

儿医 药讯

(季刊)

2021年第2期

总第78期

主 办

河南省儿童医院
郑州儿童医院

主 编：周崇臣

副主编：黄河湍

编辑部主任：张胜男

本期编辑：

(按姓氏笔画排序)

牛振喜 刘晓玲

刘书源 刘纪坤

乔岩岩 朱颖涛

李 燕 李依琪

张 涛 张潇月

周宇雪 赵 云

娄 鑫 段彦彦

高俊星 黄 伟

裴保方

联系电话：

0371 - 85515796

微信公众号：

儿科药点

微信二维码：



内部刊物 免费交流

欢迎指正 欢迎投稿

目 录

药事头条

- 1 国家卫生健康委办公厅关于印发抗肿瘤药物临床合理应用管理指标（2021年版）的通知
- 4 国家卫生健康委关于建立完善国家医保谈判药品“双通道”管理机制的指导意见
- 5 国家卫生健康委关于进一步加强抗微生物药物管理遏制耐药工作的通知

前沿论坛

- 7 首款儿童口服血液稀释药物 Pradaxa 获 FDA 批准
- 8 Microbiome：一种人工合成的益生菌可治疗结直肠癌

工作与技术研究

- 9 儿童医院分剂量药品电子化调剂、核对系统的建立
- 10 左氧氟沙星和多西环素治疗儿童难治性支原体肺炎的安全性和有效性分析

临床指南

- 13 围手术期糖皮质激素医 - 药专家共识
- 22 中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识

科普讲堂

- 35 儿童补钙药知道

药物警戒

- 36 英国发布针对不同左甲状腺素产品间更换时出现症状患者的新处方建议
- 37 加拿大评估瑞德西韦的急性肾损伤和急性肾衰竭的潜在风险
- 38 国家药监局关于修订氨酚麻美口服溶液等 14 个品种药品说明书的公告（2021 年第 57 号）
- 39 国家药监局关于修订注射用生长抑素说明书的公告（2021 年第 85 号）
- 40 国家药监局关于修订甲氧氯普胺说明书的公告（2021 年第 87 号）

药事头条

国家卫生健康委办公厅关于印发抗肿瘤药物
临床合理应用管理指标（2021年版）的通知

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委：

为贯彻落实《抗肿瘤药物临床应用管理办法（试行）》（国卫医函〔2020〕487号），指导医疗机构科学设定抗肿瘤药物临床应用管理指标，提高抗肿瘤药物临床合理应用水平，我委组织制定了《抗肿瘤药物临床合理应用管理指标（2021年版）》。现印发给你们，请参照执行。

附件：抗肿瘤药物临床合理应用管理指标（2021年版）

国家卫生健康委办公厅

2021年6月17日

抗肿瘤药物临床合理应用管理指标

（2021年版）

指标1：限制使用级和普通使用级抗肿瘤药物的使用率

（一）限制使用级抗肿瘤药物使用率

门诊患者限制使用级抗肿瘤药物使用率 =

$$\frac{\text{门诊患者限制使用级抗肿瘤药物处方数}}{\text{同期门诊患者抗肿瘤药物处方总数}} \times 100\%$$

住院患者限制使用级抗肿瘤药物使用率 =

$$\frac{\text{住院患者限制使用级抗肿瘤药物医嘱条目数}}{\text{同期住院患者抗肿瘤药物医嘱条目总数}} \times 100\%$$

（二）普通使用级抗肿瘤药物使用率

门诊患者普通使用级抗肿瘤药物使用率 =

$$\frac{\text{门诊患者普通使用级抗肿瘤药物处方数}}{\text{同期门诊患者抗肿瘤药物处方总数}} \times 100\%$$

住院患者普通使用级抗肿瘤药物使用率 =

$$\frac{\text{住院患者普通使用级抗肿瘤药物医嘱条目数}}{\text{同期住院患者抗肿瘤药物医嘱条目总数}} \times 100\%$$

意义：反映限制使用级和普通使用级抗肿瘤药物的使用情况，当限制使用级抗肿瘤药物的使用率明显增长时，需评估其用药合理性。

说明：

1. 医疗机构根据本机构肿瘤疾病诊疗需求制定抗肿瘤药物供应目录，并实现药物使用的分级管理。

2. 抗肿瘤药物是指通过细胞杀伤、免疫调控、内分泌调节等途径，在细胞、分子水平进行作用，达到抑制肿瘤生长或消除肿瘤的药物，一般包括化学治疗药物、分子靶向治疗药物、免疫治疗药物、内分泌治疗药物等，不包括止吐药、镇痛药、升白药等辅助抗肿瘤治疗的药物。

3. 抗肿瘤药物分为限制使用级和普通使用级。

（1）限制使用级抗肿瘤药物是指具有下列特点之一的抗肿瘤药物：

①药物毒副作用大，纳入毒性药品管理，适应症严格，禁忌症多，须由具有丰富临床经验的医务人员使用，使用不当可能对人体造成严重损害的抗肿瘤药物；

②上市时间短、用药经验少的新型抗肿瘤药物；

③价格昂贵、经济负担重的抗肿瘤药物。

(2) 普通使用级抗肿瘤药物是指除限制使用级抗肿瘤药物外的其他抗肿瘤药物。

4. 门诊患者同一张处方同时出现限制使用级和普通使用级抗肿瘤药物时，应当将该处方同时计入限制使用级和普通使用级抗肿瘤药物的处方数中。

5. 为便于统计，计算公式中住院患者限制使用级、普通使用级抗肿瘤药物医嘱条目数和住院患者抗肿瘤药物医嘱总条目数均以同期出院患者的医嘱（总）条目数计算。

指标 2：抗肿瘤药物使用金额占比

(三) 抗肿瘤药物使用金额占比

抗肿瘤药物使用金额占比 = $\frac{\text{抗肿瘤药物使用总金额}}{\text{同期药物使用总金额}} \times 100\%$

(四) 限制使用级抗肿瘤药物使用金额占比

限制使用级抗肿瘤药物使用金额占比 = $\frac{\text{限制使用级抗肿瘤药物使用金额}}{\text{同期抗肿瘤药物使用总金额}} \times 100\%$

(五) 普通使用级抗肿瘤药物使用金额占比

普通使用级抗肿瘤药物使用金额占比 = $\frac{\text{普通使用级抗肿瘤药物使用金额}}{\text{同期抗肿瘤药物使用总金额}} \times 100\%$

意义：抗肿瘤药物使用金额占比与医疗机构诊治的病种范围、患者病理生理情况及经济能力相关，医疗机构可以利用该指标做自我对照比较分析。

说明：

1. 同期药物使用总金额是指同期医疗机构全部药品的使用金额。

2. 同期抗肿瘤药物使用总金额包括门诊患者抗肿瘤药物使用金额和住院患者抗肿瘤药物使用金额。

指标 3：抗肿瘤药物处方合格率

(六) 门诊患者抗肿瘤药物处方合格率

门诊患者抗肿瘤药物处方合格率 =

$\frac{\text{门诊患者合理的抗肿瘤药物处方人次}}{\text{同期门诊患者抗肿瘤药物处方总人次}} \times 100\%$

(七) 住院患者抗肿瘤药物应用合理率

住院患者抗肿瘤药物应用合理率 =

$\frac{\text{住院患者合理的抗肿瘤药物使用病例数}}{\text{同期点评住院患者抗肿瘤药物使用总病例数}} \times 100\%$

(八) 门诊患者抗肿瘤药物处方干预成功率

门诊患者抗肿瘤药物处方干预成功率 =

$\frac{\text{医师同意修改的门诊患者不适宜抗肿瘤药物处方数}}{\text{同期药师建议修改的门诊患者不适宜抗肿瘤药物处方总数}} \times 100\%$

(九) 住院患者抗肿瘤药物医嘱干预成功率

住院患者抗肿瘤药物医嘱干预成功率 =

$\frac{\text{医师同意修改的住院患者不适宜抗肿瘤药物处方数}}{\text{同期药师建议修改的住院患者不适宜抗肿瘤药物处方总数}} \times 100\%$

意义：反映医疗机构抗肿瘤药物处方和医嘱用药合理性以及药师处方审核工作开展情况。

说明：

1. 抗肿瘤药物处方合理率属于专项处方点评的指标。其计算方法可以参照国际国内相关的指南，同时考虑临床实际情况，按照《医院处方点评管理规范（试行）》的要求多学科合作，确定处方抽样方法随机抽取处方，确定点评的范围和内容，对抗肿瘤药物的使用进行用药合理性评估。

2. 为便于统计，计算公式中住院患者合理使用抗肿瘤药物病例数和同期点评住院患者使用抗肿瘤药物总病例数均以出院患者病例数计算。

3. 抗肿瘤药物处方的干预需要药师具备相应的专业能力。按照《医疗机构处方审核规范》的要求，药师审核抗肿瘤药物处方或用药医嘱后，认为存在用药不适宜时，应当告知处方医师，建议其修改或者重新开具处方或用药医嘱。

指标 4：抗肿瘤药物不良反应报告数量及报告率

(十) 抗肿瘤药物不良反应报告数量

抗肿瘤药物不良反应报告数量 = 门诊患者抗肿瘤药物不良反应报告份数 + 住院患者抗肿瘤药

物不良反应报告份数

(十一) 抗肿瘤药物严重或新的不良反应报告数量

抗肿瘤药物严重或新的不良反应报告数量 = 门诊患者抗肿瘤药物严重或新的不良反应报告份数 + 住院患者抗肿瘤药物严重或新的不良反应报告份数

(十二) 住院患者抗肿瘤药物严重或新的不良反应报告率

住院患者抗肿瘤药物严重或新的不良反应报告率 = 住院患者抗肿瘤药物严重或新的不良反应报告份数 / 同期住院使用抗肿瘤药物患者人次 × 100%

意义：反映医疗机构用药安全的管理情况，特别是对抗肿瘤药物严重或新的不良反应的关注度。

说明：

1. 严重药品不良反应，是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应：

- (1) 导致死亡；
- (2) 危及生命；
- (3) 致癌、致畸、致出生缺陷；
- (4) 导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤；
- (5) 导致住院或者住院时间延长；
- (6) 导致其他重要医学事件，如不进行治疗可能出现上述所列情况的。

2. 新的药品不良反应，是指药品说明书中未载明的不良反应。说明书中已有描述，但不良反应发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的，按照新的药品不良反应处理。

3. 医疗机构应当要求医务人员按照规定报告抗肿瘤药物严重或新的不良反应，分享用药安全方面的经验，促进医疗质量持续改进。

指标 5：使用抗肿瘤药物患者的病理诊断和检测率

(十三) 抗肿瘤药物使用前病理诊断率 =

抗肿瘤药物使用前病理诊断率 =

$$\frac{\text{抗肿瘤药物使用前病理确诊的患者人数}}{\text{同期初次使用抗肿瘤药物患者人数}} \times 100\%$$

(十四) 抗肿瘤靶向药物使用前分子病理检测率

抗肿瘤靶向药物使用前分子病理检测率 =

$$\frac{\text{抗肿瘤靶向药物使用前分子病理检测患者人数}}{\text{同期初次使用抗肿瘤靶向药物患者人数}} \times 100\%$$

意义：使用抗肿瘤药物患者的病理诊断和检测率，即肿瘤患者开始抗肿瘤药物和抗肿瘤靶向药物治疗前进行组织 / 细胞学或分子等病理诊断和病理检测的百分率，旨在监控病理诊断和检测对患者合理使用抗肿瘤药物和抗肿瘤靶向药物的指导情况，避免误诊误治和盲目用药。

说明：

1. 原则上，经组织或细胞学病理诊断确诊或特殊分子等病理检测成立的恶性肿瘤，才有指征使用抗肿瘤药物和抗肿瘤靶向药物。单纯依据患者的临床症状、体征和影像学结果得出临床诊断的肿瘤患者，没有抗肿瘤药物和抗肿瘤靶向药物的使用指征；

2. 对于某些难以获取病理诊断的肿瘤，如胰腺癌，其确诊可参照国家相关指南或规范执行；

3. 对于有明确靶点的抗肿瘤靶向药物，须进行相应靶点检测后方可使用；

4. 病理报告应具有可信性，需由具有相应资质的医疗机构出具病理诊断和检测报告，或病理会诊报告；

5. 其分母为初次使用抗肿瘤药物和抗肿瘤靶向药物治疗的患者人数。

指标 6：住院患者抗肿瘤药物拓展性临床使用比例

(十五) 住院患者抗肿瘤药物拓展性临床使用比例

住院患者抗肿瘤药物拓展性临床使用比例 = 住院患者抗肿瘤药物拓展性临床使用病例数 / 同期点评住院患者抗肿瘤药物使用总病例数 × 100%

意义：该指标旨在统计医疗机构住院患者抗肿瘤药物拓展性临床使用的情况。抗肿瘤药物拓展性临床使用包括临床使用药品未注册用法，以及《新型抗肿瘤药物临床应用指导原则》中“特殊情况下的药物合理使用”。

说明：

1. 住院患者抗肿瘤药物拓展性临床使用比例属于专项处方点评的指标。其计算方法可以参照注册

药品的说明书，按照《医院处方点评管理规范（试行）》的要求多学科合作，在一个时间段里对特定的抗肿瘤药物或某种肿瘤疾病抗肿瘤药物的临床使用进行比对；

2. 为便于统计，计算公式中住院患者抗肿瘤药物拓展性临床使用病例数和同期点评住院患者抗肿瘤药物总病例数均以出院患者病例数计算；

3. 此项指标的统计应除外临床试验用药。

国家卫生健康委关于建立完善国家医保谈判药品“双通道”管理机制的指导意见

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团医保局、卫生健康委：

为确保国家医保谈判药品（以下简称谈判药品）顺利落地，更好满足广大参保患者合理的用药需求，各地积极探索“双通道”的管理机制，提高了谈判药品的可及性。“双通道”是指通过定点医疗机构和定点零售药店两个渠道，满足谈判药品供应保障、临床使用等方面的合理需求，并同步纳入医保支付的机制。为加强和规范“双通道”管理，进一步提升谈判药品供应保障水平，维护医保基金安全，保障参保患者利益，现就建立完善谈判药品“双通道”管理机制提出以下意见。

一、分类管理，提升供应保障水平

综合考虑临床价值、患者合理的用药需求等因素，对谈判药品施行分类管理。对于临床价值高、患者急需、替代性不高的品种，要及时纳入“双通道”管理。将谈判药品“双通道”供应保障情况纳入定点医药机构协议管理范围，明确药品供应主体和责任，督促定点医疗机构按功能定位和临床需求及时配备，定点零售药店按供应能力和协议要求规范配备。

二、明确药店遴选程序，动态调整

发挥定点零售药店分布广泛、市场化程度高、服务灵活的优势，与定点医疗机构互为补充，形成供应保障合力。各地医保部门要坚持“公开、公平、公正”的原则，确定遴选标准和程序，将资质合规、管理规范、信誉良好、布局合理，并且满足对所售药品已实现电子追溯等条件的定点零售药店纳入“双通道”管理，及时主动向社会公开。建立健全“双通道”定点零售药店退出机制，适度竞争、有进有出、动态调整。

三、规范使用，确保安全

建立药品质量安全全程监管和追溯机制，落实存储、配送、使用等环节安全责任，确保“双通道”谈判药品质量安全。对储存等有特殊要求的药品，要遴选具备相应资质和能力的机构承担储存、配送任务。鼓励探索通过购买商业保险等市场化手段，建立药品质量风险防范和经济补偿机制。定点医疗机构要严格遵守临床用药管理政策和规范，保证用药安全。

四、完善支付政策，确定适宜的保障水平

对纳入“双通道”管理的药品，在定点医疗机

机构和定点零售药店施行统一的支付政策。对使用周期较长、疗程费用较高的谈判药品，可探索建立单独的药品保障机制。要根据基金承受能力、住院补偿水平等情况，确定适宜的保障水平。结合谈判药品使用情况，合理调整定点医疗机构医保总额。在确保基金安全的前提下，施行单独支付政策的药品，可不纳入定点医疗机构医保总额控制范围。纳入“双通道”管理和施行单独支付的药品范围，原则上由省级医保行政部门按程序确定。

五、优化经办管理服务，提升群众获得感

坚持便民利民原则，鼓励具备条件的定点医药机构开展预约就诊、送药上门等服务。让信息多跑路，患者少跑路，整合基本医保、大病保险、医疗救助服务，大力推进“双通道”一站式结算。在有效管控风险的基础上，稳妥推进将“双通道”谈判药品纳入异地就医直接结算范围。

六、强化监管，防范风险

依托全国统一的医保信息平台，部署处方流转

中心，连通医保经办机构、定点医疗机构、定点零售药店，保证电子处方顺畅流转。以处方流转为核心，落实“定机构、定医师、可追溯”等要求，实现患者用药行为全过程监管。完善细化医保用药审核规则，引入智能监控，严厉打击“双通道”领域套骗取医保资金的行为。加强“双通道”用药费用和基金支出常规分析和监测，及时调整完善监管政策措施，确保基金安全。

七、加强领导，扎实推进

建立“双通道”管理机制是一项系统工程，各级医保、卫生健康部门要加强组织领导、周密部署、细化措施、夯实责任，严格按照本意见要求，提升谈判药品供应保障水平。要科学制定实施方案，广泛征求意见建议。统筹做好“双通道”管理机制与门诊统筹、支付方式改革、带量采购、异地就医等政策的衔接。加强政策宣传解读，合理引导公众预期，营造良好的舆论氛围。要积极开展政策措施落地情况监测，做好应急预案，妥善处理政策执行过程中出现的问题，确保平稳推进，落地见效。

（文章来源：国家卫健委）

国家卫生健康委关于进一步 加强抗微生物药物管理遏制耐药工作的通知

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委：

为进一步加强抗微生物药物管理，积极应对微生物耐药，持续提高临床合理用药水平，保护人民健康，现提出以下工作要求：

一、充分认识做好抗微生物药物管理的重要性

当前，国际社会高度关注微生物耐药问题，特别是在新冠肺炎疫情全球蔓延的背景下，加强抗微

生物药物管理显得尤为重要。世界卫生组织多次呼吁要合理使用抗微生物药物，更好地应对疫情带来的挑战；联合国大会和 G20 峰会等国际会议将微生物耐药列为重要议题，在更高层面进行研究讨论。各地要高度重视，将抗微生物药物管理作为保障公众健康、防范生物安全风险、促进社会和谐稳定的重要内容，持续做好工作部署和责任落实。卫生健康行政部门要落实加强抗微生物药物管理的指导监督责任，医疗机构要落实合理使用抗微生物

药物的主体责任，采取扎实管用的措施，减少抗微生物药物的不合理使用。

二、统筹部署推进，全面加强抗微生物药物管理

各地要进一步按照《抗菌药物临床应用管理办法》有关要求，规范细菌、支原体、衣原体、立克次体、螺旋体、真菌等病原微生物所致感染性疾病药物治疗。同时，统筹部署推进结核分枝杆菌、寄生虫和各种病毒所致感染性疾病的临床诊疗工作，建立完善有关疾病诊疗规范、技术指南、临床路径、药物临床应用指导原则以及监测指标体系等。对各临床科室医师以及临床药师、微生物检验人员开展有针对性的理论和实践培训，强化抗微生物药物临床合理应用，规范经验性用药，减少无指征使用抗微生物药物，进一步提升感染性疾病规范化诊疗水平，延缓微生物耐药性产生。医疗机构要按照规定，科学调整优化本机构的抗微生物药物供应目录，从采购源头做好合理使用抗微生物药物管理工作。

三、完善管理措施，进一步提高合理用药水平

地方各级卫生健康行政部门要将抗微生物药物合理使用情况纳入医院评审、公立医院绩效考核、合理用药考核等工作，并适当加大考核权重，发挥指挥棒作用。进一步增加全国抗菌药物临床应用监测网、细菌耐药监测网（以下简称“两网”）入网医疗机构数量，发挥“两网”监测和监管作用。2021年9月底前，二级以上综合医院应当全部加入“两网”；鼓励其他二级以上医疗机构入网；积极探索基层医疗机构入网的方式和方法。新入网医疗机构应当加强领导和支持，积极为监测工作创造条件。充分利用信息化手段对相关数据进行收集、统计和分析，加强监测和监管，对管理效果进行持续评估，并采取针对性干预措施提高用药水平。试点开展抗微生物药物体外敏感性折点研究，逐步建

立我国抗微生物药物折点标准体系，指导临床科学精准用药。

四、立足多学科协作，提高感染性疾病诊疗能力

医疗机构要以改善感染性疾病转归和提高医疗质量为目标，加强感染性疾病科建设，并做好感染防控、检验、药学、护理等学科协作，共同制订并实施感染性疾病诊疗规范和临床路径。要督促全院落实感控基础措施，根据本机构耐药微生物流行病学特征，实施临床重要耐药微生物感染的个性化循证防控措施。微生物实验室主动与临床沟通完善微生物检验项目，开展相应病原学检测，提高感染性疾病诊断水平。优先培养配备抗感染领域的临床药师，要求临床药师积极参与抗感染治疗，落实处方审核和点评要求，促进抗微生物药物合理使用。规范β内酰胺类药物皮试，优化抗菌药物使用结构。做好优质护理服务，及时观察患者病情变化，降低感染合并症。

