

# 药学与临床

二〇一四年第二期

## 《金匱玉函經》

《药有相生相杀，相恶相反，相畏相得，气力有强有弱，有君臣相理，佐使相持。若不广通诸经，焉知草木好恶，或医自以意加减，更不依方分配，使诸草石，强弱相欺，胜负不顺，入人腹内，不能治病，自相斗争，使人逆乱，力胜刀剑。若调和得宜，虽未去病，犹得利安五脏，令病无至增剧。》



山东中医药大学第二附属医院·山东省中西医结合医院

药学部临床药学室主办

# 目录

## ◎ 临床指南 ◎

中国 2 型糖尿病防治指南（基层版） ..... 1

## ◎ 抗菌药物监测 ◎

2014 年第 1 季度我院抗菌药物临床应用情况统计分析报告 ..... 7

## ◎ 中药注射剂 ◎

灯盏细辛注射液临床使用合理性与安全性再评价研究 ..... 11

## ◎ 药品不良反应 ◎

2014 年第 2 季度我院药品不良反应监测报表通报 ..... 16

## ◎ 科技荟萃 ◎

“肥胖地图”：西方人比东方人更易发胖 ..... 17

欧盟不推荐肾素-血管紧张素系统药物的联合使用 ..... 18

欧盟发布 2013 年药品不良反应监测报告 ..... 19

英国警示肿瘤坏死因子- $\alpha$  抑制剂的结核病重新激活风险 ..... 20

◎ 临床指南 ◎

## 中国 2 型糖尿病防治指南 (基层版)

(中华医学会糖尿病学分会)

### 前言

糖尿病是常见的慢性病,近年来其患病率和患者数量急剧上升,糖尿病及其并发症已经给人类健康和社会发展带来了严重的负担。

根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)统计,全球糖尿病患者 在 2000 年有 1.51 亿,目前已达 2.85 亿。按目前的增长速度,估计到 2030 年全球将有近 5 亿人患糖尿病。值得注意的是,糖尿病已不仅仅是发达国家的“富贵病”,包括中国在内的发展中国家也已成为糖尿病的重灾区。由于中国是世界上人口最多的国家,其庞大的人口基数使中国背负着极大的糖尿病负担。

2007 年至 2008 年,中华医学会糖尿病学分会(CDS)在全国 14 个省市进行了糖尿病的流行病学调查。通过加权分析,在考虑性别、年龄、城乡分布和地区差异的因素后,估计我国 20 岁以上的成年人糖尿病患病率为 9.7%,成人糖尿病患者总数达 9240 万,其中农村约 4310 万,城市约 4930 万。我国可能已成为糖尿病患者人数最多的国家。更为严重的是我国 60.7%的糖尿病患者未被诊断而无法及时接受有效的治疗。

糖尿病的慢性血管并发症对患者的生命和生存质量威胁极大,给家庭以及患者个人带来沉重的经济负担。2010 年全世界 11.6%的医疗卫生费用花费在防治糖尿病上,世界卫生组织估计 2005 年至 2015 年中国由于糖尿病及相关心血管疾病导致的经济损失达 5577 亿美元。

CDS 慢性并发症调查组报告,在三甲医院中住院的 2 型糖尿病患者并发症患病率分别为:高血压 34.2%,脑血管病 12.6%,心血管病 17.1%,下肢血管病 5.2%。防治心脑血管疾病所需的医疗支出,占糖尿病医疗费用的主要部分。

心血管疾病是 2 型糖尿病的主要致残和致死原因。大量的循证医学证据显示,包括生活方式干预、降血糖、降血压、调脂和抗血小板等综合治疗(标准治疗)是显著减少糖尿病大、小血管并发症和死亡风险的最有效措施。

糖尿病治疗的近期目标是通过控制高血糖和相关代谢紊乱来消除糖尿病症状和防止出现急性代谢并发症，远期目标是通过良好的代谢控制达到预防慢性并发症，提高糖尿病患者的生存质量和延长寿命。

因为 2 型糖尿病患者常合并代谢综合征的一个或者多个组分的临床表现，如高血压、血脂异常、肥胖症等，随着血糖、血压、血脂等水平的增高及体重增加，2 型糖尿病发生慢性并发症的风险、发展速度以及其危害将显著增加。因此，应针对 2 型糖尿病患者采用科学、合理、基于循证医学的综合性治疗策略，包括降糖、降压、调脂、抗血小板、控制体重和改善生活方式等治疗措施。因此，2010 年版中国 2 型糖尿病防治指南强调了 2 型糖尿病的综合控制目标。

糖尿病复杂的发病过程使我们至今尚未找到根治的方法，这就意味着患者需要终生接受治疗。在发达国家，约有 2/3 的患者得不到有效管理；在发展中国家，糖尿病的控制状况更不乐观。据我国 2003 年、2004 年、2006 年大中城市门诊的调查表明，仅有 1/4 的糖尿病患者糖化血红蛋白(HbA1c)达标(<6.5%)。以 2009 年全国大中城市医院糖尿病门诊调查为例，在口服降糖药和/或胰岛素治疗人群中，HbA1c<7.0%的达标率为 35.3%，<6.5%的达标率仅为 20.3%。

因此，中国糖尿病工作者防治糖尿病的任务十分艰巨。糖尿病防治是一项社会工程，需要政府指导、部门协调、专家培训指导、媒体宣传教育和社区具体实施，基层是防治糖尿病的主战场，基层医生是糖尿病防治的主力军。

为此，卫生部于 2009 年组织制定了《国家基本公共卫生服务规范》，对糖尿病等 10 种慢病的社区服务提出了规范服务要求，包括标准化诊治流程、建立全民健康档案、档案化跟踪随访等。希望通过以大医院为依托，在基层社区卫生服务站做好糖尿病患者的管理和随访，提高糖尿病患者的血糖及心血管危险因素控制水平，减少并发症，提高生存质量，延长寿命。

基层版中国 2 型糖尿病防治指南的内容包括：高血糖的检出、糖尿病诊断分型、初次诊断糖尿病的简要处理方案、糖尿病标准治疗、糖尿病慢性并发症的筛查和随访、糖尿病昏迷的处理、老年糖尿病、糖尿病的教育和管理、糖尿病的预防以及糖尿病患者的双向转诊等，适用于二级及二级以下医疗机构。

我国各地经济发展不平衡，基层社区设施条件及基层医生水平也有差异。我们希望通过基层版中国 2 型糖尿病防治指南的制定，为基层医生提供一个简明扼要、通俗易懂、实用的、可操作的指南，使得他们在实际工作中有证可循。

