

合理用药

长期应用替诺福韦酯对慢性乙型肝炎患者 肾脏和骨骼肌肉相关实验室指标的影响

孙继云 马小艳 蔡皓东

慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的治疗目标是持续抑制 HBV 的复制, 延缓肝病进展, 最终目标是阻止肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌的发生。抑制 HBV 复制的药物主要有干扰素和核苷 (酸) 类似物 [nucleos(t)ide analogues, NAs]。替诺福韦酯 (tenofovir disoproxil fumarate, TDF) 是第 5 个被批准用于治疗 CHB 的核苷 (酸) 类抗 HBV 药物, 被中国《慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版)》推荐为 CHB 的一线治疗药物。替诺福韦酯抗病毒作用强, 病毒耐药率低, 但国外研究显示, 该药可导致少数患者发生肾脏和/或骨骼损害。替诺福韦酯在我国上市时间较短, 对其临床安全性指标的观察较少。为了解我国患者长期服用该药对肾脏和骨骼肌肉组织的影响, 我们收集在首都医科大学附属北京地坛医院接受替诺福韦酯治疗患者的病历资料进行了回顾性分析。

1 对象与方法

1.1 对象

研究对象选自 2014 年 1 月 1 日至 12 月 31 日在首都医科大学附属北京地坛医院门诊就诊的 CHB 患者。入选标准:

(1) 年龄 ≥ 18 岁, 诊断为 CHB; (2) 符合我国《慢性乙型肝炎防治指南》抗病毒治疗适应证, 或对拉米夫定 (lamivudine, LAM)、替比夫定 (dlbivudine, LdT) 或恩替卡韦 (entecavir, ETV) 产生耐药、病毒学突破或应答不佳, 需要服用替诺福韦酯治疗; (3) 患者均服用替诺福韦酯 300mg, 1 次/d, 连续 24 个月, 用药前和用药 3、6、9、12、15、18、21、24 个月进行实验室检查; (4) 未使用过阿德福韦酯; (5) 无合并用药; (6) 治疗依从性

好, 能定期门诊随访。排除标准: (1) HIV、HCV 或丁型肝炎病毒共感染; (2) 失代偿性肝病或合并酒精性肝病、自身免疫性肝病、肝脏肿瘤等其他肝病; (3) 既往有慢性肾病或肾功能异常; (4) 妊娠、哺乳期妇女或近期有生育计划的女性。

病毒耐药的定义: 检测到与 NAs 相关的 HBV 耐药基因突变。

病毒学突破的定义: NAs 治疗依从性良好的患者, 在未更改治疗的情况下, HBV DNA 水平比治疗中最低点上升 $1\log_{10}\text{IU/ml}$, 或一度转阴后又转为阳性, 并在 1 个月后以相同试剂重复检测加以确定, 可有或无 ALT 升高。

病毒学应答不佳的定义: NAs 抗病毒治疗中依从性良好的患者, 治疗 24 周时 HBV DNA 较基线下降幅度 $> 2\log_{10}\text{IU/ml}$, 但仍然可以检测到。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查指标和方法 检查指标为血清肌酐、磷、ALP 和 CK, 反映替诺福韦酯对肾脏、骨骼和肌肉组织的影响。检测在首都医科大学附属北京地坛医院实验室完成。患者空腹取静脉血 4ml, 放置 30min, $2880\times g$, 使用日立 7600-020 型全自动生化分析仪进行检测。血清肌酐检测采用日本第一化学试剂盒酶法, 参考值: 20~59 岁男性为 57~97 $\mu\text{mol/L}$, 60~79 岁男性为 57~111 $\mu\text{mol/L}$, 20~59 岁女性为 41~73 $\mu\text{mol/L}$, ≥ 60 岁女性为 41~81 $\mu\text{mol/L}$; 血磷检测采用 Wako 试剂盒磷钼酸紫外终点法, 参考值: 0.85~1.51mmol/L; 血清 ALP 检测采用北京利德曼试剂盒速率法, 考值: 男性为 45~125U/L, 20~49 岁女性为 35~100U/L,

50~79 岁女性为 50~135U/L；血清 CK 检测采用 Wako 试剂盒速率法，参考值：男性为 50~310U/L，女性为 40~200U/L。

1.2.2 实验室不良事件界定标准 替诺福韦酯可导致肾小管损害，表现为血清肌酐升高和/或血磷降低。本研究参考以往临床研究，定义血清肌酐较基线值升高 $\geq 44.2\mu\text{mol/L}$ 或连续 2 次随访（间隔 3 个月）血磷 $< 0.80\text{mmol/L}$ 为实验室不良事件。低磷血症可导致骨质疏松、骨软化，ALP 存在于肝脏和骨骼组织中，与骨质钙化有密切的相关性。阿德福韦酯相关的骨质疏松、骨软化患者可出现骨源性血清 ALP 升高。本研究在排除肝脏原因所致 ALP 升高后（ALT 及 AST 均正常），定义 ALP > 2 倍参考值上限（upper limits of normal, ULN）为实验室不良事件。CK 是监测肌肉损伤的重要指标，本研究定义 CK $> 3 \times \text{ULN}$ 或连续 2 次检测（间隔 3 个月）CK $> 500\text{U/L}$ 为实验室不良事件。

1.3 统计学方法

采用 Stata10.0 统计软件进行数据处理和分析。计量资料符合正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示，不同时点间比较采用重复测量数据的方差分析； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者基本情况

纳入观察的患者共 40 例，男性 31 例，女性 9 例；年龄 19~59 岁，平均（34

± 11 ）岁。这些患者既往抗病毒治疗时间最短 1.5 年，最长 8 年，中位数 4.5 年。治疗应答情况：病毒耐药 5 例，病毒学突破 23 例，病毒学应答不佳 12 例。既往抗病毒治疗情况：恩替卡韦 11 例，替比夫定 8 例，拉米夫定 $\rightarrow$ 恩替卡韦 9 例，替比夫定 $\rightarrow$ 恩替卡韦 7 例，拉米夫定 $\rightarrow$ 替比夫定 $\rightarrow$ 恩替卡韦 5 例。

2.2 用药期间实验室检查结果和不良事件发生情况

40 例患者用药前和用药不同时点血清肌酐、磷、ALP 和 CK 水平检测结果见表 1。无论是男性患者还是女性患者，用药后血清肌酐水平均呈逐渐升高趋势，但仅男性患者血清肌酐的上升趋势具有统计学意义（ $P = 0.03$ ），无一例患者的血清肌酐较基线值升高 $\geq 44.2\mu\text{mol/L}$ 。治疗期间男性和女性血磷有逐渐降低趋势，但无统计学意义，仅 1 例（2.5%）用药 18、21、24 个月检测，血磷均 $< 0.80\text{mmol/L}$ ，最低水平为 0.67mmol/L ，未中断治疗。男性和女性患者治疗期间 ALP 水平均逐渐下降，治疗 2 年后与治疗前有明显差异，无一例在治疗后出现 ALP 升高 $> 2 \times \text{ULN}$ 的事件。男性患者 CK 水平有逐渐升高趋势，但差异无统计学意义；女性患者 CK 水平无明显变化，未发现血清 CK $> 3 \times \text{UNL}$ 或连续 2 次检测均 $> 500\text{U/L}$ 的事件。

表 1 不同性别患者服用替诺福韦酯前后血清肌酐等 4 项指标检测结果

用药时间 (月)	血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)		血磷 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)		血清碱性磷酸酶 (U/L, $\bar{x} \pm s$)		血清肌酸激酶 (U/L, $\bar{x} \pm s$)	
	男性 (n=31)	女性 (n=9)	男性 (n=31)	女性 (n=9)	男性 (n=31)	女性 (n=9)	男性 (n=31)	女性 (n=9)
0	81.9 $\pm$ 10.4	64.2 $\pm$ 8.3	1.09 $\pm$ 0.13	1.09 $\pm$ 0.04	118.9 $\pm$ 31.5	112.2 $\pm$ 42.5	95.4 $\pm$ 27.7	62.6 $\pm$ 26.1
3	78.9 $\pm$ 11.3	61.3 $\pm$ 8.3	1.05 $\pm$ 0.14	1.06 $\pm$ 0.08	113.5 $\pm$ 29.1	102.4 $\pm$ 28.9	102.2 $\pm$ 28.5	72.7 $\pm$ 29.6
6	74.5 $\pm$ 16.3	63.8 $\pm$ 9.8	1.04 $\pm$ 0.13	1.05 $\pm$ 0.11	95.3 $\pm$ 16.7	90.8 $\pm$ 26.5	103.3 $\pm$ 37.2	67.0 $\pm$ 22.2
9	81.3 $\pm$ 11.3	63.3 $\pm$ 4.1	1.03 $\pm$ 0.12	1.02 $\pm$ 0.10	101.6 $\pm$ 21.4	88.3 $\pm$ 19.1	118.8 $\pm$ 73.5	73.8 $\pm$ 36.1
12	83.4 $\pm$ 9.5	67.2 $\pm$ 9.9	1.05 $\pm$ 0.17	1.03 $\pm$ 0.15	105.9 $\pm$ 23.3	93.7 $\pm$ 25.7	99.8 $\pm$ 39.5	71.0 $\pm$ 23.4
15	84.4 $\pm$ 10.1	67.0 $\pm$ 10.5	1.00 $\pm$ 0.15	1.06 $\pm$ 0.22	87.6 $\pm$ 20.0	76.8 $\pm$ 19.6	108.1 $\pm$ 48.3	58.3 $\pm$ 25.0
18	81.2 $\pm$ 9.5	66.8 $\pm$ 5.9	1.00 $\pm$ 0.11	0.98 $\pm$ 0.14	83.4 $\pm$ 17.0	74.4 $\pm$ 20.4	127.2 $\pm$ 139.7	59.9 $\pm$ 27.0
21	81.2 $\pm$ 13.9	68.7 $\pm$ 16.0	0.99 $\pm$ 0.15	0.98 $\pm$ 0.11	85.2 $\pm$ 19.9	75.6 $\pm$ 16.9	113.0 $\pm$ 63.8	62.2 $\pm$ 22.6
24	85.3 $\pm$ 10.5	68.5 $\pm$ 9.2	0.99 $\pm$ 0.14	0.95 $\pm$ 0.11	61.4 $\pm$ 14.6	61.2 $\pm$ 12.9	127.3 $\pm$ 101.5	61.1 $\pm$ 20.0
F 值	5.00	1.61	3.41	1.54	42.46	8.03	0.98	1.85
P 值	0.03	0.24	0.07	0.25	< 0.01	0.02	0.33	0.21

3 讨论

2012 年 WHO 发布的数据显示, 全球有 20 亿人感染 HBV, 其中有 2.4 亿人为慢性 HBV 感染者, 每年有 60 万人死于 HBV 感染所致肝衰竭、肝硬化和原发性肝细胞癌。CHB 的治疗关键是抗病毒, 主要目标是最大限度并长期抑制 HBV 复制, 减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化, 延缓和减少肝衰竭、肝硬化失代偿、肝细胞癌及其他并发症的发生, 从而改善患者生活质量和延长存活时间。由于乙型肝炎抗病毒治疗的长期性, 药物的安全性备受关注。替诺福韦酯于 2014 年在我国上市, 于 2015 年被《慢性乙型肝炎防治指南》推荐为一线治疗药物, 但该药的安全性在我国人群中研究较少。Marcellin 等的 III 期临床试验结果显示, 585 例 CHB 患者服用替诺福韦酯治疗 8 年期间, 2.2% 的患者出现血清肌酐水平较基线值升高 $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$ (0.5mg/dl) 或血磷 $< 0.65 \text{mmol/L}$ (2mg/dl), 1% 的患者出现 $\text{Ccr} < 50 \text{ml/min}$ 。Fung 等报道 250 例拉米夫定耐药的 CHB 患者接受替诺福韦酯或替诺福韦酯+恩曲他滨治疗 240 周, 4% 的患者发生骨密度降低或骨质疏松。本研究结果显示, 40 例 CHB 患者服用替诺福韦酯治疗 2 年期间, 仅 1 例 (2.5%) 患者在治疗 18 个月后发现低磷血症, 无一例患者血清肌酐水平较基线值升高 $\geq 44.2 \mu\text{mol/L}$ 。这可能因为替诺福韦酯相关肾损害易发生在长期服药的几年以后, 本研究观察时间较短, 女性患者样本量较小, 需要扩大样本进行更长期的监测。