五、加强宣传引导，提高全民合理用药意识

各级卫生健康行政部门和医疗机构要加强合理用药宣传，重点宣传抗微生物药物使用误区和不合理使用的危害，纠正患者不规范的自我治疗行为，引导其在医师、药师指导下合理使用抗微生物药物。建立抗微生物药物合理使用定期宣传机制，每年与世界卫生组织同步开展宣传活动，促进正确信息的有效传递。将抗微生物药物管理工作融入日常管理工作中，切实提升公众对合理使用抗微生物药物的认知水平。

按照要求纳入“两网”的医疗机构，应当及时登录“两网”提交入网申请。全国抗菌药物临床应用监测网网址：<http://y.chinadtc.org.cn>；全国细菌耐药监测网网址：www.carss.cn。我委将适时通报相关工作进展情况。

（文章来源：国家卫生健康委）

前沿论坛

首款儿童口服血液稀释药物 Pradaxa 获 FDA 批准

日前，勃林格殷格翰 Pradaxa 已获得美国食品和药品监督管理局（FDA）批准，该药物也成为了第一种用于治疗 3 个月至 12 岁以下儿童的口服稀释血液药物。

FDA 批准了 Pradaxa（达比加群酯）用于儿童静脉血栓栓塞症，在注射血液稀释剂至少 5 天后，可以口服该药物进行治疗。此外，Pradaxa 口服药丸也被批准用于预防 3 个月至 12 岁以下儿童的血栓复发，该类儿童首次静脉血栓栓塞症后已得到完整治疗。该药物还被批准在接受至少 5 天的血液稀释剂治疗后，口服 Pradaxa 治疗患有静脉血栓栓塞症的 8 岁及以上患者，并预防已完成首次静脉血栓栓塞治疗的 8 岁患者血栓复发。

血栓对于儿童和成人来说都是一个严重的问题。如果儿童患有癌症、先天性心脏病、中心静脉导管或住进重症监护室，这些儿童患血栓的风险最高。静脉血栓栓塞可导致并发症，包括凝块附近的肿胀和不适、胸痛、肺损伤，甚至死亡。Pradaxa 在该患者群体获得批准，得到了一项包括 267 名儿科患者的开放标签研究数据的支持。

在这项研究中，患者被随机分配接受 Pradaxa 或标准护理疗法，随后试验人员比较了两组患者中达到复合终点的患者人数。达到复合终点，意味着儿童患者没有死于血栓，患者的血栓已经完全消退，而且患者没有新增额外的血液凝块。试验结果显示，服用 Pradaxa 的 177 人中有 81 人（45.8%）

达到了复合终点，而接受标准护理的 90 名患者中有 38 人（42.2%）达到了复合终点。

在 214 名有血栓病史的患者中进行的另一项开放标签、单臂研究评估了 Pradaxa 在同一儿科人群中预防复发性血栓的安全性。该研究的主要终点是血栓复发、主要和轻微出血事件以及死亡（总体上和与血栓有关）。长期使用 Pradaxa 的安全性之前讨论的研究相似。3 名患者（1.4%）发生血栓复发，这与之前的标准护理治疗相当。

Pradaxa 最常见的副作用包括消化系统症状和出血。Pradaxa 可导致严重和致命的出血。Pradaxa 不推荐用于生物人工心脏瓣膜或三阳性抗磷脂综合征患者。Pradaxa 有一个黑框警告，警告显示早期停止治疗可能会增加血栓的风险，并且在接受脊柱手术的患者中，该药物可能会导致脊髓部分（脊髓或硬膜外血肿）内积聚血液，导致严重的副作用。

Pradaxa 是 FDA 批准的第一种儿童可以口服的血液稀释药物，此前批准用于儿童的其他血液稀释药物是注射给药的疗法。Pradaxa 最初于 2010 年被批准用于降低非瓣膜性房颤成年患者中风和全身栓塞的风险。FDA 药物评价和研究中心非恶性血液学部主任 AnnFarrell 医学博士表示，“FDA 致力于帮助我们最年轻的患有严重疾病的患者获得相对容易接受的治疗，随着今天 Pradaxa 获得批准，儿科患者有了另一种治疗选择来治疗和预防可能致命的血栓。”

（文章来源：一度医药）

Microbiome: 一种人工合成的益生菌可治疗结直肠癌

成功的化学预防或化疗是通过在癌变初期有针对性地向恶性肿瘤输送预防性药物或治疗剂来实现的。细菌可以用作抗癌剂，但利用减毒的病原菌的努力存在毒性或感染的风险。乳酸菌可以安全食用，而且通常对健康有好处，这使它们成为运送抗癌药物的活载体的理想候选者。

在本研究中作者的工作表明，由戊糖假单胞菌和 P8 治疗蛋白组成的有效和稳定的合成益生菌可以减少结直肠癌并有助于再活菌，以及基于细胞的设计生物药物在治疗结直肠癌和改善受损微生物区系方面的有效性和可行性。

癌症是人类死亡的主要原因，全球负担正在上升。癌症治疗包括手术、化疗、放射治疗和靶向治疗。在化疗中，天然的、合成的或生物的物质被用作抑制或防止癌症进展的治疗方法。然而，大多数化疗药物针对的是快速分裂的细胞，这不仅包括癌症，还包括骨髓或毛囊作为非靶点效应。此外，耐药性降低了化疗的效果，是即使成功康复也会导致高复发率的原因。靶向治疗通常使用特异度更高、毒性更小、很少引起副作用的生物药物，但是，在实践中，选择性往往是不足的。

细菌可以用来治疗癌症，它们作为抗癌剂的认识可以追溯到一个多世纪以前。像梭状芽胞杆菌、李斯特氏菌或沙门氏菌等潜在有害或致病的菌株，无论是自然的、突变的，还是转基因的，都被用于癌症治疗，因为它们能够在缺氧条件下定植实体肿瘤，并导致肿瘤缩小。虽然已经努力利用减毒细菌，但毒性或感染的风险阻碍了它们的临床应用。乳酸菌 (Lab)，如乳杆菌、乳球菌、明串珠菌或儿球菌，通常被认为是安全且对宿主健康有益的，是细菌治疗的理想对象。此外，它们还可以用作运送抗癌药物的活载体。

结直肠癌 (CRC) 是一种严重的癌症，每年导

致近 90 万人死亡。从鼠李糖乳杆菌 (*Lactobacillus Rhamnosus* CBT LR5) 中分离出一种分子量为 8 kDa 的小蛋白 P8，用于筛选抗结直肠癌的新型治疗蛋白。为了设计和开发一种可以口服且仍然稳定的临床相关系统，作者使用了一种实验室菌株，戊糖小球菌属 SL4，作为一种安全的药物输送载体，它可以表达和分泌 P8，从而避免它在胃肠道中的降解。作者从一种韩国发酵蔬菜食品泡菜中分离到一株能产生细菌素、抑制单核细胞增生性李斯特菌和金黄色葡萄球菌生长的戊糖假单胞菌 SL4 细菌。戊糖假单胞菌是革兰氏阳性菌，兼性厌氧，耐酸，不能移动，不形成孢子。它经常从发酵食品中分离出来，在乳制品或植物发酵中用作发酵剂。该种菌株能够减轻偶氮甲烷诱导的毒性，抑制结肠癌细胞的增殖，并分泌抑制病原菌的抗菌肽。

在这项研究中，作者利用 P8 开发了一种先进的抗结直肠癌益生菌，并通过两种不同的小鼠模型：DLD-1 异种移植和偶氮甲烷 (AOM) 和葡聚糖硫酸钠 (DSS) 诱导的结肠炎相关肿瘤形成，证明了其强大的疗效。此外，考虑到肠道微生物区系与药物反应之间的重要关系，作者在 AOM/DSS 模型中纵向研究了 P8 合成益生菌给药期间的微生物区系分布，以揭示单个微生物成员之间的复杂相互作用，并确定与使用我们的合成益生菌和 AOM/DSS 诱导的肿瘤发生相关的关键类群。

总之，作者用稳定有效的合成益生菌治疗大肠癌的方法表明了基于细胞的设计型生物药剂的有效性和可行性。作者的结果也证明了生物制药和化疗药物对肠道微生物区系的正面或负面影响，甚至可能对一般健康产生影响。考虑到它们的潜在影响，作者建议在针对治疗或预防癌症的药物 (包括 CRC) 的开发过程中仔细检查微生物菌群的动态和相关的健康问题。

(文章来源: 生物谷)

工作与技术研究

儿童医院分剂量药品电子化调剂、核对系统的建立

张 涛 马姝丽

目前国内 90% 以上的儿童用药为非儿童专用药品, 儿童适宜剂型和规格严重缺乏。在药品规格不能满足临床使用时, 药师只能选择分剂量药品为患者使用。分剂量药品在儿童医院使用广泛, 但药品在分剂量后, 存在分剂量药品相似性大、分剂量药品稳定性容易改变的问题。

儿科人群特别容易受到伤害, 在用药过程的任何步骤中都可能发生错误。如何避免调剂差错, 并使分剂量药品能够在尽可能短的时间内使用, 以保障儿童患者用药安全, 一直是药师们关注的问题。

目前大多数医院已经实现了在患者的单剂量摆药袋上生成医嘱二维码, 进行信息化核对的功能, 但是对于儿科单剂量摆药中最常见的分剂量药品的信息化核对功能, 却鲜有涉及。

郑州大学附属儿童医院(下称“我院”)药师运用二维码识别技术, 为儿科单剂量摆药的最小单元——分剂量药品药包, 生成并粘贴二维码, 将分剂量药品的药品名称、规格、分包时间等信息维护到分剂量药包的二维码中, 同时药师在系统后台设置分剂量药包协定使用效期, 将单剂量药品信息化做了进一步细化、延伸。

当药师调剂单剂量药品时, 改变了以往单一人工调剂、核对方式的摆药方式, 使用 P D A 设备扫描单剂量药袋医嘱信息, 再扫描分剂量药包二维码, 由 P D A 提示分剂量药品调剂是否准确, 分剂量药品效期是否在设定时间内, 实现了儿科单剂量摆药的信息化辅助, 保障了儿童患者用药的准确与安全。

1. 方法

1.1 分剂量药包二维码的配备

运用二维码信息技术, 将单剂量摆药的最小单元——分剂量药包进一步信息化, 在分剂量药包上粘贴药品信息二维码, 二维码包括分剂量药包的药品名称、规格、分包时间信息。因我院要求在分剂量操作时才进行分剂量药包二维码的打印, 故打印

分剂量药包二维码的时间即认定为分剂量药包的分包时间, 其为后续系统判断分剂量药包是否在系统设定效期内提供时间判断依据。

1.2 分剂量药包协定使用效期的维护

药师在分剂量药包二维码打印“模块”中, 维护每种分剂量药品的可用期限。药师使用 P D A 设备调剂分剂量药品时, 系统会自动提示药师药包是否在可用范围内, 避免因为分剂量药包分包时间过长导致的药品不稳定。分剂量药包使用效期的确定可由药师查阅相关文献, 经医院药事委员会讨论通过后, 在系统中进行维护。目前我院结合实际情况, 参考了部分文献暂将我院分剂量药包的可用有效期定为 7 日。

1.3 单剂量药品调剂袋医嘱二维码的配备

为患者每顿单剂量用药医嘱生成二维码, 打印在患者的单剂量口服药袋上, 当药师使用 P D A 设备扫描患者单剂量药袋上的医嘱二维码时, 即可读取该单剂量药袋的医嘱信息。该医嘱二维码也用于协助护士完成医嘱的核对、病区药品的接收核对、患者身份核对、医嘱执行时间记录等功能。目前大部分三甲医院和儿科专科医院已经可以实现到此功能。

1.4 升级使用具有二维码信息的分剂量药包后, 单剂量药品摆药流程的改变

1.4.1 儿科单剂量摆药调剂、核对

改变目前单一的人工调剂、核对模式, 改用 P D A 扫描方式调剂分剂量药品。药师首先扫描单剂量药包上的医嘱二维码, 读取单剂量摆药医嘱信息, 再依次扫描分剂量药包上的二维码, 分剂量药品使用正确, 医嘱信息变成绿色; 扫描到错误的分剂量药包时, 系统语言播报药品调剂错误, 药师重新调配药品。

1.4.2 分剂量药包预设可用效期提醒功能的嵌入

在药师调剂单剂量摆药时, P D A 会提示药师所扫描的分剂量药包是否超出药师前期维护的可用效期: 在效期内, 系统通过; 超出效期, 系统语

音提示该分剂量药包不能使用。

1.4.3 装箱核对与护士签收

某一病区的单剂量口服药包调剂完成后,药师在“PDA 装箱核对”界面,扫描病区取药汇总码,能够显示该汇总单下的所有单剂量药品医嘱,药师通过依次扫描单剂量药袋的二维码,完成该病区药品的装箱核对工作。已经扫描的和未扫描的单剂量摆药系统用不同颜色进行提示并自动汇总分类,护士接收单剂量摆药时可进行反向扫描操作,完成单剂量药品的接收工作,药品签收信息同步上传至医院 HIS 系统。

1.4.4 单剂量摆药用药提醒、使用环节信息记录及单剂量摆药的闭环管理

病区接收到药品后,当单剂量摆药医嘱到达执行时间时,系统会在责任护士 PDA 上推送其所负责患者的用药信息,护士持 PDA 设备进行患者单剂量摆药的执行工作,系统记录单剂量摆药执行过程的各项信息,并上传医院 HIS 系统。医师、护士、药师在各自工作站中均可实时查看患者单剂量摆药用药状态,完成药单剂量摆药的闭环管理。

2. 结果

2.1 分剂量药品配备二维码后,分剂量药品名称、规格信息也实现了机器打印,避免了手工书写引起药品识别度低的缺陷,机器识别二维码更提高了分剂量药品调剂的准确率,同时在分剂量药品的最小包装上维护药品可用期限,也尽可能减少了因药品分剂量操作对药品效期变化产生的风险。

2.2 分剂量药品二维码识别技术的使用,提高了单剂量药品装箱核对、药品签收的工作效率,使药师、护士更方便快捷地进行药品交接及信息反查;药品使用各环节信息的记录,使单剂量摆药使

用各环节可追溯,减少患者重复用药发生的可能;用药提醒功能,降低患者漏服药品发生的可能,保障了儿童患者的用药安全。

3. 讨论

目前应国家《电子病历系统功能应用水平分级评价方法及标准》评审、HIMISS 信息化评审的要求,国内很多医院药品全程可追溯功能也已全面上线,但是这些设计方案多针对成人医院,对于儿童专科医院和综合医院的儿科用药来说,就需要儿科药师结合自身医院的特殊情况进行更深入、细致的设计,来满足儿科用药的特点。

随着国家对儿童用药关注的提升,儿科药师希望国家能够出台相关的分剂量标准,在法律法规层面展开对药品分剂量工作的支持,指导药师规范化操作,保障患者分剂量用药安全。

目前国内外关于药品分剂量后稳定性研究文献不多,各国、各家医院药品分剂量操作的方法也不尽相同,药品分剂量后可能受到微生物污染、药品性状的改变、药品储存条件变化等不良影响,如何能够确定药品分剂量后的准确效期,需要大量研究作为支撑。我们希望国家能够鼓励药品生产厂家及医疗机构进行药品分剂量后质量、稳定性研究,指导临床使用。

药品分剂量后存放介质的选择也困扰着广大药师。目前广泛使用的纸质分剂量药包,多为药师手工包装,药包外观不规则且可视面积小,在本项目改造过程中,我院药师也考虑尝试使用自封袋或消毒后的纸塑复合药袋(类似更小体积的单剂量摆药包样式)来代替目前广泛使用的纸质分剂量药包,后续我们希望能够直接将二维码打印到分剂量药包上,进一步提高工作效率,保障分包环节的安全。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:中国医院药学杂志,2021,41(12):1264-1266.)

左氧氟沙星和多西环素治疗儿童难治性支原体肺炎的安全性和有效性分析

陶兴茹 段彦彦 董丽丽 等

肺炎支原体(*Mycoplasma pneumoniae*, MP)

是儿童社区获得性肺炎的重要病原之一,肺炎支

原体肺炎 (Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 占呼吸道感染住院儿童的 10% ~ 40%, 目前大环内酯类抗菌药物仍然是其首选治疗药物, 近年来, 发现部分 MPP 患儿应用阿奇霉素治疗后, 症状并未见好转。研究显示在儿童患者中, MP 对大环内酯类药物的耐药率高达 90%。难治性肺炎支原体肺炎 (refractory mycoplasma pneumoniae pneumonia, RMPP) 逐渐增加, 这也给临床治疗 MPP 增加了难度。《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识》示 RMPP 患儿 8 岁以上可以使用四环素类, 而应用喹诺酮类药物时应进行风险/利益分析。本文将本院应用左氧氟沙星和多西环素治疗儿童 RMPP 的临床病例进行总结分析, 为儿科临床医师治疗 RMPP 提供一定的参考。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

收集本院 2018 年 1 月至 2020 年 6 月应用左氧氟沙星和多西环素治疗的 RMPP 病例。排除用药时明确合并其他病原菌感染的患儿。RMPP 的诊断符合“《中国儿童社区获得性肺炎管理指南 (2013 年修订版)》”和《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识 (2015 年版)》关于 RMPP 的定义。

1.2 用药指征

明确诊断为 MPP 的患儿, 应用大环内酯类药物 1 ~ 2 个疗程疗效不佳者或耐药基因阳性者, 使用左氧氟沙星或多西环素治疗。左氧氟沙星注射液用法用量: $8\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}\text{q}12\text{h}$, 静脉滴注 (最大剂量 $250\text{mg}/12\text{h}$, 扬子江药业, 规格: $100\text{mL}/0.2\text{g}$)。注射用盐酸多西环素用法用量: $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}\text{q}12\text{h}$, 静脉滴注 [广东建信制药有限公司, 规格: 0.1g (以多西环素计)]。每位患儿用药前家属均签署知情同意书。

1.3 方法

1.3.1 信息采集 通过医院电子信息系统, 获取患儿基本信息、检验指标、体温单、临床疗效和不良反应等。

1.3.2 观察指标及疗效判断标准 观察患儿从开始发热和用药后体温恢复正常的时间、咳嗽消失或明显减轻时间和住院时间; 监测治疗前、治疗后患儿 C- 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 (IL) - 6、IL-10、白细胞 (WBC)、降钙素原 (PCT)、

乳酸脱氢酶 (LDH) 变化。疗效判断标准为: 显效为治疗 1 周后体温恢复正常、咳喘症状消失、肺部啰音消失, 胸片显示肺部感染病灶基本消散; 有效为药物治疗 1 周后体温、咳喘症状有所好转、肺部啰音好转, 胸片显示肺部感染病灶明显缩小 (70% 以上); 无效为治疗 1 周后, 患儿仍有反复发热, 症状未见明显改善, 肺部听诊无明显改善甚至加重, 或出现了严重的并发症, 胸片无好转或加重。总有效率 = 有效率 + 显效率。

1.3.3 不良反应监测 密切监测患儿用药过程中的精神、皮肤、肌肉骨骼、牙齿颜色、牙釉质发育和胃肠功能以及监测血常规、肝肾功能等。

1.3.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件进行分析, 其中计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 t 检验进行分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 一般资料

共纳入 RMPP 病例 45 例, 平均年龄 (7.86 ± 1.74) 岁; 呼吸道病原菌检测示: 肺炎支原体 (RNA) 阳性 45 例, 肺炎支原体 (DNA) 阳性 28 例, 肺炎支原体抗体 -IgM 阳性 30 例。应用左氧氟沙星治疗的 29 例 (3 岁 5 个月 ~ 12 岁), 应用多西环素治疗 16 例 (7 ~ 12 岁)。

2.2 疗效

纳入的 45 例患儿经药物治疗后, 显效 16 例 (35.56%), 有效 26 例 (57.78%), 其余 3 例患儿后期合并肺坏死加用了利奈唑胺治疗后均好转, 其中 1 例肺泡灌洗液中检出耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)

45 例患儿治疗后均体温正常 48h 以上, 咳嗽症状明显好转, 影像学明显吸收而出院。但多数患儿出院时咳嗽症状并没有完全消失, 仍有轻微的咳嗽。纳入的患儿影像学均达到大叶性肺炎的标准, 治疗后肺部感染病灶均明显吸收, 少部分患儿感染病灶基本消失。

2.3 不良反应

用药过程中密切监测患儿的精神、皮肤、肌肉骨骼、牙齿和胃肠功能以及血常规、肝肾功能等。用药期间 45 例患儿中有 4 例 (1 例使用多西环素, 3 例使用左氧氟沙星) 出现了斑丘疹样皮疹, 给予

