

兰大二院药讯

反映用药动态 介绍用药知识 加强医药合作 协调医患关系

兰大二院药学部主办

2014年3月

第1期

2014，我们共同关注

健康服务业如何协调发展

2013年，国务院印发了《关于促进健康服务业发展的若干意见》。越来越多的人意识到促进健康服务业发展已经成为深化医改、改善民生、提升全民健康素质的必然要求。

2014年，健康服务业的发展将更值得期待。我们将关注：社会力量投资医疗服务业的形式，如出资新建、参与改制、托管、公办民营等；非公立医疗机构和公立医疗机构在市场准入、社会保险定点、重点专科建设、职称评定、技术准入等方面能否真正做到一视同仁；养老护理、医学检验、健康保险等服务业发展状况等等。

公立医院改革如何加速

十八届三中全会决定提出，“加快公立医院改革，落实政府责任，建立科学的医疗绩效评价机制和适合行业特点的人才培养、人事薪酬制度”。意见强调了“加快”二字，并且在取消“以药补医”方面，没有区分县级公立医院和城市公立医院，二者要求相同。

2014年，我们希望能明了：

1. 公立医院改革将进入怎样的加速模式。包括顶层设计如何做出，区域规划能否成为硬约束等。

2. 取消“以药补医”后，大型公立医院将如何改，包括管理体制怎样理顺、服务价格怎么调整、补偿机制将如何完善、医务人员积极性如何调动等。
3. 公立医院内部治理结构如何改革，法人治理能否强力推行。
4. 政府举办公立医院的职责是否会更加明晰具体。如何合理确定公立医院功能、数量、规模、结构和布局。
5. 县级公立医院改革会有哪些新举动？

基层医改怎样强基层

2014年，我们将继续追问：村医养老及待遇解决了吗？新农合制度落地情况如何？村医还“视基药如虎”吗？村医年入两万元了吗？基层医疗卫生机构长期债务化解了吗？基层人才该如何培养？全科医生怎么培养？全科医师制度该如何接地气？转岗培训如何加强？签约服务做得咋样？社区与农村怎么整合、对接？三中全会决定提出的“网络化城乡基层医疗卫生服务”的具体路径是什么？

分级医疗改革怎样迈大步

盯紧分级诊疗和双向转诊的新动作、新思路。尤其是，三中全会关于分级诊疗的论述，首次将与居民建立契约服务关系的主体由“全科医生”拓展到“社区医生”，这将扩大“健康首诊制度”的实行范围。

盯紧信息化如何促进优质医疗资源合理流动。三中全会首次明确了“信息化手段促进优质医疗资源纵向流动”。盯紧医生自由流动能否从体制制度上真正破冰。

医疗保障怎样更科学

三中全会明确，改革医保支付方式，健全全民医保体系。2014年，医保体系的建立将侧重于完善制度。我们将重点关注：城乡居民大病保险制度、医保支付方式改革、基本医保管理和服务水平、城乡医疗救助制度、商业健康保险发展等。

信息来源——健康报



追求抗菌药物合理使用境界

2011年，卫生部发布的《2011年抗菌药物临床应用专项整治活动方案》出台，全国范围内开始了为期3年的抗菌药物临床应用专项整治活动。据称，专项整治今年收官。经过两年多的整治，抗菌药物临床使用情况得到有效改善。数据显示，2010-2012年间，综合医院住院患者抗菌药物使用率从68%下降至53.5%，住院患者抗菌药物使用强度从80DDD下降到39.2DDD，门诊抗菌药物处方比例从22%下降至14.8%，清洁切口手术预防使用抗菌药物比例从95%下降至24.2%。但是值得注意的是，这种下降不与卫生部的整治方案中严格控制抗菌药物购用品规数量有关。例如，规定要求，三级医院抗菌药物品种原则上不超过50种，二级医院抗菌药物品种原则上不超过35种，同一通用名称注射剂型和口服剂型各不超过2种，处方组成类同的复方制剂为1-2种。有的医院，为了落实卫生部的整治方案，强行规定

了抗生素在药物治疗中使用的比例。有的舆论认为，要想管住抗菌药物滥用，首先要从管住医生下手。无疑，强制的行政命令，减少抗菌药物采购的数量与规格，限制医生开出的抗菌药物应用处方，都会也必然会使抗菌药物使用量下降。抗菌药物使用量下降是整治的目的吗？是的，但也仅仅是眼下的阶段目标。抗菌药物使用量下降的终极目的应该是使抗菌药物使用的安全性进一步提高，使自然界耐药的微生物的产生速度和产生数量进一步减慢和减少，进而通过合理地使用抗菌药物，使感染性疾病治疗的效果进一步提高。

