

合理用药

儿童慢性乙型肝炎的抗病毒治疗

张鸿飞, 朱世殊

成人慢性乙型肝炎（慢乙肝）抗病毒治疗指南无论是国外还是国内都已更新，但迄今为止儿童慢乙肝抗病毒治疗国内外均没有指南，主要是获得的有关儿童慢乙肝抗病毒治疗高等级的循证医学数据还不够充分，因此儿科医生面对的最困难的情况就是儿童患者何时开始抗病毒治疗，选择何种药物、治疗方法与何时停药及可能出现的耐药等，本文对上述问题做简要的阐述。

1 儿童慢乙肝抗病毒治疗的目标和终点

慢乙肝不管是成人还是儿童，治疗目标是最大限度抑制乙型肝炎病毒（HBV）DNA 复制，减少肝脏炎症坏死，逆转肝脏纤维化从而减少肝病进展至肝硬化、肝细胞癌的风险。抑制病毒直到血清 HBV DNA 水平检测不到，乙型肝炎病毒 e 抗原（HBeAg）阳性的患者达到持续的 HBeAg 血清转化；丙氨酸氨基转移酶（ALT）恢复，肝脏组织学的改善，这就是满意的治疗终点。虽说最终达到 HBsAg 转阴和（或）血清转化是一个理想的治疗终点，但目前在临床实践中确实有一部分患者能达到最理想的治疗终点，即临床治愈，从而实现慢乙肝抗病毒治疗最终的目标。

2 儿童慢乙肝抗病毒治疗的适应证

儿童感染 HBV 的自然史可分为 4 期，即免疫耐受期、免疫活动期、非活动携带状态和再活动期。免疫活动期和再活动期即需启动抗病毒治疗。在临床上如何判断患儿是否进入了免疫活动期和再活动期呢？目前最简单的是根据儿童肝功能 ALT 是否升高来判断。但实际上儿童慢乙肝即使 ALT 正常，仍可有不同程度的肝脏组织学损害。笔者单位 1230 例小儿慢乙肝中临床与病理对比研究表明，262 例

（89.7%，262/292）小儿慢乙肝被误诊为“健康携带者”；依据 ALT 检查约有 21.3%

（262/1230）的亚临床活动性慢乙肝患儿误诊。研究结果提示这些患者事实上已进入了免疫活动期，需要进行抗病毒治疗，否则就错过了抗病毒治疗的最佳时机。因此，对一些 ALT 正常的儿童慢乙肝除定期监测肝功能和肝胆脾 B 超等外，必要时须进行肝脏组织学检查以明确肝脏病变，确定是否已进入免疫活动期。当然，在 ALT 升高的患者中，也应当考虑其他肝病的可能性并进行适当的检测予以排除。例如，在超重和肥胖的儿童中 ALT 升高可能与非酒精性脂肪性肝病有关。另外还需排除如遗传代谢肝病（Wilson's 病等）、自身免疫性肝炎、重叠丙型肝炎病毒（HCV）、重叠丁型肝炎病毒（HDV）、重叠人类免疫缺陷病毒（HIV）、药物性肝损害，青少年还需考虑是否有饮酒史等。

另外，还要根据慢乙肝儿童的年龄、肝病家族史尤其是肝硬化和肝癌家族史来决定是否给予抗病毒治疗，以免延误治疗使病情隐匿进展。对于迅速出现肝功能恶化、急性肝功能衰竭、失代偿肝硬化的乙肝儿童无论是否已开始治疗都必须尽快给予抗病毒治疗。对于接受免疫抑制治疗或细胞毒性化疗的 HBV 感染的儿童，都必须优先抗病毒治疗抑制病毒复制及阻止乙肝病情的进展。儿童慢乙肝需要进入免疫活动期和再活动期才予抗病毒治疗已成共识。但 2 个小样本的治疗免疫耐受期（病毒复制但 ALT 正常）的慢乙肝儿童的临床研究〔先予口服 8 周的拉米夫定（lamivudine, LAM）后予 LAM 联合干扰素（IFN）治疗 44 周〕分别取得了 17%

和 21.4% 的 HBsAg 血清学转换。这 2 个儿童免疫耐受期治疗的临床研究均取得了较好的疗效。目前美国和欧洲正在进行治疗免疫耐受期的慢乙肝儿童的临床试验，中国也有望近期加入这些临床试验中。试验结果没有正式报告之前，还不能在临床推广应用。

3 儿童慢乙肝抗病毒治疗的药物

目前可用于儿童抗乙肝病毒治疗的药物仅有 α 干扰素 (α IFN) 及部分核苷(酸)类似物，选择很有限，因核苷(酸)类似物治疗可能导致耐药，因而儿童抗病毒治疗药物的选择更加受限制。我国国家食品药品监督管理局(SFDA)批准 α IFN、LAM、恩替卡韦(entecavir, ETV)和替比夫定(telbivudine, L-dT)可用于 16 岁以上儿童。中国慢性乙型肝炎指南建议(2010 版)：在知情同意下 α IFN、LAM 和阿德福韦(adeфовir, ADV)可用于 12 岁以上儿童。

美国食品药品监督管理局(USFDA)批准 α IFN 可用于 1 岁以上，LAM 3 岁以上，ADV 12 岁以上，ETV 2 岁以上，替诺福韦(tenofovir, TDF) 12 岁以上儿童。

4 儿童慢乙肝抗病毒治疗的方案

4.1 α IFN/聚乙二醇(PEG)-IFN

单药治疗儿童慢乙肝尤其是中国儿童进行抗病毒治疗时大多数情况下首选 IFN 抗病毒治疗。荟萃分析显示，儿童 HBV 感染后应用 α IFN 抗病毒治疗，20%~40% 的患儿 HBeAg 血清转换和 ALT 恢复。笔者单位 1 项 α IFN 治疗儿童慢乙肝 506 例的临床研究证实了上述观点，HBeAg 阴转率为 36.5%，高于同期成人(32.2%)；HBV DNA 检测不到 15.4% (成人 15.03%)。经随访，肝脏损害明显恢复。PEGIFN 治疗儿童慢乙肝有数个小样本报道。2010 年笔者团队在亚太肝病年会上报告了 PEG-IFN α -2a 延长疗程(96 周)治疗 45 例儿童 HBeAg 阳性慢乙肝的结果：疗程 48 周 HBeAg 转换率为 23.8%，96 周高达 91.9%。48 周 HBsAg 无一例阴转，96

周达 18.9%；而不良反应与标准 α IFN 相似。PEGIFN α -2a 在全球 3 岁以上患者中正进行 IIIb 期临床试验。抗病毒治疗应答的主要预测因素有高水平 ALT、低载量的 HBVDNA 及较小年龄。有研究表明 5 岁以前抗病毒治疗能取得更好的疗效。

α IFN 剂量推荐标准为 5~10 MU/m² 体表面积，隔日 1 次，PEG-IFN α -2b 60 μ g/m²，PEGIFN α -2a 104 μ g/m²。IFN 疗程一般为 1 年，但现在大多数专家认为中国儿童慢乙肝 IFN 疗程至少 1 年才能获得较好的疗效，延长疗程可提高 HBeAg 和 HBsAg 清除率。尤其值得我们重视的是，IFN 治疗个体差异较大，应根据患儿年龄、体重、基础肝脏疾病、耐受性、血液学、甲状腺等不良反应调节用量，强调个体化用药，才能取得满意或理想的疗效。

但在肝功能迅速恶化、活动性肝硬化、失代偿期肝硬化、肝衰竭、接受免疫抑制或细胞毒素化疗的儿童和合并自身免疫现象的慢乙肝等是不适合 IFN 治疗的，在这些情况下只能选择目前可用的核苷(酸)类似物。因此，对这些特殊人群必须在有经验的临床专家指导下进行个体化治疗。

4.2 核苷或核苷(酸)类似物

LAM 治疗儿童患者的剂量为 3 mg/(kg·d)，最大剂量为 100 mg/d。依据几项研究，儿童 52 周及延长至 3 年的治疗对 LAM 耐受良好，且有一定的疗效。但 LAM 治疗 1~3 年耐药率分别为 19%、49% 与 64%，LAM 的高耐药率严重影响其作为儿童抗病毒首选或长期用药。美国 2010 年儿童慢乙肝治疗专家共识把 LAM 作为二线用药。对中国儿童慢乙肝，LAM 一般也不作为首选抗病毒治疗用药。ADV III 期临床试验结束后继续延长治疗至 5 年，101 例完成了研究，其中 54 例 HBeAg 血清学转换，5 例 HBsAg 阴转，1 例 ADV 相关耐药，延长治疗是有效并安全的。但至今为止，ADV 治疗儿童的研究报告还不多，因此 ADV 最佳治疗期限及复发率尚不明确。ETV 已在 2014 年经

USFDA 批准可用于 2 岁以上儿童, FDA 已批准 TDF 在 12 岁以上儿童中使用。LdT 已在儿童中进行了药代动力学研究, 几个小样本的儿童应用 L-dT 抗病毒治疗的临床研究结果表明其在儿童中耐受性较好, 并有一定的疗效。

到目前为止, 不管是成人还是儿童慢乙肝核苷(酸)类似物抗病毒治疗最佳的治疗时间不是非常明确。如果没有耐药, 正在使用核苷(酸)类似物治疗的儿童需要治疗至少 12 个月以上, 通常需要更长疗程的治疗。HBeAg 阳性慢性 HBV 感染儿童若实现了病毒抑制和 HBeAg 血清转化, 则还应巩固治疗至少 6~12 个月以上, 但是最佳的巩固治疗时间仍不清楚。HBeAg 阴性慢乙肝儿童可能需要更长期的治疗, 因为停止治疗的成人在 1~2 年内的复发率为 70%~90%。

4.3 联合治疗

近年来核苷(酸)类似物联合或序贯 α IFN 或 PEG-IFN 治疗成人慢乙肝在进行积极的临床研究, 并且在临床中已取得较好的疗效。儿童慢乙肝联合抗病毒治疗也在积极的探索之中, α IFN 和 LAM 的联合治疗研究结果表明, 联合治疗较单一治疗有更高的应答率和病毒清除, 显示了 α IFN 抗病毒的免疫调节对病毒的持续清除与 LAM 对病毒的抑制作用互补。但这些研究都是小样本试验, 在儿童患者中联合治疗的疗效、联合治疗的时机、联合哪种核苷(酸)类似物、何时停药及如何停药等尚须进一步探讨。

5 儿童抗病毒治疗的不良反应、耐药及处理

IFN 治疗可导致一些不良反应, 但大多数不良反应为轻度, 一过性。这些不良反应包括流感样症状如头痛、发热、乏力; 食欲不振、体重下降; 脱发; 注射部位反应及皮疹等。还包括精神神经系统症状(失眠、焦虑、抑郁、性格改变、兴奋和易怒等); 甲状腺功能改变和自身免疫

性疾病等。罕见的不良反应有腹泻, 呼吸系统症状(呼吸困难、咳嗽)和视觉障碍(视网膜病变)等。实验室异常主要是血象白细胞降低和(或)血小板减少; ALT 升高及黄疸等。因此, 治疗期间必须定期常规监测血常规(血红蛋白、中性粒细胞计数和血小板计数), 凝血酶原时间, 血生化(血糖、肌酐、尿酸、AST/ALT、胆红素和碱性磷酸酶等), 甲状腺功能及精神症状的评估。轻至中度的不良反应经积极对症处理后患者可以继续治疗; 出现重度不良反应时可联系相关的专科如精神科和内分泌科等科室会诊, 给予专科治疗的同时并进行适当的 IFN 剂量调整。总之及时恰当的处理好不良反应, 可以提高患者的依从性, 从而保证抗病毒治疗的效果。

核苷(酸)类似物治疗通常较安全, 如 ETV 引起的乳酸酸中毒等严重的后遗症极少见, 阿德福韦酯导致的钙磷代谢紊乱和肾损伤也极少。TDF 在治疗 HIV 感染儿童中被发现与骨矿物质密度减少和肾脏近曲小管的损害有关。

所有核苷(酸)类似物均可发生耐药性变异, 单药治疗耐药发生率高于与 IFN 或 PEG-IFN 联合治疗。耐药导致 HBeAg 血清转换降低、病毒学和组织学改善逆转、疾病继续进展、原有肝病恶化, 肝移植患者可能出现移植失败及死亡的风险。因此, 接受核苷(酸)类似物的儿童必须每 3 个月测定血清 HBVDNA 水平, 以便及早发现耐药。发生病毒耐药后应及时给予挽救治疗, 根据病毒变异和肝组织学严重程度调整抗病毒治疗策略。

总之, 儿童慢乙肝通过抗病毒治疗可以阻止肝脏疾病的活动性进展, 从而降低儿童进入成人期后活动进展型肝病及晚期重症肝病的发生率。但儿童抗病毒药物选择有限, 抗病毒治疗效果尚不尽满意, 核苷(酸)类似物可引起耐药。因此, 如何提高抗病毒的疗效, 减少耐药需要我们继续进行更深入的临床研究。(摘自《中国实用儿科杂志》2015 年 5 月第 30 卷第 5 期)

喹诺酮类药物使用 10 大注意事项

陈泉峰

喹诺酮类药物是临床上应用最广泛的抗生素之一，由于其特殊的作用机制，与其他抗菌药物间无交叉耐药性，应用方便，具有强大的抗菌活性和良好的生物利用度、适中价位等特点，近年来深得临床医师的青睐，代表药有诺氟沙星、氧氟沙星、环丙沙星、克林沙星、加替沙星、莫西沙星、依诺沙星等各种“星”，种类繁多，真可谓漫天星光，但随着喹诺酮类药

物的广泛应用，他们暴露出的安全性问题也越来越多，笔者参考文献，总结临床应用中的 10 大问题，供同仁参考。

首先我们了解下喹诺酮类药物的分类和抗菌谱，喹诺酮类是主要作用于革兰阴性菌的抗菌药物，对革兰阳性菌的作用较弱(但某些品种对金黄色葡萄球菌有较好的抗菌作用)。具体分类和抗菌谱如表 1：

表 1 喹诺酮类药物分类和抗菌谱表

分类	药物	抗菌谱	应用
一代	萘啶酸 吡咯酸	大肠杆菌、痢疾杆菌、克雷伯杆菌、少部分变形杆菌	已淘汰很少应用
二代	吡哌酸 新恶酸 甲氧恶喹酸	肠杆菌、枸橼酸杆菌、绿脓杆菌、沙雷杆菌	国内本品主要用于肠道感染和尿路感染
三代	诺氟沙星 环丙沙星 培氟沙星 依诺沙星 洛美沙星 氧氟沙星 左氧氟沙星	革兰阴性菌及葡萄球菌等革兰阳性菌，但环丙沙星对阳性菌作用差	广泛应用肠道感染、尿路感染、呼吸道感染
四代	加替沙星 莫西沙星 克林沙星	对革兰阴性菌、阳性菌、厌氧菌包括脆弱拟杆菌、非典型病原体如肺炎支原体、肺炎衣原体、军团菌以及结核分枝杆菌抗菌活性均强、其中莫西沙星抗菌活性最强	价格较贵，目前应用较少，主要用于呼吸系统感染