西替利嗪及外用炉甘石处理，皮疹逐渐消退。

3. 讨论

3.1 MPP

MP 是儿童呼吸道感染的常见病原菌，由于没有细胞壁，对作用于细胞壁的抗菌药物天然耐药，如 β -内酰胺类抗菌药物，而对作用于蛋白质合成和 DNA 合成的抗菌药物相对敏感，如大环内酯类、四环素类和喹诺酮类抗菌药物等。由于四环素类抗菌药物对儿童牙齿和骨骼发育有抑制作用，喹诺酮类抗菌药物对肌肉骨骼系统有影响，因此这两类药物在儿童中的应用受到限制。目前大环内酯类为 MP 感染的首选治疗药物，一些观念认为 MP 感染具有一定的自限性。但近年来在临床治疗过程中发现，大环内酯类治疗失败的病例逐渐增多，考虑 RMPP 或对大环内酯类耐药。另外治疗后出现支气管扩张、闭塞性细支气管炎、坏死性肺炎、血栓等并发症的 RMPP 患儿明显增加，这也给临床医师增加了治疗难度。

3.2 RMPP 的超说明书用药治疗

对阿奇霉素治疗效果差的 RMPP 患儿，有应用四环素类和喹诺酮类治疗有效的报道，患者均未出现明显的不良反应。《儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识》示 8 岁以上的 RMPP 儿童可以使用四环素类，而使用喹诺酮类药物时应进行风险/利益分析。2011 年由儿科感染病学会 (PIDS) 和美国感染病学会 (IDSA) 联合制订的首个美国婴儿及 > 3 个月儿童的社区获得性肺炎 (CAP) 处理指南推荐：对于住院患儿 MP 感染时，首选阿奇霉素，替代药物可选择克拉霉素、红霉素和多西环素 (> 7 岁儿童)；对于骨骼发育成熟的青少年或者不能耐受大环内酯类的年龄 \geq 6 个月的儿童也可选左氧氟沙星作为替代药物。陈晨等的研究显示，儿童中 MP 对环丙沙星、莫西沙星、左氧氟沙星敏感。有报道喹诺酮类药物应用于儿童 MP 感染取得了较好的疗效，且并未见药物相关的不良反应，Bradley 等的研究显示，对应用左氧氟沙星的患儿进行 5 年的长期随访，结果显示其致软骨损伤并不常见，而且可能是可逆的。喹诺酮类药物欧洲和美国版药品说明书均有儿童用药的内容。由于此类药物可能对儿童生长发育产生不良影响，国内的说明书中均标

注“18 岁以下儿童患者禁用”，这也限制了此类药物在儿童中的应用。《中华儿科杂志》组织全国专家讨论，认为儿童患者不应绝对禁止喹诺酮类药物的应用，在权衡利弊的情况下可酌情使用，但必需严格掌握适应证，控制剂量和疗程，避免长期用药，并注意观察药物不良反应。药学专家也制订了《氟喹诺酮类抗菌药物在儿童应用中的专家共识》，规范其在儿科中的应用。多西环素为四环素类抗菌药物，但因其潜在的使牙齿变色或牙釉质发育不良等不良反应，FDA 批准仅应用于 8 岁以上的患儿。叶洪舟等应用多西环素治疗 8 岁以上大环内酯类耐药支原体肺炎的患儿，在体温改善方面取得了明显的效果，未见明显的不良反应。

本研究纳入的 45 例 RMPP 患儿，均为应用阿奇霉素 1 ~ 2 个疗程后病情仍在加重的患儿，考虑难治性支原体肺炎或对大环内酯类耐药，经左氧氟沙星或多西环素治疗后临床症状好转，影像学明显吸收，CRP、IL-6、IL-10、WBC、PCT、LDH 等炎症指标显著下降。前期 3 例患儿经基因检测明确对大环内酯类耐药，后期因实验室条件限制均未做耐药基因和肺炎支原体抗体滴度检测，未进行治疗前后抗体滴度的对比。若条件允许，还是建议行抗体滴度和耐药基因检测。由于肺炎支原体 DNA 和 IgM 抗体在体内可以持续一段时间，治疗后期未再进行复查。用药期间密切监测患儿有无不良反应，有 4 例患儿出现了斑丘疹样皮疹，均不伴痒感，主要散在分布于面部和胸部，给予西替利嗪及外用炉甘石处理，未停用静脉药物（多西环素或左氧氟沙星），皮疹逐渐消失，提示药物引起的可能性不大。治疗过程所有患儿均未出现精神、肌肉骨骼、牙齿以及肝肾功能异常等不良反应。出院后 1 个月、3 个月和 6 个月均对上述患儿进行电话随访，患儿总体恢复较好，均未见上述不良反应。本文随访时间有限，为观察药物不良反应还需进行长期随访。

总之，对 RMPP 患儿应用左氧氟沙星和多西环素治疗，在确保合适的剂量和疗程的前提下，相对较安全，在应用时做好充分的知情告知和备案，平衡利弊后，临床可以适当选择。本研究的不足之处是只观察患儿药物治疗期间和随访了用药后不到一年的情况，而且纳入的病例数有限，仍需随机对照、大样本、长时间的随访研究进一步观察。

(参考文献及表格均已省略，全文摘自：中南药学，2021，19(5):1025-1028)

临床指南

围手术期糖皮质激素医-药专家共识

(广东省药学会)

外科手术创伤可刺激机体产生一系列应激反应,引起组织损伤、缺血缺氧、炎症反应等。糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)作为机体应激反应最重要的调节激素,在应激状态下分泌会增加。围手术期加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)的主要目的是优化围手术期的处理措施,降低手术应激反应,减少术后并发症,缩短住院时间,促进患者快速康复^[1]。在某些特定情况下给予机体外源性GCs是ERAS主要治疗措施之一。GCs可以抑制术后炎症反应,提高机体对缺血缺氧的耐受能力,调节心肺功能,减少呼吸系统及各脏器的并发症。但GCs的使用也增加术后感染风险、延缓伤口愈合、诱发应激性溃疡、高血糖、高血压等不良反应。因此,GCs在围手术期的应用需要权衡利弊,严格把握适应证、规范用药、并注意监测不良反应。

2015年广东省药学会提出设立外科药师,2021年开始构建外科药师的知识体系——外科药学(surgical pharmacy),让外科药师全面管理围手术期用药。作为ERAS管理措施应用药物之一,GCs的合理使用需要临床、药学等多学科共同管理。本专家共识拟通过医师、药师的共同讨论,结合最新研究进展,对GCs在肾上腺皮质功能正常患者的围手术期应用进行总结归纳,以期为外科医师和外科药师合理应用GCs提供参考,并作为药师进行合作药物治疗管理的协议样本。

1. 糖皮质激素的药理作用

GCs的靶细胞分布于全身各个组织脏器器官,作用广泛而复杂,其影响随应用剂量不同而异。主要的药理作用包括以下几个方面。

1.1 对代谢的影响 (1)糖代谢:①促进糖原异生;②减慢葡萄糖分解;③减少机体组织对葡萄

糖的利用。(2)脂质代谢:大剂量长期应用可升高血浆胆固醇,促使皮下脂肪分解和脂肪的重新分布,表现为向心性肥胖。(3)蛋白质代谢:加速蛋白质分解代谢,造成负氮平衡。(4)水和电解质代谢:有较弱保钠排钾作用;还能促进尿钙排泄,长期用药将造成骨质脱钙。

1.2 抗炎作用 GCs有很强的抗炎作用,在炎症早期可减轻渗出和水肿;同时减少各种炎症因子的释放,改善红、肿、热、痛等症状。炎症后期可延缓胶原蛋白、黏多糖的合成及肉芽组织增生,防止粘连及瘢痕形成,减轻后遗症。

1.3 允许作用 GCs可增强其他激素的作用,如儿茶酚胺的收缩血管作用和胰高血糖素的升高血糖作用。

1.4 免疫抑制与抗过敏作用 (1)对免疫系统的抑制作用:对免疫过程的许多环节均有抑制作用,与移植物排斥反应、炎症等发病有关;(2)抗过敏作用:GCs可以减少过敏介质的产生,抑制因变态反应而产生的病理变化。

1.5 抗毒素作用 GCs有强大的抗细菌内毒素作用,可减少内源性致热原的释放,有退热作用,极大地改善中毒症状。

1.6 抗休克作用 抑制炎症因子的产生,减轻全身炎症反应综合征及组织损伤;提高机体对细菌内毒素的耐受力;改善休克状态。

1.7 其他作用 (1)血液与造血系统:GCs可刺激骨髓造血功能,使红细胞和血红蛋白含量、中性粒细胞数增加,大剂量可使血小板和纤维蛋白原增加,缩短凝血酶原时间;(2)中枢神经系统:能提高中枢神经系统的兴奋性,大剂量可致惊厥;(3)消化系统:能使胃蛋白酶和胃酸分泌增多,增加食欲,但大剂量应用可诱发或加重胃肠道溃疡;

(4) 骨骼: 长期大量应用 GCs 可出现骨质疏松; (5) 增强应激能力: 通过维持心血管对儿茶酚胺反应性的允许作用, 及其抗炎、抗过敏作用而发挥作用。

2. 术前评估

围手术期使用 GCs 前应对患者给予充分评估, 主要是严格把握 GCs 的适应证、禁忌证, 并严密观察药物不良反应, 个体化应用。下列疾病患者一般不宜使用, 特殊情况下应权衡利弊后使用, 但应注意病情恶化可能: 严重的精神病和癫痫、活动性消化性溃疡病、新近胃肠吻合手术、骨折、角膜溃疡、肾上腺皮质机能亢进症、青光眼、孕妇、抗菌药物不能控制的霉菌感染、较重的骨质疏松症等。

如考虑患者存在肾上腺皮质功能减退症, 需请内分泌科会诊评估是否需要围手术期 GCs 替代治疗。

3. 药学监护

围手术期 GCs 的不合理使用可能导致一系列不良反应, 延迟患者康复。作为外科治疗团队的重要成员, 外科药师应在对围手术期使用 GCs 的患者开展全程化药学监护。这不仅能促进 GCs 的合理使用、降低不良反应发生的风险, 并且能显著改善患者的依从性, 有助患者快速康复, 达到 ERAS 的治疗目标。外科药师对 GCs 的药学监护内容包括: 医嘱审核 (包括配伍禁忌)、医嘱重整 (包括相互作用)、监测不良反应、用药监护、用药教育等。

3.1 相互作用及配伍禁忌

3.1.1 相互作用

GCs 与其他药物的相互作用分为药动学及药效学两方面 (见表 1)。(1) 药动学: GCs 主要在肝脏分解代谢, 当与肝药酶诱导剂或抑制剂合用时, 可能发生相互作用。如: 苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、利福平等肝药酶诱导剂可促进 GCs 代谢, 引起 GCs 血药浓度降低, 作用减弱; 两药合用时需适当增加 GCs 的剂量。大环内酯类抗生素、三唑类抗真菌等肝药酶抑制剂可抑制 GCs 代谢, 引起 GCs 血药浓度升高, 作用增强; 两药合用时需适当减少 GCs 的剂量。(2) 药效学: GCs 可导致高血糖、高血压、水钠潴留、低血钾、胃黏膜损伤、中枢神经系统兴奋等, 与其他药物合用时可能会诱发或加重以上不良反应。因此, 应根据患者的

临床实际情况谨慎考虑是否需要合并用药。

3.1.2 配伍禁忌

GCs 与部分药物 (见表 2) 在体外配伍时, 可发生直接的物理性或化学性的相互作用, 从而影响药物疗效或发生毒性反应, 应注意避免配伍使用。GCs 发生的配伍反应主要包括: (1) pH 值改变: 如甲泼尼龙呈弱碱性, 环丙沙星呈弱酸性, 两药配伍可因 pH 值改变而出现沉淀、变色等现象。(2) 化学反应: 如地塞米松具有还原性 (含两个烯键), 头孢呋辛、头孢曲松具有氧化性 (含多个亚氨基、酰胺基、羧基等), 二者混合可发生氧化还原反应或者聚合反应, 出现浑浊、沉淀、有效成分降低等情况。(3) 溶媒作用: 乙醇可加速 β -内酰胺环水解, 降低 β -内酰胺类药物的抗菌活性。因此, 含乙醇溶媒的 GCs (如醋酸氢化可的松注射液) 不建议与 β -内酰胺类药物配伍。

3.2 不良反应及防治

围手术期应用 GCs 除了可能引起 HPA 轴抑制外, 还能延缓伤口愈合, 增加切口感染、胃肠道出血或溃疡的风险, 也可能引起皮肤、浅表血管及其他组织的脆性增加。研究表明^[2, 3], 单剂量的 GCs 可能不会增加术后感染的风险, 但要尽可能避免围手术期大剂量、长时间使用, 以降低不良反应发生的风险。如需使用, 须密切监测血压、血糖、血钾等指标及临床症状, 出现不良反应时, 采取相应的处理措施。

3.2.1 水钠潴留 / 高血压 / 低血钾 GCs 影响水和电解质代谢, 引起电解质紊乱, 导致水钠潴留、低血钾。水钠潴留是 GCs 致高血压的主要原因。合并高血压的患者应先控制好血压再使用 GCs 前; 而血压控制欠佳的严重高血压患者, 应避免使用 GCs, 特别是大剂量。高血压患者围手术期使用 GCs 时, 应密切监测血压, 根据血压值调整降压药物。用药期间建议高钾、高蛋白、低钠饮食 (食盐少于 $6\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$)。

3.2.2 消化道出血 活动性消化性溃疡、近期胃空肠吻合术后应尽量避免使用 GCs。使用大剂量 GCs ($>$ 氢化可的松等效剂量 $250\text{mg}/\text{d}$) 合并使用非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 或有消化道溃疡或出血病史的患者, 应用 GCs 时应同时给予质子泵抑

制剂（PPI）、H₂受体拮抗剂、抗酸药和胃黏膜保护剂，PPI为首选。

3.2.3 高血糖 GCs引起血糖升高的程度与手术时间长短、使用剂量有关，应尽可能给予小剂量。糖尿病患者使用GCs时需要严密监测血糖，以调整降糖药物的剂量，非糖尿病患者也应监测是否发生类固醇性糖尿病。对于空腹血糖 $\geq 11.1\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的GCs使用者，胰岛素治疗为首选治疗。对于既往无糖尿病病史且服用低剂量GCs的患者或空腹血糖 $<11.1\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的GCs使用者，可考虑使用口服降糖药物。对于短期应用GCs引起血糖轻度升高者，其口服降糖药物宜选择起效迅速和降低餐后血糖为主的药物。

3.2.4 骨质疏松症 任何剂量的GCs都有可能诱发骨质疏松症。预防GCs所致的骨质疏松症方法包括生活方式的干预，以及应用钙剂、普通或活性维生素D制剂的基础治疗。

3.2.5 切口愈合及感染 GCs可以促进蛋白质分解，抑制蛋白质合成，造成负氮平衡，延缓肉芽组织的形成。围手术期使用可抑制切口修复、延迟愈合，甚至导致术后延迟性出血。尽管如此，大多数研究仍显示，单剂量GCs对手术部位感染、伤口愈合延缓及吻合口漏有明显的影响，也没有剂量相关性。

3.2.6 血细胞计数 GCs可使血中红细胞、血小板含量增加，这与GCs刺激性引起骨髓造血功能增强有关；引起中性粒细胞数量增加，这是GCs刺激骨髓中的中性粒细胞释放进入血液循环增多所致^[4]。对于因骨髓活检或腰椎穿刺而进行麻醉的儿科肿瘤患者，使用GCs可影响细胞计数，并干扰化疗，或者极少数情况下可引起肿瘤溶解综合征^[5]，因此，对于这类儿童肿瘤患者在围手术期使用GCs前应请肿瘤科会诊。

3.2.7 神经精神效应 GCs可以诱发一系列精神症状和认知症状，具体取决于治疗剂量和持续时间^[6]。大多数患者的症状轻微且可逆，但是可能出现情绪不稳、轻躁狂、躁狂、抑郁、精神病性症状、谵妄、意识模糊或定向障碍，以及认知改变^[7]。有精神病史或脑肿瘤的患者可能会出现精神病和严重的抑郁症。癫痫发作是GCs较罕见的不良反应，

可能与大剂量使用有关。

3.2.8 静脉血栓栓塞（VTE） GCs可以使凝血因子和血纤蛋白原水平增加^[4]，还可增加血小板计数。无论是全身用GCs（包括静脉和口服）还是雾化吸入性糖皮质激素（inhaled corticosteroids, ICS）都有增加VTE特别是肺栓塞（PE）的风险。因此，在围手术期使用GCs前须评估治疗的潜在获益是否超过风险，并做好防治血栓栓塞的准备。

3.2.9 局部用激素不良反应 鼻用激素的全身不良反应较少见，主要为局部反应，包括鼻出血、鼻中隔穿孔、鼻干、鼻烧灼感和刺激感、咽炎、咳嗽等，大多较轻微。避免朝向鼻中隔喷药可减少鼻出血的发生。大多研究提示鼻用激素对HPA轴没有明显影响，对儿童身高发育与安慰剂也无明显影响^[8]。鼻用激素的全身不良反应发生率可能与生物利用度有关，需长期使用时应优先选择全身生物利用度低的制剂。

雾化激素不良反应包括口咽部念珠菌感染、口咽腔黏膜干燥、发音障碍、支气管痉挛咳嗽等。使用后应立即漱口漱喉，可有效减少局部不良反应。防止雾化药物进入眼睛，吸药后应清洗脸部，以减少皮肤吸收药物。短期用药有较好的安全性，长期小剂量用药亦未见对儿童生长发育、骨质疏松、HPA轴有明显的抑制作用^[9]。长期大剂量用药，应定期检查皮肤、骨骼、代谢等情况，必要时检测血清皮质醇及相关激素水平、血清骨钙素水平，以监测不良事件的发生。

3.3 用药监护

外科药师对围手术期使用GCs患者的全程药学监护应强调整体化，应综合评估患者术前状态，包括血糖、血压、消化道情况、相关术前实验室检查及有无感染等情况，对有条件的患者进行用药教育。

重点告知患者或家属不良反应的预防，用药期间应控制饮食结构，低盐、低脂、高蛋白饮食，禁食腌制品，以减轻GCs可能引起的水钠潴留、高血压等。用药期间尽可能监测血糖、血压变化情况，观察有无消化道出血症状，如黑便等。对于有消化道病史特别是消化道出血史或联用NSAIDs等药物的患者，药师应评估其发生应激性溃疡的风险，及

时给予外科治疗团队建议，是否需要加用胃黏膜保护剂或抑酸剂。

术后使用 ICS 如布地奈德雾化液，应避免雾化液进入眼睛。雾化完毕，应及时洗脸，以减少皮肤对药物的吸收；及时用温开水漱口，以免药物在口腔内滞留造成真菌感染。漱口时应将水含在嘴里，利用唇颊部的肌肉运动，使漱口水通过牙缝，达到充分漱口的作用。反复 3~5 次，必要时可用淡盐水含漱。最后一口温开水可吞服，将咽喉深部滞留药物冲入胃内消除。有条件者可刷牙以便达到将牙缝及口腔内滞留药物清漱的目的。

4. 围手术期的应用

根据肾上腺皮质功能正常患者在手术应激时不同的病理生理反应，GCs 在围手术期的应用主要包括防治术后恶心呕吐（postoperative nausea and vomiting, PONV）、辅助镇痛治疗、减轻水肿、降低术后炎症反应、围手术期气道管理、改善神经功能、过敏反应的治疗、抑制器官移植排斥反应等。

4.1 防治 PONV

4.1.1 背景及机制

PONV 通常是指在麻醉后苏醒室中，或者术后 24h 内发生的恶心和 / 或呕吐或干呕。持续的 PONV 可能导致进一步的不良后果，如伤口裂开、食管破裂、误吸、脱水、颅内压增高以及气胸，延迟出室时间。PONV 的发生率因患者因素和麻醉选择的不同而有所差异，也可能因手术类型不同而有所差异。GCs 抗呕吐的机制主要有^[11]：（1）抑制 5 羟色胺（5-HT）受体的表达；（2）抗炎作用；（3）作用于 GCs 受体或肾上腺素能受体；（4）调节下丘脑 - 垂体 - 肾上腺（HPA）轴；（5）其他方面：减少阿片类镇痛药物的使用，从而减少阿片类药物相关的恶心和呕吐。

4.1.2 剂量推荐

PONV 的治疗首先应减少吸入麻醉剂的使用，并使用区域阻滞技术和多模式镇痛方案以减少阿片类药物用量，减少其相关不良反应。其次在权衡利弊后选择合适的预防措施，包括 5-HT 受体拮抗剂、GCs、抗组胺药、多巴胺受体拮抗剂、丙泊酚、神经激肽 1 受体拮抗剂、针刺、抗胆碱能药物。

对于有 1~2 个高危因素^[12]的患者，通常推荐使用 5-HT 受体拮抗剂联合地塞米松；更多高危因素者根据情况选择多个措施。由于地塞米松发挥作用需要一定时间，一般麻醉诱导前使用。甲泼尼龙也被推荐用于防治 PONV，因其起效快，可手术结束前 40min~1h 使用。地塞米松用于 PONV 的成人剂量为静注 4~8mg，儿童剂量为 $0.15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ （最大剂量为 5mg）；甲泼尼龙的成人推荐剂量为静注 40mg ^[12]。