血清 CK 水平升高和肌病是核苷(酸)类药物相关的不良反应, 尤以替比

夫定最为常见。一项全球多中心 III 期临床研究结果显示, 680 例 CHB 患者应用替比夫定治疗 104 周, 累积 1~4 级血清 CK 升高的发生率为 72%, 累积 3~4 级血清 CK 升高 ($\geq 7 \times \text{ULN}$) 的发生率为 12.9%, 肌病的发生率为 0.44%。Marcellin 等的研究结果显示, 426 例患者应用替诺福韦酯 144 周无一例发生肌病。Duarte Rojo 和 Heathcote 的研究结果显示, 227 例患者应用替诺福韦酯治疗 48 周, 累积 3~4 级血清 CK 升高 $\geq 10 \times \text{ULN}$ 的发生率为 2%。在本研究中, 替诺福韦酯治疗 2 年期间, 40 例患者中无一例出现血清 CK $> 3 \times \text{ULN}$ 或连续 2 次随访 (间隔 3 个月) 均 $> 500 \text{U/L}$, 提示该药相关血清 CK 升高和肌病的发生率较低。

ALP 主要来源于肝脏和骨骼。肝脏损害时, 肝源性 ALP 与 ALT 和 AST 均可升高。治疗后随着肝功能改善 ALP 可逐渐恢复正常。本研究中所有患者的 ALP 在治疗 2 年后均较基线明显下降 ($P < 0.05$)。发生替诺福韦酯相关骨损害时, 骨源性 ALP 可释放到血液内, 导致 ALP 升高。本研究中未发现治疗期间 ALP 升高 $> 2 \times \text{ULN}$ 的事件, 可能因为骨源性 ALP 升高出现的时间较晚, 一般发生在严重低磷血症以后。

本研究主要观察 CHB 患者应用替诺福韦酯治疗期间肾脏、骨骼和肌肉相关安全性指标的变化。结果表明 CHB 患者长期服用替诺福韦酯治疗可能导致血清肌酐升高和血磷降低, 应加强监测。但我们的研究观察时间较短, 女性患者的样本量较小, 需要扩大样本进行更长期的监测。(摘自《药物不良反应杂志》2017 年 4 月第 19 卷第 2 期)

中药在慢性乙型肝炎治疗中的定位思考与研究

张庆华 黄敏 图娅

乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(HBV)感染引起的一种传染性疾病,主要经血液、母婴和性接触传播。有流行病学研究数据显示,HBV 的感染呈现出全球流行趋势,世界范围内约有 20 亿人感染过 HBV,其中有 3.5 亿人群属于慢性病毒感染。我国属于乙型肝炎的高发地区,2006 年全国流行病学调查结果表明,<5 岁儿童群体 HBsAg 携带率已降至 1%以下,<15 岁人群 HBsAg 携带率不超过 4%,15~59 岁人群 HBsAg 携带率为 7.18%,15~59 岁人群 HBsAg 携带率为 8.57%。这一数据也间接反应了自 1992 年国家把接种乙肝疫苗纳入计划免疫管理所取得的显著成效。

虽然国家乙肝疫苗免疫策略和规划管理为控制乙型肝炎作出了巨大贡献,但目前推算的大约 9300 万慢性 HBV 感染者和 2000 万慢性乙型肝炎(CHB)患者仍给家庭和社会带来了沉重的疾病负担。尤其是成人的 HBV 感染率仍然偏高,CHB 病情复杂,进展隐匿,且预后不全,HBV 病毒载量和 HBeAg 阳性是肝硬化和原发性肝细胞癌发生的显著危险因素。目前在 CHB 总体治疗目标的指导下,运用规范的抗病毒治疗方案在临床上取得了明显疗效,通过使用抗病毒药物,尽可能持久的抑制 HBV 复制,以改善肝脏炎症,延缓并发症发生。然而抗病毒药物临床应用也存在一些问题,如有明确的治疗禁忌症、治疗过程监测与随访要求、不良反应风险与担忧,更重要的是应答不佳、耐药和停药复发问题,这给 CHB 临床治疗带来了依从性降低、有效性担忧和安全性风险等困扰和难题。

中医药治疗 CHB 有着悠久的历史,在临床上发挥着重要的作用,包括改善临床症状和中医证候,减轻肝脏炎症,保肝降酶,抗病毒,抗肝纤维化,调节机体免疫功能等方面。同时,中医药治疗 CHB 有着

大量的研究数据,从早期的单味中药开发(地方药材、民间草药),到经典方剂的挖掘,以及目前较多的临床经验方总结和科研方探索,都给中药临床应用提供了很好的支持。虽然本病目前临床治疗是围绕着“以病毒抑制为根本”的西药抗病毒干预方案,但其存在的诸多问题给中药的应用提供了很好的契机,也是中药治疗的优势领域。对疾病提出优化治疗策略和方案以及中药在其中的作用和定位,是开展中药现代药理学实验和循证医学临床研究的核心。通过对这一问题的分析和探讨,将为中药干预 CHB 的相关研究提供思路和借鉴,也为其临床治疗决策的制定和中药的科学合理应用提供参考。

1 现代医学对 CHB 防治的研究进展

CHB 属于隐匿性、进展性、复杂性传染病,国内针对本病临床诊治规范性研究的标志是 1978 年制定和发布的《病毒性肝炎防治方案(试行)》,之后分别于 1983、1995、2000 年,在全国传染病和寄生虫病学术会议上对防治方案进行了不同程度的修订。2005 年,中华医学会肝病学分会和感染病学分会联合制定和发布了首部《慢性乙型肝炎防治指南》,重点对其预防、临床诊断和治疗作出了相关规定和推荐意见。随着近些年国内外关于 CHB 的基础和临床研究取得了较大进展,肝病学分会和感染病学分会对第一部防治指南进行了更新和完善,于 2011 年发布了《慢性乙型肝炎防治指南(2010 年版)》,新版防治指南重点从流行病学数据、预防为主的管理措施、抗病毒治疗一般适应症和其他适应症、疗效预测和优化治疗策略、停药标准和随访要求等方面进行了阐述和推荐。同时,针对 CHB 特殊患者,相关专家委员会于 2015 年发布了《慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识:2015 年更新》,根据特殊患者的不同病情、生理阶段、合并

疾病等,给出了17条较为明确的抗病毒治疗推荐意见。

随着对CHB认识和研究的深入,多个国际学术研究组织在近几年纷纷更新了CHB临床实践指南和管理共识,结合区域性临床流行病学特点和防治现状,并融入了最新的循证医学证据。亚太肝脏研究学会(APASL)于2012年发布了《亚太地区慢性乙型肝炎管理共识:2012年更新版》,对抗病毒治疗策略、治疗药物选择、疗效和不良反应监测、耐药后挽救治疗等进行了修订。同年,欧洲肝脏研究学会(EASL)发布了《慢性乙型肝炎管理临床实践指南》,重点对治疗前评估、治疗应答预测和定义、治疗失败处理、有限疗程治疗和长期治疗及停药规定、特殊人群治疗策略等内容进行阐述。之后在2013年,美国肝病研究学会(AASLD)和英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Health and Care Excellence, NICE)都发布了《慢性乙型肝炎临床诊治指南》,尤其是NICE发布的指南中,将聚乙二醇干扰素 α -2a(PEG-IFN α -2a)作为一线抗病毒治疗用药,建议PEG-IFN α -2a治疗无效时再换用其他核苷(酸)类药物;同时因英国对药物经济学评价的重视,在治疗指南中明确PEG-IFN α -2a治疗可在有限疗程内实现较好治疗目标,无耐药风险,且最具成本效果比。2015年3月世界卫生组织(WHO)发布了《慢性乙型肝炎预防、护理和治疗指南》,与上述各指南不同的是WHO指南更加侧重因各区域医疗技术水平和卫生政策的差异,其抗病毒治疗策略的不同及在此基础上国家级防治计划的制定和实施。

2 中医对CHB的认识与阐述

中医药治疗肝病具有悠久的历史,中医虽无“病毒性肝炎”的病原学疾病定义,但在诸多古典医籍中均有相关的症候(症状)和治疗阐述。从诊断学角度分析,中医对慢性乙型肝炎的相关描述有黄疸、胁痛、积聚、郁证、痞满、积证、虚劳、臌胀等。《内经》中已有黄疸之名,并对黄疸的病因、病机、症状等都进行了初步的

阐述,《素问·平人氣象論篇》认为“溺黄赤,安卧者,黄疸,……目黄者曰黄疸”,《素问·六元正纪大论篇》提出“溽暑湿热相薄,争于左之上,民病黄瘡而为跗肿”,《素问·玉机真脏论》也认为“湿热相交,民当病瘡”,《灵枢·刺热篇》中提出“肝热病者,小便先黄,……胁满痛,手足躁,不得安卧”。《伤寒杂病论》则对肝病、黄疸的病因病机和辨证论治有了专门详细的论述,并一直影响至今;如将疸分为黄疸、谷疸、酒疸、女劳疸和黑疸,提出阳明发黄和太阴发黄,病机可从湿热、寒湿、瘀热等多方分析,创制了小柴胡汤、茵陈蒿汤、茵陈五苓散等经典方剂。之后历代诸多医籍均在此基础上进行总结、归纳和完善。

近现代中医药治疗慢性乙型肝炎开展了诸多研究,辨证论治和辨病论治相结合,治疗方法包括单味制剂、复方中药、针灸、穴位贴敷、中药灌肠等。1992年,中国中医药学会内科肝病专业委员会制定、发布了《病毒性肝炎中医辨证标准(试行)》和《病毒性肝炎中医疗效判定标准(试行)》,在梳理当时研究数据的基础上,对证候分型、主症次症、疗效综合判定标准等给出了建议。2004年著名中西医结合肝病专家钱英教授撰文提出,针对病毒性肝炎的治疗应辨病与辨证相结合,在宏观辨证过程中引入微观病毒学相关指标;中医证候主要可分为湿热中阻、肝郁脾虚、肝肾阴虚、瘀血阻络、脾肾阳虚,并对与此五种证型密切相关的舌脉象作了重点阐述。2010年,湖南中医药大学组织编撰、发布了《内科常见疾病中医证治国际标准(草案)-慢性乙型病毒性肝炎》,对慢性乙型肝炎的证治标准和疗效评价标准作了详细论述,证型主要分为湿热蕴结、肝郁脾虚、肝肾阴虚、脾肾阳虚、肝血瘀阻。2011年中国中医科学院组织编写了《中医循证临床实践指南·中医内科》,开篇第一个即是慢性乙型肝炎中医临床实践指南,其内容融合了中医药临床研究成果和成功经验,借鉴临床流行病学的研究方

法,重点对慢性乙型肝炎的临床特征、诊断标准、辨证与辨病治疗进行了论述,并根据推荐强度的不同等级给出了 16 个关键建议,制定出临床实施流程图,为中医临床实践提供基于证据的指南。之后在 2012 年,中华中医药学会、世界中医药学会联合会、中国中西医结合学会三个肝病专业学术组织本着“中医为主、中西医结合”的原则,联合制定了《慢性乙型肝炎中医诊疗专家共识》,其重点是在中医辨证论治的基础上引入了最新的现代医学治疗和评价标准,并对中医症状作出了明确的分级量化标准。而 2015 年 1 月世界中医药学会联合会肝病专业委员会又专门针对慢性乙型肝炎 ALT $\geq 2 \times$ ULN 的患者人群发布了中医证候诊断标准,从主症、次症排列组合的角度明确了其所阐述的 5 个证型的诊断标准。

3 中西医结合治疗 CHB 循证医学研究分析

虽然抗病毒药物在 CHB 的治疗中占据了关键作用和地位,但因其存在毒副作用明显、临床应答不佳、耐药突变发生率高、停药后复发等问题,故抗病毒药物治疗也存在一定的局限性。中医药治疗 CHB 临床应用广泛,在多个方面发挥重要作用,被认为具有多靶点、多途径、多层级的综合治疗效应,与抗病毒药物联合应用,可以更好的发挥协同增效作用,目前有很多研究重点考察中西医联合干预的有效性和安全性,以期为临床应用提供指导。

有循证医学 Meta 分析结果表明,中药联合阿德福韦酯治疗 12 个月后,中西联合用药组抗病毒效果优于单独应用阿德福韦酯组,对 HBeAg 转阴率、HBV DNA 载量两个指标进行统计分析,联合用药组均优于单独应用阿德福韦酯组(HBeAg 转阴率: $P < 0.01$, OR=2.01, 95%CI 1.35-2.98; HBV DNA 载量: $P < 0.01$, OR=2.61, 95%CI 1.70-4.00),表明中西药联用具有较好的协同作用。对于拉米夫定联合中药苦参提取物治疗 CHB 进行系统评价,采用固定效应模型

分析,合并分析结果显示,在 ALT 复常率、HBV DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率方面,联合用药组均优于单用拉米夫定组,差异有统计学意义(OR 值分别为 2.52、2.37、2.79、2.91, 95%CI 分别为 1.95-3.25、1.89-2.95、2.29-3.41、2.06-4.10)。恩替卡韦联合中药治疗作用的荟萃分析结果也表明,联合用药组 ALT 复常率、HBV DNA 转阴率、HBeAg 转阴率、HBeAg 转换率均优于单用恩替卡韦组;同时还评价了对肝纤维化指标的改善作用,结果提示联合用药组的透明质酸酶、层粘连蛋白、III 型前胶原、IV 型胶原均低于单用化药组;但上述 Meta 分析结果的 RR 值均接近于 1,提示效果差异不够显著,且漏斗图分析表明结果可能存在发表性偏倚。

