

# 儿医 药讯

(季刊)

2022年第3期

总第83期

主 办

河南省儿童医院  
郑州儿童医院

主 编：周崇臣

副主编：金志鹏

编辑部主任：张胜男

本期编辑：

(按姓氏笔画排序)

马 捷 吕 萌

朱颖涛 乔岩岩

刘 蕾 刘纪坤

闫聪聪 安晓霞

李 燕 李依琪

张 涛 周宇雪

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 市场监管总局发布《药品网络销售监督管理办法》自2022年12月1日起施行
- 1 中药配方颗粒将统一编码，推进产业标准化、规范化发展
- 3 关于进一步加强用药安全管理提升合理用药水平的通知
- 4 国家医保局：定点医疗机构药学、技术人员统一编码发布

### 工作与技术研究

- 5 1例肾病综合征合并结核感染患儿的药物相互作用分析
- 8 重症感染患儿左氧氟沙星注射液超说明书使用的原因分析
- 10 临床药师参与1例肺部镰刀菌感染患者的药学监护

### 免疫抑制剂临床应用

- 13 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范（2019版）
- 25 实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识

### 科普讲堂

- 32 小儿腹泻治疗用药服用的注意事项

### 药物警戒

- 33 新西兰发布氯霉素滴眼液的儿科使用建议
- 33 欧盟警示婴儿暴露于英夫利西单抗的活疫苗感染风险
- 34 欧盟警示克唑替尼在儿童用药患者中的视觉损害风险
- 35 国家药监局关于修订羟乙基淀粉类注射剂说明书的公告
- 38 国家药监局关于修订头孢唑林注射剂说明书的公告



## 药事头条

# 市场监管总局发布《药品网络销售监督管理办法》 自 2022 年 12 月 1 日起施行

近日，市场监管总局发布《药品网络销售监督管理办法》（国家市场监督管理总局令第 58 号），自 2022 年 12 月 1 日起施行。

药品安全责任重大，事关人民群众生命健康，党中央、国务院高度重视。为贯彻党中央、国务院关于药品监管“四个最严”要求及一系列决策部署，细化、具化药品管理法关于药品网络销售的规定，统筹群众购药便利性和药品安全监管，切实保障公众用药安全和合法权益，市场监管总局、药监局在深入研究、充分论证的基础上，制定了《药品网络销售监督管理办法》。《办法》共 6 章 42 条，对药品网络销售管理、平台责任履行、监督检查措施及法律责任作出了规定，主要包括：

一是落实药品经营企业主体责任。明确从事药品网络销售的药品经营企业主体资格和要求，并依法明确疫苗、血液制品、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品等国家实行特殊管理的药品不得在网络上销售。同时，严格药品经营全过程管理，对药品网络销售企业的质量安全管理制度、药学服务、药品储存配送、药品追溯、风险控制、信息公开等全过程管理提出明确要求。

二是压实药品网络销售平台责任。明确第三方平台应当设立药品质量安全管理机构，配备药学技术人员，建立并实施药品质量安全、药品信息展示、处方审核、处方药实名购买、药品配送、交易记录

保存、不良反应报告、投诉举报处理等管理制度，并按规定备案。同时，要求平台与药品网络销售企业签订协议，明确双方药品质量安全责任，规定平台应当履行审核、检查监控以及发现严重违法行为的停止服务和报告等义务，并强化平台在药品召回、突发事件应急处置以及监督检查中的配合义务。

三是明确处方药网络销售管理。考虑用药安全风险和线上线下一致性管理要求，明确对处方药网络销售实行实名制，并按规定进行处方审核调配；规定处方药与非处方药应当区分展示，并明确在处方药销售主页面、首页面不得直接公开展示包装、标签等信息；通过处方审核前，不得展示说明书等信息，不得提供处方药购买的相关服务，意在强调“先方后药”和处方审核的管理要求。同时，要求处方药销售前应当向消费者充分告知相关风险警示信息并经消费者确认知情，切实防范用药安全风险。

四是落实“四个最严”要求，强化各级监管部门的监管措施。明确各级药品监督管理部门在药品网络销售监管中的职责划分和违法行为查处的管辖权，要求强化药品网络销售监测工作，对监测发现的违法行为依法按照职责进行调查处置。强化药品安全风险控制，对有证据证明可能存在安全隐患的，依法明确药品监管部门可以采取告诫、约谈、限期整改以及暂停生产、销售、使用、进口等措施。此外，《办法》还对药品网络销售违法行为依法明确了相应的法律责任。

（文章来源：国家药监局网站）

## 中药配方颗粒将统一编码，推进产业标准化、规范化发展

近日，国家医疗保障局办公室发布《关于印

发医保中药配方颗粒统一编码规则和方法的通知》

(以下简称《通知》),以加快推进统一的医保信息业务编码标准,形成全国“通用语言”。

国家中医药发展与战略研究院研究员邓勇认为,上述工作能促进中药配方颗粒产业的标准化、规范化发展,实现监管的可溯源,确保中药配方颗粒质量安全,能引领中药企业合规合标生产,也让医保支付更加公平。

### 统一编码让患者用药更安全

《通知》显示,中药配方颗粒编码在现有中药饮片编码规则基础上,借鉴西药、中成药编码规则制定,由7部分组成,包括中药配方颗粒企业码、中药配方颗粒规格包装码、道地药材标识码、中药配方颗粒名称码、功效分类码、中药配方颗粒标准分类码和中药配方颗粒标识码,共20位,通过大写英文字母和阿拉伯数字按特定顺序排列表示。

“改革以前,中药配方颗粒生产企业各自为政,各自编码,标准不统一,造成院方使用混乱,引发一些不良事件。为中药配方颗粒制定统一编码规则和方法,能够让企业更加规范经营,也便于监管部门统一监管。”邓勇表示,统一编码会倒逼生产企业按标准改革,产品标准化,实现产品溯源,有利于国家监管,最终目的是保证患者能够安全有效地使用中药配方颗粒,对于国家、企业和患者而言是多赢。

目前,包括北京、河北、湖南、福建、安徽等多个地方已经在试点将中药配方颗粒纳入医保支付范围。

今年3月,安徽省医保局等多个部门发布《关于做好中药配方颗粒基本医疗保险、工伤保险和生育保险基金支付工作的通知》,其中提及,中药配方颗粒按照国家医保药品编码规则,纳入全省医保药品数据库统一管理。有国家标准的中药配方颗粒执行国家统一的中药配方颗粒编码;国家暂未制定标准,但符合安徽省药监局制定标准的中药配方颗粒,由生产企业向省医保局提供相关材料,统一申请编码。全省中药配方颗粒编码由省医疗保障基金管理中心会同省异地就医管理中心(信息中心)统一维护。

随着全国医保中药配方颗粒统一编码的制定,中药配方颗粒或很快被纳入全国医保支付范围。而

将中药配方颗粒纳入的国家集采的呼声也不少。去年8月,国家医保局曾就加快中成药及配方颗粒进入集中采购的建议答复人大代表卢庆国,称针对中成药进入药品集中带量采购事宜,已有政策安排和初步探索,下一步将会同有关部门,在完善中成药及配方颗粒质量评价标准的基础上,以临床需求为导向,从价高量大的品种入手,科学稳妥推进集中采购改革。

### 超30家企业布局

2021年11月1日,持续长达20年的中药配方颗粒试点工作结束,所有中药企业都可以生产中药配方颗粒,实行备案制,不再需要申请批准,其质量监管纳入中药饮片管理范畴,而且允许企业备案后跨省销售。在此之前,最早入局的6家国家级试点企业占据80%以上的市场,其中中国中药因收购广东一方制药及天江制药两家国家级试点企业,稳居中药配方颗粒行业龙头老大位置,占据过半市场。省试点企业中的承天金岭药业、中联药业、双兰星制药、三强现代中药等企业也均属于中国中药的子公司或参股公司。

随着中药配方颗粒新政策相继实施,行业正处于新旧标准转换阶段,企业或受到短期影响。中国中药就在其2022年半年报中提及,中药配方颗粒国家标准及省级标准尚处于逐步落地阶段,医疗终端也因各生产单位在新旧标准转换阶段尚未实现全品种供应,导致短期组方受限,再加上医疗终端需花费一定时间消化新标准颁布前的企业标准的产品储备,中药配方颗粒市场规模同比下滑49.1%。但中国中药相信,随着全国配方颗粒标准体系的逐步完善,基层医疗市场的放开,中药配方颗粒市场规模将持续扩大。

数据显示,全国各地已有近80家企业在此前获得中药配方颗粒试点资质。除了6家国家级试点企业外,据新京报记者不完全统计,仅上市公司方面,有超过30家企业布局中药配方颗粒,包括以岭药业、盘龙药业、昆药集团、天士力等。业内预计,未来行业市场规模或超千亿级。试点结束也为企业发展配方颗粒带来新机遇,将有更多企业入局,未来竞争势必愈加激烈,市场格局将会被改变。

(文章来源:新京报)

# 关于进一步加强用药安全管理提升合理用药水平的通知

国卫医函〔2022〕122号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委、中医药局：

为进一步加强用药安全管理，提升合理用药水平，保障医疗质量和人民健康权益，现提出以下工作要求。

## 一、降低用药错误风险，提高用药安全水平

（一）强化用药安全制度落实。医疗机构要健全并落实用药安全相关制度，提高医药护技等人员防范用药错误的意识和能力，实施处方开具、调配、给药、用药的全流程管理。医师要根据患者病情开具正确、规范、适宜的处方；药师认真履行处方审核职责，所有处方和用药医嘱经审核合格后调配发放；执行用药医嘱的护士等医务人员要认真进行核对，严格执行“三查七对”，确保给药的时间、途径、剂量等准确无误。鼓励医疗机构运用信息化手段，对临床用药全过程进行智能化审核与管理。

（二）加强重点药品使用管理。医疗机构要建立高警示药品、易混淆药品管理制度，对本机构内高警示药品及多个规格、看似、听似的易混淆药品，分别存放并设置警示标识。加强对各科室部门和医务人员的培训，使其能够准确识别；在药品调配交接以及发放使用时，医务人员要互相提醒，向患者做好用药教育，注意防范误选误用。同时，加强重点监控合理用药药品、抗微生物药物、抗肿瘤药物、质子泵抑制剂、糖皮质激素、毒麻精放药品、中药注射剂等的使用管理。通过血药浓度监测、基因检测等，识别用药风险，制定个体化用药方案，优化药物品种选择，精准确定用药剂量。

（三）保障重点人群用药安全。医疗机构要针对老年人、儿童、孕产妇等特殊人群，强化用药安全管理。建立老年患者用药管理制度，针对不同风险水平的老年患者采取分级管理措施，加强用药交代和提醒，避免用错药。遴选儿童用药（仅限于药品说明书中有明确儿童适应证和儿童用法用量的药品）时，可不受“一品两规”和药品总品种数限

制，增加用药范围，促进精准用药。针对孕产妇特点，要强化合理用药各环节管理，重点关注孕产妇禁用慎用药品，努力实现“最小有效剂量、最短有效疗程、最小毒副作用”，最大限度减少对孕产妇和胎儿的影响。

## 二、加强监测报告和分析，积极应对药品不良反应

（四）做好药品不良反应监测报告。医疗机构要按照规定做好药品不良反应的监测报告，主动收集药品不良反应，按照“可疑就报”的原则，及时向有关部门报告相应信息，提高报告的数量和质量。建立并保存药品不良反应报告及监测档案，对不良反应多、安全隐患突出的药品要及时依法依规清退出本机构用药供应目录。

（五）强化监测结果分析及处置。医疗机构要认真统计分析药品不良反应报告和监测资料，提出针对性改进目标，采取有效措施减少和防止药品不良反应的重复发生。医疗机构发现药品严重不良反应后，在按规定上报的同时，应立即暂停使用并积极救治患者。药学部门立即进行药品追溯和质量评估，调查原因，做好观察与记录；经评估后确定是否继续使用或更换药品。

（六）及时研判用药风险并反馈临床。医疗机构要密切关注国家有关部门、行业学协会、权威学术期刊等发布的药品不良反应监测信息，通过收集分析本机构之外更大范围的监测数据，尤其是新的、严重的药品不良反应，以评估药品安全性。将分析评估情况及时反馈至临床，充分发挥警示提醒作用，形成不良反应报告源于临床、服务于临床的良性循环。

### 三、加强用药安全监管，促进合理用药水平提高

(七) 落实医疗机构主体责任。医疗机构要加强对医师执业行为规范性的监督管理，确保其按照国家处方集、临床诊疗指南、药物临床应用指导原则和临床路径等，合理开具处方。医疗机构要定期组织专业技术人员对处方医嘱按照一定比例实施点评，认真分析点评中存在的问题，查找具体原因，提出质量改进建议，研究制定有针对性的改进措施，逐一落实，并将点评结果纳入相关科室及其工作人员绩效考核和年度考核指标。大力开展临床药师培训，为临床药师参加培训积极提供条件，保障相应待遇。

(八) 建立完善奖惩机制。各级卫生健康行政部门(含中医药主管部门)要根据临床用药相关规范、指南、标准等的调整和更新，及时做好医师定期考核相关工作。将用药安全内容纳入推进公立医

院高质量发展评价指标，提高公立医院绩效考核中合理用药相关指标权重。充分运用合理用药考核、质控目标管理、处方合理性抽查等工作的评价结果，将其作为医疗机构和医务人员绩效考核、评优评先等工作的重要参考。对存在问题的医疗机构，应当依法严肃处理；对负有领导责任和直接责任的人员，依法给予处分；对表现突出的医疗机构和人员要予以表扬和鼓励。

(九) 持续做好组织实施。各地要进一步提高思想认识，始终把医疗机构合理用药工作摆在突出位置予以推进，坚守用药安全底线。对民营医院、个体诊所等非公立医疗机构要一视同仁，加强业务指导和行业监管。要充分发挥合理用药或药事质量控制专业组织作用，强化专业技术支持。国家卫生健康委和国家中医药局将组织加强对各地工作情况的推动和定期通报，对工作或管理不力的地区，采取约谈等方式，督促及时整改并跟踪复查。

(文章来源：国家卫健委官网)

## 国家医保局：定点医疗机构药学、技术人员统一编码发布

为加快推进统一的医保信息业务编码标准，形成全国“通用语言”，根据《国家医疗保障局关于印发医疗保障标准化工作指导意见的通知》(医保发〔2019〕39号)有关要求，国家医保局日前研究制定了医保定点医疗机构药学、技术人员统一编码规则和方法。

国家医保局介绍，医保定点医疗机构药学、技术人员编码分为3个部分，共14位，通过大写英文字母和阿拉伯数字按特定顺序排列表示。其中，第1部分是医保定点医疗机构药学、技术人员识别码，第2部分是行政区划代码，第3部分是医保定点医疗机构药学、技术人员顺序码。

医保定点医疗机构药学、技术人员标识码用2位大写英文字母表示，HY代表药学类人员，HJ代表技术类人员。行政区划代码采用《中华人民共和

国行政区划代码》(GB/T2260)，用6位阿拉伯数字表示，其中，前两位代码表示省级行政区(省、自治区、直辖市)，中间两位代码表示市级行政区(市、地区、自治州、盟)，后两位代码表示县级行政区(县、自治县、县级市、旗、自治旗、市辖区、林区、特区)。对同一市级行政区(市、地区、自治州、盟)下的医保定点医疗机构药学、技术人员赋予的顺序码，则用6位阿拉伯数字表示。

国家医保局提醒，各地定点医疗机构需在2022年8月31日前通过国家医保局门户网站“医保信息业务编码标准动态维护”窗口，完成相关人员的信息维护工作。

据了解，此前，国家医保局已经确立医保疾病诊断和手术操作、医疗服务项目、药品和医用耗材等15项医保信息业务编码标准。

(文章来源：北京日报客户端)

## 工作与技术研究

# 1 例肾病综合征合并结核感染患儿的药物相互作用分析

段彦彦, 陶兴茹, 王菊平

肾病综合征是儿童常见的肾小球疾病, 其中原发性肾病综合征约占小儿肾病综合征的 90%。我国数据显示, 原发性肾病综合征患儿数约占同期泌尿系统疾病住院患儿总数的 20%。糖皮质激素是公认的肾病综合征一线治疗药物, 但患儿长期使用糖皮质激素类免疫抑制剂可因免疫力降低而易发生感染。其中肾病综合征合并结核感染治疗一直是临床治疗的一大挑战。结核感染治疗常用药物(如利福平)与糖皮质激素存在药物相互作用, 可影响肾病综合征的治疗效果。

本院治疗原发性肾病综合征患儿 1 例, 临床药师在药学查房中发现该患儿糖皮质激素使用 2 周后, 尿常规检查仍存在大量尿蛋白。糖皮质激素是肾病综合征的一线用药, 但该患儿使用糖皮质激素后尿蛋白未见明显改善。对于多数初发肾病综合征患者, 一般单用糖皮质激素治疗, 但临床药师发现本例患儿同时服用抗结核药利福平, 考虑药物相互作用引起疗效降低的可能性较大, 故密切关注该患儿的治疗过程。本研究中, 临床药师对该例患儿进行药学监护, 以期提高用药的安全性和有效性。报道如下。

### 1. 病史摘要

男性患儿 1 例, 年龄 4 岁 11 个月, 身高 112cm, 体重 18kg, 因“间断水肿、尿蛋白 1 个月”入院。既往史: 患儿于 2021 年 1 月 2 日确诊肾病综合征, 结核感染 T 细胞检测阴性, 结核菌素试验 2.5cm × 3.0cm 阳性, 无硬结、水泡, 至河南省胸科医院三级甲等专科医院就诊, 专科医生建议口服抗结核药物预防结核感染, 故于 2021 年 1 月 10 日开始

口服利福平片(北京曙光药业有限责任公司, 国药准字 H11021062, 规格 0.15g) 0.15g, qd。2021 年 1 月 11 日于本院门诊继续治疗肾病综合征, 1 月 16 日开始口服足量醋酸泼尼松片(华中药业股份有限公司, 国药准字 H42021526, 规格 5mg) 早 15mg、中 15mg、晚 10mg 诱导治疗。尿常规检查结果显示尿蛋白未转阴, 于 2021 年 2 月 3 日因“肾病综合征”再次于本院住院治疗。

患儿入院后体格检查示神志清, 精神反应一般, 呼吸平稳, 全身浅表淋巴结未触及肿大, 双眼睑水肿、双下肢水肿, 余无异常。入院当日实验室检查提示, 尿常规示: 红细胞 18/HPF, 尿蛋白(+++); 生化全套检查示: 总蛋白 46.2g/L, 白蛋白 24.6g/L, 尿素 3.9mmol/L, 肌酐 37.2 μmol/L; 24h 尿蛋白定量 1.94g/24h。

### 2. 治疗方案及经过

2021 年 2 月 3 日, 将醋酸泼尼松片更换为甲泼尼龙片(Pfizer Italia S.r.l., 注册证号 H20150245, 规格 4mg) 32mg, p.o., qd 治疗。尿常规检查, 患儿仍存在大量尿蛋白。提示可能与糖皮质激素药物耐药或与利福平联合用药发生相互作用有关。2021 年 2 月 10 日增加口服甲泼尼龙片剂量, 为 36mg, qd 治疗。尿常规示: 尿蛋白(+++), 仍有大量尿蛋白。

临床药师在药学查房时关注到患儿治疗效果不佳, 通过查阅《药品说明书》《新编药理学》《马丁代尔药物大典》等关于利福平与糖皮质激素类药物的药学资料; 检索中国知网、万方、PubMed 等数据库中的相关病例报道, 英文检索以“rifampici

n” “glucocorticoid” “methyl prednisolone”等作为关键词组合；中文检索以“利福平”“糖皮质激素”“甲泼尼龙”等作为关键词组合；由此获取相关信息，为调整治疗方案提供依据。提出利福平与糖皮质激素存在药物相互作用，两药联用会降低甲泼尼龙的疗效。临床药师考虑到利福平用药疗程不足，尚不能停药，建议将甲泼尼龙给药剂量增至1.5倍。医师根据临床药师意见，调整甲泼尼龙给药剂量，增加至48mg，qd。服药1周后患儿24h尿蛋白定量0.115g，较前明显降低，继续治疗1周后，尿蛋白转阴，于2021年3月2日出院，维持口服方案治疗。

### 3. 药物分析

#### 3.1 利福平对糖皮质激素体内药动力学的影响

糖皮质激素与CYP3A4诱导剂存在药物相互作用，会影响药物在体内的药动力学。有研究提示，苯妥英钠联用甲泼尼龙、地塞米松、泼尼松龙和氢化可的松后，清除率分别提高130%、140%、77%和25%。有病例报告表明，利福平也可能对糖皮质激素的药动力学有类似的影响。

Mcallister等的研究提示，利福平可使泼尼松龙血浆清除率提高45%，使血浆浓度时间曲线下面积减少66%；且当利福平和泼尼松龙联用时，泼尼松龙的疗效可能会大大降低；无论在抗结核治疗之前还是之后使用泼尼松龙，其疗效均可能会大大降低。