本类药物就在 2016 年 5 月 12 日，FDA 曾发出限制喹诺酮类使用安全警告：治疗鼻窦炎、支气管炎、单纯性尿路感染时，只有在没有其他可供选择方案的情况下，才能使用。

注意给药前后要冲管

左氧氟沙星等喹诺酮类药物注射剂仅可经静脉滴注给药，如果使用同一条静脉

通路连续输注一些不同的药物，以防止与其他药物发生相互作用。

本类药物可影响软骨发育，可能会造成关节病变和肌腱炎、肌腱断裂，注意孕妇、未成年儿童应尽量避免使用，哺乳期妇女及重症肌无力患者应避免使用。如果患者出现疼痛、水肿、肌腱炎症或肌腱断裂应立即停用。

注意避免滴速过快

注射剂在使用过程中，滴速过快易引起静脉刺激症状或中枢神经系统反应，既往有中枢神经系统疾病史的患者避免使用。喹诺酮类药物可以导致颅内压升高和中枢神经系统刺激症状，从而引起震颤、抽搐、躁动、焦虑、头晕、意识模糊、幻觉、妄想、抑郁、失眠等。如果患者出现这些反应，应立即停药，并采取适当的治疗措施。

注意多饮水，稀释尿液

使用喹诺酮类药物可能导致结晶尿、血尿和管型尿，严重者可导致急性肾功能衰竭。故患者在服药期间应每日进水量应在1200ml以上。对于接受左氧氟沙星等注射剂治疗的患者，应当维持适当的水化，以防止形成高度浓缩尿。肾功能不好的患者在使用时，除了要减量外，更要特别注意其不良反应。

注意随访肝功能

莫西沙星经肝脏代谢，大剂量或长期应用本类药物易致肝损害，使用过程中应随访肝功能。

适当调整剂量

左氧氟沙星几乎全部以原型经肾脏排泄，因高龄患者大多肾功能低下，可能会出现持续高血药浓度，特别提醒，老年人在使用时应注意。老年患者在应用喹诺酮类药物进行抗感染治疗时，应通过评估患者的肾功能情况来调整药物剂量。

注意避免过度阳光曝晒和人工紫外线

在接受本品治疗时应注意避免过度曝晒和人工紫外线，因为本类药物可能引起皮肤光敏反应，即暴露在阳光下会出现荨麻疹、水肿、水泡或红斑，严重者可引起皮肤脱落、糜烂。

注意密切监测其血糖变化情况

曾有关于左氧氟沙星和加替沙星引起血糖紊乱如症状性高血糖和低血糖的报道，这种情况多发生于同时口服降糖药或使用胰岛素的糖尿病患者。所以要注意监

测血糖变化情况。如出现低血糖反应，应立即停药并采取适当的治疗措施。实际上，目前加替沙星的不良反应由于比较多，已经全球撤市，很少应用。

注意如果患者出现神经元病的症状

氟喹诺酮类药品可能引起的周围神经病变且可能是不可逆转的。周围神经病变在使用氟喹诺酮药物治疗后很快就会发生，通常在几天之内。在一些患者中，尽管已经停用，症状却可以持续超过一年。如疼痛、烧灼感、麻刺感、麻木和/或无力或其他感觉错乱时，应立即停止使用以免发展为不可逆性损伤。

注意已知QT间期延长的患者，未纠正的低血钾患者及使用IA类（奎尼丁、普鲁卡因胺）和III类（胺碘酮、索他洛尔）抗心律失常药物的患者应避免使用。

本类药物可能会使QT间期延长，少数患者可以出现心律失常。老年患者更容易引起药物相关的QT间期的影响。有基础疾病且使用洋地黄的患者，不应联合使用喹诺酮药物。

注意与其他药物的相互作用

(1)碱性药物、抗胆碱药、H₂受体阻滞剂均可降低胃液酸度而使本类药物的吸收减少，应避免同服。

(2)利福平(RNA合成抑制剂)、氯霉素(蛋白质合成抑制剂)均可使本类药物的作用降低，使萘啶酸和氟哌酸的作用完全消失，使氟嗪酸和环丙氟哌酸的作用部分抵消。

(3)氟喹诺酮类抑制茶碱的代谢，与茶碱联合应用时，使茶碱的血药浓度升高，可出现茶碱的毒性反应。

(4)制酸剂和含钙、铝、镁等金属离子的药物可减少本类药物的吸收，应避免同用。

(5)依诺沙星、培氟沙星等与咖啡因、丙磺舒、茶碱类、华法林和环孢素同用可减少后数种药物的清除，使其血药浓度升高。（摘自：医学界）

不良反应

儿童慢性肝炎抗病毒治疗药物的不良反应及处理

朱世殊

以干扰素为基础的抗病毒治疗儿童慢性乙型及丙型肝炎已是共识，且取得了较好的疗效。但干扰素、病毒唑治疗中可引起不同程度不良反应，一些不良反应会影响儿童用药的依从性及疗程的完成，从而影响抗病毒疗效。因此，充分了解抗病毒治疗药物的不良反应、密切观察及早发现不良反应并采取恰当的处理措施是提高抗病毒疗效的关键之一。

1 干扰素不良反应及其处理

干扰素不良反应是可预见和可处理的。我们曾对 α 干扰素治疗的261例小儿病毒性肝炎进行长期随访，并与114例成人作对照，发现 α 干扰素治疗小儿病毒性肝炎是安全的，其副反应比成人略轻。其主要不良反应及处理如下。

1.1 流感样症候群

为发生率最高的不良反应，主要表现为发热、寒战、头痛、肌肉酸痛和乏力等，个别患儿可出现恶心、呕吐。程度和患儿个体相关，大多发生在开始注射的1~3次，个别患儿第3次注射后仍有此类反应，其中第1次注射反应最强烈，大多发生于注射后3~6 h。预防方法为多饮水、多休息包括足够睡眠，可选择就寝前或傍晚给药，也可服用解热镇痛药。此类症状随疗程逐渐减轻或消失。我们亦观察到，儿童干扰素治疗近期副反应主要是流感样症状，中、低热型发热。在流感样症状、中至高热($>38^{\circ}\text{C}$)明显比成人轻。近10年来我们对部分患儿采用渐进式治疗，即从小剂量逐步过渡到正常治疗剂量，近期副反应可明显减少减轻。对部分代偿期肝硬化患儿的治疗也显示出比成人更好的耐受性。

1.2 食欲下降及体重减轻

为常见的不良反应，但一般不影响干扰素的应用，无需特殊处理，成人在治疗

结束后体重一般会较治疗前减轻5%~10%，儿童减轻程度没成人明显。一项聚乙二醇干扰素治疗儿童慢性乙肝的前瞻性研究发现对儿童生长发育无明显影响。

1.3 脱发较常见，大多发生在开始治疗后2~3个月，一般比成人轻，不必处理。

1.4 瘙痒及皮肤改变

治疗早期，少数患儿全身或局部出现瘙痒，伴或不伴皮疹，多数皮疹为一过性，躯干或四肢多见。考虑与过敏有关，如不严重，局部用药即可，或氯苯那敏（扑尔敏）口服，不需停用干扰素，但要密切观察皮疹的变化；如较严重，甚至全身皮疹，则需立即停用干扰素，可应用皮质类固醇激素，必要时请皮肤科医生会诊处理。有报道应用聚乙二醇干扰素出现严重的皮肤过敏，但改用普通干扰素后，皮疹消失，提示可能患者对聚乙二醇成分过敏。因此对于聚乙二醇干扰素过敏者，可试用普通干扰素，但对于普通干扰素过敏者，要慎用聚乙二醇干扰素。在儿童中因反复的局部注射和（或）注射、消毒不合理可造成局部皮肤感染、溃破，但很少见，预防方法为正确的注射，交替注射部位（臀、上臂、大腿外侧等）。成人有报道迟发性皮肤卟啉、多形性红斑等皮肤改变发生，在儿童中未见报道。

1.5 精神、神经系统不良反应

表现为失眠、焦虑、抑郁、性格改变、兴奋和易怒等精神症状。上述症状尤其抑郁是造成患者生活质量下降、干扰素减量甚至停用的主要原因之一。慢性丙肝比慢性乙肝患者更常发生认知、情绪和个性等精神方面的变化，发生机制未明，患者严重的疲乏及对丙肝长期预后的忧虑可能是造成抑郁发生的部分原因。应用 α 干扰素者神经精神症状的发生率达13%，60%~70%为轻度，不影响治疗，严重者不到

10%，聚乙二醇干扰素与病毒唑联合抗病毒治疗时，20%~30%患者出现抑郁。一旦患者发生自杀或出现自杀倾向，须立即停用干扰素，并急请精神科会诊。用5-羟色胺摄取抑制剂（SSRIs）治疗丙肝患者干扰素治疗相关的抑郁基本已达成共识。一项小规模临床试验发现，出现干扰素相关的抑郁症状时，每日服用20 mg 帕罗西汀，79患者最终完成了治疗。SSRIs对肝病患者较安全，但其活性可能存在差别，因此，可根据患者的主要表现选择不同的SSRIs。干扰素治疗结束后，抗抑郁药必须缓慢减量，在6~12个月内减量停药。因此，使用干扰素前应评估患者的精神状态，有可疑精神症状者在治疗前常规进行抑郁症表格调查。我们对接受干扰素治疗的170例慢性乙肝、丙肝患儿，在治疗前、治疗中和治疗结束后进行3次心理评估，发现慢性乙肝、丙肝患儿在治疗前存在一定程度的心理障碍，干扰素治疗后亦存在，但通过心理疏导、药物治疗和干扰素减量均完成了疗程，无一例停药。我们一项聚乙二醇干扰素治疗儿童慢性乙肝的前瞻性研究发现，患儿在基线、48周、72周、96周及随访24周轻度抑郁发生率差异无统计学意义，治疗期间无一例发生中重度抑郁，所有患儿都完成了全疗程。

干扰素治疗成人中有报道感觉神经病、血管神经病、自身免疫性神经病等，停用干扰素后病变可消失，严重时须用皮质激素和环磷酰胺治疗。还有较罕见的神经系统并发症包括：癫痫样发作和脑白质病等，但在儿童中均未见报道。

1.6 血液系统不良反应

主要表现为外周血白细胞（中性粒细胞）和血小板减少，对血红蛋白水平的影响较小，是导致剂量调整和治疗中止最常见的实验室异常。目前大多数专家认为是可逆性及一过性的改变，与下列因素有关： α -IFN类药物对外周血细胞及其分布的影响；对血液系统相关的细胞因子（如G-CSF）的影响；病毒（HBV、HCV等）对

骨髓的影响。当然要除外在 α IFN类药物治疗前是否存在潜在的造血系统疾病。

白细胞、血小板减少往往见于用药2周至2个月内，3个月后则趋于稳定，停药后白细胞计数可迅速回升至基线水平。故使用干扰素初期，应每2~4周检测血象，必要时口服升白细胞或升血小板药物。中性粒细胞计数 $>0.75 \times 10^9/L$ ，血小板计数 $>75 \times 10^9/L$ ，监测血象，干扰素剂量和用法不变。如中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.75 \times 10^9/L$ ，血小板 $<50 \times 10^9/L$ ，干扰素减量，1~2周后复查，如恢复，则逐渐增加至原剂量。如中性粒细胞绝对计数 $\leq 0.5 \times 10^{12}/L$ ，血小板 $<30 \times 10^9/L$ ，则须停用干扰素，当然这也不是绝对的，还需依据患儿的基线水平的个体状况来决定。必要时应用造血细胞刺激因子，其中重组人粒细胞集落刺激因子（G-CSF），主要刺激骨髓中性粒细胞分化、增殖及释放；白细胞介素11（IL-11）可以促进造血干细胞向血小板分化。因此，可考虑G-CSF、GMSF或IL-11用于粒细胞或血小板严重减少的患者。因此类药物属生物制剂，所激发产生的多属新生细胞，尚不能立即充分具备成熟细胞的全部功能，且价格较贵，因此，除非确有必要，不宜轻易应用。几项应用粒细胞集落刺激因子（G-CSF）作为辅助治疗的小规模临床试验表明，该类药物治疗使患者在 α -IFN治疗期间中性粒细胞维持在相对较高的水平。我们对成人和儿童共1338例经 α -IFN或聚乙二醇干扰素治疗的慢性乙肝和慢性丙肝活动期患者研究，其中52例中性粒细胞减少者G-CSF的使用率达88.46%，但多数患者仅用1~3次。用G-CSF等对症治疗可减少影响疗效的下调剂量。 α -IFN类药物治疗后中性粒细胞的减少，CHC多于CHB，儿童与成人并无显著差别。对52例中性粒细胞减少者进行骨髓穿刺活检，结果显示，无一例发生骨髓抑制现象，多表现为粒系统或巨噬细胞轻度增生反应，对症处理后均坚持 α -IFN或PEG- α -IFN的治疗。

中性粒细胞减少症最令人担心的是具有潜在增加感染并发症的危险。Soza 等对 119 例经 α -IFN 和利巴韦林联合治疗的 CHC 患者进行观察显示, 34% 的患者有中性粒细胞水平下降, 并均在最初 4 周内迅速下降, 合并感染者为 18.5% (22/119 例), 为鼻窦炎、咽炎和尿路感染, 仅 1 例 72 岁的男性肝硬化患者因蜂窝织炎和下肢水肿需住院治疗。感染者在任何时间都没有出现中性粒细胞减少症或中性粒细胞计数 $< 0.75 \times 10^9/L$ 。我们观察 52 例中性粒细胞减少 ($< 1.0 \times 10^9/L$) 者, 轻度一过性皮肤感染 3 例 (5.76%), 尿路感染 1 例, 为肝硬化女性, 经对症处理未影响 α -IFN 或 PEG-IFN 的治疗。儿童组的感染发生情况与成人组无差别。

文献报道, α -IFN 可以使血小板计数下降 10%~50%, 可能由血小板生成素产生过程中转录后受阻或血小板阻塞毛细血管所致。在注射 α IFN 24 h 后即观察到血小板水平的降低, 同时伴血小板生成素的轻度升高, 可持续整个疗程。少数患者因为肝硬化造成干扰素治疗前即有血小板明显减少。但也有少部分患者可能因免疫介导诱发自身免疫性血小板减少症导致血小板减少, 甚至出血的报道。我们研究的 52 例中, 血小板减少 ($< 70 \times 10^9/L$) 仅 7 例 (13.5%); 血小板明显减少 ($< 50 \times 10^9/L$) 仅 5 例 (9.6%), 而且 5 例均为肝硬化或 S3 以上纤维化者。血小板减少的发生率明显低于中性粒细胞的减少, 且多发生在中重度肝纤维化者。但要警惕其他原因引起的血小板减少症, 必要时经骨髓象检查等确认。当血小板低于 $30 \times 10^9 \sim 50 \times 10^9/L$ 时, 就会因此而使 α -IFN 或 PEG-IFN 的治疗方案受到限制。

1.7 内分泌系统不良反应

在治疗期间可出现一些自身抗体如抗核抗体阳性, 大多无关节痛、皮疹等症状, 不能诊断自身免疫性疾病, 亦无需停用干扰素, 但要密切观察, 定期复查自身抗体。自身免疫可能是由于干扰素的免疫

