

磷霉素在耐药形势下的临床应用定位再评估

感染科 杨晶

摘要:磷霉素是一种较早发现的天然抗菌药物,具有独特的抗菌机制。它阻断细菌细胞壁合成的第一步,对革兰阳性菌和革兰阴性菌,是一种繁殖期快速杀菌剂,并且能够破坏细菌生物被膜或抑制其形成。在目前严峻的耐药形势下,磷霉素凭借其独特的抗菌作用机制、药代动力学特点及低交叉耐药发生等优势成为近年来被广泛研究和应用的老药之一,尤其对于多重耐药菌的治疗,磷霉素作为重要的联合用药之一,在临床上应用越来越广泛。

关键词:磷霉素;多重耐药菌;临床应用定位

磷霉素作为一种较早发现的天然抗菌药物,其分子结构与磷酸烯醇丙酮酸结构相似。它具有独特的抗菌机制,可与二磷酸尿嘧啶-乙酰葡糖胺转移酶(MurA)共价结合,不可逆性地抑制 MurA 活性,与细菌竞争同一转移酶,导致细菌细胞壁合成的第一步被阻断,引起细菌裂解死亡,并且能够破坏细菌生物被膜或抑制其形成,因此对革兰阳性菌和革兰阴性菌,磷霉素是一种繁殖期快速杀菌剂。磷霉素进入细菌细胞发挥作用需依赖两个转运系统:甘油-3-磷酸转运系统(GlpT)和磷酸己糖转运系统(UhpT)。GlpT 转运系统可持续表达,磷霉素可通过 GlpT 转运系统进入几乎所有对其敏感的菌株;UhpT 转运系统则需要依赖一定浓度的 6 磷酸葡萄糖(G-6-P)诱导表达。这两种转运系统功能的发挥均依赖 cAMP 的参与。磷霉素制剂分为口服制剂和注射制剂,口服制剂主要为磷霉素氨丁三醇散剂,注射制剂为磷霉素二钠盐。磷霉素氨丁三醇口服生物利用度为 34%-58%,口服 3g 后,血清浓度峰值达 64-128mcg/mL,尿液中浓度达 3000mcg/mL,且可以持续 48h,吸收后广泛分布于组织和

体液中,表观分布容积有不同的报道(40-136L),半衰期为 5.7h,餐时服用会导致药物肾脏清除减慢。一项回顾分析文献显示,患者及健康志愿者静脉给予磷霉素后大量渗透到皮下和肌肉组织,接着是肺和骨组织,脑脊液及软组织中也能达到较高浓度,但腹腔浓度较低,其血药峰浓度最高可以达到 6060mcg/L,主要原型自尿液排泄,18%自粪便中排泄。FDA 批准的适应症由大肠杆菌和粪肠球菌引起的非复杂性尿路感染。

目前国际、国内耐药形势严峻,临床常用的抗菌药物效果有限。由于新型抗菌药物研发进展缓慢,尤其对革兰阴性菌在短期内缺乏新药,目前从安全有效的老药中寻找替代药物,已成为一种应对策略。磷霉素凭借其独特的抗菌作用机制、药代动力学特点及低交叉耐药发生等优势成为近来被广泛研究的老药之一。在磷霉素的作用下,细菌的外层结构被破坏,使细菌胞壁受损变薄,通透性增加,有利于其他药物进入菌体内,这是联合用药的基础。故本文对国内外近年来磷霉素的临床应用进行综述,以便于在耐药形势下对其临床应用定位进行重新评估。

一.临床应用定位

1.用于多耐药(MDR)肠杆菌科细菌感染

尿路感染是常见的感染性疾病,大肠埃希菌仍是引起尿路感染最常见的致病菌。近年来,随着抗菌药物的广泛应用,产超广谱 β -内酰胺酶(ESBLs)的大肠埃希菌检出率不断升高,往往导致青霉素类、单环类和第二、三代头孢菌素等药物的治疗无效。

Fagalas 等收集 152 株 MDR 肠杆菌科细菌(包括肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌、奇异变形杆菌和其他肠杆菌菌株),用 E-test 法测得磷霉素对菌株的体外抗菌活性达 92.8%。在 55.9%的泛耐药(XDR)肠杆菌科细菌中,有 91.8%对磷霉素敏感。在 Falagas 等的另一项磷霉素治疗 MDR 肠杆菌科细菌(包括产 ESBLs 酶)的荟萃研究更进一步证实,多重耐药肠杆菌科细菌对磷霉素有较高的体外敏感性。共纳入 17 个研究,5057 株高度耐药的菌株进行分析,其中 4448 株产 ESBLs。细菌对磷霉素敏感性 90%,占 11 个研究。设 MIC₆₄mg/L 为敏感,96.8%产 ESBL 大肠埃希菌,81.3%产 ESBL 肺炎克雷伯菌对磷霉素敏感,说明磷霉素对 ESBL、金属 β 内酰胺酶(MBLs)酶等钝化酶稳定。

Veve 等对磷霉素和厄他培南治疗产 ESBL 大肠埃希菌感染的临床疗效进行了比对。他们分析了 178 例产 ESBL 肠杆菌科细菌(大肠埃希菌占 83.7%)感染门诊患者的治疗效果,结果显示,对于产 ESBL 肠杆菌科细菌所致的尿路感染,磷霉素口服制剂(3g 每 72 小时 1 次或 3g 每 48 小时 1 次)与厄他培南静脉制剂(1g 每天 1 次)的疗效相当。

许元元等从菌株库复苏 2010-2014 年尿培养大肠埃希菌 821 株,使用 ESBLs 的表型确认实验筛选产 ESBLs 菌株,用 K-B 法测定磷霉素等 15 种抗菌药物对其的体外抗

菌活性。结果发现 821 株大肠埃希菌中 465 株产 ESBLs,对亚胺培南敏感性较高(91.4%),其次是磷霉素(88.0%),然而对左氧氟沙星、青霉素类和头孢菌素类抗生素的敏感性较差。与田鹏鹏等报道产 ESBLs 的大肠埃希菌对磷霉素的敏感率分别为 94.3%,以及 Kresken 报道磷霉素对产 ESBL 大肠埃希菌对磷霉素的敏感率是 86%~100%,且连续 5 年来的体外抗菌活性相对较稳定的结果一致。提示磷霉素对泌尿系统常见的肠杆菌科细菌具有较高的活性并与其它抗菌药物具有协同作用,因此是治疗泌尿系统感染的有效药物之一。因此,在产 ESBLs 的大肠埃希菌已成为尿路感染的主要致病菌的形势下,治疗尿路感染时恰当选择病例可考虑使用磷霉素,从而减少碳青霉烯以及 β -内酰胺/酶抑制剂类药物的暴露,以减缓多重耐药菌的进一步发展,具有良好的临床应用价值。

2.用于耐碳青霉烯肠杆菌科细菌(CRE)感染

近年来,CRE 因为难治与引起高死亡率相关的感染,已经在卫生机构得到广泛重视。有报道显示,碳青霉烯类抗生素耐药的肠杆菌科细菌在美国引起了住院病死率高达 50%的相关严重感染。一旦菌株出现碳青霉烯类药物耐药,临床治疗此类菌株感染将面临极大困难。

美国的一项研究表明,87%-93%产 KPC 肺炎克雷伯菌对磷霉素敏感,其中包括对替加环素或黏菌素不敏感的菌株。史煜波等报道对产 KPC-2 型碳青霉烯酶肺炎克雷伯杆菌,氯霉素、多西环素、米诺环素、磷霉素和替加环素耐药率分别为 20%、17%、15%、6%和 5%,明显低于临床常用抗菌药物。

曹敏等研究发现大肠埃希菌中碳青霉烯敏感株与碳青霉烯耐药株磷霉素耐药率

分别为 4.0%和 0%,肺炎克雷伯菌中碳青霉烯敏感株与碳青霉烯耐药株磷霉素耐药率分别为 0%和 56.0%,粘质沙雷菌中碳青霉烯敏感株与碳青霉烯耐药株磷霉素耐药率分别为 20.0%和 24.0%。肺炎克雷伯菌中碳青霉烯耐药株磷霉素耐药率远远高于碳青霉烯敏感株,其机制是由于肺炎克雷伯菌碳青霉烯类耐药菌株常常同时携带有 blaKPC 和 fosA 基因质粒,所以常常表现为碳青霉烯类与磷霉素的同时耐药,而大肠埃希菌和粘质沙雷菌中碳青霉烯敏感株与碳青霉烯耐药株磷霉素耐药率差异较小。

钱学深等报道磷霉素与亚胺培南联用对 60 株 CRE 的最低抑菌浓度较单用均有下降,检测结果显示协同作用为 23.3%,部分协同作用为 35.0%,相加作用为 1.7%,无关作用为 40.0%,无拮抗作用。综合来看,联合用药二者的协同和相加作用占 58.3%。同时,还发现磷霉素和亚胺培南虽然本身对 CRE 的 MIC 值较高,但联合应用后,两者无论是 MIC₅₀ 还是 MIC₉₀ 都明显下降,说明亚胺培南的抗菌活性得到了显著提高,这与 Kaase 等研究结果一致。Samonis 等研究也显示,磷霉素联合亚胺培南对 CRKP,呈现 74%的协同作用。

郑海岚等研究结果表明阿米卡星和磷霉素单用治疗产 KPC 酶细菌疗效不佳,但联用后可获得较好的疗效。是由于与阿米卡星联用时磷霉素干扰细菌细胞壁合成的第一步,使细菌细胞壁完整性被破坏,有利于阿米卡星随之进入菌体内,作用于细菌核糖体的 30S 亚单位,抑制细菌合成蛋白质而杀灭细菌,因此两药联用起到了很好的协同作用。黄娟娟等采用磷霉素联合依替米星治疗 CRKP 临床有效率为 62.5%,细菌清除率为 68.75%,未发生与磷霉素及依替米星相关的不良反应。有国外报道两者联合用于 CRKP 和 XDR 铜绿假单胞菌所致感染,14d 临床

有效率为 54.2%。

SAMONIS 等报道用纸片法对 50 株 KPC-KP 测试了磷霉素和多黏菌素 E 的协同率是 36.0%。贺吉童等对多黏菌素 E 联合磷霉素对 CRKP 的体外抗菌活性的研究报道:MIC 结果,多黏菌素敏感率 100%,磷霉素敏感率为 35.14%;部分抑菌浓度指数 (FIC 值)结果,多黏菌素 E 与磷霉素联合用药协同率为 12.16%,部分协同率为 39.19%,相加为 6.76%,无关为 41.89%,无拮抗作用;杀菌曲线结果,对于磷霉素敏感菌株,多黏菌素 E 联合磷霉素有明显的协同作用,磷霉素耐药菌株则没有明显协同作用。提示对于磷霉素敏感菌株,两者联合相比于多黏菌素和磷霉素单药均提高了抗菌活性,延缓其耐药产生。

3. 用于多耐药铜绿假单胞菌 (MDR-PA)感染

近年来,由于广谱抗菌药物的广泛应用及复杂尿路感染患者的增多,PA 的分离率逐年增高,同时 PA 的耐药性给临床治疗带来很大的困难。磷霉素对 PA 具有较高的敏感性,并且对亚胺培南耐药和敏感的菌株对磷霉素的药物敏感性无明显差异,说明对于 MDR-PA,磷霉素依然是一个可供选择的抗菌药物。

孙凤军等报道磷霉素联合碳青霉烯类对 MDR-PA 的尿路感染体外协同作用的研究,磷霉素与亚胺培南联用时,4 株(33.3%)为协同作用;磷霉素与美罗培南联用时,5 株(41.7%)为协同作用;均未出现拮抗作用。磷霉素和碳青霉烯类联用对耐碳青霉烯类 PA 的生物膜均有抑制作用。提示磷霉素与碳青霉烯类抗菌药物联合应用对 1/3 的 MDR-PA 具有协同作用,其余为无关作用,未出现拮抗作用,与 Kunakonvichaya 的报道相似。Apisarnthan arak 等临床研究选取 8 名耐碳青霉烯 PA 的肺部感染患者,先经验性

治疗,明确致病菌后均采取连续滴注 1 g 多尼培南持续4h,同时联用 2g 磷霉素静脉滴注,每 8 h 1 次治疗。结果临床治愈 6 例(75%),病原学治愈 7 例(86%),未见严重不良反应。