Bergrem等研究显示利福平与泼尼松龙联合用药3周后，泼尼松龙的药动力学及蛋白结合率均发生变化。泼尼松龙的半衰期减少 $(45 \pm 8.1)\%$ ，全身清除率增加 $(91 \pm 26)\%$ ， $(P < 0.01)$ ；总泼尼松龙(游离+蛋白结合)的AUC减少了 $(48 \pm 7.3)\%$ ，游离泼尼松龙(游离+未结合)的AUC减少了 $(57 \pm 9.8)\%$ ，游离泼尼松龙的AUC降低幅度更大。泼尼松龙的总量，特别是游离泼尼松龙明显减少，提示两药联合时应适当调整剂量。

#### 3.2 利福平影响糖皮质激素代谢的机制

糖皮质激素主要经细胞色素P450 3A4酶和其他转化过程而代谢。体外研究数据表明，地塞米松、甲泼尼龙和泼尼松龙是P糖蛋白细胞膜外排转运的底物，能够明显抑制或诱导CYP3A4或P糖蛋白转运体的药物可能会显著改变糖皮质激素的血药浓度。

利福平可诱导多种药物代谢酶，对CYP3A4在肝脏和小肠的表达影响最大。利福平诱导CYP3A4表达是通过孕烷X受体(pregnane X receptor, PXR)介导。利福平结合并激活PXR后，利福平-PXR复合物与类视黄醇X受体(retinoid X receptor, RXR)形成异源二聚体。该异源二聚体与DNA应答元件结合，增强CYP3A4的DNA转录，因此增加CYP3A4蛋白的合成。在细胞培养中，利福平对CYP3A4的表达影响最大。一项研究中，利福平在mRNA水平诱导CYP3A4的表达，其程度远远大于CYP1或CYP2家族的任何酶。

此外，利福平还诱导一些药物转运蛋白，如肠和肝P糖蛋白。研究证明，利福平诱导P糖蛋白表达也是由PXR的激活引起的。PXR mRNA大量存在于肝脏和小肠，在肾脏中含量较少，这也许解释了利福平不影响P糖蛋白底物的肾清除，却增加了其在小肠中的排泄或降低了其口服生物利用度。

## 4. 讨论

#### 4.1 肾病综合征可继发结核感染

糖皮质激素、免疫抑制剂是肾病综合征治疗的主要药物，长期应用会抑制单核巨噬细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞和中性粒细胞的功能，加重细胞免疫缺陷，使机体对感染的易感性增加。结核分枝杆菌感染为其中重要感染类型之一。据研究，糖皮质激素还会抑制纤维母细胞的增生以及胶原纤维的合成，使得机体内本来处于休眠状态的结核分枝杆菌开始繁殖，致使陈旧性结核灶复燃和扩散。



因此,对于将要接受免疫抑制治疗的肾病综合征患儿,应在开始治疗前进行结核感染的评估。肾病综合征患者免疫功能低下,同时长期应用激素和免疫抑制剂使得患者免疫功能进一步下降,可继发结核分枝杆菌感染;结核感染可以诱发肾病综合征的发生,影响其发展及预后。

综上,肾病综合征本身及其治疗方案均可使结核分枝杆菌易感性增强,处于潜伏性结核感染状态的患者更易发展为活动性结核感染。肾病综合征的治疗和结核分枝杆菌感染相互影响。因此,对肾病综合征患者进行结核分枝杆菌筛查十分必要。

#### 4.2 肾病综合征合并结核感染患儿治疗方案

肾病综合征的免疫抑制治疗首选足量糖皮质激素。最初治疗时,本病例患儿在使用抗结核药物利福平的同时服用泼尼松,尿蛋白一直未转阴,调整为甲泼尼龙后仍无明显改善。结合临床药师的建议,将甲泼尼龙剂量调至1.5倍(48mg);1周后,尿蛋白较前明显降低;继续治疗1周后,尿蛋白转阴,出院维持口服给药方案。说明该患儿前期治疗效果不佳,可能是利福平通过诱导肝酶活性加速糖皮质激素的代谢,未达到治疗效果。在治疗肾病综合征患儿过程中,这种情况较少见到报道,究其原因主要是同时合并使用利福平导致糖皮质激素治疗抵抗的个案较少,且报道的治疗方案均有所差别。

Barman 等报道 1 例肾病综合征伴有播散性肺结核的 6 岁患儿,同时接受糖皮质激素以及抗结核治疗,糖皮质激素治疗 4 周后并未缓解,患儿临床特征不提示耐药,怀疑药物相互作用导致治疗无反应。增加其泼尼松龙的治疗剂量至 1.5 倍 [3mg/(kg·d)], 10 天后患者病情缓解。陈芳等报道 1 例成年男性肾病综合征合并肺结核,临床药师建议临床医师停用利福平或将泼尼松的剂量加至 2 倍

(120mg/d),考虑患者结核治疗尚未痊愈,因此将泼尼松的剂量更改为 120mg/d,服用 9 天后水肿明显减退。Buffington 等在肾移植患者身上也采用了类似的方法,建议增加 2~3 倍的剂量,以补偿利福平患者代谢增加。

泼尼松与利福平相互作用的影响并不局限于肾病综合征。在利福平治疗期间,使用糖皮质激素会导致其降解增加,不利于疾病的治疗。对此,常用的解决办法主要有 3 种:①停用利福平。Edwards 等采用了类似的方法,但这并不可能适用于所有病例,因为需要对同时存在的结核病进行治疗。②甲泼尼龙冲击治疗。冲击疗法是在一些危重情况下必要时使用的糖皮质激素给药方法,但是若没有足够的糖皮质激素剂量来维持,存在复发的风险。③增加糖皮质激素剂量,以补偿代谢的增加。文献报道糖皮质激素增加剂量并不一致。

#### 4.3 小结

接受免疫抑制类药物治疗的患者是结核感染的高风险人群,在药物治疗前需要进行结核筛查,必要时进行预防性治疗。本研究中,患儿结核菌素试验阳性,口服利福平预防结核感染,同时使用糖皮质激素治疗肾病综合征。利福平与糖皮质激素有药物相互作用,两药联用会降低甲泼尼龙的疗效。结合本例患儿前期治疗效果不佳,利福平用药疗程不足,临床药师向医生提出增加甲泼尼龙给药剂量的建议,给予 1.5 倍的剂量(48mg)后尿蛋白情况缓解。然而,调整为最佳剂量需要经过大量临床疗效对比才能实现。本案例也提示临床药师能够在个体化治疗中发挥积极作用。作为临床药师,未来应注意患儿在用药过程中可能存在的药物相互作用,做好药学监护,充分发挥临床药师的作用,为临床制定给药方案提供参考依据,保障患儿治疗效果及用药安全。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:中国合理用药探索.2022,19(04):7-11.)

# 重症感染患儿左氧氟沙星注射液超说明书使用的原因分析

陶兴茹, 赵娟娟, 裴保方 等

## 1. 引言

左氧氟沙星属于人工合成的喹诺酮类抗菌药物, 在成人感染性疾病中应用较多。以往的研究显示此类药物对儿童关节和软骨可能引起损伤, 因此在儿童感染性疾病中的应用受到限制。国内说明书建议 18 岁以下患者禁用。在临床实践中, 有左氧氟沙星注射液超说明书用于儿童重症感染治疗的报道。超说明书用药又称“药品未注册用法”, 是指药品使用的适应证、人群、给药途径或剂量等未在药品监督管理部门批准的药品说明书以内的用法。本文将我院应用左氧氟沙星注射液治疗儿童重症感染的临床病例进行总结, 为儿科临床医生应用该药提供一定的参考。

## 2. 资料与方法

### 2.1 研究资料

收集我院 2019 年 01 月至 2019 年 12 月期间应用左氧氟沙星注射液治疗的住院病例。左氧氟沙星注射液用法用量: 8mg/kg/次, 每 12 小时一次, 静脉滴注(扬子江药业, 国药准字: H20041441, 规格: 100ml:0.2g)。每位患儿用药前均签署知情同意书。纳入标准: 住院期间应用左氧氟沙星注射液治疗的重症感染患儿。排除标准: 应用左氧氟沙星注射液同时联用其它抗菌药物的病例、体重大于 50kg 的患儿、家属要求中断治疗的。

### 2.2 研究方法

2.2.1 信息采集: 通过查阅电子病历资料, 获取患儿基本信息, 临床诊断, 病原学及药敏结果, 临床疗效, 不良反应等。

### 2.2.2 疗效判断标准

根据《抗菌药物临床应用指导原则》规定, 将左氧氟沙星注射液临床疗效分为: 痊愈、显效、进

步、无效。痊愈和显效统认为临床有效, 依此计算有效率。痊愈: 症状、体征、实验室检查及病原学检查 4 项完全恢复正常; 显效: 临床症状明显好转, 但上述 4 项中有 1 项未恢复正常; 进步: 病情有所好转, 但未达到显效标准; 无效: 用药 72 小时后病情无明显进步或加重。

### 2.2.3 不良反应监测

密切监测患儿用药过程中的精神、皮肤、肌肉骨骼和胃肠功能以及监测血常规、肝肾功能等。

## 3. 结果

### 3.1 一般资料

2019 年 01 月至 2019 年 12 月应用左氧氟沙星注射液治疗的住院病例共 38 例, 其中男 24 例, 女 14 例, 中位年龄 4 岁 7 月 (27 天 ~10 岁)。治疗疗程为 (9.9 ± 5.0) d。白血病患者化疗后粒缺伴感染 14 例; 重症肺炎 22 例, 其中明确细菌感染 5 例, 肺炎支原体 (Mycoplasmapneumoniae, MP) 感染 16 例, 另一例病原不明; 皮肤软组织感染 1 例; 败血症 1 例。

### 3.2 病原学结果

38 例应用左氧氟沙星注射液的病例中, 病原学检查结果显示: 3 例铜绿假单胞菌阳性, 4 例肺炎克雷伯菌阳性, 16 例 MP 感染, 其余 15 例未检出病原菌, 其中 14 例为白血病化疗后粒缺伴感染的患儿。

### 3.3 不良反应

治疗过程中及用药后监测患儿情况, 14 例粒缺伴发热患儿中有 2 例出现肝功能异常, 考虑可能与白血病应用化疗药物有关。16 例 MP 感染的患儿中有 3 例出现斑丘疹样皮疹, 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

炉甘石处理后皮疹逐渐消失,考虑皮疹与MP感染有关。其他患儿均未出现与药物相关的不良反应。

#### 4. 讨论

近年来随着头孢菌素和碳青霉烯类在儿童中的大量应用,耐药情况逐渐加重。2019年中国CHINET数据显示,碳青霉烯类抗菌药物耐药情况日趋严重,这也是临床抗感染治疗中比较棘手的问题。本研究中4例肺炎和3例铜绿感染患儿均对碳青霉烯类耐药而对左氧氟沙星敏感,均为治疗效果不佳根据药敏结果选用左氧氟沙星治疗。

MP肺炎占呼吸道感染住院儿童的10%~40%。大环内酯类是MP感染的首选治疗药物,近年来,MP对大环内酯类抗生素耐药率逐渐增加。研究显示,儿童患者中这一耐药率达90%以上。本研究中16例MP感染的肺炎患儿,应用阿奇霉素治疗一周或两个疗程后体温仍存在反复且影像学逐渐加重,考虑难治性肺炎支原体肺炎,前期有3例患儿监测大环内酯类抗菌药物耐药基因阳性,后期因检验条件限制均未做耐药基因检测。国内外研究显示,氟喹诺酮类药物仍然保持着对MP的强大抑菌活性。目前多篇文献报道喹诺酮类应用于儿童重症MP感染取得了较好的疗效并未见该类药物的不良反应,本研究中16例MP感染的患儿换为左氧氟沙星治疗后,均取得了较好的疗效。提示临床当应用大环内酯类药物治疗MP感染效果较差时,特别是病情严重的情况下,需考虑大环内酯类耐药的可能性,应完善大环内酯类耐药基因检测。大环内酯类耐药基因检测具有快速、灵敏度高等优点,有条件的地区应积极开展。

本研究中,病原菌明确的患儿均是对头孢菌素和碳青霉烯类药物耐药,医生和药师通过药敏结合患者症状、体征、实验室和影像学检查进行综合评估,考虑为患儿感染的致病菌后,进行治疗方案的调整。MP感染经大环内酯类治疗后效果不佳者,考虑大环内酯类药物耐药。在这些情况下,充分权衡利弊后,选择了左氧氟沙星治疗。治疗中左氧氟沙星使用的药物剂量,主要参考了英国国

家处方集儿童版,美国Pediatric & Neonatal Dosage Handbook,疗程通常为7~14d。经过治疗有效率达到了81.58%。

粒缺伴发热是血液病患者化疗后常见的问题,该类患儿免疫功能低下,及时恰当的使用抗菌药物可很大程度减少感染引起的死亡率。相关指南均提出抗菌药物治疗前需要综合评估患者情况、细菌流行病学及耐药监测数据以及抗菌药药动学/药效学等因素。选择具有杀菌活性、抗假单胞菌活性的广谱抗菌药物。成人高危患者推荐选用氟喹诺酮类预防,国外的临床试验示对于感染高风险患儿,可酌情应用氟喹诺酮类药物。本研究中14例粒细胞缺乏伴发热患儿均是应用其他抗菌药物治疗后效果不佳换为左氧氟沙星治疗,其中有三例患儿因预后差自动出院。

不良反应方面,目前文献报道显示,左氧氟沙星主要引起儿童骨关节损伤,但发生率较低,且多数可以缓解,本研究纳入的38例患儿,用药期间并未出现与左氧氟沙星注射液明显相关的不良反应,考虑短期使用是安全的。但是否存在远期影响目前不好判断,因此我们将对这些患儿进行为期2年的随访,嘱托患儿家属出院后密切关注患儿是否出现骨关节相关的不良反应。

在国内,左氧氟沙星在儿童中应用为超说明书用药,为此我国药学专家们也制订了相关的专家共识来规范喹诺酮类药物在儿童中的应用。目前,该类药物仍不推荐作为儿童抗感染治疗的常规药物,但在危及生命的相关感染在权衡风险利益后,左氧氟沙星是可以酌情选择的药物。用药前医生应对患儿病情充分评估风险利弊,与家属充分告知,并签署知情同意书,同时临床药师和医生共同监护患者用药过程中的不良反应,协助医师提供超说明书用药的循证依据,做好医院主管部门备案工作,将医疗风险最小化。由于此类药物在儿童中应用的局限性,本文纳入的病例数较少,为评价左氧氟沙星在儿童中应用的安全性有效性,需要开展大样本的临床研究来获得循证医学的依据。

(参考文献及表格均已省略,全文摘自:抗感染药学,2021,18(10):1440-1444)

# 临床药师参与 1 例肺部镰刀菌感染患者的药学监护

吴光华, 马姝丽, 郑芸颖

镰刀菌是一种重要的植物病原菌, 主要危害农作物, 造成严重减产。某些镰刀菌也可引起人类感染, 包括浅部真菌感染(如角膜炎和甲真菌病)、局部侵袭性和播散性感染。在免疫正常患者中, 镰刀菌主要引起浅部真菌感染; 侵袭性和播散性感染几乎只发生于严重的免疫功能受损患者, 尤其是严重中性粒细胞减少症、恶性血液系统疾病、骨髓造血干细胞移植术后和 T 细胞免疫缺陷等。本文报道 1 例非严重免疫功能受损患者肺部镰刀菌病例, 对其用药进行总结分析, 以期为此类患者的治疗提供参考。

## 1. 病例资料

1.1 入院前病例资料 患者, 男, 63 岁, 身高 168 cm, 体质量 67kg。患者于 2019 年 6 月 12 日无明显诱因出现咳嗽、咳痰, 痰中偶带血丝, 3d 后咯血增多, 每日咳血 10 口(约 30ml), 伴发热, 最高体温达 39℃, 外院就诊于多家医院, 给予抗感染及止血等治疗(具体用药不详), 症状无明显好转。6 月 27 日, 就诊于我院急诊抢救室, 辅助检查: 白细胞计数(WBC)  $9.03 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 中性粒百分比(NEU%) 92.5%, 谷草转氨酶(AST)  $33 U \cdot L^{-1}$ , 谷丙转氨酶(ALT)  $30 U \cdot L^{-1}$ , 碱性磷酸酶(ALP) 170 U/L,  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)  $132 U \cdot L^{-1}$ , 总胆红素(TBIL)  $39.0 \mu \cdot mol L^{-1}$ , 直接胆红素(DBIL)  $16.9 \mu \cdot mol L^{-1}$ , C 反应蛋白(CRP)  $23 mg \cdot dl^{-1}$ , 降钙素原(PCT)  $0.19 ng \cdot ml^{-1}$ , 血清 1, 3- $\beta$ -D-葡聚糖检测(G 试验)  $33.68 pg \cdot ml^{-1}$ , 血清半乳甘露聚糖试验(GM 试验)  $0.94 ng \cdot ml^{-1}$ 。细胞免疫: T 淋巴细胞 CD3+ 计数  $443 个 \cdot \mu L^{-1}$ , CD4+T 淋巴细胞计数  $253 个 \cdot \mu L^{-1}$ , CD8+T 淋巴细胞计数  $175 个 \cdot \mu L^{-1}$ , CD4+/CD8+ 比值 1.5。肺计算机断层扫描技术(CT)示: 双肺可见弥漫性磨玻璃影及斑片影; 双侧胸膜增厚; 肝

硬化。

急诊先后给予注射用万古霉素(1 g q12h, 6 月 26 日-27 日)、氟康唑注射液(400 mg qd, 6 月 26 日-27 日)、氨溴索注射液(45 mg qd, 6 月 26 日-7 月 1 日)、尖吻蝮蛇血凝酶(2 U 雾化 bid, 6 月 26 日-7 月 1 日)、注射用哌拉西林他唑巴坦(4.5 g q8h, 6 月 27 日-7 月 1 日)、注射用甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg qd, 6 月 27 日-7 月 1 日)、注射用还原型谷胱甘肽(1.2 g qd, 6 月 27 日-7 月 1 日)、多烯磷脂酰胆碱注射液(465 mg qd, 6 月 27 日-7 月 1 日)和注射用伏立康唑(200 mg q12h, 6 月 28 日-7 月 1 日)治疗后, 体温降至正常、无咯血, 但仍有憋气、活动后呼吸困难,

## 1.2 入院后病例资料

为求进一步诊治于 7 月 1 日收入我院呼吸科。既往史: 高血压 12 年。个人史: 吸烟 30 余年, 平均 14 支/d, 未戒烟; 饮酒 30 年, 白酒为主, 平均 250g/d, 未戒酒。否认食物及药物过敏史。入院体格检查: 体温 36.9℃, 呼吸 25 次  $\cdot min^{-1}$ , 心率 70 次  $\cdot min^{-1}$ , 血压 133/80mmHg (1mmHg=0.133 kPa)。辅助检查: WBC  $13.25 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , NEU% 83.3%, 淋巴细胞百分比(LY%) 13.0%, 红细胞计数(RBC)  $1.96 \times 10^{12} \cdot L^{-1}$ , 血红蛋白(HGB)  $64 g \cdot L^{-1}$ , 白蛋白(ALB)  $27.5 g \cdot L^{-1}$ , AST  $38 U \cdot L^{-1}$ , ALT  $32 U \cdot L^{-1}$ , ALP  $117 U \cdot L^{-1}$ , GGT  $90 U \cdot L^{-1}$ , TBIL  $27.5 \mu mol \cdot L^{-1}$ , DBIL  $12.1 \mu mol \cdot L^{-1}$ , CRP  $15mg \cdot dl^{-1}$ , PCT  $0.17 ng \cdot ml^{-1}$ , G 试验  $< 10pg \cdot ml^{-1}$ , GM 试验  $0.20ng \cdot ml^{-1}$ 。入院诊断: 肺炎; I 型呼吸衰竭; 贫血; 肝功能异常; 低蛋白血症; 高血压。

## 2. 主要治疗过程

转入呼吸科后, 继续给予伏立康唑、哌拉西林他唑巴坦钠抗感染, 氨溴索祛痰, 甲泼尼龙琥珀

酸钠抗炎治疗；多烯磷脂胆碱保肝治疗；停用尖吻蝾蛇血凝酶和还原型谷胱甘肽。7月2日，患者两次痰培养均提示镰刀菌属感染，临床医生咨询临床药师是否需要调整抗真菌治疗方案，查阅相关文献后，临床药师建议继续使用注射用伏立康唑（200 mg q12h），医师采纳。7月3日和7月9日两次复查生化指标均提示胆红素和ALP恢复正常、GGT约为正常值1.2倍，药师建议可停用多烯磷脂酰胆碱。经治疗后患者喘憋明显好转，于7月9日调整甲泼尼龙琥珀酸钠为泼尼松（40 mg qd）口服序贯治疗，并逐渐减量至停药。7月11日，WBC  $5.44 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 、NEU% 63.2%、CRP  $0.41 mg \cdot dl^{-1}$ 、PCT  $< 0.05 ng \cdot ml^{-1}$ ；同日复查肺部CT提示对比前片（6月28日）明显吸收，患者诉无特殊不适且转入呼吸科后体温正常，药师建议改伏立康唑口服（200 mg q12h）序贯治疗，抗菌药物调整为注射用阿莫西林钠舒巴坦钠（2.25 g, q12h），医师接受方案调整。7月23日，患者症状明显好转，予以出院，出院后继续口服伏立康唑治疗2周，1月后门诊复查肺部CT示病灶基本吸收。