针对核苷(酸)类药物,也有综合评价其与中药联用治疗 CHB 的效果,纳入分析的药物包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦,结果表明联合干预组 ALT 复常率、AST 复常率、HBeAg 转换率、HBeAg 转阴率、HBV DNA 转阴率均优于单用核苷(酸)类药物组;在此基础上对 YMDD 变异发生率也进行了评价,结果显示治疗 12 个月后联合干预组疗效优于单用化药组。作为 CHB 综合治疗的一部分,抗炎保肝降酶治疗也发挥着重要作用,相关研究众多,有系统评价结果显示,保肝降酶中药联合抗病毒药物在 ALT 复常率、AST 复常率、T-Bili 复常率、HBeAg 转阴率、HBV DNA 转阴率等方面的改善作用均优于未加用中药组。

目前较多的系统评价数据均表明中西药联合干预效果优于单用抗病毒药物,但同时也要注意,考虑到 Meta 分析所纳入的不同临床研究间具有一定的异质性,纳入分析的病例有限性和发表偏倚的可能性,临床文献整体质量不高,故中医药治疗 CHB 的有效性和安全性还需要开展设计更严谨的临床研究进行验证,参照国际通行的随机对照临床试验报告规范

(CONSORT), 做好效果测量和终点评价工作。

4 中药治疗 CHB 研究方向思考与探讨

随着循证医学理念的普及和临床流行病学研究方法的发展, DME(Design-设计, Measurement-测量, Evaluation-评价)核心原则对中医药临床评价发挥着越来越重要的指导作用。中医药辨证论治的治疗效应需要通过科学严谨的研究设计将其客观展现出来, 而循证医学的推广, 则有助于中医药干预的确切疗效得到科学研究的证据支持。通过临床研究和评价的方法学实践, 将传统中医的“辨证论治”和西医的“循证医学”进行良好的结合, 根据客观有效的研究数据, 以制定出公认的中医药临床实践指南。虽然目前已有的循证医学荟萃分析结果表明中药治疗 CHB 疗效确切, 但因为临床研究文献质量的影响以及研究设计存在的不足, 导致结果外推和循证医学指南推荐的受限。这也对进一步开展中药临床研究提出了更高的要求。

中药治疗 CHB 研究方向和设计思路可以从以下几个方面重点考虑: ①多层次的中药及其复方制剂研究与开发方向, 包括对经典方剂的总结和延伸、现代经验方和医院制剂的开发、中药活性成分的提取与确证等, 利用现有成熟的病证评价体系, 注重作用机制研究, 筛选有效抗乙型肝炎中药。②加强中药治疗 CHB 的综合疗效评价, 既要遵循现代医学的“抗病毒评价”核心观点, 明确对 HBeAg 转换率、HBeAg 转阴率、HBVDNA 载量的确切作用, 用客观的数据表达, 同时也要注意对炎症指标、免疫功能指标、肝纤维化指标等的观察。③对 CHB 相关中医证候的规范化研究。虽然目前有部分研究总结了本病的证候分型, 但证候名称缺乏统一的称谓, 尤其是证候的诊断标准差异较大。故应对证候诊断和疗效评价进行研究, 运用“主症+次症+舌脉”的证候要素组成形式进行证候的定义, 并赋予相应的量化分值, 为评价疗效提供客观可靠的量表工具。同时也可

对疾病的核心单项症状开展与不同证候的关联性分析, 辨病与辨证相结合, 以利于评价中药的有效性。④重视远期疗效、持续应答效果及长期用药安全性的评价。现有大部分中药临床研究都只观察到 12 个月的临床效果, 缺少远期有效性和安全性的数据; 同时对于经过规范的抗病毒药物治疗后达到停药标准者, 评价继续应用中药的持续应答效果。⑤临床流行病学研究方法的综合选用。不同的临床研究方法有各自的适用范围和优缺点, 随机对照临床试验虽然通过严格的随机和盲法措施以及苛刻的纳入排除标准具有很高的内在效力, 但其外推性受限。而前瞻性医院注册登记式研究则与此相反, 其强调的是遵循临床实际诊疗过程, 真实的评价药物干预效应及药物之间的相互作用。对于 CHB 而言, 其治疗的长期性和疗效评价指标的客观性, 有利于采用多种研究方法进行中药有效性的评价, 并注意不同研究方法的阶段性序贯使用。

近些年来中医药针对 CHB 开展了众多的干预研究, 结果表明其可以从抗病毒、改善肝功能、调节机体免疫、提高生活质量等多方面发挥重要作用。但在 2010 年版《慢性乙型肝炎防治指南》中并没有得到明确的推荐和认可, 究其原因, 一方面是因为中药组方配伍的复杂性和药效物质的不确定性, 另一方面是因为临床研究设计的不足性和疗效评价的不客观性。这些都影响了中药作用特点与临床优势定位的清晰化和精准化。通过分析现代医学和中医对 CHB 发病和诊疗指南的认识及其进展, 将中医的辨证论治思维和西医的循证医学理念进行结合, 进而探索中医药干预临床研究设计的基本思路与方法, 为进一步的研究提供参考, 以期评价中医药/中西医结合治疗的整体优势、协同作用和差异化特点, 并为其临床科学、合理应用提供支持和指导。(摘自《中西医结合肝病杂志》2016 年第 26 卷第 1 期)

不良反应

欧盟药物警戒风险评估委员会建议暂停上市对乙酰氨基酚缓释剂

2017 年 9 月 1 日，欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）的药品安全专家经过评估后，建议暂停销售对乙酰氨基酚缓释剂（该剂型中对乙酰氨基酚释放速度缓慢、释放时间长于常规速释剂型），其主要原因为对乙酰氨基酚的体内释放方式复杂，一旦发生用药过量可能给患者带来风险。

该项由 EMA 药物警戒风险评估委员会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC）负责的评估是应瑞典医疗产品管理局的请求而发起，瑞典医疗产品管理局自该类产品上市以来，陆续发现用药过量后处理过程中存在诸多问题。PRAC 对有关该类药品用药过量的已发表研究和报告进行了评价，咨询了中毒治疗领域专家，并评估了欧盟及世界其它地区对对乙酰氨基酚用药过量的处理措施。现有资料显示，由于缓释剂与速释剂在体内释放对乙酰氨基酚的方式不同，当发生缓释剂用药过量（尤其是大剂量）时，速释剂用药过量的常规处理方式并不适用。如果医生不知道患者使用的是缓释剂，并因此影响到了解毒剂给药时间和给药时长的治疗方案，则有可能造成严重肝损伤乃至死亡。对于同时含有对乙酰氨基酚和镇痛药曲马多的复方缓释制剂，由于还涉及曲马多过量的问题，处理起来将更为复杂。

由于多数情况下难以知晓用药过量的患者使用的是缓释还是速释制剂，因此难以确定应采用何种治疗方式进行处理。PRAC 尚未确认使患者风险最小化的方法，也尚未形成具有可操作性的标准化方式去规范欧盟范围内对乙酰氨基酚缓释剂用药过量处理办法。PRAC 在评估结论中

指出，此类药品过量使用所带来的风险，大于此类药品可延长药物作用时间所带来的获益，因此建议暂停上市。对乙酰氨基酚速释剂不受此次评估影响，将继续上市销售。

鉴于涉及品种均为欧盟各成员国自行审批上市，PRAC 将向人用药品互认和分散程序协调小组（CMDh）提交上述建议并等待审批。

在正常用法用量下，对乙酰氨基酚的获益大于风险。凡使用任何含有对乙酰氨基酚药品的患者，当发生、或怀疑自己的使用剂量超过了推荐剂量时，应尽快就医。对于所使用药品有任何其它疑问，患者也应咨询医务人员。

本药品概况

对乙酰氨基酚是一种上市多年的解热镇痛药，在成人和儿童中均有广泛应用。含对乙酰氨基酚的速释剂在欧盟各成员国均已上市，但不受本次评估影响。此次评估的对乙酰氨基酚缓释剂为作用时间较长的口服剂型，在比利时、丹麦、芬兰、卢森堡、葡萄牙、罗马尼亚以及瑞典有售，不同国家的产品名不同，包括：Alvedon 665 mg、Panadol Artro、Panadol Extend、Panadol Retard 8 hours、Panodil 665 mg、Paratabs Retard 以及 Pinex Retard。同时含有对乙酰氨基酚和曲马多的复方缓释剂名为 Diliban Retard 或 Doreta SR，在保加利亚、捷克共和国、爱沙尼亚、匈牙利、冰岛、拉脱维亚、立陶宛、波兰、葡萄牙、罗马尼亚、斯洛伐克、斯洛文尼亚以及西班牙有售，此类产品也包含在本次评估范围之内。（摘自 EMA 网站）

欧盟确认含乳糖的甲泼尼龙注射剂不能用于对牛奶蛋白过敏的患者

欧盟人用药品互认和分散程序协调小组（CMDh）已经批准了欧洲药品管理局（EMA）药物警戒风险评估委员会（PRAC）的建议，该委员会认为含有乳糖（来自牛奶的糖）的甲泼尼龙注射剂可能含有痕量牛奶蛋白，不能用于对牛奶中蛋白质有已知或怀疑过敏的患者。CMDh 进一步证实，如果患者的症状恶化或出现新的症状，接受甲泼尼龙治疗过敏的患者应停止治疗。

甲泼尼龙注射剂用于治疗严重的过敏反应和其他炎症症状。对牛奶蛋白过敏的患者使用甲泼尼龙后出现了严重过敏反应，例如支气管痉挛（呼吸道肌肉过度收缩导致呼吸困难）和全身性过敏性反应（速发的严重过敏反应），收到这些报告后 EMA 启动了对甲泼尼龙的评估。评估发现，含有从牛奶中提取的乳糖的甲泼尼龙注射剂可能含有痕量的牛奶蛋白，这可能会引发过敏反应。这对已经接受过敏反应治疗的患者而言需要特别关注，因为他们更易出现新的过敏反应。在这种情况下，可能很难确定患者的症状是由含乳糖的甲泼尼龙所引起的新的过敏反应，还是由于原过敏状态恶化而引起的，而这种状况可能会导致甲泼尼龙使用剂量的增加，将进一步加重病人的病情。

CMDh 同意 PRAC 的结论，即在治疗严重过敏反应时，任何含量水平的牛奶蛋白都不被认为是安全的。考虑到甲泼尼龙是用于治疗严重过敏反应的药品，在紧急情况下，病人过敏的细节可能并不总是可以获知，CMDh 确认了最有效的减少风险的方法是将牛奶蛋白从制剂中去除。生产甲泼尼龙注射剂公司已被要求提交含牛奶来源乳糖配方的替换数据资料，这些数据应在 2019 年中期前提交。与此同时，产品信息也将修改，以纳入对牛奶蛋白过敏的患者不能给予含有乳糖的甲泼尼龙注射剂的安全性信息。此外，这些药品的安瓿和

包装将会有显著的警示标记，警告不要用于牛奶过敏的患者。

对患者的信息：

如果对牛奶中的蛋白质过敏或怀疑有过敏，将不能使用含有乳糖的甲泼尼龙注射剂。这是因为这些产品可能含有痕量的牛奶蛋白，这可能会导致对牛奶过敏的患者发生严重的过敏反应。

如果正在使用甲泼尼龙注射剂治疗过敏反应，而症状恶化了，医生将停止甲泼尼龙治疗。

如果对牛奶蛋白过敏，并且需要甲泼尼龙治疗，医生会使用一种不含乳糖的甲泼尼龙药品或使用替代药品。

牛奶蛋白过敏会影响一小部分人群（100 人中有 3 人），这与身体很难消化乳糖的乳糖不耐受症不同。

如果对牛奶蛋白过敏或怀疑过敏，请告诉医生。

如果有任何问题或担心，请与医生或药师沟通。

对医务人员的信息：

含有牛源性乳糖的甲泼尼龙注射剂，现在已被禁用于已知或怀疑对牛奶蛋白过敏的患者中。

牛源性乳糖在一些甲泼尼龙注射剂中被用作辅料。这些产品也可能含有痕量的牛奶蛋白，这对牛奶蛋白过敏的患者可能会引发过敏反应。

严重的过敏反应，包括支气管痉挛和全身性过敏反应已经在这些对牛奶蛋白过敏的患者中被报道，他们因急性过敏而接受甲泼尼龙治疗。

如果患者的症状恶化或出现新的症状，应停止使用这些产品，因为这些情况可能是对牛奶蛋白过敏反应的信号。

对牛奶蛋白过敏会影响一小部分人群（100 人中有 3 人），不应与乳糖不耐受症相混淆。

对牛奶蛋白过敏且需要甲泼尼龙治疗的患者，应考虑不含乳糖的制剂或使用替代疗法。

在 2019 年之前，公司已被要求采取措施，用无乳糖配方来取代目前含有乳糖的配方。

上述建议是基于对疑似不良反应的自发性报告的分析，以及对已发表文献的回

顾。大多数过敏反应发生在 12 岁以下的患者。在一些报道的病例中，这些不良反应被误诊为缺乏疗效，使得再次给予甲泼尼龙，随后导致病人的临床状况恶化。牛奶蛋白过敏的患者使用含有牛乳糖的甲泼尼龙产品时，过敏状态如哮喘加剧可能会增加对牛奶蛋白导致过敏反应的易感性。