王秋菊等对妥布霉素不敏感的 PA 在磷霉素与妥布霉素按 4:1 的比例联合应用后,发现单独使用妥布霉素组的对 PA 的 MIC₅₀ 由 64mg/L 下降至 8mg/L,显著提高了抗菌疗效。国外研究将磷霉素与阿米卡星联合应用于治疗由于机械通气引起的呼吸机相关支气管炎和肺炎,二者联合应用对阿米卡星不敏感的革兰阴性菌感染效果显著,联合应用后能使抑制所有菌株的最低阿米卡星浓度和最低磷霉素浓度大大降低,与磷霉素和妥布霉素联合应用后的效果类似。磷霉素联合氨基糖苷类抗菌素对抗细菌被膜的形成往往呈现协同互助作用,可显著提高应用单药的疗效,并同时减少或者延迟细菌耐药的产生。磷霉素同时能减轻氨基糖苷类药物产生的肾毒性,因而联合应用具有较好的应用前景。

4. 用于多耐药鲍曼不动杆菌 (MDR-AB)感染

在常见病原菌中,AB 的耐药率最高。据最新 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测报告,多数抗菌药物对 AB 的敏感性低于 50%,碳青霉烯类敏感性仅 30-40%左右。MDR-AB 是医院感染主要的病原菌,有专家提出其致病力呈逐年加强的趋势,对 MDR-AB 的治疗一直是临床的棘手问题。

温汉春等研究发现针对 MDR-AB,磷霉素联用美罗培南 FIC 值显示协同与相加作用分别占 32%和 46%;磷霉素联用左氧氟沙星占 58%和 26%;磷霉素联用头孢哌酮/舒巴坦占 32%和 54%;磷霉素联用阿米卡星则占 44%和 38%;FIC 值显示磷霉素与 4 种抗菌药物联合使用,协同与相加作用约

占 80%。扫描电镜观察到,1/4MIC 浓度的磷霉素单用时,细菌肿胀变形;而与其他 4 种抗菌药物 1/4MIC 联用时,细菌变形坏死。从形态学方面说明低于 MIC 浓度的磷霉素使细菌变形,细胞壁缺损,使其他抗菌药物进入细菌体内的量增加,从而更好地杀灭细菌。

关卫等研究发现,磷霉素钠与头孢哌酮舒巴坦联合,MDR-AB 对药物的敏感性从 0 株(磷霉素钠浓度 0mg/L),分别增加为 7 株(磷霉素钠浓度 70mg/L)和 19 株(磷霉素钠浓度 140mg/L),有显著协同作用;磷霉素钠与左氧氟沙星联合,MDR-AB 对药物的敏感性从 0 株(磷霉素钠浓度 0mg/L),分别增加为 0 株(磷霉素钠浓度 70mg/L)和 8 株(磷霉素钠浓度 140mg/L),也有显著协同作用;但磷霉素钠与头孢哌酮、亚胺培南、阿米卡星和哌拉西林没有发现显著协同作用。提示针对 MDR-AB,磷霉素钠联合头孢哌酮舒巴坦和磷霉素钠联合左氧氟沙星组合有显著协同作用。

Sirijatuphat 等将 94 例感染碳青霉烯类耐药 AB 的患者随机分成两组,分别接受多黏菌素 E 单药和多黏菌素 E 联合磷霉素治疗,治疗 7-14d 后,结果显示联合用药组细菌清除率更高(100%对 81.2%),预后更好。

5. 用于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)感染

多项研究表明,磷霉素对葡萄球菌有良好的抗菌活性,包括 MRSA 在内的金黄色葡萄球菌对磷霉素有较高敏感性。Falagas 等对 1846 株革兰阳性球菌,通过磷霉素药敏试验,敏感率为 69.1%(1275/1846)。其中,金黄色葡萄球菌(包括 130 株 MRSA)敏感率达 99.3%(416/419)。希腊一项研究评价在非尿路分离革兰阳性菌对磷霉素的体外敏感性中显示,99.3%金黄色葡萄球菌,其中包括 99.2%的 MRSA 和 77.5%的 MRCNS 对

磷霉素敏感。在纳入的 22 个研究中,MRSA 对磷霉素敏感性 90%的有 12 个研究,敏感性介于 50%–90%的有 7 个研究。其中,使用美国临床实验室标准化协会(CLSI)为判断标准的有 15 个研究,这 15 个研究中 MRSA 对磷霉素的敏感性均 90%。

胡文等比较单用万古霉素与联用磷霉素治疗 MRSA 引起的肺部感染的时发现万古霉素和磷霉素的联合用药常常呈现协同或者叠加效应,不仅可以减少单一应用万古霉素抗 MRSA 突变耐药的使用浓度,还可以同时减少或延迟细菌产生耐药性,使耐药突变选择窗缩短,从而显著提高了抗菌作用。

梁蓓蓓等报道利奈唑胺与磷霉素联合用药后对 60 株 MRSA 临床分菌株的 MIC₅₀、MIC₉₀ 较单药组降低。利奈唑胺与磷霉素联合应用对 60 株 MRSA 以协同作用为主(71.67%)。联合用药的杀菌曲线的细菌数量较单药相比低 >2log₁₀CFU/mL,显示协同效应。

西班牙 3 所医院进行的多中心临床研究中,对于 MRSA 感染引起的心内膜炎(12 例)和复杂性菌血症(4 例)患者,联用磷霉素和亚胺培南作为初始治疗(万古霉素或达托霉素)失败的补救方案,平均疗程 28d。结果显示所有患者在给予第一剂治疗 72h 后血培养结果均为阴性,临床治疗成功率为 69%且无复发患者,死亡患者中只有 1 例与 MRSA 感染相关;联合治疗安全性高(94%),只有 1 例肝硬化患者死于钠超载后的器官衰竭。

6.用于耐万古霉素肠球菌(VRE)感染

肠球菌属是临床中常见的致病菌,很容易导致尿路和皮肤组织感染,最终引起腹腔感染、败血症以及脑膜炎等,加强对肠球菌属的感染控制,在临床中具有重要意义。随着抗菌药物的广泛使用,肠球菌属耐药菌株

也在不断的增加,VRE 是肠球菌属中的常见一种,尤其是屎肠球菌,对阿莫西林具有较强的耐药性,它通过细菌细胞壁的变化,使万古霉素失去了与之结合的能力,最终出现耐药,并且对达托霉素也可呈现有一定的耐药性。临床研究显示,VRE 能够通过质粒进行转移给其他的肠球菌属,从而产生更多耐药性。因此,如何更好的治疗 VRE 感染,提高体外抗菌活性在临床中具有重要作用。

肠球菌属细菌大多都对磷霉素敏感,耐万古霉素肠球菌(VRE)对其敏感率在 85.2%~100%。在美国一所大型医疗中心完成的历时近 5 年,尿路感染病原菌为肠杆菌科细菌、PA 和 VRE,完整接受 69 个口服磷霉素疗程治疗 MDR 尿路感染的的 58 例随访资料回顾分析,总治愈率为 55%。Logistic 回归分析发现,慢性肾病与治疗后的持续尿路感染有关(OR=3.56,95%CI=1.02–12.40,P=0.04)。患者基础疾病、尿路感染病原菌、病原菌对磷霉素是否敏感及给药次数等,均与治疗持续感染或治疗失败无关。

王娜等进行临床研究也报道磷霉素与常规 3 种抗菌药物联合使用治疗 VRE 的 MIC 明显低于单用的 MIC,其抗菌活性明显增加。观察数据还显示磷霉素+利奈唑胺联用以相加作用为主占 70.0%,磷霉素+达托霉素联用以协同作用为主占 60.0%,磷霉素+阿莫西林联用以协同、相加作用为主,各占 40.0%。研究结果说明,磷霉素联合达托霉素在治疗 VRE 效果更优越性。采取联合抗菌药物治疗 VRE,能够较好的缩小或者关闭耐药突变的选择窗,最终减少耐药菌的产生。

二.不良反应

磷霉素钠与其它抗菌药物无交叉耐药性,常呈协同作用,副作用尤为少见。磷霉素无抗原性、不与血浆蛋白结合,毒性低,这是过敏反应发生少的原因。使用前不需要做皮

试,不良反应较少见,磷霉素钠不良反应发生率为 10%–17%,多表现为胃肠道反应,症状较轻,偶见皮疹、皮肤瘙痒等过敏反应,多数可在停药、对症处理或给予相应治疗后痊愈,多于 1 天以内恢复,一般不影响用药。导致过敏性休克的病例较为罕见,是否磷霉素钠仍存有抗原性,进入机体后激发机体免疫系统发生 I 型变态反应而导致机体发生过敏性休克还有待探讨。

三.关于磷霉素的耐药问题

磷霉素钠与其他类抗菌药物作用于病原菌的靶位不同,理论上不会产生交叉耐药,不易产生耐药菌选择性扩增,也不易诱导耐药。但随着磷霉素临床使用量的不断增加,耐药菌也将不断出现。

细菌对磷霉素的耐药可以通过作用靶酶的变异及过度表达、磷霉素摄取减少以及磷霉素修饰这三个方面的机制共同或单独作用而产生耐药性。参与磷霉素修饰的修饰酶主要有 FosA、FosB、FosC 和 FosX,各种修

饰酶又有不同的亚型。这些修饰酶编码基因定位于染色体或者质粒上,通过向磷霉素分子添加不同的基因,导致磷霉素失效,引起耐药。磷霉素耐药金葡菌与大肠埃希菌相似,murA、glpT、及 uhpT 的突变可能导致细菌对磷霉素耐药。目前发现的突变种类较多,不同变异的耐药水平亦有不同,何种变异发挥主要作用还有待通过基因敲除或定点突变实验予以明确。在 VanM 基因型 VRE 中也发现对磷霉素耐药的菌株, MIC 高于 1024mg/L,其耐药由 fosB3 基因介导。

综上所述,磷霉素在目前严峻的耐药形势下,其临床应用定位较前已发生了极大的改变,可用于多重耐药菌所致的多系统的感染。磷霉素是我们应对耐药菌感染、难治性感染的又一手段,且不良反应少,用药安全性较好。而对磷霉素耐药机制的深入研究,对于保护磷霉素敏感性,预防耐药菌的产生和播散,使之更好地合理有效地在临床应用具有重要的意义。

浅谈成人急性腹泻

感染科 杨亚敏

腹泻分为感染性腹泻和非感染性腹泻。引起感染性腹泻的病原体包括细菌、病毒、寄生虫和真菌等;非感染性腹泻常见的病因有药物不良反应、消化不良、肠道肿瘤、缺血性结肠炎、憩室炎、结肠息肉病、过敏性紫癜、变态反应性肠炎、HIV 感染合并结肠病变、功能性肠病(肠易激综合征、功能性腹泻等)、炎症性肠病(溃疡性结肠炎、克罗恩病等)、全身疾病(白塞病、甲亢、糖尿病、系统性红斑狼疮等), 饮食不当如吃得太多、太油、太冷, 频繁地调换新食品等, 此外不良刺激受凉、过热、精神情绪不佳, 或过分紧张或受惊吓, 也会引起腹泻。如果腹泻伴有明确的可疑饮食史, 即称为食源性腹泻, 食源性腹泻可为感染性腹泻, 也可为非感染性腹泻。

多数感染性腹泻为急性腹泻, 急性腹泻是指每天排便 3 次或 3 次以上, 总量 >250g, 持续时间 <2 周, 粪便性状可为稀便、水样便、粘液便、脓血便或血样便, 可伴有恶心、呕吐、腹痛或发热等全身症状。

引起成人感染性腹泻常见的细菌病原体包括: 霍乱、细菌性痢疾、阿米巴痢疾、致泻大肠埃希菌、副溶血弧菌、沙门菌、弯曲菌、气单胞菌、蜡样芽孢杆菌、小肠结肠炎耶尔森菌、金黄色葡萄球菌等。医院获得性腹泻常见抗菌药物相关性腹泻, 通常发生在开始使用抗菌药物后 5-10 天发病, 艰难梭菌感染占 20%-30%。其他医院感染性腹泻可由大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、肠球菌、铜

绿假单胞菌、白色念珠菌、变形杆菌属、克雷伯菌属、沙门菌属等。

霍乱为甲类传染病, 在肠道门诊要求逢泻必检。2017 年我市未发现霍乱病例。阿米巴痢疾及寄生虫引起的腹泻近年来除个别地区外, 已较为少见。

细菌性痢疾由志贺菌感染, 志贺菌可分为 4 个血清群, A 群(痢疾志贺菌)、B 群(福氏志贺菌)、C 群(鲍氏志贺菌)、D 群(宋内志贺菌)。志贺菌都能产生内毒素, 痢疾志贺菌能产生志贺外毒素, 患者病情常较重; 宋内志贺菌感染通常病情较轻; 福氏志贺菌感染则易转为慢性迁延性腹泻。近十几年来, 我国痢疾报告发病数和发病率整体呈下降趋势。