### 3. 讨论

3.1 抗细菌治疗方案分析 患者入院后，根据临床特征、实验室检查及影像学特点，“肺炎”诊断成立。患者合并高血压基础疾病，院外有住院史且应用多种抗生素，治疗时需要考虑产ESBL肠杆菌科和医院获得性肺炎常见病原菌如铜绿假单胞菌感染的风险，哌拉西林钠他唑巴坦钠可覆盖上述病原菌，故初始抗细菌方案合理。经治疗后患者临床症状平稳，炎性指标正常，为减少二重感染，药师建议调整哌拉西林钠他唑巴坦钠为抗菌谱稍窄的阿莫西林钠舒巴坦钠。

3.2 护肝用药分析 患者有长期饮酒史，入院时影像学显示肝硬化，肝功能指标中胆红素、GGT和ALP异常，考虑为酒精性肝病。酒精性肝病的病理变化为肝细胞受损，药物治疗可选用甘草酸制剂、多烯磷脂酰胆碱、还原型谷胱甘肽、双环醇等。患者急诊治疗时选用多烯磷脂酰胆碱和还原型谷胱甘肽，这两种药均可从不同机制保护肝细胞，转入呼吸科后，考虑患者肝功能已有所好转，为减轻

肝脏负担，停用还原型谷胱甘肽。入院后经过治疗，患者胆红素和ALP恢复正常，GGT仍稍高于正常值，但考虑到GGT恢复较慢，且禁酒后指标可明显下降，药师建议可停用多烯磷脂酰胆碱，并告知患者出院后戒酒以促进肝功能的恢复。

3.3 镰刀菌感染特点及治疗方案分析 目前已发现100种镰刀菌，仅有部分菌种可引起人类疾病。茄病镰刀菌是引起侵袭性疾病的常见菌种，其次为尖孢镰刀菌、轮枝样镰刀菌以及层生镰刀菌。免疫正常的宿主感染镰刀菌的途径主要有外伤或外来异物引起的软组织或粘膜的感染、吸入镰刀菌孢子及镰刀菌引起的过敏性疾病。镰刀菌病的诊断主要依靠宿主因素、临床特点、微生物学检查及组织病理活检。组织病理活检为确诊依据，但镰刀菌从形态学上难以与曲霉菌鉴别。在免疫受损患者中，G试验阳性缺乏特异性，而GM试验阳性对早期侵袭性镰刀菌感染具有参考价值；本例患者给予伏立康唑治疗前后G试验均为阴性，GM试验治疗前（6月27日）阳性，治疗4d后（7月1日）复测为阴性。实时荧光定量PCR检测也可用于镰刀菌的早期快速诊断。该患者无自身免疫系统疾病、无血液系统恶性肿瘤、未使用糖皮质激素及免疫抑制剂、未行实体器官移植及造血干细胞移植，属于非严重免疫受损患者，感染镰刀菌可能与其经常饮酒免疫力低下有关。

镰刀菌体外对大多数抗真菌药表现出较高的最低抑菌浓度（minimal inhibitory concentration, MIC），且不同菌种的敏感性不同，比如，茄病镰刀菌复合体MIC值高于藤仓镰刀菌复合体。总的来说，两性霉素B的MIC值低于唑类，伊曲康唑体外活性有限，棘白菌素则无抑制作用。关于镰刀菌体外药敏试验结果和体内疗效之间相关性的研究资料不足，因此尚未确定其临床折点。Espinel-Ingroff等最近建立了两性霉素B、伏立康唑和泊沙康唑对轮枝样镰刀菌复合体、尖孢镰刀菌复合体和茄病镰刀菌复合体的流行病学界值。

在伏立康唑上市之前，两性霉素B脱氧胆酸盐（AmBd）或其脂质制剂（LAmB）作为一线方案用于治疗镰刀菌病。一项回顾性研究表明，血液恶性肿瘤患者合并镰刀菌使用两性霉素B治疗

后, 32%~36% 患者病情有所改善, 但 90d 后的生存率仅为 13%~21%。伏立康唑 2002 年被美国食品药品监督管理局批准上市后, 逐渐成为首选治疗药物。伏立康唑与两性霉素 B 相比毒性低, 临床有效率高, 且其口服制剂生物利用度高, 适合序贯治疗。Stempel 等研究发现, 伏立康唑治疗侵袭性镰刀菌感染 6 周和 12 周的生存率分别为 66.7% 和 55.3%。有学者回顾分析了近 30 年来诊断的 233 例免疫抑制患者合并侵袭性镰刀菌感染的治疗方案和临床结局, 把治疗阶段划分为 1985-2000 年 (第一阶段) 和 2001-2011 年 (第二阶段); 第一阶段中, 63% 患者使用 AmBd, 18% 使用 LAmB, 2% 使用伏立康唑; 在第二阶段, 三者使用率则为 11%、30% 和 32%; 90 天生存率在第二阶段得到很大提升 (22% VS 43%), 伏立康唑治疗组存活率为 60%, LAmB 为 53%, 而 AmBd 仅为 28%。泊沙康唑为新型广谱三唑类抗真菌药, 批准用于预防侵袭性真菌感染, 体外对镰刀菌有抗菌活性, 动物试验也证明其可用于预防和治疗镰刀菌感染。对于不能耐受两性霉素 B 肾毒性和输液反应的镰刀菌患者使用沙康唑作为补救治疗, 总有效率约为 50%。然而有研究发现, 在高危患者中预防性使用泊沙康唑时出现镰刀菌感染。虽然镰刀菌体外对棘白菌素耐药, 但有文献报道卡泊芬净成功治愈一例急性白血病合并镰刀菌血症患者, 文中提到该患者治愈可能与其中性粒细胞计数恢复正常有关。

2014 年, 在欧洲临床微生物与感染性疾病学会 (ESCMID) 和欧洲医学真菌学联盟 (ECMM) 发布的透明丝孢霉病指南中, 推荐伏立康唑和 LAmB 治疗镰刀菌, 泊沙康唑作为补救治疗。本院抗真菌药物品种无 LAmB, 患者初期使用伏立康唑治疗临床症状得到改善, 故药师认为无需更换方案, 可继续使用伏立康唑。关于治疗疗程并未见相关报道, 应基于感染的部位和程度、患者的基础疾病与免疫状态、以及对治疗的反应而定, 本例患者的抗真菌治疗持续到出院后 2 周。

3.4 伏立康唑维持剂量 本例患者入院时 CT

显示肝硬化, 结合相关指标计算 Child-Pugh 分级为 B 级, 根据伏立康唑说明书, 轻度和中度肝硬化患者 (Child-Pugh A 级和 B 级) 的负荷剂量不变, 维持剂量应减半。Wang 等将肝硬化中 (Child-Pugh B 级)、重度患者 (Child-Pugh C 级) 随机分为两组, 一组维持剂量给予 200mg, 另一组维持剂量 100mg, 结果显示伏立康唑的谷浓度在 Child-Pugh B 级和 C 级患者中无显著性差异。临床药师考虑到伏立康唑对镰刀菌 MIC 值高, 维持剂量减半后血药浓度可能达不到有效治疗浓度, 建议维持剂量仍为 200mg。

3.5 药学监护 临床药师积极参与药物的治疗过程, 全程监护患者的体温和炎症指标变化, 重点关注伏立康唑不良反应。伏立康唑常见不良反应为肝功能异常 (约 20%)、视觉障碍 (约 30%) 和中枢神经系统异常 (约 13%)。研究发现, 伏立康唑血药谷浓度每增加  $1 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ , 肝功能异常和视觉障碍风险分别增加 7.4% 和 4.7%, 因此监测伏立康唑血清谷浓度对于药物不良反应的发生具有预测作用。因本院尚未开展伏立康唑血药浓度监测, 临床药师查房期间密切观察患者精神状态及视觉是否异常, 并建议医生每周复查肝功能指标。监护结果: AST 波动于  $25\sim 38 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、ALT 波动于  $29\sim 40 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、ALP 波动于  $93\sim 118 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、GGT 波动于  $65\sim 90 \text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ 、TBIL 波动于  $10.5\sim 18.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 、DBIL 波动于  $4.5\sim 8.4 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 患者肝功能未见明显异常; 治疗期间未出现幻觉、抑郁等中枢神经系统异常和视物受干扰、眼球颤动等视觉障碍。在伏立康唑转换为口服序贯治疗时, 药师告知患者应餐前 1 小时或餐后 1 小时服用, 如果与食物同服, 会使其生物利用度减少 22%, 影响治疗效果。

伏立康唑治疗镰刀菌感染被证实有效。病原菌的特点, 抗真菌药的体外活性及体内疗效都是临床药师需要关注的重点。临床药师在参与药学实践时, 应充分发挥药学特长, 协助医师优化治疗方案, 提高患者用药的有效性和安全性。

(参考文献及表格均已省略, 文章来源: 中国现代应用药学. 2022, 39 (01):122-126.)

## 免疫抑制剂临床应用

# 器官移植免疫抑制剂临床应用技术规范（2019版）

中华医学会器官移植学分会

器官移植是迄今治疗终末期器官功能衰竭最为理想的手段。如何提高移植物和移植受者的长期存活率是移植学研究的主要课题，其中，对于免疫抑制剂的研究占据着重要的地位，而免疫抑制剂又是一把“双刃剑”，一面是其抗排斥反应疗效，另一面则是其不良反应，为了更加科学合理地应用免疫抑制剂，全国31家移植中心经过认真讨论制定了本规范。

免疫抑制剂是一类对机体的免疫反应具有抑制作用的药物，能抑制与免疫反应相关细胞（主要是T细胞和B细胞）的增殖和功能，降低免疫应答。由于各种免疫抑制剂的作用机制不同且其不良反应的程度多与使用剂量有关，因此，针对移植排斥反应发生的不同靶点和关键步骤常采用多种免疫抑制剂联合的方案，这样既可协同增强免疫抑制效果，又可降低各种免疫抑制剂的剂量和不良反应的发生率。合理的免疫抑制方案是最大程度发挥其抗排斥反应作用的同时减少其不良反应，保障移植受者长期高质量生存的重要基础。目前临床应用的免疫抑制剂分为免疫诱导药物和维持治疗药物两类。

### 一、器官移植免疫诱导药物应用技术规范

排斥反应是影响同种异体器官移植术后移植器官长期存活的独立危险因素，移植后早期发生急性排斥反应的风险较高，而免疫诱导治疗的目的就是针对这一关键时期提供高强度的免疫抑制，从而有效减少急性排斥反应的发生，提高移植手术成功率。诱导的开始时间通常是在术前或术中，术后数日内结束。诱导治疗并非受者免疫抑制治疗必不可少的部分，依据器官移植的种类而有所不同。临床药理学上将诱导治疗用药分为两类：即多克隆抗体和单克隆抗体。

#### 1. 多克隆抗体

多克隆抗体是将不同来源的人类淋巴细胞作为免疫原，致敏鼠、兔、猪或马等动物，激活其B淋巴细胞分泌特异性抗体（免疫球蛋白）后，采集并纯化这些抗体而制成。目前临床应用的多克隆抗体有两类：抗胸腺细胞球蛋白（antithymocyte globulin, ATG）和抗人T细胞免疫球蛋白（anti-human T lymphocyte immunoglobulin, ALG），前者有兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白（rATG），后者有兔抗人T细胞免疫球蛋白（ALG-F），国内产品有猪抗人T细胞免疫球蛋白。

##### 1.1 作用机制

多克隆抗体是作用于T淋巴细胞的选择性免疫抑制剂，基本机制是致使T淋巴细胞耗竭。抗体与淋巴细胞结合后在补体协助下对后者产生细胞溶解作用，再由单核细胞和吞噬细胞作用形成的Fc-依赖性调理素机制从循环中清除，消除时间约6h。

##### 1.2 临床应用

1.2.1 适应证（1）预防急性排斥反应的诱导治疗；（2）激素抵抗性急性排斥反应治疗；（3）活组织检查（活检）证实为急性血管性排斥反应（Banff 2级或3级）；（4）怀疑排斥反应引起的血清肌酐迅速升高或无尿；（5）在移植物功能延迟恢复（delayed graft function, DGF）时应用可以减少钙神经蛋白抑制剂（calcineurin inhibitor, CNI）类药物的剂量，减轻CNI对移植肾的不良反应，预防急性排斥反应，缩短移植肾功能恢复的时间。

1.2.2 用法用量（1）以rATG为例，预防排斥反应的剂量为0.04 ~ 1.50mg/（kg·d），治疗急性排斥反应的剂量为1.5 ~ 3.0mg/（kg·d），稀释后经外周静脉滴注，时间在6h以上，疗程3 ~ 7d；

(2) 每日给药或间隔给药对 T 细胞抑制作用相似, 均能达到有效的免疫抑制作用; (3) 可通过监测移植受者血液循环中 T 淋巴细胞的数量来调节剂量, 以控制在外周血中

CD<sup>3+</sup> 细胞 (成熟 T 淋巴细胞) 占淋巴细胞比例 < 10% 为宜, 与固定剂量方案相比, 基于 CD<sup>3+</sup> 的监测进行剂量调整在一定程度上可以降低药物的成本。

1.2.3 禁忌证 既往使用同类制剂发生严重的全身性过敏反应、存在严重感染者。

### 1.3 不良反应

(1) ATG、ALG 均为异种血清产品, 具有强烈的抗原性, 可能会引起不同程度的过敏反应, 故使用前要询问既往过敏史, 根据说明书注射前需预防性应用抗组胺药物、退热药及糖皮质激素, 使用期间以及停药两周内均应进行密切观察, 某些不良反应可能与滴速过快有关; (2) 白细胞减少和血小板减少较常见, 治疗结束后应继续观察 2 周血细胞计数; (3) 使用多克隆抗体可能会增加巨细胞病毒感染的发生率; (4) 反复多次应用可增加淋巴组织增生性疾病和恶性肿瘤的发生率。

### 2. 单克隆抗体

单克隆抗体是由单一 B 淋巴细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位的具有高度特异性的抗体。目前临床应用的白细胞介素-2 受体拮抗剂 (interleukin-2 receptor antagonists, IL-2RA) 是 T 细胞活化第 3 信号的阻滞剂, 国内常用药物为巴利昔单抗。

### 2.1 作用机制

IL-2RA 是一种人鼠嵌合的、针对 IL-2 受体的  $\alpha$  链 (CD25) 的 IgG1 单克隆抗体。其以高亲和力、特异性竞争性封闭限制 IL-2 受体, 阻断 T 细胞活化的第 2 信号, 使 T 细胞分化停滞在 G<sub>0</sub> 期或 G<sub>1</sub> 期而不能进入 S 期, 随之发生凋亡, 从而抑制急性排斥反应。

### 2.2 临床应用

2.2.1 适应证 IL-2RA 用于排斥反应的预防。

2.2.2 用法用量 以巴利昔单抗为例, 标准总剂量为 40mg, 分两次给予, 每次 20mg, 首次应于移植术前 2h 内给予, 第 2 次于术后第 4 日给予。

经配制后的巴利昔单抗可一次性静脉注射, 亦可在 20 ~ 30min 内静脉滴注。如果术后出现对巴利昔单抗严重的过敏反应或移植物丢失等, 则应停止第 2 次给药。

2.2.3 禁忌证 对巴利昔单抗或处方中其它任何成分过敏者均禁用。

### 2.3 不良反应

IL-2RA 不良反应较少。少见的不良反应包括发热、乏力、头痛、胸痛、咳嗽、呼吸急促、心率加快、血压升高、血糖升高、恶心、呕吐、便秘、腹泻、皮肤切口愈合缓慢等。用药前和用药期间需监测血糖, 血常规, 肝、肾功能和生命体征。未见细胞因子释放综合征, 故不必使用糖皮质激素预防。妊娠期、哺乳期妇女慎用。

## 二、器官移植维持期免疫抑制剂应用技术规范

器官移植维持期免疫抑制剂的应用是预防急性排斥反应, 在预防排斥反应与免疫抑制剂逐步减少剂量方面获取平衡, 以获得受者和移植物的长期存活。目前常用的药物有 4 类: (1) CNI, 包括环孢素 (cyclosporin, CsA) 和他克莫司 (tacrolimus, FK506); (2) 抗细胞增殖类药物, 包括硫唑嘌呤 (azathioprine, AZA)、吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF)、麦考酚钠肠溶 (enteric-coated mycophenolate sodium, EC-MPS)、咪唑立宾 (mizoribine, MZR) 和来氟米特 (leflunomide, LEF); (3) 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂 (mammalian target of rapamycin inhibitor, mTORi): 西罗莫司 (sirolimus, SRL); (4) 糖皮质激素。

### 1. 环孢素

CsA 是第 1 种 CNI 制剂, 1983 年美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准上市, 从此器官移植领域正式进入“CsA 时代”, 1995 年采用微乳化技术进一步改善了药代动力学特性和提高了临床疗效。

### 1.1 作用机制

CsA 主要通过选择性抑制 T 淋巴细胞活化而发挥免疫抑制作用。主要机制如下: (1) 抑制淋巴细胞在抗原或分裂原刺激下的分化、增殖, 阻断淋巴细胞生长周期使其停滞在 G<sub>0</sub> 期或 G<sub>1</sub> 期, 使白



细胞素 (interleukin, IL)-2、干扰素 (interferon, IFN)- $\gamma$  分泌抑制; (2) 选择性作用于 B 淋巴细胞的某些亚群; (3) 不仅阻断巨噬细胞中 IL-2 的释放, 使其与细胞毒 T 淋巴细胞 (cytotoxic T lymphocyte, CTL) 的活力完全抑制, 还通过抑制 T 淋巴细胞和促炎因子进而影响巨噬细胞产生和释放 IL-1。

### 1.2 用法用量

(1) CsA 与其他免疫抑制剂合用时, 口服药起始量通常为 3 ~ 6 mg/(kg·d), 分 2 次服用, 每 12h 口服 1 次, 根据受者免疫状态及血药浓度变化调整剂量, 具体用量与 CsA 剂型及免疫抑制方案有关;

(2) CsA 可出现于母乳中, 故接受本药治疗的母亲不应哺乳, CsA 在动物实验中无致畸作用, 但在孕妇中使用的经验仍有限; (3) 当 CsA 与有肾毒性的药物如氨基苷类、两性霉素 B、环丙沙星、美法仑及甲氧苄啶等合用时, 会增加 CsA 的肾毒性, 应严密监测肾功能。

### 1.3 药物相互作用

已知可以提高 CsA 血药浓度的药物有: 抗真菌类药物 (如酮康唑、氟康唑、伏立康唑和伊曲康唑等)、某些大环内酯类抗生素 (如红霉素、阿奇霉素、交沙霉素和克拉霉素等)、某些钙通道阻滞药 (如地尔硫草、尼卡地平 and 维拉帕米等)、多西环素、口服避孕药、五酯胶囊等。

已知可以降低 CsA 血药浓度的药物有: 抗结核药 (如利福平、异烟肼等)、巴比妥酸盐、卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠、安乃近、奥曲肽、萘夫西林钠、磺胺二甲嘧啶静脉注射剂 (非口服剂) 和甲氧苄啶等药物。

### 1.4 药物不良反应

(1) 约 1/3 的患者可出现与剂量相关的肾功能损伤, 可致血清肌酐增高, 肾小球滤过率下降等, 慢性、进行性肾毒性多发生于 CsA 治疗后 12 个月; (2) 较常见的不良反应包括肝毒性及神经毒性; (3) 高钾血症; (4) 部分服用者有厌食、恶心、呕吐等胃肠道反应及多毛、牙龈增生伴出血、疼痛等; (5) 过敏反应、胰腺炎、白细胞减少、雷诺综合征、糖尿病、血尿等较少见。

## 2. 他克莫司

FK506 为一种大环内酯类抗生素, 是继 CsA 后的又一 CNI 类药物。1994 年被美国 FDA 批准用于肝移植临床, 1997 年被批准用于肾移植, 1999 年在我国上市。2011 年 FK506 缓释剂型在我国上市, 为移植受者带来方便, 提高了服用药物的依从性。

### 2.1 作用机制

FK506 和体内 FK506 结合蛋白 12 (FK506 binding protein 12, FKBP12) 相结合形成复合物, 该复合物专一性地与钙调磷酸酶结合并抑制钙调磷酸酶的活性, 从而抑制 T 细胞中产生钙离子依赖型信号转导通路, 阻止淋巴因子基因的转录, 影响 IL-2 和其他细胞因子如 IL-3、IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$  等的表达和 CD25 的表达, 抑制 CTL 的生成。

### 2.2 用法用量

与 CsA 相比, FK506 具有有效剂量小和对正在发生的排斥反应有效的优点, 已成为器官移植的一线基础药物之一。

FK506 包括静脉和口服两种剂型。FK506 起始用量为 0.05 ~ 0.15 mg/(kg·d); 儿童的起始剂量应是成人推荐量的 1.5 ~ 2.0 倍, 以达预期的血药浓度; 老年人使用 FK506 可以适当减少剂量。