调节效应所致, 主要表现为甲状腺疾病。有些接受干扰素治疗的患者可检测到抗甲状腺球蛋白及抗微粒体抗体等甲状腺抗体, 女性慢性丙肝患者甲状腺自身抗体的阳性率较高, 约为 30%。患者可发生自身免疫性甲状腺功能减退、甲状腺功能亢进或甲状腺炎。治疗开始前甲状腺抗体阳性患者在干扰素治疗后容易发生甲状腺疾病。有报道应用 α 干扰素治疗的 398 例患者中甲状腺病变的发生率为 9.4%, 其中甲状腺功能减退最为常见占 6%, 但临床症状不明显, 停用干扰素后, 甲状腺抗体减少、消失, 多数患者甲状腺功能恢复正常, 少数患者需抗甲状腺药物或甲状腺素替代治疗。建议在干扰素治疗前、治疗中和结束时进行甲状腺功能检测, 同时在治疗中注意观察患者是否有甲状腺功能变化的相关临床表现, 如是否有过度疲乏等。发生甲状腺功能低下时, 需给予甲状腺素替代治疗, 但不必停止抗病毒治疗。发生甲状腺功能亢进时, 需请内分泌科医师会诊, 根据患者的具体病情决定治疗方案。

1.8 其他不良反应

少见的不良反应有腹泻, 呼吸系统症状如呼吸困难、咳嗽和视觉障碍如视网膜病变等。听力方面可出现听力减退和耳鸣等改变。可见镜下血尿, 尿素氮升高、尿酸升高, 停用干扰素后肾功能自行恢复。治疗中部分患者可出现 ALT 升高, 少数患者甚至出现黄疸。治疗代偿期乙型肝炎肝硬化患者时, 肝功能失代偿的发生率为 $< 1\%$ 。成人中约有 5%~20% 患者可发生中等程度的低血压或高血压、心律失常、缺血性心脏病等心血管并发症的表现, 与干扰素的剂量无明显关系, 而与年龄有关, < 40 岁者心血管毒性的发生率为 8%, > 60 岁者发生率达 22%。停药后大多可恢复, 如不能恢复要给予相应药物治疗。儿童中未见报道。

2 病毒唑的不良反应及处理

2.1 病毒唑常见不良反应为食欲减退, 甚至出现恶心、呕吐。饭后服用可以减轻上述症状。

2.2 病毒唑治疗的患儿都可能发生轻重不一的溶血性贫血。研究表明,红细胞摄取病毒唑后将其活化为三磷酸病毒唑,红细胞不能水解三磷酸病毒唑,造成三磷酸病毒唑在红细胞内富集,其浓度是血浆的60倍以上,从而导致红细胞抗氧化能力减退,最终导致溶血性贫血。红细胞生成素可提高由病毒唑引起的贫血患者的血红蛋白,从而提高对病毒唑的耐受性,减少因贫血而导致的病毒唑减量或停药。当血红蛋白降至100 g/L以下时可考虑使用。当血红蛋白低于85 g/L时,使用红细胞生成

素的同时必须减少病毒唑用量,并严密观察病情变化,2周内血红蛋白不能回升,病毒唑必须继续减量或停用。临床医生应加强对抗病毒药物不良反应的认识,实施抗病毒治疗之前,对患儿及其监护人进行认知教育,应告知可能出现的不良反应、危害、临床表现及其处理措施,以便增加患儿及其监护人对治疗的依从性,保证治疗顺利进行。治疗中,一定要密切观察患儿的临床表现,及早发现不良反应并采取相应的措施,从而保证抗病毒治疗取得最好的疗效。(摘自《中国实用儿科杂志》2010年第25卷第12期)

关注麦考酚类药物的生殖毒性

麦考酚类药物为免疫抑制剂,主要与环孢素及皮质类固醇合并使用,预防接受同种异体肾脏或肝脏移植患者发生急性排斥反应。麦考酚类药物主要包括麦考酚酸钠和吗替麦考酚酯。吗替麦考酚酯是麦考酚酸的2-吗啉基乙酯,与麦考酚酸发挥相同的免疫抑制作用。

麦考酚类药物的生殖毒性风险持续引起各国监管部门的关注。近期,国家药品不良反应监测中心对该类药物进行了安全性评估,提示关注其生殖毒性风险。

一、麦考酚类药物生殖毒性风险及相关证据

近期,欧洲药品管理局(EMA)发布警示信息,提示在可选择其它预防移植排斥的药物时,妊娠妇女禁忌使用麦考酚类药物,并在药品说明书中更新了禁忌症、风险控制建议等内容。更新的产品信息强调了使用本药的妇女和男性应采取有效的避孕措施,在用药前以及治疗过程中根据需要进行妊娠测试,以排除非计划妊娠。

EMA对麦考酚类产品采取风险控制措施是基于一项对吗替麦考酚酯的评估报告。由于吗替麦考酚酯口服或静脉给药后转化为麦考酚酸,因此麦考酚酸钠应当考

虑与吗替麦考酚酯产品相同的风险。

EMA在评估报告中指出,在暴露于吗替麦考酚酯的妇女中,约45-49%的妊娠发生了自发性流产,与之相比,在接受其他免疫抑制剂治疗的实体器官移植患者中的报告发生率为12-33%。母体妊娠期间暴露于吗替麦考酚酯的胎儿中,报告的畸形发生率为23-27%,与之相比,在接受其他免疫抑制剂治疗的移植患者中出生畸形发生率为4-5%,在总人群中出生畸形发生率为2-3%。与吗替麦考酚酯相关的畸形包括耳、眼和颜面畸形,先天性心脏病包括间隔缺损,多指或并指,气管食管畸形如食管闭锁,对神经系统的影响如脊柱裂,以及肾脏畸形等。EMA已在药品说明书中更新了禁忌症、风险控制建议等内容。更新的产品信息强调了使用本药品的妇女和男性应采取有效的避孕措施,在用药前以及治疗过程中根据需要进行妊娠测试,以排除非计划妊娠。

二、麦考酚类药物不良反应监测情况

(一)我国药品不良反应数据库监测情况

2004年1月1日至2016年3月31日间,国家药品不良反应病例报告数据库共收到2000余例含麦考酚类药物不良反应/

事件报告，严重报告占 49.6%，主要来源于生产企业收集的报告（62.14%）。涉及的不良反应主要累及胃肠系统、泌尿系统、呼吸系统、全身性损害、血液系统等。可能与生殖毒性风险相关的个例报告有 3 例，其中 2 例为女性，不良反应均表现为自然流产；1 例为男性，涉及不良反应表现为精液异常。

患者，女，31 岁，因“系统性红斑狼疮”于 2009 年 6 月起开始服用吗替麦考酚酯胶囊 500mg，同时服用甲泼尼龙片和硫酸羟氯喹片。服药至 2012 年 3 月 22 日左右检查发现怀孕 38 天，3 月 29 日晨复查 B 超胚胎正常，3 月 29 日下午出现阴道流血症状，3 月 30 日患者发生自然流产。

另外，我国药品不良反应监测数据及中文文献资料均提示，麦考酚类药品除了说明书推荐适应症外，尚有近 15% 的报告用药原因为心脏移植、骨髓移植造血干细胞移植、肺移植、胰肾联合移植、自身免疫性疾病，包括系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、IgA 肾病、干燥综合征等。因此，麦考酚类药品在临床存在超适应症使用的情况，会增加生殖毒性风险的发生。

（二）世界卫生组织药品不良反应数据库监测情况

截至 2016 年 8 月 30 日，以活性物质 Mycophenolic Acid（麦考酚酸）为检索

词，世界卫生组织（WHO）药品不良反应病例报告数据库（Vigibase）共有 2.5 万余例报告。其中 500 余例为生殖毒性风险报告，共涉及不良反应表现 1000 余例次，主要表现为流产（14.4%）、先天性异常（8.4%）、耳畸形（7.1%）、胃肠道畸形（4.1%）、生长迟缓（3.0%）、心脏畸形（2.9%）、腭裂（2.8%）、眼畸形（2.4%）、室间隔缺损（2.2%）、畸形（2.2%）、胎儿死亡（2.2%）等。

三、相关建议

国家药品不良反应监测中心对麦考酚类药品进行了安全性评价，认为尽管含麦考酚类药品的生殖毒性风险在我国病例数量较少，但其生殖毒性风险在国际上已经得到确认。结合该药品在我国的使用现状，国家食品药品监督管理总局建议：

（一）医务人员根据麦考酚类药品说明书推荐适应症使用该类产品。对于说明书推荐适应症之外的狼疮性肾炎和其他免疫性疾病，鉴于目前尚无可靠的循证医学证据，建议医务人员权衡该类药品的风险获益，规范临床使用。

（二）生产企业应加强安全用药宣传，科学推介产品，及时将安全性信息的变更情况告知处方医生；加强上市后研究，为临床合理用药提供依据；及时完善药品说明书安全警示信息。（摘自 SFDA 网站）

用药分析

我院 2017 年第一季度围手术期出院病历点评汇总

药学部 王霞

我院为全国抗菌药物临床应用监测网网员单位，需定期根据全国抗菌药物临床应用监测网的工作部署，对本医疗机构抗菌药物应用情况进行数据上报和评价分析，现将我院 2017 年 1~3 月监测网要求上报的围手术期出院病历抗菌药物应用的点评结果汇总如下。

1、点评方法

按照卫生部抗菌药物监测网数据上报系统随机抽调方法，每月抽取手术组 15 份，本季度共计抽取 45 份出院病历，按照监测网系统的具体内容进行逐项填报，包括患者基本情况、临床诊断、抗菌药物用药情况、手术情况、病原学检查和药敏试验等，并依据《抗菌药物临床应用指导原则》（2015 年版）、《抗菌药物临床应用

管理办法》、《卫生部 38 号文件》、《普通外科 I 类清洁切口手术围手术期预防用抗菌药物管理实施细则》（征求意见稿）、《临床用药须知》（2010 年版）以及药品说明书等内容进行抗菌药物用药合理性评价。

2、点评结果

本季度 45 份围手术期出院病历是根据全国抗菌药物临床应用监测网数据上报系统随机抽取，涉及的临床科室和抽取例数分布详见表 1，抗菌药物应用总体情况汇总详见表 2，点评中不合理现象分布情况详见表 3。

表 1 我院 2017 年第一季度抗菌药物监测网围手术期抽取病历科室分布

序号	科室名称	病历份数
1	妇产科	33
2	外科中心	9
3	耳鼻喉科	3
合计		45

表 2 我院 2017 年第一季度抽取手术病历点评结果汇总表

项目	1 月	2 月	3 月
抗菌药物使用率	100.00%	100.00%	93.33%
平均住院天数	8.67	10.53	7.27
平均西药费用	7365.94	5261.42	3928.11
抗菌药物平均费用	1127.60	1165.17	352.08
不合理病历比例	60.00%	46.67%	20.00%

表 3 我院 2017 年第一季度围手术期病历点评不合理用药分布

不合理用药项目	例数	实例	占不合理用药百分比 (%)
预防用药选择不适宜	14	剖宫产选择克林霉素（1） 胆囊切除+胆道镜探查+胆总管切开取石+T 管引流术选择头孢哌酮舒巴坦（1） 腹腔镜胆囊切除术选择头孢噻肟舒巴坦（1） 腹腔镜胆囊切除术选择哌拉西林舒巴坦（1） 腹腔镜左半肝切除术选择头孢他啶联合左奥硝唑（1） 腹腔镜输卵管切除术+盆腔粘连松解术选择莫西沙星（1） 腹腔镜左半结肠切除术选择哌拉西林他唑巴坦联合左奥硝唑（1） 远端胃癌切除+胃空肠吻合+肝转移癌切除术选择哌拉西林他唑巴坦联合左奥硝唑（1） 剖宫产术前选择头孢美唑，术后换用克林霉素（1） 剖腹探查+腹腔肿瘤部分切除+活检术选择哌拉西林他唑巴坦（1）	37.84

		电视内镜下低温等离子下腺样体切除术选择头孢他啶（1）	
		全子宫切除术+双输卵管切除术+左卵巢囊肿切除术选择依替米星联合左奥硝唑（1）	
		剖宫产选择青霉素（1）	
		清宫术（青霉素，头孢类过敏）选择莫西沙星联合依替米星（1）	
预防用药时间过长	13	剖宫产术预防用药 2~3d（4）	35. 14
		腹腔镜左半肝切除术预防用药 8d（1）	
		腹腔镜胆囊切除术预防用药 3d（1）	
		腹腔镜输卵管切除术+盆腔粘连松解术预防用药 6d（1）	
		腹腔镜左半结肠切除术预防用药 6. 5d（1）	
		剖腹探查+腹腔肿瘤部分切除+活检术预防用药 7d（1）	
		电视内镜下低温等离子下腺样体切除术预防用药 4d（1）	
		全子宫切除术+双输卵管切除术+左卵巢囊肿切除术预防用药 9d（1）	
		胆囊切除+胆道镜探查+胆总管切开取石+T 管引流术预防用药 4d（1）	
		清宫术预防用药 7d（1）	
预防给药时机不当	10	全子宫切除术+双输卵管切除术+左卵巢囊肿切除术术前未用药（1）	27. 03
		腹腔镜左半结肠切除术后开始预防使用左奥硝唑（1）	
		远端胃癌切除+胃空肠吻合+肝转移癌切除术术后开始预防使用左奥硝唑（1）	
		腹腔镜胆囊切除术术前未用药（1）	
		腹腔镜输卵管切除术+盆腔粘连松解术术前未用药（1）	
		子宫下段剖宫产术+疤切术术前未用药（1）	
		剖腹探查+腹腔肿瘤部分切除+活检术中未追加预防用药（1）	
		胆囊切除+胆道镜探查+胆总管切开取石+T 管引流术中未追加用药（1）	
		清宫术术前未用药（1）	
总计	37	剖宫产术前 1d 预防用药（1）	100. 0

(注: 同一病历出现多种不合理用药项目分别统计)

由表 1 可见, 点评抽取的病历涉及 3 个临床科室, 分别是妇产科、外科中心和耳鼻喉科。由表 2 和表 3 可见, 我院本季度抗菌药物应用仍存在不合理用药现象,

共计 37 例, 涉及三方面, 主要为预防用药选择不适宜、预防用药时间过长和预防给药时机不当, 分别占 37.84%、35.14%和 27.03%, 以下为本季度出院病历不合理用