致泻大肠埃希菌根据致病机制和细菌毒力可分为 5 类, 肠产毒性大肠埃希菌(ETEC)、肠侵袭性大肠埃希菌(EIEC)、肠出血性大肠埃希菌(EHEC)、肠致病性大肠埃希菌(EPEC)、肠粘附性大肠埃希菌(EAEC)。肠产毒性大肠埃希菌是旅行者腹泻的重要致病菌。肠侵袭性大肠埃希菌引起炎性反应和溃疡, 症状与痢疾很难区分。肠出血性大肠埃希菌 O157:H7 所占比例最大, 能引起血性腹泻, 部分患者并发溶血性尿毒综合征和血栓性血小板减少性紫癜。肠致病性大肠埃希菌是引起婴幼儿腹泻最常见的病原之一。肠黏附性大肠埃希菌是儿童腹泻的重要病原, 还与人类免疫缺陷病毒感染者的慢性腹泻和旅游者腹泻有关。

副溶血弧菌是一种嗜盐细菌,多来自于海产品及海产品造成的交叉污染,在我国沿海地区较为常见。随着环境卫生条件和个人卫生习惯的改善及人们生活水平的提高,细菌性痢疾、沙门菌等发病数和发病率整体呈下降趋势,而副溶血弧菌呈上升趋势,有些地区有位列第一的报道。

沙门菌是人畜共患病,以鼠伤寒和肠炎沙门菌最常见,一年四季都有发病。污染的动物、植物、加工食品、水都能引起感染,经常有食源性暴发。

弯曲菌是人畜共患菌,空场弯曲杆菌是引起人类细菌性胃肠炎的一个最主要致病因素。由弯曲菌引起的腹泻与沙门菌引起的腹泻同样普遍,甚至超过了志贺氏菌引起的腹泻。主要通过未彻底煮熟的鸡肉、被交叉污染的蔬菜、牛奶和水传播。弯曲菌感染后腹泻常为脓血便,部分患者会发生严重的并发症,如吉兰-巴雷综合征、反应性关节炎和肠易激综合征。

气单胞菌和类志贺邻单胞菌广泛分布于淡水环境中,能引起感染性腹泻,主要通过淡水产品或淡水产品的交叉污染传播,也有水产养殖从业人员感染的报道。

蜡样芽孢杆菌部分菌株能产生肠毒素,在临床上可分为呕吐型和腹泻型两类。呕吐型潜伏期为 0.5-6 小时,中毒症状以恶心、呕吐为主,偶而有腹痉挛或腹泻等症状,病程不超过 24 小时,这种类型的症状类似于金黄色葡萄球菌引起的食物中毒。腹泻型的潜伏期为 6-15 小时,症状为水泻、腹痉挛、腹痛为主,有时会有恶心等症状,病程约 24 小时,这种类型的症状类似于产气荚膜梭菌引起的食物中毒。呕吐型多与食用未冷藏的剩米饭有关,腹泻型多与加工处理不当的食物有关。

小肠结肠炎耶尔森菌广泛分布于自然界,能产生耐热性肠毒素,进食被该菌污染

的食物可引起肠炎。该菌在 4℃左右也能生长,长时间冷藏的食品食用前如不彻底加热,有发生小肠结肠炎耶尔森菌感染的危险。

金黄色葡萄球菌主要依靠产生葡萄球菌肠毒素引起食物中毒。可通过污染的食物或当食物处理人员携带且制备过程中污染了食物而感染。由于金黄色葡萄球菌的适宜生长温度和 PH 值范围较广,该菌可以在各种各样的食物中生长,因此是食源性疾病的常见类型,能够引起暴发。

引起成人感染性腹泻常见的病毒包括诺如病毒和 B 组轮状病毒,诺如病毒主要发生在秋冬季,可经呼吸道传播。发病急、传播速度快、涉及范围广,是引起非细菌性腹泻暴发的主要原因。常在学校、医院、孤老院、军队等人群聚集处引起集体暴发。B 组轮状病毒也能导致成人腹泻病的暴发。其他导致成人腹泻的病毒还有腺病毒、星状病毒等。

真菌性肠炎多见于内源性感染,发病与人体免疫力降低和广谱抗菌药物的广泛应用有关。如恶性肿瘤放化疗患者、艾滋病患者等。

感染性腹泻的诊断包括临床诊断和病原学诊断。临床诊断依据流行病学资料、临床表现和粪便常规检查来综合诊断。病原学诊断确诊须依据便培养、特异性核酸或从血清中检测出特异性抗体。流行病学资料一般夏秋季多发,有不洁饮食(水)和/或与腹泻病人、腹泻动物、带菌动物接触史。临床表现为排便次数改变,粪便性状异常,可伴有恶心、呕吐、腹痛、发热等。严重者可引起脱水、电解质紊乱甚至休克。粪便常规镜检可有红白细胞,亦可无细胞。流行病学资料可以为病原学提供一定的参考依据。夏季多见细菌性感染,秋季多见诺如病毒和轮状病毒感染。集体单位或局部地区腹泻病流行或暴发流行,应首先考虑急性感染性腹泻。近期旅

行史是旅行者腹泻的重要线索。副溶血弧菌主要通过海产品传播。有相关流行病学文献报道副溶血弧菌、细菌性痢疾、沙门氏菌、致泻大肠埃希菌是主要致病菌,弯曲菌和金黄色葡萄球菌肠毒素也很常见。

感染性腹泻的治疗包括饮食治疗、补液治疗、止泻治疗和抗感染治疗等。急性水样泻患者,排除霍乱后,多为病毒性或产肠毒素性细菌感染,不常规应用抗菌药物。金黄色葡萄球菌食物中毒多由直接食入毒素所致,且病程多呈自限性,不需抗菌药物治疗。

副溶血弧菌、蜡样芽孢病程多呈自限性,不需抗菌药物治疗,重症患者可考虑使用抗菌药物。抗菌药物的应用原则:轻、中度腹泻患者一般不用抗菌药物。以下情况考虑使用抗菌药物:发热伴粘液脓血便的急性腹泻;持续的志贺菌、沙门菌、弯曲菌感染或原虫感染;感染发生在老年人、免疫功能低下者、败血症或有假体患者;中、重度的旅行者腹泻患者。抗菌药物首选喹诺酮类抗菌药物,可选阿奇霉素、头孢曲松等。培养阳性有药敏试验者,根据药敏结果选择用药。

酒精性肝炎的治疗现状及未来趋势

朱萍

摘要:酒精性肝病是世界范围内常见的肝脏疾病,包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎和酒精性肝硬化。酒精性肝炎是其中一种的肝损伤形式,程度可以从轻到重,重者可出现慢加急性肝功能衰竭,死亡率极高,预后差。酒精性肝炎除了戒酒,还需要营养支持、纠正电解质紊乱、糖皮质激素及己酮可可碱的应用和并发症的处理。糖皮质激素已被证实可能导致潜在的感染风险,与安慰剂相比,短期应用有效,但长期应用无明显差异。基于 STOPAH 试验,己酮可可碱对提高重症酒精性肝炎患者的生存率无效,不再建议使用。抗肿瘤坏死因子可增加感染的风险和死亡率。目前,一些早期阶段的试验仍在进行中,主要是基于疾病发病机制的靶向新途径,包括对先天免疫系统的调节、抑制肠肝轴和细胞死亡的途径,激活转录因子 FXR 等。未来的治疗趋势可能体现在在人类诱导多能干细胞(iPSC)技术、药物研发和干细胞移植。多数患者肝移植术后预后良好,但由于有限的器官供应及部分患者移植术后重蹈覆辙继续饮酒,因此肝移植仍存在争议。

关键词:酒精性肝炎;糖皮质激素;肝移植;诱导多能性干细胞;己酮可可碱;酒精性肝病

酒精滥用一直是西方国家导致严重肝脏疾病的首要因素,在我国,随着人群中嗜酒者比例的不断增长,酒精已成为继病毒性肝炎后导致肝损害的第二大病因。我国多处地区流行病学调查显示 20 年期间嗜酒者增长了 70 倍以上。酒精性肝炎(alcoholic hepatitis, AH)可出现如凝血机制障碍、黄疸、腹水、肝性脑病、急性肾衰竭、上消化道出血等肝衰竭或失代偿的表现,常伴有内毒素血症,并发症多,病死率高,1 个月的病死率可达 25%–35%。最近几年器官供应移植网络(Organ Procurement and Transplantation Network, OPTN)数据显示酒精性肝病已经成为继病毒性肝炎之后的第二位需要肝移植的疾病。近年来,随着乙肝抗病毒药物核苷类似物和丙肝直接抗病毒药物(direct antiviral agents, DAAs)的研发,酒精性肝炎有望成

为会变成世界肝病的主要原因。因此,酒精性肝炎的治疗需要得到不断地更新与发展,本文就近年来酒精性肝炎的治疗进展进行综述。

1 酒精性肝炎的诊断

AH 是由 Gordon Beckett 于 1961 年第一次提出,他发现一些酗酒者出现黄疸进行性加重甚至死亡。一些研究显示,AH 大概占酒精性肝病的 10%–35%,未经治疗的 28 天死亡率能高达 50%。超过一半的 AH 患者肝活检病理显示存在肝纤维化。AH 的诊断包括酗酒史、体格检查、实验室检查。体格检查除了常见的门脉高压和黄疸的症状,还常伴有无菌性发热。一般以上的患者可以听到肝脏杂音。实验室检查大多表现为是天冬氨酸丙氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)增高,一般不超过 300U/L,AST/

ALT 大于 2/1。AH 患者通常胆红素显著增高,凝血酶原时间(PT)和国际标准化比值(INR)延长。没有感染的情况下也可看到外周血白细胞增多。

2 治疗

2.1 戒酒和营养支持

戒酒是判断 AH 患者预后的一个重要因素。有研究显示,戒酒的患者 5 年生存率明显高于戒酒后复饮或未戒酒(75% vs.27% 和 21%, $P = 0.005$)。AH 患者处于一种高度分解代谢的状态,多伴有严重营养不良。对于住院的 AH 患者建议进行营养评估,适当给予高热量、优质蛋白质饮食及补充 B 族维生素等。夜间补充营养(约 700 千卡/d)可以防止肌肉萎缩,提高肌肉质量。在患者不能通过正常饮食满足能量需求且无肠梗阻等禁忌证时,肠内营养的方式突显重要性。

2.2 药物治疗

2.2.1 糖皮质激素

尽管一些研究表明糖皮质激素对 AH 患者的生存率有改善,但至今糖皮质激素应用问题仍是临床争论的焦点。糖皮质激素可能是通过减少包括肿瘤坏死因子(TNF) α 和白细胞介素(IL)8 等前炎症因子,并增加抗炎性细胞因子白细胞介素 10 而减轻肝脏的炎症。最近的 Cochrane 荟萃分析得出结论,总的来说没有明确的证据表明,糖皮质激素对于长期治疗酒精性肝炎有效。然而,这项荟萃分析得出结论,糖皮质激素可显著减少 MDF ≥ 32 ,或伴肝性脑病的患者的死亡率。此外,这项研究还表明,糖皮质激素降低死亡率这个结论存在低偏倚风险。这个偏倚是由于数据的异质性造成的。为了克服这个问题,Mathurin 等人分析了 5 个随机对照试验的数据,得出糖皮质激素对于重症酒精性肝炎(severe alcoholic hepatitis,SAH)(定义为 DF ≥ 32 ,或伴有肝脑病)有效的结论。研究还显示泼尼松龙是首选,疗效超过强的

松,因为后者需要转换为肝脏内的活性形式泼尼松龙。

2.2.2 己酮可可碱

己酮可可碱(Pentoxifylline,PTX)是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂,具有抑制 TNF α 合成的作用,而 TNF α 是酒精性肝炎中介导肝脏损害的关键介质。但是其并不可取代激素的治疗。除对于 TNF α 的合成具有抑制作用外,己酮可可碱对肾脏保护,减少肝肾综合征的发生越来越受到关注。2000 年 akriviadis 等人在一个 101 例重症酒精性肝炎 4 周的双盲随机试验(PTX 400mg 口服,每日三次,)中,与安慰剂对照组相比,发现 PTX 能够减少了肝肾综合征,以改善患者短期生存率。美国酒精性肝病诊疗指南指出 MDF ≥ 32 的 SAH 患者,尤其是对于糖皮质激素有禁忌证的患者可采用己酮可可碱。近期 Mathurin 等进行的一项随机多中心双盲试验再次证实应用 4 周己酮可可碱联合激素治疗对比安慰剂和激素治疗对于 SAH 患者 6 个月的生存期没有改善,但在己酮可可碱与激素组,肝肾综合征的发生率仅有 8.4%,明显低于对照组。在最近一项 STOPAH (Steroid Or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis) 试验中显示,PTX 与安慰剂治疗 SAH 对生存率的影响无明显差别。