FK506 对胚胎和婴幼儿具有毒性, 并且能够分泌进入乳汁, 在育龄妇女中应用 FK506 应充分权衡利弊, 处于哺乳期的妇女服用 FK506 则不应哺乳。

使用 FK506 时应避免与布洛芬、氨基苷类抗生素及其他肾毒性药物联合使用。

### 2.3 药物相互作用

FK506 通过细胞色素酶系统进行代谢, 因此诱导或抑制细胞色素酶 CYP3A5 的药物, 均可对其代谢产生影响。已知可以提高、降低 FK506 血药浓度的药物与 CsA 相类似。

### 2.4 药物不良反应

(1) 神经毒性和消化道不良反应较明显, 临床表现有头痛、失眠、无力、恶心、呕吐、腹泻等; (2) 肝、肾功能损伤, 高钾血症及低镁血症; (3) 常见的不良反应还有高血压、白细胞增多等; (4)

胰岛细胞毒性，导致胰岛素的合成和分泌减少继发高血糖。FK506 的不良反应与其血药浓度密切相关，大部分不良反应在停药或减量后均能缓解，故使用时应加强 FK506 血药浓度监测。

### 3. 吗替麦考酚酯

MMF 为几种青霉菌的发酵作用产物，霉酚酸 (mycophenolic acid, MPA) 是 MMF 的活性成分。1995 年 MMF 被美国 FDA 批准用于肾移植排斥反应的预防治疗。在与 CsA 和糖皮质激素联合使用时，MMF 比 AZA 更为有效地预防排斥反应的发生。

#### 3.1 作用机制

MPA 抑制 T、B 淋巴细胞，平滑肌细胞和成纤维细胞的增殖。MPA 是次黄嘌呤核苷酸脱氢酶 (inosine monophosphate dehydrogenase, IMPDH) 的非竞争性、可逆性抑制剂，而 IMPDH 是鸟嘌呤核苷酸合成的速酶，抑制 IMPDH 便可导致鸟嘌呤核苷酸的耗竭，进而阻断 DNA 的合成。

MPA 抑制 T、B 淋巴细胞在有丝分裂原和同种异体抗原刺激下所引起的增殖，抑制 B 淋巴细胞生成抗体。MPA 抑制与内皮细胞黏附有关的淋巴细胞和单核细胞表面黏附分子的糖基化，从而阻断淋巴细胞和单核细胞向排斥反应和炎症部位的迁移。

#### 3.2 用法用量

临床肾移植推荐口服 MMF 初始剂量为 0.75 ~ 1.00 g (剂型包括胶囊和片剂，分别为每粒 250 mg 和每片 500mg)，每日 2 次，于移植术前 12 h 或移植术后 24h 内开始口服。维持治疗根据临床表现或 MPA 血药浓度曲线下面积 (area under curve, AUC) 调整剂量。

静脉滴注 MMF 的剂量为每瓶 500mg，建议 0.75 ~ 1.00g，每 12h 1 次，采用 5% 葡萄糖盐水两步稀释法配制，稀释浓度建议为 6mg/mL，静脉缓慢滴注应超过 2h，速度为 84mL/h 左右。静脉滴注 MMF 的疗程一般为 7 ~ 14d，主要适用于胃肠道功能异常，或不能进食的患者，如无禁忌应改为口服。

大剂量 MMF (2g/d) 可用于持续性或难治性急性排斥反应的挽救性治疗，其逆转疗效优于大剂量糖皮质激素，可减少移植肾丢失，改善肾功能，

降低患者病死率或治疗失败率。随着 MMF 剂量的增大，应警惕药物不良反应的发生率相应增加。

#### 3.3 药物相互作用

(1) MMF 与干扰肠肝循环的药物同时联用，后者会降低 MMF 的药效，而与 FK506 合用，会使血药浓度升高。(2) MMF 与阿昔洛韦或更昔洛韦合用时，二者的血药浓度均高于单药服用；当肾功能不良时两药竞争性地通过肾小管排泄，使两种药血药浓度进一步升高，增加发生药物不良反应的危险。(3) MMF 与抑酸剂、氢氧化镁、氯化铝同时服用时会降低 MMF 的吸收。(4) MMF 不会影响 CsA 的药代动力学。

#### 3.4 药物不良反应

MMF 无肝毒性、肾毒性和神经毒性，较适用于肾功能不全的患者。对有严重慢性肾功能损害的患者，除移植麻醉恢复后使用以外，应避免每日剂量超过 2g。常见的不良反应包括：(1) 机会性感染，尿路感染、巨细胞病毒及疱疹病毒感染等，会增加巨细胞病毒性肺炎的发生率；(2) 骨髓抑制，如外周血白细胞减少，服药期间中应当密切复查血常规，尤其是刚开始服药阶段；(3) 消化道症状，恶心、呕吐、腹泻、便秘、胃肠道出血等，胃肠道不良反应多为剂量依赖性，降低剂量多能缓解；(4) 与其他免疫抑制剂联合应用时，可能会增加淋巴瘤和其他恶性肿瘤（特别是皮肤癌）发生的风险。

#### 4. 麦考酚钠肠溶片

EC-MPS 是肠衣片型的 MPA 钠盐，其活性成分同样是 MPA，与 MMF 在分子结构上的差异在于以钠盐替代了酯基团。MMF 需要在胃内酸性条件下分解为 MPA 和羟乙基吗啉，后者对胃肠道具有刺激作用，而 EC-MPS 在酸性环境下会保持相对稳定，其在胃内保持片剂状态，进入非酸性环境的小肠，片剂破裂释放出的 MPA 被吸收，与 MMF 体内代谢的结果是相同的。EC-MPS 肠溶剂型的主要作用是能够改善 MPA 的胃肠道不良反应，多项临床研究结果显示与 MMF 治疗组比较，EC-MPS 治疗组患者由于胃肠不良反应或感染所致的剂量调整和停药的发生率均低于 MMF。

同时 MMF 需要在胃内酸性条件下才能分解成 MPA 和羟乙基吗啉，而器官移植受者术后多需要

服用质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPI），PPI 影响胃内酸性环境，因此 MMF 与 PPI 联用，MPA 暴露量会下降，而 EC-MPS 的药代动力学并不受此影响，故使用 PPI 类药物时，EC-MPS 较 MMF 更有优势。针对服用 MMF 胃肠道不耐受的患者，换用 EC-MPS 胃肠道症状可得到改善，MPA 耐受剂量会增加。

由于 MPA 衍生物与其他免疫抑制剂联用时效果良好，且无肾毒性，MMF 和 EC-MPS 已基本替代 AZA，是目前 AZA 的首选替代药物。

#### 4.1 作用机制

与 MMF 相同。

#### 4.2 用法用量

EC-MPS 为片剂，每片 180 mg，免疫抑制效力相当于 MMF 250 mg，推荐初始剂量 360 ~ 720 mg，每日 2 次。

4.3 药物不良反应与 MMF 相同。

### 5. 硫唑嘌呤

#### 5.1 作用机制

AZA 为嘌呤类抗代谢剂，干扰细胞分裂，抑制核酸生物合成，进而抑制活化的 T、B 淋巴细胞的增殖，以及其他细胞类型如红细胞前体的增殖，并可引起 DNA 损害。

#### 5.2 临床应用

AZA 对初次免疫反应具有很强的抑制作用，但对再次反应几乎无任何作用，故其仅适用于器官移植术后排斥反应的预防性治疗；近 20 年来临床上 AZA 已被 MPA 类衍生物替代。较多见于早期（MPA 类药物在我国未上市时）的肾移植受者小剂量应用。对不耐受 MPA 或多瘤病毒（BK 病毒）感染等的受者仍可考虑选择性应用。

#### 5.3 药物不良反应

（1）骨髓抑制，白细胞、血小板减少和贫血；  
（2）胆汁淤积和肝功能损伤；（3）可发生皮疹，偶见肌萎缩。

### 6. 咪唑立宾

MZR 早期作为抗真菌药物开发，以后发现其具有免疫抑制效应，1984 年 MZR 获日本厚生省批准用于肾移植术后排斥反应的预防治疗，1999 年在我国上市。可替代 AZA 与其他免疫抑制剂构成

不同的组合方案。

#### 6.1 作用机制

MZR 是一种嘌呤类似物，在细胞内通过腺苷激酶磷酸化形成有活性的 5-磷酸 MZR，后者是次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶和鸟苷酸合成酶的竞争性抑制物，故 MZR 能竞争性抑制嘌呤合成系统中的肌苷酸至鸟苷酸途径从而抑制核酸合成。阻止增殖的淋巴细胞由 G<sub>0</sub> 期进展为 S 期，抑制抗体的产生及记忆性 B 淋巴细胞和记忆辅助性 T 淋巴细胞的产生，延长移植物的存活。体外试验证明，MZR 具有以下免疫抑制作用：（1）抑制淋巴系统的细胞增殖；（2）抑制各种致有丝分裂因子引起的母细胞化反应；（3）抑制初次应答及二次应答的抗体产生。

#### 6.2 临床应用

MZR 为片剂，初始剂量为 2 ~ 3 mg/(kg·d)，每日早晨顿服或分两次服用，以后逐渐减量至维持剂量 1 ~ 3 mg/(kg·d)。MZR 的使用方案包括与其他免疫抑制剂联合使用，作为器官移植后初始免疫抑制剂，也可在发生 AZA 或 MPA 类药物引起的白细胞减少、肝功能异常或腹泻等严重消化道不良反应时，作为替代药物治疗。MZR 不要求进行血药物浓度监测，主要根据受者对其的耐受性来调整剂量。既往对本剂有严重过敏史患者、白细胞计数  $< 3 \times 10^9/L$  的患者、孕妇或可能妊娠的妇女禁用。

#### 6.3 药物不良反应

（1）高尿酸血症为常见不良反应；（2）与 AZA 或 MPA 类抗增殖类相比，骨髓抑制作用较轻，也可出现血小板减少、红细胞减少等，必要时可减量、停药，加服升白细胞药物等对症治疗；（3）偶可出现食欲不振、恶心、呕吐、腹痛、腹泻。

### 7. 来氟米特

LEF 为人工合成的异噻啉衍生物类抗炎及免疫抑制剂。

#### 7.1 作用机制

LEF 具有抗增殖活性，能高效、特异、非竞争性抑制线粒体内二氢乳酸脱氢酶的活性，通过抑制嘧啶的全程生物合成，影响活化的淋巴细胞嘧啶合成，使 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖停止在 G<sub>1</sub> 期，从而抑制淋巴细胞介导的细胞性和体液性免疫

应答。

### 7.2 临床应用

LEF 与目前使用的免疫抑制剂在化学结构上无任何相似性,近年来,有学者尝试将其用于肾移植临床,预防排斥反应的发生。在国内外研究中证实,LEF 确实可延长移植物生存,可替代 MMF 或 AZA,但是在实际临床应用中,LEF 通常不作为临床各移植中心的首选免疫抑制联合方案,主要是由于其不良反应较多,长期应用患者耐受性差。但是,LEF 对巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)、BK 病毒复制亦具有一定的抑制作用。故临床上移植科医师可在确认 BK 病毒感染或 BK 病毒性肾病时更换 LEF 维持治疗,可获良好的效果。用法用量:LEF 为片剂,每片 10 mg。半衰期较长,24 h 给药 1 次。使用方法为前 3 ~ 5 d,每日 50 mg 的负荷剂量,之后每日 20 mg 维持。禁忌证:孕妇和哺乳妇女禁用。

### 7.3 药物不良反应

较常见的有腹泻、瘙痒、可逆性丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)升高、脱发、皮疹、白细胞下降等。

## 8. 西罗莫司

SRL 又称雷帕霉素,为大环内酯类抗生素。1999 年由美国 FDA 批准上市用于肾移植受者预防器官排斥反应,2000 年 SRL 口服液在中国上市,2008 年 SRL 片剂在我国上市,与口服液相比,片剂的保存和服用更为方便。

### 8.1 作用机制

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种多功能激酶,在淋巴细胞的共刺激活化和细胞周期中均存在,主要作用机制:与 FKBP12 相结合形成复合物(SRL-FKBP12-mTOR)能抑制钙依赖性和非钙依赖性的 IL-2R 后转导信号,以及由非淋巴性细胞因子如纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、干细胞因子(stemcell factor, SCF)、血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)等因子所传递的增殖信号,从而阻断 T 淋巴细胞及其它细胞周期中由 G1 期至 S 期的进程,在转录水平上

抑制蛋白质的合成。

SRL 抑制丝裂原诱导的 T 淋巴细胞增殖但不影响细胞因子和细胞因子受体的表达, SRL 也抑制外源性细胞因子(IL-2、IL-4 和 IL-15)激发 T 淋巴细胞的活化和增殖,以及抑制 B 淋巴细胞产生抗体。

SRL 与 CNI 免疫抑制的重要区别在于, SRL 只影响 IL-2R 的信号传递,并不像 CNI 那样干扰 IL-2 的转录与合成。因此 SRL 虽可抑制由 IL-2 介导的 T 淋巴细胞增殖,但并不抑制由 IL-2 所介导的 T 淋巴细胞凋亡过程,而后者对于免疫耐受或免疫低反应性的诱导和维持起着重要的作用。

### 8.2 临床应用

目前,国内外 SRL 在器官移植术后的应用包括以下两种方式:在器官移植的受者中立即使用,即为初始治疗;在稳定期的受者中替换其他免疫抑制剂,包括在器官移植术后发生肿瘤的受者,又称为转换治疗。

器官移植术后初始治疗包括以下 3 种方案:

(1) SRL+CNI+ 糖皮质激素,加用或者不加用诱导治疗;(2) CNI(慢撤离或低剂量长期合用)+SRL+ 糖皮质激素治疗;(3)不含 CNI 的两联方案(SRL+ 糖皮质激素)或者三联方案(SRL+MPA+糖皮质激素),多数加用诱导治疗,本方案多用于老年受者或者边缘性供者的器官移植,以减少 CNI 的肾毒性。不含 CNI 方案不推荐作为初始治疗方案。

器官移植术后转换治疗包括以下 3 种方案:(1)减量使用 CNI,在原有 CNI+MPA+ 糖皮质激素三联方案中减少 CNI 的用量,加用 SRL,构成低剂量的四联方案,此方案需要适当减少抗增殖药物的剂量,以免增加感染的风险;(2)替代 MPA,将原有 CNI+MPA+ 糖皮质激素三联方案中的 MPA 撤除,换为 SRL;(3)替代 CNI,在原有 CNI+SRL+糖皮质激素三联方案中撤除 CNI 后, SRL 单独与糖皮质激素两联应用或者加用 MPA 构成三联方案。

### 8.3 药物不良反应

(1)最常见的不良反应为高脂血症,机制尚不清,现已证明 SRL 血药谷浓度与血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯水平显著相关;(2) SRL 与蛋白尿的发生密切相关,合并糖尿病

的受者较易在转换后出现蛋白尿；（3）可能会引发与 SRL 相关性间质性肺炎；（4）可导致骨髓抑制及切口愈合不良。

#### 9. 糖皮质激素类药物

糖皮质激素是器官移植中最常用的免疫抑制剂，在器官移植的免疫抑制治疗中占有重要的地位。

##### 9.1 作用机制

糖皮质激素免疫抑制作用的具体机制主要包括：（1）诱导 IL-10 等抗炎因子的合成；（2）抑制树突状细胞成熟及抗原提呈功能；（3）抑制促炎因子的合成；（4）抑制单核细胞、中性粒细胞和巨噬细胞向炎症部位募集；（5）诱导炎症细胞凋亡。

##### 9.2 临床应用

各大移植中心糖皮质激素使用经验不一样。常规诱导方案采用移植术中经静脉使用甲泼尼龙 500 ~ 1 000 mg (10 ~ 15mg/kg)，术后前 3 日每日静脉滴注 250 ~ 500 mg，在使用多克隆抗体进行免疫诱导时，一般应减少甲泼尼龙的剂量。术后第 4 日起改为泼尼松顿服，起始为 10 ~ 30 mg/d，术后第 30 日逐渐递减为 10 ~ 15 mg/d，进入维持治疗阶段后多数移植中心采用小剂量维持，通常 2 ~ 3 个月时为 10 mg/d，6 个月时为 5 ~ 10 mg/d，半年后为 5.0 ~ 7.5 mg/d。

##### 9.3 药物不良反应

（1）增加感染和恶性肿瘤的发生，增加病毒性肝炎和肝癌的复发率；（2）易引起移植后糖尿病及代谢性骨病；（3）可致伤口愈合延迟；（4）长期使用可致白内障、高血压、肥胖、骨质疏松、消化道溃疡、儿童生长抑制、肾上腺皮质功能减退等。

### 三、器官移植常用免疫抑制方案技术规范

器官移植受者免疫抑制方案应用的基本原则包括：（1）在有效预防排斥反应的前提下，尽量减少不良反应；（2）采用免疫抑制剂联合用药方案，利用免疫抑制剂协同作用，增加药物的免疫抑制效果，同时减少各种药物的剂量，降低其不良反应；（3）遵循个体化的用药原则，制定个体化的

用药方案，即根据不同的个体，或同一个体不同时段以及个体对药物的顺应性和不良反应调整用药种类和剂量；（4）由于存在个体的药代动力学差异，某些药物如 CNI 类需要通过监测血药浓度来调整用量；（5）关注药物间相互作用以平衡其免疫强度，从而降低受者因免疫功能降低所致的继发感染和肿瘤的发生率。

为移植受者制定合理的免疫抑制方案应结合供受者组织配型免疫学特点、供受者器官匹配程度、供受者年龄、供器官缺血-再灌注损伤程度、受者依从性以及个体对药物的敏感性和不良反应等因素进行综合评估。

免疫抑制方案在各种器官移植及联合移植（胰肾、肝肾等联合移植）虽有不同，但基本原则却大同小异，包括免疫诱导方案、维持方案和排斥反应治疗时方案，现以肾移植为例介绍如下。

#### 1. 肾移植的免疫诱导方案

免疫诱导治疗是指移植围手术期短期使用的单克隆或多克隆抗体类免疫抑制治疗。诱导治疗有以下 3 个目的：（1）降低移植排斥反应的发生率及严重程度，以直接改善移植的效果；（2）免疫维持治疗方案中的 CNI 类药物或糖皮质激素安全减量甚至停用，以降低其长期服用所带来的不良反应；（3）可能诱导受者产生针对移植植物特异性的临床免疫耐受状态，以大幅减少维持治疗的总体免疫抑制剂所需剂量。

##### 1.1 免疫诱导治疗方案的原则

对于诱导治疗方案的选择，需要根据供受者的诸多危险因素进行综合考虑。通常对于发生 DGF 及排斥反应高风险者多选择 T 淋巴细胞清除性抗体进行诱导治疗。主要包括：（1）免疫因素，预存供体特异性抗体（donor specific antibody, DSA）、群体反应性抗体（panel reactive antibody, PRA）水平显著升高，以及再次移植等情况；（2）供者因素，扩大标准或边缘性供肾、心脏死亡器官捐献（donation after cardiac death, DCD）、供肾脏冷保存时间过长超过 12h；（3）受者因素，心血管疾病史、体质量指数（body mass index, BMI）> 35kg/m<sup>2</sup>、丙型肝炎病毒（hepatitis C virus, HCV）阳性、年龄 > 60 岁、不同种族。

### 1.2 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白

rATG 是家兔接受儿童胸腺组织免疫刺激而产生的多克隆抗体，其中包含针对 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞以及其他胸腺组织抗原的多种特异性抗体。在人体内使用后，rATG 能很快诱导 CD2+、CD3+、CD4+、CD8+、CD16+、CD25+ 及 CD45+ 淋巴细胞的显著清除，甚至能杀伤部分浆细胞，因而 rATG 被认为是作用较强的免疫诱导药物。

目前对于 rATG 诱导治疗的最佳使用剂量及方法尚缺乏全球共识，不同国家及移植中心对 rATG 的使用方法也存在较大的差异。我国使用较多的方案包括：（1）rATG 50 mg/d，使用 3d（第 0 ~ 2 日，以移植当日为第 0 日）；（2）rATG 首剂 50 mg（第 0 日），之后 25 mg × 4d（第 1 ~ 4 日）；（3）rATG 25 mg/d，使用 3d（第 0 ~ 2 日）。前两种方案 rATG 使用总量为 150 mg，一般用于免疫高危受者的诱导治疗。第 3 种方案仅用 rATG 总量为 75mg，属于小剂量诱导治疗方案，可作为免疫低危初次移植的诱导治疗选择。

### 1.3 兔抗人 T 淋巴细胞免疫球蛋白

ATG-F 是采用人 T 淋巴母细胞样细胞系免疫刺激兔而产生的多克隆抗体，其所针对的特异性抗原谱较 rATG 窄，主要针对 T 淋巴细胞，具有良好的清除作用。

目前 ATG-F 也广泛用于肾移植的诱导治疗，其使用方案与 rATG 类似，每支 100 mg 的 ATG-F 用于替换每支 25 mg 的 rATG。

### 1.4 猪抗人 T 细胞免疫球蛋白

猪抗人 T 细胞免疫球蛋白是用猪抗人 T 淋巴细胞免疫猪后，取其血浆经去除杂抗体、纯化、浓缩后得到，主要用于临床器官移植排斥反应预防和治疗，由我国武汉生物制品研究所生产，中国国家食品药品监督管理总局批准临床应用。与上述 rATG 和 ATG-F 的作用机制类似，对 T 淋巴细胞具有短期清除作用。