药具体情况,希望临床广泛关注,旨在提高围手术期抗菌药物应用的合理性,减少不合理用药现象的发生。

3、不合理用药具体表现

3.1 预防用药选择不适宜

根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015年版)围手术期预防用药原则,应根据手术切口类别、手术创伤程度、手术部位细菌污染机会和程度、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抗菌药物。对抗菌药物品种选择上,应根据手术切口类别、可能的污染菌种类及其对抗菌药物敏感性、药物能否在手术部位达到有效浓度等综合考虑。选用对可能的污染菌针对性强、有充分的预防有效的循证医学证据、安全、使用方便及价格适当的品种。本季度围手术期病历点评中,存在多例围术期预防用药选择不适宜现象,预防性抗菌药物使用级别较高,占不合理用药37.84%,包括Ⅰ类切口和Ⅱ类切口手术。例如腹腔镜胆囊切除术选择头孢噻肟舒巴坦或哌拉西林舒巴坦、胆囊切除+胆道镜探查+胆总管切开取石+T管引流术选择头孢哌酮舒巴坦,腹腔镜左半肝切除术选择头孢他啶联合左奥硝唑,根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015版)中抗菌药物在围手术期预防应用的品种选择中规定,对于肝胆系统手术,主要病原菌为革兰阴性杆菌和脆弱拟杆菌,应选用第一、二代头孢菌素或头孢曲松±甲硝唑预防感染。头孢哌酮舒巴坦、哌拉西林舒巴坦和头孢噻肟舒巴坦均为β内酰胺类与酶抑制剂复合制剂,具有高效广谱抗菌疗效,有研究表明使用加β-内酰胺酶抑制剂的复方制剂作为预防性用药与常用药物相比,手术切口感染发生率并无明显差异,不宜作为围手术期预防用药;头孢他啶为第三代头孢菌素,对革兰阴性菌尤其是绿脓杆菌具有较好疗效,作为预防用药使用级别偏高;又如剖宫产术患者围手术期选择克林霉

素,因其具有神经肌肉阻滞作用,且手术时多应用镇静药、麻醉药与肌松药,若同时应用可能会导致阻断作用加强,时间延长。因此,除对β内酰胺类过敏患者外,一般不宜使用克林霉素作为预防用药,以避免发生呼吸抑制等不良反应;另外氟喹诺酮类目前存在较高的细菌耐药现象,根据卫生部38号文件,应严格控制氟喹诺酮类药物作为外科围手术期预防性用药,除泌尿外科手术可选用外,其他手术不应选择该类药物。但在本季度病历点评中发现,临床在行腹腔镜输卵管切除术+盆腔粘连松解术、人工流产-清宫术时应用莫西沙星预防感染,作为预防用药,选择莫西沙星不适宜,希望引起临床关注。

3.2 预防用药时间过长

根据《抗菌药物临床应用指导原则》(2015年版)规定,对于Ⅰ类切口手术,原则上不预防用药,若存在高危因素患者,可预防应用,但预防用药时间不超过24h;Ⅱ类切口手术预防用药时间亦为24h,Ⅲ类切口手术必要时可延长至48h为合理。预防性应用抗菌药物的目标是为手术时间窗内提供血和组织中有效的抗菌药物浓度,充分覆盖手术造成的高危污染期,保证手术部位的血液和组织液有强大的杀菌活性,把造成污染的细菌杀灭。从本季度点评的病历中,预防用药时间过长占不合理用药的35.14%,最长达9d,涉及手术为子宫下段剖宫产术、腹腔镜左半肝切除术、腹腔镜胆囊切除术、腹腔镜输卵管切除术+盆腔粘连松解术、腹腔镜左半结肠切除术、电视内镜下低温等离子下腺样体切除术、全子宫切除术+双输卵管切除术+左卵巢囊肿切除术等。据文献报道,过度延长预防性用药时间,并不能提高预防感染疗效,反而易造成患者菌群失调,诱导耐药菌产生,导致二重感染,同时加重患者的经济负担,造成资源浪费。

3.3 预防给药时机不当

预防性应用抗菌药物,目的是使手术切口暴露时局部组织中达到足以杀灭手术过程中入侵切口细菌的药物浓度,维持至

手术感染危险期，降低术后感染的的发生。《抗菌药物临床应用指导原则》

（2015 年版）中明确指出：围手术期抗菌药物应在皮肤、黏膜切开前 0.5~1 小时内或麻醉开始时给药，对于输注时间较长的药物如万古霉素或喹诺酮类药物应在手术前 1~2 小时开始给药，保证手术部位暴露时局部组织中抗菌药物已达到足以杀灭手术过程中沾染细菌的药物浓度。此外，手术时间超过 3 小时或超过所用药物半衰期的 2 倍以上，或成人出血量超过 1500ml，应在术中追加一次预防用药，以确保抗菌药物能有效覆盖整个手术过程。本季度点评病历中发现，临床医师存在“术前未用药”、“术前过早给药”和“术中未追加用药”等问题，例如妇产科在行“子宫下段剖宫产术”时，于手术前一天就开始预防使用抗菌药物，个别病历术前未预防使用抗菌药物，于术后开始预防给药，包括子宫下段剖宫产术+疤痕术、全子宫切除术+双输卵管切除术+左卵巢囊肿切除术、腹腔镜左半结肠切除术、腹腔镜胆囊切除术；手术前未预防用药，术后预防性给药由于

错过了细菌发生污染或定植的时间，容易错失预防感染的最佳时机，不能在切口暴露期间保证有效的药物浓度，增加患者感染风险，不利于切口感染的预防，难以达到预期效果。另外，个别术程长（超过 3 小时）的手术，如剖腹探查+腹腔肿瘤部分切除+活检术、胆囊切除+胆道镜探查+胆总管切开取石+T 管引流术，手术时间超过 3 小时，在术前给予一次预防药物后，术中未追加剂量，这样会由于预防感染作用时间不足，容易导致抗菌药物因有效浓度逐渐下降，不能达到最佳预防效果，容易导致感染发生率增加，建议应严格掌握给药时机。

通过本季度出院病历点评，可以看出我院随着抗菌药物专项整治工作的不断深入，围手术期预防用药情况已逐步得到改善，特别是 3 月份手术病历，不合理数量明显下降，以妇产科预防用药选择和预防用药时间两方面改善明显，但仍需进一步持续改进，强化监测干预，加强监督管理等措施，规范抗菌药物应用，促进合理用药。

2017 年第一季度我院抗菌药物应用情况分析

药学部 王霞

抗菌药物是临床广泛应用的一类药物，合理使用抗菌药物对于提高医疗质量、保障医疗安全，减轻社会医疗负担具有重要意义。为有效控制抗菌药物滥用，遏制细菌耐药性增长，我国开展了抗菌药物临床应用专项整治活动，规范医院抗菌药物合理应用。随着工作的进一步开展，各医疗机构加强对医院抗菌药物应用的监管力度，提高抗菌药物应用的合理性，降低不合理使用发生率。为了促进我院抗菌药物的合理应用与规范管理，药学部定期对全院抗菌药物应用情况进行统计分析，便于临床医生了解和掌握我院抗菌药物的应用现状和变化趋势。现将我院 2017 年第一季度抗菌药物应用情况进行汇总分析，

为医院抗菌药物供应管理和临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院 HIS 系统，检索 2017 年 1~3 月全院药房（住院西药房、门诊西药房、性防所门诊西药房和急诊西药房）抗菌药物使用数据（抗菌药物外用制剂、植物类抗感染制剂和抗结核药物未列入统计分析范围），包括药品名称、包装规格、单位、零售价格、使用数量及用药金额等内容。

1.2 方法

利用 Excel 2007 软件对收集的各项数据进行统计汇总。采用 WHO 推荐的限定日

剂量（DDD）方法进行统计分析，参照卫生部抗菌药物监测网 DDD 值以及部分药品说明书按主要适应症剂量确定限定日剂量（DDD），并进行分类。计算药物用药频度（DDDs）， $DDDs = \text{该药销售总量} / \text{该药 DDD 值}$ ，用药频度反映药物选择的倾向性，DDDs 越大说明使用该药的人数越多，反之则少，DDDs 可以消除药品价格和治疗剂量的偏性影响，明确表征各种药物的用药频率；药品限定日费用（ DDD_c ）=该药消耗总金额/该药 DDDs 值，表示患者应用该药每天的治疗费用， DDD_c 越大，说明患者经济负担越重，使药品价格具有可比性。

2 结果

2.1 抗菌药物使用金额分布情况

我院 2017 年第一季度抗菌药物应用金额总计为 1281.82 万元，占全院西药销售总额的 9.25%；抗菌药物应用分布以住院患者用药为主，占 93.19%，其次为普通门诊患者、性防所门诊患者和急诊患者，分别占 2.16%、2.49%和 2.16%。

2.2 抗菌药物分级管理使用分布情况

按照卫生部抗菌药物分级管理原则要求，将抗菌药物分为非限制使用级、限制使用级和特殊使用级。根据我院抗菌药物分级目录，本季度抗菌药物使用中非限制使用级抗菌药物为 31 个品规，用药金额为 65.39 万元（5.10%）；限制使用级抗菌药物为 27 个品规，用药金额为 655.91 万元（51.17%）；特殊使用级抗菌药物为 17 个品规，用药金额为 560.52 万元（43.73%），提示我院抗菌药物主要集中在限制使用级和特殊使用级抗菌药物的使用。

2.3 抗菌药物使用类别分布情况

根据本季度全院抗菌药物使用类别统计，使用金额排序居于前五位分别为 β -内酰胺类、抗真菌药物、喹诺酮类、糖肽类和恶唑烷酮类。其中 β -内酰胺类药物使用金额比例排序依次为碳青霉烯类、含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、氧头孢类、头孢菌素类、头霉素类、青霉素类、青霉烯类和单酰胺类，具体情况详见图 1、图 2。

图1 2017年第一季度我院抗菌药物使用类别分布图

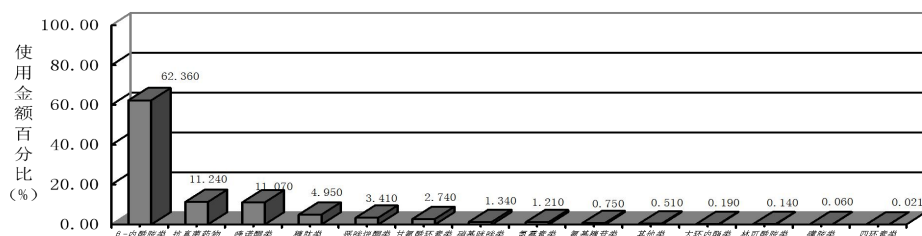
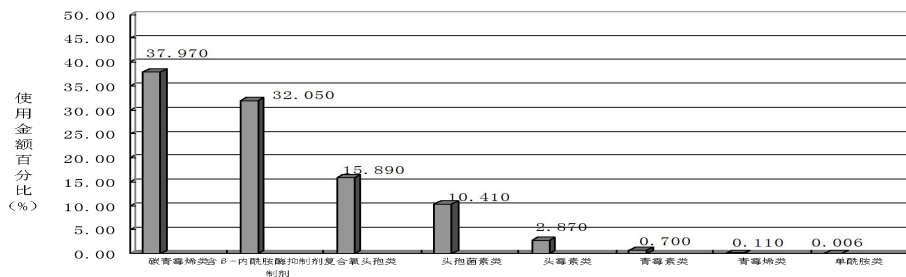


图2 2017年第一季度我院 β -内酰胺类药物使用分布图



2.4 抗菌药物使用品种分布情况

本季度抗菌药物使用品种共计 50 个，品规 75 个。其中以注射剂使用为主，品规数为 48 个，占抗菌药物品规数的 64.00%，使用金额占抗菌药物使用金额的

94.53%；口服抗菌药物品规数为 27 个，占抗菌药物品规数的 36.00%，使用金额占抗菌药物使用金额的 5.47%。住院患者和门诊患者使用金额和用药排序前十位抗菌药物分布情况详见表 1 和表 2。

表 1 我院 2017 年第一季度住院患者抗菌药物使用金额和用药频度前十位排序表

排序	使用金额			用药频度		
	品名	金额 (万元)	构成比 (%)	品名	DDDs	DDDs _c
1	注射用头孢噻肟舒巴坦	128.30	10.92	莫西沙星注射液	4297.00	280.17
2	注射用比阿培南	121.78	10.36	注射用头孢噻肟舒巴坦	3262.67	393.24
3	莫西沙星注射液	120.39	10.24	注射用拉氧头孢钠	2083.88	543.26
4	注射用拉氧头孢钠	113.21	9.63	氟康唑注射液	1904.00	91.88
5	注射用亚胺培南西司他丁	103.65	8.82	注射用头孢唑肟	1844.88	182.67
6	注射用美罗培南	78.05	6.64	注射用比阿培南	1553.50	783.89
7	注射用哌拉西林他唑巴坦	68.10	5.79	注射用头孢吡肟	1470.00	100.60
8	注射用醋酸卡泊芬净	66.24	5.64	乳酸左氧氟沙星注射液	1458.50	70.84
9	注射用盐酸万古霉素	48.36	4.11	注射用亚胺培南西司他丁	1423.75	728.00
10	注射用头孢哌酮舒巴坦	42.45	3.61	注射用头孢哌酮舒巴坦	1339.75	316.87

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算，注射用美罗培南合并计算 0.25g 和 0.5g 规格；注射用哌拉西林他唑巴坦合并计算 2.5g 和 4.5g 规格；莫西沙星注射液合并计算 250ml 和 20ml 规格；注射用卡泊芬净合并计算 50mg 和 70mg 规格；注射用头孢唑肟合并计算 0.5g 和 1g 规格；氟康唑合并计算两个厂家规格。

表 2 我院 2017 年第一季度门诊患者抗菌药物使用金额和用药频度前十位排序表

排序	使用金额			用药频度		
	品名	金额 (万元)	构成比 (%)	品名	DDDs	DDDs _c
1	注射用甲磺霉素甘氨酸酯	13.91	15.94	多西环素片	44500.00	0.06
2	注射用拉氧头孢钠	13.77	15.78	头孢克肟胶囊	2431.50	28.47
3	注射用头孢曲松	12.78	14.65	阿奇霉素（片剂+干混悬剂）	2027.00	3.95
4	伏立康唑片	7.69	8.81	甲磺酸左氧氟沙星片	1653.00	3.03
5	头孢克肟胶囊	6.92	7.93	阿莫西林（胶囊+片剂）	1640.00	3.20
6	磷霉素氨丁三醇散	6.31	7.23	头孢呋辛酯片	1494.00	5.61
7	注射用头孢唑肟	5.95	6.82	注射用苄星青霉素	1394.00	17.61
8	莫西沙星氯化钠注射液	4.82	5.52	注射用头孢曲松	973.00	131.38
9	注射用苄星青霉素	2.45	2.81	替硝唑片	904.00	1.30
10	莫西沙星片	1.74	1.99	氟康唑片	870.00	13.33