（摘自 EMA 网站）

欧盟药物警戒风险评估委员会证实凝血因子 VIII 类药物产生抗体的风险

2017 年 9 月 1 日，欧洲药品管理局（EMA）药物警戒风险评估委员会（PRAC）经重新审查后确认了其在 2017 年 5 月的评估结论，评估认为目前没有明确一致的证据表明来自血浆提取和由重组 DNA 技术制备的凝血因子 VIII 产生抗体的几率有差异。

凝血因子 VIII 是血液正常凝固所需蛋白，其在 A 型血友病患者中是缺乏的。凝血因子 VIII 药物能够代替缺失的因子 VIII 并帮助控制和预防出血。然而，人体对这些药品产生反应后可能会形成抗体，特别是在首次使用因子 VIII 治疗的患者中。这将阻断药物的作用，并导致无法控制出血。

鉴于来自血浆提取和重组 DNA 技术制备的凝血因子 VIII 这两类产品的不同特点，PRAC 重申应单独评估这两类中每种药品产生抗体的风险。随着可获得的证据越来越多，每个产品的风险将继续被评估。为了反映目前已有证据情况，PRAC 确认了应更新处方信息的建议，以恰当反映抗体产生是从未接受过凝血因

子 VIII 治疗患者的很常见的副作用，是已接受该药物治疗患者的罕见副作用。PRAC 同时建议修改关于抗体产生的警告，以强调低滴度抗体导致严重出血风险低于高滴度抗体导致的风险。PRAC 的最终建议将发送给 EMA 的人用药品委员会（CHMP）以听取 EMA 的意见。到时将公布关于患者和医务人员的更多细节和信息。

本评估涵盖了在欧盟范围内授权上市的所有含有人源凝血因子 VIII 的药物。凝血因子 VIII 是凝血蛋白，这些药品用于暂时增加 A 型血友病患者凝血蛋白的水平，以达到预防和控制出血的目的。人血浆来源凝血因子 VIII 类药物是从血浆中提取的，而重组凝血因子 VIII 是利用重组 DNA 技术方法，通过细胞表达方式生产的，在这些细胞中插入了一段能够表达凝血因子 VIII 的基因。凝血因子 VIII 类药物包括成员国审批和欧盟集中审批上市的产品，活性成分包括人凝血因子 VIII、莫罗凝血素 α 、辛凝血素 α 和妥罗凝血素 α 等。（摘自 EMA 网站）

加拿大评估列汀类降糖药的心力衰竭风险

加拿大卫生部 2017 年 6 月 15 日发布信息，称其对 DPP-4 抑制剂的心力衰竭风险进行了审查。这项审查是对美国食品药品监督管理局（FDA）发布的一项风险通报的跟进，FDA 称沙格列汀和阿格列汀可能增加心力衰竭的风险，尤其是对于已经存在其他心力衰竭风险因素的患者。

DPP-4 抑制剂又称列汀类药物，是授权在加拿大销售的治疗 2 型糖尿病的处方药。这些药物与适当的饮食疗法和运动疗法一并使用以控制血糖，也可与其他 2 型糖尿病治疗药联合使用。目前，加拿大市场上有 4 种列汀类药物：西格列汀、沙格列汀、利格列汀和阿格列汀。西格列汀是 2008 年在加拿大首次销售的列汀类药物。2015 年 DPP-4 抑制剂处方约有 480 万。

截至评估期间，加拿大卫生部共收到 9 例使用 DPP-4 抑制剂后出现心力衰竭的本地报告，其中 8 例报告中 DPP-4 抑制剂与心力衰竭之间可能存在关联性，5 例涉及西格列汀、2 例涉及沙格列汀、1 例涉及利格列汀。但是，这 8 例报告包括了可能导致心力衰竭的其他因素，因此难以确认 DPP-4 抑制剂在这些心力衰竭报告中的作用，尤其是在糖尿病患者心力衰竭发生率高于非糖尿病患者的情况下。

2008 年，美国 FDA 要求所有降糖药（包括 DPP-4 抑制剂）制造商开展更多的安全性研究，以评估心血管事件风险。3 种 DPP-4 抑制剂（西格列汀、沙格列汀和阿格列汀）的研究已完成，加拿大卫生部已经进行了审查，而利格列汀的研究将于 2019 年完成。对于 DPP-4 抑制剂是否会使患者因心力衰竭而住院的风险升高，3 项已完成研究的结果并不一致，一些研究发现了相关性，而其他研究未发现。这 3 项研究结果已被添加至西格列汀（2016 年 10 月）、沙格列汀（2016 年 8 月）和阿格列汀（2016 年 4 月）的产品说明书中。

加拿大卫生部还审查了 7 篇已发表的文献，这些文献对有关 DPP-4 抑制剂与心力衰竭风险增高的研究结果进行了荟萃分析。有些研究发现了相关性，而有些未发现。大多数临床试验没有或不能区分不同 DPP-4 抑制剂间相关的风险，因此无法判断不同 DPP-4 抑制剂之间的风险是否存在差异。

在加拿大卫生部进行审查的同时，DPP-4 抑制剂的制造商更新了产品说明书，以纳入关于心力衰竭的风险信息。加拿大卫生部对此评估后认为，最近更新 DPP-4 抑制剂产品说明书已经准确描述了心力衰竭的潜在风险。（摘自加拿大卫生部网站）

加拿大发布富马酸二甲酯肾损害潜在风险的评估结果

2017 年 6 月 15 日，加拿大卫生部发布信息，公布了对多发性硬化症治疗药物富马酸二甲酯的肾损害潜在风险的评

估结果。多发性硬化症是一种日益恶化的疾病，作用机制为免疫系统攻击神经

髓鞘，从而阻断了大脑和脊髓与身体其余部分之间的神经信号传递。

富马酸二甲酯（Tecfidera）是一种治疗复发缓解型多发性硬化症的药物，于 2013 年 4 月在加拿大上市，为口服给药的胶囊剂，以处方药进行管理。富马酸二甲酯有助于减少疾病复发次数，并减缓由多发性硬化引起的身体问题。

加拿大卫生部在常规监测时收到 5 份使用富马酸二甲酯导致潜在严重肾损伤（如脱水或肾脏本身损伤）加拿大本地报告。其中 3 份报告的信息不足以证实肾损伤，另外 2 份报告中（1 份报告为死亡结局）富马酸二甲酯与肾损伤可能相关，但其他风险因素（并用药物和脱水）也可以解释这种相关性。

加拿大卫生部随后对生产企业收到的 41 份因使用富马二甲酯引起严重肾损伤的境外报告进行了评估，评估时重点关注肾脏本身或无其他可能引起肾损伤的药物或疾病。经过评估发现 41 份境外报告中有 40 份被排除，另外 1 例报告描述了通过活检证实的肾损伤。虽然上述病例富马酸二甲酯和肾损伤可能相关，但正在使用的另一种药物也可以解释这种相关性。同时，科学文献检索中也未发现使用富马酸二甲酯患者发生肾损害的病例报告。

加拿大卫生部审查后得出结论，目前几乎没有证据表明肾损伤是由使用富马酸二甲酯引起的。本次审查的结果已反映在产品信息中。加拿大卫生部将继续监测富马酸二甲酯的安全性。（摘自加拿大卫生部网站）

用药分析

2017 年第三季度我院抗菌药物应用情况分析

药学部 谢婧 尼富苓

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，国家相继出台了抗菌药物应用相关法律法规，开展了抗菌药物临床应用专项整治活动，进一步规范医院抗菌药物的合理应用，各医疗机构不断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使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 年第三季度抗菌药物使用情况进行汇总分析，为医院抗菌药物品种供应管理和临床合理应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用医院 HIS 系统，检索 2017 年 7~9 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 2013 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（DDDC）= 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，DDDC 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 年第三季度抗菌药物应用金额总计为 903.85 万元，占全院西药销售额的 8.18%；抗菌药物应用分布以住院患者用药为主，占 91.70%，其次为性防所门诊患者、普通门诊患者和急诊患者，分别占 3.51%、2.71%和 2.08%。

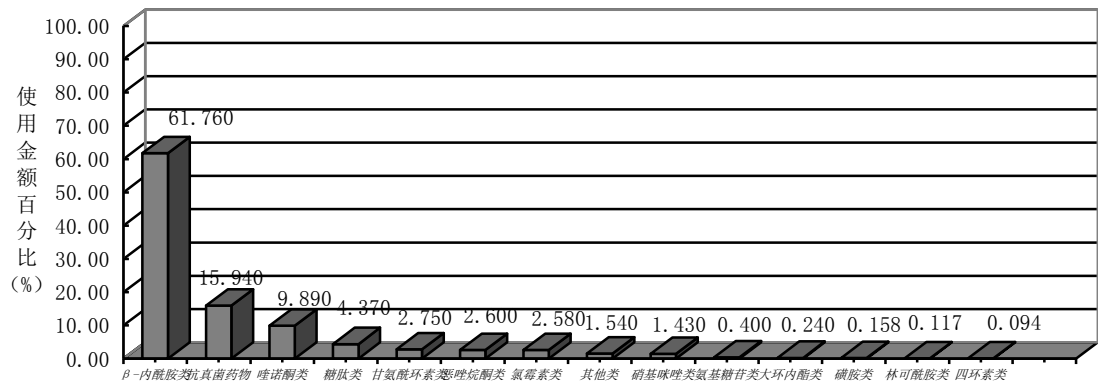
2.2 抗菌药物分级管理使用分布情况

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 30 个品规，用药金额为 60.53 万元（6.70%）；限制使用级抗菌药物为 28 个品规，用药金额为 513.81 万元（56.85%）；特殊使用级抗菌药物为 14 个品规，用药金额为 329.51 万元（36.45%），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、糖肽类和甘氨酸四环素类。其中 β -内酰胺类药物使用金额比例排序依次为含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类、氧头孢烯类、头孢菌素类、头霉素类、青霉素类、单酰胺类和青霉烯类，具体情况详见图 1、图 2。

图1 2017年第三季度我院抗菌药物使用类别分布图



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 76 个。其中以注射剂使用为主，品规数为 49 个，占抗菌药物品规数的 64.47%，使用金额占抗菌药物使用金额的 94.71%；口服抗菌药物品规数为 27 个，

占抗菌药物品规数的 35.53%，使用金额占抗菌药物使用金额的 5.29%。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 年第三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	DDDc
1	注射用拉氧头孢钠	102.15	12.32	莫西沙星注射液	3868.00	188.04
2	注射用卡泊芬净	75.21	9.07	注射用头孢噻肟舒巴坦	3633.17	162.9
3	莫西沙星注射液	72.74	8.78	注射用拉氧头孢钠	2675.75	381.76
4	注射用亚胺培南西司他丁	68.21	8.23	氟康唑注射液	1847.25	84.37
5	注射用哌拉西林他唑巴坦	64.02	7.72	注射用头孢唑肟	1839.13	140.58
6	注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠	59.18	7.14	注射用头孢哌酮舒巴坦	1667.25	272.84
7	注射用头孢哌酮舒巴坦	45.49	5.49	左氧氟沙星注射液	1525.25	48.93
8	注射用比阿培南	42.47	5.12	注射用亚胺培南西司他丁	1260.25	541.24
9	注射用美罗培南	36.78	4.44	注射用哌拉西林他唑巴坦	1132.57	541.24
10	伏立康唑	32.14	3.88	注射用美罗培南	1022.63	359.71

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；注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠合并计算 1.5g 和 2.25g 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；伏立康唑合并计算两个厂家规格；氟康唑合并计算两个厂家规格；左氧氟沙星合并计算两个厂家规格。