2.2.3 抗肿瘤坏死因子

实验和临床证据表明,TNF- α 是在酒精性肝炎的发病机制中存在重要作用,TNF- α 水平升高也是降低长期生存率一个重要的预测因素。英夫利昔和依那西普的作用将在这里讨论。英夫利昔是一种特异性阻断 TNF α 的单克隆抗体,属于 TNF α 的拮抗剂。由于 TNF α 在 SAH 中起到重要作用,因此,TNF α 拮抗剂对于 SAH 的治疗作用备受关注。但是,英夫利昔治疗 SAH 的结果并不完全一致。多数研究得出应用英夫利昔能改善 SAH 患者的生存期,降低 MDF 评分。但

亦有报道指出对于严重的 SAH 患者，英夫利昔联合糖皮质激素治疗是不利的。伯蒂歇尔等人的一项多中心研究,48 例重症患者随机接受依那西普(TNF- α 中和分子)或安慰剂治疗 3 周,死亡率无明显差异。而 6 个月的依那西普死亡率明显高于组比安慰剂组。主要因为前者感染严重不良事件的发生率明显高于安慰剂组,这提示在晚期死亡率的增加可能与患者接受依那西普,受损肝脏相关免疫系统的抑制有关。因此,英夫利昔和依那西普的应用仍须要大规模临床试验证实,目前不推荐作为 SAH 的常规治疗药物。

2.2.4 N-乙酰半胱氨酸(NAC)

在评价 NAC 与泼尼松龙联合治疗以及泼尼松单药治疗的研究,显示组合组与单药组相比,1 个月死亡率显著下降,但 6 个月时无明显差异。同时发现联合组的肝肾综合征和感染均比单药组下降,但目前糖皮质激素和 NAC 双重治疗仍不清楚是否应成为酒精性肝炎的标准治疗,仍待需证明。

2.2.5 肝移植

系统评估肝病的严重程度,选择合适的肝移植时机。肝移植是治疗 SAH 的重要手段,多数患者移植术后预后良好,但仍有少部分患者移植术后重蹈覆辙继续饮酒。因此,大多数国家对于酒精性肝病患者都执行戒酒 6 个月规则。但鉴于 SAH 的患者病死率高,在 6 个月戒酒等待移植期间仍有死亡,故有学者对于 6 个月规则提出异议。

3 未来趋势

3.1 肠上皮屏障的破坏的结果增加肠道通透性,并已被认为 AH 的病理生理学的基本途径。益生菌已被应用于用于 ALD 的治疗。Kirpich 等人做了一项前瞻随机临床试验显示对于酒精性肝炎患者给予益生菌能显著降低 AST、ALT、 γ -谷氨酰转肽(GGT)、总胆红素水平。

3.2 内在免疫系统激活的是酒精性肝炎发展的一个重要因素。Kupffer 细胞活化导致释放的一种促炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-1B 与其受体 IL-1R1 结合,吸引更多炎症细胞,近年研究表明动物模型中 IL-1 β 受体拮抗剂能够一直酒精性肝损伤的发展,有试验证实受体拮抗剂阿那白滞素与 PTX 和锌联合应用可用于酒精性肝炎的治疗。另一个重要的细胞因子 IL-22,建议可以单独或与糖皮质激素联合使用治疗酒精性肝病,是因为它有很多好处如抗氧化、抗凋亡、抗脂肪变性、抗菌、和增殖特性。因此,IL-22 在用于治疗酒精性肝病有很大的前景。

3.3 细胞凋亡是酒精性肝炎病理生理学的一个突出特点,过度细胞凋亡刺激炎症,导致促炎细胞因子释放,激活活性氧族,因此,用不同的蛋白酶抑制剂抑制细胞凋亡可以治疗酒精性肝炎。目前对于使用糖皮质激素有禁忌患者的一项 pancaspase 抑制剂与安慰剂对比效果正在评估中。

3.4 FXR(Farnesoid X receptor)是胆汁酸核受体,其激活过程已被证明可治疗原发性胆汁性肝硬化。Obeticholic 酸(OCA)是一种半合成对原发性胆汁酸脱氧胆酸的模拟酸(CDCA),选择性地激活 FXR。FLINT 试验中,OCA 可改善胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝的组织学改变。用其治疗酒精性肝炎的 II 期临床试验正在进行。

3.5 近年来,人类诱导的多能干细胞(induced pluripotent stem cell, iPSCs)已不同的人体细胞产生的,然后这些细胞可以分化成一系列成熟的人类细胞类型,包括功能性肝细胞。人类诱导多能干细胞分化为肝细胞技术使我们能够建立有效的大规模药物筛选和药物发现研究肝病基础模型,连同持续改进目前的治疗方法,iPSC 技术提供了一个额外的新的治疗方法,但更多的工作需要做,以证明他们在临床的真正价值。

新活素在心力衰竭中的应用

心脏中心 崔晓琼

心力衰竭(heart failure)是指由于心脏的收缩功能和(或)舒张功能发生障碍,不能将静脉回心血量充分排出心脏,导致静脉系统血液淤积,动脉系统血液灌注不足,从而引起心脏循环障碍症候群,此种障碍症候群集中表现为肺淤血、体循环淤血。心力衰竭并不是一个独立的疾病,而是心脏疾病发展的终末阶段。我国目前在人口老龄化、饮食结构改变等社会因素的影响下,心力衰竭患者逐渐增多,无论是发病率和死亡率都维持在较高的水平上。传统抗心力衰竭药物有正性肌力药物、利尿剂、神经激素等,这些药物的抗心力衰竭作用有限,均有相应的副作用,患者长期使用的效果不尽理想,目前研究新型抗心力衰竭药物已成为热点。

BNP 是心室肌分泌对容量负荷和压力负荷反向调节的一种由 32 个氨基酸组成的多肽类激素,最初合成产物是 BNP 前体由 108 个氨基酸组成,被蛋白水解酶分解为有生物学活性的 BNP 和不具有活性的由 76 个氨基酸组成 NT-proBNP。其应答于心室血管壁扩张、压力超负荷或其它局部和全身体液因素等,是左室功能不全和心衰的一种敏感标志物。在急性失代偿心衰患者中,心室 mRNA 和组织 BNP 都显著地增加。

BNP 通过与特异性的 A 型利钠肽受体结合激活与之藕联的 cGMP,使心脏、血管、肾脏的 cGMP 的浓度升高,从而产生以下作用:(1)激活血管内皮蛋白酶 G 发挥扩血管作用,降低外周血管压。在高容量负荷状态

下,降低迷走神经传出冲动阈值从而抑制心动过速和血管收缩,并能增加冠状动脉血流,增加心脏指数,降低心室舒张末压力。(2)肾脏的作用:①扩张肾小球入球小动脉,收缩出球小动脉使肾小球的压力增加导致肾小球的滤过率上升;②阻止血管紧张素 II 刺激近曲小管的钠水转运、阻止集合管的水的转运、通过垂体后叶素阻止髓质对钠的重吸收,产生明显的利尿利钠的作用。(3)拮抗交感神经系统、RASS 系统、内皮素和加压素等过度激活产生的心脏毒性作用。(4)通过抑制转化生长因子诱导的心肌纤维化,增强细胞外间质的 MMP 活性及激活蛋白酶途径和细胞外信号调节酶活性抑制纤维化基因表达等机制逆转心肌的重塑。内源性的 BNP 在急性失代偿心衰患者中的浓度显著增加,但不足以产生足够的 BNP 来充分抑制神经内分泌的过度激活。

新活素有效成分为重组人脑利钠肽(rhBNP),是通过重组 DNA 技术用大肠杆菌合成的、分子量为 346Da 的重组人脑利钠肽,该氨基酸的序列和空间结构与人体心肌细胞分泌的内源性多肽氨基酸是完全相同的,是新一类具有血管扩张特性的药物,选择性扩张冠脉血管,脑利钠肽亦是 RAAS 的拮抗剂,可拮抗心肌细胞、心纤维原细胞和血管平滑肌细胞内的内皮素、去甲肾上腺素和醛固酮,阻断交感神经对心肌和血管收缩的兴奋性,起到排钠、排水、降压的作用,可降低肺毛细血管楔压,增加心脏指数、搏

出量指数,降低心脏前后负荷,从而达到改善心衰症状的目的。脑利钠肽还具有抗炎、抗氧化和拮抗内皮细胞生长作用,可有效保护心肌细胞,减轻心肌细胞损伤。新活素对心肌组织纤维化具有良好的抑制作用,促进心肌组织具有正常的弹性,主要用于急慢性心衰急性加重的治疗。新活素无正性肌力作用,不增加心肌的耗氧,并且其特点是利钠的同时不排钾。

通过近几年我院心脏中心使用新活素治疗老年高龄心衰患者,体会如下:(1)新活素用于治疗老年高龄慢性心衰急性加重疗效显著;(2)考虑到老年人低血压及不能耐受长时间输液治疗,故虽未严格按照说明书上的方法使用,多数为小剂量 0.0075ug/min/kg 静脉泵入维持 3-5 天,但本用法仍有明

显疗效;(3)新活素联合小剂量多巴胺 2-3ug/min/kg 和利尿剂后改善心力衰竭效果明显;(4)总结心脏中心目前使用新活素患者,治疗期间均未发生血压明显下降,需停药的情况;(5)治疗后复查心脏 EF 值及血 BNP 值均有所改善,但无统计学意义,可能与症状改善时间较短有关。

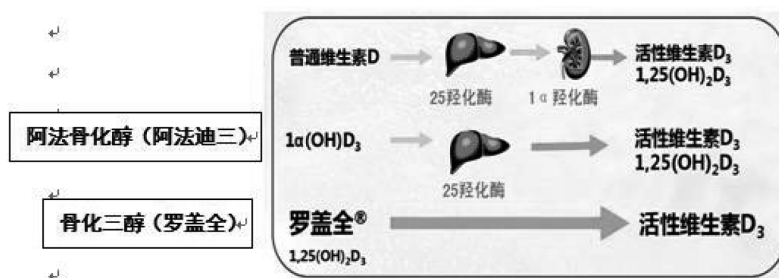
2005 年欧洲心脏病学会将新活素列入 CHF 的治疗指南,是 20 年来美国 FDA 首个批准的治疗急性心衰的药物。新活素是国家一类新药,是中国市场唯一冻干重组人脑利钠肽,已收录中华医学会心血管分会主编的《急性心衰诊断与治疗指南》。本院心脏中心在今后的临床工作中继续摸索总结其用药经验。

阿法骨化醇(阿法迪三)和骨化三醇(罗盖全)作用比较

温晓娜

普通维生素 D 需经两次羟化才能转变为具有生物活性的维生素 D。第一步羟化主要

在肝脏完成,第二步羟化主要在肾脏完成。



活性维生素 D 及其类似物包括阿法骨化醇(阿法迪三)和骨化三醇(罗盖全),阿法骨化醇(阿法迪三)是维生素 D₃ 的一种较为重要的活性代谢物,使用后只需经过肝脏 25 羟化酶羟化后,(不需要肾脏活化)就具有活性。

化醇(阿法迪三)的临床效应与活性维生素 D₃ 基本一致。由于老年人群皮肤合成维生素 D 能力下降,肾脏的羟化能力减弱,活性维生素 D₃ 尤其适用于老年患者或有肾脏疾病的患者。

骨化三醇(罗盖全)是维生素 D₃ 的最重要的活性代谢产物之一,使用后不需要经过肝脏和肾脏羟化酶代谢就具有活性。

用药期间一旦发现出现高尿钙或高血钙,应立即减量或停药,特别需要注意同时减少钙剂和含钙食物的摄入,血钙水平多数能很快恢复。对于需要长期使用活性维生素 D 治疗的患者,建议在启动治疗后的 1、3 及 6 个月分别监测尿钙磷及血钙磷水平,此后建议每年监测两次血钙磷、尿钙磷及肾功能,以确定长期治疗方案的安全性

阿法骨化醇(阿法迪三)在肝脏被迅速转化为活性维生素 D₃, 这一转化过程很迅速,故阿法骨

简单来说,骨化三醇(罗盖全)是已经活化的维生素 D,而阿法骨化醇(阿法迪三)还要经过肝脏活化,如果肝功能正常,从经济角度考虑,建议选择阿法骨化醇(阿法迪三);而对一些肝病不能转化维生素 D₃ 的人,还是服用骨化三醇(罗盖全)较好。