药物不良反应：发热、寒战、荨麻疹、血清病、严重者出现过敏性休克。

禁忌证：异种蛋白过敏，严重的病毒、寄生虫、全身性霉菌感染，血小板严重缺乏者。

## 2. 肾移植的免疫维持方案

随着免疫学的发展，新型免疫抑制剂的应用，可供选择的维持免疫治疗方案日益增多。虽然目前临床肾移植已有国际公认的首选免疫抑制维持方案，但由于不同免疫抑制剂在作用机制、免疫抑制强度以及不良反应等方面存在差异，维持治疗方案的选择还是应该遵循科学、个体、合理化的用药原则。目前临床上常用的口服免疫抑制剂主要分为 3 大类：CNI、抗细胞增殖类抑制剂及糖皮质激素。一般情况下，分别选择上述 3 大类中的一种药物进行组合，形成预防排斥反应的维持治疗“三联免疫抑制方案”。临床肾移植常用的维持方案为以下 4 种。

### 2.1 足量 CNI 三联免疫抑制方案

CNI 类药物是最重要的基础免疫抑制剂，其问世对器官移植具有划时代的重要意义，极大地提高了移植物的短期存活率。CsA 和 FK506 两种药物相比，FK506 的免疫抑制作用更强且不良反应相对更低，因而成为现阶段肾移植术后首选的核心基础免疫抑制剂。美国 FDA 及改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO）指南均建议 FK506+MPA+ 糖皮质激素为肾移植术后标准免疫抑制方案。

在以 CNI 为基础的三联免疫维持方案应用过程中需要注意以下事项：（1）CNI 类免疫抑制剂早期血药浓度不达标是 T 细胞介导排斥反应（T cell mediated rejection, TCMR）发生的危险因素。因此，初始用药应保证绝大多数受者第 1 次血药谷浓度达到所需要的安全范围。对于 FK506 而言，移植前检测受者的 CYP3A5 基因型有助于更合理的初始用药剂量选择。（2）早期足量抗增殖药物 MPA 的使用也有利于预防急性 TCMR 的发生，其使用剂量也需要因人而异，具体用量要根据受者的性别、体质量、外周血白细胞计数及对药物的耐受性而定；因人种差异，中国人对抗增殖类药物的总体耐受性比欧美白种人低，需要适当降低初始剂量（如 MMF 为 1 ~ 2 g/d）；在长期维持用药阶段，抗增殖类药物的剂量往往选择受者能长期耐受而不至于引起骨髓抑制不良反应的适宜剂量。（3）早期使用糖皮质激素对预防急性 TCMR 是必要的，各移植中心均有其糖皮质激素使用常规，通常遵循

递减的原则，一般减至 5.0 ~ 7.5 mg/d 维持。

## 2.2 无 CNI 免疫抑制维持方案

虽然 CNI 为基础的免疫维持方案在预防排斥反应方面效果良好，但长期使用（特别是血药浓度长期偏高）会带来明显的不良反应，尤其是慢性肾毒性，表现为慢性移植肾功能减退。因此无 CNI 免疫抑制维持方案得以临床应用，其中最主要的是 mTORi+MPA+ 糖皮质激素方案，特殊情况下也有单用 mTORi 或 MPA 与糖皮质激素组合。

CNI 转换为 SRL 治疗所需的 SRL 的目标浓度：

(1) 早期转换为 SRL+MPA+ 糖皮质激素（CNI 慢撤除或直接撤除），SRL 血药谷浓度控制在 4 ~ 10 ng/mL；(2) 晚期转换为 SRL+MPA+ 糖皮质激素（CNI 慢撤除或直接撤除）方案，将 SRL 血药谷浓度控制在 4 ~ 8 ng/mL。

CNI 转换为 SRL 治疗的用法用量：(1) SRL 由于其半衰期长，通常采用每日顿服的给药方案，可固定饭前或饭后服药。(2) SRL 说明书中给药方法为负荷剂量 6 mg，维持剂量 2 mg，每日 1 次，因给予负荷剂量有利于快速达到稳定血药浓度（3 ~ 4 d），否则需要 7 ~ 14 d。临床应用时需注意给予负荷剂量可能造成血药浓度过高，引起与血药浓度相关不良反应，可根据受者的免疫情况、是否合并应用 CNI 类药物等，考虑是否给予负荷剂量及具体应用剂量。

虽然无 CNI 免疫维持治疗方案可以改善因 CNI 长期服用导致的移植肾功能损伤，但以下问题应引起关注：(1) 安全性问题，免疫抑制不足可能导致急性排斥反应的发生率增加。(2) 耐受性问题，mTORi 与 MPA 类药物均有骨髓抑制不良反应，联合应用时易导致较多患者不能长期耐受；单用 mTORi 或 MPA 对药物的剂量或血药浓度要求较高，也存在患者长期服用的耐受性问题。

因此，目前无 CNI 免疫抑制方案使用并不普遍，尤其是不建议肾移植术后初始使用。在长期服用 CNI 为基础免疫抑制方案未发生过排斥反应的低危患者中，如出现血清肌酐慢性升高，且有明确证据证实其与 CNI 肾毒性相关者，可以考虑转换为无 CNI 免疫抑制维持治疗方案。

## 2.3 减量 CNI 免疫抑制维持方案

由于 CNI 类药物的肾毒性具有剂量依赖性，降低 CNI 用量而不完全撤除可能成为一种较好的选择，既减轻了慢性肾毒性，又不至于让免疫抑制强度下降过多。目前减量 CNI 免疫抑制方案包括两类：小剂量 CNI+mTORi+ 糖皮质激素；小剂量 CNI+MPA+ 糖皮质激素。

2.3.1 小剂量 CNI+mTORi+ 糖皮质激素 SRL 几乎没有肾毒性，且具有独特的诱导耐受的免疫学优势，其联合 CNI 的理由包括：(1) 从药理机制上，CNI 在 T 细胞周期的较早阶段（G 期到 G1 期）发挥阻断作用，而 mTORi 在 T 细胞增殖周期中 G1 期向 S 期发挥阻断作用。由于两者作用在 T 细胞激活的不同阶段，因而可能具有良好的协同免疫抑制作用；(2) CNI 的毒性作用呈剂量相关性，减量 CNI 能显著减少其慢性肾毒性；(3) 与 CNI 联用时，mTORi 的谷值不必过高，控制在 5 ~ 7 ng/mL 即可，有利于减轻 mTORi 的不良反应。

2.3.2 小剂量 CNI+MPA+ 糖皮质激素 小剂量 CNI+MPA+ 糖皮质激素是另一类减剂量 CNI 免疫抑制方案。由于 MPA 的总体免疫抑制强度可能弱于 mTORi，即使患者能够较好地耐受足量 MPA，CNI 的剂量也不宜减过多（一般减 30% 以内）。由于考虑排斥反应的风险，建议这种方案仅用于长期稳定的免疫低危患者。

## 2.4 CNI 类药物相互间转换方案

CNI 类药物主要包括 CsA 和 FK506，肾移植受者对两种药物的耐受情况往往不同。目前国内外均提倡优先选择 FK506，但 BMI 高、糖尿病或胰岛功能异常、乙型肝炎病毒（hepatitis B virus, HBV）和 HCV 携带的受者可选择 CsA。

CNI 类药物之间的转换一般出现在对已用药物不耐受或者出现明显不良反应时。原因包括：(1) CsA 转换为 FK506，可能因免疫不足而导致血清肌酐升高、高胆红素血症、CsA 所致多毛、齿龈增生等不良反应；(2) FK506 转换为 CsA，可能因使用 FK506 后出现药物性肾损伤、FK506 血药浓度过低或服药量过大、药物性糖尿病等不良反应时。

转换的方法：CsA 转换为 FK506 时，转换的剂量按 30 ~ 50 mg : 1 mg，建议采用 50 mg : 1 mg。反之，FK506 转换为 CsA 也相同。

转换注意事项：两种药物转换时需要停药 1 顿（12 h）CNI 类药物；然后服用转换后的 CNI 并于转换后 3 ~ 7 d 复查转换药物的血药浓度，以其尽快达到 CNI 目标浓度。

### 3. 肾移植急性排斥反应冲击治疗方案

肾移植术后早期发生急性排斥反应，糖皮质激素冲击疗法作为一线治疗方案。大部分细胞介导的急性排斥反应对激素冲击疗法有效。静脉滴注 3 ~ 5 d 后，改为口服糖皮质激素维持。

重度细胞介导的急性排斥反应（Banff 分级  $\geq$  II A 级）常需要 ATG 治疗，ATG 治疗同时给予抗生素，以预防感染。

急性抗体介导的排斥反应对单纯激素冲击疗法或单纯 ATG 治疗疗效不佳。此时应尽早采用以下方案：（1）清除受者体内已有的抗体，包括血浆置换和免疫吸附等；（2）阻断或延迟抗体介导的初级和次级组织损伤作用，包括大剂量静脉注射用免疫球蛋白（intravenous immunoglobulin, IVIG）等；（3）抑制或清除体内抗体的继续产生，如应用抗 B 细胞药物利妥昔单抗（rituximab）和抗浆细胞活性的蛋白酶抑制剂硼替佐米（bortezomib）等。

## 四、器官移植免疫抑制剂血药浓度监测技术规范

免疫抑制剂血药浓度监测意义重大，其检测的数据受多种因素影响：（1）受者因素，术后时间、状态、术后用药尤其是增加或降低其他免疫抑制剂；（2）检测设备的性能和检测方法；（3）各移植中心检验质控体系。故在分析受者的免疫抑制剂血药浓度时应综合考虑。

### 1. 环孢素血药浓度监测

#### 1.1 临床意义

CsA 在治疗剂量下，其生物利用度和药代动力学的个体差异及机体对 CsA 的敏感性和差异性很大，治疗过程中进行血药浓度监测可以降低排斥反应和药物不良反应的发生率，提高移植器官的存活率。相关研究表明，移植受者 CsA 的浓度 - 时间 AUC 是移植物存活和急性排斥反应发生的敏感预测因素，而个体内 CsA 的 AUC 变异性则是慢性排斥反应的危险因素之一。

#### 1.2 检测方法

准确的 AUC 测定方法，操作复杂、费用昂贵、不便临床应用。研究发现，CsA 服药后 2 h 的血药峰浓度（ $C_2$ ）与 AUC 相关性最大，此时 CsA 达到最高浓度，因此，临床上主要依靠患者 CsA 服药后 12 h 的血药谷浓度（ $C_0$ ）和  $C_2$  来指导临床用药。

CsA 血药浓度检测法有酶放大免疫测定技术（enzyme-multiplied immunoassay technique, EMIT）、酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immune absorbent assay, ELISA）、放射免疫法（radioimmunoassay, RIA）、荧光偏振免疫测定（fluorescence polarization immunoassay, FPIA）、高效毛细管电泳（high performance capillary electrophoresis, HPCE）、高效液相色谱技术（high performance liquid chromatography, HPLC）、液相色谱 - 串联质谱（liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS）等。EMIT 法和 FPIA 法是目前临床上采用的主要方法，具有灵敏、快速、自动化程度高的优点，检测过程在 1 h 以内，当测试完毕后，检测仪器可自动根据标准曲线计算待测样本的 CsA 血药浓度。HPLC 法和 LC-MS/MS 法检测结果准确，可区分 CsA 母药和代谢产物，但耗时较长，操作过程复杂，技术要求高，不能进行批量样品操作，在临床应用上受到限制。RIA 采用放射性核素  $^3\text{H}$  或  $^{125}\text{I}$  标记 CsA 作为示踪剂，也具有灵敏度高、精确度高的特点，在具有放射性核素检测资质的中心，也是可选用的检测方法。

#### 1.3 监测频率

移植术后短期内隔日检测，直至达到目标浓度；在更改药物或受者状况出现变化可能影响血药浓度时，随时测定；出现肾功能下降提示有肾毒性或排斥反应时，随时测定。

#### 1.4 目标血药浓度

移植术后要监测 CsA  $C_0$ 、 $C_2$  或浓度 - 时间 AUC。

### 2. 他克莫司血药浓度监测

#### 2.1 临床意义

FK506 是属于狭窄治疗指数药物，即药物的疗效、毒性与血药浓度密切相关。

#### 2.2 检测方法



FK506 在血液中绝大部分分布于红细胞, 血浆药物浓度与全血药物浓度不一致, 目前使用全血样本检测受者体内的血药浓度。血药浓度检测血样采集时间为移植受者次日晨服药前(谷值), 抽取全血 1 mL 置于乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetra acetic acid, EDTA)抗凝试管中, 采用校准品制作标准曲线, 以此为基础计算结果。

目前临床常用的血药浓度监测方法为免疫分析法, 因试剂商品化、自动化程度高、准确性和重复性较好、检测速度快、操作方便等特性, 在临床常规检测中得以广泛应用。比较常用的几种免疫分析方法: 化学发光微粒子免疫法(chemiluminescence microparticle immunoassay, CMIA)和 EMIT 法有自动化程度高、操作简单、测试速度快(1 h)、所需样品量较少的特点, 临床应用较成熟, 均是国内广泛使用的检测方法。受者的个别情况会干扰 FK506 浓度测定结果, 应注意分析: 以 CMIA 法为例, 当总胆红素(total bilirubin, TB) > 684  $\mu\text{mol/L}$ 、甘油三酯 > 20.8 mmol/L 或尿酸 > 2380  $\mu\text{mol/L}$  时, 实际结果 < 测定值 12%; 如有胆汁淤积时, 实际结果 < 测定值; 经小鼠单抗治疗的受者, 血中可能产生了抗鼠抗体, 会影响测定结果。

### 2.3 目标血药浓度

对于有新生抗供体特异性抗体(de novo donor specific antibody, dnDSA)阳性且肾功能稳定的肾移植受者, 建议维持 FK506 血药浓度 > 6 ng/mL。

### 3. 霉酚酸类衍生物血药浓度监测

#### 3.1 临床意义

MPA 类药物包括 MMF 和 EC-MPS。两者进入体内后, 虽吸收时间及效率不同, 在体内的有效成分均是 MPA。MPA 在人体内药代动力学个体差异大, 对服用 MPA 的移植受者进行血药浓度监测, 可防止或减少药物的毒性及不良反应, 延长移植存活期。98% 的 MPA 与血浆蛋白结合, 送检样本最好是 EDTA 抗凝管全血。MMF 的监测时间为次日清晨服药前 30 min ( $C_0$  谷值)、服药后 0.5 h ( $C_{0.5}$ ) 及服药后 2 h ( $C_2$ ); EC-MPS 的监测时间根据联合服用 CNI 的不同而异。

#### 3.2 检测方法

主要包括 EMIT 法和 LC-MS/MS 法。后者操作

复杂、耗时较长, 因此临床应用较少; EMIT 法是最常用的方法, 可采用商业化仪器及试剂检测, 批量操作, 快速准确。

### 3.3 影响 MPA 清除的因素

影响因素包括肝、胃肠道和肾组织中葡萄糖醛酸转移酶, MPA 的肠肝循环, MPA 的游离部分比例, 急、慢性肾功能损伤, 其他免疫抑制剂的影响, 移植后的时间及种族因素等。

### 4. 西罗莫司血药浓度监测

#### 4.1 临床意义

SRL 有效血药浓度范围窄, 血药浓度易受药物影响, 因此, 临床要求对其血药浓度进行监测, 制订个体化治疗方案。

#### 4.2 检测方法

SRL 的血浆蛋白结合率 > 92%, 最好采集全血置于抗凝管内进行检测, 采样时间为次日清晨服药前(谷值)。

检测 SRL 血药浓度的方法有 CMIA 法、微粒子免疫测定(microparticle enzyme immunoassay, MEIA)法、HPLC 法和 LC-MS/MS 法等。CMIA 法和 MEIA 法是临床广泛采取的免疫学检测方法, 检测速度快、方便快捷。HPLC 法和 LC-MS/MS 法检测结果准确, 但需要时间长, 操作程序复杂, 不利于临床开展。

#### 4.3 目标血药浓度

SRL 联合 CNI 类及糖皮质激素作为初始治疗的血药谷浓度 8 ~ 12 ng/mL; 早期转化 SRL+MPA+糖皮质激素方案是可行的, 建议 SRL 血药谷浓度 4 ~ 10 ng/mL; 晚期转换 SRL+MPA+糖皮质激素方案, SRL 血药谷浓度控制在 4 ~ 8 ng/mL。

## 五、器官移植药物性肝肾损伤治疗技术规范

器官移植受者(尤其是肾移植受者)常联合应用多种药物, 加之受者自身的遗传因素、非遗传因素以及环境因素等作用, 可导致药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)和药物性肾损伤(drug-induced kidney injury, DKI)。其中, CNI 类药物是最主要和最常见的具有肾毒性和肝毒性的免疫抑制剂, 除了可直接造成毒性损伤效应之外, 还可在一定程度上加重移植器官的其他损伤, 如缺血-再灌注损伤等。

此外, 抗生素类药物、降糖调脂药物、部分中草药、抗肿瘤的化疗药物、抗结核药物、解热镇痛药物等均可导致 DILI; 抗生素类药物、非甾体抗炎药、造影剂、铂类抗肿瘤药物、渗透剂、利尿药、部分中草药等均可导致 DKI。

### 1. 药物性肝损伤

DILI 是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等诱发的肝损伤。DILI 是最常见的和最严重的药物不良反应之一, 重者可致急性肝衰竭 (acute liver failure, ALF) 甚至死亡。

#### 1.1 发生机制

药物及其中间代谢产物对肝脏的直接毒性作用。机体对药物的特异质反应, 包括过敏性 (免疫特异质) 和代谢性 (代谢特异质)。

#### 1.2 诊断标准

当 ALT、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 及 TB 等指标升高合并或不合并腹腔积液、静脉曲张等门静脉高压表现时, 可考虑 DILI。鉴于部分患者表现为药物性自限性轻度肝损伤, 此后可自行完全恢复, 为避免不必要的停药, 国际严重不良反应协会 (International Serious Adverse Event Consodium, SAEC) 于 2011 年将 DILI 的血清生化学诊断指标建议调整为出现以下任一情况: (1) ALT 升高达正常上限 5 倍以上 ( $\geq 5$  ULN); (2) ALP  $\geq 2$  ULN, 特别伴有 5'-核苷酸酶或  $\gamma$ -谷氨酰转移酶 ( $\gamma$ -glutamyltransferase,  $\gamma$ -GT) 升高且排除骨病引起的 ALP 升高; (3) ALT  $\geq 3$  ULN 且 TB  $\geq 2$  ULN。

#### 1.3 临床分类

按照病程特征分类: 急性药物性肝病 (肝脏炎症在 6 个月内消退); 慢性药物性肝病 (>6 个月或再次肝损伤)。

按照临床表现特征分类: 肝细胞损伤型 (ALT  $\geq 3$  ULN, 且 R  $\geq 5$ ); 胆汁淤积型 (ALP  $\geq 2$  ULN, 且 R  $\leq 2$ ); 混合型 (ALT  $\geq 3$  ULN, ALP  $\geq 2$  ULN, 且  $2 < R < 5$ )。若 ALT 和 ALP 达不到上述标准, 则称为“肝脏生化学检查异常”。 $R = (\text{ALT 实测值} / \text{ALTULN}) / (\text{ALP 实测值} / \text{ALPULN})$ 。在病程中的不同时机计算 R 值, 有助于

更准确地判断 DILI 的临床类型及其演变。

### 1.4 治疗原则

(1) 及时停用可疑损伤药物, 尽量避免再次使用可疑或同类药物; (2) 应充分权衡停药引起原发病进展和继续用药导致肝损伤加重的风险; (3) 根据 DILI 的临床表型选用适当的药物治疗; (4) ALF 和亚急性肝衰竭 (subacute liver failure, SALF) 等重症患者必要时可考虑紧急肝移植。

### 1.5 药物治疗

(1) 较轻者以选抗炎类 (如复方甘草酸单铵) 和利胆药物为主, 可加用解毒类药物如还原型谷胱甘肽减轻药物毒性, 促进药物排出; 单一药物无法控制时, 应选用不同机制的护肝药物进行联合治疗。(2) 重症者须应用 N-乙酰半胱氨酸 (N-acetylcysteine, NAC), NAC 可清除多种自由基, 临床应用越早越好。(3) 糖皮质激素对 DILI 的疗效尚缺乏随机对照研究, 应严格掌握治疗适应证, 宜用于超敏或自身免疫征象明显、且停用肝损伤药物后生化指标改善不明显甚或继续恶化的患者, 并应充分权衡治疗受益和可能的不良反应。(4) 如肝损伤仍无法缓解, 可以调整免疫抑制方案。(5) 存在胆汁淤积的 DILI, 可选用熊脱氧胆酸, 抗炎类护肝药物因具有类似糖皮质激素的非特异性抗炎作用, 也可用于药物引起的胆汁淤积, 尤其是对于伴有明显炎症的患者有较好的疗效。对于急性淤积性肝病, 糖皮质激素对部分患者有较好疗效。开始可用泼尼松每日 30 ~ 40 mg, 黄疸明显消退后可逐渐减量。使用 1 周后如胆汁淤积无下降趋势或上升时应立即停药。