图2 2017年第三季度我院β-内酰胺类药物使用分布图

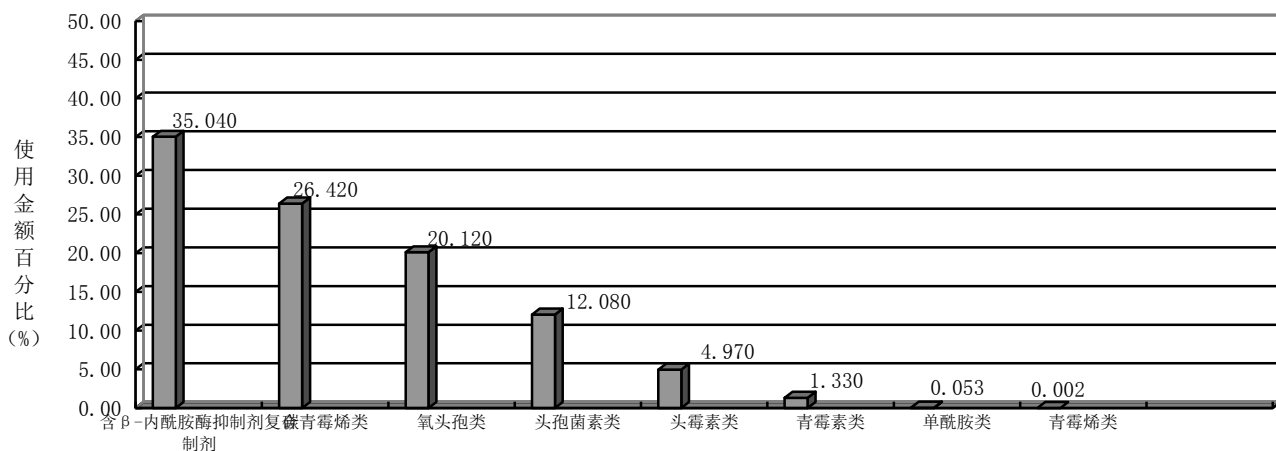


表2 我院2017年第三季度门诊患者抗菌药物使用金额和用药频度前十位排序表

排序	使用金额			用药频度		
	品名	金额 (万元)	构成比 (%)	品名	DDDs	DDDC
1	注射用头孢曲松	17.84	23.80	多西环素片	10200.00	0.41
2	注射用甲磺霉素甘氨酸酯	11.15	14.88	复方磺胺甲噁唑片	8059.21	0.87
3	注射用拉氧头孢钠	10.10	13.47	头孢呋辛酯片	2178.00	4.73
4	伏立康唑片	7.92	10.56	注射用苄星青霉素	1866.33	15.30
5	磷霉素氨丁三醇散	6.71	8.96	阿奇霉素(片剂+干混悬剂)	1813.00	3.20
6	头孢克肟(胶囊+颗粒)	3.81	5.09	头孢克肟(胶囊+颗粒)	1737.00	21.96
7	莫西沙星	3.67	4.90	注射用头孢曲松	1716.50	103.96
8	注射用头孢唑肟	3.10	4.13	甲磺酸左氧氟沙星片	1575.00	2.09
9	注射用苄星青霉素	2.86	3.81	盐酸特比萘芬片	1533.00	7.23
10	盐酸特比萘芬片	1.11	1.48	阿莫西林(胶囊+片剂)	1332.00	4.80

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；莫西沙星合并计算两个厂家规格；头孢克肟、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 年第三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 8.18%，同比上季度有所下降，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 76 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的实行分级管理，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 56.85% 和 36.45%。，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（24/42），占 57.14%，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 91.70%，门诊药房抗菌使用金额比例仅为 8.30%。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的 64.47%，使用金额占抗菌药物总金额的 94.71%。其中住院药房使用抗菌药物注射剂品规占 70.77%（46/65），门诊药房使用抗菌药物注射剂品规占 47.62%（20/42），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 年第三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 61.76%。排在第二位至第五位的依次为抗真菌药物（15.94%）、喹诺酮类（9.89%）、糖肽类（4.37%）和甘氨酸四环素类（2.75%）。从 β -内酰胺类抗菌药物使用分布图（图 2）可见，排在前五位的分别为含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂（35.04%）、碳青霉烯类（26.42%）、氧头孢烯类（20.12%）、头孢菌素类（12.08%）和头霉素类（4.97%）。 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，从本季度数据可见抗真菌药物使用金额呈现上升趋势，提示院内真菌感染发生率增加；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；糖肽类抗菌药物位列金额排序第四位，该类药物属于窄谱抗菌药物，主要用于 G⁺菌感染，主要包括替考拉宁和万古霉素。替考拉宁可用于不能用青霉素类及头孢菌素类抗生素治疗或用上述抗生素治疗失败的严重葡萄球菌感染，或对其他抗生素耐药的葡萄球菌感染。万古霉素适用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及其它细菌所致的感染。甘氨酸四环素类主要为替加环素，替加环素可与细菌核糖体 30s 亚基结合，阻止氨酰化 tRNA 分子进入核糖体 A 位点，从而抑制蛋白质合成。该药在多数情况下为抑菌剂，对肺炎衣原体和军团菌有杀菌作用。替加环素应作为多药耐药金黄色葡萄球菌感染的推荐药物，包括对糖肽类中介的葡萄球菌。许多研究表明：替加环素是对肠

球菌属非常有效的抗生素，且不论其对万古霉素敏感或耐药与否。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含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂、碳青霉烯类和氧头孢烯类，其中含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂和碳青霉烯类使用金额有所下降，氧头孢烯类则略有上升。与 2017 年 3 月出台的国卫办医发[2017]10 号文件中规定对碳青霉烯类药物及替加环素实施专档管理有关，为有效控制碳青霉烯类抗菌药物和替加环素耐药，医疗机构需加强抗菌药物应用管理。因此我院也采取了积极的管理措施，规定需经感染科高级职称医师会诊同意才可应用碳青霉烯类药物，替加环素则需感染科高级职称医师和临床药师会诊同意才可使用，由此减少了过度应用，该类药物使用量呈现明显下降；含 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂可用于产 ESBLs 敏感菌株所致的轻中度感染或降阶梯治疗使用，因此也是药物用量排名靠前的主要原因；氧头孢烯类药物抗菌疗效相当于第三代头孢菌素，它对革兰阳性菌和阴性菌以及厌氧菌，尤其是脆弱拟杆菌的作用强，对部分 ESBLs 酶很稳定，稳定性优于大多数头孢菌素，因此可用于产酶菌和三代头孢耐药菌的轻中度感染的治疗。

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，其中金额排序居于前五位的品种分别是注射用拉氧头孢钠、注射用卡泊芬净、莫西沙星注射液、注射用亚胺培南西司他丁、注射用哌拉西林他唑巴坦。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、注射用头孢唑肟。从住院患者抗菌药物使用情况来看，本季度注射用拉氧头孢钠排在用药金额首位，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，适用于敏感菌所致的血流感染、细菌性脑膜炎、下呼吸道感染、腹腔感染、盆腔感染和尿路感染。注射用醋酸卡泊芬净排在用药金额第二位，醋酸卡泊芬净为棘白菌素类抗真菌药物，通过非竞争性抑制真菌细胞壁 β -(1,3)-D 葡聚糖的合成，使真菌细胞壁葡聚糖合成受阻发挥抗真菌作用。该药具有良好的抗曲霉属、念珠菌属和组织胞浆菌属活性，且副作用小，可用于非中性粒细胞减少患者、中性粒细胞减少患者念珠菌血症的首选用药和对其他药物治疗无效或不能耐受的侵袭性曲霉感染的治疗；莫西沙星注射液位于用药金额第三位及用药频度的首位，莫西沙星为氟喹诺酮类药物，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。本季度用药金额前十位中有三种为 β -内酰胺类与 β -内酰胺酶抑制剂复合制剂，此类药物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，且与酶抑制剂组合成的复合制剂可以保护前者不受 β -内酰胺酶水解，有明显的增效作用，特别适用于产 ESBL 菌的感染。本季度用药金额前十位中也有三种碳青霉烯类药物，包括亚胺培南、比阿培南和美罗培南。此类药物对各种革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌（包括铜绿假单胞菌、不动杆菌属）和多数厌氧菌具强大抗菌活性，对多数 β -内酰胺酶高度稳定，但对甲氧西林耐药葡萄球菌和嗜麦芽窄食单胞菌等抗菌作用差。近年来非发酵菌尤其是不动杆菌属细菌对碳青霉烯类抗菌药物耐药率迅速上升，肠杆菌科细菌中亦出现部分碳青霉烯类耐药，严重威胁碳青霉烯

类抗菌药物的临床疗效，必须合理应用这类抗菌药物，加强对耐药菌传播的防控。我院为肝病专科医院，住院患者存在的感染主要以腹腔感染和胆系感染居多，主要致病菌多为肠杆菌科细菌，对于轻中度肠杆菌科细菌感染主要以 β 内酰胺类与 β 内酰胺酶抑制剂复合制剂、氧头孢类和氟喹诺酮类作为治疗用药，对于产 ESBL 重度感染这则以碳青霉烯类为首选治疗方案，抗菌药物使用基本符合我院疾病特点的治疗选择。另外，本季度抗真菌药物使用金额相对上季度有下降的趋势，使用金额前十位中仅涉及卡泊芬净一种抗真菌药物，可能我院本季度真菌感染的发生率有所下降，可能是由于上季度抗真菌药使用有所增长引起了临床关注，临床医生严格掌握了适应症使用的结果，望临床继续予以关注，合理使用抗真菌药物。

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头孢曲松、注射用甲磺霉素甘氨酸酯、注射用拉氧头孢钠、伏立康唑片和磷霉素氨丁三醇散，用药频度居于前五位的抗菌药物品种分别是多西环素片、复方磺胺甲噁唑片、头孢呋辛酯片、注射用苄星青霉素和阿奇霉素口服制剂。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；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；伏

立康唑为抗真菌药物，适用于侵袭性曲霉病，非粒细胞缺乏患者念珠菌血症及念珠菌属所致播散性皮肤感染、腹部、肾脏、膀胱壁及伤口感染；食管念珠菌病，不能耐受其他药物或经其他药物治疗无效的赛多孢菌属和镰孢霉属所致的严重感染；磷霉素氨丁三醇散是磷霉素的一种新型口服制剂，具有抗菌谱广、耐药率低、与多种抗菌药物联合有体内协同作用等特点，且生物利用度大大提高。本品单剂顿服，快速吸收，主要分布于肾、膀胱壁、前列腺、精囊、心、肝、肺等组织中，尤其在尿药浓度极高，且持续作用时间可达 48 小时，目前被国内外泌尿外科疾病诊疗指南列为治疗单纯性尿路感染的一线首选用药，临床主要用于呼吸道感染，下尿路感染（如膀胱炎、尿道炎）和肠道感染以及皮肤软组织感染等。从门诊患者抗菌药物用药频度排序可见，排在前五位中口服制剂有 4 种，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；本季度复方磺胺甲噁唑片的使用频度明显上升，用药主要集中在性防所门诊，主要用于用于大肠埃希菌等敏感肠杆菌科细菌引起的急性单纯性尿路感染，敏感大肠埃希菌、克雷伯菌属等肠杆菌科细菌引起的反复发作性、复杂性尿路感染，敏感伤寒和其它沙门菌属感染，肺孢菌肺炎的治疗与预防，小肠结肠炎耶尔森菌、嗜麦芽窄食单胞菌、部分耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染以及星形奴卡菌病等，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；头孢呋辛酯片属于第二代头孢菌素，具有良好的抗菌作用且价格低廉，主要用于呼吸系统感染、泌尿生殖系统感染、皮肤软组织感染等；注射用苄星青霉素位于用药频度第四位，该药属于长效青霉素类，为青霉素的二苄基乙二胺盐，广泛用于梅毒的治疗；

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。氟喹诺酮类药物莫西沙星和甲磺酸左氧氟沙星也位列门诊患者使用金额和用药频度前十位，常用作社区获得性肺炎、消化系统感染和泌尿系统感染等治疗。从门诊患者抗菌药物使用统计结果显示，我院抗菌药物使用分布基本合理。

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。

我院 2017 年第三季度门诊处方点评分析

药学部 马燕 刘莹

为规范我院处方管理，提高处方质量，促进我院合理用药，《处方管理办法》（简称《办法》）于 2007 年 5 月 1 日起正式实施，规定医疗机构应当建立处方点评制度。2010 年 2 月 10 日，卫生部又公布了《医院处方点评管理规范（试行）》（简称《规范》），要求各级医院建立健全系统化、标准化和持续改进的处方点评制度。为评价处方点评在医院合理用药持续改进中的作用及进一步落实《规范》的实施，现对我院 2017 年第三季度的处方点评结果进行回顾性分析，旨在发现问题，总结经验，采取相应措施进行持续改进，并为深化公立医院改革，降低医疗

费用，促进合理用药，制定干预措施提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

2017 年第三季度我院门诊处方共 127977 张，在窗口对每张处方进行实时点评。

1.2 方法

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 2010 记录相关数据并进行统计分析。

2. 结果

2017 年第三季度，我院门诊共开具处方 127977 张，返回医生处修改的处方

2067 张，经医生修改后仍然不合理处方 385 张，处方合格率为 99.70%。具体情况见表 1。我院 2017 年第三季度不合理处方分布情况见表 2、表 3。

表 1 2017 年第三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 (%)
7 月	41848	41724	99.70	124	0.30
8 月	42885	42748	99.68	137	0.32
9 月	43244	43120	99.71	124	0.29
合计	127977	127592	99.70	385	0.30

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	25	6.38	0.02
用药不适宜处方	334	85.20	0.26
超常处方	33	8.42	0.03
合计	392	100	0.31