阿法骨化醇（阿法迪三）和骨化三醇（罗盖全）

名称	阿法骨化醇软胶囊（阿法迪三）	骨化三醇胶丸（罗盖全）
规格	0.25 微克/粒	0.25 微克/粒
特性	口服易吸收，本身无活性，需要在肝脏迅速代谢后才具有活性（需要转换）	口服吸收快，本身有活性，无需羟化酶，已经具有生物活性（无需转换）
达血药峰浓度时间	平均为 8 小时（6-16 小时）	3-6 小时
消除半衰期	17.6 小时	5-8 小时
特点	作用缓慢持久	起效快，单次给药的作用大约可持续 3-5 天
适应症	骨质疏松症、肾性骨病、营养和吸收障碍引起的佝偻病和骨软化症、甲状旁腺机能减退、甲状旁腺机能亢进（伴有骨病者）	绝经后骨质疏松、肾性骨营养不良（包括透析病人）、甲状旁腺功能低下和佝偻病
用法	口服，骨质疏松症 0.5ug/天；其他指征：1ug/天，老年病人：0.5ug/天	口服，绝经后骨质疏松：推荐剂量为每次 0.25 μg，每日二次；肾性骨营养不良（包括透析病人）：起始阶段的每日剂量为 0.25 μg；甲状旁腺功能低下和佝偻病：推荐起始剂量为每日 0.25 μg，晨服。老年患者无需特殊剂量，但建议监测血钙和血肌酐浓度。
不良反应	除了引起患者有肾损伤的病人出现高血钙、高血磷外，尚无其他不良反应报道。长期大剂量服用或患有肾损伤的病人可能出现恶心、头昏、皮疹、便秘、厌食、呕吐、腹痛等高血钙征象，停药后可恢复正常	常见： 高钙血症 （由于骨化三醇的生物半衰期较短，其药代动力学研究表明，停药或减量数天后升高的血钙即恢复正常范围）
注意	肝功能不全者 可能会影响疗效， 不建议使用 。服用过程中，至少每 3 个月进行一次 血浆和尿钙水平的常规检验 。监测血清中的钙磷水平，尤其是肾功能不全的患者。阿法骨化醇是一种强效的维生素 D 衍生物，应避免同时使用药理剂量的维生素 D 及其类似物，以免发生高钙血症	肝功能不全者者可以选择使用 。长期使用应注意 监测血钙和尿钙水平 。由于骨化三醇是现有的最有效的维生素 D 代谢产物，故不需其他维生素 D 制剂与其合用，从而避免高维生素 D 血症。肾功能正常者服用本品时必须避免脱水，应保持适当的水摄入量。
适用人群	适于老年患者或有肾脏疾病的患者	适于老年患者或有肾脏疾病的患者
价格	0.25ug*20 粒/盒 46.30 元	0.25ug*10 粒/盒 50.53 元

2018 欧洲肝病学会(EASL)丙肝(HCV) 指南部分解读翻译

柳丽丽

治疗前需要评估肝病严重程度、肝脏纤维化程度以及肾功能(肌酐清除率、肾小球滤过率等)、HCV 感染的症状及临床表现。乙肝、甲肝疫苗对无抗体保护的患者需要建议种植(A1)。

丙肝 RNA 的血清检测及定量需要用比较敏感的检验方法: 测限较低在 ≤ 15 IU/ml (A1)。

在低、中收入国家及高收入国家的特殊场所, 如果定性丙肝 RNA 检测不能更精确敏感, 可以用一个低检测限 ≤ 1000 IU/ml 检测(A1)。

HCV 基因型 1 亚型 (1a/1b) 在初始治疗前需要确定, 以此来决定药物选择及疗程 (A1)。

不建议在治疗前进行 HCV 抵抗检测 (B1)。

治疗禁忌症:

细胞色素 P450(CYP)/P-糖蛋白(P-gp) 诱导剂(卡马西平、苯妥英)在所有方案都是禁忌, 因为存在会明显降低直接抗病毒药物 (DAA) 血药浓度的风险(A1)。

含蛋白酶抑制剂(利托那韦: 奥比帕利含 50mg)的方案都不能用在 Child-Pugh B/C 的失代偿肝硬化病人身上以及曾经有过失代偿发作的病人(A1)。

在 eGFR < 30 ml/min/1.73 m² 的病人, 只有无别的替换方案时才能用索非布韦

(B1)。

对于无肝硬化的基因 1b 亚型感染初治患者接受复方制剂联合达塞布韦方案治疗的疗程可以缩短至 8 周(F0-2)。

利托那韦助力帕利瑞韦、奥比他韦联合达塞布韦的治疗方案:

帕利瑞韦是一种蛋白酶抑制剂, 主要经过 CYP3A4 代谢, 作为药代动力学增强剂与低剂量的帕利瑞韦一起给药, 这样就可以一天一次给药, 而且比不使用利托那韦的方案所需剂量更小。奥比他韦是一种 NS5A 抑制剂, 与帕利瑞韦、利托那韦以固定剂量组合: 每片含奥比他韦 12.5mg, 帕利瑞韦 75mg 和利托那韦 50mg。每天一次, 与食物同服。达塞布韦是一种非核苷类的 HCV RNA 依赖的 RNA 聚合酶抑制剂, 250mg, 每天两次, 基因型 1 型的病人达塞布韦片与奥比他韦/帕利瑞韦/利托那韦一起服用。

帕利瑞韦主要经过粪便排泄, 奥比他韦符合线性动力学, 主要经过粪便排除, 达塞布韦经过肝脏代谢, 主要代谢物主要经过胆汁及粪便清除, 以及少量的肾脏清除。

肝功能不全的研究的药代动力学显示: 严重肝功能不全(Child-Pugh C)病人中帕利瑞韦的 AUC 增长 9.5 倍, 奥比他韦减少 54%, 达塞布韦增长 3.3 倍。Child-Pugh B 病人中, 帕利瑞韦增长 62%, 奥比他韦减少 30%。因此, 轻度肝功能不全(Child-Pugh A)

病人不需要剂量调整。但是,联合应用奥比
他韦、帕利瑞韦、利托那韦,不管联合不联合、
达塞布韦,都不应该用于中重度肝功能不全
(Child-Pugh B/C)病人。

严重肾功能不全病人(肌酐清除率 15-
29ml/min)中,帕利瑞韦 AUC 增长 45%,利
托那韦 114%,达塞布韦 50%。目前,对于中
重度肾功能不全病人不需要剂量调整。透析
病人仍然可以使用帕利瑞韦、奥比他韦、达
塞布韦。

三种药物的复方制剂的报到的最常见的
不良反应乏力、恶心。

帕利瑞韦主要经过 CYP3A4 代谢,而达
塞布韦主要经过 CYP2C8 代谢,奥比他韦经
过水解作用,然而,奥比他韦、达塞布韦都经
过 CYP3A4 代谢。这些药物中,转运蛋白都
起重要作用,帕利瑞韦抑制有机阴离子转运
多肽 OATP1B1/B3, P-gp 和 乳腺癌耐药蛋

白 BCRP,达塞布韦和利托那韦都抑制 P-gp
和 BCRP。基于此,潜在可能存在很多的药
物相互作用。欧洲医药局及美国食品药品监
督管理局进行了全面的相互作用研究。在使
用时特别需要考虑到这些相互作用。

利托那韦是 CYP3A4 的强抑制剂,因
此,与经过此酶代谢的药物一起使用时,可
能会引起明显的血药浓度升高。很多药物需
要禁忌使用,以免引起不良反应:阿夫唑嗪、
胺碘酮、阿司咪唑、特非那定、西沙比利、
麦角衍生物、洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐
他汀、口服的咪达唑仑、三唑仑、喹硫平、
奎尼丁、沙美特罗、用于肺动脉高压的西地
那非、卡马西平、苯妥英钠、苯巴比妥、利
福平、圣约翰草、恩杂鲁胺、吡咯类抗真
菌药、一些大环内酯药。HIV 类药物也需
要进行剂量调整及监测。

各类降压药物代表药物及使用时的注意事项

药剂科 王楠

	降压药类别	代表药物	使用注意事项
A	血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)	卡托普利片 依那普利片 贝那普利片 雷米普利片 福辛普利片 咪达普利片	<ul style="list-style-type: none"> • 每日服药 1 次 (卡托普利除外), 通常在早上服药。 • 卡托普利——宜在餐前 1 小时服药。 • 依那普利、雷米普利、贝那普利、福辛普利、ARB 类——餐前、餐后服用均可。 • ACEI 较常见刺激性干咳, 若发生应及时就医。ARB 干咳发生率相对较低。
	血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB)	氯沙坦片 缬沙坦胶囊 替米沙坦片/胶囊 坎地沙坦片	<ul style="list-style-type: none"> • 可升高血钾和血肌酐, 注意定期监测血钾、肾功能。 • 少见血管神经性水肿, 注意观察足、踝及小腿部水肿。
B	β 受体阻滞剂	美托洛尔片 美托洛尔缓释片 比索洛尔片	<ul style="list-style-type: none"> • 酒石酸美托洛尔片每日 2~3 次, 应空腹服药。琥珀酸美托洛尔缓释片每日 1 次, 最好在早晨服用, 可掰开服用, 但不能咀嚼或压碎。 • 富马酸比索洛尔每日 1 次, 餐前、餐后服用均可。 • 用药期间不可突然停药。 • 可减慢心率, 服用期间应自行监测每分钟脉搏数, 当脉搏 < 55 次/分时减量, 当脉搏 < 45 次/分时停用。 • 常见头晕、头痛、疲劳, 一般程度轻微, 并通常在 1-2 周后消失。
	α-β 受体阻滞剂	阿罗洛尔片	<ul style="list-style-type: none"> • 常见头晕、头痛、疲劳, 一般程度轻微, 并通常在 1-2 周后消失。
C	钙离子拮抗剂	硝苯地平片 硝苯地平控释片 非洛地平缓释片 氨氯地平片 地尔硫卓片/地尔硫卓缓释胶囊	<ul style="list-style-type: none"> • 硝苯地平片可用水吞服、嚼服或舌下含服。缓释、控释药物不能掰开或压碎, 每日服用 1 次。非洛地平缓释片应空腹或食用少量清淡饮食后服用。氨氯地平片可用水吞服、掰开或压碎服用。 • 服药期间, 避免食用西柚、葡萄柚。 • 可能出现头痛、颜面潮红、心悸、踝部水肿、齿龈增生, 若不能耐受应及时就医。
D	中效利尿剂	氢氯噻嗪片 呋达帕胺片	<ul style="list-style-type: none"> • 氢氯噻嗪每日 1~2 次, 呋达帕胺每日 1 次。每日仅在清晨服药 1 次, 可减少夜间起床排尿次数。 • 长期服用可造成低血钾, 表现为口干、食欲不振、腹胀、恶心、心悸、乏力、肌肉酸痛等, 应注意监测血钾, 若出现上述情况应及时就医。 • 可升高血糖、血脂、尿酸, 代谢疾病、痛风病史者应尤为注意。 • 运动员禁用
α	α 受体阻滞剂	哌唑嗪片	<ul style="list-style-type: none"> • 1 日 3 次, 1 次 1 片, 首次服药时建议在卧床时服用 (如睡前), 12 小时内避免从事驾驶或危险工作。 • 服药期间不做快速起立动作, 以免发生体位性低血压反应。 • 可发生眩晕、轻度头痛、甚至晕厥, 大多发生在首次服药或加大剂量时, 出现这些症状时患者应躺下, 站立前稍坐片刻以防症状再度发生。 • 还可发生乏力、心悸、恶心、外周水肿等, 若不能耐受, 应及时就医。
D'	醛固酮受体拮抗剂	螺内酯片	<ul style="list-style-type: none"> • 每日清晨服用 1 片。若用药后出现胃部不适, 可改在餐中或餐后服用。 • 可升高血钾, 表现为心动过缓、感觉麻木、乏力、腹泻等症状, 应注意监测血钾, 若出现上述情况应及时就医。 • 长期服用可引起男性乳房发育、女性乳房胀痛。 • 运动员禁用