4.2 辅助镇痛治疗

4.2.1 背景及机制

过去的围手术期镇痛模式仅依靠阿片类药物靶向作用于痛觉相关中枢，目前更多的是选择多模式镇痛，即联合使用几种作用于不同疼痛通路的药物（包括阿片类和非阿片类镇痛药），减少对单一药物的依赖，还能减少阿片类药物的用量，减少该类药物的不良反应如恶心呕吐。围手术期疼痛的原因是组织创伤（手术切开、分离、烧灼）或神经损伤后，释放炎症介质，增强了损伤区域对刺激的敏感性或对非伤害性刺激产生疼痛感。GCs 可以减少炎症介质的释放，促进缓激肽降解，延长周围神经感觉阻滞的时间，发挥镇痛作用；还可降低毛细血管的通透性、减慢血管对局麻药的吸收速率，延长局麻药的作用时间。因此 GCs 可有效预防 PONV，也可减轻术后疼痛，是多模式镇痛的联合用药之一。

4.2.2 剂量推荐

作为围手术期多模式镇痛的联合药物之一，GCs 用于辅助镇痛的剂量为地塞米松 5~10mg 或甲泼尼龙 40mg，在骨科手术尤其是关节、四肢局麻手术中使用循证证据较多。所有的 GCs 均不推荐用于蛛网膜下腔镇痛，硬膜外镇痛选择无颗粒、无脊神经或血管刺激的地塞米松、甲泼尼龙或倍他米松。

4.3 减轻水肿

空气暴露及侵入性操作可激活手术部位炎症反应系统，释放炎症因子，同时手术引起的缺血再灌注损伤也能刺激炎症因子产生^[15]。GCs 的抗炎作用可减轻组织充血、降低毛细血管的通透性，减轻渗出和水肿，可以减少局部组织对手术压力的反应^[16]，从而减轻术后水肿，缓解疼痛。

4.3.1 肿瘤周围水肿（peritumoral brain edema，

PTBE)

4.3.1.1 背景及机制

脑肿瘤患者在血脑屏障被破坏后，富含蛋白的液体在细胞外间隙积聚，肿瘤周围存在血管源性水肿。GCs可以减少脑脊液生成，减少自由基生成，恢复血脑屏障的血管通透性。GCs控制肿瘤周围水肿的机制可能是^[17]：（1）抑制炎症反应；（2）稳定溶酶体膜；（3）改善瘤周微循环；（4）减少肿瘤组织内毛细血管的渗漏；（5）减少脑脊液的产生，减少血管密度，对抗肿瘤的血管生成效应。

GCs的应用可以显著改善脑肿瘤患者症状体征，降低围手术期病死率。中华医学会神经外科学分会共识推荐GCs用于肿瘤周围水肿患者围手术期。欧洲神经肿瘤学会指南推荐GCs为PTBE的一线治疗药物^[18]，以创造颅内手术的有利时机。基于脑肿瘤患者的使用经验，GCs也普遍应用于各种神经外科手术。

4.3.1.2 剂量推荐

治疗PTBE的一线药物为甲泼尼龙和地塞米松，当患者存在离子紊乱或水肿较重需要大剂量应用时，推荐应用甲泼尼龙。中华医学会麻醉学分会共识推荐防治PTBE的方案为首剂给予甲泼尼龙 $30\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，之后以 $20\sim 40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 维持3~5d。中华医学会神经外科学分会^[17]推荐PTBE的治疗从低剂量开始，根据需要调整剂量。静脉用地塞米松起始剂量是 $15\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，分2~4次给予，如无效则可增加到 $25\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，14d后停药。普通水肿患者最高剂量不超过 $25\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。甲泼尼龙初始剂量是 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，治疗48h；症状未缓解可增加到 $160\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，分2次使用。如症状严重可以直接应用 $160\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 方案。7天后根据临床疗效逐步减少GCs用量，待症状体征缓解时，可逐步停药；如未缓解可保持最低治疗剂量。

4.3.2 慢性鼻窦炎手术

4.3.2.1 背景及机制

GCs显著的抗水肿、抗炎作用同样在慢性鼻窦炎手术的围手术期起着重要作用，GCs的使用包括整个慢性鼻窦炎手术围手术期，术前使用可以减轻鼻腔和鼻窦黏膜炎症反应，减轻水肿，减少术中出血等；术后使用可以减少鼻窦炎复发^[19]。

4.3.2.2 剂量推荐

慢性鼻窦炎手术围手术期GCs的用药方式包括全身（口服）和局部（鼻用）用药，不推荐静脉注射或鼻内注射方式。鼻喷激素治疗剂量为每侧鼻腔至少 $100\mu\text{g}$ /次，每天1~2次，需长期持续用药，术前用药时间至少1~2周。术后在第一次清理术腔后开始用药，根据术腔恢复情况，持续用药3~6个月^[20]。除鼻喷雾剂外，鼻用滴剂、鼻腔冲洗和雾化吸入、激素支架、浸渍鼻敷料等其他给药方式也有应用报道。

4.4 减少术后炎症反应

4.4.1 背景及机制

手术创伤能刺激机体发生一系列的炎症反应，细胞因子是炎症反应的关键调节剂，在创伤后的防御和修复机制中发挥重要作用。细胞因子的表达因手术创伤的强度及麻醉药的类型和剂量而异。炎症细胞因子和抗炎因子在术后器官功能障碍中起重要作用，包括中枢神经系统、心血管、肺、肝、肾损伤^[23]。GCs可以减少炎症细胞因子的产生，增加抗炎细胞因子的释放，改变两者间的平衡，降低毛细血管通透性，稳定血流动力学，降低炎症反应引起的临床并发症，减轻术后组织/器官功能的损害。较多临床研究证实，围手术期使用GCs可以显著降低炎症因子白介素-6，白介素-8，升高抑炎因子白介素-10，降低手术相关的炎症反应。

4.4.2 剂量推荐

关于GCs用于降低术后炎症反应的剂量，根据临床的症状、反应不一而给予不同的剂量，并无统一的推荐。

4.5 围手术期气道管理

4.5.1 解除支气管痉挛

4.5.1.1 背景及机制

围手术期支气管痉挛可由气管插管等外科刺激导致平滑肌反射性收缩引起，也可能是麻醉药物、手术操作或慢性肺疾病加重，如哮喘或慢性阻塞性肺疾病（COPD）引起。吸入性麻醉药引起支气管反射性收缩导致痉挛较为常见^[25]，表现为气道持续性气流受限，炎症反应增加。GCs可抑制炎症因子释放，改善血管通透性，快速降低细胞的抑制 β_2 受体敏感性，减轻水肿，解除支气管痉挛。

哮喘患者在急性发作, 支气管痉挛尚未消除时, 应推迟择期手术, 直至哮喘得到有效控制。未有效控制而需紧急手术的患者, 应权衡利弊评估风险。中国支气管哮喘防治指南^[26]指出, 所有哮喘患者应在术前 5~7d 至术后 7~12d 进行肺康复训练以达到良好的哮喘控制。哮喘患者术前使用 ICS 可降低肺阻力, 提高肺功能, 预防支气管痉挛, ICS 与支气管舒张剂 (β_2 受体激动剂) 联合能协同增效。

COPD 患者术前应进行积极治疗至最佳的基线肺功能水平, 如有症状或体征提示 COPD 急性发作, 应推迟择期手术, 治疗直到肺功能恢复到基线水平。COPD 患者术前使用长效 β_2 受体激动剂 (LABA) 和长效抗胆碱能药物 (LAMA), 可以缓解气道痉挛状态, 降低气道阻力, 有利于气道分泌物排出, 提高肺功能和生活质量。肺癌合并 COPD 患者围手术期使用三联 (ICS+LABA+LAMA) 比二联 (LABA+LAMA) 可以更好地改善的肺功能和术后结局^[28]。

4.5.1.2 剂量推荐

围手术期支气管痉挛的处理包括治疗基础疾病、去除潜在诱因以及药物治疗。一线药物治疗为吸入性支气管扩张剂, 包括短效吸入性 β_2 受体激动剂 (SABA) 和短效吸入性抗胆碱能药 (SAMA)。对于接受 1~2 剂吸入性支气管扩张剂后病情无改善的患者, 可联合使用全身性 GCs。单用 GCs 可能无效。

为了预防术中气道痉挛, 气管插管前及拔管前可以给予 ICS 及支气管舒张剂, 常用布地奈德 1~2mg+ 特布他林 5mg 插管前雾化吸入。当因手术麻醉操作刺激、迷走神经兴奋、药物引起组胺释放等诱发支气管痉挛时, 加强麻醉和呼吸管理至关重要。包括除诱发因素、加深麻醉 (如增大七氟醚吸入浓度)、高流量纯氧通气和改变机械通气等。此外, 应尽早使用静脉用 GCs 如甲泼尼龙 40~200 mg、静脉注射氨茶碱 (负荷剂量 5~6 mg·kg⁻¹), 或联合 ICS 及支气管舒张剂。布地奈德和特布他林可间隔每 30min、1 或 2h 给予^[29]。连续雾化吸入时应根据患者心率调整 β_2 受体激动剂的使用, 气道高度痉挛时提高吸入的频率优于提高每次吸入的剂量。

4.5.2 术后气道并发症管理

4.5.2.1 背景及机制

麻醉喉镜和插管对气管黏膜造成机械性压迫或损伤, 可导致咽喉局部组织缺血水肿甚至溃疡, 引起术后气道不适症状, 包括: 咽痛、气道干燥、声音嘶哑、咳嗽咳痰、气短等。全麻术后气道并发症十分常见, 其发生的高危因素有^[27]: 年龄 >70 岁、吸烟指数 >400 年支、哮喘、COPD、气道高反应性、肥胖或体表面积 >1.68m²、低肺功能、呼气峰值流量 <300L·min⁻¹、致病性气道定植菌、营养代谢紊乱、既往放疗史及手术史等。

GCs 可以抑制炎症因子释放, 改善血管通透性, 减轻咽喉部水肿。雾化吸入方式可使药物直接作用于气道黏膜, 避免或减少全身给药的不良反应, 是术后气道管理的推荐给药方式。ICS 是首选的咽喉及气道局部抗炎药物。

4.5.2.2 剂量推荐

多个专家共识对 ICS 用于术后气道并发症管理进行了推荐: 对于合并危险因素的患者, 在术前和术后 3~7 天雾化吸入布地奈德 2mg, 每日 2~3 次, 必要时联合支气管舒张剂。对于气管插管导致的喉头水肿, 拔管前后使用 ICS 可显著降低拔管后喉水肿发生风险, 推荐拔管前 0.5~1h 和拔管后给予雾化吸入布地奈德混悬液 0.5~2.0mg/次, 拔管后每 12h 1 次, 连续 2d。

对于气管插管术的儿童患者, 根据患儿年龄, 分别于插管前 30min 雾化吸入布地奈德 1 次, 拔管后吸入 1 次后每隔 30min 1 次, 持续 4~6 次, 每次 0.5~1.0mg; 依据病情及拔管后喉部水肿恢复情况而定, 一般气管插管术中和术后使用 3~5d^[33]。

4.6 改善神经功能

4.6.1 背景与机制

GCs 可有效抑制脂质过氧化反应并改善神经功能, 常用于防治急性脊髓损伤 (acute spinal cord injury, ASCI)。研究认为大剂量甲泼尼龙对 ASCI 的运动恢复具有良好效果, 但发生感染、消化道出血等不良反应的风险会增加。美国指南及中国共识均建议对于创伤后 8h 内的 ASCI 可使用大剂量甲泼尼龙冲击治疗, 创伤 8h 以后则不推荐使用。而英国^[37]和法国麻醉/重症医学学会则不推荐 ASCI 早期或急性期应用 GCs。因此, GCs 用于 ASCI 应

充分权衡利弊，谨慎使用，相关的指南、共识推荐意见需要进一步的临床试验验证。

4.6.2 剂量推荐

FDA 未批准甲泼尼龙用于 ASCI，中国国家药品监督管理局（NMPA）已批准甲泼尼龙用于 ASCI。关于 GCs 用于 ASCI 的剂量，美国指南、中国共识及 NMPA 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠说明书均推荐先使用负荷剂量甲泼尼龙 $30\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 在 15min 内输注完毕，之后以 $5.4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 输注 45min，此后维持同一给药速度 23h。

此用法大大超出冲击剂量，应在心电监护并能提供除颤仪的情况下进行。短时间内静脉注射大剂量甲泼尼龙（10min 内给予甲泼尼龙超过 500mg）发生不良反应风险非常高，可能引起心律失常、循环性虚脱及心脏停搏，应权衡利弊，谨慎使用。

4.7 过敏反应的治疗

4.7.1 背景和机制

全身性过敏反应是由肥大细胞及嗜碱性粒细胞源性介质突然释放进入循环引起的一种急性、可致死的多系统综合征。围手术期全身性过敏反应往往较严重，其死亡率高于其他情况下发生的全身性过敏反应。静脉给予或吸入性麻醉剂造成的低血压、脊麻/硬膜外麻醉引起的交感神经阻滞、麻醉患者不能表达其早期症状（如瘙痒），以及手术洞巾覆盖导致遗漏皮肤征象等，均可增加麻醉期间发生全身过敏反应的识别难度。发生围手术期全身性过敏反应的^[41]因素包括：（1）抗菌药物，尤其是青霉素类和头孢菌素类的使用；（2）神经肌肉阻滞剂的使用，如：维库溴铵、罗库溴铵、筒箭毒碱、琥珀胆碱；（3）乳胶物品过敏，如：手套、引流管、导尿管等；（4）对手术区域清洗剂氯己定过敏。

麻醉期间全身性过敏反应的基础治疗是肾上腺素（立即给予）和液体复苏等。GCs 起效慢，不能迅速缓解全身性过敏反应的初始症状和体征，并非严重过敏抢救首选用药，但可用作基础治疗的补充，用于预防严重过敏反应的迟发相反反应。

4.7.2 推荐剂量

GCs 作为围手术期全身过敏反应救治补充治疗的药物，首选的品种应是无需代谢直接作用于受体的氢化可的松或甲泼尼龙。中国国家卫生健康委^[42]

推荐的方案是静注琥珀酸氢化可的松 100~200mg；或甲泼尼龙 40mg。中华医学会麻醉学分会推荐^[43]按公斤体重使用：静注琥珀酸氢化可的松 1~2 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，可 6h 后重复给予，24h 不超过 300 mg；或甲泼尼龙 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，最大不超过 1g。

4.8 抑制器官移植排斥反应

4.8.1 背景及机制

GCs 是非特异性抗炎药，能阻断免疫激活过程中的多个步骤，包括抗原提呈、细胞因子生成，以及淋巴细胞的增殖。GCs 在实体器官移植中主要用于排斥反应的预防及治疗。对于实体器官移植后排斥反应的预防用药，GCs 的用法包括：围手术期免疫抑制的诱导疗法、术后长期免疫抑制的维持疗法。前者一般采用大剂量，后者采用小剂量长期维持。在不同的实体器官移植领域，诱导剂量及维持剂量均有所不同。

4.8.2 剂量推荐

肾移植围手术期应用：（1）为预防肾脏移植后早期强烈排斥反应，通常在移植手术中大剂量静脉滴注 GCs，术后逐渐减量。常规的给药方案：肾移植术中（手术当日）静脉给予甲泼尼龙 250~1000mg（ $5\sim 15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ）；术后次日每日 250~500mg，共 2d，随后改为口服，并快速减量至维持剂量（泼尼松 5~10mg 或甲泼尼龙 4~8mg），用药 1 个月。

（2）术后急性排斥反应通常用大剂量 GCs 冲击治疗：甲泼尼龙 $250\sim 500\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 在 30~60min 内静脉滴注完，连续 3~5d。排斥反应较轻者也可酌情减少剂量，合并糖尿病患者冲击剂量不宜过大。冲击治疗后 GCs 改为口服，逐渐递减至冲击前用量。

肝移植围手术期应用^[44, 45]：（1）移植术中给予甲泼尼龙 500mg 静脉推注，术后第 1 天 240mg，后每日递减 40mg。术后第 7 天改为泼尼松或甲泼尼龙口服给药。必要情况下，术后 1 个月后泼尼松 $5\sim 10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ （或甲泼尼龙 $4\sim 8\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ）口服维持。

（2）急性排斥反应治疗：目前各移植中心对急性排斥反应治疗无明确的冲击疗法标准。建议第 1 天甲泼尼龙 500~1000mg 静脉推注冲击，第 2 天始剂量递减，至第 5~7 天改为口服泼尼松 $20\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 维持，维持时间视病情而定。

儿童肝移植术中无肝期甲泼尼龙的使用剂量为 $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，术后第 1 天静脉注射糖皮质激素剂量为 $4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，每日递减至术后 1 周更换为口服制剂，尽早撤除糖皮质激素。儿童急性排斥反应的处理原则与成人相似，患儿尤需避免反复多个疗程的激素冲击治疗，以降低感染的发生率。

肺移植围手术期应用：（1）早期（肺移植围手术期）应用：予以大剂量 GCs 进行诱导治疗，之后小剂量长期维持治疗。用法如下：在术中恢复移植肺灌注前，静脉给予甲泼尼龙 $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，如果双肺移植，在第二侧肺植入时，再次予以相同剂量静滴。移植术后的几天内，甲强龙的剂量逐渐降阶梯，大约于术后 7~10d 内剂量降低至维持剂量。长期维持剂量推荐 $0.25\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 长期维持；肺移植术后 5 年内，不建议 GCs 完全撤除。（2）

急性排斥反的治疗：GCs 是急性细胞介导的排斥反应治疗的一线用药，同时也是抗体介导的排斥反应的重要用药之一。但 GCs 的最佳给药方案尚不统一，治疗选择依赖于临床具体情况。总体用法为：治疗初期予以大剂量 GCs 冲击治疗，疗程一般为 3 日：前 3 日，予以甲泼尼龙（每日 $10\sim 15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $0.5\sim 1\text{g}$ ）进行冲击治疗，之后减少剂量。可以直接恢复至冲击治疗前的基线糖皮质激素剂量，也可以逐渐降低剂量，剂量减少为口服糖皮质激素（泼尼松 $0.75\sim 1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ），之后在数周内逐渐减量至基线糖皮质激素剂量。具体剂量及方案根据移植术后的时间、排斥反应的类型，严重程度、患者是否合并感染及感染的类型、GCs 是否联合其它免疫抑制剂等，激素的用量及撤退方案不同，临床医师应根据实际情况进行个体化调整。

附表

表 1 GCs 与其他药物的相互作用

分类	合用药物	相互作用结果	临床处理
药 动 学 相 互 作 用	三唑类抗真菌药（伏立康唑、氟康唑、伊曲康唑）	抑制 GCs 代谢，引起 GCs 的血药浓度升高，作用增强	监测 GCs 的相关不良反应，根据需要调整 GCs 剂量
	大环内酯类抗生素（克拉霉素、红霉素）	抑制 GCs 代谢，引起 GCs 的血药浓度升高、作用增强	监测 GCs 的相关不良反应，根据需要调整 GCs 剂量
	地尔硫卓	抑制 GCs 代谢，引起 GCs 的血药浓度升高、作用增强	监测 GCs 的相关不良反应，根据需要调整 GCs 剂量
	利福平、异烟肼	增加 GCs 代谢，引起 GCs 的血药浓度降低、作用减弱	谨慎合用，根据需要调整 GCs 剂量
	苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平	增加 GCs 代谢，引起 GCs 的血药浓度降低、作用减弱	谨慎合用，根据需要调整 GCs 剂量
	氢氧化铝、氢氧化镁	吸附口服的 GCs，降低口服 GCs 的生物利用度	避免口服 GCs 与氢氧化铝合用，若确实需要合用，两药服用应间隔 2 h
	环孢素	GCs 可导致环孢素血药浓度升高，环孢素可使 GCs 清除下降	谨慎合用，根据需要调整剂量
	他克莫司	两药因竞争性肝脏代谢，合用时两药的药浓度均升高	谨慎合用，根据需要调整剂量
	甲状腺激素	甲状腺激素可使 GCs 代谢清除增加	根据需要调整 GCs 的剂量
	非甾体抗炎药	GCs 与非甾体抗炎药合用，可能会增加胃肠道出血和溃疡的发生率	谨慎合用，密切监护
药 效 学 相 互 作 用	降糖药物	GCs 可升高血糖，减弱降糖药物的作用	密切监测血糖，根据需要调整降糖药剂量
	降压药物	GCs 可升高血压，减弱降压药物的作用	密切监测血压，根据需要调整降压药剂量
	利尿剂、两性霉素 B、茶碱	GCs 可加重低钾血症	监测血钾
	强心苷	GCs 能增加洋地黄毒性及心律失常的发生	谨慎合用
	蛋白质同化激素	GCs 与蛋白质同化激素合用，可增加水肿的发生率，诱发或加重痤疮	谨慎合用
	三环类抗抑郁药	GCs 可提高中枢神经系统的兴奋性，联用可引起精神症状加重。	谨慎合用
	罗库溴铵	GCs 可延迟罗库溴铵起效时间，拮抗神经肌肉阻滞作用	密切监护，根据需要可增加罗库溴铵的剂量
华法林	GCs 可能会减弱华法林的抗凝作用	根据需要调整华法林的剂量	