注：因存在一张处方多处错误的情况，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	12	3.06
	药师未对处方适宜性进行审核	2	0.51
	用法用量使用“遵医嘱”“自用”等含糊不清字句	7	1.78
	无特殊情况下门诊处方超过 7 天用量	4	1.02
不适宜处方	适应症不适宜	191	48.72
	遴选的药品不适宜	10	2.55
	用法用量不适宜	115	29.34
	重复用药	4	1.02
超常处方	有配伍禁忌或不良相互作用	14	3.57
	无适应症用药	20	5.11
	无正当理由超说明书用药	13	3.32
总计		392	100

3. 讨论

2017 年第三季度，我院的处方合格率为 99.70%，与 2017 年第二季度的处方合格率 99.55%相比略有提高。不合格处方以用药不适宜处方数最多，占不合格处方的

85.20%，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 48.72%和 29.34%。

3.1 不规范处方

2017 年第三季度我院门诊不规范处方占不合格处方的 6.37%，主要表现在以下几个方面：（1）处方医生未手写签名。

（2）用法用量使用“遵医嘱”、“自用”等含糊不清字句。如为糖尿病患者开具的门冬胰岛素注射液的处方，用法处为“PRN”，而正确的用法应为三餐前，用法不清楚，患者易出现用药错误，严重者会危及生命。（3）无特殊情况下门诊处方超过 7 天用量，如氨酚羟考酮属于管制药品，治疗疼痛时不应超过 7 天用量。（4）部分处方中未标注青霉素皮试的结果，例如苄星青霉素、阿莫西林等需要做皮试的药品，对于此类情况，药师应拒绝发药。

3.2 用药不适宜处方

2017 年第三度，我院用药不适宜处方占不合格处方的 85.20%，占比最大。主要表现在以下几个方面：（1）适应症不适宜。如医生为患者开具夫西地酸乳膏，处方的诊断为慢性乙型肝炎，这是因为患者患有慢性乙型肝炎，开具抗病毒药物时同时开具了皮肤科用药，但医生忘记在诊断处添加皮肤感染的相关诊断。（2）药品剂型或给药途径不适宜。如注射用胸腺法新，此药作为慢性乙型肝炎的辅助用药，在我院应用广泛，正确的用法应为皮下注射，一周两次，而医生开具的处方中出现 SC/QD 的情况，用药频次增加不会增强疗效，反而会增加副作用甚至给患者增加经济负担。（3）遴选的药品不适宜。如患者患有慢性乙型肝炎，同时患有高血压，医生开具甘草酸二铵肠溶胶囊，甘草酸二铵肠溶胶囊的说明书中明确规定高血压患者禁用此药，对于此类情况，医生可以选择其它类肝炎辅助用药。（4）有配伍禁忌或不良相互作用。如患者患有胃溃疡，医生开具阿司匹林肠溶片，由于阿司匹林对血

小板的抑制作用，会增加出血的危险，故急性胃肠道溃疡患者禁用此药。（5）重复用药。如患者患有慢性乙型肝炎，医生同时开具了肝炎辅助用药水飞蓟宾胶囊和当飞利肝宁片，当飞利肝宁片为保肝类的中成药，其君药为水飞蓟，与水飞蓟宾胶囊中主要成分相同，同时应用为重复用药。

3.3 超常处方

主要表现为：（1）无适应症用药。如医生为患者同时开具阿莫西林胶囊、克拉霉素分散片、雷贝拉唑钠肠溶片，诊断为胃溃疡，此处方为治疗幽门螺旋杆菌感染的三联治疗方案，应有幽门螺旋杆菌感染的诊断。（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，此情况即属于超说明书用药。

4. 结论

通过对我院 2017 年第三季度处方点评结果汇总及分析，发现我院仍然存在不合理用药现象。为更好地促进合理用药，我院门诊药房对处方进行实时点评，当药师发现处方不合格时，及时与医生进行沟通并促其改进。同时门诊药房对处方中经常出现的问题及时进行总结，对全院医师、药师进行培训，更好地为患者提供服务。

目前，不合理用药已成为威胁患者生命健康的主要因素，因此，医院应加强对医务人员合理用药知识培训，提高药师队伍素质，发挥药师职能，深入临床向医师介绍合理用药知识和最新药物信息，为临床提供安全、有效、合理的用药服务，以减少药物不合理使用现象，提升合理用药水平。

2017 年第三季度门诊中成药点评汇总

药学部 宋超 张艳菊

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 年第三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 年第三季度门诊中成药处方共计 29161 张，其中 7 月份 9592 张处方、8 月份处方 10034 张，9 月份处方 9535 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》、《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，每日对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 年第三季度共有中成药处方 29161 张，其中不合格处方 133 张，占 0.46%。其中妇幼中心妇科、泌尿外科、泌尿肝病肾科、皮肤性病门诊、感染综合儿科门诊、性艾中医门诊处方合格率为 100%，其他各科室处方不合格情况详见表 1：

表 1 2017 年 7-9 月门诊中成药不合理处方汇总表

序号	科室	处方总数（张）	不合理处方数（张）	不合格率%
1	妇幼中心产科	1262	8	0.63
2	妇幼中心妇科	149	0	0
3	耳鼻喉科	517	1	0.19
4	肝病免疫科	567	2	0.35
5	肝病内分泌科	917	3	0.33
6	丙肝与中毒性肝病	2714	6	0.22
7	肝病重症医学科	1063	10	0.94
8	肝病综合科	288	2	0.69
9	感染一科二科门诊	516	5	0.97
10	肝病消化中心二	800	1	0.12
11	肝病消化中心一	903	2	0.22
12	普通外科	1189	9	0.76
13	肝病与肿瘤介入二	312	2	0.64
14	口腔与颅底外科	159	1	0.63
15	普通便民门诊	3590	42	1.17
16	慢病管理离退专家	489	1	0.20
17	泌尿外科	119	0	0
18	日间中心门诊	317	3	0.95

19	皮肤、激光科门诊	269	2	0.74
20	人工肝	722	2	0.28
21	慢性肝病随访门诊	363	2	0.55
22	中西医结合物理理疗	540	4	0.74
23	泌尿中心血液透析	208	1	0.48
24	眼科	43	1	2.33
25	脂肪肝门诊	1144	3	0.26
26	泌尿肝病肾科	652	0	0
27	肝病与肿瘤介入一	269	1	0.37
28	中西医结合中心	983	9	0.92
29	肝病与肿瘤生物	1045	2	0.19
30	专家专病门诊	1335	5	0.37
31	感染综合科	60	1	1.67
32	皮肤性病门诊	642	0	0
33	感染综合儿科门诊	15	0	0
34	性艾中医门诊	90	0	0
总计		29161	133	0.46

2.2 不合格处方情况分析

2.2.1 用法用量不适宜

最集中的问题包括①养血饮口服液说明书中用法用量为口服，一次 1 支，一日 2 次，而医生处方为一次 2 支，一日 2 次。②百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，而我院医生在用于慢肾患者时单次剂量也用 6 粒。

2.2.2.无适应症用药

①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。②五酯滴丸能降低血清丙氨酸氨基转移酶，可用于慢性肝炎丙氨酸氨基转移酶升高者。处方医师未在患者处方诊断中注明转移酶升高，只注明慢性肝炎。③胆康胶囊用于急慢性胆囊炎，胆道结石等胆道疾患。

处方医师在患者处方诊断中只注明慢性肝炎，未注明胆囊炎。

2.2.3.重复用药

茵栀黄（颗粒、胶囊）与八宝丹胶囊因适应症相似而重复用药。生血宁片与当归补血丸因适应症相似而重复用药。金龙胶囊与槐耳颗粒因适应症相似而重复用药。

2.2.4 药物之间相互作用

补益药与清热药同服易降低疗效。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）、止咳类（急支糖浆、复方鲜竹沥、肺力咳）与六味地黄丸（补益药）不宜同时服用。

3.结论

从 2017 年第三季度处方点评结果分析，我院门诊中成药处方不合理的比例为 0.46%。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）》的要求还需要进一步熟悉了解。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，作为药师也应充分体现药师在药学服务中的作用，加强业务知识的学习，提高自身业务水平，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 年第三季度住院药房口服药医嘱点评汇总

药学部 刘伟 郭翠霞

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 7 月至 9 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 3 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现象。

2. 点评结果：

2.1 医嘱情况汇总：

从点评结果显示，我院 2017 年第 3 季度住院患者口服用药医嘱共有 251480 条，较上季度有所增加。其中不合理医嘱 181 条，医嘱不合理率为 0.07%，医嘱干预成功率为 90.40%。

表 1 医嘱点评情况汇总

	中成药医嘱 条目数	西药医嘱 条目数	总医嘱 条目数	问题医嘱 条目数	医嘱合 格率	干预成 功率
7 月	13131	67736	80867	62	99.92%	80.64%
8 月	13491	70729	84220	53	99.93%	90.57%
9 月	13634	72759	86393	66	99.92%	100%
合计	40256	211224	251480	181	99.92%	90.40%

2.2 问题医嘱情况：

本阶段医嘱审核过程中，共发现不合理医嘱 181 条，占医嘱总条目数的 0.07%。其中重复用药共 107 条，占不合理医嘱的 59.11%。

3. 分析：

我院第 3 季度住院病人口服药医嘱合格率为 99.92%。其中不合格医嘱出现的问题，主要集中在 2 个方面，现将本季度医嘱审核中发现的问题进行逐一举例分析。

3.1 重复用药问题

此次医嘱审核中共发现 107 条重复用药的医嘱，占问题医嘱中的相当大的比

例。如:医嘱:螺内酯片 5 片 TID 5 片 TID。以上医嘱经与主管医生沟通后,发现第二条为已停用,医生已在医生工作站进行处理,但限于我院网络当天只能修改第二天的长期医嘱,所以导致医嘱仍然进行了重复传送。故此类不合理医嘱可能与停用医嘱时间或网络技术原因有关。

此次医嘱审核发现重复用药的医嘱中,有一条是由于外院会诊,肝肾科医生坚持原医嘱,干预失败。重复用药医嘱举

例如下:恩替卡韦分散片+恩替卡韦片两药同时使用;金龙胶囊+肝复乐胶囊两药同时使用;参芪肝康片+肝泰舒胶囊两药同时使用;金水宝胶囊+百令胶囊两药同时使用。以上不合理医嘱均电话与临床沟通,医生更改医嘱,退一条医嘱,干预成功。

3.2 用法用量不适宜问题:

点评中发现,许多降压药服用频次不适宜,建议调整用药频次。具体举例情况详见表 2。

表 2 用法用量不适宜问题

名称	用量/次	频次
托拉塞米	1 片	BID
盐酸小檗碱	6 片	TID
苯磺酸氨氯地平	1 片	BID
熊胆胶囊	2 片	TID

4、结论:

综上,我院住院病人口服医嘱 2017 年第 3 季度合格率为 99.93%,基本情况良好。这说明虽然医嘱总量在增加但是医嘱审核工作仍取得一定成效。对于不合理医嘱,本月干预不成功情况多为院外医嘱,故医生不愿意采纳药师的意见。

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,保证用药安全。

2017 年第三季度急诊处方点评汇总

药学部 苏爱国 杨慧

为加强我院处方管理,提高处方质量,促进医院合理用药,根据国家卫生部《处方管理办法》和《医院处方点评管理规范(试行)》等相关法律、法规的要求,药学部急诊药房对急诊处方点进行逐一点评。我院引进安装了大通公司研发的临床用药决策支持软件,可以更系统化地检测和点评我院开具的相关医嘱。以下为 2017 年第三季度经过对急诊处方逐一审核后存在的相关问题。

1.资料与方法

本次分析的处方来源于我院 2017 年 7 月 1 日至 9 月 30 日的全部急诊处方,药学部急诊药房对每日急诊处方逐一审核点评,对不合格处方登记不合格原因、患者信息、医生姓名、点评药师姓名及点评意见,并且及时与医生沟通及时改正,具体点评情况见表 1。

2017 年第三季度不合理处方率相对于 2017 年第二度不合理处方率有所减

少，7 月份处方不合格率最高（0.50%），共 10 张不合理处方。

表 1 2017 年第三季度急诊不合理处方分类

月份	急诊处方 (张)	不合理处方 (张)	占点评处方百 分率 (%)
7 月	2017	10	0.50%
8 月	2029	5	0.25%
9 月	1838	4	0.22%
总数	5884	19	0.32%

2. 不合格处方举例

本季度不合理处方共计 19 例，全部为诊断书写不全，具体内容如下。

①某位患者临床诊断：尿毒症，头晕，高血压，严重需氧菌感染。开具：盐酸甲氧氯普胺注射液。盐酸甲氧氯普胺注射液为镇吐药，用于恶心、呕吐的对症治疗，此患者无相应诊断。

②某位患者临床诊断：化脓性腮腺炎，换药，PICC 拔管。开具：注射用门冬氨酸鸟氨酸。注射用门冬氨酸鸟氨酸用于因急、慢性肝病如肝硬化、脂肪肝、肝炎所致的高血氨症，特别适用于因肝脏疾患引起的中枢神经系统症状的解除及肝昏迷的抢救。