注: 上述药物可遵医嘱联合使用, 共同发挥降压作用。在联合用药时, 应同时注意所使用各类药物的使用注意事项。

调脂药物使用注意事项

药剂科 王楠

药物类别	代表药物	使用注意事项
他汀类	阿托伐他汀钙片 瑞舒伐他汀钙片 辛伐他汀片/胶囊 氟伐他汀钠缓释片	<ul style="list-style-type: none"> 降血脂、稳定斑块，主要降低胆固醇，应监测低密度脂蛋白胆固醇的变化。 通常在晚上睡前服药，冠心病患者，尤其是急性冠脉综合征患者应长期服药。 阿托伐他汀、瑞舒伐他汀中钙含量极低，二者不具备任何补钙的作用。 服药期间注意有无肌肉酸痛、乏力症状，建议每 3-6 个月复查血脂、血糖、肝肾功能、肌酸激酶等。
贝特类	非诺贝特胶囊	<ul style="list-style-type: none"> 主要用于降低甘油三酯。 每日 1 次，每次 1 粒，与餐同服。 服药期间可能出现肌肉酸痛、乏力症状，个别患者出现胃肠道症状、转氨酶升高、皮肤过敏等。
烟酸类	阿昔莫司胶囊	<ul style="list-style-type: none"> 可降低甘油三酯、胆固醇水平。 进餐时或餐后服用。 治疗初期可引起面部潮热、肢体瘙痒，个别患者出现胃肠道反应、头痛、局部或全身过敏反应等。 消化道溃疡者禁用。
脂质抗氧化剂	普罗布考片	<ul style="list-style-type: none"> 具有调脂、抗氧化作用。用于治疗高胆固醇血症。 每日 2 次，早、晚餐时服用。 可联合他汀类药物降胆固醇，但增加转氨酶升高的风险。 可出现胃肠道症状，同时应警惕心律失常的发生。
胆固醇吸收抑制剂	依折麦布片	<ul style="list-style-type: none"> 抑制胆固醇在肠道的吸收。 每日 1 次，可空腹或与食物同服，可单用或与他汀类、或与贝特类联合应用。 可出现胃肠道症状、疲倦，与他汀类联用时可出现头痛、转氨酶升高等。

注：所有调脂治疗均应配合饮食控制、定期运动。

非胰岛素类降糖药物使用注意事项

药剂科 王楠

药物类别	代表药物	使用注意事项
双胍类	盐酸二甲双胍片 盐酸二甲双胍肠溶片	<ul style="list-style-type: none"> 二甲双胍普通片推荐在餐中或餐后服用，肠溶片应在餐前服用。 用药期间可能出现胃肠道反应、乏力、头痛等。
α-糖苷酶抑制剂	阿卡波糖片 伏格列波糖片	<ul style="list-style-type: none"> 可于餐前即刻整片吞服，阿卡波糖也可与前几口食物一起咀嚼服用。 用药初期可能出现腹痛、腹胀。
磺脲类	格列美脲片 格列齐特缓释片 格列吡嗪控释片 格列吡嗪分散片 格列喹酮片	<ul style="list-style-type: none"> 格列美脲推荐早餐前即刻服用，每日 1 次。 格列齐特缓释片、格列吡嗪控释片推荐于早餐时服用，每日 1 次。 格列吡嗪分散片、格列喹酮片应于餐前半小时服用，每日 2-3 次。 警惕心悸、饥饿、乏力、出汗等低血糖表现。
格列奈类	瑞格列奈片 那格列奈片	<ul style="list-style-type: none"> 推荐在三餐前 0-15 分钟服用。 注意监测血糖，将餐后血糖控制在 3.9-7.8mmol/L。
噻唑烷二酮类	罗格列酮片 盐酸吡格列酮片	<ul style="list-style-type: none"> 可在空腹或早餐时服用，每日 1 次。 可能导致体重增加、水肿、转氨酶升高。与胰岛素或胰岛素促泌剂合用可能导致低血糖。
DPP-4 抑制剂	磷酸西格列汀片 沙格列汀片 维格列汀片 利格列汀片 苯甲酸阿格列汀片	<ul style="list-style-type: none"> 餐时或非餐时服药均可，维格列汀需早晚各服 1 次，其余列汀类药物每日同一时间服用 1 次即可。 少数病人出现鼻咽炎、头痛、胃肠道症状、过敏、肝功能受损等。
GLP-1 激动剂	利拉鲁肽注射液 艾塞那肽注射液	<ul style="list-style-type: none"> 皮下注射给药，注射部位可选择腹部、大腿或者上臂。 在使用前应冷藏于 2℃-8℃ 冰箱中，首次使用后，利拉鲁肽注射液应在 30℃ 以下贮藏或冷藏于 2℃-8℃ 冰箱中，艾塞那肽注射液应在不高于 25℃ 的室温条件下保存，不可冷冻！首次使用后的效期为 30 天。 利拉鲁肽每日 1 次，在每日同一时间使用。 艾塞那肽每日 2 次，分别在早餐和晚餐前 60 分钟内各用一次，不应在餐后注射。 常见胃肠道不良反应如恶心，多为轻到中度，主要见于初始治疗时，随治疗时间延长逐渐减轻。
SGLT-2 抑制剂	达格列净片 恩格列净片 卡格列净片	<ul style="list-style-type: none"> 达格列净、恩格列净应在早上服用，餐前、餐后均可 卡格列净应在当天第一餐前服用。 治疗期间应主要监测血压，此外可能出现排尿增加、尿路及生殖器感染。

注：双胍类、α-糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类、DPP-4 抑制剂、GLP-1 激动剂、SGLT-2 抑制剂本身不会引起低血糖，但与磺脲类、格列奈类、胰岛素联合使用时，则可增加低血糖的风险。

胰岛素制剂使用注意事项

药剂科 王楠

药物类别	代表药物	商品名	用药时间
超短效	• 门冬胰岛素注射液	• 诺和锐	• 主要用于降低餐后血糖 • 餐前立即注射，必要时可于餐后立即给药。
短效	• 生物合成人胰岛素注射液	• 诺和灵 R	• 主要用于降低餐后血糖 • 餐前 15~30 分钟注射。
中效	• 精蛋白生物合成人胰岛素注射液	• 诺和灵 N	• 主要用于降低基础血糖 • 每日 1~2 次，晚上和/或早晨注射
超短效-中效预混	• 门冬胰岛素 30 注射液 • 门冬胰岛素 50 注射液 • 精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液(25R)	• 诺和锐 30 • 诺和锐 50 • 优泌乐 25	• 包含超短效和中效胰岛素 • 每日 1~3 次 • 餐前立即注射，必要时可于餐后立即给药。
短效-中效预混	• 精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混 30R) • 精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混 50R)	• 诺和灵 30R • 诺和灵 50R	• 包含短效和中效胰岛素 • 每日 1~3 次 • 餐前 15~30 分钟注射。
长效	• 地特胰岛素注射液 • 甘精胰岛素注射液	• 诺和平 • 来得时	• 地特：每日注射一次或者两次，晚间注射可在晚餐时、睡前或者早晨注射 12 小时后进行。 • 甘精：每日固定时间皮下注射一次。

使用与保存注意事项：

1. 注射部位与方法：

1) 通常采取皮下注射。可选择腹壁、大腿、臀部或三角肌(大臂)作为部位，经腹壁部位皮下给药比其他注射部位给药吸收更快。

2) 为防止脂肪代谢障碍(脂肪萎缩和脂肪增生)，应在注射区域内(小轮换)及注射区域之间(大轮换)轮换注射部位。

3) 注射时可将皮肤捏起，以防止将药物注射到肌肉中。

4) 注射后针头应在皮下停留至少 6 秒钟，以确保胰岛素被完全注射入体内。

2. 注射后的注意事项：

1) 注射超短效、短效胰岛素时，应记好注射时间，并在注射后的规定时间之内进食。

2) 睡前或外出时，备好糖块、饼干等食物，预防低血糖发生。

3) 经常出现低血糖症状时，及时到医院就诊。

3. 胰岛素的保存：

1) 未开封的胰岛素应保存在外包装内，置于 2℃~8℃冷藏储藏，勿冰冻。

2) 一旦启用，其储藏温度不能高于 25℃，但不可冷藏。

3) 启封后可以放置 4 周，诺和平特充可放置 6 周。

4. 胰岛素的携带：

避免阳光直射，避免用干冰冷藏，避免长时间振荡，乘飞机时胰岛素要随身携带。

降尿酸药物使用注意事项

药剂科 王楠

药物类别	代表药物	使用注意事项
碱化尿液	碳酸氢钠片	<ul style="list-style-type: none">• 碱化尿液，用药前后建议监测尿 pH 值，应控制在 6.2~6.9 之间。• 每日 3 次，应于餐后 1-3 小时服用• 可能引起暖气（打嗝）和继发性胃酸分泌增加，胃、十二指肠溃疡患者禁用• 肝硬化、心衰、肾功能不全患者应慎用
抑制尿酸生成	别嘌醇片	<ul style="list-style-type: none">• 通常每日 1 次，餐后服用。• 小剂量起始，逐渐加量，每 2 周测定尿酸水平。• 出现痛风发作，如果正在服药，可继续服用；如果未使用降尿酸药物，应在急性炎症消失后（一般在发作后两周左右）再开始降尿酸治疗。• 可能引起皮疹、皮炎和胃肠道不适，用药期间应定期监测血常规和肝肾功能。
	非布司他片	<ul style="list-style-type: none">• 每日 1 次，餐前餐后均可。用药 2 周后测定尿酸水平。• 可出现胃肠道不适、头痛、关节痛。• 用药期间应观察是否出现心脏不适，并定期监测肝功能。
促进尿酸排泄	苯溴马隆片	<ul style="list-style-type: none">• 每日 1 次，早餐后服用。用药 1~3 周后测定血清尿酸浓度。• 用药期间注意多饮水和使用碱化尿液的药物。• 可能出现胃肠道不适、皮疹，定期监测肝功能。• 泌尿系结石患者禁用，肾功能不全者慎用。

注：服用降尿酸药物期间应多饮水（除心衰病人，每日饮水应在 1500~2000 ml 以上），并使尿液呈中性或碱性以利尿酸排泄。

痛风治疗药物使用注意事项

药剂科 王楠

药物类别	代表药物	使用注意事项
非甾体抗炎药	布洛芬缓释胶囊 双氯芬酸钠缓释片 美洛昔康片 尼美舒利片 塞来昔布胶囊	<ul style="list-style-type: none"> • 布洛芬缓释胶囊必须整粒吞服，不得打开或溶解后服用，最好在餐中或餐后服用。 • 双氯芬酸钠缓释片须整片吞服，用液体送下，不可分割或咀嚼。宜于与食物同服。 • 美洛昔康片在餐前餐后服用均可。 • 塞来昔布胶囊推荐在餐中或餐后服用。 • 尼美舒利片应在餐后服用。 • 本类药物不能联合使用，当一种无效时，不应盲目加大用药量，但可以尝试换用另一种。 • 本类药物可能引起胃肠道出血、溃疡，且与服药的剂量、疗程相关，因此应尝试找到最小有效剂量。如出现严重的胃部不适或大便颜色异常应及时就医。与抗血小板、抗凝药物联用时，出血风险增加。 • 长期使用可增加心脑血管疾病的发生风险，用药期间如出现胸痛、气短、无力、言语含糊、下肢水肿等症状应及时就医。 • 布洛芬可影响阿司匹林的疗效，不宜联用。
抗痛风药	秋水仙碱片	<ul style="list-style-type: none"> • 该药对痛风性关节炎具有很好的抗炎效果，口服后12~24小时起效，90%的患者在服药24小时至48小时疼痛消失。 • 推荐第一天服3次，每次1片（0.5~0.6mg）；第二天起每日服用1~2次直到疼痛症状明显缓解。 • 常见恶心、呕吐、腹泻、腹痛等胃肠道反应。 • 用药期间应注意监测肝功能。
甾体类抗炎药 (糖皮质激素)	醋酸泼尼松片 甲泼尼龙片	<ul style="list-style-type: none"> • 每日早晨服用1次，餐前餐后均可。 • 严格按医嘱剂量、疗程服药，不可自行增加、减少用药剂量，更不可自行停药，停药时应在医生或药师的指导下完成。 • 服药期间注意预防感染，注意个人的卫生。 • 治疗过程中可能引起血压、血糖的升高、血钾的降低，请低盐饮食，并注意监测血压、血糖，定期测定血电解质。 • 可以引起胃肠道症状，如出现严重的胃部不适或大便颜色异常应及时就医。 • 长期应用可导致骨质疏松，必要时应补充钙剂，适当多晒太阳。