表2 GCs 与其他药物的配伍禁忌

GCs	合用药物	配伍变化
地塞米松	头孢呋辛	物理不相容, 发现测得的雾度或浊度, 颗粒物和 / 或颜色的变化增加
	头孢曲松	物理不相容, 发现测得的雾度或浊度, 颗粒物和 / 或颜色的变化增加
	苯海拉明	物理不相容, 发现测得的雾度或浊度, 颗粒物和 / 或颜色的变化增加
	地西洋	物理不相容, 出现白色沉淀
	多巴酚丁胺	物理不相容, 发现测得的雾度或浊度, 颗粒物和 / 或颜色的变化增加
	环丙沙星	物理不相容, 混合后形成白色晶型沉淀
	卡泊芬净	物理不相容, 混合后立即出现白色浑浊沉淀
	泮托拉唑	物理不相容, 混合时立即出现沉淀
	万古霉素	物理不相容, 发现测得的雾度或浊度, 颗粒物和 / 或颜色的变化增加
	葡萄糖酸钙	物理不相容, 混合后产生混浊或沉淀
	间羟胺	化学不稳定, 地塞米松含量降低
氢化可的松	地西洋	物理不相容, 混合后立即出现浑浊和液滴
	多巴酚丁胺	物理不相容, 发现测得的雾度或浊度, 颗粒物和 / 或颜色的变化增加
	环丙沙星	物理不相容, 混合后形成白色晶型沉淀
	兰索拉唑	物理不相容, 混合时立即出现沉淀
	罗库溴铵	物理不相容, 发现测得的雾度或浊度, 颗粒物和 / 或颜色的变化增加
	利奈唑胺	物理不相容, 混合后出现白色沉淀
	异丙嗪	物理不相容, 发现测得的雾度或浊度, 颗粒物和 / 或颜色的变化增加
	氨苄西林舒巴坦	化学不稳定, 氨苄西林含量降低
甲泼尼龙	葡萄糖酸钙	物理不相容, 混合后产生混浊或沉淀
	环丙沙星	物理不相容, 混合后形成白色晶型沉淀
	兰索拉唑	物理不相容, 混合时立即出现沉淀
	泮托拉唑	物理不相容, 混合时立即出现沉淀
	万古霉素	物理不相容, 发现测得的雾度或浊度, 颗粒物和 / 或颜色的变化增加
	氨溴索	物理不相容, 混合时立即出现沉淀

表3 鼻用糖皮质激素对比

化学名	商品名	剂量	成人用法 (每侧鼻孔)	儿童使用 用年龄	儿童用法 (每侧鼻孔)
第二代 (全身生物利用度小于 1% 或检测不到)					
糠酸氟替卡松	文适	55 ug/ 喷	每日 1 次, 每次 2 喷, 症状得到控制后减至每次 1 喷	≥ 2 岁	2~11 岁: 每日 1 次, 每次 1 喷, 疗效不明显可改为每次 2 喷, 症状得到控制后减至每次 1 喷 ≥ 12 岁: 同成人
丙酸氟替卡松	辅舒良	50 ug/ 喷	每日 1 次, 每次 2 喷, 早晨用药较好。有需要者每日两次每次 2 喷, 症状控制后以每日 1 次每次 1 喷维持。每日最大剂量不超 4 喷	≥ 12 岁	同成人
糠酸莫米松	内舒拿, 逸青	50 ug/ 喷	每日 1 次, 每次 2 喷, 症状得到控制后减至每次 1 喷, 如未控制, 可增加至每次 4 喷, 后减量	≥ 3 岁	3~11 岁: 每天 1 次每次 1 喷 ≥ 12 岁: 同成人
第一代 (系统生物利用度 10%~50%)					
曲安奈德	珍德, 毕诺, 星瑞克	110 ug/ 喷	每日 1 次, 每次 2 喷	≥ 4 岁	4~11 岁: 每日 1 次, 每次 1 喷 ≥ 12 岁: 同成人
丙酸倍氯米松	伯克纳	50 ug/ 喷	每日 2 次, 每次 1~2 喷; 也可每日 3~4 次, 每次 1 喷	---	儿童 (尤其 6 岁以下小儿) 应用时应咨询医师或药师
布地奈德	雷诺考特	64 ug/ 喷	每早 1 次, 每次 2 喷或早晚两次, 每次 1 喷, 控制后减量	≥ 6 岁	同成人

表4 常用糖皮质激素类药物比较

类别	药物	等效剂量 /mg	对糖皮质激素 受体的亲和力	水盐代谢 (比值)	糖代谢 (比值)	抗炎作用 (比值)	血浆半衰期 /min	作用持续时间 /h
短效	氢化可的松	20.00	1.00	1.0	1.0	1.0	90	8~12
	可的松	25.00	0.01	0.8	0.8	0.8	30	8~12
中效	泼尼松	5.00	0.05	0.8	4.0	3.5	60	12~36
	泼尼松龙	5.00	2.20	0.8	4.0	4.0	200	12~36
	甲泼尼龙	4.00	11.90	0.5	5.0	5.0	180	12~36
长效	曲安西龙	4.00	1.90	0	5.0	5.0	> 200	12~36
	地塞米松	0.75	7.10	0	20.0~30.0	30.0	100~300	36~54
	倍他米松	0.60	5.40	0	20.0~30.0	25.0~35.0	100~300	36~54

注：表中水盐代谢、糖代谢、抗炎作用的比值均以氢化可的松为1计；等效剂量以氢化可的松为标准计。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：药学与临床研究：2020，28(6)：473-477)

中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识

中国医药教育协会感染疾病专业委员会 中华医学会呼吸病学分会等

多黏菌素类抗菌药物问世于20世纪50年代末，当时主要用于耐药铜绿假单胞菌感染的治疗。后来因同样有效且安全性更好的新药不断问世，此类药物逐渐淡出临床。到了20世纪80年代，因多重耐药(multi-drug resistance, MDR)革兰阴性菌的增多，具有特殊抗菌机制的多黏菌素类药物重新受到重视而重返临床。到目前为止，虽不断有各种新的治疗MDR革兰阴性菌感染的新药产生，但多黏菌素类药物的临床应用价值仍无法取代。因上市时间早，多黏菌素类药物没有经历过现代药物开发过程中的各种严格验证，至今仍有许多问题给临床医师和药师们造成困惑。因此，由中国医药教育协会感染疾病专业委员会牵头，联合多学科相关领域著名专家与权威学术组织共同编写本共识，在充分参考国内外此类药品循证医学和临床应用的基础上，历经一年多时间，反复讨论，九易其稿，最终成文。其主要目的是为临床医生合理应用多黏菌素类药物提供切实可行的参考。

一、共识的背景

问题1：多黏菌素类药物为什么会重新回归临床？

多黏菌素类抗菌药物主要包括硫酸多黏菌素

B (polymyxin B sulfate)、多黏菌素E甲磺酸钠(polymyxin E methanesulfonate sodium)和硫酸多黏菌素E (polymyxin E sulfate)。该类药物于20世纪50年代末开始应用于临床，主要用于耐药革兰阴性菌感染的治疗，后由于肾毒性与神经毒性明显，逐渐退出临床。近年来随着碳青霉烯类耐药革兰阴性菌(carbapenem-resistant organisms, CRO)主要是碳青霉烯类耐药肠杆菌目细菌(carbapenem-resistant Enterobacterales, CRE)、鲍曼不动杆菌(carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*, CRAB)和铜绿假单胞菌(carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, CRPA)感染的出现及流行，使临床医生经常陷入无抗菌药物可用的困境。目前对上述耐药病原体均有抗菌活性的药物很少，其中替加环素仅对CRE和CRAB有较好敏感性，对CRPA无效；同时，替加环素对CRE和CRAB的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)也在逐年上升，往往需要加倍剂量使用，当剂量增加后，其毒性反应也明显增加，再加上药物动力学的局限性(如在血液及脑脊液中的浓度较低)，因此不推荐应用于血流、中枢神经系统等部位感染。头孢他啶/阿维巴坦仅对非产金属酶的CRE及部分CRPA有较好的抗菌活性，对CRAB

无效。因此，面对如此严峻的耐药现状以及有限的治疗药物选择，对几乎所有 CRO 均有疗效的多黏菌素类药物重新回归临床并用于一线治疗。

问题 2：为什么要撰写中国多黏菌素类抗菌药物临床合理应用多学科专家共识？

多黏菌素类药物主要用于 CRO 引起的血流感染、尿路感染、下呼吸道感染、中枢神经系统感染及皮肤软组织感染等。虽然多黏菌素类药物应用于临床已有 60 余年，但由于早期研发中对其药效学、药代动力学等相关研究并不充分，并且缺乏高质量的临床随机对照研究（randomized controlled trial, RCT），因此如何准确合理地使用多黏菌素类药物一直困扰着一线临床医生。Wenzler 等对 420 位有 8 年以上工作经历的感染病学专家和重症医学专家调查研究发现，不同专家对多黏菌素类药物的品种、剂量、适应证以及联合治疗方案的选择有很大的差异性，并且超过 70% 的专家对多黏菌素类药物使用存在混淆现象。硫酸多黏菌素 B 和硫酸多黏菌素 E 及多黏菌素 E 甲磺酸钠有何区别？如何正确评价多黏菌素类药物的敏感性试验结果？如何确定不同多黏菌素类药物的剂量？是否需要给予负荷剂量？不同种类多黏菌素类药物的不良反应有无差异？如何选择以多黏菌素类药物为主的联合治疗方案等许多问题均不明确。因此，为优化多黏菌素类药物在临床合理应用，规范其联合治疗方案，尽可能降低不良反应，减缓耐药性的发生，在参阅国内外对多黏菌素类药物的临床研究应用进展及相关指南共识基础上，由我国感染领域多学科著名专家发起，特制定本共识。

二、多黏菌素类药物的药学概述

问题 3：多黏菌素类药物的结构特点及规范化名称是什么？

多黏菌素（polymyxins）是由多黏类芽孢杆菌产生的一组环肽类抗菌药物，至少有十种不同的结构，目前应用于临床的有多黏菌素 B（polymyxin B）和多黏菌素 E（polymyxin E；又称黏菌素，Colistin），二者仅在分子结构式肽环上第 6 位氨基酸不同（多黏菌素 B 为苯丙氨酸，多黏菌素 E 为亮氨酸）。多黏菌素 B 含有不同比例的 B1、

B2、B3 和 B1-I 组份，分子量分别为 1204、1190、1190 和 1204；多黏菌素 E 主要含有不同比例的 colistin A 和 colistin B 组份，分子量分别为 1169.46 和 1155.46。国内外已上市注射用多黏菌素类药物有 3 种，注射用硫酸多黏菌素 B、注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠（注射用黏菌素甲磺酸钠）和注射用硫酸黏菌素（注射用硫酸多黏菌素 E），后者目前只在我国临床应用。

由于国内外有 3 种不同的多黏菌素类产品，并且它们的治疗窗相对狭窄，为防止出现潜在的用药剂量错误而导致的毒性，规范化它们的名称至关重要。

问题 4：如何正确理解多黏菌素类药物的剂量单位及其换算？

多黏菌素 E 甲磺酸钠（CMS）的剂量单位主要有两种表示方法：第一种是国际单位（U），多见于欧洲、印度等国家和地区；第二种是多黏菌素 E 基质（colistin base activity, CBA），多见于美洲、南非、澳大利亚等国家和地区；有的国家采用一种剂量单位，有的国家如澳大利亚同时采用两种剂量单位。根据各国药典，已经上市的注射用多黏菌素类药物剂量单位的换算见表。其中多黏菌素 E 甲磺酸钠需应用 CBA 的 mg 数表示（注意：这是一个活性单位，不是一个质量单位）。通常的换算方法为：硫酸多黏菌素 B，1mg=1 万 U；多黏菌素 E 甲磺酸钠，100 万 U \approx 80mg 质量的 CMS \approx 33mg CBA；硫酸多黏菌素 E，1mg \approx 2.27 万 U。

问题 5：多黏菌素类药物的主要抗菌作用机制是什么？

多黏菌素 B 和 E 的抗菌谱基本一致，属于窄谱抗菌药物，对大部分需氧革兰阴性菌具有强大的抗菌活性。非发酵菌，如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和嗜麦芽窄食单胞菌对其高度敏感；肠杆菌目细菌，包括 CRE 也对其有高度敏感性；但革兰阴性菌中，流感嗜血杆菌、百日咳杆菌、嗜肺军团菌、沙门菌属和志贺菌属对其敏感性欠佳，且变形杆菌属、沙雷菌属、普鲁威登菌属、摩根菌属和洋葱伯克霍尔德菌等对其天然耐药，部分革兰阴性球菌（如奈瑟菌属）、大部分革兰阳性菌对多黏菌素类药物天然耐药。

多黏菌素 B 和 E 的抗菌作用机制相同，主要有以下两个方面：（1）多黏菌素分子中带正电荷的二氨基丁酸的初级氨基可与细菌细胞膜中脂多糖上带负电荷的磷酸根发生极性相互作用，进而多黏菌素分子中氮端脂肪酸链及六位和七位的疏水氨基酸与细菌细胞膜中脂多糖上的脂肪酸链发生疏水相互作用，从而破坏细胞外膜结构使其通透性增加，或引起细菌内膜与外膜接触，使内外膜之间成分交叉，导致细胞膜不稳定，最终渗透压失衡，细胞溶胀，内容物外流，菌体死亡；（2）多黏菌素能诱导革兰阴性菌中活性氧（reactive oxygen species, ROS）、超氧化物（ O_2^- ）、过氧化氢（ H_2O_2 ）和羟自由基（OH）的形成，引起细胞内氧化应激反应，损伤细菌的 DNA、脂质和蛋白质，最终导致细胞快速死亡。

【推荐意见 1】多黏菌素类药物包括：注射用硫酸多黏菌素 B、注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠（注射用黏菌素甲磺酸钠）和注射用硫酸多黏菌素 E（注射用硫酸黏菌素）。通常的剂量换算方法：硫酸多黏菌素 B， $1mg=1$ 万 U；多黏菌素 E 甲磺酸钠， 100 万 U \approx $80mg$ CMS \approx $33mg$ CBA；硫酸多黏菌素 E， $1mg \approx 2.27$ 万 U。硫酸多黏菌素 B、多黏菌素 E 甲磺酸钠和硫酸多黏菌素 E 三者剂量，均应按各自药品说明书或者本指南推荐意见应用。

注意：（1）多黏菌素 E 甲磺酸钠是甲磺酸化的化学产物，含有超过 30 种不同甲磺酸化衍生物；（2）多黏菌素 E 甲磺酸钠和硫酸多黏菌素 E 的剂量不能互换。国外临床文献中（特别是 2006 年以前）所提 Colistin 实际是指多黏菌素 E 甲磺酸钠（CMS），而不是硫酸黏菌素（硫酸多黏菌素 E）；所用单位如采用 mg CBA/kg，并不是质量单位 mg/kg ，不能混淆。

三、多黏菌素类药物的药敏折点、药敏试验方法

问题 6：多黏菌素类药物的体外药敏试验方法有哪些？

2016 年欧洲抗菌药物敏感性试验委员会（European committee on antimicrobial susceptibility testing, EUCAST）和美国临床实验室标准协会（clinical and laboratory standards institute, CLSI）

的多黏菌素折点联合工作小组，推荐 ISO-20776 标准微量肉汤稀释法（broth microdilution method, BMD）（同样的方法在 CLSI M07-A10 中列出），作为测定肠杆菌目细菌、铜绿假单胞菌和不动杆菌属对多黏菌素类药物体外敏感性的参考方法。

微量肉汤稀释法药敏试验注意事项：（1）使用经阳离子校准的 Mueller Hinton（MH）肉汤；（2）在检测过程中不需要添加剂（如聚山梨酯-80 或其他表面活性剂）；（3）须使用普通聚苯乙烯材质的药敏板，在使用前不能进行任何处理；（4）必须使用硫酸多黏菌素 B 或硫酸多黏菌素 E（不能使用黏菌素甲磺酸钠，因为它是一种非活性的前体药物，在溶液中分解缓慢）。

2019 年 CLSI M100-S29 文件更新，在铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌复合群中增加了关于多黏菌素 E 作为检测和报告多黏菌素 B 替代药物的注释，即多黏菌素 E 的 MIC 可预报多黏菌素 B 的 MIC。

2020 年的 CLSI M100-S30 文件中新增加了两个检测方法，即多黏菌素 E 肉汤纸片洗脱法（colistin broth disk elution, CBDE）和多黏菌素 E 琼脂实验（colistin agar test, CAT）。这两个方法具体的操作要点参见 CLSI 文件，可用于确定多黏菌素 E 对肠杆菌目和铜绿假单胞菌的 MIC，但不适用于不动杆菌属。对于多黏菌素 E，微量肉汤稀释法、CBDE, CAT 方法都是可以使用的；对于多黏菌素 B，只能使用微量肉汤稀释法检测。多黏菌素 E 和多黏菌素 B 的药敏结果是可以相互替代的，即获得其中一种药物的药敏结果，即可推断另外一种药物的药敏结果。

问题 7：如何判断多黏菌素类药物的体外药物敏感性？

2020 年的 CLSI M100-S30 文件确定了多黏菌素 E 和多黏菌素 B 对肠杆菌目的 MIC 折点，并修订了对铜绿假单胞菌和不动杆菌属的 MIC 折点。

在 2020 年的 CLSI M100-S30 文件中，多黏菌素 E 和多黏菌素 B 对肠杆菌目、铜绿假单胞菌和不动杆菌属都没有设定敏感的折点，只有中介（ $I \leq 2mg/L$ ）或耐药（ $R \geq 4mg/L$ ）的判定折点。而 EUCAST 则建议采用敏感（ $S \leq 2mg/L$ ）和耐药（ $R > 2mg/L$ ）作为临床折点，USCAST 也建议采用

敏感 ($S \leq 2\text{mg/L}$) 和耐药 ($R \geq 4\text{mg/L}$) 为临床折点。国际药物敏感性试验折点的不统一给国内临床一线人员带来极大的困扰。

因为敏感折点的制定应该以感染部位和给药途径为基础, 所以根据小鼠感染模型药物代谢动力学 / 药效学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) 的数据, 静脉用药时, 由于多黏菌素类药物在肺部的分布浓度低, 治疗肺炎可能无效。CLSI 的做法未考虑到 PK/PD。PK/PD 数据提示如果 MIC 结果是中介, 多黏菌素 E 或多黏菌素 B 对于肺部感染的临床治疗效果是有限的, 应尽量选择其他替代药物进行治疗, 或与其他有活性的药物联合应用。对于雾化吸入多黏菌素类药物来治疗肺部感染的给药途径, 目前尚无吸入多黏菌素类药物折点可参考。

在参考多黏菌素类药物流行病学折点 (epidemiological cutoff, ECOFF) 以及 PK/PD 折点的基础上, 同时考虑临床使用多黏菌素类药物的疗效分析和 EUCAST 和 USCAST 的现行折点, 本共识推荐采用我国《多黏菌素类药物敏感性检测及临床解读专家共识》中, 关于多黏菌素类药物对肠杆菌目、铜绿假单胞菌以及鲍曼不动杆菌的药敏临床折点。

问题 8: 本共识对中国多黏菌素类药物体外药敏试验方法有何建议?

EUCAST/CLSI 推荐标准微量肉汤稀释法 (BMD) 检测多黏菌素类药物体外敏感性, 不推荐采用纸片法和 E-test 等方法。2020 年的 CLSIM100-S30 文件中新增检测多黏菌素 E 对肠杆菌目和铜绿假单胞菌的推荐方法 CBDE 和 CAT, 但不适用于多黏菌素 B (药物) 和不动杆菌属 (种属)。对于商业化的微量肉汤稀释法, 由于缺少美国食品和药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准的折点, FDA 尚未批准商业化板卡用于临床检测多黏菌素药物敏感性, 目前检测结果仅用于科研。由于标准微量肉汤稀释法操作复杂, 在一般实验室难以开展, 国内外已有较多将其他检测方法与标准微量肉汤稀释法比较的研究。

由于多黏菌素在琼脂中的扩散较差且速度较慢, 因此存在抑菌圈小和不同检测间差异大的问

题, 并且与微量肉汤稀释法相比重复性差, 因此不能使用纸片扩散法方法进行药敏试验。目前市场上有多种商品化肉汤稀释药敏法, Vourli 等评估 Phoenix100/VITEK2/AD 与标准微量肉汤稀释法的分类一致率分别为 88.9%, 89.7% 和 87.2%; Girardello 等比较 VITEK2 和微量肉汤稀释法的分类一致率, 肠杆菌目为 91.4%, 不动杆菌属为 86.4%, 铜绿假单胞菌为 93.4%, 非常重大误差 (very major errors, VMEs) 分别为 7.9%、10.2% 和 3.3%。对于 E-test (bioMerieux 或 Oxoid) 与标准微量肉汤稀释法的一致性比较研究, 不同评估结果报道差异较大。综合考虑, 除 CLSI 推荐的标准微量肉汤稀释法 (BMD)、黏菌素肉汤纸片洗脱 (CBDE) 和黏菌素琼脂实验 (CAT) 方法外, 目前一些商品化的肉汤稀释法检测结果一致性也是可接受的, 但不推荐药物梯度扩散法 (纸片扩散法和 Etest 法)。因此, 当临床有需求而临床实验室不具备 CLSI 推荐方法检测能力时, 可使用评估一致率较好的商品化方法检测后给临床提供体外药敏结果作为参考, 但不能发布临床报告。

【推荐意见 2】多黏菌素类药物敏感试验国际通用标准微量肉汤稀释法 (BMD), 根据我国的临床实际, 多黏菌素 E (黏菌素) 肉汤纸片洗脱 (CBDE)、多黏菌素 E (黏菌素) 琼脂试验 (CAT) 和目前一些商品化的肉汤稀释法也是可以接受的, 结果仅做参考; 但不推荐药物梯度扩散法。本共识推荐的多黏菌素类药物敏感试验临床折点为: 敏感 (S): $\leq 2\text{mg/L}$; 耐药 (R): $\geq 4\text{mg/L}$ 。多黏菌素 E 和多黏菌素 B 的药敏结果可以相互替代, 测试一种药物可预测另一种药物的敏感性。

四、多黏菌素类药物的耐药现状与耐药机制

问题 9: 我国常见革兰阴性菌对多黏菌素类药物的耐药情况如何?