### 2. 药物性肾损伤

DKI 是指由于药物治疗导致新出现的肾损伤或现有肾损伤加重。

#### 2.1 发生机制

(1) 剂量依赖直接肾药物毒性; (2) 免疫反应相关非剂量依赖肾药物毒性; (3) 药物引起肾血流量减少和电解质紊乱等导致间接肾毒性; (4) 低溶解度药物结晶小管内沉淀导致尿路梗阻; (5) 肾功能减退、低蛋白血症等诱发因素加重药物性肾损伤。

#### 2.2 诊断标准

(1) 可疑药物给药后新出现的肾损伤；(2) 排除所有其他原因，停用可疑药物后肾损伤改善或终止进展。

### 2.3 治疗原则

根据 DK1 发病机制及时治疗对肾功能恢复非常重要。基础治疗是停用可疑药物。如果停用可疑药物后仍存在肾功能障碍，可以考虑使用类固醇类药物。

### 2.4 免疫抑制剂相关性肾损伤的防治措施

2.4.1 定期血药浓度监测 2016 年日本药物相关性肾损伤临床实践指南提出，应定期对 CNI 类药物进行血药浓度监测，预防药物急性毒性所致近端肾小管损伤，同时预防慢性毒性所致微血管病变和间质病变。必要时经肾活检组织学评估长期使用

CNI 所致的潜在肾毒性。

2.4.2 保护肾功能原则 改善微循环、扩张肾血管、保证肾脏灌注、适当利尿。

2.4.3 调整免疫抑制方案 (1) 将 CsA 改为 FK506 治疗：两药虽同属 CNI，但有研究认为，CsA 可诱导转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) -  $\beta$  1 过度表达，从而引起慢性移植肾肾病，而 FK506 则没有这种作用。因此，将 CsA 替换为 FK506 进行免疫抑制治疗，可减轻或延缓肾功能损伤。(2) 加用 mTORi 进行治疗：mTORi 是丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶，是参与细胞内多个信号通路的重要物质，影响细胞生长、增殖、代谢、自噬和血管生成等诸多重要过程。多项研究均证明由 CNI 转换为 mTORi 可以改善移植肾功能。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：器官移植. 2019, 10 (03):214-226)

## 实体器官移植他克莫司个体化治疗专家共识

### 1. 前言

1.1 药品概述：他克莫司 (英文: Tacrolimus)，别名：他克罗姆、FK-506、FR-900506、TAC。分子式 C<sub>44</sub>H<sub>69</sub>N<sub>12</sub>，分子量 804.018，属大环内酯类强效免疫抑制剂，目前国内外有 8 种剂型多种规格，其中注射剂和口服制剂主要用于器官移植的免疫抑制治疗。我国主要批准了肝、肾移植的抗排斥治疗，在上述适应证基础上，欧洲、美国批准用于心脏移植，日本批准用于心脏、肺、胰、小肠、骨髓、角膜移植的抗排斥治疗。

他克莫司在器官移植领域使用广泛，其治疗指数窄、个体差异大、药物暴露影响因素多、

药物相互作用广泛，作为窄治疗指数药物 (narrow therapeutic index drugs, NTIDs) 在治疗中的微小变化可产生较大的治疗风险，因此推荐开展治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)，以调整、优化其治疗方案。

1.2 规范性文件发布概况：国内外已有大量有

关器官移植领域的规范性文件，本文梳理 1999 ~ 2020 年间发布的指南 / 共识计 54 篇，其中循证指南 / 共识 19 篇、未描述证据水平和推荐等级标准的非循证指南 / 共识 35 篇；偏重领域细分，器官移植诊疗 20 篇、移植并发症管理 12 篇、药物治疗 22 篇 (他克莫司 10 篇)，54 篇中有 29 篇为中国机构制定。归纳文件中有关他克莫司内容，主要有：推荐使用他克莫司作为一线钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI)；推荐在治疗期间监测他克莫司血药浓度；细胞色素 P450 3A5 基因型检测有助于指导移植后免疫抑制方案；高剂量的他克莫司与新发糖尿病的风险增加相关；使用他克莫司能够更好地预防排斥反应，且与较高的移植物存活率相关。

1.3 共识制定意义：开展 TDM 是器官移植中免疫抑制治疗必要的药学技术支持手段，在调整优化个体化给药方案、保证免疫抑制效果、降低安全风险方面具有积极的意义。2018 年对我国开展 TDM

的调查显示, 205 家开展 TDM 的医院中监测环孢素、他克莫司、霉酚酸酯的分别有 184、88、36 家, 2017 年的监测总量分别是 284 131、229 789、39 453 例次。可以看出医院间、药品间存在 TDM 技术支持差异, 意味着不同医疗机构并未能提供同质化的药学技术规范服务, 目前, 国家卫生健康委员会在全国已批准认定 180 家器官移植中心, 加强和完善同质化的个体化药学技术支持很有必要。

TDM 是以药物个体化治疗为核心的药学技术工作, 有利于临床加强以患者为中心的全程药物治疗管理, 提高药品安全、有效和经济性。器官移植免疫抑制治疗的 TDM 普遍开展, 尚未见有全面、系统的 TDM 规范类指南, 特别是医师、药师和医疗团队的其他学科成员共同合作形成专业共识, 尚属首次。本共识编制可促进他克莫司在器官移植领域的问题进一步解决, 为临床医师、药师及医疗团队成员提供指导性参考, 提高合理用药水平, 为医药跨学科深度协作提供范例。

## 2. 临床应用

2.1 概述: 器官移植是迄今治疗终末期器官功能衰竭最理想的手段, 免疫抑制剂的应用是提高移植体和受者长期存活率的重要保障, 大部分移植患者需要长期甚至终身服用。目前, 免疫抑制治疗分为免疫诱导治疗和维持治疗。免疫诱导治疗是指移植围术期短期实施的免疫抑制治疗, 免疫维持治疗是指术后长期甚至终身采用的免疫抑制治疗。

美国国家器官获取及移植网络 / 器官移植受者科学登记系统 (Organ Procurement and Transplantation Network/Scientific Registry of Transplant Recipient, OPTN/SRTR) 2018 年报显示, 实体器官移植受者多数采用以他克莫司为基础的免疫抑制维持方案, 根据实体器官移植的种类、维持治疗所处的时期以及他克莫司剂型的不同, 他克莫司的使用方法和目标浓度也存在差异。

2.2 他克莫司在肾脏移植中的使用方法和目标浓度

### 2.2.1 使用方法

#### 2.2.1.1 肾移植受者的初始应用

2.2.1.1.1 他克莫司胶囊的初始剂量: 每天总量

为 0.075 ~ 0.25 mg/kg, 分 2 次服用, 间隔 12h (早晨和晚上), 最好用水送服。建议空腹服用, 或者至少在餐前 1h 或餐后 2 ~ 3h 服用。如必要, 可将胶囊内容物悬浮于水, 经鼻饲管给药。

2.2.1.1.2 他克莫司缓释胶囊的初始剂量: 总量与常释胶囊一致, 每天早上空腹顿服。

#### 2.2.1.1.3 初始应用时间:

a. 心脏死亡器官捐献 (deceased cardiac donor, DCD) 供肾移植: 常规是于术后开放饮食后开始口服。部分中心于手术前 2h 服用首剂。连续检测他克莫司谷浓度 ( $C_0$ ) 及时调整剂量, 要求在术后 1 周内达到目标浓度。

b. 活体肾移植: 他克莫司胶囊的初始应用时间、给药剂量和目标血药浓度同尸体肾移植受者。给予他克莫司缓释胶囊时, 考虑到其达到稳定的目标  $C_0$  较他克莫司胶囊慢, 可以在术前 3 ~ 7 d 开始给药, 起始日剂量为 0.1 ~ 0.15 mg/kg。

2.2.1.1.4 静脉注射剂的初始应用: 若受者不能口服, 则需静脉给药, 每天总量为 0.05 ~ 0.10 mg/kg。一般总量不超过 2 mg。于移植肾再灌注后开始 24h 持续静脉泵注, 根据血药浓度、患者反应以及药物不良反应调整泵速。2 ~ 3d 后或患者情况允许即转为口服给药。

2.2.1.1.5 他克莫司颗粒的初始应用: 另见儿童移植。

#### 2.2.1.2 维持期剂量调整

2.2.1.2.1 他克莫司胶囊的剂量调整: 应基于目标血药浓度进行调整, 少量多次, 避免“大起大落”。移植后 6 周内浓度“宁高勿低”, 低浓度必须迅速足量上调剂量, 以迅速达到治疗浓度窗口。

2.2.1.2.2 长期以 CNI 为基础免疫抑制方案且未发生过排斥反应的低危受者, 如出现血清肌酐慢性升高, 且有明确证据证实其与 CNI 肾毒性相关, 可以考虑转换为无 CNI 免疫抑制维持治疗方案。目前无 CNI 免疫抑制方案使用并不普遍且不成熟, 应密切关注其安全性和耐受性问题。

#### 2.2.2 目标浓度与监测

2.2.2.1 初始使用目标浓度: 如肾功能正常恢复, 则通过提高监测频次, 在 1 周内加量使  $C_0$  达到 10 ~ 15 ng/ml; 如肾功能延迟恢复, 可加用其他免疫

抑制剂，降低他克莫司用量， $C_0$ 控制在6 ~ 10 ng/ml。静脉制剂因其血药浓度峰谷现象得以改善，所以其靶值应略高于口服药谷值水平。

2.2.2.2 维持期治疗目标浓度：根据目前国内肾移植术后常用的含有他克莫司的方案，即他克莫司 + 吗替麦考酚酯 (mycophenolatemofetil, MMF) + 糖皮质激素，建议术后各时段他克莫司目标  $C_0$  维持水平为：术后0 ~ 3个月为8 ~ 15ng/ml，4 ~ 6个月为6 ~ 12ng/ml，7 ~ 12个月为5 ~ 10ng/ml，12个月以后为5 ~ 9ng/ml（特殊情况下，遵医嘱调整）。

2.2.2.3 他克莫司血药浓度监测：他克莫司浓度的监测频率根据临床需要而定。一般情况下，移植后1 ~ 2周，每周监测1 ~ 2次，以后逐渐减少，第3、4周每周1次，第5 ~ 12周每2周1次。特殊情况下，如出现肝功能改变、药物不良反应以及使用能改变他克莫司药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 的药物时，必须增加监测频率。如遇剂量调整、品牌更换、其他免疫抑制剂转换为他克莫司、合用可能影响他克莫司浓度的药物时，均应监测血药浓度。

2.3 他克莫司在肝脏移植中的使用方法和目标浓度

### 2.3.1 使用方法

#### 2.3.1.1 肝移植受者的初始应用

2.3.1.1.1 他克莫司胶囊的初始剂量：起始剂量为0.075 ~ 0.15mg/(kg·d)，分2次服用，间隔12h（早晨和晚上），最好用水送服。建议空腹，或者至少在餐前1h或餐后2 ~ 3h服用。如必要，可将胶囊内容物悬浮于水，经鼻饲管给药。

2.3.1.1.2 他克莫司缓释胶囊的初始剂量：总量与常释胶囊一致，每天早上空腹顿服。

2.3.1.1.3 初始使用时间：不论口服还是静脉给药，首次剂量宜在肝移植后6 ~ 48h内给予，肾功能不全者可根据情况推迟给药。

2.3.1.1.4 静脉注射剂的初始应用：若受者不能口服，首剂需静脉给药，总量0.01 ~ 0.05mg/(kg·d)，24h持续静脉泵注。根据血药浓度调整泵速。

2.3.1.1.5 他克莫司颗粒的初始剂量：另见儿童移植。

2.3.1.2 维持期剂量调整：维持治疗期间，在对排斥反应和受者耐受性进行综合评估的基础上，依据目标血药浓度调整剂量。

### 2.3.2 目标浓度

2.3.2.1 初始使用目标浓度：国内外不同移植中心在移植后早期的目标浓度略有不同，常用的他克莫司  $C_0$  范围为8 ~ 12 ng/ml。

2.3.2.2 维持期治疗目标浓度：参考2018年国际肝移植学会 (International Liver Transplantation Society, ILTS) 专家共识中关于肝移植免疫抑制治疗的推荐，建议术后各时段他克莫司目标  $C_0$  为：移植后0 ~ 3个月，目标血药浓度为10 ~ 12ng/ml，3 ~ 6个月为6 ~ 8ng/ml，7 ~ 12个月为5 ~ 7ng/ml，1年以后为3 ~ 7ng/ml左右（特殊情况下，遵医嘱调整）。

2.4 他克莫司在心脏移植中的使用方法和目标浓度：他克莫司通常和糖皮质激素及霉酚酸酯等其他免疫抑制剂联合应用。国际心肺移植协会 (International Society of Heart and Lung Transplantation, ISHLT) 的年报表明，2010年1月—2018年6月，他克莫司在心脏移植术后随访1年以内的受者中使用比例为84% ~ 89%，服用他克莫司的排斥反应发生率低于服用环孢素A。

### 2.4.1 使用方法

2.4.1.1 初始应用：他克莫司胶囊的初始剂量：每天总量为0.05 ~ 0.25mg/kg，分2次服用（早晨和晚上），最好用水送服。建议空腹服用，或者至少在餐前1h或餐后2 ~ 3h服用。如必要，可将胶囊内容物悬浮于水，经鼻饲管给药。应保证他克莫司  $C_0$  在目标范围内，保证足够的免疫抑制强度，避免排斥反应的发生。

鉴于心脏移植一般采用免疫诱导治疗，延缓他克莫司开始使用时间相对比较安全。对于心脏移植术前或术后早期肾功能异常的受者，可以在肾功能好转时，从最小剂量 (0.5 mg, Q 12 h) 开始服用，逐渐加量。因血肌酐升高显著，他克莫司浓度难以达标者，可以加用西罗莫司（手术等伤口愈合良好以后）。同时，对于各种原因未达到目标浓度的，必要时做心内膜心肌活检进行甄别是否出现排斥反应。

2.4.1.2 维持治疗：主要根据心脏移植受者的排斥反应发生情况及对免疫抑制剂耐受性来调整剂量。一些受者属他克莫司快代谢型，大剂量仍然不能达到目标浓度，需要转换为环孢素或其他免疫抑制剂。除非出现严重感染等相关并发症，一般不能停用他克莫司。在肾功能不全的受者联合应用西罗莫司后，可以适当降低他克莫司的  $C_0$ 。服用环孢素 A 反复发生排斥反应受者可以考虑换用他克莫司作为挽救治疗。

2.4.2 目标浓度：心脏移植受者术后不同时期他克莫司  $C_0$  维持范围：移植术后时间 < 3 个月，建议维持在 10 ~ 15ng/ml；术后 3 ~ 12 个月，建议在 8 ~ 12ng/ml；术后时间 > 12 个月，建议在 8 ~ 10ng/ml，24 个月后为 6 ~ 10ng/ml。如发生排斥反应，首先需要激素负荷治疗，并根据具体情况调整他克莫司剂量或免疫抑制剂的种类。阜外医院统计资料显示，心脏移植受者术后 1 年内的他克莫司  $C_0$  为  $(15.2 \pm 4.1)$  ng/ml；术后 2 年的为  $(11.9 \pm 4.9)$  ng/ml；术后 3 年的为  $(9.6 \pm 3.6)$  ng/ml；远期随访总体生存率比 ISHLT 注册数据高 5% ~ 15%。

2.5 他克莫司在肺脏移植中的使用方法和目标浓度

### 2.5.1 使用方法

2.5.1.1 初始应用：他克莫司是肺移植术后经典抗排斥方案主要组成部分，是常用初始抗排斥方案用药之一，以他克莫司胶囊最为常用。

2.5.1.1.1 他克莫司胶囊的初始剂量：一般按 0.04 mg/kg 每 12 h 方案起始给药。但由于肺脏移植具有不同于其他实体脏器移植的特点，初始他克莫司剂量需根据不同临床情况进行调整。a. 由于肺脏是开放器官，受者术前、供者相关及术后院内获得性肺部感染发生率显著高于其他实体器官移植，是肺移植术后早期导致患者死亡的重要病因。因此，在肺移植术后的他克莫司治疗中，需兼顾患者感染状况。在初始治疗阶段，一般通过检测患者基因型，同时根据是否应用免疫诱导治疗，适度降低他克莫司起始剂量，并通过早期监测等措施，尽量避免他克莫司浓度超出目标治疗范围。在存在感染的情况

下，可根据感染部位、局部并发症及系统炎症反应情况，不同程度降低目标治疗浓度。肺移植术后侵袭性真菌感染发生率高，三唑类抗真菌药物是强化预防和抢先治疗的主要用药之一，为避免早期出现他克莫司浓度超出治疗目标范围，需在三唑类起始治疗前，提前减量或停药下调他克莫司浓度。同时，有研究显示他克莫司浓度达标时间与患者远期预后相关，因此在感染控制后应及时调整他克莫司至目标浓度，以降低急性排斥事件风险，改善远期预后。

b. 由于肺脏移植早期常见缺血/再灌注肺损伤，常使用大剂量利尿剂使体循环血容量处于相对不足状态，导致急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 发生率高。因此，在他克莫司初始治疗过程中，需密切关注 AKI 发生情况，及时监测血药浓度，必要时下调他克莫司剂量，避免浓度超出目标范围。对于应用免疫诱导 (巴利昔单抗) 的受者，为避免他克莫司肾毒性，有研究者提出巴利昔单抗的他克莫司豁免时间窗的概念，即在应用免疫诱导过程中，考虑其对淋巴细胞激活的显著抑制作用，主张下调他克莫司的目标浓度范围至 2 ~ 4 ng/ml，以减轻药物导致 AKI 加重的风险。因此，在临床上，对于应用标准免疫诱导的受者，他克莫司起始治疗剂量可酌情调整为 0.02 mg/ (kg · Q12h) 给药，并在术后 1 周后逐步上调至早期目标剂量，可避免他克莫司肾毒性与原发性移植物失功 (primary graft dysfunction, PGD) 高峰期利尿致 AKI 发生高峰重叠，降低 AKI 及远期慢性肾功能不全 (chronic kidney dysfunction, CKD) 发生率。

#### 2.5.1.1.2 维持期剂量调整

a. 推荐所有肺移植受者维持期采用联合抗排斥方案，通常包括一种糖皮质激素、一种 CNI (他克莫司、环孢素) 和一种抗代谢药物 (霉酚酸酯、硫唑嘌呤)。

b. 以他克莫司为基础的联合抗排斥方案是目前国内外大多数肺移植中心的维持期治疗首选方案。

c. 与环孢素相比，他克莫司能够降低移植物的急性排斥反应和闭塞性细支气管炎综合征的发生率。

d. 肺移植术后维持期抗排斥治疗时，他克莫司

胶囊的剂量一般为 0.04 mg/kg，间隔 12h、每天固定时间给药，后续剂量应按照国家不同患者的目标  $C_0$  进行个体化调整。

### 2.5.2 目标浓度

2.5.2.1 初始使用目标浓度：对于无合并症肺移植受者，应在术后 1 周内将他克莫司治疗浓度调整至术后早期目标浓度范围。3 个月内他克莫司  $C_0$  推荐维持在 10 ~ 15ng/ml；4 ~ 12 个月为 8 ~ 12 ng/ml，12 个月以上 6 ~ 8ng/ml。对于术后合并不同程度感染的受者，应酌情下调他克莫司目标浓度，尤其在合并重症感染，或出现吻合口瘘、脓胸或感染中毒性休克的受者中，目标治疗浓度可继续下调。肺移植术后早期停用他克莫司需慎重。

#### 2.5.2.2 维持期治疗目标浓度

a. 肺移植术后维持期治疗应避免抗排斥强度过大，因其可导致各种感染、肿瘤的发生率增加。

b. 对肺移植术后的维持期（> 1 年）治疗，大多数移植中心会降低他克莫司的目标  $C_0$  至 6 ~ 8 ng/ml。但应基于不同患者的基础疾病、免疫状态、感染或肿瘤发生情况等进行动态化、个体化调整。

c. 对年轻、排斥高风险的肺移植受者，建议适当提高他克莫司的目标  $C_0$ 。

d. 对高龄、发生感染、肿瘤或其他他克莫司相关毒性反应的肺移植受者，建议适当降低他克莫司的  $C_0$ 。

### 2.6 他克莫司在特殊移植人群中的应用

2.6.1 移植肾功能延迟恢复（delayed graft function, DGF）受者：DGF 的免疫抑制治疗策略主要有减剂量或延迟使用 CNI，并联合使用 MMF 和糖皮质激素，同时联合或不联合抗体治疗。使用抗体 + 小剂量他克莫司 + MMF + 糖皮质激素方案时，他克莫司的用量可采用常规剂量的 1/2 至 2/3，目标  $C_0$  控制在治疗窗的下限（5 ng/ml），以利于肾功能的恢复，并减少不良反应。待肾功能改善后再增加他克莫司的剂量，使目标  $C_0$  维持在 6 ~ 10 ng/ml。