注：同一通用名不同规格的抗菌药物合并计算，注射用头孢唑肟合并计算 0.5g 和 1g 规格；阿莫西林和阿奇霉素分别为两种口服剂型合并计算。

3 分析讨论

3.1 根据我院 2017 年第一季度抗菌药物使用数据统计显示，本季度抗菌药物使用金额占全院西药销售总金额的

9.25%，符合 WHO 调查的医院内抗菌药物消耗经费低于占药品费用 30% 的标准；抗菌药物使用品种为 50 个，品规 75 个，符合卫生部抗菌药物临床

应用专项整治工作方案中对于三级医院抗菌药物使用品种不得超过 50 种和药品采购品规限制的具体规定；严格遵循抗菌药物分级制度实行分级管理，从用药金额统计结果可见，抗菌药物使用主要集中在限制使用级和特殊使用级，分别占 51.17% 和 43.73%。抗菌药物使用以住院患者为主，与患者住院期间多存在中、重度感染及合并耐药菌感染，需常规使用广谱高效抗菌药物以及耐药率相对较低且抗菌疗效较高的特殊使用级抗菌药物有关。门诊患者则因病情相对较轻，常以非限制使用级和限制使用级抗菌药物应用为主。其中以非限制使用品种居多（23/37），占 62.16%，可见我院药品配备能够遵循门诊抗菌药物使用应尽量以经过长期临床应用证明安全、有效，对病原菌耐药性影响较小而价格相对较低的非限制使用级抗菌药物为主的原则，未发现为门急诊患者开具特殊使用级抗菌药物现象，符合卫生部抗菌药物专项整治方案中规定不得在门急诊使用特殊使用级抗菌药物的要求；从抗菌药物使用金额统计结果可见，我院抗菌药物应用以住院西药房用药居多，抗菌药物使用金额占全院抗菌药物使用金额的 93.19%，门诊药房抗菌使用金额比例仅为 6.81%。从抗菌药物品种分布来看，品种剂型主要以注射剂为主，其品规数占抗菌药物品规 64.00%，使用金额占抗菌药物总金额的 94.53%。其中住院药房使用抗菌药物注射剂品规占 67.61%（48/71），门诊药房使用抗菌药物注射剂品规占 47.37%（18/38），说明我院住院患者抗菌药物使用仍以注射剂型为主，门诊患者则以口服剂型居多，这与门诊患者多为轻中度社区常见菌感染，处方开具品种以口服剂型为主有关。

3.2 根据抗菌药物使用类别分布情况图（图1）可见，我院2017年第一季度全院抗菌药物应用共计14大类，仍以 β -内酰胺类抗菌药物使用居首位，占62.36%。排在第二位至第五位的依次为抗真菌药物（11.24%）、喹诺酮类（11.07%）、糖肽

类（4.95%）和噁唑烷酮类（3.41%）。从 β -内酰胺类抗菌药物使用分布图（图2）可见，排在前五位的仍为碳青霉烯类（37.97%）、含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂（32.05%）、氧头孢烯类（15.89%）、头孢菌素类（10.41%）和头霉素类（2.87%）。 β -内酰胺类抗菌药物是化学结构中含有 β 内酰胺环的一类抗菌药物，我院药品目录中该类药物包括八类共计31个品规，因其抗菌药物品种多、抗菌活性强、毒性反应小及临床疗效理想等特点，目前仍是我院临床品种数量最多和使用金额最高的一大类药物；随着广谱抗菌药物、糖皮质激素、器官移植后免疫抑制剂、抗肿瘤药物和侵袭性诊疗操作的大量应用导致机体菌群失调，机体对真菌的抵抗力下降，使机体浅表部位和深部真菌感染的发病率逐渐升高，是目前抗真菌药物使用始终保持在我院抗菌药物金额排序第二位的主要原因；喹诺酮类抗菌药物因抗菌谱宽、组织分布广、无需皮试、价格低廉且给药方便等特点，特别是在呼吸系统和泌尿系统感染具有较高抗菌疗效，一直深受临床医生青睐。由于目前喹诺酮类耐药率较高，《卫生部38号文件》中规定应严格控制氟喹诺酮类抗菌药物的应用，经验性治疗可用于肠道感染、社区获得性呼吸道感染和社区获得性泌尿系统感染，其他感染性疾病治疗要在病情和条件许可的情况下，逐步实现参照致病菌药敏试验结果或本地区细菌耐药监测结果选用该类药物，希望临床医师引起关注；糖肽类和噁唑烷酮类抗菌药物分列金额排序第四位和第五位，两类药物均属于窄谱抗菌药物，主要用于 G^+ 菌感染，噁唑烷酮类抗菌药物可用于耐万古霉素肠球菌的感染治疗，多用于单一 G^+ 菌感染和覆盖 G^+ 菌重度感染的联合治疗；从 β 内酰胺类抗菌药物使用情况可见，本季度位于前三位的分别是碳青霉烯类、含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂和氧头孢烯类。根据《多重耐药革兰阴性杆菌感染诊治专家共识》中关于产ESBLs肠杆菌科细菌感染抗菌治疗方案推荐：碳青霉烯

类对产ESBLs菌株具有高度抗菌活性，是重症感染患者首选。含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂和氧头孢烯类可用于产ESBLs敏感菌株所致的轻中度感染或降阶梯治疗使用。我院患者主要以肝病为主，感染类型以肠杆菌科细菌感染所致的腹腔感染和胆系感染等较多见，因此也是药物用量排名靠前的原因所致。

3.3 由表1可见，本季度住院患者使用金额和用药频度位于前十位的抗菌药物主要集中在含酶抑制剂 β 内酰胺类复合制剂、碳青霉烯类、氧头孢类、氟喹诺酮类、棘白菌素类抗真菌药物、唑类抗真菌药、四代头孢和糖肽类，其中金额排序居于前五位的品种分别是注射用头孢噻肟舒巴坦、注射用比阿培南、莫西沙星注射液、注射用拉氧头孢钠和注射用亚胺培南西司他丁。住院患者抗菌药物用药频度居于前五位的抗菌药物品种分别是莫西沙星注射液、注射用头孢噻肟舒巴坦、注射用拉氧头孢钠、氟康唑注射液和注射用头孢唑肟。从住院患者抗菌药物使用情况来看，本季度注射用头孢噻肟舒巴坦、莫西沙星注射液和拉氧头孢钠均位于用药金额和用药频度前五位。头孢噻肟舒巴坦是 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂，头孢噻肟为第三代头孢菌素，对肠杆菌抗菌疗效好，组织和体液分布广，在胸腔积液、腹水和胆汁中等均可达有效浓度，可用于腹腔感染和胆系感染的治疗。其与酶抑制剂舒巴坦制成的复合制剂，可以保护头孢噻肟不受 β -内酰胺酶水解，具有明显的增效作用，特别适用于产ESBL菌的感染；根据统计结果显示，本季度抗菌药物总金额与上季度相比有所降低，与就诊患者和住院患者的数量减少有关，而莫西沙星注射液则呈现明显增长，增长率为24.68%，其为氟喹诺酮类药物，抗菌谱广，能覆盖可能导致呼吸道感染的病原体，具有容易进入肺组织的药动学特点，因此被称为“呼吸喹诺酮类”，同时也用于皮肤软组织感染和复杂腹腔感染的治疗，但细菌耐药性的发生与抗菌药物使用

量呈正相关，为避免导致细菌耐药性的产生，建议临床用药中应严格掌握适应症，正确合理地选择用药；拉氧头孢钠为氧头孢烯类抗菌药物，对 G^+ 菌和 G^- 菌及厌氧菌，尤其是脆弱拟杆菌的作用强，可用于产酶菌和三代头孢耐药菌的感染。使用金额前五位中比阿培南和亚胺培南西司他丁均为碳青霉烯类抗菌药物，该类药物高效广谱，对 G^+ 菌、 G^- 菌和厌氧菌具有较好抗菌疗效，且对ESBLs具有较高敏感性，是目前中重度感染治疗临床医师青睐的抗菌药物；氟康唑注射液和注射用头孢唑肟位列本季度用药频度第四位和第五位，氟康唑注射液为三唑类抗真菌药物，具有广谱抗真菌作用，可用于除光滑念珠菌和克柔念珠菌之外的其他念珠菌感染，对新型隐球菌也有较好疗效，而且价格低廉，是目前临床念珠菌感染的常用药物。头孢唑肟为第三代头孢菌素，常用于住院患者轻中度感染的治疗。

3.4 由表2可见，本季度门诊患者抗菌药物使用金额排序居于前五位的抗菌药物品种分别是注射用甲磺霉素甘氨酸酯、注射用拉氧头孢钠、注射用头孢曲松、伏立康唑片和头孢克肟胶囊，用药频度居于前五位的抗菌药物品种分别是多西环素片、头孢克肟胶囊、阿奇霉素口服制剂、甲磺酸左氧氟沙星片和阿莫西林口服制剂。甲磺霉素甘氨酸酯是新型酰胺类抗菌药物，适用于需氧菌、厌氧菌和非典型病原体如流感嗜血杆菌、大肠杆菌、沙门菌属所致的呼吸道、尿路和肠道感染等，用药集中在性防所门诊，常用于淋球菌性和非淋球菌性尿道炎的治疗；注射用拉氧头孢钠主要集中在我院急诊使用，其为半合成的氧头孢烯类抗菌药物，抗菌谱较广，主要适用于呼吸系统、消化系统、泌尿生殖系统、腹腔内感染、骨关节感染、皮肤和软组织感染等的治疗；注射用头孢曲松为第三代长效头孢菌素，每日给药一次即可，其对革兰阴性杆菌产生的广谱 β -内酰胺酶高度稳定，对肠杆菌属有强大抗菌活性，可用于敏感菌所致的呼吸道感染、腹

腔感染、皮肤软组织感染、骨关节感染、泌尿生殖系统感染包括淋病的治疗，本季度以性防所门诊使用居多；伏立康唑片为三唑类广谱抗真菌药物，可用于侵袭性曲霉菌病、氟康唑耐药的念珠菌感染以及新型隐球菌感染等治疗，由于该药价格较昂贵，所以是导致其排名靠前的主要原因；头孢克肟为第三代头孢菌素，药物吸收后组织穿透力强，体内分布广泛，可在各组织、体腔液和体液中达到有效抗菌浓度，主要用于呼吸系统、泌尿系统、胆道感染及中耳炎、鼻窦炎、猩红热等的治疗。从门诊患者抗菌药物用药频度排序可见，排在前五位均为口服制剂，其中以多西环素居首位，多西环素为半合成四环素类抗生素，具有强效长效特点，我院主要在普通门诊和性防所门诊使用，用于治疗敏感菌所致呼吸道、尿路和皮肤软组织感染等，由于该药单包装数量较大，也是导致其用药频度排名首位的因素；头孢克肟胶囊剂为第三代头孢菌素，抗菌谱广，主要用于门诊急诊成人和儿童抗感染治疗；阿奇霉素为新一代大环内酯类药物，其化学结构稳定，耐酸性良好，具有独特的药代动力学特性，在体内分布广，半衰期长，每日只需给药一次，组织渗透力强和血药浓度高等特点，常用于社区获得性呼吸道感染的治疗；甲磺酸左氧氟沙星片为氟喹诺酮类

药物，可用于消化道感染、呼吸道感染和泌尿生殖系统等感染的治疗；阿莫西林为青霉素类抗菌药物，除用于轻度感染外，还常用于幽门螺杆菌感染的联合治疗。

抗菌药物的合理使用是控制细菌耐药菌产生和扩大的一个重要因素，为了提高临床使用抗菌药物的合理水平，降低细菌耐药的发生率，卫生部相继出台《抗菌药物临床应用指导原则》和《卫生部38号文件》等相关法规文件外，还开展了抗菌药物临床应用专项整治活动，集中治理和规范抗菌药物临床应用。通过集中治理收到了很好的效果，各医疗机构抗菌药物使用情况都有了较大的改善，各项合理用药监测指标也逐渐符合要求，我院抗菌药物使用监测指标大多已达标，但个别指标还存在一定差距，如医院抗菌药物使用强度。它是住院患者抗菌药物使用情况的绝对指标，可以较好地反映出药物的使用频度，其数值与抗菌药物用药剂量、联合用药和平均住院日等相关，建议临床用药时应严格掌握适应症，避免无指征使用抗菌药物，减少不必要的联合用药，制定抗感染合理治疗疗程，以降低抗菌药物使用强度。同时应加大监管力度，促进临床持续规范应用抗菌药物，提高我院合理应用水平。

2017年第一季度门诊中成药点评汇总

药学部 宋超

为了规范和提高我院处方质量，促进合理用药，保障医疗安全，根据国家卫生部第53号令《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范（试行）》的相关法律、法规要求，我院药学部门诊药房每日对我院中成药处方逐一审核点评，对不合格处方进行干预并及时进行更正。现将2017年第一季度不合理处方点评问题汇总如下：

1 资料来源与方法

1.1 资料来源

2017年第一季度门诊中成药处方共计27051张，其中1月份8382张处方、2月份处方8396张，3月份处方10273张。

1.2 点评依据和方法

药学部中药房以药品说明书、《处方管理办法》、《临床用药须知》、2015年版《中华人民共和国药典》、《医院处方点评管理规范（试行）》等作为参考依据，对每日门诊中成药处方逐一审核点评，对不合格处方填写点评意见表格并记录。

1.3 点评内容

对其中的药物临床使用的适应症、药物选择、用法用量、重复用药、药物相互作用、配伍禁忌等进行审核。

2. 点评结果

2.1 各科室处方合格率

我院门诊 2017 年第一季度共有中成药处方为 27051 张，不合格处方共有 160 张，占 0.59%。其中肝病免疫科、介入二科、皮肤科、口腔与颅底外科、眼科、耳鼻喉科、性病防治所合格率为 100%，其他各科室处方不合格情况详见表 1：

2017 年 1-3 月各科室门诊中成药处方不合格情况

序号	科室	处方总数	不合格处方数	不合格率%
1	妇幼中心产科	713	3	0.42
2	妇幼中心妇科	614	3	0.49
3	耳鼻喉科	490	0	0
4	肝病免疫科	852	0	0
5	肝病内分泌	913	4	0.44
6	丙肝中毒肝病	2808	26	0.93
7	肝病重症	1311	9	0.69
8	肝病综合	471	1	0.21
9	感染一科二科门诊	478	2	0.42
10	消化二	1140	3	0.26
11	消化一	1182	6	0.51
12	普外	1029	9	0.88
13	介入二	277	0	0
14	口腔与颅底外科	257	0	0
15	便民门诊	3202	20	0.62
16	慢病离退专家	498	1	0.20
17	泌尿外科	73	3	4.11
18	日间中心门诊	2523	16	0.63
19	皮肤、激光科	699	0	0
20	人工肝	961	3	0.31
21	慢病随访门诊	792	8	1.01
22	中西医物理理疗	460	2	0.43
23	泌尿血透	220	5	2.27
24	眼科	24	0	0
25	脂肪肝门诊	1271	2	0.16
26	泌尿肝病肾科	703	3	0.43
27	介入一	253	4	1.58
28	中西医	1051	13	1.24
29	肝病肿瘤	1303	9	0.69
30	综合感染科	43	1	2.32
31	性病防治所	188	0	0
32	特需	295	4	1.36
	总计	27051	160	0.59

2.2 不合格处方情况分析

2.2.1 用法用量不适宜

问题最集中的是扶正化瘀胶囊，说明书用量：口服，一次3粒，一日3次，处方医师：一次4粒，一日3次。养血饮口服液说明书用量：口服，一次1支，一日2次，处方医生：一次2支，一日2次。百令胶囊用于慢性支气管炎一次6粒，用于慢性肾功能不全一次4粒，我院处方医生在用于有些慢性肾功能患者时给药剂量单次为6粒。