多黏菌素类药物作为治疗 CRO 革兰阴性菌感染的“最后一道防线”, 近年来耐药情况也开始增加。根据 CHINET 中国细菌耐药监测结果, 2019 年中国三级医院中大肠埃希菌对硫酸多黏菌素 B 耐药率为 1.1%、克雷伯菌属为 1.8%、铜绿假单胞菌为 0.8%、不动杆菌属为 0.3%。就目前获得的数据而言, 临床分离株对多黏菌素类药物的耐药率仍

很低，这也使多黏菌素类药物成为目前临床治疗CRO革兰阴性菌感染的最后一道有效屏障。但是，随着动物源性或环境分离株质粒介导多黏菌素耐药基因（mobile colistin resistance, mcr）在各国被检出后，mcr基因阳性临床分离株已时有报道，至今已经有超过11个mcr基因亚型被发现。基于质粒介导耐药传播的广泛性，加强多黏菌素类药物的耐药性防范也变得刻不容缓。

问题 10：多黏菌素类药物可能的耐药机制是什么？

多黏菌素类药物耐药的确切机制尚未完全阐明，但细菌出现多黏菌素耐药现象很可能与用药时间的延长及用药剂量的不足有关。多黏菌素类药物的耐药主要由染色体介导，主要机制包括对脂多糖的修饰影响多黏菌素结合；荚膜的表达可能会减少到达细菌表面的药物量；外膜蛋白和外排泵系统的激活能够同时介导菌种对包括多黏菌素在内的多种抗菌药物耐药以及存在药物降解蛋白等。通过携带mcr基因的质粒介导耐药在临床株相对较少：mcr基因具有磷酸乙醇胺转移酶活性，可催化磷酸乙醇胺与脂多糖类脂A（lipid A）结合，介导多黏菌素耐药。mcr基因介导耐药具有可转移性，人类的跨境旅游成为其在全球传播的重要方式。mcr基因有时与碳青霉烯酶类耐药基因共存，往往导致全耐药，可用于治疗的药物更加稀少。除了人和动物外，mcr基因也存在于食物、水源、泥土等环境中，流行现状不容忽视。

问题 11：多黏菌素异质性耐药的临床意义何在？

异质性耐药是指细菌耐药性在群体内的变化，同一分离株的不同亚群对特定抗菌药物表现出不同的敏感性，有一小部分亚群可逃逸抗菌药物的“杀伤”继续生长繁殖，即为异质性耐药菌。若异质性耐药株在抗菌药物压力下持续被选择，就可出现耐药基因突变成为耐药菌，导致临床治疗失败。

目前，多黏菌素的异质性耐药多发生在铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌及肺炎克雷伯菌等。根据国外研究数据，多黏菌素异质性耐药率高达14%以上，不同地区报道的异质性耐药率差别很大。国内目前报道的鲍曼不动杆菌异质性耐药率为1.84%，

铜绿假单胞菌为35%。由于异质性耐药菌无法通过常规药敏试验发现，常被临床忽略，存在隐形危害。研究结果显示，当给药5d后再次检测时，初始体外敏感的鲍曼不动杆菌（MIC为0.25mg/L）可能已经变为对多黏菌素高度耐药（MIC>256mg/L）。在经过连续4代含有多黏菌素的液体培养基（8、64、200、>200mg/L）上培养后，10mg/L多黏菌素培养基上生长的“异质性耐药亚群”的比例可从0.0023%提高到100%。为规避异质性耐药，在使用多黏菌素类药物治疗鲍曼不动杆菌或铜绿假单胞菌时，可进行异质性耐药检测。

目前，群体分析法（population analysis profiling, PAP）被认为是检测异质性耐药的“金标准”。但该方法比较复杂，不宜在临床普遍推广。另一方面，联合用药可降低异质性耐药的风险。

【推荐意见3】我国临床分离革兰阴性菌株对多黏菌素类药物的耐药率仍很低，质粒介导的mcr耐药是其重要的耐药机制之一；推荐以多黏菌素类药物为主的联合治疗，可以降低异质性耐药的风险，提高治疗的成功率。

五、多黏菌素类药物的PK/PD

问题 12：3种静脉用多黏菌素类药物在体内的转化、PK/PD有何不同？

硫酸多黏菌素B与硫酸多黏菌素E均以药物活性形式在人体内直接发挥药效。多黏菌素E甲磺酸钠为前体药物，本身没有活性，需要在体内转化为多黏菌素E后发挥药效。目前有药代动力学报道的药物主要为多黏菌素E甲磺酸钠及硫酸多黏菌素B，多黏菌素E甲磺酸钠及其转化的多黏菌素E在健康受试者及危重患者中的药代动力学参数见表6，硫酸多黏菌素B的药代动力学报道仅见于危重患者，未见健康人的药代动力学报道。多黏菌素E甲磺酸钠在患者中的消除半衰期为2~12h，其转化后的多黏菌素E在患者体内需要7~8h后达到血药峰浓度，消除半衰期为9~14h。多黏菌素E甲磺酸钠在体内60%~70%经过肾排出，而多黏菌素E则在肾小管重吸收，仅1%左右经肾排出。由于多黏菌素E甲磺酸钠主要经肾排出，不同程度肾功能对多黏菌素E甲磺酸钠及其转化的多黏菌素E的药动力学影响较大，需进行剂

量调整。有文献报道肾功能正常的患者在静脉用多黏菌素 E 甲磺酸钠时，转化后的多黏菌素 E 的稳态平均浓度很难在 24h 内达到 2mg/L。硫酸多黏菌素 B 静脉输注（1~2h）结束即刻可在血中达到峰浓度，且在负荷剂量为 2~2.5mg/kg 时可以更快达到稳态血药浓度，更适用于血流感染患者。硫酸多黏菌素 B 可在肾小管重吸收，仅约 4% 经肾排出，一般无需根据不同程度肾功能进行剂量调整。多黏菌素 E 甲磺酸钠可在尿液中转化为多黏菌素 E，使多黏菌素 E 在尿液中维持较高的杀菌浓度，因此适用于尿路感染的治疗。静脉给药后，多黏菌素 E 甲磺酸钠和硫酸多黏菌素 B 较难分布到肺组织中，因此吸入治疗在医院获得性肺炎（hospital acquired pneumonia, HAP）患者中应用较多。多黏菌素 E 甲磺酸钠吸入治疗在肺囊性纤维化患者感染铜绿假单胞菌中有成功的应用。

问题 13：如何判定多黏菌素类药物 PK/PD 指数，对常见目标致病菌的 PK/PD 靶值及其与临床和微生物疗效的相关性？

多黏菌素类药物为浓度依赖性抗菌药物，无抗生素后效应。硫酸多黏菌素 B 和多黏菌素 E 的体外抗菌活性非常接近，因此两种药物的 PK/PD 指数和靶值可以相互参考。多黏菌素类药物 PK/PD 指数为 $fAUC/MIC$ ，靶值主要来源于小鼠感染模型。

对于多黏菌素类敏感的细菌感染（ $MIC \leq 2mg/L$ 为本指南推荐的对于不动杆菌属、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌等药敏折点，参考表 5），结合多黏菌素类药物对于这些细菌的 PK/PD 靶值以及在血浆中的游离分数（50%~90% 不等），2019 年多黏菌素类药物优化使用国际共识指南推荐多黏菌素 E 稳态时 24h 内药物浓度-时间曲线下面积（稳态 AUC_{ss} , 24h）达到 $50mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$ ，相当于稳态平均血药浓度 C_{ss} , avg 达到 2mg/L；推荐多黏菌素 B 稳态 AUC_{ss} , 24h 达到 $50 \sim 100mg \cdot h^{-1} \cdot L^{-1}$ ，相当于稳态平均血药浓度 C_{ss} , avg 达到 2~4mg/L^[45]。需要注意的是，小鼠肺炎模型的 PK/PD 靶值远高于大腿感染模型的 PK/PD 靶值（20.8~105），需要更高的稳态血药浓度才能达到杀菌效果，然而受到多黏菌素 E 甲磺酸钠和硫酸多黏菌素 B 人体最高耐受剂量限制，肺炎患者静脉用药时很难达到所需

的肺组织体液药物浓度^[59]，因此国际上推荐对重症肺炎患者同时辅助多黏菌素类药物吸入治疗。硫酸多黏菌素 E 的临床药理数据极少，需进行健康受试者以及患者中的 PK/PD 研究，但因其本身即为药物活性形式，切不可参照多黏菌素 E 甲磺酸钠的 PK/PD 数据。

【推荐意见 4】硫酸多黏菌素 B 与硫酸多黏菌素 E 均为药物活性形式，进入体内后直接发挥药效，主要经非肾途径消除。多黏菌素 B 静脉输注结束即可达到血药峰浓度，更适用于血流感染的治疗。多黏菌素 E 甲磺酸钠为前体药物，本身无活性，需要在体内转化为多黏菌素 E 后才能发挥药效，多黏菌素 E 甲磺酸钠 60%~70% 经肾排出，在尿液中转化为多黏菌素 E 而适用于尿路感染的治疗。受到多黏菌素类药物最高耐受剂量限制，肺炎患者静脉用药时很难达到所需的肺组织药物浓度，推荐对重症肺炎同时辅助多黏菌素类药物吸入治疗。

六、多黏菌素类药物临床应用的适应证、禁忌证、用法与推荐剂量

问题 14：多黏菌素类药物应用的适应证和禁忌证是什么？

多黏菌素类药物主要适用于需氧革兰阴性菌导致的各种急慢性感染，尤其对其敏感的铜绿假单胞菌等导致的急性泌尿系感染、肺部感染、脑膜炎和血流感染，以及局部感染和眼结膜感染；还适用对其敏感，且其他毒性更低的抗菌药物治疗无效或禁忌的下述细菌导致的严重感染：不动杆菌属、气单胞菌属（尤其导致菌血症时）、大肠埃希菌（尤其泌尿系统感染时）、肠杆菌属、克雷伯菌属（尤其导致菌血症时）、嗜麦芽窄食单胞菌、枸橼酸杆菌属，以及肺、皮肤软组织、眼、耳、关节感染等。特别是 CRO 引起的感染。

为了延缓耐药性、维持多黏菌素类药物的疗效，本共识建议多黏菌素类药物应只用来治疗被确定或强烈怀疑由对碳青霉烯类耐药却对其敏感的革兰阴性菌（如 CRO）引起的感染，主要是 CRE、CRAB、CRPA 等。在获得微生物培养和药敏结果后，应重新考虑选择或调整抗菌治疗药物。当无法获得病原微生物鉴定结果时，当地的病原微

生物流行病学和药敏结果可作为经验性治疗的参考。

目前国内外有3种多黏菌素类药物：注射用硫酸多黏菌素B、注射用多黏菌素E甲磺酸钠和注射用硫酸多黏菌素E，可以根据感染部位的不同和所能获得的药物情况选择应用。侵袭性感染可以优先选择硫酸多黏菌素B全身应用，因为多黏菌素B在人体有更优的药代动力学特性和更低的肾毒性风险，但不推荐用于下尿路感染。在下尿路感染可以优先选择多黏菌素E甲磺酸钠，因为大部分从肾脏排泄的多黏菌素E甲磺酸钠在下尿路转化为有活性的多黏菌素E而发挥作用。当只能获得一种多黏菌素类药物时，全身和尿路感染均可以应用。

多黏菌素类药物使用禁忌证为对其以及其中所含成分过敏者，严重肾功能不全者慎用。

问题 15：如何把握多黏菌素类药物的用法与推荐剂量？

1. 注射用硫酸多黏菌素B：说明书推荐静脉滴注时每50万U需溶于300~500ml 5%葡萄糖或0.9%氯化钠注射剂中使用。肾功能正常的成年人和儿童 $1.5\text{万} \sim 2.5\text{万} \text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，分2次给药（1次/12h）；总剂量不超过 $2.5\text{万} \text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。肾功能正常的婴儿最大剂量可达 $4\text{万} \text{U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。2016年美国感染性疾病协会（Infectious Diseases Society of America, IDSA）和美国胸科协会（American Thoracic Society, ATS）制定的2016年HAP/VAP（呼吸机相关性肺炎，Ventilator associated pneumonia）管理临床实践指南（美国2016版HAP/VAP指南）推荐静脉剂量：肾功能正常患者 $2.5 \sim 3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ （ $1\text{mg}=1\text{万} \text{U}$ ），分2次静脉滴注。2019年多黏菌素优化使用国际共识指南推荐静脉剂量：肾功能正常患者负荷剂量为 $2.0 \sim 2.5\text{mg}/\text{kg}$ （相当于 $2.0\text{万} \sim 2.5\text{万} \text{U}/\text{kg}$ ），静脉滴注1h以上；维持剂量为每12小时 $1.25 \sim 1.5\text{mg}/\text{kg}$ （相当于 $1.25\text{万} \sim 1.5\text{万} \text{U}/\text{kg}$ ），静脉滴注1h以上。每日总剂量分为1次/12h给药的药代动力学优于1次/8h给药。

美国2016版HAP/VAP指南和2019年多黏菌素优化使用国际共识指南中推荐的硫酸多黏菌素B剂量均高于药品说明书所推荐的剂量，且2019年

多黏菌素优化使用国际共识指南推荐使用多黏菌素B治疗时建议给予负荷剂量。这是基于多黏菌素类药物在危重症患者的药代动力学研究结果：当多黏菌素B对病原菌的 $\text{MIC}=2\text{mg}/\text{L}$ 时，静脉给予硫酸多黏菌素B $1.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 12\text{h}^{-1}$ （ $3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ），用药第4天时仅50%患者 fAUC/MIC 达到20。因此，说明书中剂量上限 $2.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 仅适用于对多黏菌素B $\text{MIC}<1\text{mg}/\text{L}$ 的病原菌导致的感染。当多黏菌素B对病原菌的 MIC 位于 $1 \sim 2\text{mg}/\text{L}$ 时，推荐 $3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的大剂量和负荷剂量。当多黏菌素B对病原菌的 $\text{MIC}=4\text{mg}/\text{L}$ 时，即便按照 $3\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 给药，也只有小部分患者的 fAUC/MIC 能达到20，且缺乏临床用药安全数据。因此，对于 MIC 超过 $4\text{mg}/\text{L}$ 的病原菌感染推荐联合治疗。

2019年多黏菌素优化使用国际共识指南推荐，当应用硫酸多黏菌素B治疗时建议给予负荷剂量以及较大维持剂量，尤其是治疗合并脓毒症或脓毒症休克的危重患者；虽然有回顾性研究结果显示硫酸多黏菌素B单次剂量超过200mg与较低的住院病死率显著相关，但不建议硫酸多黏菌素B单次剂量超过200mg，因为会显著增加胸痛、头晕、感觉异常、呼吸困难和低氧血症的发生率。需要注意的是：注射用硫酸多黏菌素B溶于溶剂后需冷藏保存，建议最长保存时间不超过3d。

2. 注射用硫酸多黏菌素E：肾功能正常患者每50万U加入5%葡萄糖注射液250~500ml溶解后缓慢静脉滴注。成人推荐剂量为100万~150万U/d，分2~3次静脉滴注，每日最大剂量不超过150万U。注射用硫酸多黏菌素E溶于溶剂后需冷藏保存，建议最长保存时间不超过7d。

3. 注射用多黏菌素E甲磺酸钠：推荐处方时应详细写明多黏菌素E甲磺酸钠的剂量为国际通用的单位（U）或CBA mg数。对应剂量换算为100万U相当于33mg的CBA。说明书推荐静脉滴注剂量：肾功能正常患者为 $2.5 \sim 5.0\text{mg} \text{CBA} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，分2~4次静脉滴注；每日监测肾功能，根据肌酐清除率调整剂量。多黏菌素E甲磺酸钠可溶解于生理盐水、5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖盐水、乳酸钠林格液以及低渗盐水中使用。注射用多黏菌素E甲磺酸钠应现配现用，以避免在体外转化。

2019年多黏菌素优化使用国际共识指南推荐开始静脉使用多黏菌素 E 甲磺酸钠时，在 0.5~1h 内输注负荷剂量 300mg CBA（约 900 万 U），并在 12~24h 后给予第 1 次维持剂量。肾功能正常的患者，每日维持剂量为 300~360mg CBA（900 万~1090 万 U），分成两次静脉滴注（1 次 /12h），每次 0.5~1h 内静脉滴注完毕，并每日监测肾功能，根据肌酐清除率调整剂量。

多黏菌素 E 甲磺酸钠说明书推荐了对于重症患者可以静脉给予负荷剂量，美国 2016 年版 HAP/VAP 指南，以及 2019 年多黏菌素优化使用国际共识指南均推荐静脉使用时给予负荷剂量。这也是基于多黏菌素 E 甲磺酸钠在危重症患者的药代动力学研究结果：治疗危重患者时如不给予负荷剂量，其有效成分多黏菌素 E 的血浆浓度需数小时，甚至数天才能逐渐上升至稳态坪浓度（ C_{ss} , avg）。尽管目前尚未知多黏菌素 E 甲磺酸钠负荷剂量对肾功能的影响，但基于药代动力学原理，仍推荐给予负荷剂量。

问题 16：重症患者如何调整多黏菌素类药物的剂量？

有研究报告重症感染患者使用高剂量多黏菌素 E 甲磺酸钠治疗 MDR 革兰阴性菌感染的临床有效率未见明显提高，肾毒性都有显著增加。使用高剂量多黏菌素 E 甲磺酸钠时，其剂量与临床有效率之间是否正相关，临床存在争议，但多黏菌素 E 甲磺酸钠的剂量与肾毒性明显相关。2012 年 Lidia 等所发表的研究结果表明，对于由广泛耐药（extensively drug resistant, XDR）革兰阴性菌感染所致的休克患者，采用多黏菌素 E 甲磺酸钠负荷量 900 万 U 和维持剂量 450 万 U，1 次 /12h，临床治愈率达 82.1%，肾损伤发生率为 17.8%。另一项使用多黏菌素 E 甲磺酸钠治疗 VAP 的研究中，采用了高剂量（2.5mg CBA/kg，1 次 /6h）、正常剂量（2.5mg CBA/kg，1 次 /12h）和低剂量（依据肌酐清除率调节），结果发现高剂量组在病原清除和病死率改善方面并没有优势，但肾损伤发生率高达 40%，正常剂量组和低剂量组的肾损伤发生率为 35% 和 20%。

问题 17：肾功能障碍和血液净化患者如何调

整多黏菌素类药物的种类及剂量？

1. 注射用硫酸多黏菌素 B：主要经过非肾脏途径代谢，基于 PK/PD 的考虑，肾功能障碍患者和连续肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy, CRRT）患者均不建议调整每日剂量。

2. 注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠：主要经过肾脏代谢，当肌酐清除率下降时需要调整剂量。肾功能障碍患者建议按照肌酐清除率调整多黏菌素 E 甲磺酸钠每日剂量（表 9）。

多黏菌素 E 甲磺酸钠分布容积小，蛋白结合率低，在血液净化时可以通过弥散、对流等方式被清除。

问题 18：急性肝功能障碍患者如何调整多黏菌素类药物的种类及剂量？

应用硫酸多黏菌素 B 和硫酸多黏菌素 E 后出现急性肝功能障碍的发生率低，仅见个案报道，一般认为急性肝功能障碍时无需调整剂量，但仍需密切监测。

问题 19：体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation, ECMO）患者如何调整多黏菌素类药物的剂量？

重症患者容量状态、炎症反应程度、器官功能状态等因素严重影响抗菌药物的 PK/PD，ECMO 对药物 PK 的影响主要表现在以下方面：大循环、微循环障碍影响药物分布，ECMO 膜肺和管路对药物有吸附作用，尤其是高蛋白结合率和高亲脂性药物，吸附截留作用更明显。理论上多黏菌素 E 甲磺酸钠亲水性较好，蛋白结合率低，ECMO 对其分布和清除的影响较小，而多黏菌素 B 蛋白结合率中等。目前尚缺乏多黏菌素类药物在 ECMO 中临床应用的研究，ECMO 患者在使用多黏菌素类药物时最好监测血药浓度。