2.6.2 肾功能受损的肝移植受者：对于伴有肾功能不全的受者，建议术后推迟（如 5 ~ 7 d）使用他克莫司，可加用抗体诱导治疗，然后根据肾功

能恢复情况给予最低推荐剂量（即推荐剂量的下限）的他克莫司，同时根据具体情况进一步调整剂量。

在治疗过程中出现肾功能损伤的受者，他克莫司的剂量可减少 20%，目标  $C_0$  可维持在 6 ng/ml（4 ~ 8 ng/ml）。

2.6.3 发生移植后糖尿病（post liver transplantation diabetes mellitus, PTDM）的受者：对于 PTDM 高危的受者或并发 PTDM 的移植受者，可采用无糖皮质激素的方案，或早期撤除糖皮质激素，同时密切监测他克莫司血药浓度，并及时调整其用量。移植后第 1 个月，为了最大限度地减少急性排斥反应的风险，建议保持合理的有效治疗浓度（如移植后 2 周维持血药浓度在 12 ng/ml）；1 个月后，对于无排斥反应的受者，可考虑快速撤除糖皮质激素，同时早期减少他克莫司用量（如移植后 3 个月时调整血药浓度至 5 ng/ml），并维持治疗浓度（4 ~ 7 ng/ml）。对于绝大部分发生 PTDM 的受者，采取上述措施后可有效改善或逆转糖代谢紊乱。

2.6.4 伴有高血脂的受者：不同的免疫抑制剂对肾移植受者的脂质代谢影响不同。糖皮质激素、环孢素以及西罗莫司均可导致显著的血脂紊乱。与环孢素或西罗莫司相比，他克莫司对血脂的影响较小。因此，对于高血脂受者，推荐采用以他克莫司为基础的免疫抑制方案。

2.6.5 伴有高血压的受者：他克莫司治疗对移植后高血压的影响小于环孢素。如果确实系因环孢素引起的高血压，可以考虑改用以他克莫司为基础的免疫抑制方案。

2.6.6 儿童移植受者：他克莫司颗粒适用于儿童受者，也适用于吞咽困难或需精准剂量调整的成人受者。儿童肝移植和肾移植受者他克莫司颗粒口服初始剂量应为 0.15 ~ 0.3 mg/（kg · d），心脏移植受者的初始总日剂量为 0.3 mg/kg，均分两次服用（早晨和晚上）。首剂 0.15 mg/kg 于再灌注后 24 h 内的早晨给予（如果需要，心脏移植受者可延长至 5 d）。根据中国临床实践的经验，儿童肝、肾移植受者中的维持  $C_0$  为 5 ~ 15 ng/ml。如不能口服给药，则连续 24 h 静脉泵注。对儿童受者，

通常需用成人推荐剂量的 1.5 ~ 2 倍才能达到与成人相同的血药浓度（肝、肾功能受损者情况除外）。肝移植受者剂量为 0.05 mg/（kg·d），移植受者剂量为 0.05 ~ 0.1 mg/（kg·d）。

### 2.7 不同 CNI 药物之间的转换应用

#### 2.7.1 环孢素与他克莫司在肾移植受者中的转换

2.7.1.1 因急性排斥反应而转换者：他克莫司的起始剂量为 0.2 mg/（kg·d），他克莫司胶囊分 2 次口服，他克莫司缓释胶囊 1 d 1 次，目标全血  $C_0$  为 10 ~ 15 ng/ml，此后根据具体情况调整剂量。

2.7.1.2 因环孢素不良反应而转换者：他克莫司的起始剂量为 0.05 ~ 0.15 mg/（kg·d），或为环孢素用量的 1/50 ~ 1/30，他克莫司胶囊分 2 次口服。他克莫司缓释胶囊血药浓度更为平稳，可在转换初始 3 d 使用他克莫司胶囊，之后换为他克莫司缓释胶囊，1 d 1 次，此后调整剂量，使 1 个月时的全血  $C_0$  维持在 5 ~ 15 ng/ml，6 个月时的  $C_0$  维持在 4 ~ 10 ng/ml。

2.7.1.3 转换时机：环孢素末次给药后 12 h 给予首个剂量的他克莫司，若全血环孢素  $C_0$  高于 300 ng/ml，则应延缓他克莫司的给药时间，直至环孢素  $C_0$  低于 300 ng/ml。

2.7.1.4 肾功能异常的受者：根据药代动力学原则无需调整剂量，但应仔细监测肾功能，计算肌酐清除率，监测尿量。

#### 2.7.2 他克莫司与环孢素在肝移植受者中的转换

2.7.2.1 对于从环孢素转换为他克莫司胶囊的受者，建议在停用环孢素后 12 h 开始使用他克莫司胶囊，空腹给药，或至少餐前 1 h 或餐后 2 ~ 3 h 口服。

2.7.2.1.1 因排斥反应而转换者：他克莫司的用量为 0.10 ~ 0.15 mg/（kg·d），分 2 次给药，目标  $C_0$  为 5 ~ 15 ng/ml。

2.7.2.1.2 因环孢素毒性而转换者：他克莫司的用量为 0.05 ~ 0.10 mg/（kg·d），分 2 次给药，目标  $C_0$  为 5 ~ 8 ng/ml。

2.7.2.2 环孢素转换为他克莫司缓释胶囊：从环孢素方案转换为他克莫司缓释胶囊治疗时，要特别

注意转换前患者的环孢素血药浓度和临床条件。如果环孢素血药浓度呈上升趋势则要延迟转换，一般转换应当在中断环孢素给药 12 ~ 24 h 后，对环孢素血药浓度监测也应在转换后继续进行，因环孢素的清除可能受到影响。

2.7.3 从环孢素换使用他克莫司颗粒剂：不推荐环孢素与他克莫司颗粒剂合用。在使用他克莫司颗粒前，应考虑环孢素的血药浓度和受者的临床状况。如果环孢素的血药浓度升高，应延缓给药。临床一般在中止环孢素治疗后 12 ~ 24 h 才开始给予他克莫司颗粒。转换后环孢素清除率可能受影响，故应持续监测环孢素的血药浓度。

#### 2.7.4 不同他克莫司剂型之间的转换

##### 2.7.4.1 他克莫司胶囊转换为他克莫司缓释胶囊

2.7.4.1.1 肾移植转换方案：移植术后早期由他克莫司胶囊转换为他克莫司缓释胶囊应该在肠运动恢复后进行，具体方案如下：如果他克莫司  $C_0$  稳定在目标范围内或高于目标范围 10% ~ 20%（通常为移植术后第 2 周内），按照 1:1 剂量比由他克莫司胶囊转换为他克莫司缓释胶囊；如果  $C_0$  低于目标范围，应该延迟转换；如果转换后  $C_0$  下降水平在目标范围的 10% ~ 15% 或保持稳定，无需调整剂量；如果  $C_0$  下降水平 > 30%，应该增加剂量。

##### 2.7.4.1.2 肝移植转换方案

a. 肝移植术后早期（1 个月内）由他克莫司胶囊转换为他克莫司缓释胶囊：按照 1:1.1 ~ 1.2 比例进行转换，住院期间和出院后定期检查  $C_0$  水平。

b. 稳定期肝移植受者由他克莫司胶囊转换为他克莫司缓释胶囊的方案：适合转换的受者包括：肝移植术后至少 6 个月、转换前 2 周他克莫司胶囊剂量保持稳定、肾功能保持稳定（肌酐  $\leq$  2.0 mg/dl）、肝功能稳定（ALT 及 AST 低于正常上限的 2 倍）。按照 1:1 ~ 1.2 剂量比进行转换。转换后早期阶段密切监测他克莫司  $C_0$ ， $C_0$  较转换前增加或降低 20% 以上的受者进行剂量调整。

##### 2.7.4.1.3 肺移植转换方案

a. 推荐肺移植受者保持他克莫司单剂型给药。

b. 维持期的肺移植受者，由他克莫司胶囊（1 d 2 次）转换为他克莫司缓释胶囊（1 d，1 次）给



药时,推荐按照日总剂量比 1:1 (mg:mg) 进行转换,且转换前与转换后应密切监测他克莫司血药  $C_0$ ,并持续至转换后的 2 周内。

c. 他克莫司胶囊与他克莫司缓释胶囊两种剂型,他克莫司  $C_0$  和全身暴露量 ( $AUC_{0-24}$ ) 的关系是相关的。

d. 在不进行监测的情况下,他克莫司胶囊与他克莫司缓释制剂之间的转换治疗是不安全的,将导致移植物排斥或增加不良反应发生。故推荐在有经验的肺移植中心、在移植专家的严密监督下进行不同剂型间的转换。

#### 2.7.4.2 他克莫司颗粒与其他剂型间的转换

2.7.4.2.1 对以他克莫司颗粒维持治疗的稳定移植受者,需换成他克莫司胶囊时应按 1:1 (mg:mg) 总日剂量转换。如果不能等剂量转换,应尽可能将他克莫司胶囊总日剂量向上调整至最接近的量,早上使用较高剂量,晚上使用较低剂量。因无法排除生物利用度方面的临床相关差异,他克莫司颗粒不应与他克莫司缓释胶囊转换使用。

2.7.4.2.2 将他克莫司胶囊换成颗粒剂时,总日剂量最好等于他克莫司胶囊总日剂量。如果不能等剂量转换,应尽可能用 0.2 mg 和 1 mg 规格将颗粒剂总日剂量向下调整至最接近的总日剂量。颗粒剂总日剂量应分 2 次等剂量给药。如果不能等剂量给药,早上给较高剂量,晚上给较低剂量。应在转换前和转换后 1 周内测量他克莫司全血  $C_0$ 。适时调整剂量,以维持相似的全身暴露量。

2.7.4.3 他克莫司注射剂转为他克莫司胶囊:在受者情况允许时应尽早从静脉转为口服给药。对肝移植受者,推荐静脉初始剂量 0.01 ~ 0.05mg/(kg·d),术后约 6h 开始使用;口服胶囊初始剂量 0.075 ~ 0.15mg/(kg·d),分早、晚 2 次服用。对肾移植受者,静脉给药起始剂量为 0.05 ~ 0.10mg/(kg·d),术后 24h 内持续泵注;口服胶囊初始剂量应为 0.075 ~ 0.25mg/(kg·d),分早、晚 2 次服用。

2.7.4.4 他克莫司注射剂转为他克莫司缓释胶囊:成人肝移植受者在胃肠功能恢复时,静脉给予他克莫司可改为口服他克莫司缓释胶囊,1 d,1 次,目标  $C_0$  为 15 ng/ml。转换第 1 天,使用缓释胶囊替换 1/4 的静脉剂量,第 2 天,参照  $C_0$  水平,用缓释胶囊替换一半的静脉剂量。当  $C_0$  水平不稳定时,可暂停转换。最后,口服全剂量他克莫司缓释胶囊后,停止静脉给药,缓释胶囊最佳初始剂量为静脉给药剂量的 8 倍。

2.8 转换应用他克莫司仿制药的注意事项:他克莫司属于 NTI 药物,剂量或血药浓度的较小变化即可引起严重不良反应或治疗失败,所以 NTI 药物的生物等效性标准更为严格,其 95% 的可信区间为 90% ~ 111%。有荟萃分析显示,他克莫司仿制品未满足欧洲药品评审局 (European Medicines Agency, EMA) 和加拿大卫生署 (Health Canada, HC) 的 NTI 药物生物等效性标准,与原研制剂存在差距。另外,欧洲多项研究证实,移植受者由他克莫司原研制剂转换为仿制品会导致血药浓度波动,增加排斥反应及不良事件发生风险,影响移植物长期存活。基于此,改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)、美国移植协会 (American Society of Transplantation, AST) 和欧洲器官移植协会 (European Society for Organ Transplantation, ESOT) 均提出:器官移植受者使用免疫抑制剂仿制药必须非常谨慎。

2.9 降低他克莫司  $C_0$  个体内变异度的策略:他克莫司作为 NTI 药物,应重视血药浓度监测,他克莫司  $C_0$  个体内变异度可反映血药浓度波动幅度。他克莫司  $C_0$  个体内高变异度显著降低移植后长期存活,需采取有效措施降低其变异度,如:服药时间保持一致,避免应用与他克莫司具有相互作用的药物,及时治疗肠道疾病,提高患者依从性等。此外,转换为他克莫司缓释胶囊治疗也可有效降低  $C_0$  个体内变异度,改善移植受者长期存活。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:实用器官移植电子杂志.2022,10(04):301-308)

## 科普讲堂

# 小儿腹泻治疗用药服用的注意事项

小儿腹泻是多种病原、多种因素引起的以大便次数增多和大便性状改变为特点的一组疾病。引起腹泻的原因有很多，比如不良生活习惯引起的消化不良、病毒或细菌等感染引起的胃肠炎和宝宝对某些食物过敏等。腹泻一般表现为大便次数增多，较为严重的可能有食欲减少，脱水等表现。此时就要注意调整饮食，纠正脱水，合理用药。下面就让我们看一下腹泻常用的药物有哪些：

### （一）口服补液盐

目前市场上常见的补液盐有3种型号，分别为补液盐Ⅰ、补液盐Ⅱ和补液盐Ⅲ，推荐家长们首选补液盐Ⅲ。补液盐Ⅲ在使用的时候要注意以下事项：

（1）每袋只能用250毫升水溶解，不能溶解在牛奶或果汁中。

（2）配置好的溶液保存不超过24小时，未用完的溶液下次饮用时不需再加水。

（3）每次腹泻后补充一定量的液体，小于6个月的宝宝每次50毫升，6月~2岁，每次100毫升，2~10岁每次150毫升，10岁以上儿童可在每次150毫升基础上尽量多喝一些，直至腹泻停止。

如果宝宝出现重度脱水，比如昏迷、四肢冰冷及无尿等应及时就医，由医生制定合适的补液方案。

### （二）蒙脱石散

有助于缩短急性水样便患儿的病程，减少腹泻次数和量。用法和用量：<1岁，每次1g，1~2岁，每次1~2g，2岁以上，每次2~3g，餐前口服，每日3次。使用时将一袋蒙脱石散倒入50毫升的温水中，或半袋倒入25毫升温水，搅拌均匀后服用。当蒙脱石散与微生态制剂联用时，应先服用蒙脱石散，再服用微生态制剂，两者的用药间隔至少2h，以便蒙脱石散先行吸附胃肠道内的细菌、病毒或毒素，再服用微生态制剂促使其在肠黏膜上定

植，帮助恢复肠道的菌群平衡。

### （三）消旋卡多曲

每日3次，每次1.5mg/kg，每日总剂量应不超过6mg/kg。肝肾功能不全者及不能摄入果糖，缺少蔗糖酶、麦芽糖酶者禁用。

### （四）微生态制剂

（1）双歧杆菌制剂，酪酸梭菌二联活菌等需要放冰箱2~8℃保存；

（2）微生态制剂中的益生菌为活的微生物，应避免与抗菌药物同时服用，若需同时应用抗菌药物，应间隔2h以上。布拉氏酵母菌、酪酸梭菌和芽孢杆菌对抗菌药物不敏感，可以与抗菌药物同时使用；

（3）服用时需用40℃以下温水冲服，避免过高温度影响益生菌活性。

### （五）补锌治疗

研究表明补锌可降低腹泻严重程度和持续时间。<6个月的患儿，每天补充元素锌10mg，>6个月的患儿，每天补充元素锌20mg，疗程10~14天。元素锌20mg相当于硫酸锌100mg、葡萄糖酸锌140mg。

### （六）抗菌药物

常规不推荐使用，除非宝宝有细菌感染依据，比如排黏液脓血便。

除了用药，饮食治疗也是必不可少的。急性感染性腹泻期间，口服或静脉补液开始后应尽早给予适宜饮食，避免给孩子喂养含粗纤维的蔬菜和水果以及高糖食物。婴幼儿母乳喂养者继续母乳喂养，配方奶喂养者伴有乳糖不耐受时可选择低乳糖或无乳糖配方。年龄较大的儿童，无需严格限制饮食，尽可能保证热量供给。

（药学部 李晴 供稿）

## 药物警戒

# 新西兰发布氯霉素滴眼液的儿科使用建议

新西兰药品和医疗器械安全局（Medsafe）宣布，将更新氯霉素滴眼液的产品信息，包括如下对两岁以下儿童的剂量建议：每天4次，每次1滴，持续5天。

氯霉素滴眼液用于治疗眼部感染，一些产品的赋形剂（硼酸和硼酸盐）中含有硼，动物研究显示其可能与生殖毒性有关。

药物不良反应委员会认为，动物研究数据与人类的相关性尚不确定。虽然人类研究没有显示生殖毒性，但无法排除这种风险。儿童常规给药方案中的儿科剂量与低于生殖毒性阈值的硼暴露是相关的。

### 硼酸和硼酸盐

硼酸和硼酸盐是赋形剂，主要用作pH缓冲液和抗菌剂，以及滴眼液中的防腐剂。有对于硼暴露可能与生殖毒性有关的顾虑。

### 对医务专业人员的建议

眼部感染在幼儿中很常见，需要及时治疗以预防眼部并发症。氯霉素滴眼液和眼膏是儿童浅表性眼部感染的一线治疗方法。

两岁以下儿童的推荐给药方案为：每天4次，每次1滴，连续5天。该剂量与低于生殖毒性关注阈值的硼暴露有关。在欧洲，两岁以下儿童每天摄入1毫克硼是安全警告的阈值。

氯霉素眼膏不含硼酸或硼酸盐，是滴眼液的替代品。

### 新西兰监管行动

药物不良反应委员会注意到，数据仅限于动物研究，这些研究显示出生殖毒性，例如：高剂量硼酸对精子参数的影响和新生儿出生体重的下降。委员会认为，动物数据与人类的相关性尚不确定。虽然人类研究没有显示生殖毒性，但无法排除这种风险。

氯霉素滴眼液产品在最大日剂量下可能含有1毫克以上的硼。委员会建议的两岁以下儿童使用氯霉素滴眼液的常规给药方案为：每天4次，每次1滴，连续5天。该儿科用量的硼暴露量低于生殖毒性关注阈值。

### 国际监管行动

2017年，欧洲药品管理局（EMA）审查了硼酸和硼酸盐的生殖毒性。EMA要求发布消费者警告，警示超过规定硼含量阈值的医药产品的硼与生殖问题。

2021年7月，英国药品和健康产品管理局（MHRA）评估了两岁以下儿童使用含有硼酸和硼酸盐的氯霉素滴眼液的生殖毒性风险，MHRA的结论为该年龄段氯霉素滴眼液的获益大于风险。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）

# 欧盟警示婴儿暴露于英夫利西单抗的活疫苗感染风险

欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会（PRAC）近期建议发布医务人员沟通信息（DHPC），

警示孕期或母乳暴露于英夫利西单抗（Infliximab）的婴儿有必要推迟接种活疫苗。

英夫利西单抗是一种抗炎性疾病的单克隆抗体药物，获批用于类风湿关节炎、克罗恩病和其他炎性疾病的治疗。PRAC 审查了孕期使用英夫利西单抗的报告，发现英夫利西单抗可通过胎盘屏障，在婴儿出生后长达 12 个月内可检出。母乳中也能检出低浓度的英夫利西单抗。

PRAC 建议，孕期曾暴露于英夫利西单抗的婴

儿，出生后 12 个月内不应接种活疫苗；如母亲正在接受英夫利西单抗治疗，其母乳喂养的婴儿也不应接种活疫苗。另一个重要建议是，孕期接受过英夫利西单抗治疗的女性，以及正在接受英夫利西单抗治疗、母乳喂养的女性，应将用药史主动告知给婴儿接种疫苗的医务人员。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）

## 欧盟警示克唑替尼在儿童用药患者中的视觉损害风险

《世界卫生组织药物通讯》2022 年第 1 期中，日本厚生劳动省（MHLW）和药品和医疗器械管理局（PMDA）发布消息，要求同时含有头孢哌酮和舒巴坦药品的产品信息进行修订，以包括过敏反应相关的急性冠状动脉综合征的风险。头孢哌酮钠和舒巴坦钠用于治疗对这些成分敏感的感染性疾病。

欧洲药品管理局（EMA）药物警戒风险评估委员会（PRAC）近期对克唑替尼（crizotinib，商品名：赛可瑞 Xalkori）的视觉损害风险进行了讨论。PRAC 建议针对这一重要风险发布直接面向医务人员的沟通材料（direct healthcare professional communications, DHPC），告知医务人员克唑替尼的眼毒性可导致严重视觉减退，应对儿童用药患者进行监测。

克唑替尼是一种抗肿瘤药，获批用于治疗成人晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）。克唑替尼在 6-18 岁儿童中开展了研究，作为单一疗法治疗间变性淋巴瘤激酶（anaplastic Lymphoma kinase, ALK）阳性的复发或难治的系统性间变性大细胞淋巴瘤（anaplastic large cell lymphoma, ALCL），以及 ALK 阳性的不可切除、复发或难治的炎性肌纤维母细胞瘤（inflammatory myofibroblastic tumour, IMT）。