2.2.2. 无适应症用药

复方鲜竹沥液、肺力咳、急支糖浆均为止咳药，治疗痰多、咳嗽、支气管炎，处方医生均未在患者处方诊断中注明咳嗽，只注明感冒。

2.2.3. 重复用药

扶正化瘀胶囊与鳖甲软肝片适应症相同而重复应用，茵栀黄（颗粒、胶囊）与八宝丹胶囊适应症相同而重复用药。

2.2.4 药物之间相互作用

补益药与清热药同服降低疗效。感冒清热类（连花清瘟胶囊、板蓝根冲剂、退热清咽颗粒、感冒清热颗粒）与六味地黄丸（补益药）同用不适宜。

3. 结论

从2017年第一季度处方点评结果可以看出，我院门诊中成药处方不合理的比例为0.59%，比2016年第四季度0.70%有所下降。这说明我院门诊医生对于《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范（试行）》进行了学习。处方点评工作需要多方来配合，我院有关部门应采取相关措施，加强医生业务学习和管理。另外，作为药师也应充分发挥作用，加强业务知识的学习，提高自身业务水平，认真做好审核处方的“四查十对”工作，加大处方审核力度。发现不合理处方及时与开方医生沟通，必要时拒绝调配，对不合理用药进行有效干预。定期对不合理处方存在的问题进行汇总学习，避免相同问题重复出现，以利于尽快提高我院的合理用药水平。

2017年第一季度住院药房口服药医嘱点评汇总

药学部 刘伟

为促进住院患者合理用药，保障临床用药安全，根据卫生部第53号令《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范（试行）》的相关规定，我院药学部住院药房对住院患者口服药医嘱进行点评分析，旨在发现医嘱中不合理现象，及时纠正，保障患者用药安全、有效、经济。现将2017年1月至3月份住院药房口服医嘱干预结果进行分析汇总：

1. 点评方法：

药师通过对2017年第一季度24个病区住院患者口服药医嘱逐条审核，逐一记录医嘱中不合理的情况，进行干预，将干预结果进行汇总。

2. 点评结果：

2.1 口服药医嘱点评情况：从点评结果显示，我院2017年第一季度共开具224536条住院患者口服用药医嘱，其中不合理医嘱160条，医嘱不合格率为0.08%，干预成功144条，干预成功率为90%。具体情况详见表1：

表1 2017年第一季度住院药房口服药医嘱点评情况

	中成药医嘱条数	西药医嘱条数	总医嘱条数	不合理医嘱条数	医嘱合格率	干预成功条数	干预成功率
1月	12819	57395	70214	26	99.96%	23	88.46%
2月	12026	56191	68217	57	99.91%	54	94.73%
3月	14449	71656	86105	77	99.91%	67	87.01%

合计	39294	185242	224536	160	99.92%	144	90.00%
----	-------	--------	--------	-----	--------	-----	--------

2.2 不合理医嘱类型分析:

不合理医嘱类型包括用法用量不适宜 69 条, 占有不合理医嘱的 43.13%, 医嘱开具不规范 1 条, 占有不合理医嘱的 0.62%, 重复用药医嘱共 90 条, 占有不合理医嘱的 56.25%。

3. 分析:

我院第一季度住院病人口服医嘱合格率为 99.92%。其中不合理医嘱出现的问题, 主要集中在 3 个方面, 重复用药、用法用量不适宜以及医嘱开具不规范, 现将本季度医嘱审核中发现的问题较多的情况进行举例分析。

3.1 重复用药

3.2 用法用量不适宜: 具体见表 2

表 2 用法用量不适宜问题详表

名称	用量/次	频次
托拉塞米	1 片	BID
氨酚羟考酮片	4 片	QD
盐酸哌唑嗪片	2 片	QID
左氧氟沙星片	2 片	BID
苯磺酸氨氯地平	1 片	BID
酚麻美敏片	4 片	QD
吡嗪酰胺片	2 片	TID
利福昔明	4 片	QD
恩替卡韦分散片	3 片	QD
替比夫定片	5 片	QD

医嘱审核中发现有些降压药服用频次不适宜, 如苯磺酸氨氯地平片给予 5mg, bid, 苯磺酸氨氯地平体外研究表明, 在高血压患者中, 终末消除半衰期约为 35-50h, 因此推荐患者每日服用一次, 建议医生调整苯磺酸氨氯地平片用法用量为 10mg, 每日一次。

利福昔明用于对其敏感的病原菌引起的肠道感染, 包括急性和慢性肠道感染、腹泻综合症、夏季腹泻、旅游性腹泻和小肠结肠炎等。审核医嘱发现其存在用法用量不合理的现象, 医嘱给予口服 0.4g/次, 每日一次。说明书推荐用法用量: 12 岁以上儿童及成人, 口服 0.2g/次, 每日 3-4 次; 6-12 岁儿童, 口服 0.1g-0.2g/

此次医嘱审核中共发现 90 条重复用药的医嘱, 占问题医嘱中的相当大的比例。重复用药的情况主要分两种: 一是重复医嘱, 主要原因来自于我院的 HIS 系统本身, 有些医嘱已经修改, 但限于我院 HIS 系统当天只能修改第二天以后的长期医嘱, 所以对于当天修改前医嘱, 出现了修改前和修改后同时上传的情况, 如双环醇片, 25mg, TID 和 50mg, TID 两条医嘱共存, 这类问题与医生沟通后, 问题都得到了解决; 二是同类药物重复使用, 如硝苯地平控释片和苯磺酸氨氯地平片联合使用, 两者均为钙离子拮抗剂, 为减少不良反应的发生, 建议医生停用其中一种, 加用其他作用机制的降压药物。

次, 每日 4 次, 建议医生参考说明书推荐的用法用量, 达到更好的治疗效果, 减少不良反应的发生, 促进合理用药。

4、结论:

以上结果看出, 我院住院病人口服医嘱 2017 年第一季度合格率为 99.92%, 基本情况良好。这说明医嘱审核工作取得一定成效。对于不合理医嘱, 本月干预不成功情况多为院外医嘱, 医生未采纳药师的建议。其他大部分医生采纳药师建议或给予提供相关的循证资料。医嘱审核不仅体现了药师的价值, 并且进一步加强了药师与临床医生的沟通, 了解了临床需求, 保障了患者的用药安全。希望在各方的共同努力下, 提高医嘱质量, 促进合理用药。

我院 2017 年第一季度门诊处方点评分析

药学部 马燕

门诊处方是承载患者用药信息的重要医疗文书，关系到患者的用药安全和治疗效果。处方点评是处方调配后的药物应用评价，是指根据相关的法规、技术规范或者事先制定的规定和标准，对处方书写的规范性及药物临床使用的适宜性（药物选择、给药途径、用法用量、药物相互作用、配伍禁忌等）进行评价，发现实际存在或者潜在的用药问题，制定并实施干预和改进措施，促进临床药物合理应用的过程，它是提高临床合理用药的重要手段。现对我院 2017 年第一季度门诊处方点评结果进行回顾性分析，为临床合理用药提供参考。

1. 资料和方法

2017 年第一季度我院门诊处方共

92028 张，在窗口对每张处方进行实时点评。药师依据药品说明书、《处方管理办法》、《临床用药须知》、《中华人民共和国药典》、《医院处方点评管理规范（试行）》、第 17 版《新编药理学》及国内外公开出版的医药学专业书籍等，在发药窗口对每张处方进行实时点评，把不合格处方用 excel 表记录相关数据并进行统计分析。

2. 结果

2017 年第一季度，我院共开具处方 92028 张，返回医生处修改的处方 2094 张，经医生修改后仍然不合理处方 594 张，处方合格率 99.35%。具体情况见表 1。我院 2017 年第一季度不合理处方分布情况见表 2、表 3。

表 1 2017 年第一季度门诊处方点评结果

月份	处方总张数	合格处方数	合格率 (%)	不合格处方数	不合格率 (%)
1 月	28685	28480	99.29	205	0.71
2 月	27955	27779	99.37	176	0.63
3 月	35388	35175	99.40	213	0.60
合计	92028	91434	99.35	594	0.65

表 2 不合理处方种类分析

不合理处方种类	例次	占不合理处方比例 (%)	占总处方比例 (%)
不规范处方	65	10.83	0.07
用药不适宜处方	518	86.33	0.56
超常处方	17	2.83	0.02
合计	600	100	0.65

注：因存在一张处方两处错误的情况，故不合格处方类型的例次总和大于不合格处方数。

表 3 不合理处方分布及构成比

分类	不合理处方类型	处方张数	百分比 (%)
不规范处方	处方前记、正文、后记内容缺项，书写不规范或字迹难以辨认	27	4.50
	药师未对处方适宜性进行审核	10	1.67
	用法用量使用“遵医嘱”“自用”等含糊不清字句	10	1.67
	开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全	16	2.67
	无特殊情况门诊处方超过 7 天用量	1	0.17
	药品超剂量使用未注明原因和再次签名	1	0.17
不适宜处方	适应症不适宜	185	30.83
	药品剂型或给药途径不适宜	4	0.67

超常处方	用法用量不适宜	312	52.00
	重复用药	3	0.50
	有配伍禁忌或不良相互作用	14	2.33
	无适应症用药	11	1.83
	无正当理由超说明书用药	6	1.00
总计		600	100

3. 讨论

2017年第一季度, 我院的处方合格率为99.35%, 与2016年第四季度的处方合格率99.54%相比基本持平。不合格处方以用药不适宜处方最多, 占不合格处方的86.33%, 用药不适宜处方中又以适应症不适宜和用法用量不适宜最多, 分别占不合格处方的30.83%和52.00%。

3.1 不规范处方 2017年第一季度我院门诊不规范处方占不合格处方的10.83%, 主要表现在以下几个方面: (1) 医生忘记签名。(2) 用法用量使用“遵医嘱”“自用”等含糊不清字句。部分医生在给患者开具胰岛素的处方中写“遵医嘱”或写“PRN”, 使得患者不明确胰岛素的具体用法, 不利于控制血糖, 严重时有可能危及患者的生命。(3) 药师未对处方适宜性进行审核, 如处方中未标注青霉素皮试的结果, 药师就把苄星青霉素、阿莫西林等需要做皮试的药品发给患者。(4) 处方中未写临床诊断或临床诊断书写不全。如医生给患者开具的处方中, 诊断写“体检”而没有具体的临床诊断。(5) 药品超剂量使用未注明原因和再次签名。如伐昔洛韦分散片, 医生要求患者单次剂量服用两片(0.6g)时未双签字。(6) 无特殊情况下门诊处方超过7天用量, 如氨酚羟考酮, 医生有时给患者开具的处方超过7天用量。

3.2 用药不适宜处方 2017年第一季度, 我院用药不适宜处方占不合格处方的86.33%, 占比最大。主要表现在以下几个方面: (1) 适应症不适宜。如孟鲁司特钠片的适应症为哮喘的预防和长期治疗, 而医生的处方中诊断为“咳嗽”是不合理的。(2) 药品剂型或给药途径不适宜。如

聚乙二醇干扰素 α -2a注射液(派罗欣)为长效的干扰素, 用法应为一周一次, 皮下注射, 不应为肌肉注射。(3) 用法用量不适宜。如患者诊断为鼻窦炎, 开具阿奇霉素分散片, 用法为3次/d, 0.25g/次, 这种用法是错误的, 阿奇霉素的正确用法应该为3日疗程或者5日疗程, 1日只需要服用1次。(4) 重复用药。如患者诊断为高血压, 医生同时开具了苯磺酸氨氯地平片和硝苯地平控释片, 两者的作用机制类似, 属于重复用药。(5) 有配伍禁忌或不良相互作用, 如患者诊断中有胃溃疡, 开具的药品中有阿司匹林肠溶片, 阿司匹林肠溶片的说明书中明确规定, 此药禁用于急性胃肠道溃疡。

3.3 超常处方 主要表现为: (1) 无适应症用药。如患者诊断为感冒开具头孢呋辛酯片, 感冒通常是由病毒引起的, 通常情况下无需使用抗生素。(2) 无正当理由超说明书用药。如某患者诊断为结膜炎、巨细胞病毒感染, 需要散瞳, 医生开具了注射用更昔洛韦(50mg), 用法为“冲洗”, 而说明书中的用法为静脉滴注, 此情况均属于超说明书用药。

通过本次调查发现, 我院的处方还存在很多不合理的地方, 很多方面还需要不断加以改进: (1) 改进处方点评的模式。我院应加强审方中心的建设, 做到在医生开药时就对不合理的处方进行拦截, 保证交到病人手中的处方是正确的。(2) 加强处方的管理工作, 完善处方点评制度。

(3) 医生和药师都应加强业务学习, 提高业务水平, 医院也应对医生和药师进行定期培训, 以保证患者使用到安全、合理、经济、有效的药品。

药物与临床

《2016 年意大利肝病学会和意大利输血医学及免疫血液学会立场声明：肝硬化患者白蛋白的合理使用》摘译

王然 祁兴顺 郭晓钟

早在二战期间，人血白蛋白（human albumin, HA）即用于液体复苏。此后，随着临床医师逐渐认可其疗效，HA 已用于多种疾病的治疗。一些 HA 的应用指征已得到研究证据支持，而其他情况下 HA 不被推荐或其疗效仍存有争议。

临床常使用 HA 防治肝病严重并发症。随机对照试验和荟萃分析结果证实，HA 对预防大量抽放腹水诱发的循环功能障碍（post-paracentesis circulatory dysfunction, PPCD）、自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis, SBP）诱发的肾衰竭，联合血管收缩剂治疗肝肾综合征（hepatorenal syndrome, HRS）有较好疗效。上述应用指征已得到广泛认同。但因 HA 花费较高，其使用受到限制。即便是在专科医院，上述应用指征也常被忽略。另一方面，临床医师常不明确晚期肝硬化患者使用 HA 的指征，这也限制了 HA 的合理使用。

为合理使用 HA、避免滥用，意大利肝病学会（Italian Association for the Study Of the Liver, AISF）和意大利输血医学及免疫血液学会（Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology, SIMTI）组织专家，总结回顾相关文献，提出 HA 临床应用推荐；并由另一组专家审阅初稿，最终达成共识。

使用 GRADE 系统描述证据等级和推荐程度（表 1）。若无明确证据支持，将基于编委会及专家的共识意见作出推荐。

1 HA 分子 HA 在正常人体中含量为 3.5 ~ 5g/dl，占血浆蛋白质的 50%。HA 是一种小分子蛋白，分子量为 66.5kDa，由 585 个氨基酸组成。HA 分子中有 35 个半胱氨酸残基（Cys），其中 34 个 Cys 组成了 17 对二硫键，可稳定分子空间构

表 1 证据等级和推荐程度（根据 GRADE 系统）

证据质量	
A 高质量	进一步研究也很难改变对证据等级的评价 • 多项高质量研究，有稳定的结果 • 特殊病例：有大型，高质量，多中心研究
B 中等质量	进一步研究可能对证据等级有重大影响，有可能改变等级评价 • 有一项高质量研究 • 多项有局限性的研究
C 低质量	进一步研究很大可能对证据等级有重大影响，很可能改变等级评价 • 有一项或多项有严重局限性的研究
D 极低质量	对证据等级的评价非常不确定 专家意见 • 无直接研究证据支持 • 有一项或多项有非常严重局限性的研究
推荐程度	
1 级强烈推荐	影响推荐强度的因素包括对证据质量，推测患者的预后及成本
2 级一般推荐	有较多的变化和不确定性，适于一个较低等级的推荐
	低确定性的推荐：需要较高的成本或资源消耗