## 第一节高血糖的检出

2 型糖尿病的血糖水平是缓慢、逐步升高的, 在早期轻度高血糖时, 通常无临床症状, 重度高血糖的典型表现为三多一少, 即多饮、多食、多尿、消瘦或体重减轻。

### 一、高血糖检查

1. 血浆血糖测定: 包括空腹血糖(FPG)、餐后血糖和随机血糖。是诊断糖尿病的依据。为保证血糖测定的准确性, 标本采集时注意以下几点: ①如查 FPG, 需过夜空腹至少 8 h。②抽血前一天不吃过于油腻或高蛋白食物, 避免大量饮酒。③血标本尽快送检, 长时间放置血糖值会降低。④应激性高血糖应该在应激情况消除后复查血糖。

2. 指血血糖测定: 用便携式血糖仪测定, 可以方便快捷地监测患者的血糖水平, 为临床诊断和治疗提供初步依据。具体检测方法见附录 1。

3. 尿糖检测: 尿糖阳性是诊断糖尿病的重要线索, 优点是简单、快速和价廉, 但不能作为诊断依据, 因为测定结果受到患者肾糖阈的影响。肾糖阈增高者即使有高血糖, 尿糖仍可为阴性; 肾糖阈降低者, 血糖正常即可能出现尿糖, 称为肾性糖尿。具体见附录 2。

4. 口服葡萄糖耐量试验(OGTT): OGTT 试验多用于可疑糖尿病患者, 在血糖增高但尚未达到糖尿病诊断标准时, 为明确是否患有糖尿病, 可以做 OGTT 试验。具体见附录 3。

### 5. 血糖定义:

(1)FPG: 至少禁食过夜 8 h 采集血标本测得的血糖值。

(2)餐后 2 h 血糖: 从吃第一口饭开始计时, 2 h 后采集血标本测得的血糖值。

(3)葡萄糖负荷后 2 h 血糖(2 hPG): OGTT 负荷后 2 h 采集血标本测得的血糖值。

(4)随机血糖: 一天中任何时间采集的血标本测得的血糖值。

(5)HbA1c: HbA1c 在总血红蛋白中所占的比例, 能反映取血前 2~3 个月的平均血糖水平。目前我国不推荐采用 HbA1c 诊断糖尿病。

### 二、机会性筛查

1. 在日常诊疗过程中增加血糖检测, 可发现血糖异常升高者。

2. 可利用医疗相关机构, 如单位医务室、保健室等, 放置便携式血糖仪进行血糖测量。

3. 通过对各类从业人员健康体检、建立健康档案、进行基线调查等进行血糖检测，发现血糖异常者。

4. 在义诊、健康知识宣传活动时，进行血糖检测。

### 三、高危人群筛查

1. 高危人群定义：有糖调节受损史、年龄>45岁、超重或肥胖(BMI>24 kg/m<sup>2</sup>)、2型糖尿病患者的一级亲属、高危种族、有巨大儿(出生体>4 kg)生产史、妊娠糖尿病病史、高血压或正在接受降压治疗、血脂异常或正在接受调脂治疗、心脑血管疾病患者、有一过性糖皮质激素诱发糖尿病病史者、BMI>24 kg/m<sup>2</sup>的多囊卵巢综合征患者、严重精神病和(或)长期接受抗抑郁症药物治疗的患者、静坐生活方式者。

2. 肥胖定义：BMI是常用的衡量人体胖瘦的指标， $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2 (\text{kg}/\text{m}^2)$ ，BMI>24 kg/m<sup>2</sup>即为超重，>28 kg/m<sup>2</sup>为肥胖。具体见附录4。

3. 筛查方法和频率：对高危人群进行筛查，方法推荐采用OGTT(同时检查FPG和2 hPG)。如检测OGTT有困难，可筛查FPG。但是仅筛查FPG，会有漏诊的可能性。如果OGTF结果正常，3年后应重复检查。

## 第二节 糖尿病的诊断和分型

### 一、糖尿病的诊断

糖尿病的临床诊断以静脉血浆血糖为依据，毛细血管血的血糖值仅作为参考。

血糖的正常值和糖代谢异常的诊断切点主要依据血糖值与糖尿病并发症和糖尿病发生风险的关系来确定。目前我国采用WHO(1999年)糖尿病诊断标准、糖代谢状态分类标准(表1、2)和糖尿病的分型体系。FPG或75g 2 hPG值可以单独用于流行病学调查或人群筛查。理想的调查是同时检查FPG及OGTr后2 hPG值。

空腹血糖受损(IFG)和糖耐量减低(IGT)是正常血糖状态与糖尿病之间的一种中间代谢状态。IFG定义为FPG升高，即FPG 6.1 mmol/L~<7.0 mmol/L同时2 hPG<7.8 mmol/L；IGT则定义为2 hPG升高，2 hPG 7.8~<11.1 mmol/L，同时FPG<7.0 mmol/L。

建议已达到IFG的人群，应行OGTr检查，以增加糖尿病的诊断率。

**表 1 糖代谢状态分类(WHO,1999 年)**

糖代谢分类	静脉血浆葡萄糖(mmol/L)	
	空腹血糖(FPG)	糖负荷后 2 h 血糖(2 hPG)
正常血糖(NGR)	<6.1	<7.8
空腹血糖受损(IFG)	6.1 ~ <7.0	<7.8
糖耐量减低(IGT)	<7.0	7.8 ~ <11.1
糖尿病(DM)	≥7.0	≥11.1

注: IFG 和 IGT 统称为糖调节受损(IGR, 即糖尿病前期)

**表 2 糖尿病的诊断标准**

诊断标准	静脉血浆葡萄糖(mmol/L)
(1) 糖尿病症状(高血糖所导致的多饮、多食、多尿、体重下降、皮肤瘙痒、视力模糊等急性代谢紊乱表现)加随机血糖	≥11.1
或	
(2) 空腹血糖(FPG)	≥7.0
或	
(3) 葡萄糖负荷后 2 h 血糖(2 hPG)	≥11.1

注: 空腹状态指至少禁食 8 h; 随机血糖指不考虑上次用餐时间, 一天中任意时间的血糖, 不能用来诊断空腹血糖受损(IFG)或糖耐量异常(IGT)。急性感染、创伤或其他应激情况下可出现暂时性血糖增高, 若没有明确的高血糖病史, 须在应激消除后复查, 以确定糖代谢状态无糖尿病症状者, 需改日重复检查。

## 二、糖尿病的分型

我国目前采用 WHO(1999 年)的糖尿病病因学分型体系, 分型的基础主要根据病因学证据。糖尿病共分 4 大类, 见表 3。其中 1 型糖尿病、2 型糖尿病和妊娠糖尿病是临床的常见类型。1 型糖尿病病因和发病机制尚不清楚, 主要的病理生理学和病理学特征是胰岛 B 细胞数量显著减少和消失, 导致胰岛素分泌显著下降或缺失。2 型糖尿病的病因和发病机制目前亦不明确, 主要的病理生理学特征为胰岛 B 细胞功能缺陷, 导致胰岛素分泌减少(或相对减少)或胰岛素抵抗, 胰岛素在机体内调控葡萄糖代谢的能力下降, 或两者共同存在。妊娠糖尿病是指在妊娠期间被诊断的糖尿病, 不包括妊娠前已经被诊断的糖尿病。特殊类型糖尿病是在不同水平上(从环境因素到遗传因素或两者间的相互作用)病因学相对明确的一些高血糖状态。