③某位患者临床诊断：发热，乙肝肝硬化，肝癌，慢性乙型肝炎，肝损伤，严重肝病。开具：盐酸莫西沙星注射液。盐酸莫西沙星注射液用于上呼吸道感染、下呼吸道感染以及复杂腹腔感染。该患者缺乏相应感染诊断。

④某位患者临床诊断：肝炎肝硬化，肝损伤，严重肝病，腹腔感染，肝硬化腹水或胸水患者、癌症腹水或胸水患者白蛋白低于 30g/L，发热。开具：恩替卡韦分散片。未注明慢性乙型肝炎诊断。

⑤某位患者临床诊断：胆囊结石，肝损伤，严重肝病。开具：注射用拉氧头孢钠。缺少相应感染诊断。

⑥某位患者临床诊断：肝功能异常，肝损伤，严重肝病。开具：注射用赖氨匹林。注射用赖氨匹林用于发热及轻、中度疼痛。缺少相应诊断。

⑦某位患者临床诊断：肝损伤，严重肝病，肝性脑病，肝昏迷，糖尿病，换药，肝硬化，重症患者白蛋白低于 25g/L。开具：注射用头孢唑肟钠。缺少相应感染症。

⑧某位患者临床诊断：手足口病；开具：头孢克肟颗粒。缺少抗生素用药指证。

⑨某位患者临床诊断：慢性乙型肝炎，肝性脑病，反流性食管炎。开具：甲磺酸左氧氟沙星注射液。缺少相应感染诊断。

3. 总结

2017 年第三季度的处方中，注射用拉氧头孢、注射用头孢唑肟钠两种药品有 7 张处方均缺少感染诊断，希望临床医生开具这些药物时注意是否注明感染诊断。注射用赖氨匹林用于发热及轻、中度疼痛，有 5 张处方没有注明相应诊断。本季度不合理处方问题均为诊断书写不全，希望临床医生熟悉药品相关适应症，在开医嘱时将诊断写全以提高处方合格率，减少医疗缺陷和医疗纠纷的发生，提高医院合理用药水平，保障患者用药安全。

药物与临床

恩替卡韦分散片与阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效比较

龙承明 唐海云 彭文

慢性乙型肝炎已成为当前重要的公共卫生问题，对社会发展带来了严重的社会负担和经济负担，慢性乙型肝炎患者病情呈进行性发展，随着病情的发展和演化，部分患者会步入肝功能失代偿期，治疗效果比较局限。本研究旨在对比恩替卡韦分散片与阿德福韦酯治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院传染科 2015 年 2 月-2016 年 6 月收治的失代偿期乙型肝炎肝硬化患者 90 例，入选的患者均符合中华医学会修订的《慢性乙型肝炎防治指南》（2011 年）中界定的代偿期乙型肝炎肝硬化诊断标准，排除合并乙型肝炎病毒（HBV）以外的其他型肝炎病毒或 HIV、EB、CMV 病毒感染的患者，排除合并有严重的心脑肾疾病者、哺乳期妇女或妊娠，患者近 6 个月未接受核苷类药物或其他免疫调节剂治疗，所有患者均对治疗知情，并同意接受治疗。将入选的 90 例患者按照随机数字表法分为研究组和对照组，2 组患者性别、年龄、乙型肝炎病史、血清乙肝病毒 e 抗原（HBeAg）及乙肝病毒 DNA（HBV-DNA）水平等比较，差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

1.2 治疗方法 在对症支持治疗的基础上，研究组患者给予恩替卡韦分散片 0.5mg 口服，每天 1 次；对照组患者给予阿德福韦酯胶囊 10mg 口服，每天 1 次。2

组患者治疗疗程均为 48 周。2 组患者治疗过程中，嘱咐患者严格按照治疗方案进行治疗，治疗中途不得自行改换治疗方案或随机增减药物。

1.3 观察指标 治疗过程中密切观察患者的临床病情变化，于清晨空腹条件下采集患者治疗前、治疗 24、48 周后的外周静脉血 5ml，离心机离心 15min 后置于 -20℃ 冰箱封存待检测，血清 HBV-DNA、HBeAg 含量检测采用荧光定量分析仪完成，血清丙氨酸氨基转移酶（ALT）、总胆红素（TBIL）含量检测采用全自动生物化学分析仪。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 ALT、TBIL 治疗前 2 组患者血清 ALT、TBIL 水平比较 差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）；治疗 24 周、48 周后 2 组患者血清 ALT、TBIL 水平较治疗前均显著降低，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）；且 2 组患者治疗 48 周后血清 ALT、TBIL 水平较治疗 24 周后显著降低，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。研究组患者治疗 24 周和治疗 48 周后血清 ALT、TBIL 水平较对照组均显著降低，差异均有统计学意义（ $P<0.05$ ）。见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后血清肝功能指标 ALT、TBIL 变化比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	时间	ALT(U/L)	TBIL(μmol/L)
对照组 (n=45)	治疗前	216.50 ±31.45	64.47 ±10.38
	治疗 24 周后	130.46 ±20.68	55.16 ±8.06

研究组 (n=45)	治疗 48 周后	89.44 ±13.49	46.10 ±5.42
	治疗前	220.12 ±38.05	63.50 ±9.52
	治疗 24 周后	82.10 ±15.27	47.92 ±5.07
	治疗 48 周后	52.35 ±9.16	41.02 ±4.59

2.2 血清 HBV-DNA、HBeAg 含量
治疗前 2 组患者血清 HBV-DNA、HBeAg 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 2 组患者治疗 24 周与 48 周后血清 HBV-DNA、HBeAg 水平较治疗前显著降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 且 2 组患者

治疗 48 周后血清 HBV-DNA、HBeAg 水平较治疗 24 周后显著降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组患者治疗 24 周和治疗 48 周后血清 HBV-DNA、HBeAg 水平较对照组均显著降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后血清 HBV-DNA、HBeAg 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	HBV-DNA(copies/ml)	HBeAg (Ncu/ml)
对照组 (n=45)	治疗前	6.32 ±0.86	263.52 ±47.20
	治疗 24 周后	5.10 ±0.61	160.28 ±24.04
	治疗 48 周后	4.02 ±0.54	94.55 ±17.61
研究组 (n=45)	治疗前	6.16 ±0.60	254.83 ±41.32
	治疗 24 周后	4.08 ±0.51	112.04 ±20.05
	治疗 48 周后	2.46 ±0.48	58.25 ±8.60

3 讨论

目前, 慢性乙型肝炎患者治疗上尚无特定确切疗效的标准方案, 其治疗主要是抑制或延缓病情的发展, 最大范围内延长患者的生命, 提高患者的生活质量。肝硬化是慢性乙型肝炎发展的阶段性结果, 肝脏表现出进行性的纤维性改变, 当进入失代偿期肝硬化阶段, 肝脏组织失去代偿的功能, 病情呈现进行性加重。失代偿期肝硬化是一种严重的肝硬化表现, 临床症状明显, 积极有效的治疗对失代偿期肝硬化患者至关重要, 对患者后期病情的控制及肝功能的恢复具有重要意义。因此, 早期合理的给予抗病毒药物治疗显得非常重要, 临床推荐联合使用抗病毒药物治疗乙型肝炎肝硬化以增强疗效和降低耐药性。阿德福韦酯是一种嘌呤类核苷酸类似物, 它对乙型肝炎病毒 DNA 复制具有较强的抑

制作用, 临床常与其他抗病毒药物合并应用治疗乙型肝炎。恩替卡韦具有耐药率低、耐受性好、安全可靠等优点, 逐渐成为抗病毒治疗的一线药物, 它通过抑制乙型肝炎病毒逆转录酶活性阻断病毒的复制, 进而起到改善肝功能和提高患者生存治疗的目的。本研究中 2 组患者治疗后血清 ALT、TBIL、HBV-DNA、HBeAg 均较治疗前降低, 且研究组患者治疗后血清 ALT、TBIL、HBVDNA、HBeAg 较同期对照组降低更明显, 进一步表明恩替卡韦分散片治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床疗效优于阿德福韦酯治疗。

总之, 恩替卡韦分散片治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化临床疗效显著优于阿德福韦酯治疗, 患者肝功能恢复较好, 值得临床进一步推广使用。(摘自《临床合理用药杂志》2017 年 9 月第 10 卷第 9A 期)

慢性乙型肝炎新型治疗药物研究进展

李元元 周文靖 靳婕华 王福生

目前全球有 2.5 亿 HBV 携带者，该类人群容易发生肝硬化、肝衰竭、肝癌等疾病。当前有效的抗 HBV 药物包括免疫调节剂聚乙二醇化干扰素（pegylated interferon, Peg-IFN）和核苷类似物[nucleos(t)ide analogues, NAs]。这些药物虽然可以抑制 HBV 复制，甚至使 HBsAg 转阴，但很难彻底清除肝内共价闭环环状 DNA（covalently closed circular DNA, cccDNA），这就导致已出现 HBsAg 转阴的慢性乙型肝炎（chronic hepatitis B, CHB）患者仍会有发生肝癌的风险。所以现有治疗方法很难治愈 CHB，功能性治愈成为目前最可行的治疗终点。随着医学水平的不断提高，今后治愈 CHB 的方案可能是：NAs 或免疫调节剂联合一种宿主或病毒靶向药物以及 cccDNA 抑制剂，目前已有多个针对病毒和宿主的靶向治疗药物正在研发中。本文针对当前 CHB 临床治疗存在的问题以及国际上最新抗 HBV 治疗临床试验的研究进展进行综述。

1 CHB 功能性治愈的定义

CHB 治愈的定义尚不统一。目前在多个国际指南中关于 CHB 治愈的定义为 HBeAg 阳性的患者出现 HBeAg/HBsAg 转阴或血清学转换（HBeAb/HBsAb 出现），HBeAg 阴性的患者出现 HBsAg 转阴或血清学转换。然而，即使出现 HBsAg 转阴的 CHB 患者仍有发生肝癌的风险，研究表明这可能与肝内 cccDNA 持续存在有关。因此，CHB 患者出现 HBsAg 转阴或血清学转换并不是令人满意的治疗终点，CHB 患者的彻底治愈应该是 cccDNA 的清除，当然达到这一点非常困难，主要是因为目前缺少测定 cccDNA 的生物标志物以及直接作用于 cccDNA 的药物。基于上述情况，专家提出了 CHB 患者功能性治愈的概念，即在

降低 cccDNA 水平的基础上，使 cccDNA 转录失活，在无 HBV 复制的同时使肝脏疾病的进展得到缓解。目前认为这是评估抗 HBV 疗效最可行的治疗终点。

2 CHB 临床治愈的难点和 HBV 复制周期的特点

抗 HBV 治疗主要有以下几个难点。首先，cccDNA 隐藏在感染肝细胞核的微染色体中，目前的治疗方法很难直接进入细胞核中清除 cccDNA。其次，HBV 主要感染肝细胞并复制 DNA，研究表明外源性的 DNA 进入人体后会强烈刺激天然免疫反应产生 IFN-I，有利于清除病毒，但是肝细胞先天缺乏这种免疫反应，从而导致病毒不易清除。再次，HBsAg 组成中有大量非感染性亚病毒颗粒，容易导致宿主对 HBV 的耐受。最后，HBV 有 10 种基因型，感染后不同基因型的临床病程和治疗反应都不相同，所以临床有效治疗不仅须要涵盖最普遍的 HBV 基因型，也要包括其他少见的 HBV 基因型。

HBV 是双链环状 DNA 病毒，属于嗜肝病毒。病毒为小的球形结构，包括核衣壳、核心蛋白以及构成外部脂质包膜的病毒表面蛋白（例如 HBsAg）。HBV 复制的开始是病毒与细胞相关的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖连接，之后病毒与肝细胞特异性胆汁酸转运蛋白牛磺胆酸共转运多肽（Na⁺/taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP）不可逆结合。结合后，HBV 包膜通过与细胞膜的融合内吞作用进入细胞，脱壳后形成部分双链 DNA（partial double-stranded DNA, partial dsDNA）。进入细胞核后形成具有共价连接聚合酶的松弛环状 DNA（relaxed circular DNA, rcDNA），之后通过细胞酶转化为高度稳定的 cccDNA。cccDNA 是一个编码 3 种表面蛋白、HBV

X 蛋白和前基因组 RNA 病毒的 mRNA 转录模板，通过翻译产生核心蛋白和聚合酶蛋白，并且用作新生病毒基因组反转录的 RNA 模板。细胞核中 cccDNA 转录的病毒 RNA 释放到细胞质中并翻译成病毒蛋白。病毒转录产物之一的前基因组 RNA (pregenomic RNA, pgRNA) 会形成新的病毒衣壳。大、中、小 3 种 HBV 包膜蛋白包裹成熟核衣壳和反转录的 rcDNA 作为病毒粒子分泌出细胞，也可转运回细胞核以维持 cccDNA 库。这就是 HBV 复制周期。