象；通过 17 对二硫键形成了 9 个环，相邻的 3 个环分别构成了类似的 3 个结构域（I、II、III），每个结构域都分为 2 个独立的子域（A 和 B）。34 号位点的 Cys 未形成二硫键，处于游离状态，为 HA 的主要功能位点。

HA 由肝脏合成并释放到循环系统中（每天约合成 10 ~ 15g），其合成受多种激素调节，如胰岛素、皮质醇激素和生长激素，炎症介质可抑制其合成。30% ~ 40% 的 HA 在生成后进入血液循环系统。循环系统中，HA 的半衰期约为 16 ~ 18h，而健康年轻人总 HA 半衰期约 12 ~ 19d。

HA 主要由肌肉组织、肝脏和肾脏分解，其他组织器官也参与 HA 分解过程。

HA 构成了 70%~80% 的血浆胶体渗透压，是调节体液分布的主要因素。HA 构成血浆胶体渗透压的功能，2/3 是因 HA 具有大分子量和高血浆浓度，1/3 是因 HA 具有 Gibbs—Donnan 效应，即 HA 为带负电荷分子，可吸引带正电荷分子（如钠离子和水）进入血液系统中。

HA 还有与体液分布无关的其他生理特性。一些与胶体渗透压无关的生理特性尤为重要，如清除、中和活性氧和活性氮；装载和运输多种内源性疏水分子（如胆固醇、脂肪酸、胆红素和甲状腺素）与外源性疏水分子（如多种抗生素）；维持微循环功能完整性（如稳定内皮细胞和抗血小板聚集）；调节免疫和炎症反应（如结合内毒素、前列腺素和促炎性细胞因子）。

2 肝硬化使用 HA 的理论依据

低白蛋白血症是肝硬化典型表现之一，可作为独立预后因素。低白蛋白血症的主要原因为肝细胞合成功能下降。此外，还包括肾脏水钠潴留导致总血浆容量增加，进而使细胞外液中白蛋白含量稀释；蛋白质分子被破坏，进而加速分解代谢；毛细血管白蛋白渗出量增加。

除 HA 数量改变之外，肝硬化晚期的促炎症和促氧化状态也可导致 HA 结构和功能改变。大量的转录调节后改变与疾病严重程度呈平行关系。HA 整合钴元素的能力、装载和运输的能力也受到损害。

晚期肝硬化有 2 个主要特征性表现：循环功能障碍和慢性炎症。这些改变相互关联，共同导致肝硬化终末阶段多器官功能障碍和衰竭。循环功能障碍包括心血管系统和心脏改变。主要的血流动力学变化是有效循环血容量减少，这主要是由于内脏血管在多种血管活性物质作用下舒张，外周血管阻力降低。机体为代偿上述过程，激活神经—体液调节系统，促进血管收缩及肾脏对水和钠的重吸收，并激活肾素—醛固酮轴、交感神经系统和抗利尿激

素。在这些因素作用下，失代偿期肝硬化患者将出现有效循环血容量减少和心血管系统高反应性，心输出量可正常或增高。然而，当肝硬化进一步发展时，会出现心输出量下降，有效循环血容量不足，提示出现心功能不全。在疾病终末阶段，循环血容量严重不足直接诱发肾灌注和其他组织器官灌注不足，导致多器官缺血性损害和多脏器衰竭发生。在这种病理生理情况下，治疗的首要目标是维持有效循环血容量。

失代偿期肝硬化患者，肠道内菌群数量和种类发生改变，损伤肠黏膜屏障，增加肠黏膜通透性，降低肠道免疫功能，并由此移位至循环系统，导致患者存在全身慢性轻度炎症。在炎症进展过程中，细菌毒性物质被释放，导致内脏血管舒张，心肌收缩力减低，加剧循环功能障碍，形成恶性循环；也可直接通过微血管凝聚和细胞损害直接造成器官功能障碍。

HA 具有胶体和非胶体的性质，其可对恶性循环中的不同阶段（如循环衰竭、炎症反应、氧化应激）均产生有益的影响。

3 HA 在肝硬化患者中的临床应用

目前，国际指南支持 HA 用于以有效循环血容量严重不足为主要特点的肝硬化并发症：（1）预防 PPCD；（2）预防 SBP 后肾衰竭；（3）联合血管收缩剂诊治 HRS。由此可推测，低白蛋白血症并非输注 HA 的必要条件。除这些广为接受的有科学证据支持的应用指征外，HA 还可用于肝硬化其他并发症。意大利药品管理局支持长期使用 HA 治疗对利尿剂无应答的腹水，但相关论文尚未发表。尚无相关证据支持 HA 治疗低钠血症。其他的治疗指征仍处于研究阶段，如治疗肝硬化患者非 SBP 的细菌感染、肝性脑病和感染性休克。

AISF-SIMTI 对肝硬化患者使用 HA 的推荐意见：

（1）在晚期肝硬化患者中，低白蛋白血症并非 HA 的唯一应用指征（B1）。

(2) 与其他临床情况相似, 晚期肝硬化患者中, 低白蛋白血症本身并非是输注 HA 的指征 (B1)。

4 有证据支持的临床指征

4.1 预防腹腔穿刺术后循环功能障碍

4.1.1 临床和病理生理学背景 目前, 腹腔穿刺术是治疗大量腹水和顽固性腹水的首选方案。腹腔穿刺抽放大量腹水而未扩容是诱发 PPCD 的主要原因。PPCD 的诊断是在腹腔穿刺术后 4~6d 血清肾素活性显著升高 (>50%)。PPCD 与腹水复发、稀释性低钠血症、肾损伤、再入院和预后欠佳有关。

抽放大量腹水后, 腹腔内压力减低, 静脉回心血量增加, 右心房压力减低, 心输出量和每搏输出量增加。然而, 外周血管阻力过度降低, 进一步导致有效循环血容量和动脉血压降低。在腹腔穿刺术后的数天内, 肾素血管紧张素-醛固酮轴和交感神经系统激活。在某些患者中, 这一状态会持续数月。

4.1.2 HA 预防 PPCD 扩容是预防 PPCD 的最佳疗法。19 世纪 80 年代即有研究证实, 腹腔穿刺术后输注 HA 可以改善循环功能, 预防 PPCD 发生。

19 世纪 90 年代早期, 多项研究对比其他低成本替代品 (如晶体液和人造胶体扩容剂) 与 HA 在预防 PPCD 方面的疗效。研究结果显示, 当抽放腹水>5L 时, HA 预防 PPCD 优于其他扩容剂 (每放腹水 1L 使用 6~8g HA); 一些研究提出相反观点, 但样本量均较小。相反, 当抽放腹水量<5L 时, PPCD 的发生率低。每放 1L 腹水输注 8g 右旋糖酐-70、150ml 聚明胶肽或 150ml 盐溶液与输注 HA 的疗效相似。然而, 由于聚明胶肽有传播朊病毒的风险, 在许多国家已停用; 而右旋糖酐和羟乙基淀粉有潜在诱发肾衰竭的风险。液体过量的患者应避免大量输注盐溶液, 如腹水或胸水患者。

近期, 多项随机对照试验对比血管收缩剂 (包括抗利尿激素、特利加压素、米多君) 与 HA 在腹腔穿刺术后应用的疗效

研究结果并不一致, 可能与样本量较小有关。腹腔穿刺术后应用抗利尿激素是否优于 HA 仍无定论。

尽管 HA 预防 PPCD 疗效较好, 但 HA 组与对照组相比, 患者生存率差异无统计学意义。然而, 一项荟萃分析显示, 抽放大量腹水后输注 HA 与其他治疗方法相比, 不仅减少了 PPCD 和低钠血症的发生, 也可降低患者病死率, 疗效显著。具体结果如下: HA 组 PPCD 发生率降低 66%、低钠血症发生率降低 42%、病死率降低 36%。在所有纳入的研究中, 平均抽放腹水量均>5L。多数研究中, 每抽放 1L 腹水使用 8g HA, 仅少数研究使用 5g 或 6g HA。

仅一项随机对照试验比较标准治疗方案 (每放 1L 腹水输 8g HA) 与减量方案 (每放 1L 腹水输 4g HA) 的疗效。两组 PPCD、低钠血症和肾衰竭发生率均降低, 但无显著性差异。因样本量较小, 其结论受到限制。若此研究结果得到进一步证实, 可减少腹腔穿刺术后的花费。

近期, 一项健康经济学分析结果显示, 使用 HA 较对照疗法性价比更高。但是低成本扩容剂在使用的最初 30d 可以降低肝脏相关并发症。

AISF-SIMTI 对 HA 预防 PPCD 的推荐意见:

(1) 抽放腹水>5L 的腹腔穿刺术后使用 HA 可减少 PPCD 的发生率, 改善预后, 具体应用方案为: 每抽放 1L 腹水使用 8g HA (A1)。

(2) 抽放腹水>5L 时, 不推荐替代的扩容剂预防 PPCD (A1), 也不推荐 HA 联合其他扩容剂 (D1)。

(3) 抽放腹水<5L 时, 为避免晶体或人造胶体扩容剂造成不良反应 (如容量负荷过重、肾衰竭、凝血障碍), 可使用 HA (B1)。

(4) 血管收缩剂替代 HA 或减少 HA 剂量仅限于临床研究 (C1)。

(5) 尚无研究对比 HA 的不同输注方式对疗效的影响。缓慢静脉输注 HA 可避免肝

硬化心肌病导致的心脏负荷过重。应在腹腔穿刺术即将结束或刚刚结束时，根据抽放腹水量输注 HA，此时输注有助于心输出量恢复至正常（D2）。

4.2 预防 SBP 后肾衰竭

4.2.1 临床和病理生理学背景 SBP 是一种致命的腹水细菌感染，多发于晚期肝硬化患者，需及时诊治。SBP 诊断标准为：排除腹腔内感染源和恶性肿瘤；腹水培养结果提示中性分叶核粒细胞计数 >250 个/ mm^3 。SBP 患者出现肾损伤是其在院期间死亡的危险因素。发生肾损伤的患者病死率为 42%，而未发生肾损伤的患者病死率仅为 7%。

SBP 后肾衰竭发生率高的主要原因是急性循环功能障碍。然而，外周循环阻力基本保持不变，可能与血管收缩系统的显著代偿作用相关，并导致心脏变时功能不全和心肌收缩力下降。最终会降低有效循环血容量和动脉压力，造成肾损伤以及组织器官的低灌注。

4.4.2.2 HA 预防 SBP 后肾衰竭 使用 HA 而非羟乙基淀粉，可改善患者循环功能。使用 HA 后，各项循环血容量指标有所好转，而其他血流动力学指标也见好转。事实上，输注 HA 后，全身血管阻力显著提升，此后血管假性血友病相关抗原、凝血因子 VIII 和一氧化氮代谢物水平显著降低，提示血管内皮细胞激活受到抑制。羟乙基淀粉无上述作用。心搏指数的改善，证明 HA 可直接改善心功能。实验小鼠输注 HA 后也可观察到上述作用，肝硬化腹水的小鼠注射 HA 后可改善其左心功能。

最早的一项临床对照试验显示，肝硬化合并 SBP 患者使用 HA 联合抗生素治疗可显著减少肾衰竭发生率、在院期间病死率和 3 个月病死率；共 126 例患者纳入研究，随机分配给予 HA 联合头孢噻肟或仅使用头孢噻肟。HA 用法为：诊断首日给予 HA 1.5g/kg（按体质量计算）；第 3 天给予 HA 1g/kg（按体质量计算）联合头孢噻肟。虽然在两组中感染的治愈率是相似的，但仅用头孢噻肟组中 33% 的患者发生

肾损伤，而 HA 联合头孢噻肟组中 10% 的患者发生肾损伤。独立预测肾损伤发生的基线因素包括血清胆红素、肌酐和仅使用头孢噻肟治疗。仅用头孢噻肟的患者院内病死率为 29%、3 个月病死率为 41%。使用 HA 治疗后，院内病死率为 10%，3 个月病死率为 22%。

析因分析显示，血清胆红素 $\geq 4 \text{ mg/dl}$ 或血清肌酐 $\geq 1 \text{ mg/dl}$ 的患者较血清胆红素 $< 4 \text{ mg/dl}$ ，且血清肌酐 $< 1 \text{ mg/dl}$ 的患者肾损伤发生率更高。

是否在所有 SBP 患者中使用 HA，结论仍不明确。一项初步的小样本量研究纳入肾损伤风险较低的 SBP 患者（定义为胆红素 $< 4 \text{ mg/dl}$ 且肌酐 $< 1 \text{ mg/dl}$ ），在仅使用抗生素治疗的患者中，无患者发生肾损伤或死亡。近期，一项回顾性研究发现，SBP 低风险患者比高风险患者的肾衰竭发生率、在院期间病死率和 3 个月病死率更低（分别为 4.7%、3.1% 和 7% vs 25.6%、38.2% 和 47%）。而在 SBP 高风险患者组，使用 HA 治疗比仅使用抗生素治疗患者院内病死率更低（28.8% % vs 46.8%）、3 个月生存率更高（62% vs 45%）。综上，HA 可改善 SBP 高风险患者生存，但对 SBP 低风险患者使用 HA 疗效尚不明确。此结论仍需前瞻性随机对照研究证实。一项初步研究对比 HA 减量的治疗方案 [在诊断首日给予 HA 1.0g（按体质量计算）；第 3 天给予 HA 0.5g（按体质量计算）] 与标准治疗方案预防肾衰竭的疗效，其结果差异无统计学意义。该研究目标人群为肝硬化伴 SBP 患者，其中 77% 患者为 SBP 高风险患者。两组间院内病死率（27% vs 21%）和 3 个月病死率（36% vs 37%）差异无统计学意义。其研究结果有待进一步证实。

近期，一项荟萃分析证实，输注 HA 有助于预防肾损伤，降低 SBP 患者病死率。但仍缺乏证据证实低风险患者未接受 HA 治疗的预后情况以及低风险患者接受 HA 的应答性。AISF-SIMTI 对 HA 预防 SBP 后肾衰竭的推荐意见：

(1) HA 可降低肝硬化伴 SBP 患者肾衰竭的发生率,改善预后,推荐使用 HA 联合抗生素治疗[诊断首日剂量为 1.5g/kg (按体质量计算);第3天为 1g/kg (按体质量计算)](A1)。

(2) 若患者血清胆红素<4mg/dl 且血清肌酐<1mg/dl,则发生 SBP 风险低。此类患者使用 HA 是否能获益仍不明确,应依据个体情况使用 HA (B1)。