**表 3 糖尿病病因学分类( WHO,1999 年)**

---

1. 1 型糖尿病
  2. 2 型糖尿病
  3. 其他特殊类型糖尿病
  4. 妊娠糖尿病
- 

[连载一]

(孙世光供稿)

[参考文献] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (基层版) [J]. 中华全科医师杂志, 2013, 12(8): 675-696



## ◎ 抗菌药物监测 ◎

## 2014 年第 1 季度我院抗菌药物临床应用情况统计分析报告

病历为 2013 年 12 月 26 日~2014 年 3 月 25 日出院病历；临床科室上报的可用于统计的出院病例数共计 700 例，其中，外科系上报病例 528 例(造影并介入治疗 1 例)，内科系上报病例 2093 例（造影及介入治疗 7 例）。抗菌药物处方为随机抽取 1 月 27 日、2 月 24 日和 3 月 17 日门诊处方；急诊患者抗菌药物处方为 1~3 月份急诊科所有处方。临床科室上报数据由药剂科临床药学室、药品检验室工作人员提取统计；处方数据由门诊西药房统计。我院 2014 年 1 季度临床各科室上报的抗菌药物应用情况数据统计结果如下：

1. 控制指标依据 2012 年省抗菌药物临床应用专项整治活动的医院责任控制指标而设定，全院及内、外科系的监测统计结果见表 1。

表 1 2014 年 1 季度月我院临床应用抗菌药物情况统计表

		住院患者 抗菌药物 使用率 (%)	门诊患者 抗菌药物 处方比例 (%)	急诊科患 者抗菌药 物处方比 例 (%)	抗菌药物使用 强度每百人天 (DDS)	预防用药在 术前 0.5~2h 者比例 (%) (剖宫产手 术、急症手 术、术前合 并感染者除 外)	I 类切口 手术患 者预防 使用抗 菌药物 比例 (%)	原则上不 预防使用 抗菌药物 的 I 类切口 手术患者 使用抗菌 药物比例 (%)**	I 类切口 手术患者 预防使用 抗菌药物 时间不超 过 24h 比 例 (%)	经血管 途径介 入诊断 手术患 者预防 抗菌药 物使用 比例 (%)	微生物检验 样本送检率 (%)	限制使用 级抗菌药 物微生物 送检率 (%)	特殊使用 级抗菌药 物微生物 送检率 (%)
控制指标		≤60	≤20	≤40	<40	100	≤30	0		0	≥30	≥50	≥80
本院 监控 指标	全院	50.06 (1312/2621)	13.15 (349/2655)	41.98 (559/1312)	37.21 (16263.3/43713)	56 (56/100)	48.91 (45/92)	3.33 (1/30)	45.45 (20/44)		55.5 (641/1155)	61.58 (513/833)	80.6 (108/134)
	外科系	64.96 (343/528)			42.56 (2548.3/5988)	56 (56/100)	48.91 (45/92)	3.33 (1/30)		0 (1/1)/	39.25 (73/186)	63.31 (459/725)	100 (9/9)
	内科系	46.30 (969/2093)			36.36 (13715/37725)	/				0 (0/7)	58.62 (568/969)	63.31 (459/725)	79.2 (99/125)

表注：\*\*原则上不使用抗菌药物的手术指：腹股沟疝修补术（包括补片修补术）、甲状腺疾病手术、乳腺疾病手术、关节镜检查手术、颈动脉内膜剥脱手术、颅骨肿物切除手术和经血管途径介入诊断手术。

2. 控制指标依据 2011 年省抗菌药物临床应用专项整治工作督导结果设定，结果见表 2。

**表 2 2014 年 1 季度抗菌药物临床应用专项整治工作督导表**

主要指标	住院患者抗菌药物使用率 (%)	住院患者抗菌药物使用强度 (DDDs)	门诊患者抗菌药物使用率 (%)	清洁手术预防使用抗菌药物比例 (%) *	介入诊断预防使用抗菌药物比例 (%)	清洁手术预防使用抗菌药物品种选择合理率 (%) **	清洁手术预防使用抗菌药物用药时机合理率 (%)	清洁手术预防使用抗菌药物用药疗程合理率 (%) ***	清洁手术预防使用抗菌药物联合用药情况	住院患者微生物送检情况 (送检率 %)
控制指标	60	40	≤ 20	≤ 30	0					> 30
本院监测结果	50.21 (1312/2613)	37.21 (16263.3/43713)	13.15 (349/2655)	48.91 (45/92)	12.5 (1/8)	25 (5/20)	73.33 (33/45)	59.09 (26/44)	0 (0/45)	55.5 (641/1155)

表注：\*：经血管途经介入治疗术列入清洁手术

\*\*：根据《卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知》(38 号文)，I 类切口手术推荐选用一代、二代头孢菌素作为预防用药，对于部分对头孢类抗菌药物有过敏反应的患者选用克林霉素作为预防用药品种，选择上述抗菌药物的列为清洁手术预防使用抗菌药物品种选择合理。