抗血小板药物使用注意事项

药剂科 王楠

药物类别	代表药物	使用注意事项
抗血小板药 (抑制血小板聚集, 防止血栓形成)	阿司匹林肠溶片 /肠溶胶囊	<ul style="list-style-type: none">• 每日 1 次、每次 1 片, 肠溶片、肠溶胶囊均应在空腹时服用, 推荐每日早餐前用适量水送服。• 服药期间应注意可能出现的轻微出血, 如: 鼻出血、牙龈出血、皮肤淤青等。• 阿司匹林可对胃、十二指肠黏膜造成损害, 如在服药期间出现严重的胃肠道不适, 应及时就医。建议定期监测尿、便常规, 便于早期识别可能发生的出血情况。• 少数患者可发生过敏反应, 如荨麻疹。• 联合其他抗血小板、抗凝药物时, 出血危险增加。
	氯吡格雷片	<ul style="list-style-type: none">• 每日 1 次、每次 50-75mg, (波立维 1 片或泰嘉 2-3 片), 餐前、餐后均可。• 常用于不能耐受阿司匹林, 以及急性冠脉综合征、支架置入术后与阿司匹林联合使用。• 和阿司匹林一样, 可能出现不同部位的出血, 当与阿司匹林联用时, 出血风险增大。在接受任何手术、服用任何新药前应告知医生正在使用抗血小板药物。部分患者也出现胃肠道症状。
	替格瑞洛片	<ul style="list-style-type: none">• 每日 2 次、每次 1 片, 可在饭前或饭后服用。• 作用与氯吡格雷类似, 可作为替代氯吡格雷的药物用于氯吡格雷抵抗的患者。• 和阿司匹林一样, 可能出现不同部位的出血, 当与阿司匹林联用时, 出血风险增大。在接受任何手术、服用任何新药前应告知医生正在使用抗血小板药物。部分患者也出现胃肠道症状。• 部分患者可出现呼吸困难、缓慢性心律失常。

抗凝药物使用注意事项

药剂科 王楠

药物类别	代表药物	使用注意事项
抗凝药物	华法林片	<ul style="list-style-type: none">• 华法林是一种抗凝血药物，能够抑制血栓的形成，防止栓塞的发生。每日同一时间服用一次，根据 INR 值进行剂量调整，目标控制在 INR 值 2.0-3.0。• 在服药初期应连续监测 INR 值变化，并在用药全程警惕可能的出血事件。• 其疗效可能受到一些药物的影响，应咨询医生或药师。• 服用期间还应注意保持饮食均衡，避免吸烟、饮酒。
	达比加群酯胶囊	<ul style="list-style-type: none">• 达比加群酯是一种新型抗凝血药物，能够抑制血栓的形成，防止栓塞的发生。• 应用水将胶囊整粒吞服，每日服用 2 次（间隔 12 小时服 1 次），餐时或餐后服用均可。• 在用药全程应警惕可能的出血事件，此外还可能出现胃肠道症状。
	利伐沙班片	<ul style="list-style-type: none">• 利伐沙班是一种新型抗凝血药物，能够抑制血栓的形成，防止栓塞的发生。• 每日服用 1 次，10mg 利伐沙班在餐前、餐后服药均可，15mg 和 20mg 则应与食物同服，肾功能不全及老年患者需适当调整剂量。• 在用药全程应警惕可能的出血事件，此外还可能出现胃肠道症状和转氨酶升高。

硝酸酯类及其他抗心绞痛药物使用注意事项

药剂科 王楠

药物类别	代表药物	使用注意事项
硝酸酯类-速效	硝酸甘油片	<ul style="list-style-type: none"> • 通常在心绞痛发作时使用，舌下含服可在 2~3 分钟起效。预防心绞痛时应在活动或大便之前 5~10 分钟使用。舌下含服用药时应尽可能取坐位，以免因头晕而摔倒。 • 成人一次用半片~1 片，每 5 分钟可重复一片，直到疼痛缓解；如果 15 分钟内总量达 3 片后疼痛持续存在，应立即给予其他处理。 • 服药后可出现头痛，偶发眩晕、虚弱、心悸和体位性低血压，表现为恶心、呕吐、虚弱、出汗、苍白和虚脱。 • 应使用能有效缓解急性心绞痛的最小剂量，过量可能导致耐受现象。
硝酸酯类-长效	单硝酸异山梨酯片	<ul style="list-style-type: none"> • 可预防心绞痛发作、改善心绞痛症状，可用于冠心病的长期治疗。也与洋地黄和/或利尿剂联合应用，治疗慢性充血性心力衰竭。 • 一次 0.5~1 片，一日 2~3 次，严重病例可用 2 片，一日 2~3 次。餐前餐后均可。每日服药最多不能超过 3 次，否则容易出现耐药性。 • 服药期间应监测心绞痛症状缓解情况、血压变化，以及可能出现的头痛、头晕、心动过速、面部潮红和消化道症状。
	单硝酸异山梨酯缓释片	<ul style="list-style-type: none"> • 可用于预防和治疗各类冠心病引起的心绞痛症状，也可用于慢性心衰的长期治疗。 • 每日服药 1 次，通常在清晨，药片可沿刻槽掰开，服用半片。整片或半片服用前应保持完整，用半杯水吞服，不可咀嚼或碾碎服用。 • 开始治疗时可能会发生头痛，但通常在继续治疗 1-2 周后消失，通过起始使用半片（最初 2-4 天），然后逐渐递增剂量，根据心绞痛症状的缓解情况最多每日可服用 2 片，但必须 1 次服完，否则容易出现耐药性。 • 用药期间还应监测可能出现的头痛、头晕、心动过速、面部潮红和消化道症状。
改善心肌代谢药物	盐酸曲美他嗪缓释片	<ul style="list-style-type: none"> • 通过优化心肌能量代谢，预防、缓解心绞痛，可与其他抗心肌缺血药物联用 • 每日 2 次，每次 1 片，早晚餐时服用。 • 少数患者出现胃肠道反应和过敏反应，极少数患者可能出现震颤、步态不稳等运动障碍，应适当关注。
改善循环药物	尼可地尔片	<ul style="list-style-type: none"> • 用于预防、缓解心绞痛，疗效可维持 6 小时左右 • 每日 3 次，每次 1 片，餐后服用可减小胃肠道刺激。 • 服药初期可能出现头痛，少数患者可出现胃肠道反应、皮疹、头晕、心悸、颜面潮红等。

抗心律失常药物使用注意事项

药剂科 王楠

药物类别	代表药物	使用注意事项
钠通道阻滞剂	美西律片	<ul style="list-style-type: none"> •用于室性早搏、室性心动过速等 •每日服用 2~3 次，与食物同服可减少胃肠道反应 •用药期间注意监测心率和早搏发生的频率有无降低，可能引起头晕、震颤、运动失调、视力模糊、失眠等。
	普罗帕酮片	<ul style="list-style-type: none"> •主要用于房颤/房扑的转复和维持窦性心律，但冠心病、心衰、心肌病的患者禁用，此外还可用于室性心动过速和预激综合征。 •每日 3 次，药物宜在饭后整片吞服，不得嚼碎，否则容易引起舌唇麻木。 •用药期间注意监测心率和房颤发生的频率有无降低。
钾通道阻滞剂	胺碘酮片	<ul style="list-style-type: none"> •主要用于房颤/房扑的转复和维持窦性心律，以及室性心动过速和预激综合征。 •用药期间注意监测心率和房颤发生的频率有无降低，当心率<50 次/分钟时，宜减量或暂停用药。 •此药含碘量高，长期应用的副作用为甲状腺功能改变，应定期检查甲状腺功能。其他副作用还有日光敏感性皮炎，可逆性角膜色素沉着等。
钙通道阻滞剂	地尔硫卓片/缓释胶囊	<ul style="list-style-type: none"> •用于控制房颤/房扑患者的心率，减慢心动过速，心功能不全患者应慎用。 •普通片每日 3-4 次，应在餐前或睡前服药 缓释胶囊 1 粒相当于普通片剂的 3 片，每日服用 1-2 次。 •服药期间应注意监测心率和血压，心率<50 次/分钟或收缩压低于 90mmHg 时应停药。 •长期用药应定期监测肝肾功能。
洋地黄类	地高辛片	<ul style="list-style-type: none"> •地高辛具有增加心脏收缩力、减慢心率的作用，用于治疗急、慢性心功能不全和控制快速型心房颤动、心房扑动的心室率。 •地高辛通常剂量是半片，每日同一时间服用一次。根据疾病变化有时需减量至隔日服用一次，患者应严格遵医嘱服药。 •服用地高辛容易出现不良反应，用药期间，应监测血压、心率（脉搏）的变化，血压应控制在 100-140/60-90 mmHg，心率（脉搏）最好控制在每分钟 60 次左右。此外，还可能出现厌食、恶心、呕吐、乏力、视物模糊、贪睡等。如果症状严重，或者出现心悸、腹泻、“黄视”、“绿视”（仿佛带着黄色或绿色的眼镜）等情况，应及时就医，防止药物中毒。建议患者应定期到医院进行心电图、心功能、肾功能、血钾、血镁、血钙等检查。

袪利尿剂及其他心衰口服药物使用注意事项

药剂科 王楠

药物类别	代表药物	使用注意事项
袪利尿剂	呋塞米片 托拉塞米片	<ul style="list-style-type: none"> • 呋塞米、托拉塞米在餐前、餐后服用均可，进食能减慢吸收，但不影响吸收率及其疗效。 • 呋塞米每日服用 1~2 次，托拉塞米每日 1 次。 • 伴有水肿的患者服用时，注意监测尿量和体重变化 • 利尿作用较强，尿量增多属于正常的药物作用 • 可造成血压降低，用药期间应关注血压变化 • 长期服用可造成低血钾，表现为口干、食欲不振、腹胀、恶心、心悸、乏力、肌肉酸痛等，若出现上述情况应及时到医院就诊。可食用含钾丰富的食物如香蕉、花生、海带等进行预防。此外，还可能引起低血钠、低血氯、低血镁、低血钙等，建议定期化验血电解质。 • 可升高血尿酸，高尿酸血症与痛风患者应尤为注意。
抗利尿激素拮抗剂	托伐普坦片	<ul style="list-style-type: none"> • 每日 1 次，餐前餐后服药均可 • 应从小剂量用起，初次服药和再次服药应在住院下进行 • 服药期间应保证足够的尿量，关注尿量、体重、血压变化 • 可能出现口干、口渴、血钠升高、头晕、尿频，若不能耐受，需调整治疗方案。此外，可能引起高血糖。长期、高剂量应用可能引起肝损伤。
窦房结起搏电流抑制剂	伊伐布雷定片	<ul style="list-style-type: none"> • 一日 2 次，早晚进餐时服用 • 服用期间应注意心率变化，当心率持续低于 50 次/分钟或出现心动过缓有关的症状（如头晕、疲劳或低血压）时，应减小用药剂量；若减量后上述情况仍持续存在，则必须停药。 • 此外，应关注心衰症状的改善情况及血压变化。
ARNI	沙库巴曲缬沙坦片	<ul style="list-style-type: none"> • 每日 2 次，空腹或与食物同服均可 • 服药期间应监测心衰症状的改善情况及血压变化 • 可升高血钾和血肌酐，注意定期监测血钾、肾功能。 • 少见血管性水肿，若出现面、唇、喉或其他部位严重水肿，应及时就医。

改善脑循环药物使用注意事项

药剂科 王楠

作用类别	代表药物	使用注意事项
治疗缺血性脑血管病	银杏叶片/胶囊	<ul style="list-style-type: none">•活血化瘀通络，用于心绞痛、脑梗塞。•每日3次。
	丁苯酞软胶囊（急性）	<ul style="list-style-type: none">•改善脑缺血区的微循环和血流量，改善脑代谢，抑制血栓形成。•每日3次，每次2粒，空腹口服。•偶见恶心、腹部不适及精神症状等。
	尼莫地平片	<ul style="list-style-type: none">•扩张脑血管，增加脑血流量•每日3次，餐前餐后均可。•可导致血压下降，且与药物剂量有关，应注意监测。•可能出现胃肠道不适。用药期间应定期监测肝功能。
治疗眩晕	氟桂利嗪胶囊	<ul style="list-style-type: none">•治疗偏头痛、眩晕•每晚睡前服药。•可能引起困倦、嗜睡，若进行驾驶或操作危险性机器的活动时应谨慎。•禁用于抑郁症病史、帕金森氏病及相关症状（如面容呆板、动作迟缓、肌肉震颤、流涎等）的患者。
	甲磺酸倍他司汀片	<ul style="list-style-type: none">•治疗眩晕•1日3次，1次1~2片，饭后口服。可视年龄、症状酌情增减。•偶有胃肠道不适、皮疹。•消化道溃疡病史或活动期消化道溃疡以及支气管哮喘患者使用时应观察溃疡、哮喘情况有无加重。

