表现出明显的全身药物浓度稳态。同时，患者皮下注射较高剂量的 MTX 也未无明显的不良事件。上述结果提示，当患者对口服 MTX 治疗反应欠佳时，医师可考虑调整为皮下注射法并给予更大剂量的 MTX 继续治疗。

(来源: Clinical and epidemiological research,2014.7)

苯二氮卓类药物不宜用于治疗老年 COPD 患者

苯二氮卓类药物常用于老年慢性阻塞性肺部疾病 (COPD) 患者中。使用苯二氮卓类药物往往与 COPD 患者各种不良呼吸生理反应密切相关: 包括分钟通气量下降、低氧血症和/或高碳酸血症、呼吸中枢驱动和外周化学感受器对高碳酸血症反应迟钝、呼吸肌肌力下降和通气/血流比例失调等。

有研究显示，苯二氮卓类药物的应用会对老年 COPD 患者的呼吸系统带来不良后果。该基于人群的回溯性队列研究数据来源于加拿大安大略省卫生行政数据库，数据采集时间从 2003 年 4 月 1 日到 2010 年 1 月 31 日。研究共纳入 177355 名诊断明确的、年龄大于 65 岁的 COPD 患者，均为加拿大安大略省当地居民，分为两组: 服用苯二氮卓类药物组和未服用苯二氮卓类药物组。这两组患者在人口统计学和疾病严重程度等各方面均配对良好。

研究评估了服用苯二氮卓类药物组服药 30 天内呼吸系统不良后果，包括: 因呼吸系统症状急性加重至门诊就诊、因 COPD 或肺炎至急诊就诊、因 COPD 或肺炎入院治疗、因 COPD 或肺炎入院后转入 ICU 治疗及死亡率。采用倾向评分匹配对两组进行了比较。

研究发现，服用苯二氮卓类药物组患者因呼吸系统症状急性加重至门诊就诊及因 COPD 或肺炎至急诊就诊的风险明显高于未服用该药物组; 因 COPD 或肺炎入院治疗风险略高于未服用药物组，但无统计学意义。因 COPD 或肺炎入院后转入 ICU 治疗的风险两组之间无显著差异。服用药物组的死亡率略低。

上述结果显示，在老年 COPD 患者中应用苯二氮卓类药物往往与严重呼吸系统不良反应密切相关。这一发现是令人深思的，因为苯二氮卓类药物常用于老年 COPD 患者中，且用药方式并不是最规范和理想。当给予老年 COPD 患者应用苯二氮卓类药物，需充分考虑其对呼吸系统造成的潜在不良后果。

（来源：European Respiratory Journal,2014.8）

同是胃药服药时间大不同

胃病是常见病，但很多患者却不清楚胃药该什么时候吃，一般都是到饭点就想起该吃药了。其实不同类型胃药的作用机制不同，受食物的影响也不同，所以不同类型胃药的服用时间也不尽相同。服药时间对了，要的疗效才能得到充分发挥。

1. 抗酸药 常见药物有氢氧化铝、碳酸钙、碳酸氢钠、铝碳酸镁等。此类药物通过中和胃酸发挥疗效，而胃酸在进食后 1~1.5 小时分泌达到高峰，所以抗酸药在饭后 1~1.5 小时服用效果最佳，药效可维持 3~4 小时。

2. 抑酸药 抑酸药分为两大类，一类为 H₂ 受体拮抗剂，一类为质子泵抑制剂。前者有西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁等，后者有雷贝拉唑、奥美拉唑、泮托拉唑等。质子泵抑制剂容易受到胃内食物的影响，因此多在早晚餐前服用，应整片吞服不可咀嚼。胃酸的分泌夜间多于白天，所以 H₂ 受体拮抗剂在睡前单剂量一次服用效果优于白天分次服用。抗酸药与抑酸药同时服用时，应间隔一小时。

3. 胃粘膜保护剂 常见药物有胶体酒石酸铋、麦滋林、替普瑞酮、瑞巴派特。一般在饭前或两餐之间服用，药物可在胃壁上形成一层保护膜，减少胃部不适。

4. 促胃动力药 常见药物有多潘立酮、莫沙必利、甲氧氯普胺片等。此类药物应在饭前半小时服用，刚好在进餐时药物浓度达到峰值，可有效提高进餐后的胃动力，促进消化。

5. 助消化药 常见药物有消化酶、胰酶肠溶胶囊、多酶片等。饭前即刻服用，药物可与食物充分混合，有利于食物中蛋白质和脂质的分解吸收，发挥药效。

（来源：健康报，2014.8）

·科研动态·

培美曲塞联合顺铂治疗晚期宫颈癌安全有效

宫颈癌一旦转移或复发，手术或放射治疗的预后都不尽如人意，治疗药物的方案选择还不很成熟，单独或者联合使用哪种药物最有效还是未知。培美曲塞和顺铂都是抗癌药物，在多种癌症的治疗中都表现不俗，至于在治疗顽固性或复发性宫颈癌中是否有效安全不得而知。