\*\*\*：将术后用药时间不超过 24 小时，总预防用药时间不超过 48 小时的均视为清洁手术预防使用抗菌药物用药疗程合理。

3. 内科系各临床上报科室抗菌药物使用情况的统计结果见表 3。

表 3 2014 年 1 季度内科系出院患者抗菌药物临床应用情况统计表

科别	抗菌药物使用率 (%)	病原学送检率 (%)	抗菌药物使用强度	特殊使用抗菌药物使用率 (%)	特殊使用抗菌药物病原学送检率 (%)	特殊使用抗菌药物强度	限制使用级抗菌药物病原学送检率 (%)
儿科	100 (142/142)	85.92 (122/142)	52.67 (607.81/1154)	2.11 (3/142)	100 (3/3)	0.10 (1.65/1607)	87.60 (113/129)
心内一	28.04 (113/403)	25.35 (54/113)	31.17 (1302.9/4180)	7.67 (25/326)	84 (21/25)	7.69 (321.5/4180)	46.15 (36/78)
心内四	30.69 (58/189)	53.45 (31/58)	36.05 (768.13/2131)	4.23 (8/189)	100 (8/8)	4.18 (89/2131)	70.59 (24/34)
肺病科	99.50 (199/200)	82.91 (165/199)	134.99 (3968.6/2940)	18.5 (37/200)	86.49 (32/37)	12.74 (374.48/2940)	83.23 (134/161)
消化科	74.39 (61/82)	0 (0/61)	110.45 (1207.22/1093)	8.54 (7/82)	0 (0/7)	9.96 (108.83/1093)	0 (0/36)
内分泌	17.86 (10/56)	0 (2/10)	11.17 (71.47/640)	0 (0/59)	/	0 (0/640)	20 (1/5)
肿瘤科	52 (26/50)	34.62 (9/26)	52.53 (390.84/744)	16 (8/50)	87.5 (7/8)	11.36 (84.5/744)	47.37 (9/19)
脑病科	24 (66/273)	51.52 (34/66)	27.49 (1118.09/4068)	0 (5/273)	80 (4/5)	1.55 (63/4068)	53.33 (16/30)
肾病中心	55.43 (143/258)	40.56 (58/143)	46.94 (1874.73/3994)	3.88 (10/258)	70 (7/10)	2.72 (108.5/3994)	41.88 (49/117)
干东	67.65 (46/68)	65.22 (30/46)	55.76 (837.5/1502)	23.53 (16/68)	77.78 (14/18)	18.21 (273.5/1502)	70.59 (24/34)
干西	39.74 (31/78)	38.71 (12/31)	48.96 (625.69/1278)	2.56 (2/78)	100 (2/2)	2 (25.5/1278)	44 (11/25)
康复科	13.64 (21/154)	80.95 (17/21)	3.87 (282.88/7313)	1.30 (2/154)	50 (1/2)	0.12 (9/7259)	77.78 (14/18)
职业一	52.17 (12/23)	50 (6/12)	8.97 (120.2/1340)	0 (0/23)	/	0 (0/1340)	75 (6/8)
职业二	45.83 (33/72)	66.67 (22/33)	12.78 (437.85/3426)	0 (0/72)	/	0 (0/3426)	72 (18/25)
职业三	21.05 (8/38)	75 (6/8)	5.26 (101.11/1922)	0 (0/38)	/	0 (0/1922)	66.67 (4/6)
合计	46.45 (969/2086)	58.62 (568/969)	36.36 (13715/37725)	6.11 (123/2012)	79.2 (99/125)	3.83 (1459.46/38124)	63.31 (459/725)

4. 外科系各临床上报科室抗菌药物使用情况的统计结果见表 4。

表 4 2014 年 1 季度外科系抗菌药物临床应用情况统计

科室	抗菌药物使用率 (%)	I 类切口患者预防使用抗菌药物率 (%)	I 类切口术前预防使用抗菌药物时间 (0.5~2h) 比例 (%)	I 类切口手术预防使用抗菌药物时间比例 (%)		抗菌药物使用强度 DDD	特殊使用级抗菌药物使用率 (%)	特殊使用级抗菌药物使用强度	特殊使用级抗菌药物病原学送检率 (%)	限制使用级抗菌药物病原学送检率 (%)
				< 24h	24~48h					
骨伤科	48.52 (49/101)	72.73 (32/44)	84.38 (27/32)	56.25 (18/32)	6.25 (2/32)	24.9 (297.76/1196)	0 (0/101)	0 (0/1196)	/	14.29 (3/21)
泌尿外科	86.84 (66/76)	28.57 (2/7)	50 (1/2)	100 (1/1)	0 (0/1)	55.31 (459.6/831)	3.95 (3/76)	1.72 (14.25/831)	100 (3/3)	77.09 (37/48)
普外科	48.91 (45/92)	12.12 (4/33)	50 (2/4)	0 (0/4)	50 (2/4)	34.63 (442.53/1278)	3.26 (3/92)	2.93 (37.5/1278)	100 (2/2)	23.08 (3/13)
耳鼻喉科	55.39 (36/65)	100 (2/2)	100 (2/2)	50 (1/2)	50 (1/2)	39.23 (321.3/819)	0 (0/65)	0 (0/819)	/	42.11 (8/19)
妇产科	83.12 (128/154)	/	/	/	/	68 (588.2/865)	0 (0/154)	0 (0/865)	/	66.67 (2/3)
神经外科	48.72 (19/39)	83.33 (5/6)	20 (1/5)	0 (0/5)	20 (1/5)	43.94 (438.92/999)	10.3 (4/39)	5.61 (56/999)	100 (4/4)	25 (1/4)
合计	65.09 (343/527)	48.91 (45/92)	73.33 (33/45)	45.45 (20/44)	13.64 (6/44)	42.56 (2548.3/5988)	1.96 (10/527)	1.80 (107.8/5988)	100 (9/9)	50 (54/108)

5. 进行造影诊断及介入治疗的临床上报科室该类出院病历抗菌药物使用情况的统计结果见表 5。

表 5 2014 年 1 季度造影诊断及介入治疗术出院病历抗菌药物使用情况统计表

科室	抗菌药物使用率 (%)	经血管途径介入诊断手术预防抗菌药物使用率 (%)	介入治疗患者预防使用抗菌药物率 (%)	介入治疗术前预防使用抗菌药物时间 (0.5~2h) 例数	介入治疗手术预防使用抗菌药物时间例数		抗菌药物使用强度 DDD	特殊使用级抗菌药物使用率 (%)	特殊使用级抗菌药物病原学送检率 (%)	限制使用级抗菌药物病原学送检率 (%)
					< 24h	24~48h				
心内一区	0 (0/1)	0 (0/1)	0 (0/1)	/	/	/	0 (0/14)	0 (0/1)	/	/
心内四区	0 (0/6)	0 (0/4)	0 (0/2)	/	/	/	0 (0/67)	0 (0/6)	/	/
神经外科	0 (1/1)	100 (1/1)	/	/	/	/	8.38 (0.67/8)	0 (0/1)	/	/
合计	12.5 (1/8)	16.67 (1/6)	0 (0/3)	/	/	/	0.75 (0.67/89)	0 (0/8)	/	/

◎ 中药注射剂 ◎

## 灯盏细辛注射液临床使用合理性与安全性再评价研究<sup>1</sup>

**[摘要]** 合理性与安全性是中药注射剂临床使用再评价的关键问题之一。本研究分层随机抽取某医院 2013 年 1 月~12 月份使用灯盏细辛注射液住院病历 120 份, 通过药品说明书推荐及药物利用研究来综合评价该医院 2013 年灯盏细辛注射液临床使用情况, 初步探讨中药注射剂临床使用合理性与安全性再评价研究模式。研究结果显示: 该医院 2013 年灯盏细辛注射液临床使用中医辨病(34.17%)、中医辨证(18.33%)、溶媒剂量(35.83%)及给药浓度(2.50%)合理性百分率普遍偏低, 尤其超浓度使用情况严重( $aDDCs=28.09$ ,  $cDUI=2.93>1$ )。因此应加强灯盏细辛注射液临床监测工作, 并进一步探讨中药注射剂临床使用合理性与安全性再评价研究模式。