【推荐意见 5】多黏菌素类药物推荐用于治疗严重耐药革兰阴性菌（主要是 CRE、CRAB、CRPA）引起的严重感染，应给予负荷剂量。常用推荐剂量：硫酸多黏菌素 B，负荷剂量 2.0~2.5mg/kg（相当于 2.0 万~2.5 万 U/kg），维持剂量 1.25~1.50mg/kg（相当于 1.25 万~1.50 万 U/kg），1 次 /12h；多黏菌素 E 甲磺酸钠，负荷剂量 300mg CBA（约 900 万 U），并在 12~24h 后予第 1 次维持剂

量 150~180mg (约 450 万 ~545 万 U)，1 次 /12h；硫酸多黏菌素 E，100 万 ~150 万 U/d，分 2~3 次。硫酸多黏菌素 B 在肾功能障碍和 CRRT 患者均不建议调整每日剂量；多黏菌素 E 甲磺酸钠主要经过肾脏代谢，肾功能障碍患者建议按照肌酐清除率调整每日剂量。急性肝功能障碍时多黏菌素类药物一般无需调整剂量，但需要密切监测。

七、多黏菌素类药物的主要不良反应及临床对策

问题 20：如何评估多黏菌素类药物的肾毒性及其临床对策？

多黏菌素类药物相关肾毒性可表现为蛋白尿、管型尿、氮质血症以及血肌酐的升高。由多黏菌素类药物引起的肾毒性报道较多，根据不同的肾毒性定义，其发生率在 0~76%；多数报道集中于 30%~60%。大多数报道的肾毒性为轻症，停药后肾功能会逐步恢复。其发生机制与肾近端小管膜蛋白上受体介导的多黏菌素累积摄入导致细胞凋亡有关。为避免发生肾毒性，在应用多黏菌素类时，不应超过本共识所推荐的剂量。同时，建议进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)。应避免伴随使用其他肾毒性药物。相较于多黏菌素 E 甲磺酸钠，硫酸多黏菌素 B 急性肾损伤发生率相对较低。

问题 21：如何评估多黏菌素类药物的神经毒性及其临床对策？

多黏菌素的神经毒性可表现为面部麻木、潮红、头晕及共济失调、嗜睡、外周感觉异常、呼吸暂停等。神经毒性可能与其诱导的线粒体功能障碍，导致活性氧诱导细胞凋亡有关。也可能与抑制神经-肌接头乙酰胆碱的释放、延长去极化过程、耗尽钙离子和促进组胺释放有关。发生率较肾毒性为少见，一般 <7%。近年来的文献报道很少提到神经毒性。避免同时使用肌肉松弛药物、麻醉剂、镇静剂、激素、非甾体抗炎药，纠正低蛋白血症，有可能减少多黏菌素类药物相关神经毒性的发生。

问题 22：如何评估多黏菌素类药物所致的皮肤色素沉着及其临床对策？

硫酸多黏菌素 B 所致的皮肤色素沉着主要表

现为在头颈部的皮肤颜色加深，一般升高 3~6 个色调。由于硫酸多黏菌素 B 引起组胺释放，刺激朗格汉斯细胞增生并使皮肤 IL-6 过度表达，引起黑素细胞大量着色，从而引起皮肤变黑。发生率为 8%~15%。往往发生在头颈部，与该部位黑素细胞较多有关。危险因素不清，与日光照射无关（注：一般肩膀等暴露部位未明显变黑，而部分患者非暴露部位也会变黑），但可能与多黏菌素类药物暴露的剂量高时间长有关。部分患者 3 个月后能自行减轻。皮肤色素沉着不影响其抗菌治疗，目前暂无太好的对策。

问题 23：如何把握多黏菌素与其他药物的相互作用及其临床对策？

多黏菌素类药物与非去极化神经肌肉阻滞剂合用可能增强或延长神经肌肉阻滞，与氨基糖苷类药物合用也可引起呼吸抑制。尽量避免同时使用，如合用不可避免，则需要密切观察患者是否出现呼吸困难及暂停，并备好机械通气设施。非去极化神经肌肉阻滞剂包括：阿库氯铵、阿曲库铵、顺阿曲库铵、多沙库铵、法扎溴铵、加拉明、已芬铵、氯二甲箭毒、米库氯铵、泮库溴铵、哌库溴铵、瑞库溴铵、罗库溴铵、筒箭毒碱、维库溴铵。氨基糖苷类药物包括：阿米卡星、卷曲霉素、庆大霉素、卡那霉素、新霉素、巴龙霉素、链霉素、妥布霉素。

与其他肾毒性药物合用也可能造成肾毒性的发生或加剧。尽量避免同时使用，如合用不可避免，则需要密切观察患者是否出现蛋白尿、管型尿、氮质血症及血肌酐升高等情况，必要时停用相关药物。

与霍乱等活疫苗合用，可能降低人体对疫苗的免疫反应。尽量避免接种疫苗的同时使用多黏菌素类药物。

【推荐意见 6】多黏菌素类药物的主要不良反应主要为肾毒性，应用多黏菌素类药物时尽量不应超过本共识所推荐的剂量，避免伴随使用其他肾毒性药物，建议进行 TDM。如果患者存在急性肾损伤，可以优先选择硫酸多黏菌素 B；如果感染诊断不确定或者有其他较低肾毒性药物可以选择时，建议有急性肾损伤的患者不选用多黏菌素类药物。

神经毒性的发生率很低，但应避免与非去极化

神经肌肉阻滞剂或氨基糖苷类药物联合应用。皮肤色素沉着不影响多黏菌素类药物的抗感染治疗。

八、多黏菌素类药物血药浓度监测的必要性及方法

问题 24：多黏菌素类药物是否需要进行治疗 TDM？

多黏菌素类药物推荐进行 TDM。首先，这类药物的治疗窗窄，如多黏菌素 E 有效治疗稳态血药浓度为 2mg/L，发生肾毒性的危险因素为血药谷浓度 >2.3mg/L，治疗窗与肾毒性浓度几乎重叠；其次，体外实验发现多黏菌素类药物易诱导耐药，治疗早期的药物剂量将是临床治疗成功的重要影响因素；最后，由于患者个体化因素影响（年龄、体重、基础疾病、肾功能等），直接通过临床观察进行临床药物剂量优化有局限性。因此，为更好优化使用多黏菌素类药物，提高临床疗效，降低不良反应，推荐进行 TDM。

TDM 推荐的目标治疗药物浓度范围：多黏菌素类药物对病原菌的 MIC ≤ 2mg/L 时，多黏菌素 E 为 C_{ss}, avg 达到 2mg/L，多黏菌素 B 为 C_{ss}, avg 达到 2~4mg/L。多黏菌素 E 甲磺酸钠以及硫酸多黏菌素 E 的 TDM 均监测多黏菌素 E 的浓度。

患者进行 TDM 时，可监测达到稳态时多黏菌素 B 或多黏菌素 E 的血药峰、谷浓度。根据浓度测定结果以及用药时输注时间、间隔、肌酐清除率等信息，计算 C_{ss}, avg，进行用药方案调整。计算方法：（1）假定药物在患者体内过程符合一房室模型，利用实测浓度数据计算药代动力学参数，然后通过模拟获得 C_{ss}, avg, AUC_{ss}, 24h 等参数；（2）建立基于中国患者的群体药代动力学模型，利用患者血药峰、谷浓度数据，采用贝叶斯反馈法获得每位患者药代动力学参数个体值，然后通过模拟计算 C_{ss}, avg, AUC_{ss}, 24h 等参数。

问题 25：多黏菌素类药物如何进行 TDM？

血样采集通常于用药后第 4 剂或第 5 剂给药前即刻采集稳态谷浓度以及给药输注结束即刻采集峰浓度。血样采集时需准确记录用药时间、用药间隔以及采血时间，这些信息对于剂量调整的计算非常重要。采血时需要根据检测单位的要求，采用要

求的相应抗凝剂或促凝剂的采血管进行。多黏菌素 B 在全血以及血浆中较为稳定，可低温（2~8℃）运送至检测单位。多黏菌素 E 甲磺酸钠不稳定，在室温条件下可以转化为多黏菌素 E，易导致测定多黏菌素 E 的浓度偏高，影响用药剂量调整。因此多黏菌素 E 甲磺酸钠血样采集后需立即放置于冰浴中并尽快（如 30min 内）在低温（2~8℃）条件下离心分离血浆，并于干冰中（低温，约 -80℃）运送至检测单位。

目前多黏菌素类药物的 TDM 检测方法主要是高效液相 - 串联质谱联用方法。硫酸多黏菌素 B 以及多黏菌素 E 甲磺酸钠均有多种成分，目前报道的检测方法主要检测多黏菌素 B（多黏菌素 B1、B2）或多黏菌素 E（多黏菌素 E1、E2 或称为多黏菌素 A、B）的两种主要成分。这些检测的主要成分含量约占药物总量的 80% 左右，但是不同批次的药物中含量会有所差异。根据目前多黏菌类药物的 PK/PD 靶值，以测定的两种主要成分的总浓度计算达标概率（probability of target attainment, PTA），对于计算得到的界值（PTA 达到 90% 以上时 MIC 的浓度）影响不大。

【推荐意见 7】多黏菌素类药物治疗窗窄，与产生肾毒性浓度几乎重叠，应用时推荐进行 TDM。

目标治疗药物浓度：多黏菌素类药物对敏感菌 MIC ≤ 2mg/L 时，多黏菌素 E 为 C_{ss}, avg 达到 2mg/L（稳态 AUC_{ss}, 24h 达到 50mg·h⁻¹·L⁻¹），多黏菌素 B 为 C_{ss}, avg 达到 2~4mg/L（稳态 AUC_{ss}, 24h 达到 50~100mg·h⁻¹·L⁻¹）。多黏菌素 E 甲磺酸钠以及硫酸多黏菌素 E 的 TDM 均监测多黏菌素 E 的浓度。

九、多黏菌素类药物的局部应用

问题 26：气道雾化吸入多黏菌素类药物的适应证及推荐剂量是什么？

对于疑似或者确诊严重耐药革兰阴性菌感染的 HAP 或 VAP 患者，如果需要多黏菌素静脉治疗，则应尽量辅助多黏菌素雾化吸入治疗。对于多黏菌素雾化吸入治疗，多黏菌素 E 甲磺酸钠，硫酸多黏菌素 B 或者硫酸多黏菌素 E 都是合适的，根据目前循证医学证据，多黏菌素 E 甲磺酸钠可以优先选择。国内目前尚无多黏菌素吸入专用制剂，可

以应用静脉制剂替代。

推荐剂量：（1）多黏菌素 E 甲磺酸钠：50~75mg CBA 加入 3~4ml 生理盐水中振动网孔雾化器吸入，2~3 次 /d。（2）硫酸多黏菌素 B：25 万 ~50 万 U，溶解于 5ml 蒸馏水中，用常规装置雾化，雾化前 20min 吸入 β_2 受体激动剂，2 次 /d。推荐使用振动网孔雾化器。（3）硫酸多黏菌素 E 吸入剂量为 25 万 ~50 万 U，2 次 /d。

在一项系统综述中，吸入多黏菌素 E 甲磺酸钠联合静脉多黏菌素 E 甲磺酸钠治疗 MDR 鲍曼不动杆菌肺炎的危重患者，其生存率和临床治愈率明显优于单纯静脉应用多黏菌素 E 甲磺酸钠。另一项荟萃分析结果也表明，辅助使用雾化吸入多黏菌素 E 甲磺酸钠治疗 VAP 后，临床效果改善（OR=1.57，95%CI 为 1.14~2.15），病死率降低（OR=0.89，95%CI 为 0.51~1.01）。

推荐疗程：雾化吸入多黏菌素类药物是静脉治疗的辅助用药，其疗程同静脉应用，推荐疗程 14d，可根据临床疗效进行调整。

问题 27：如何评估气道雾化吸入多黏菌素类药物的不良反应及临床对策？

气道雾化吸入多黏菌素类药物不良反应主要是支气管痉挛。临床对策：立即停止吸入，给予解痉平喘的药物，必要时给予抗组胺、糖皮质激素治疗。对于呼吸衰竭加重的患者，给予必要氧疗和呼吸支持。对于过敏性休克的患者可给予肾上腺素等血管活性药物，以保证灌注压。

问题 28：脑室内或鞘内注射多黏菌素类药物的适应证及推荐剂量是什么？

对于 CRO 导致的颅内感染（脑室炎或脑膜炎），可在静脉应用多黏菌素类药物的基础上同时联合脑室内（intraventricular, IVT）或鞘内（intrathecal injection, IT）注射多黏菌素。

多黏菌素类药物分子量相对较大，不易透过血脑屏障，脑脊液浓度难以达标，脑室内或鞘内注射可使脑脊液浓度达标。近来多个临床研究表明，静脉治疗联合脑室或鞘内注射硫酸多黏菌素 B 或多黏菌素 E 甲磺酸钠较单纯静脉治疗显著改善生存率。

对于脑室内注射与鞘内注射这两种途径，哪种

治疗效果更优？目前尚缺乏相关研究数据；但因颅内感染脑脊液易浑浊、黏稠，鞘内注射药物较难到达脑室，故临床实践中，脑室内注射优于鞘内注射。

1. 推荐剂量：使用剂量与多黏菌素的 MIC、脑室大小、每天脑室引流量有关。一般成人剂量：硫酸多黏菌素 B：5 万 U（5mg）/ 次，前 3~4 天为每天 1 次；随后至少隔日 1 次。通过引流管注射时，需夹管 15~60min，甚至有研究建议夹管 2h，引流液浑浊易堵塞导管时，可在不夹管情况下抬高引流管 2h 后恢复注药前位置。多黏菌素 E 甲磺酸钠：12.5 万 U（4.1mg CBA）/d。多黏菌素类药物脑室内或鞘内注射应用尚不普遍，目标脑室药物浓度为致病菌 MIC 的 10~20 倍，目前国内硫酸多黏菌素 B 的 MIC 多为 0.5mg/L，成人每天生成脑脊液约 0.5L，即每天需硫酸多黏菌素 B 剂量为： $0.5 \times 0.5 \times (10 \sim 20) = 2.5 \sim 5\text{mg}$ 。也有文献报道儿童的剂量为 2000~5000U/kg。

2. 疗程：建议每天或隔天送检脑脊液培养，脑脊液培养最后一次阳性后 10~14d 停药。目前硫酸多黏菌素 B 脑室或鞘内注射疗程的研究鲜有报道，无统一疗程，多为临床医师经验性治疗，有研究表明疗程 <1 周的患者病死率更高。本共识推荐疗程引用自《2017 年 IDSA 医疗保健相关脑室炎和脑膜炎临床实践指南》。

问题 29：如何评估脑室内或鞘内注射多黏菌素类药物的不良反应及其临床对策？

脑室内或鞘内注射多黏菌素类药物的主要不良反应是由化学性脑室炎或化学性脑膜炎、神经刺激导致的肢体抽动。

目前多黏菌素类药物脑室内或鞘内注射应用尚不广泛，不良反应缺乏大样本临床研究观察，数据不全面，目前仅有少量小样本病例报道，发现的不良反应主要为药物局部刺激所致，包括局部化学性炎症及神经细胞刺激导致肢体抽动^[98]。临床对策：多黏菌素类药物局部注射时联合糖皮质激素应用可能减少局部化学性炎症，但目前缺乏相关资料，需进一步研究支持。

【推荐意见 8】严重耐药革兰阴性菌感染的 HAP 或 VAP 患者，推荐静脉输注多黏菌素类药物同时联合雾化吸入多黏菌素类药物辅助治疗，疗程

通常为 14d。对于雾化吸入多黏菌素 E 甲磺酸钠、硫酸多黏菌素 B 或者硫酸多黏菌素 E 都是合适的，但多黏菌素 E 甲磺酸钠可以优先选择。对于 CRO 导致的颅内感染（脑室炎或脑膜炎），推荐在静脉应用多黏菌素类药物的基础上联合脑室内（IVT）或鞘内（IT）注射多黏菌素类药物。

十、多黏菌素类药物的单药与联合治疗

问题 30：多黏菌素类药物单药与联合治疗的指征是什么？

对于 CRAB、CRPA、CRE 等感染的治疗，多黏菌素存在明显的异质性耐药，对鲍曼不动杆菌的防突变浓度（mutant prevention concentration, MPC）高，且临床研究显示单用的治疗失败率较高，因此不推荐单独应用，通常采用两药或三药联合应用，但临床资料尚不充分，尚需更多、更可靠的临床资料。

问题 31：CRE 感染时多黏菌素类药物如何应用？

对于 CRE 所致的感染、尤其是重症血流感染应用多黏菌素类药物时，联合治疗较单药治疗疗效更优。建议联合另一种或更多种对 CRE 敏感的药物；如无真正敏感的药物，可在非敏感的药物中选择相对折点 MIC 最低的药物联合治疗。

对于 MDR 肺炎克雷伯菌所致 HAP/VAP 患者，多黏菌素 E 甲磺酸钠联合 MIC 不很高（ $\leq 32\text{mg/L}$ ）的美罗培南能明显降低病死率，且未见肝肾或神经毒性明显增加。对于多种原发灶的重症 CRKP 血流感染者，多黏菌素 E 甲磺酸钠单药治疗病死率为 52.8%，以多黏菌素 E 甲磺酸钠为基础的两药或三药联合方案病死率为 22.1%，表现出明显的优势。

问题 32：CRAB 感染时多黏菌素类药物如何应用？

对于 CRAB 所致的感染，应用多黏菌素类药物治疗时，建议联合另一种或更多敏感药物、或非敏感药物中相对折点 MIC 最低的药物联合治疗，较单药治疗疗效更优，主要在病原体清除方面效果更优。

针对 CRAB 所致的 HAP/VAP 及血流感染，多黏菌素 E 甲磺酸钠联合利福平，或联合磷霉素，

或联合舒巴坦等联合方案均有效果，主要在病原体清除方面较单药治疗优势显著，但在感染相关病死率、住院天数以及肝肾功能损害等不良反应方面无明显差别；对于腹腔感染，多黏菌素 E 甲磺酸钠联合磷霉素显现出类似优势；对于尿路感染及皮肤软组织感染，多黏菌素 E 甲磺酸钠联合磷霉素同样显现出类似优势。

问题 33：CRPA 感染时多黏菌素类药物如何应用？

对于 CRPA 所致的感染应用多黏菌素类药物时，联合治疗较单药治疗疗效更优。建议联合另一种或更多种对 CRPA 敏感的药物；如无敏感的药物，在非敏感的药物中选择相对折点 MIC 最低的药物联合治疗。

针对 CRPA 所致肺部感染中，吸入多黏菌素 E 甲磺酸钠联合其他药物静脉抗感染治疗，在微生物结局上可能优于单独静脉用药，但在临床结局方面差别不大。推荐的联合静脉用药方案多样，尚需更多、更具同质性的相关研究以进一步证实。

【推荐意见 9】对于 CRAB、CRPA、CRE 等导致的严重感染，不建议单独应用多黏菌素类药物，推荐以多黏菌素类药物为基础的两药或三药联合应用，联合治疗方案：（1）联合另一种或更多种对 CRE 敏感的药物；（2）如无敏感的药物，在非敏感的药物中选择相对折点 MIC 最低的药物联合治疗。

十一、多黏菌素类药物在特殊人群的使用

问题 34：多黏菌素类药物在儿童感染患者中如何应用？

目前缺乏多黏菌素类药物在儿童感染患者中应用的临床数据。

1. 注射用硫酸多黏菌素 B：静脉注射剂量推荐同成人。肾功能正常的婴儿每天可接受高达 4 万 U/kg 的剂量，且不会产生不良反应。在有限的临床研究中，治疗由铜绿假单胞菌引起的早产儿和新生儿脓毒症的剂量高达 $4.5 \text{ 万 U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。鞘内注射：说明书建议将 50 万 U 硫酸多黏菌素 B 溶解于 10ml 0.9% 氯化钠注射液，每毫升剂量单位为 5 万 U。2 岁以上的儿童，每天经鞘内给药 5 万 U 3~4d，然

后每隔 1 天给药 5 万 U，在脑脊液培养呈阴性且糖含量恢复正常后持续至少 2 周。2 岁以下儿童，每天经鞘内给药 2 万 U 3~4d，或 2.5 万 U 隔日 1 次 3~4d，然后每隔 1 天给药 2.5 万 U，在脑脊液培养呈阴性且糖含量恢复正常后持续至少 2 周。

《2017 年 IDSA 医疗保健相关脑室炎和脑膜炎临床实践指南》推荐的抗菌药物治疗疗程为：在接受恰当的抗菌治疗的反复脑脊液培养阳性的患者中，在脑脊液培养最后 1 次阳性后继续治疗 10~14d。但该指南并未明确指出鞘内注射抗菌药物的疗程。

2. 注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠：剂量推荐按体重计算同成人。在临床研究中，对儿童人群（新生儿、婴儿、儿童和青少年）应用多黏菌素 E 甲磺酸钠，虽然儿童人群和成人的不良反应似乎是相似的，但由于儿童患者不能表达中毒的主观症状，建议在儿童患者用药时应进行密切的临床监测。