改善脑代谢、促智药、营养神经药物使用注意事项

药剂科 王楠

作用类别	代表药物	使用注意事项
改善脑代谢 促智药	尼麦角林片	<ul style="list-style-type: none"> • 扩张血管，改善脑代谢和脑功能。 • 每日 2~3 次，勿咀嚼。 • 伴随用药，可能出现胃肠道反应，症状严重时应及时就医 • 可能会导致血压降低，用药期间应监测血压，尤其是正在服用降压药物以及血压偏低的患者。 • 可能导致尿酸升高，高尿酸血症或有痛风史的患者使用时应注意监测尿酸水平。 • 肾功能不全时应减量。
	长春西汀片	<ul style="list-style-type: none"> • 增加脑血流量，改善大脑微循环和脑代谢，保护神经。 • 每日 3 次，每次 1 片，饭后服用。 • 可能出现头痛、眩晕、胃肠道不适、皮肤过敏等反应。 • 可能会导致血压降低，用药期间应监测血压。 • 可能引起心肌缺血、心律失常，严重冠心病、心律失常者禁用。
	甲磺酸双氢麦角毒碱片	<ul style="list-style-type: none"> • 可改善受损害的脑代谢功能，缩短脑循环时间。 • 每日 3 次，饭前服用。若出现鼻塞、恶心或胃部不适，可与食物同服。 • 心动稍缓慢者应慎用，严重心脏病患者禁用。 • 若出现严重恶心、呕吐、腹泻、腹痛症状，应及时就医。
	奥拉西坦胶囊	<ul style="list-style-type: none"> • 改善记忆与智能障碍症患者的记忆和学习功能。改善脑代谢，使大脑蛋白质和核酸的合成增加。 • 每日 2-3 次，每次 2 粒。 • 若出现精神兴奋和睡眠异常，应减量。 • 个别患者出现恶心和胃部不适。
营养神经	胞磷胆碱钠胶囊	<ul style="list-style-type: none"> • 用于颅脑损伤或脑血管意外引起的神经系统的后遗症。 • 每日 3 次，每次 1~2 粒，温开水送服。 • 偶见胃肠道反应。
	甲钴胺片/分散片	<ul style="list-style-type: none"> • 用于周围神经病。 • 每日 3 次，每次 1 片。可根据年龄、症状酌情增减。 • 分散片可直接口服、吞服或投入适量水中振摇分散后立即服用。 • 偶有胃肠道不适。 • 如果服用一个月以上无效，则无需继续服药。 • 药品开封后，应避光、避湿保存。

医师规范化培训

麻醉药品、精神药品管理 刘文生

为保证医疗质量和医疗安全,进一步规范临床合理用药,医务处联合药剂科,于2018年9月分2批次进行抗菌药物及毒麻类药物临床合理应用培训。各临床科室一级、二级所有医生,及门急诊、预防保健科医生参加了此次培训。完成三次培训后给予国家级继教学分6分。此次培训的主要内容如下:

执业医师和药师接受相关麻精药品使用知识和规范化培训、考核,经考核合格的,授予麻精药品处方权和药师调配资格。取得麻精药品处方权的医师,方可在本单位开具麻醉和第一类精神药品处方,药师取得麻精药品调剂资格后,方可调配麻精药品处方,

获得麻方权后,须签名留样。

执业医师应当使用专用处方开具麻醉药品、精神药品,单张处方的最大用量应当符合国务院卫生主管部门的规定。麻醉药品和精神药品专用处方的格式由国务院卫生主管部门规定。药学部门各调剂室应当存有麻、精药品处方权医师本人签名或印章的留样,医师失去处方权资格时,应及时注销。具有处方资格的执业医师,根据临床应用指导原则,对确需使用麻醉药品或者第一类精神药品的患者,应当满足其合理用药需求。医师为癌痛等慢性疼痛患者做除痛治疗开具麻醉药品、精神药品时,处方不得出现空项。

麻药处方限量

患者	剂型	一次处方量
普通患者	注射剂	1次用量
	其他剂型	3日用量
	控缓释制剂	7日用量
癌痛、慢性中、重度非癌痛	注射剂	3日用量
	其他剂型	7日用量
	控缓释制剂	15日用量
住院患者	逐日开方	1日用量

麻醉药品处方分析

温晓娜

癌痛患者麻醉药品处方开具实例

剂型	药品名称	频次	天数	
			门诊	住院
注射剂	吗啡注射液	q * h	≤3 日常 用量	1 日 常用量
控缓释 制剂	硫酸吗啡缓释片	q12h	≤15 日 常用量	
	盐酸羟考酮缓释片	q12h		
	芬太尼透皮贴剂	q72h		
其他剂型	可待因片	q * h	≤7 日常 用量	
	吗啡片	q * h	≤7 日常 用量	

注：频次注意按时给药，请勿书写“Bid、Tid”应当为“q12h、q8h”

提高静脉用药集中调配质量,确保患者安全

朱爱江

分别从以下四个方面进行了讲解:(一)药师摆药;(二)混合调配;(三)输液成品核对及包装;(四)人员培训。

临床药师负责配液中心的处方审核,审方时用药医嘱不合理,应及时与医生沟通调整。因病情需要超剂量等特殊用药,医生应再次签名确认,对用药不合理或不能保证

成品输液质量的医嘱应当拒绝调配。审核内容有:(1)物理不相容(沉淀、颜色变化);(2)化学不相容(水解、氧化、络合);(3)治疗效果不相容(药理作用上的不期望的协同或拮抗作用);(4)给药频率不当;(5)给药浓度不当。

静脉用药常见不合理处方分析

刘艳萍

不合理处方	原因
多烯磷脂酰胆碱注射液 +NS	应当选择不含电解质的葡萄糖液,严禁用电解质溶液如生理盐水、林格液等稀释。
注射用奥沙利铂 +NS	应溶解于葡萄糖中,不要与碱性药物或介质、氯化物、碱性制剂等一起使用。
注射用灯盏花素 +5%G	灯盏花素与 pH 偏低溶液使用,可使有效成分析出,不得与 pH 值低于 4.2 的输液或药物合用,葡萄糖偏酸性,应选择中性的生理盐水。
美洛西林 +NS	美洛西林溶于氯化钠中有时会出现络合反应,导致溶液出现浑浊,应加入 5%葡萄糖氯化钠注射液或 5%-10%葡萄糖注射液中使用
依托泊苷 +5%G	应当选择生理盐水为溶媒

不合理处方	原因
马来酸桂哌齐特注射液 +5%G	应当溶于 10%葡萄糖注射液或生理盐水 500ml 中
多种微量元素注射液 +MG ₃	应溶解于复方氨基酸或 G 中,不得添加其他药物,避免沉淀产生
万古霉素 1g(2 支)+100 mL 液体	0.5g 本品以至少 100ml 的液体为溶媒
亚胺培南 / 西司他丁 2 支(1.0g)+100mL 液体	静脉滴注液平均浓度应当为亚胺培南 5mg/mL
香菇多糖 1mg+250mL 液体,每日 1 次	频次应当为每周 2 次
头孢曲松 2g+100mL 液体,每日 2 次	频次应当为每日 1 次,因其 t _{1/2} 较长,约为 7h,危重病例可增至 4g, Qd
蔗糖铁注射液 100mg+100mlNS 每日 1 次	频次应为每周 2-3 次
香菇多糖 2 mg+250 mL 液体	剂量应为每次 1mg
胸腺肽注射液 100mg+ 50 mL 液体	应当每次 20-80mg 溶于 500mL 液体中
氨溴索注射液 4 支 +250 mL 液体	应当每次 1-2 支
门冬氨酸钾镁注射液 30 mL+5%G 250ml	应当每次 10-20mL 溶于 250ml 或 500ml 中缓慢静脉滴注
注射用门冬氨酸钾镁 4g+250mL5%G	应当每次 2 g(1 支)溶于 500mL 5%G 中

抗菌药物的科学化管理及 PK/PD 理论

毛静怡

根据抗菌药物各自 PK/PD 参数为基础合理制定给药方案,才能达到良好的抗菌作用和临床疗效,降低不良反应发生率,减少耐药性的产生。

一、浓度依赖型抗菌药物

作用特点:具有 FEE 和较长的 PAE,杀菌效果主要与药物浓度有关,即药物血浓度高,杀菌活性增强。

此类药物剂量对细菌的清除起着非常重要的作用。

主要评价参数: C_{max}/MIC AUC/MIC

代表药物:喹诺酮类、氨基糖甙类。

二、时间依赖型抗菌药物——半衰期短

作用特点:药物临床疗效的关键是维持延长有效浓度的时间,要求 T > MIC% 至少达到给药间隔时间的 40-50%。(血药浓度高于 MIC 的持续时间是决定其杀菌作用的主要因素),因此宜采用多次给药方案。

主要评价参数: T > MIC (反映了细菌与抗菌药物接触时间与药物效果的影响)

代表药物:头孢类、青霉素类、氨基糖苷类等。

三、时间依赖型抗菌药物——有较长 PAE

作用特点:尽管这类药物有较高的时间依赖杀菌特性,但由于较长的 PAE,可以允

许药物浓度在给药间隔的大部分的时间区域低于 MIC。

主要评价参数:AUC/MIC($T > MIC$)

代表药物:碳氢酶烯类、糖肽类、阿奇霉素(给药方案)

AUD 降低措施及常见问题实例分享

柳丽丽

一、AUD 计算公式

二、影响因素及可降措施

三、实例分享及总结

肝肾功能不全患者用药剂量调整

王楠

一、肝肾功能不全对药物体内过程的影响

蛋白合成减少,脂肪酸、胆红素等蓄积→与药物竞争血浆蛋白→游离药物增加→药物组织分布增加。

肝脏疾病可影响一些药物经胆汁的排泄,使药物的排出减少,但可能存在代偿机制。

CYP450 酶系的活性和数量不同程度的减少→药物的代谢速度和程度降低→半衰期延长→血药浓度增高,前体药物的活性代谢产物减少。

二、肝肾功能不全用药原则与剂量调整方法

1.有明确的用药指征。

2.了解药物的蛋白结合率、药物的主要排泄途径和药物的毒性作用,尤其是肝、肾毒性反应。

3.正确判断肝、肾功能损害程度以及营

养代谢和内环境稳定状况。

4.肝功能不全时,尽量选择不经肝脏代谢且肝脏毒性小的药物。尽量选择非前体药物或药物的活化形式,如肝病患者宜用泼尼松龙代替泼尼松。必须使用经肝代谢的药物时,应调整给药方案,降低剂量或延长给药间隔。禁用或慎用损害肝脏的药物、经肝代谢且不良反应多的药物。

5.肾功能不全时,首先选用肾毒性相对较小的药物,避免采用有肾毒性协同作用的联合用药方法。根据肾功能不全的程度调整药物的剂量和给药方案。

6.对一般药物而言,由肝功能不良所致血药浓度的变化常不超过 2~3 倍,这种变化有时候不具备临床意义。但对于治疗窗比较窄药物,在有条件时需要进行治疗药物监测,并根据监测结果对给药剂量进行调整。

7.随时注意观察和监测,防微杜渐。

三、临床常用药物的剂量调整

中医思维与慢性病调治

蒋东

整体性调理，人患病是因为身体出偏差，药物是偏性的，用药治病是以药物之偏以纠身体之偏，通过望闻问切，确定证型，按

照理、法、方、药组方治疗，多靶点用药，标本兼治，避免摠倒葫芦起了瓢，针对体质用药，既有近期疗效又注重远期疗效。

临床药学通讯

The Information of Clinical Pharmacy

2018年10月

(Vol.23* No.1)

天津市第三中心医院

临床药学通讯

The Information of clinical Pharmacy

2018年10月

(Vol.23* No.1)

天津市第三中心医院

临床药学通讯

The Information of Clinical Pharmacy

1987年创刊

2018年10月第23卷第1期

2018.10 Vol.23 No.1

主办部门 药剂科
主 编 李 彤
副 主 编 王凤梅 李 强
 韩 涛 阚志超
常委主编 毛静怡
编 委 秦英智 王毅军
 孙惠军 张哲成
 张纳新
责任编辑 毛静怡 刘文生
 朱爱江 刘艳萍
打 字 天津市恒远印刷
 有限公司
校 对 温晓娜
发行范围 限院内
院内电话 2139

目 录

磷霉素在耐药形势下的临床应用定位再评估	杨晶
浅谈成人急性腹泻	杨亚敏
酒精性肝炎的治疗现状及未来趋势	朱萍
新活素在心力衰竭中的应用	崔晓琼
阿法骨化醇(阿法迪三)和骨化三醇(罗盖全)作用比较	温晓娜
2018EASL HCV 指南部分解读翻译	柳丽丽
慢性病常用药物使用注意事项	王楠
医师用药规范化培训主要内容摘录	刘艳萍