**[关键词]** 灯盏细辛注射液; 中药注射剂; 药物利用研究; 限定日剂量; 限定日浓度; 药物利用指数; 平均用药频度; 合理性

中药注射剂是中药现代化的产物, 因其独特的功效以及给药迅速、起效快特点, 被广泛应用于临床。但因中药注射剂自身成分复杂、提纯工艺难度大以及临床使用不规范等诸多因素, 导致其临床药品不良反应屡见报道。为了解灯盏细辛注射液临床使用情况, 探讨中药注射剂临床使用合理性与安全性再评价研究模式, 某医院按月份分层随机抽取 2013 年度使用灯盏细辛注射液住院病历 120 份并进行分析评价。

### 1 材料与方法

**1.1 资料来源** 采用回顾性研究方法, 按月份分层随机抽取某医院 2013 年 1 月~12 月份使用灯盏细辛注射液住院病历 120 份(10 份/月), 通过编制《灯盏细辛注射液临床使用调查表》收集病历相关信息。分层随机抽样方法: 采用 SPSS 13.0 软件 Data → Select Cases → Random Sample of Cases 程序对每月使用灯盏细辛注射液病历进行分层随机抽样。灯盏细辛注射液生产厂家: 云南生物谷药业股份有限公司, 批准文号: 国药准字 Z20050217。

### 1.2 方法

**1.2.1 药品说明书推荐评价** 根据药品说明书以及《中药注射剂临床使用基本原则》、

<sup>1</sup>[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81302887); 山东省中医药科技发展计划项目(2013-104); 山东省药学会临床药学奥赛康中青年科研资助项目(Sdpa-ask-2013-07); 山东省医务职工科技创新项目(中药注射剂静脉配置溶媒选择及配伍禁忌推荐表)

《中成药临床使用指导原则》等相关材料，建立灯盏细辛注射液临床使用合理性与安全性再评价评判标准（表 1），涉及评价指标有西医辨病、中医辨病、中医辨证、给药剂量、溶媒选择（种类）、溶媒剂量、给药浓度（给药剂量/溶媒剂量）及给药频次；先进行各项指标合理性评价，再进行分值计算，最后分别计算各项指标合理性百分率及总得分百分率。此外，依据药品说明书规定对联合用药进行评价：禁止与喹诺酮类、西汀类、替汀类、脑蛋白水解物、维生素 C 药物混合使用。

**表 1 灯盏细辛注射液说明书推荐及评价标准与分值**

评价指标	说明书推荐	操作评价标准	分值
西医辨病	缺血性中风、冠心病心绞痛	缺血性中风、冠心病、心绞痛	1
中医辨病	中风、麻木、胸痹	同说明书推荐	1
中医辨证	瘀血阻滞	血瘀证	1
给药剂量	20~40 mL	同说明书推荐	1
溶媒选择	NS	同说明书推荐	1
溶媒剂量	250~500 mL	同说明书推荐	1
给药浓度	0.08 mL·mL <sup>-1</sup>	同说明书推荐	1
给药频次	<i>qd</i> 或 <i>bid</i>	同说明书推荐	1

注：NS 为生理盐水，0.08 mL·mL<sup>-1</sup> 为 0.08mL 灯盏细辛注射液溶解于 1mL 溶媒，*qd* 为每天 1 次，*bid* 为每天 2 次。

**1.2.2 药物利用研究（DUR）** 药物利用研究是对全社会（包括医院）药物市场、供给、处方及其使用的研究；其研究重点是药物利用所引起的医疗的、社会的和经济后果，以及各种药物和非药物因素对药物利用的影响。DUR 通常评价参数是限定日剂量（DDD）、限定日浓度（DDC）及平均用药频度（aDDDs/aDDCs）、药物利用指数（dDUI/cDUI）。其中，aDDDs 或 aDDCs 则反映药品平均每人用药强度，其值越大说明用药频度越高，用药强度越大；dDUI 或 cDUI 可作为临床用药合理性的评价指标：dDUI 或 cDUI < 1 说明医师处方日平均剂量或浓度 < DDD 或 DDC，dDUI 或 cDUI > 1 说明医师处方日平均剂量或浓度 > DDD 或 DDC；aDDDs 或 aDDCs、dDUI 或 cDUI 作为药物利用研究的评价参数，可分别从给药剂量或给药浓度两个不同方面来评价中药注射剂临床使用合理性与安全性问题。

## 2 结果

**2.1 一般情况** 本次分层随机抽取 120 份病历：具有西医辨病病历 120 份（100%），具有中医辨病病历 119 份（99.17%），具有中医辨证病历 119 份（99.17%），使用前联用其他药物病历 80 份（66.67%），使用后联用其他药物病历 58 份（48.33%），使用前均联用其他药物病历 36 份（30.00%），其中所有病例均未见冲洗输液管或更换输

液器记录,且涉及联合用药禁忌(与西汀类、脑蛋白水解物联用)病历 9 份(7.50%)。患者基本信息情况:男性 63 位,平均年龄(55.38±11.40)岁;女性 57 位,平均年龄(59.64±13.24)岁。

2.2 药品说明书推荐评价 由图 1 可知,2013 年度不同月份灯盏细辛注射液临床使用合理性与安全性再评价指标合理性百分率大部分不高(全年均值:西医辨病 73.33%,中医辨病 34.17%,中医辨证 18.33%,给药剂量 100.00%,溶媒选择 68.33%,溶媒剂量 35.83%,给药浓度 2.50%,给药频次 100.00%)。由图 2 可知,8 项指标、7 项指标、6 项指标合理性总得分百分率波动幅度及平均值基本保持一致(全年均值:53.96%,56.55%,49.31%),均可全面准确反映灯盏细辛注射液临床使用合理性与安全性。此外,由图 1、图 2 可知,溶媒剂量合理性百分率<53.96,故 7 项指标(-溶媒剂量)较 8 项指标合理性总得分百分率均值升高;而给药频次合理性百分率>56.55%,故 6 项指标(-给药频次)较 7 项指标合理性总得分百分率均值降低。其中,8 项指标代表西医辨病、中医辨病、中医辨证、给药剂量、溶媒选择、溶媒剂量、给药浓度、给药频次,7 项指标代表西医辨病、中医辨病、中医辨证、给药剂量、溶媒选择、给药浓度、给药频次,6 项指标代表西医辨病、中医辨病、中医辨证、给药剂量、溶媒选择、给药浓度。此外,本研究随机抽取所有住院病例均未发现混合配伍或与“细辛”存在“十八反”配伍禁忌情况。