2019 年多黏菌素优化使用国际共识指南未对儿童感染患者的应用剂量做单独推荐。

问题 35：多黏菌素类药物在孕妇及哺乳期妇女感染患者中如何应用？

1. 注射用硫酸多黏菌素 B：妊娠用药分级为 B 级。7 例在妊娠期前 3 个月暴露于硫酸多黏菌素 B 的患者没有发现与先天性缺陷存在关联。目前没有在哺乳期用药的安全性数据。

2. 注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠：妊娠用药分级为 C 级。在人体内可以透过胎盘屏障。目前尚未确定孕妇使用的安全性，还没有对孕妇进行充分和严格控制的临床研究，但在动物实验中观察到不良事件，故在孕妇患者应慎重使用。哺乳期用药：目前尚不清楚多黏菌素 E 甲磺酸钠是否在母乳中排泄，但是硫酸多黏菌素 E 可以在母乳中排泄。因此，多黏菌素 E 甲磺酸钠对于哺乳期女性患者应慎用。

问题 36：多黏菌素类药物在老年感染患者中如何应用？

1. 注射用硫酸多黏菌素 B：无可靠参考文献。

2. 注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠：临床研究中没有纳入足够数量的 65 岁及以上的受试者，故不确定老年患者用药后的反应是否与年轻受试者不同。一些来自临床的报道尚未发现用药后老年患者的反应和年轻患者之间有明显差异。一般来说，老年患者的剂量选择应谨慎，通常从允许剂量范围的低剂量开始。多黏菌素 E 甲磺酸钠基本上是由肾脏排泄，由于老年患者肾功能下降的可能性较大，应注意剂量的选择，并应密切监测肾功能。

问题 37：多黏菌素在超重患者的剂量如何推荐？

1. 注射用硫酸多黏菌素 B：说明书推荐的剂量按照总体重（total body weight, TBW）计算。因为药代动力学研究没有观察到 TBW 和多黏菌素 B 清除相关，对超重患者如按照 TBW 计算剂量，可能导致较大剂量硫酸多黏菌素 B 暴露，增加肾损伤风险。因此有研究推荐超重患者按照校正体重（adjusted body weight, ABW）计算剂量 [校正体重 = 理想体重 + (实际体重 - 理想体重) × 校正系数 0.4]。且该研究结果显示，按照 TBW/ABW 给予负荷剂量后，序贯 100mg，1 次 /12h 的固定维持剂量，可以在静脉给药后 24h 达到最佳 AUC/MIC。

2. 注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠：说明书推荐的剂量按照实际体重计算，肥胖患者使用时按照理想体重计算剂量 {理想体重 = [实际体重 + (身高 - 105)] / 2}。但因为药代动力学研究结果不支持按照体重计算多黏菌素 E 甲磺酸钠的剂量，2019 年多黏菌素优化使用国际共识指南推荐多黏菌素 E 甲磺酸钠相对固定的负荷剂量和维持剂量。

【推荐意见 10】儿童、孕妇和老年患者应慎用多黏菌素类药物，使用时应严密监测不良反应。超重患者，硫酸多黏菌素 B 按照校正体重计算剂量 [校正体重 = 理想体重 + (实际体重 - 理想体重) × 校正系数 0.4]；多黏菌素 E 甲磺酸钠按照理想体重计算剂量 {理想体重 = [实际体重 + (身高 - 105)] / 2} 或相对固定的负荷剂量和维持剂量。

（参考文献及表格均已省略，文章来源：中华结核和呼吸杂志，2021，44（4）：292-310。）

科普讲堂

儿童补钙药知道

儿童缺钙常见表现

钙对全身各系统都有重要作用，是骨骼、牙齿的主要构成成分。儿童时期钙缺乏易导致发育不良、身高不足、学步晚、出牙晚等。

我国儿童补钙用量

我国儿童和青少年缺钙的现象更为严重：70% ~ 80% 钙摄入量不足推荐量的 50%；完全达到推荐量者只占该人群的 3% ~ 4%。

我国营养学会推荐每日膳食中钙的供应量为：

1 ~ 3 个月 235 ~ 300mg；4 个月 ~ 3 岁 400 ~ 600 mg；4 ~ 10 岁 800 ~ 1000mg，青春发育期 1000 ~ 1200mg；

4 个月以内婴儿只要母乳充足，每天母乳所提供的钙质可完全满足婴儿的生理需要，盲目补钙会增加肾脏负担。

常见补钙制剂类别

药品名称	规格	含钙量	溶解度	口感	其它
葡萄糖酸钙片	45mg/0.5g	9%	-	-	-
葡萄糖酸钙口服液	9mg/0.1g	9%	易溶于热水	微甜	-
乳酸钙片	32.5mg/0.25g	13%	极易溶于热水	乳酸味	-
乳酸钙咀嚼片	39mg/0.3g	13%	-	-	-
乳酸钙颗粒	65mg/0.5g	13%	-	-	-
乳酸钙口服溶液	65mg/10ml	-	-	酸甜、微苦	-
枸橼酸钙片	100mg/0.5g	20%	-	-	-
复方碳酸钙颗粒	300mg/0.75g	40%	易溶	淡柠檬味	含 VD3
碳酸钙 D3 颗粒	300mg/0.75g	40%	难溶	无味、咸涩	含 VD3
碳酸钙 D3 片	500mg/1.25g	40%	难溶	无味、咸涩	含 VD3
碳酸钙片	200mg/0.5g	40%	难溶	无味、咸涩	-
碳酸钙颗粒	250mg/0.625g	40%	难溶	无味、咸涩	-

钙制剂合理用量很重要

人体一次所能吸收利用的钙不是无限的。

摄入钙剂 500 ~ 1000mg 可使血钙水平瞬间升高，同时，过多未吸收的钙在肠道中会与脂肪酸结合，易引起便秘。

只要每天保证儿童的钙摄入量达到要求，就不需要额外补钙了。

因此合理的钙量很重要！

使用钙制剂注意事项

大量饮用含酒精和咖啡因的饮料，会抑制钙剂的吸收。

儿童等吞咽能力较弱的人，要选择易吞下的钙片。

儿童补钙时应首选胃肠道易吸收、安全性高、口感好、服用方便的钙制剂。

补钙的同时要补充适量 VD，以增加钙的吸收和利用。

不建议在服用铁、锌等补充品的同时服用钙片。

对必须长期使用钙剂者，建议间断服用钙剂，先服用 2 个月，停用 1 个月，再重复补钙，切忌长期大剂量使用钙剂。

补钙的同时注意与其他药物的关系，钙能增强心药的毒性，故心功能不全患者在服用强心药期间禁用钙剂。

(药学部 娄鑫 供稿)

药物警戒

英国发布针对不同左甲状腺素产品间更换时出现症状患者的新处方建议

2021年5月19日，英国药品和健康医疗产品管理局（MHRA）发布对左甲状腺素制剂的安全性更新，针对不同左甲状腺素产品间更换时出现症状患者提出新处方建议：若患者在换用其他左甲状腺素片产品时报告持续症状，应考虑坚持处方已知该患者耐受良好的特定产品；若在坚持使用特定产品的情况下仍然存在症状或甲状腺功能控制不良，应考虑左甲状腺素的口服溶液制剂。

背景

左甲状腺素被批准用于控制甲状腺功能减退症。在英国，通常以通用名开具左甲状腺素处方，处方上不指定具体产品名称。因此，患者可能根据当地药房的供应情况在不同左甲状腺素产品间更换，而处方医师一般不知晓患者在某特定期服用用的具体产品。英国为确保产品间的相容性（生物等效性），在许可时有严格监管规定，这支持了这种通用名处方的方式。

然而，MHRA收到了患者在不同左甲状腺素产品间更换时发生不良事件的报告。MHRA对现有数据进行了评价，并就是否需要采取任何监管措施以最小化不同左甲状腺素产品间更换时发生不良事件的风险，向人用药物委员会（CHM）寻求建议。

报告情况及评价

左甲状腺素是英国最常用的处方药之一。2016年1月1日至2020年12月31日，英国零售药房和医院药房按处方分发了近2.6亿包左甲状腺素。

2015年1月1日至2019年12月31日这5年内，MHRA收到了335份黄卡报告使用左甲状腺

素时发生“产品替换问题”、“病情恶化”或“药物无效”中的一条或多条术语。大多数报告来自患者而非医务人员，其中47例报告者为医务人员。伴随症状大多与甲状腺功能减退症或甲状腺功能亢进症相符，包括疲乏、头痛、不适、焦虑、心悸、瘙痒症、恶心、肌痛、头晕、关节痛、感受异常、脱发、抑郁、体重异常增加和失眠。

335例病例中有12例报告在使用相关药物进行第二次试验后症状再次出现。335例病例中仅27例含有甲状腺功能检查结果。其中，9例提示甲状腺功能减退状态，4例提示甲状腺功能亢进，14例甲状腺功能正常。大多数病例中无法获得产品更换前的甲状腺功能检查数据，不能确认换药前甲状腺功能控制良好，或不能指示是否在参考范围内出现参数的实质性改变。

患者在左甲状腺素产品间更换时出现症状的基础原因尚不明确。潜在成因因素可能包括：

- 潜在影响左甲状腺素吸收的胃肠道合并症
- 同时使用可影响左甲状腺素吸收的降胃酸药物
- 甲状腺储备非常低
- 对特定品牌的辅料不耐受或过敏
- 与甲状腺激素合成或甲状腺受体功能相关的特定基因型

在大多数情况下，左甲状腺素片制剂更换时出现的症状可能提示需要调整剂量。然而，某些患者甲状腺功能检查显示生化指标正常，但仍会出现症状。

在《英国医务人员指南》中提及了少数患者出现的这些症状。指南中指出，尽管以通用名开具左

甲状腺素的处方适合绝大多数患者，但在极少数情况下，患者可能需要开具特定品牌的左甲状腺素。在一些患者中，左甲状腺素口服溶液剂型与片剂相比，可更好地控制甲状腺功能。

对医务人员的建议

CHM 考虑了英国的报告，并建议对于大多数患者应继续以通用名开具左甲状腺素处方。若患者在更换左甲状腺素品牌后出现症状，建议医务人员考虑检查甲状腺功能并参考下列建议：

- 以通用名开具左甲状腺素处方仍适用于大多数患者，这些仿制药的许可得到生物等效性试验的支持

- 小部分左甲状腺素治疗患者报告将左甲状腺素片换为其他产品时，出现常与甲状腺功能异常相符症状；《英国医务人员指南》中提及了这些病例

- 若患者在更换左甲状腺素产品后报告症状，应考虑检查甲状腺功能

- 若患者在更换左甲状腺素产品后症状持续存在，无论是生化指标正常还是有甲状腺功能异常的证据，应考虑固定开具已知该患者耐受良好的特定左甲状腺素产品

- 若在坚持使用特定产品情况下仍持续存在症状或甲状腺功能控制不良，应考虑左甲状腺素的口服溶液剂

（文章来源：国家药品监督管理局）

加拿大评估瑞德西韦的急性肾损伤和急性肾衰竭的潜在风险

2021年4月9日，加拿大卫生部发布了关于瑞德西韦的急性肾损伤（AKI）和急性肾衰竭（ARF）潜在风险的评估结果，根据加拿大卫生部对现有资料的审查，无法确定使用瑞德西韦与AKI/ARF风险之间的直接关联。

瑞德西韦（商品名称：Veklury）是一种处方药，在加拿大批准用于治疗患有肺炎并需要氧气的成人和青少年（年龄12岁及以上且体重至少40公斤）的新型冠状病毒（COVID-19）感染。该药品在加拿大是有条件批准，要求制造商向加拿大卫生部提交有关药物性能以及主动安全性监测的额外信息。瑞德西韦从2020年10月开始在加拿大销售，目前在售的为无菌粉针剂（100毫克/小瓶）。2020年9月至2020年12月，加拿大医院购买了约21,000瓶。

加拿大卫生部审查了使用瑞德西韦治疗引起急性肾损伤和急性肾功能衰竭的潜在风险，以分析

出现的新信息并确定加拿大是否需要采取进一步的措施。安全性评估是由制造商提交的接受瑞德西韦治疗的AKI/ARF国际病例报告引发的。在审查时，瑞德西韦的加拿大产品安全性信息（加拿大产品专论）已包括关于潜在肾毒性的信息，并建议在开始瑞德西韦之前和治疗期间监测肾功能。同时还建议不要将瑞德西韦与降低肾功能的药物一起使用或用于严重肾脏问题的患者。这次审查的目的是评估加拿大是否需要采取其他措施。

加拿大卫生部审查了来自加拿大警戒数据库、全球数据库、出版文献以及制造商提交信息的可用信息。在审查时，加拿大卫生部尚未收到任何有关使用瑞德西韦的AKI/ARF的加拿大报告。

加拿大卫生部审查了88例接受瑞德西韦治疗引起AKI/ARF的国际病例报告。其中60例来自加拿大警戒数据库。在88例病例报告中，发现64例可能与瑞德西韦的使用相关，14例不太可能相关，

还有 10 例没有足够的信息进行进一步评估。在所有评估为可能相关的 64 例病例中，由于可能存在的几个影响因素，如患者使用的其他药物、现有身体状况和 / 或 COVID-19 病情情况，无法确定瑞德西韦在 AKI/ARF 中的作用。加拿大卫生部还审查了 10 篇已发表的科学文献以及制造商提供的 4 项关于使用瑞德西韦的 AKI/ARF 风险研究的附加信息。总的来说，表明对 COVID-19 患者进行瑞德西韦治疗可以导致 AKI/ARF 的信息是有限的。

加拿大卫生部的审查无法在使用瑞德西韦与 AKI/ARF 的风险之间建立直接联系。现有信息并

未表明瑞德西韦的总体安全状况有所改变。瑞德西韦的加拿大产品专论（CPM）已包括肾脏毒性的相关信息以及使用建议，因此目前瑞德西韦的安全性信息是适当的，无需更新。

加拿大卫生部鼓励消费者和医务人员向加拿大警戒计划报告与使用瑞德西韦和其他健康产品有关的任何副作用。加拿大卫生部将继续监测涉及瑞德西韦的安全性信息，就像对加拿大市场上所有健康产品一样，以确定和评估潜在的危害。如果发现新的健康风险，加拿大卫生部将采取适当和及时的措施。

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订氨酚麻美口服溶液等 14 个品种药品说明书的公告 (2021 年第 57 号)

为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对氨酚麻美口服溶液、氨酚麻美糖浆、小儿氨酚烷胺颗粒、氨酚伪麻那敏咀嚼片、小儿复方氨酚烷胺片、小儿氨咖黄敏颗粒、氨金黄敏颗粒、氨咖愈敏溶液、儿童复方氨酚肾素片、氨咖黄敏口服溶液、氨酚伪麻那敏分散片（Ⅲ）、小儿氨酚那敏片、小儿氨酚黄那敏片、小儿氨酚黄那敏颗粒等 14 个品种药品说明书进行修订。现将有关事项公告如下：

一、本品的上市许可持有人应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照说明书修订要求（见附件），提出修订说明书的补充申请，于 2021 年 7 月 21 日前报国家药品监督管理局药品审评中心或省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药

品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后 9 个月内对所有已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当采取有效措施做好使用和安全性问题的宣传培训，涉及用药安全的内容变更要立即以适当方式通知药品经营和使用单位，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益 / 风险分析。

四、患者及其监护人用药前应当仔细阅读说明书，应严格遵说明书及医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内本品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

氨酚麻美口服溶液等 14 个品种药品说明书 修订要求

品种名单：氨酚麻美口服溶液、氨酚麻美糖浆、小儿氨酚烷胺颗粒、氨酚伪麻那敏咀嚼片、小儿复方氨酚烷胺片、小儿氨咖黄敏颗粒、氨金黄敏颗粒、氨咖愈敏溶液、儿童复方氨酚肾素片、氨咖黄敏口服溶液、氨酚伪麻那敏分散片（Ⅲ）、小儿氨酚那敏片、小儿氨酚黄那敏片、小儿氨酚黄那敏颗粒等 14 个品种。

一、警示语

增加警示语：“不建议家长或监护人自行给 2 岁以下婴幼儿使用本品，应在医师或药师的指导下

使用。”

二、注意事项

1. 增加“不建议家长或监护人自行给 2 岁以下婴幼儿使用本品，应在医师或药师的指导下使用。”

2. 增加“应严格按照药品说明书用法用量使用，避免用药过量。”

3. 将“不能同时服用与本品成份相似的其他抗感冒药”改为“应避免合并使用含有相同或相似活性成份的抗感冒药。”

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订注射用生长抑素说明书的公告 （2021 年第 85 号）

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对注射用生长抑素说明书【不良反应】、【注意事项】、【药物相互作用】等项目进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照相应附件要求修订说明书（见附件），于 2021 年 9 月 21 日前报省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后 9 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师或患者合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益 / 风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

注射用生长抑素说明书修订要求

一、【不良反应】应包含且不限于以下内容：

1. 当滴注本品的速度高于每分钟 50 微克时，患者会出现恶心和呕吐现象。

2. 上市后经验：

注射用生长抑素监测到以下不良反应 / 事件（这些不良反应 / 事件来自于无法确定样本量的自发报告，难以准确估计其发生频率）：

胃肠道系统损害：恶心、呕吐、腹泻、腹痛、腹胀、腹部不适、干呕。

皮肤及其附件损害：皮疹、瘙痒、出汗、多汗。

心血管系统损害：心悸、潮红、心动过缓、血压升高。

神经系统损害：头晕、眩晕、头痛。

呼吸系统损害：胸闷、呼吸困难、呼吸急促。

代谢和营养障碍：低血糖反应、低血糖、血糖降低、血糖升高、高血糖、低血糖昏迷。

全身性损害：寒战、发热、乏力、高热。

免疫疾病与感染：过敏样反应、过敏反应、过敏性休克。

用药部位损害：局部麻木、静脉炎、注射部位疼痛。

二、【注意事项】应包含且不限于以下内容：

1. 由于本品抑制胰岛素及胰高血糖素的分泌，在治疗初期会引起短暂的血糖水平下降。更应注意的是，胰岛素依赖型糖尿病患者使用本品后，每隔 3 至 4 小时应测试一次血糖浓度。尽可能避免同时摄入能刺激胰岛素分泌的糖类。如果必需给予，应同时给与胰岛素。

2. 因肿瘤性或炎症性肠病引起的胰痿或肠痿需对原发疾病进行治疗。

3. 上市后监测到注射用生长抑素有过敏性休克的病例报告，用药前应仔细询问药物过敏史，用药过程中注意观察，一旦出现皮疹、瘙痒、呼吸困难、血压下降等症状和体征，应立即停药并及时治疗。

三、【药物相互作用】应包含且不限于以下内容：

由于本品可延长环己烯巴比妥引起的睡眠时间，而且加剧戊烯四唑的作用，所以，本品不应与此类药物或产生同样作用的药物同时使用。

本品与其它药物的不相容性未经测试，所以在注射或点滴给药时，应单独使用。

（注：说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订甲氧氯普胺说明书的公告 (2021 年第 87 号)

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对甲氧氯普胺说明书【不良反应】、【禁忌】、【注意

事项】等项目进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药

品注册管理办法》等有关规定，按照相应附件要求修订说明书（见附件 1、2），于 2021 年 9 月 28 日前报省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后 9 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用和安全性问题的宣传培训，指导医师、药师或患

者合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益 / 风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

甲氧氯普胺片说明书修订要求

（一）“警示语”应增加以下内容：

甲氧氯普胺治疗可引起迟发性运动障碍，这通常是不可逆的。目前尚无有效的治疗方法。发生迟发性运动障碍的风险随治疗时间和总累积剂量的增加而增加。应避免长时间使用甲氧氯普胺。

出现迟发性运动障碍的体征或症状的患者应马上停止甲氧氯普胺的治疗。在某些患者中，停止使用甲氧氯普胺治疗后症状可能会减轻或缓解。

（二）【不良反应】应包括以下内容：

上市后不良反应监测数据显示甲氧氯普胺制剂可见以下不良反应 / 事件（发生率未知）：

1. 神经系统损害：锥体外系反应（震颤、抽动、共济失调、运动障碍、肌肉骨骼强直、斜颈、肌肉不自主收缩、肌肉痉挛状态、肌无力、言语障碍）、头晕、嗜睡、头痛、困倦、感觉减退、迟发性运动障碍。

2. 全身性损害：乏力、胸部不适、寒战、发热、疲乏、口渴。

3. 精神障碍：烦躁不安、躁动、精神障碍、易激惹、失眠。

4. 胃肠系统损害：恶心、呕吐、腹泻、腹痛、口干、便秘。

5. 皮肤及皮下组织损害：皮疹、瘙痒症、多汗、荨麻疹、潮红。

6. 呼吸系统损害：呼吸困难、呼吸急促、窒息感。

7. 免疫系统损害：超敏反应、过敏样反应、过敏性休克。

8. 其他：心悸、心慌、视觉损害、斜视、发音困难。

（三）【禁忌】应包括以下内容：

2 岁以下儿童禁用。

（四）【注意事项】应包括以下内容：

1. 12 岁以下及 65 岁以上患者使用本品时应谨慎，密切观察患者的用药反应。

2. 避免合用可能引起锥体外系反应的药物。

3. 建议使用时间不要超过 14 天。

4. 甲氧氯普胺治疗可引起迟发性运动障碍，应避免长时间使用甲氧氯普胺。