在针对以上疾病的儿童临床试验中，61% 的受试患者报告了视觉损害。

相对成人而言，儿童的视觉损害和眼毒性更难发现。如果没有特别的问诊和检查，年幼的患者可能不会报告或注意到视觉的变化。因此，对儿童用药患者须监测眼毒性，包括严重视觉减退的风险。开始使用克唑替尼前，儿童患者应接受眼科基线检查，并在随后进行复查。PRAC 建议医务人员告知患者及其监护人眼毒性的有关症状，并告知他们一旦出现这些症状应立即与医生联系。患者如出现任何视觉有关的症状，均应眼科专科就诊。

PRAC 还建议医务人员，如果患者出现 2 级眼功能异常，应考虑克唑替尼减量。如出现 3 级和 4 级眼功能异常，应永久停止使用克唑替尼，除非能够明确眼功能异常是由其他原因导致的。

克唑替尼的产品信息和患者教育材料已进行更新，纳入了有关儿童患者眼毒性（包括严重视觉减退）的处理指导和建议。

PRAC 有关克唑替尼 DHPC 的建议将提交给 EMA 人用药品委员会（CHMP）。CHMP 批准之后，DHPC 将由上市许可持有人按照既定的沟通方案，分发给医务人员，并公布在 EMA 和欧盟成员国的网站上。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）

# 国家药监局关于修订羟乙基淀粉类注射剂说明书的公告

(2022年第72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羟乙基淀粉类注射剂(包括羟乙基淀粉20氯化钠注射液、羟乙基淀粉40氯化钠注射液、高渗氯化钠羟乙基淀粉40注射液、羟乙基淀粉200/0.5氯化钠注射液、高渗羟乙基淀粉200/0.5氯化钠注射液、羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液、羟乙基淀粉130/0.4电解质注射液)说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

一、上述药品的上市许可持有人均依据《药品注册管理办法》等有关规定,按照羟乙基淀粉类注射剂说明书修订要求(见附件),于2022年12月2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。

羟乙基淀粉20氯化钠注射液、羟乙基淀粉40氯化钠注射液、高渗氯化钠羟乙基淀粉40注射液、羟乙基淀粉200/0.5氯化钠注射液、高渗羟乙基淀粉200/0.5氯化钠注射液、羟乙基淀粉130/0.4氯化钠注射液说明书安全性内容修订要求

## 一、【警示语】

在成人危重症患者,包括脓毒症患者中,羟乙基淀粉的使用会增加以下风险:

死亡

肾脏替代治疗

对于成人危重症患者,包括脓毒症患者,禁止使用羟乙基淀粉。

## 二、【不良反应】

在输注过程中,如患者发生不可耐受的反应,应立即终止给药,并给予适当处置。

不良反应分为:很常见( $\geq 1/10$ ),常见( $\geq 1/100$ 且 $<1/10$ ),不常见( $\geq 1/1,000$ 且 $<1/100$ ),罕见( $\geq 1/10,000$ 且 $<1/1,000$ ),极罕见( $<1/10,000$ ),未知(现有数据无法估算)。

血液和淋巴系统异常

根据文献资料,B. Braun Melsungen AG产品很常见(与剂量有关):血细胞比容降低,血浆蛋白质浓度降低;常见:凝血因子稀释,出血时间和aPTT延长,FVIII/vWF复合物水平降低。Fresenius Kabi Deutschland GmbH产品罕见(大剂量使用):与剂量相关的凝血异常。

免疫系统异常

罕见:过敏/过敏样反应(过敏、类似轻度的流感样症状、心动过缓、心动过速、支气管痉挛、非心源性肺水肿)。使用本品期间,如发生过敏反应,应立即停止输注,并采取适当的救治措施直至症状消失。

皮肤和皮下组织异常

皮肤瘙痒。（根据文献资料，Fresenius Kabi Deutschland GmbH 产品此不良反应常见，B. Braun Melsungen AG 产品不常见）

肾脏和泌尿系统异常

频率未知：肾损伤。

肝胆异常

频率未知：肝损伤。

实验室检查异常

很常见（与剂量相关）：血清淀粉酶浓度可能升高，干扰胰腺炎的诊断。淀粉酶升高是由于淀粉酶与羟乙基淀粉形成复合物，从而延缓了淀粉酶的代谢，不应诊断为胰腺炎。

大剂量使用时，因血液稀释效应，相应的血液成分如凝血因子、血浆蛋白及红细胞压积降低。（根据文献资料，Fresenius Kabi Deutschland GmbH 产品此不良反应常见，B. Braun Melsungen AG 产品很常见）

另有贫血、红细胞减少、呼吸功能不全、处置后出血、创伤出血的报告。

有关特定不良反应的信息

过敏 / 类过敏反应

给予羟乙基淀粉后，可能发生与剂量无关的各种程度的过敏 / 类过敏反应。因此，应密切监测所有接受淀粉输注的患者是否发生过敏 / 类过敏反应。如果发生过敏 / 类过敏反应，应立刻中止输注并启用一般性急救治疗。

无法通过试验预测哪些患者会发生过敏 / 类过敏反应，也无法预测此类反应的过程和严重性。

利用皮质类固醇进行预防治疗未证实有预防作用。

### 三、【禁忌】

– 对本品中任何成份过敏者。

– 对于成人危重症患者，包括脓毒症患者，禁止使用羟乙基淀粉产品。因为在这类患者中，羟乙基淀粉的使用会增加死亡和肾脏替代治疗的风险。

– 烧伤

– 肾功能不全或肾脏替代治疗（如，接受透析治疗）

– 颅内或者脑出血

– 危重症患者（特别是重症监护（ICU）中的

患者）

– 液体超负荷

– 肺水肿

– 脱水

– 严重高钠血症或高氯血症

– 严重肝功能损伤

– 充血性心力衰竭

– 既存的出凝血障碍或者出血性疾病

– 器官移植患者

### 四、【注意事项】

本品上市许可持有人或生产厂应针对本品的适用人群、禁忌人群等限定内容对使用者进行培训。

一般注意事项：

由于有发生超敏反应（过敏及过敏样）的风险，因此应对患者进行密切的监护并且缓慢输注。

手术与创伤：有关手术和创伤患者安全使用羟乙基淀粉的长期数据不足。应仔细权衡治疗的预期获益与长期安全的不确定性。应考虑其他替代的治疗方案。

羟乙基淀粉用于容量替代必须经过仔细考虑，并且应使用血流动力学监控进行容量和剂量控制。

必须保证充足的液体摄取。如果发生重度脱水，应首先给予晶体溶液。

必须避免由于过量或者输注过快引起的容量过载。使用时应仔细调整剂量，尤其在给有肺和心脏循环系统疾病患者用药时。避免液体负荷过重，对于心功能不全的患者，应调整剂量。

应严密监测血清电解质、液体平衡和肾功能。根据个人需要进行电解质和液体的替代治疗。

当出现肾脏损伤的征兆时必须立即停药。建议对肾功能进行监测。对于住院患者应持续监测肾功能至少 90 天，因为有输入羟乙基淀粉后，最长至 90 天使用肾脏替代治疗的报道。

对肝功能损伤的患者使用本品应特别谨慎。

使用本品，应监测肝功能。

必须避免低血容量患者大剂量使用羟乙基淀粉溶液而导致的严重血液稀释。

重复给药时，应密切监测凝血参数。出现凝血功能障碍时立即停药。

因为增加出血风险，不推荐在体外循环心脏直视手术的患者中使用羟乙基淀粉。

大剂量使用本品可导致血液稀释，可能会助长外伤性的大出血患者出血。

电解质异常的患者用药应特别注意，如高钾、高钠、高镁及高氯血症的患者。

文献报告：

1. 有报告显示，在国外进行的临床试验，给予重症脓毒症患者羟乙基淀粉制剂，相较于给予醋酸林格液，给药后 90 天时的死亡风险增加，需要肾替代疗法的患者比例增高。

给予 ICU 入院患者（包括脓毒症患者）羟乙基淀粉时，相较于给予生理盐水，给药后截至 90 天的死亡风险未见增加，需要进行肾替代治疗的患者比例增加。

2. 有报告显示，在国外进行的临床试验，在使用成人的人工心肺进行的心脏手术时的液体管理时，给予羟乙基淀粉，相较于给予白蛋白，需要输血的术后出血和由于出血需要再手术的风险增高。

对实验室检测的影响：

羟乙基淀粉溶液给药时，可能会引起短暂性的血清淀粉酶的水平升高，这会干扰胰腺炎的诊断。应避免将此种现象误认为胰腺损伤。

其他：

如果没有配伍研究，本品不能与其它药品混合使用。

袋开启后，应立即使用。

超过有效期后不能使用；仅供一次性使用，未用完的药品应丢弃。

本品在输液容器与输液装置连接后需立即给药。不得重新连接部分使用了的容器。

只有在溶液澄清及容器未损坏时使用。

放在儿童不能接触到的地方。

使用本品期间，如出现任何不良事件和 / 或不良反应，应停止输注，并咨询医生。

同时使用其他药品，请告知医生。

运动员慎用。

#### 五、【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

未在孕妇中开展羟乙基淀粉随机对照临床试验。

如果接受羟乙基淀粉治疗的孕妇产生过敏 / 过激反应，会对胎儿产生不良影响。

只有在对胎儿的潜在利益大于可能风险时，才能在妊娠时使用本品。尤其是在怀孕前三个月使用本品治疗时。

必须特别注意避免过量引起高血容量从而导致病理性血液稀释及胎儿缺氧。

哺乳

尚不确定羟乙基淀粉能否通过母乳分泌，对哺乳期妇女应谨慎使用。如果一定要使用本品，可以考虑暂时性停止哺乳。

#### 六、【儿童用药】

儿童用药的研究数据有限，安全有效性尚未确立，因此不推荐在该类人群中使用羟乙基淀粉类产品。

一项欧洲多中心前瞻性上市后安全性观察研究（PASS）用来对 12 岁以下正在接受手术的儿童患者（n=1130）使用 Venofundin 6%（6% 羟乙基淀粉 130/0.42 氯化钠注射液）和 Tetraspan 6%（羟乙基淀粉 130/0.42 电解质注射液）中进行评估。

通过可能的不良反应、酸 - 碱平衡、电解质和血红蛋白改变评价手术期间儿童患者使用羟乙基淀粉的安全性。未观察到与羟乙基淀粉直接相关的严重或重要药品不良反应。不良反应发生率呈剂量相关性，但是不能证明与年龄是否相关。结论：手术期间使用 20mL/kg 体重以内的剂量对儿童患者来说似乎是安全的。

在一项试验中，接受择期手术的新生儿和 2 岁以下婴儿被随机入组至 Voluven®（6% 羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠注射液）（N=41）或者 5% 白蛋白（N=41）。平均给予 Voluven® 的剂量为  $16 \pm 9\text{mL/kg}$ 。

在另一个试验中，接受心脏手术的 2—12 岁的儿童被随机入组至 Voluven®（N=31）或 5% 白蛋白（N=30）。平均给予 Voluven® 的剂量为  $36 \pm 11\text{mL/kg}$ 。

但是不推荐按照以上数据用药。

#### 七、【老年用药】

尚无针对老年患者用药的临床试验。

在参加 6% 羟乙基淀粉 130/0.4 — 0.9% 氯化钠注射液临床试验受试者 (N = 471) 中, 32% 的受试者年龄 ≥ 65 岁, 7% 的受试者年龄 ≥ 75 岁。在这些受试者与年轻受试者之间, 并未发现本品的安全性或有效性存在总体差异。

其他报告的临床经验也没有发现老年患者与年轻患者间存在显著性差异, 但不应忽略部分老年患者对药物的敏感性更高。

一般情况下, 老年患者的生理机能下降, 应注意降低剂量等。

### 八、【药物相互作用】

与肾毒性药品合用: 羟乙基淀粉溶液和潜在的肾毒性药品, 例如氨基糖苷类合用, 可能会增强对肾脏的不良反应。

与引起钠潴留药品合用: 由于本品本身含钠,

所以当与会引起钠潴留的药品共同给药时需慎重考虑。

### 九、【药物过量】

症状

本品过量会导致非预期的高血容量症和循环负荷过量, 引起血细胞比容和血浆蛋白明显下降。这些可能和心脏及肺损伤 (肺水肿) 相关。过量可导致电解质紊乱 (如高氯血症) 和酸碱平衡紊乱 (高氯性酸中毒)。

治疗

一旦发生, 应立即停止输液, 并考虑给予利尿剂。对症治疗, 并监测电解质。

(注: 如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的, 应保留原批准内容。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头孢唑林注射剂说明书的公告

(2022 年第 82 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头孢唑林注射剂 (包括注射用头孢唑林钠、注射用头孢唑林钠 / 氯化钠注射液) 说明书内容进行统一修订。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, 按照头孢唑林注射剂说明书修订要求 (见附件), 于 2022 年 12 月 30 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。



## 头孢唑林注射剂说明书修订要求

### 一、【不良反应】项应当包括：

已报道有以下不良反应：

皮肤及皮下组织类：皮疹、瘙痒、多汗、潮红、血管性水肿、过敏性紫癜、荨麻疹、多形性红斑、剥脱性皮炎、史蒂文森-约翰逊（Stevens-Johnson）综合征、中毒性表皮坏死松解症、急性泛发性发疹性脓疱性皮肤病。

消化系统：口腔念珠菌病（口腔鹅口疮）、口干、口苦、口腔溃疡、恶心、呕吐、胃痉挛、腹痛、腹胀、腹泻、便秘、肝炎、黄疸、厌食和假膜性结肠炎。假膜性结肠炎可能发生在接受抗生素治疗期间或之后。可见血清氨基转移酶（SGOT、SGPT）和碱性磷酸酶水平的瞬时升高。罕见恶心和呕吐。

全身性及给药部位反应：药物热、胸部不适、乏力，少见静脉注射发生的血栓性静脉炎，注射部位皮疹、瘙痒、肿胀。肌内注射给药后偶见注射部位疼痛，部分出现硬结。

免疫系统：超敏反应、过敏性休克。

精神及神经系统：头晕、头痛、全身或局部麻木、震颤、皮肤刺痛感、晕厥、颅内压升高、抽搐、痉挛、嗜睡、烦躁不安、失眠、幻觉、噩梦、眩晕、潮热。

呼吸系统：呼吸困难、胸腔积液、喉水肿、咳嗽、鼻炎、支气管痉挛、间质性肺炎、嗜酸性粒细胞性肺炎。

心血管系统：心悸、发绀、心动过速、房颤及其他心律失常、血压降低、血压升高。

血液系统：凝血功能障碍、中性粒细胞减少症、白细胞减少症、血小板减少症、血小板增多症、全血细胞减少、嗜碱性粒细胞减少、嗜酸性粒细胞减少、粒细胞缺乏症、嗜酸粒细胞增多、白细胞增多、粒细胞增多、单核细胞增多、贫血、再生障碍性贫血、溶血性贫血。

肾脏及泌尿系统：血尿、尿失禁、BUN值升高、血清肌酐升高、间质性肾炎、肾衰竭。肾功能减退病人应用高剂量（每日12g）的本品时可出现脑病反应，如意识模糊、癫痫发作。

其他：眼睑水肿、眼干、视物模糊、关节痛、

肌无力、肌痛、耳鸣。生殖器和肛门瘙痒（包括外阴瘙痒，生殖器瘤和阴道炎）。白色念珠菌二重感染偶见。二、【禁忌】项应当增加：

对本品及所含成份过敏者禁用。

### 二、【禁忌】项下应包含以下内容

1. 头孢唑林过敏者禁用。
2. 其他头孢菌素类药物过敏者禁用。
3. 对青霉素或其他β-内酰胺类药物有严重过敏史的患者禁用。

### 三、【注意事项】项下应包含以下内容

1. 交叉过敏反应：患者对一种头孢菌素或头霉素（cephamycin）过敏者对其他头孢菌素或头霉素也可能过敏；患者对青霉素、青霉素衍生物或青霉素胺过敏者也可能对头孢菌素或头霉素过敏。

使用本品前必须详细询问患者先前有否对头孢唑林、其他头孢菌素类、青霉素类或其他药物的过敏史。有青霉素类药物过敏性休克史者不可应用本品。疗程中如发生过敏反应，需立即停药。发生过敏性休克时，需保持呼吸道畅通、吸氧、并予以肾上腺素、糖皮质激素及抗组胺药等紧急措施。

2. 对诊断的干扰：1%应用头孢唑林的患者可出现直接或间接抗球蛋白Coombs试验阳性及尿糖假阳性反应（硫酸铜法）。少数患者的碱性磷酸酶、血清氨基转移酶可升高。

3. 用于肾功能不全的患者：

因肾功能受损或肾功能不全而导致的低尿量患者，应谨慎使用本品，应用时必须减量。与其他β-内酰胺类抗生素一样，如果对肾功能受损的患者（肌酐清除率小于55mL/min）给予不适当的高剂量，可能会引起癫痫发作。

4. 肝功能损害、肾功能损害或营养不良的患者，疗程较长的患者和以往抗凝治疗稳定的患者，可出现头孢唑林相关的凝血酶原活性下降的风险。

5. 长期应用可导致对本品耐药细菌过度生长，治疗期间一旦发生二重感染，应及时采取适当措施。

6. 与所有头孢菌素一样，本品慎用于有胃肠道疾病，特别是有结肠炎病史的患者。

7. 包括头孢唑林在内的几乎所有的抗菌药物

在应用中都曾有艰难梭菌相关性腹泻（CDAD，Clostridium difficile associated diarrhea）的报道，其严重程度从轻度腹泻到致死性的结肠炎不等。抗菌药物治疗会改变患者结肠部位的正常菌群，导致艰难梭菌过度生长。

艰难梭菌产生的毒素 A 和 B 是导致 CDAD 发生的原因。艰难梭菌中产生高水平毒素的菌株可引起 CDAD 发病率和死亡率升高，由于这些感染属于抗微生物药物难治性感染，所以可能需要对此类患者进行结肠切除术。凡在使用抗生素后出现腹泻的患者，都必须考虑发生 CDAD 的可能性。曾有文献报道，在抗菌药物治疗结束 2 个月后发生 CDAD，因此在进行 CDAD 鉴别时需要认真了解患者的病史。

一旦怀疑或者确认患者发生了 CDAD，可能需要停止患者正在接受的抗生素（对艰难梭菌有直接抑制作用的抗生素除外）。同时应根据临床指征，对患者进行适当的液体和电解质管理、补充蛋白、使用抗生素治疗艰难梭菌感染并进行手术评估。

8. 本品与下列药物有配伍禁忌，不可同瓶滴注：硫酸阿米卡星、硫酸卡那霉素、盐酸金霉素、盐酸土霉素、盐酸四环素、葡萄糖酸红霉素、硫酸多粘菌素 B、粘菌素甲磺酸钠、葡萄糖酸钙。

#### 四、【孕妇及哺乳期妇女用药】项下应包含以下内容

大鼠、小鼠和兔的生殖毒性研究中未见由于头孢唑林导致的生育力受损或对胎仔的损害。然而，尚未在妊娠妇女中进行充分及受控良好的研究。由于动物生殖试验并不能总是预测人类的反应，因此本品应仅在明确被需要时才可使用。

剖宫产前应用头孢唑林，脐血中药物浓度大约是母体药物浓度的 1/4~1/3。本品对胎儿似乎并无不良影响。

哺乳期妇女本品乳汁中含量低，但哺乳期妇女用药时仍宜暂停哺乳。

#### 五、【老年用药】项下应包含以下内容

在一项 920 例接受头孢唑林治疗的临床试验中，313 例受试者（34%）为 65 岁及以上，138 例受试者（15%）为 75 岁及以上。本品在这些老年受试者的安全性与有效性与年轻受试者相比，总体上没有差异。其他临床报道未见老年患者和年轻患者之间存在显著差异，但不能排除少数老年患者对本品更敏感的可能性。

本品由肾脏排泄，因此肾功能不全的患者毒性反应的风险可能更大。老年患者通常由于肾功能减退，因此本品在老年人中 T<sub>1/2</sub> 较年轻人明显延长，应按肾功能变化适当减量或延长给药间期。

#### 六、【药物相互作用】项下应包含以下内容

1. 本品与庆大霉素或阿米卡星联合应用，在体外能增强抗菌作用。

2. 头孢唑林与华法林合用，因维生素 K 依赖性凝血因子的合成降低，出血的风险增加。

3. 头孢唑林与活伤寒疫苗合用，后者的免疫作用下降。

4. 本品与抗感染药（如氨基糖苷、多粘菌素 E、多粘菌素 B）、含碘造影剂、有机铂化合物、大剂量甲氨蝶呤、某些抗病毒药物（如阿昔洛韦、膦甲酸钠）、环孢素、他克莫司和利尿剂（如呋塞米）合用有增加肾毒性的可能，建议监测肾功能。

5. 头孢唑林与丙磺舒联用时，丙磺舒可能会降低头孢菌素的肾小管分泌，丙磺舒可导致本品血药浓度升高，血半衰期延长。

6. 头孢唑林含有甲硫四氮唑侧链，用药期间饮酒或饮用含乙醇饮料或静脉注射含乙醇药物，可发生戒酒硫样反应（也称：双硫仑样反应）。

（注：如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的，应保留原批准内容。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）