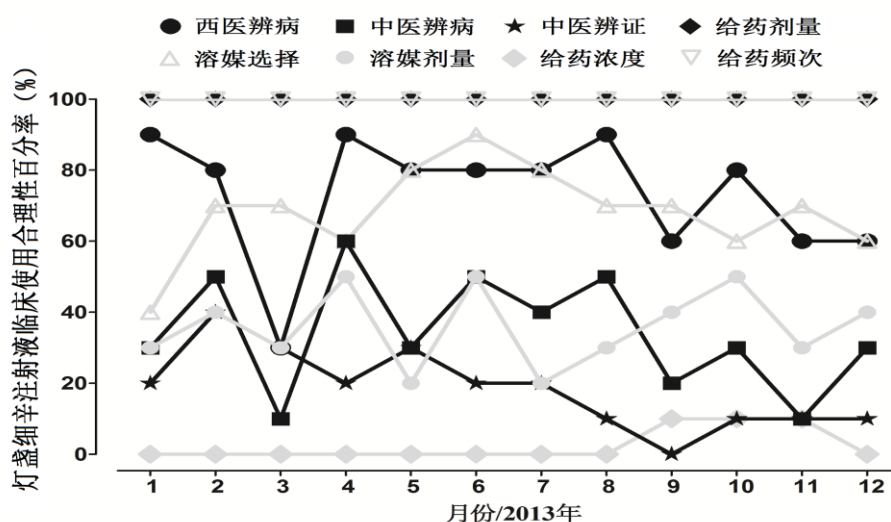


图 1 2013 年灯盏细辛注射液临床使用合理性百分率 (八项指标)

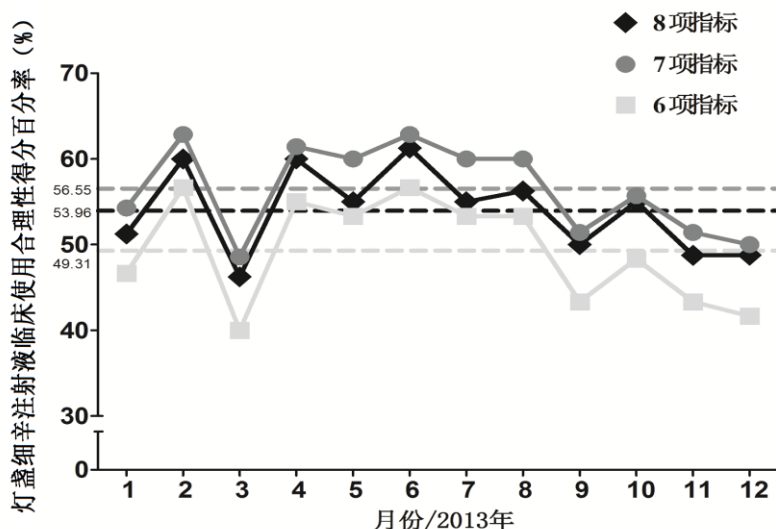


图2 2013年灯盏细辛注射液临床使用合理性百分率 (总得分)

2.3 DUR 由图3可知：aDDDs与aDDCs全年波动趋势基本保持一致，但aDDCs波动幅度更大，均值更高，提示从给药浓度角度来看灯盏细辛注射液用药强度更大。由图4可知，dDUI与cDUI全年波动趋势已难以分辨，而dDUI=1.08≈1，提示灯盏细辛注射液给药剂量基本合理，这与药品说明书评价结果（给药剂量100.00%）相一致；但cDUI=2.93>1，提示灯盏细辛注射液超浓度情况严重，且cDUI波动幅度更大、平均值更高，提示cDUI从给药浓度角度更能准确反映中药注射剂临床使用合理性与安全性问题。

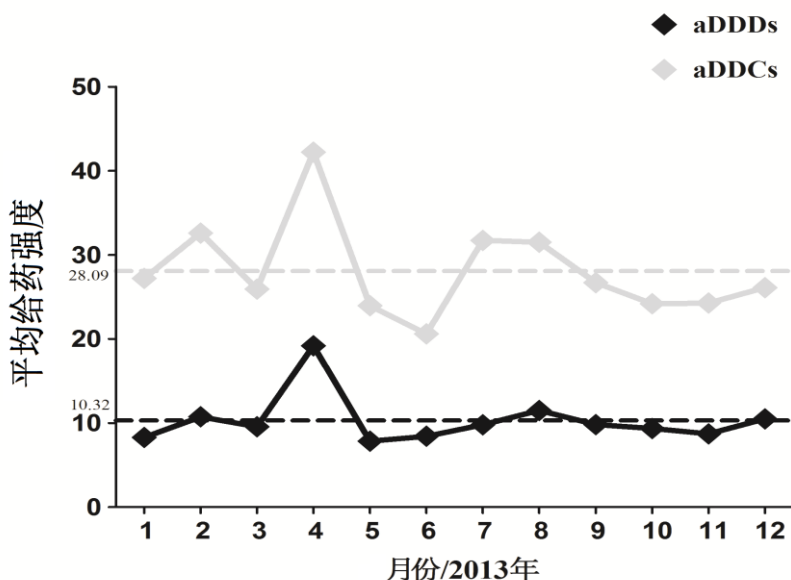


图3 2013年灯盏细辛注射液药物利用研究 (平均用药频度)



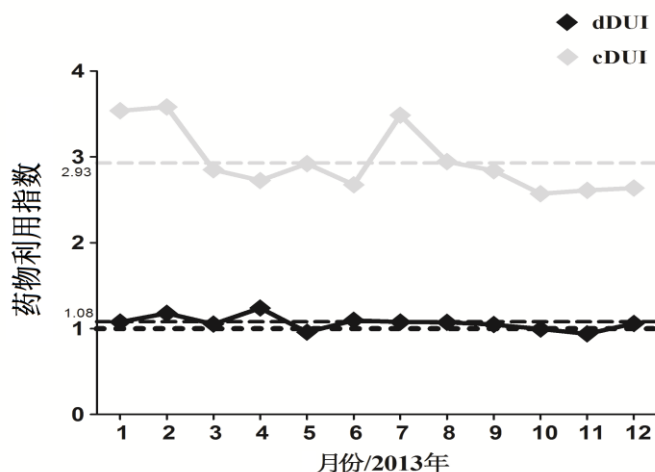


图 4 2013 年灯盏细辛注射液药物利用研究 (药物利用指数)

### 3 讨论

灯盏细辛注射液是由灯盏细辛经提取分类成分制成的灭菌水溶液, 主要含野黄芩苷和总咖啡酸酯, 具有活血祛瘀、通络止痛功效, 用于瘀血阻滞, 中风偏瘫, 肢体麻木, 口眼歪斜, 言语语涩及胸痹心痛, 以及缺血性中风、冠心病心绞痛见上述证候者。说明书静脉注射推荐用法用量一次 20~40 mL, 一日 1~2 次; 禁忌用于脑出血急性期; 注意事项提示不宜与酸性较强药物配伍, 禁止与喹诺酮类、西汀类、替汀类、脑蛋白水解物、维生素 C 药物混合使用。