3 治疗 CHB 的新药

目前新的抗 HBV 治疗主要包括针对减少 HBV 生成的靶向药物以及激活抗 HBV 的免疫治疗。以下就从这两方面进行介绍。

3.1 针对 HBV 靶向药物 根据 HBV 复制的特点，针对 HBV 靶向药物主要分为 3 类：抑制 HBV 进入肝细胞，降解消除 cccDNA 或抑制 HBV 产生，抑制 HBsAg 释放。

3.1.1 抑制 HBV 进入肝细胞 目前认为 NTCP 是 HBV 特异性受体，可以使 HBV 进入肝细胞。一种合成肽 Myrcludex B 可以与 preS1 结合从而竞争性抑制 NTCP，阻止 HBV 进入。通过体内、外人感染肝细胞的实验已证实 Myrcludex B 可以有效的防止病毒进入。一项评估 Myrcludex B 的安全性和耐受性的 IIa 期临床试验中，以该药治疗 40 例 HBeAg 阴性的 CHB 非肝硬化患者 (HBV DNA > 2000 IU/ml)，1 次/d，剂量波动在 0.5~10.0mg 之间，结果表明在 10mg 剂量组的患者中，8 例患者有 6 例 (75%) 在治疗 12 周时 HBV DNA 数值降低 > 1 log₁₀ IU/ml，但是更低剂量组的 40 例患者中只有 7 例 (17%) 出现上述情况。由此提示该药对抑制 HBV 进入肝细胞有一定的疗效。但是在长期使用 Myrcludex B 治疗的过程中，会出现影响胆汁盐平衡和一些药物的代谢导致高胆红素血症发生的问题。当然，Myrcludex B 对既往已感染的肝细

胞无明显作用，但是可以防止新的肝细胞被感染，所以该药可能对于 CHB 肝移植患者疗效更好，因为它能预防肝移植后再次感染 HBV。

3.1.2 降解消除 cccDNA 或抑制 HBV 产生 cccDNA 的存在导致 CHB 患者很难被彻底治愈。目前认为使用 NAs 的 CHB 患者在停止治疗后出现 HBV 再激活的原因也与此有关，所以治愈 CHB 的关键在于直接破坏 cccDNA 或抑制 rcDNA 转化为 cccDNA。目前该类药物 (锌指核酶和非取代的磺酰胺化合物、酪氨酰-DNA-磷酸二酯酶等) 还处在早期研发阶段，仅在细胞培养以及原代鸭肝细胞中进行了研究。同时，另一个有希望的药物是激活载脂蛋白 B mRNA 编辑酶催化多肽样 (apolipoprotein B mRNA editing enzyme catalytic polypeptide-like, APOBEC) 蛋白，它能与 HBV 相互作用并移位至细胞核，随后脱氨基降解 cccDNA。前期研究结果表明，活化淋巴毒素-β 受体 (lymphotoxin-β receptor, LTβR) 可以上调 APOBEC3B，体内、外实验均证实激活 LTβR 可以使 HBV DNA 数值和 cccDNA 数量降低，而且在停止治疗后仍具有抑制病毒的作用，同时无明显肝毒性。但是，LTβR 激动剂的具体作用仍然需要长期的临床数据去证实，须要注意的是使用该药持续治疗超过 1 年可能导致肝癌发生。靶向 cccDNA 治疗的另一种方法是运用基因组编辑技术 CRISPR/Cas9，CRISPR 是规律间隔性成簇短回文重复序列的简称，Cas 是 CRISPR 相关蛋白的简称。该方法是使用具有特异性序列的靶向 RNA 引导 Cas9 核酸酶在 DNA 保守区切割 DNA。一些研究已表明，在受 HBV 感染的细胞和转基因小鼠中使用 CRISPR 系统靶向作用于 cccDNA 的保守区域，可以有效抑制并清除 cccDNA。

目前影响并抑制 HBV 复制合成的新技术包括 RNA 干扰 (interfering RNAs, RNAi)、基因沉默以及抑制病毒组装。

① RNAi 是结合宿主或病毒的 mRNA 使其失活，从而阻止蛋白质翻译。目前 RNAi 技术已经发展到能将小的 RNA 导入细胞中。对小鼠和黑猩猩模型的研究发现，稳定的 RNAi 靶向 HBV mRNA 中间体可以减少上述模型中 HBsAg 和 HBeAg 病毒蛋白的表达。一项 IIa 期的临床试验中，18 例接受恩替卡韦治疗的 HBeAg 阴性的亚洲 CHB 患者，同时给予单次静脉注射不同剂量稳定的 RNAi 混合物 ARC-520（1 mg、2 mg 或 3 mg），结果表明在 2mg/kg 组中 HBsAg 定量较基线水平平均下降 22%，在随访 85d 内未见与治疗相关的不良反应。但其确切疗效仍须要进一步地研究。②基因沉默可以通过引入与 RNA 靶标互补的短的反义核苷酸实现。Billioud 等研究发现在 HBV 感染小鼠和细胞模型中，通过上述方法治疗 4 周后 HBsAg 定量下降 ≥ 2 个 log 值。然而，该方法与恩替卡韦联合治疗的效果并不优于单独使用恩替卡韦治疗。③组装抑制剂是通过阻断 RNA 组装产生没有遗传信息的空衣壳进而影响 HBV 生成。多项临床前研究发现杂合二氢嘧啶（Bay 41-4109 和 GLS4）和苯丙醇酰胺（AT-61 和 AT-130）系列化合物通过误导组装导致核衣壳不稳定，产生无功能的病毒颗粒进行反转录，从而抑制 HBV 复制。另一种是直接作用于 HBV 核心蛋白和衣壳蛋白的抑制剂 NVR 3-778。一项 II 期临床试验中采用该抑制剂治疗 40 例白人男性，结果证实该药物无明显不良反应。但是关于该药的抗病毒疗效目前正在临床进行。

3.1.3 抑制 HBsAg 释放 HBsAg 可以抑制细胞因子的产生并诱导 T 细胞耐受及耗竭，因此，控制 HBsAg 分泌有利于恢复 HBV 特异性 T 细胞免疫功能。目前，该类物质（三唑并嘧啶抑制剂组物质）的作用机制仍在研究中。HBsAg 可能对 T 细胞具有直接的免疫调节作用，但 HBV 可以通过 HBsAg 亚病毒颗粒来影响宿主免疫系统并介导免疫耐受。关于抑制受

感染的肝细胞释放亚病毒颗粒物质 EP 2139-Ca 的临床研究表明，12 例 HBeAg 阳性的无肝硬化患者使用该药后再予以 Peg-IFN 或胸腺肽 α ，患者 HBV DNA 数值和 HBsAg 定量下降，有 4 例患者出现 HBsAg 转阴。并且目前有许多基于此结果的研究计划正在准备中。

3.2 激活对 HBV 的抗病毒免疫调节药物除了针对 HBV 的靶向治疗，提高宿主免疫功能也有利于清除 HBV，包括通过治疗性疫苗产生新的 T 细胞；刺激抗病毒效应细胞（T、B 细胞和树突状细胞）以及恢复慢性 HBV 感染后功能衰竭的 T 细胞等。

3.2.1 治疗性疫苗 既往治疗性疫苗主要是合并前 S1、S2 和 T 细胞肽疫苗，尽管在动物实验中发现该疫苗可以减少 HBV 复制，但是在临床试验中却无明显抗病毒疗效。HBV 治疗性疫苗面临的主要挑战是克服免疫耗竭，因此新疫苗的策略是针对不同 HBV 蛋白或腺病毒疫苗载体进行研究。GS-4774（tarmogen）是一种重组热灭活全酵母疫苗，表达包括 HBV X，HBV S 和 HBcAg，可以诱导 CD4⁺和 CD8⁺ T 细胞应答。在单中心安全性试验中发现，试验期间受试者对 GS-4774 耐受性良好，无不良事件。在治疗结束后 85d 内检测发现大多数患者至少有 1 项结果体现出对 T 细胞有反应。一项关于评估 GS-4774 单用或联合替诺福韦治疗 CHB 患者的 II 期临床试验（NCT019433799）正在进行中。

同时，古巴研制出第一种包括 HBsAg 和 HBcAg 组合的鼻腔疫苗用于抗 HBV 治疗，其机理是通过激活 B 细胞并协同诱导 T 细胞的激活，使其能够作用抗原呈递细胞，进一步抑制 HBV。19 例健康男性的 I 期双盲、安慰剂对照随机临床试验证实了其良好的安全性和耐受性。2013 年在 EASL 会议中 760 号摘要报道了 nasvac 疫苗的 III 期临床试验，初步证实了其抗病毒的有效性，但后续研究仍在进行中。

3.2.2 刺激抗病毒效应细胞 Toll 样受体 (Tolllike receptor, TLR) 是重要的病原体识别受体, 其在暴露于特定配体时会刺激天然和适应性免疫应答。HBV 可能会下调 TLR 逃避天然性免疫应答, 所以 TLR 激动剂可以诱导产生内源性干扰素以及其他天然免疫反应, 从而抑制 HBV 复制。

目前的数据表明最有希望的药物是口服 TLR-7 激动剂, 在 TLR-7 激动剂 GS 9620 诱导黑猩猩长期成功抑制 HBV DNA 并刺激 IFN- α 产生后, GS 9620 被用于 75 例健康者, 口服单次剂量为 3mg~12mg。由于该药激活发生在胃肠道中, 因此能够通过门静脉循环快速被肝脏吸收, 研究表明药物在人体中吸收及耐受性均良好。该药物的主要不良反应与其他外源性 IFN 相似, 主要是流感样症状, 有研究发现仅在接受 8mg 或 12mg 剂量的患者中才可见上述不良反应, 进一步研究仍在进行中。

3.2.3 恢复 HBV 特异性细胞免疫功能 HBV 持续复制主要是因为 T 细胞功能下调, 出现功能障碍甚至耗竭的情况。程序性死亡分子-1 (programmed death-1, PD-1) 和其配体 PD-L1/2 均在 T 细胞上表达, 并在 T 细胞调节中起作用。在体内或体外的研究中发现, PD-1 和 PD-

L1/2 拮抗剂无论是被单独使用还是与 NAs 或疫苗联合治疗均会增强 HBV 特异性 T 细胞的反应。在一项土拨鼠模型的研究中也证实了上述结论, 通过增强特异性 T 细胞的反应, 抑制病毒复制同时清除 cccDNA。尽管 PD-1 拮抗剂还没有应用于 CHB 患者的临床试验, 但是在肿瘤患者中已初步显示出良好的治疗效果。须要注意的是, 在肿瘤患者临床试验中该药不良反应率偏高, 9% 的患者出现 3 级或 4 级不良反应。因此, PD-1 拮抗剂的不良反应会影响该药用于病情平稳的 CHB 患者。当然, 第二代 PD-1 抑制剂可能会有更多的选择性及治疗的希望。

4 结论

在过去 20 年中, 随着乙型肝炎疫苗接种的广泛推广以及抗 HBV 治疗方法的不断进步, HBV 的预防和治疗都取得了长足的改进。但是对于 CHB 患者而言, 目前治疗的不足是抗病毒药物不能达到彻底治愈, 同时还受到药物不良反应的限制。虽然我们仍不能彻底攻克 HBV, 但随着针对 HBV 复制周期和提高宿主免疫治疗新药的不断涌现, 最终将能彻底治愈 CHB 患者。(摘自《传染病信息》2017 年 8 月第 30 卷第 4 期)

新年寄语

转眼间 2017 年的脚步渐行渐远，伴随着悄然而至的新年钟声 2018 年正缓缓走来，借助《佑安药讯》这个平台给我们对广大的药讯读者送去最诚挚最温暖的新年问候。感恩过去一年来佑安医院全体同仁对《佑安药讯》的帮助与支持！在大家的共同努力下，《佑安药讯》圆满完成了本年度的工作计划。展望 2018 年，我们会继续以服务临床、促进合理用药为工作重心，努力提高稿件内容质量，奉献给临床一线的全体同仁！

新年的到来，为我们带来了更多的畅想！在新的一年里，我们会一如既往做好期刊编辑工作，为读者提供优秀的医学和药学资讯；在新的一年里，我们会更加突出特色，把本刊办成对临床工作者实用有益的参考书。

花，黯然于指间，是一种美，是一种毕其一生璀璨之后而寿终正寝之美；叶，沉寂于大地，是一种美，是一种甘于奉献而后回馈于根的恩泽之美；山，庄严着大地，以伟岸之躯承载着年轮和历史的沧桑；水，柔美着沟壑丛林，以曼妙的身姿悦动着生命的灵魂。就连这岁末的雪，好似天外来客，轻轻地舞动着飞花却厚厚的粉饰着皑皑的遍野，想必也是要还一个朗朗清明的尘世以迎接那新的一年。

祝愿大家新年快乐！幸福安康！