(3) 不推荐晶体或人造胶体扩容剂替代 HA 或联合 HA 使用(C1)。

(4) HA 减量方案仅限于临床试验(C1)。

4.3 HRS 的诊治

4.3.1 临床和病理生理学背景 HRS 的定义为:晚期肝硬化患者发生肾衰竭,同时需排除其他疾病或病因引起的肾衰竭。

I 型 HRS 是指快速进展的急性肾衰竭,其发生与某些短暂性因素(如细菌感染)相关。HRS 预后较差,未经治疗的 HRS 中位生存期约为 2 周。II 型 HRS 多发于顽固性腹水的患者,表现为缓慢进展的肾衰竭,常伴有水钠潴留。II 型 HRS 患者可自发进展为 I 型 HRS,或在一些因素(如 SBP)参与下进展为 I 型 HRS。

4.3.2 HA 诊断 HRS 诊断 HRS 为排除性诊断。诊断 HRS 需排除器质性病变,且对扩容治疗缺乏应答,即可鉴别 HRS 与其他类型的肾衰竭。尚无研究证实诊断性扩容剂应使用 HA 还是盐溶液。国际腹水俱乐部的专家支持 HA 的扩容效果优于盐溶液。此观点在探讨 HA 用于预防 PPCD 优于盐溶液或人工合成胶体的研究中已有论证。

4.3.3 HA 治疗 HRS 当前 HRS 治疗方案多是基于治疗 I 型 HRS 的研究结果所提出。因此,以下推荐若无特殊说明,仅适用于 I 型 HRS。HRS 应尽早诊治,以预防肾衰竭发生。目前治疗 HRS 最有效的方法为 HA 联合血管收缩剂。特利加压素为血管加压素类似物,作用于内脏血管 V1 受体,是目前被研究最多的血管收缩剂。特利加压素通过收缩扩张的内脏血管,改善

受损的循环功能、增加平均动脉压和肾脏灌注。在多数研究中,特利加压素与 HA 联合使用可进一步改善有效循环血容量。但需注意,单用特利加压素的有效性较低。

多项随机和非随机临床对照试验显示,特利加压素联合 HA 可改善肾功能,40%~50%的 I 型 HRS 患者的肾功能可达到完全逆转。虽然应答者较无应答者生存率更高,但特利加压素联合 HA 组与仅用 HA 或安慰剂组间总体生存率差异无统计学意义。尽管如此,近期一项荟萃分析显示,联合使用特利加压素和 HA 可改善患者短期生存。HA 首日剂量为 1g/kg (按体质量计算),后续 20~40 g/d,剂量可根据中心静脉压或容量负荷调整,直至停止使用特利加压素。

多项研究也评估了其他血管收缩剂治疗 I 型 HRS 的疗效。去甲肾上腺素与特利加压素疗效相似;米多君联合奥曲肽治疗较特利加压素疗效差。在这两种治疗方式中,HA 的剂量与联合特利加压素时 HA 的剂量相同。

尚缺乏使用血管收缩剂联合 HA 治疗 II 型 HRS 的相关研究。虽二者联合使用可以改善肾功能,但治疗后 HRS 复发率较高。

AISF-SIMTI 对 HA 诊治 HRS 的推荐意见:

(1) HA 可用于扩容以鉴别诊断 HRS,剂量为: 1g/kg (按体质量计算)(D1)。

(2) HA 联合特利加压素用于治疗 I 型 HRS,剂量为: 诊断首日 1g/kg (按体质量计算),后续 20~40g/d,直至停止使用特利加压素(A1)。若条件允许,HA 使用剂量应根据中心静脉压调整。若出现肺水肿或容量负荷过重的表现时,则应减量或停用 HA (A1)。

(3) HA 联合其他血管收缩剂治疗 I 型 HRS 时,其剂量与联合特利加压素时相同(A1)。

(4) 若 II 型 HRS 患者使用血管收缩剂治疗,应联合 HA,剂量与治疗 I 型 HRS 相

同(B1)。

5 无证据支持的应用指征

5.1 肝硬化腹水的长期治疗

5.1.1 临床和病理生理学背景 腹水是肝硬化最常见的并发症，50%的患者在诊断肝硬化的10年内会出现腹水，腹水出现提示患者预后差。无并发症腹水的治疗主要为利尿剂和限制钠盐摄入。每年近10%的患者会发展成顽固性腹水。根据国际腹水俱乐部的定义，顽固性腹水是指对药物治疗缺乏应答，或因并发症限制利尿剂而无法达到有效药物剂量。顽固性腹水与肝硬化的一些严重并发症相关（如HRS、低钠血症、SBP、脐疝破裂和绞窄），故顽固性腹水患者的总体生存率低，2年总体生存率近30%。

动脉血管床舒张导致有效循环血容量不足，诱发水钠潴留和腹水形成。同时，有效循环血容量不足通过代偿性激活神经-体液调节系统和减少肾脏灌注，促使血管收缩和肾脏水钠潴留。故维持中心血容量是治疗腹水的一个方向。

5.1.2 长期使用HA治疗腹水 意大利国民健康中心允许使用HA治疗腹水，但院外使用HA的报销范围仅限于利尿剂治疗无应答的腹水患者。但长期使用HA治疗腹水，缺乏明确的证据支持，其临床有效性仍存争议。

近一个半世纪以来，仅有两项来自意大利的随机对照试验探讨了长期使用HA治疗腹水的效果。第一项研究发表于1999年，该研究将肝硬化腹水患者随机分配至仅用利尿剂组与利尿剂联合HA组。HA剂量为12.5g/d（中位住院时间为20d），出院后HA 25g/周（中位随访时间>20个月）。利尿剂联合HA较仅用利尿剂对治疗肝硬化腹水更有效，并减少住院时间。值得注意的是，仅使用小剂量利尿剂时，

HA的疗效是显著的；而当使用醛固酮受体拮抗剂或大量利尿剂时，HA效果并不显著。尚未观察到出院后使用HA对生存率的影响。因上述研究目标人群为非在院患者，难以将上述治疗方案应用于临床。

在第二项研究中，共100例患者随机分配接受仅用利尿剂治疗或利尿剂联合HA的长期治疗（第1年使用25g/周，后续25g/2周）（中位随访时间>84个月）。在接受利尿剂联合HA组中，中度和重度腹水的再发率显著降低，但因样本量相对较小，无法得出肯定的结论。

迄今尚无其他临床对照试验探讨长期使用HA治疗肝硬化腹水的疗效。由于缺乏有效的随机对照试验以及长期使用HA成本高，因此国际指南未推荐长期使用HA输注治疗腹水。

目前在意大利进行一项开放、多中心、随机、非营利的临床研究，旨在探讨长期使用HA的有效性。此研究已得到意大利药品管理局的资助。该研究预计纳入420例肝硬化伴无明显症状的腹水患者，HA治疗剂量为：最初2周，使用HA2次/周，40g/次；随后1次/周、40g/次，最长使用18个月（使用方案不因血清白蛋白水平调整）。目前已纳入386例患者，早期结果显示，使用利尿剂联合HA治疗，显著降低腹腔穿刺术的次数，也降低顽固性腹水、SBP、肾损伤、肝性脑病的发生率。越来越多的研究结果已证实了HA治疗失代偿期肝硬化腹水的有效性，但仍需此项研究的最终结果证实长期使用HA治疗肝硬化腹水的有效性。

AISF-SIMTI对长期使用HA治疗腹水的推荐意见：

(1)HA联合利尿剂长期治疗腹水有效(C1)。疗效、使用剂量、使用时间有待大样本随机对照试验进一步探讨。

5.2 治疗低钠血症

5.2.1 临床和病理生理学背景

低钠血症是肝硬化常见的临床表现，以血清钠<135mmol/L为特征，常伴腹水和外周水肿。低钠血症与排泄水的功能受损和抗利尿激素（antidiuretic hormone, ADH）分泌过多相关。有效循环血容量不足，刺激水钠重吸收，不成比例的水重吸收导致血清钠浓度相对减低，形成低钠血症。

血清钠浓度是预测肝硬化患者预后的一个指标。严重的低钠血症（指血钠浓度 $<125\text{mmol/L}$ ）可诱发神经系统并发症如肝性脑病。严重的低钠血症也会降低肝移植术后生存率。

5.2.2 HA 治疗低钠血症 通常在血清钠水平 $<130\text{mmol/L}$ 时即应启动对低钠血症的治疗，包括限制液体摄入、减少使用利尿剂、注射高渗盐水。但注射高渗盐水治疗低钠血症仍存争议。

HA 的非胶体特性可抑制 ADH 分泌过多，从而改善有效循环血容量。因此，许多肝病学家认为 HA 可治疗低钠血症。但尚无文献证明此观点。除少量散在病例报道以外，仅一项小样本随机对照试验证实 HA 可改善血清钠浓度。

AISF-SIMTI 对 HA 治疗低钠血症的推荐意见：

（1）依据病理生理学机理，HA 可用于治疗对常规疗法无应答的低钠血症，尤其是有低钠血症相关临床表现和等待肝移植的患者（D1）。

6 待证实的使用指征

6.1 预防非 SBP 的细菌感染后肾衰竭

6.1.1 临床和病理生理学背景 除 SBP 以外，其他细菌感染后也可发生肾衰竭。一项研究纳入 106 例肝硬化合并非 SBP 脓毒血症的患者，其中 27% 的患者出现肾损伤；然而，在无细菌感染患者中，仅 8% 的患者出现肾损伤。细菌培养阴性的脓毒血症和自发性菌血症是诱发肾衰竭最主要的两种细菌感染，其次是蜂窝组织炎、肺炎和尿路感染。但与 SBP 感染不同的是，非 SBP 细菌感染的患者发生可逆性肾损伤更为常见（76%），其与脓毒血症患者发生可逆性肾损伤比例相似（62%）。

与 SBP 感染类似，非 SBP 细菌感染也可严重损伤肾功能，影响预后。发生肾损伤患者的院内病死率为 43%，3 个月病死率为 66%，较无肾损伤患者的病死率更高（分别为 7% 和 13%）。

6.1.2 HA 治疗非 SBP 的细菌感染 能否使用 HA 治疗非 SBP 的细菌感染仍有待探

讨。一项随机对照试验共纳入 110 例肺炎、尿路感染、皮肤感染或细菌培养阳性的患者；其中 20% 患者仅怀疑感染。纳入的患者随机分配至仅用抗生素治疗或抗生素联合 HA 治疗（剂量同治疗 SBP 的 HA 剂量）。在抗生素联合 HA 组中肾衰竭（通过血清肌酐和估算肾小球滤过率评估）和循环衰竭（通过血浆肾素活性、血浆醛固酮浓度、去甲肾上腺素水平和平均动脉压评估）有所改善；但两组间 I 型 HRS 发生率和 3 个月病死率无差别。然而，多因素分析显示，经校正其他预后因素后，HA 治疗是独立预后因素。仅使用抗生素的患者较抗生素联合 HA 治疗患者的死亡风险上升 3.4 倍。

近期，法国一项多中心随机对照试验共纳入 193 例 Child-pugh 评分 8 分以上的肝硬化合并非 SBP 脓毒血症患者，分别接受抗生素联合 HA（首日 1.5g/kg ，第 3 日 1g/kg ）或仅接受抗生素治疗。该研究证实，输注 HA 延缓肾衰竭发生 [$(29 \pm 22)\text{d}$ vs $(12 \pm 9)\text{d}$, $(p=0.018)$]；但两组 3 个月生存率（70.2% vs 78.3%）和肾衰竭发生率（14.3% vs 13.5%）相近。

析因分析结果显示，腹水合并严重循环衰竭的患者有更好的生存趋势。值得注意的是，接受 HA 治疗的患者中，肺水肿发生率为 8%。由此可知，HA 更适用于细菌感染的患者，即发生肾衰竭和死亡风险更高的患者，此结论仍需进一步研究证实。欧洲肝病学会慢性肝衰竭学组发起了

一项大型多中心随机对照试验，该研究旨在评价 HA 用于非 SBP 细菌感染的高风险患者的疗效（高风险定义为：存在肝肾损伤、全身炎症反应、细菌感染）。

AISF-SIMTI 对 HA 预防非 SBP 细菌感染后肾衰竭的推荐意见：

（1）目前肝硬化合并非 SBP 细菌感染，并非 HA 联合抗生素的使用指征（B1）。

6.2 治疗感染性休克 尽早给予抗生素、血管收缩剂、血浆置换治疗，可明显改善感染性休克患者的生存率。尚无研究评估

HA 治疗肝硬化合并感染性休克的疗效。多项大型随机对照试验对比在整体人群中应用晶体液和 HA 的疗效，可从这些研究中借鉴一些数据。SAFE 研究中的一个亚组共纳入 1218 例患者，多因素分析显示，HA 组 28d 病死率低于晶体液组。

一项荟萃分析对比 HA 和晶体液治疗细菌感染，其结果显示 HA 可改善患者生存率。但近期一项随机对照试验得出了相反结论。此项研究由意大利 100 个重症监护中心参与，共纳入 2000 例严重脓毒血症患者，其结果显示，与晶体液相比，HA 并未改善患者 28d 和 90d 生存率。然而，其亚组的析因分析结果显示，感染性休克患者可从 HA 中受益。但该研究纳入肝硬化病例较少，其结论不应轻易用于肝硬化患者。仍有医师考虑使用 HA 治疗肝硬化合并感染性休克，原因如下：（1）大量输注盐溶液或乳酸钠林格溶液扩容易导致腹水或水肿；（2）使用低分子量羟乙基淀粉溶液可导致肝肾损伤；（3）HA 的一些非胶体特性可抑制感染性休克发生。AISF-SIMTI 对 HA 治疗肝硬化感染性休克的推荐意见：

（1）HA 治疗肝硬化感染性休克是安全有效的（C1）。

6.3 治疗肝性脑病

6.3.1 临床和病理生理学背景 肝性脑病以急性意识状态改变为特征，多由便秘、

严重感染、消化道出血、肾衰竭或急性肝损伤诱发，是肝硬化主要并发症，致死率高，降低生活质量，易复发。其病理生理学机制为：（1）来自内脏循环系统的未经肝脏充分解毒的血氨和毒素，在脑内过量蓄积；（2）炎性介质激活，共同导致星形胶质细胞水肿和神经传导系统紊乱。肝性脑病的治疗主要包括纠正诱因和减少氨吸收。

6.3.2 HA 治疗肝性脑病 HA 可减少氧化应激损伤，改善肝性脑病。目前为止，仅一项随机对照试验探讨此问题。该研究纳入 56 例 II ~ IV 级的肝性脑病患者，根据脑病严重程度分组，对比现行标准的疗法与 HA 联合标准疗法（HA 首日剂量为 15g/kg，48h 后为 1g/kg）。结果显示 HA 并未改善肝性脑病在院期间治愈率，但 HA 治疗可作为未肝移植患者 90d 生存的独立预测指标。

近期，一项小样本量前后对照研究，对比了 HA 在行经颈静脉肝内门体分流术后 1 个月和随访期间肝性脑病发生率的影响。结果显示行经颈静脉肝内门体分流术后，HA 并未显著增加肝性脑病发生率（分别为 34% vs 31% 和 39% vs 48%）。AISF-SIMTI 对 HA 治疗肝性脑病的推荐意见：

（1）暂不建议使用 HA 治疗肝性脑病（B1）。（摘自《临床肝胆病杂志》2016 年第 6 期 32 卷）