本次研究结果提示, 依据药品说明书, 灯盏细辛注射液临床使用中医辨病、中医辨证、溶媒剂量、给药浓度合理性百分率偏低, 因说明书对给药剂量 (20~40 mL)、给药频次 (*qd* 或 *bid*) 要求范围宽泛致使其合理性百分率=100%; 而依据 DUR, aDDDs 和 aDDCs 均  $\geq 10$ , 而  $dDUI=1.08 \approx 1$ ,  $cDUI=2.93 > 1$ , 提示灯盏细辛注射液超浓度情况严重, 而  $cDUI$  从给药浓度角度更能准确反映中药注射剂临床使用合理性与安全性问题。

药品上市后安全性再评价是药品风险管理的重要内容; 而对于中药注射剂, 因其自身成分复杂、提纯工艺难度大以及临床使用不规范等诸多因素, 显得尤为重要。本课题组初步开展中药注射剂不同品种评价分析, 完成了中国已上市中药注射剂静脉配制溶媒选择说明书推荐, 初步形成药品说明书推荐、药物利用研究及药品不良反应/事件 Logistic 回归分析中药注射剂临床再评价体系。药品说明书推荐评价方法初步提出分项赋分评价思路, 但是尚缺乏权重系数方面研究; 药物利用研究从给药浓度角度提出限定日浓度概念, 并发展了药物利用指数的概念, 从而实现从给药浓度角度来评价中药注射剂临床使用合理性与安全性问题。

[参考文献]略  
(孙世光)

⊙ 药品不良反应 ⊙

## 2014 年第 2 季度我院药品不良反应监测报表通报

院属各科室、社区卫生服务中心（站）：

自 2014 年 3 月 26 日—2014 年 6 月 25 日，我院第 2 季度共上报药品不良反应 64 例（目标数为 100 例），指标完成率为 64.0%。希望各科室护士长及科主任对我院药品不良反应工作加以重视，医院药品不良反应监测办公室将在下一步的工作中，继续通过各种方式加强信息沟通，与临床各科室共同做好我院药品不良反应监测和上报工作。各监测点上报数据见表 1。

医院药品不良反应监测办公室

二〇一四年六月二十五日

表 1 2014 年第 2 季度各监测点上报数据汇总

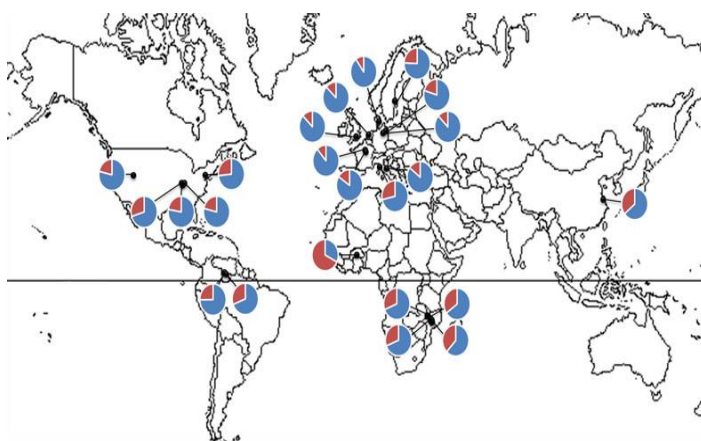
基层监测点	目标数	实际上报数	基层监测点	目标数	实际上报数
心内科	3	0	住院西药房	15	4
呼吸科	3	0	中药房	15	11
消化科	3	0	门诊西药房	9	10
内分泌科	3	3	涑源社区西药房	6	7
神经内科	3	1	涑源社区中药房	6	10
儿科	3	3	骨外科	1	0
干部病房东	3	0	神经外科	1	0
干部病房西	3	4	泌尿外科	1	1
肾病中心	3	2	普外科	1	0
门诊	3	4	麻醉科	1	0
康复科	3	1	五官科	1	2
职业病科	3	0	妇产科	1	0
急救中心	3	0	总计	100	64
预保科	3	1			

◎ 科技荟萃 ◎

## “肥胖地图”：西方人比东方人更易发胖

去过欧洲和美国，在街上一眼望去，肥胖人士很多；反之，在日本的大街上，却看不到几个胖子。对此，我们通常会不假思索地说出原因，那就是西方国家与东方国家的饮食习惯不同，西方人多吃高脂高糖饮食，而东方人多吃低脂高纤维饮食。

美国伯克利加利福尼亚大学和杜桑亚利桑那大学的科学家却得出一个完全不同而非常有趣的结论：肥与瘦取决于肠道中硬壁菌类（Firmicutes）与拟杆菌类（Bacteroides）的比例，肥胖人士肠道中的硬壁菌（“肥菌”）多于拟杆菌（“瘦菌”）。



他们分析了世界各地的 23 种不同人群共 1020 人的肠道菌群，发现高纬度（赤道以北）寒冷地区的居民

体内硬壁菌的比例高于低纬度（赤道以南）炎热地区的居民，并画出一张标识“肥菌”（蓝色）和“瘦菌”（红色）比例的“肥胖地图”。

从图上可以看出，欧洲人的“肥菌”占优势，而中国人、南美人、南非人的“瘦菌”占优势，美国人的“肥菌”似乎少于欧洲人，而“瘦菌”又少于中国人、南美人、南非人。有趣的是，非洲裔美国人的肠道菌跟其他美国人一样，但与土著非洲人不同。

这一现象跟以前提出的 Bergmann 规则相吻合，该规则指出动物的体型随纬度升高而增大。那么，“肥菌”、肥胖和体型偏大很可能是人体及其共生细菌对严寒气候适应的结果。

[参考文献] Suzuki TA, Worobey M. Geographical variation of human gut microbial composition[J]. Biol Lett, 2014, 10(2): 20131037. DOI:10.1098/rsbl.2013.1037

## 欧盟不推荐肾素-血管紧张素系统药物的联合使用

欧洲药品管理局（EMA）的药物警戒风险评估委员会（PRAC）评估了作用于肾素-血管紧张素系统（RAS）、控制身体血压和体液的激素系统的不同类别药物联合使用的风险。这些药物（称为作用于 RAS 的药物）包括三大类：ARB 类药物（含活性物质阿齐沙坦、坎地沙坦、依普罗沙坦、厄贝沙坦、氯沙坦、奥美沙坦、替米沙坦或缬沙坦）阻断血管紧张素 II 受体，阻断血管紧张素 II 受体后会引引起血管扩张，有助于减少肾脏对水的再吸收，从而降低血压；ACE 抑制剂（贝那普利、卡托普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫昔普利、培哌普利、喹那普利、雷米普利、螺普利、群多普利或佐芬普利）和直接肾素抑制剂（阿利吉仑）阻断参与体内产生血管紧张素 II 的特定酶的作用（ACE 抑制剂阻断血管紧张素转换酶，而肾素抑制剂阻断被称为肾素的酶）。