一项有限人数的二期临床试验评价了培美曲塞和顺铂的联合作用，结果显示二者联合应用在治疗晚期顽固性或复发性宫颈癌是有效的，耐受性好。本次研究共纳入晚期顽固性或复发性宫颈癌有效病人 54 例，病人先按 500mg/m² 的量静脉注射培美曲塞，10 分钟之后立即以小于每分钟 1mg 的速度静脉注射顺铂，在 4 小时之内将总共 50 mg/m² 的顺铂全部注射完毕，21 天为一个周期，培美曲塞治疗前 7 天，补充叶酸和维生素 B₁₂。当出现疾病进展或者出现严重的不良事件时治疗即被终止。

结果显示，平均每个病人接受了 6.2 个周期的化疗，有 29% 的病人接受了 9 个或者更多的治疗周期。治疗方案较好耐受，其中不良反应主要为贫血，胃肠道症状，恶心等。三级及以上不良反应包括中性粒细胞减少（35%），白细胞减少（28%），代谢（28%）。总应答率为 31%，包括 1 例完全缓解和 16 例部分缓解。中位无进展生存期为 5.7 个月，总存活期为 12.3 个月。

研究结果表明，培美曲塞联合顺铂是有效的治疗晚期顽固性或者复发性宫颈癌的方案，且该方案安全性良好。这一结果将会对未来的宫颈癌治疗产生指导意义。

（来源：丁香园，2014.8）

《美国医学会杂志》发布抗癫痫药物对儿童发育影响的研究

《美国医学会杂志》(JAMA) 2014 年第 311 卷第 17 期发表了一篇名为《产前或母乳喂养暴露于抗癫痫药物的儿童早期发育：一项对母亲患癫痫病的儿童的前瞻性队列研究》。该项研究的目的是确定产前暴露于抗癫痫药物的婴儿在生命的第一个月是否已经出现发育受损体征，并探索通过母乳喂养暴露于抗癫痫药物的潜在不良影响。

该项在挪威开展的基于人群的、前瞻性母子队列研究招募了 1999-2009 期间怀孕 13-17 周的母亲。母亲利用标准化筛选工具中的项目，在 6 个月龄 (n=78744)、18 个月龄 (n=61351) 和 36 个月龄 (n=44147) 时报告其婴儿的运动性、社会技能、语言和行为。母亲还提供了第一年期间母乳喂养的详细信息。

根据母亲或父亲癫痫而定的婴儿的不良发育风险采用具有相应的 95% 置信区间的比值

比进行了评估，并针对母亲年龄、产次、教育程度、吸烟、母乳喂养、抑郁/焦虑、叶酸补充情况和婴儿的先天畸形实施了调整。

结果发现，6个月龄时，使用抗癫痫药物母亲的婴儿（n=223）与对照组相比，具有较高的精细动作技能受损风险（11.5%比4.8%；OR=2.1；95%CI，1.3-3.2）。与对照组相比，多种抗癫痫药物的使用与精细动作技能（25.0%比4.8%；OR=4.3；95%CI，2.0-9.1）和社会技能（22.5%比10.2%；OR=2.6；95%CI，1.2-5.5）的不良结果相关。与不实施母乳喂养或母乳喂养少于6个月的婴儿相比，持续母乳喂养的婴儿在6个月龄和18个月龄时发育受损较轻。36个月时，无论第一年的母乳喂养情况如何，产前抗癫痫药物暴露均与不良发育有关。患有癫痫但未使用抗癫痫药物母亲的婴儿以及父亲患有癫痫的婴儿在6个月时的发育正常。

文章结论为，产前暴露于抗癫痫药物与6个月龄时的精细动作受损有关，尤其当婴儿暴露于多种药物时。母乳喂养无有害影响，无论抗癫痫药物治疗情况如何，均应鼓励患癫痫母亲母乳喂养婴儿。

（来源：Kimford J. Meador, MD ,JAMA. 2014;311(17): 1797-1798.）