RAS 参与维持身体的水盐（电解质）平衡，从而控制血压。作用于 RAS 的药物用于治疗高血压（血压高）和充血性心力衰竭（一种心脏疾病，患者的心脏不能泵出足够的血液供全身使用），而有些也用于治疗某些肾脏疾病，以降低尿中蛋白质丢失。为了达到更好的控制效果，可联合用药，但由于与单独使用一种药物相比，作用于 RAS 的多种药物联合使用会增加高钾血症（血钾水平高）、低血压和肾功能恶化的风险，而且可能不会获得预期获益，因此，出于这种考虑，EMA 对此类药物的联合使用进行了评估。

此次评估是对 EMA 在 2012 年 2 月对含阿利吉仑药物开展的评估工作的后续工作。当时的结论认为，阿利吉仑与 ACE 抑制剂或 ARB 联合使用可能会增加心脏、血液循环和肾脏副作用的风险，因此不建议在任何患者中使用，且应禁止同时并发有糖尿病或中度至重度肾损害的高血压患者使用。

经过评估，2014 年 4 月 11 日，欧洲药品管理局的药物警戒风险评估委员会（PRAC）发布消息称，不推荐联合使用以上任何两类药物，尤其是同时罹患有糖尿病相关肾脏问题（糖尿病肾病）的高血压患者不应给予 ARB 与 ACE 抑制剂。如果必须联合使用这种药品时，必须在专家监督下密切监测肾功能、水盐平衡和血压（ARB 类药物坎地沙坦或缬沙坦现已获得许可，可在心衰患者中作为 ACE 抑制剂的补充治疗，上述建议也包含该用途）；在肾损害或糖尿病患者中禁止将 ARB 或 ACE 抑制剂与阿利吉仑联合使用。

此外，来自几个大型研究的证据显示，在并存各种心脏和循环系统疾病或 II 型糖尿病患者中，与单独使用任一药物相比，ARB 与 ACE 抑制剂联合使用与高血钾、肾损害或低血压风险增加相关。此外，在心力衰竭的患者中未观察到双重阻断带来显著获益，且仅在不合适采用其他治疗的特定心力衰竭患者组中，获益大于风险。

(EMA 网站)

## 欧盟发布 2013 年药品不良反应监测报告

近期，欧洲药品管理局 (EMA) 发布了 2013 年欧盟药品不良反应监测 (EudraVigilance) 报告 (以下简称报告)，并称该年度 EudraVigilance 收到了 100 多万份上市后药品不良反应 (ADR) 报告。

报告显示，在 2013 年 1 月 1 日至 12 月 31 日期间，ADR 报告比 2012 年增加 26%，成为有史以来最高的年度数据。这是欧盟药品监管网络体系共同努力，鼓励疑似药品不良反应报告工作成果的体现。

欧洲经济共同体患者报告的不良反应增加最显著，比 2012 年提高了 52%。主要是由于公众提高了对不良反应报告重要性的认识，也与欧盟药物警戒法规引入了所有成员国患者和消费者可以直接报告不良反应的规定有关。

EudraVigilance 是基于 Web 的信息系统，该系统收集、管理和分析疑似药品不良反应的报告。数据库中的数据是确保 EMA 和欧盟成员国持续监测药品安全性的重要元素。

2013 年收到的报告经过处理后，提供给 EMA 和各成员国药品监管部门进行信号检测和数据分析。必要时，EMA 和各成员国药品监管部门采取适当的监管措施。在 2013 年，EMA 的药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 优先考虑和评估了 100 个信号，其中包括 43 个由 EMA 检测和验证的信号和 57 个由欧盟成员国检测和验证的信号。

(EMA 网站)

## 英国警示肿瘤坏死因子- $\alpha$ 抑制剂的结核病重新激活风险

英国药品和健康产品管理局(MHRA)在2014年4月发布的《药物安全更新》(Drug Safety Update)中警示,在肿瘤坏死因子- $\alpha$ 抑制剂(TNF- $\alpha$ )治疗期间,结核病或潜伏性结核病重新激活的风险增加,可能导致死亡。建议在使用该药治疗前筛选患者,并进行密切监测。

肿瘤坏死因子- $\alpha$ 抑制剂(Tumour necrosis factor alpha inhibitors)是一种生物药,能够阻断促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 。英国授权的TNF- $\alpha$ 抑制剂包括阿达木单抗、赛妥珠单抗、依那西普、戈利木单抗和英夫利西单抗。TNF- $\alpha$ 抑制剂在英国获批用于治疗炎性和自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、Crohn氏病、溃疡性结肠炎、银屑病及银屑病性关节炎。

TNF- $\alpha$ 在炎症形成过程中起重要作用,并参与自身免疫以及对抗感染的免疫反应,抑制TNF- $\alpha$ 会增加患感染性疾病风险,也会增加潜伏性结核病重新激活的风险。在大规模观察性研究中已证实使用TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗的患者中结核病的风险增加。现已收集较多相关病例为肺外结核,表现为局部或播散性疾病。最新报告的1例病例,一名接受TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗的患者死于结核病,但其治疗前未被诊断出患有结核病。

MHRA建议在开始TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗前筛选患者的活动性和潜伏性结核病,评估内容包括:既往可能与结核病接触的详细病史;任何免疫抑制剂治疗史;结核菌素皮肤试验;胸片。评估的结果在患者警示卡上记录。对于确诊为患有活动性肺结核或其他重度感染病的患者禁止使用TNF- $\alpha$ 抑制剂;对于诊断为潜伏性结核病或疑似潜伏性结核病,应在感染治愈后方可使用TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗。同时在治疗前、治疗期间和治疗后密切监测感染性疾病(包括结核病)患者。医生应注意结核菌素皮试结果假阴性的风险,尤其是重症或免疫功能低下的患者。以上情况请咨询结核病治疗专科医生,并认真评估TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗的效益风险平衡。MHRA将继续通过黄卡计划接收TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗患者的结核病报告,包括死亡病例报告。

给患者的建议:告知所有患者,在TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗期间和治疗后若发生结核病的症状(如持续咳嗽、体重减轻、低烧),应该寻求医生的意见;给予接受TNF- $\alpha$ 抑制剂治疗的患者一张患者警示卡,其中包括结核病和其他感染性疾病的风险信息。

(MHRA网站)