什么样的机制才能使抗菌药物使用真正在数量、质量上达到合理？在卫生部2011年的整治方案中的确规定了一系列的对医疗机构、医生等的责任追究与惩治机制，这些严厉的机制无疑对确保3年整治目标的达到起到了威慑与保驾护航的作用。不过，集中整治完成之后，

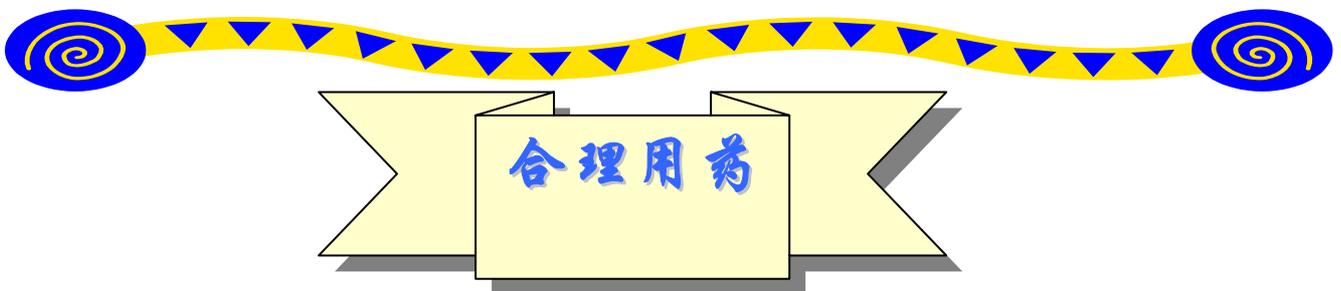
除了行政约束之外,还有没有更加科学与长效的控制抗菌药物滥用的机制呢?

笔者认为,临床药师制度与管理机制的健全完善将能够很好地回答这一问题。尽管在原卫生部2011年的整治方案中,规定了要对临床药师调剂抗菌药物的能力进行资格培训,并规定了有资格的临床药师的处方点评职责,但是,对临床药师介入临床药物治疗的方式、对医生处方干预的责任与权限并没有明晰。当有强大行政力量存在之时,临床药师仅仅有一个处方点评权;当缺乏强大的行政力量之时,临床药师在抗菌药物处方使用监管方面,难以发挥重要作用。发达国家的实践已经证明,只有医生和临床药师真正形成合作制约式的用药机制,医院抗菌药物的滥用问题

才有可能在科学的基础上得以解决,抗菌药物的使用才有可能真正达到合理的境界。欣闻,为了进一步完善抗菌药物临床应用管理,中国将建立一个耐药细菌的细菌库。这为更加合理地使用抗菌药物提供了科学基础。

另外,由国家卫生和计划生育委员会牵头制定的《医疗机构临床药师管理办法》目前已形成草案。据说,不久之后,国家有关《药师法》的立法工作也将启动。期待这些法规的相继出台,使行政的管理压力可以减少,使临床药师的作用能够发挥,使用药的科学性得以保障。

(摘自《医药经济报》2013年5月8日)



缓控释制剂的用药错误

缓控释制剂是近年来发展迅速、临床应用广泛的新型制剂,包括缓释制剂和控释制剂。相比传统的普通药物剂型(如普通片剂、溶液剂)具有多种治疗优势。虽然缓控释剂型的药物在临床

上已有较多的使用经验，但许多患者对它们的作用特点、使用方法以及使用时的注意事项仍比较生疏，因此，误用的现象比较普遍。

缓控释制剂可减少服药次数

普通制剂一般须每天多次给药，常会造成漏服药现象，一些患者甚至会自行改变给药方案，从而达不到预期的治疗目的。缓控释制剂可通过减少每日服药次数而提高患者用药顺应性。在给药频率降低后，患者漏服药现象很少发生，同时也方便了患者白天和夜间用药。

在缓释制剂中，采取不同方法使药物释放时间延长所制成的片剂称为缓释片，制成的胶囊称为缓释胶囊。由于缓释剂型可持续释放药物8小时以上，每天的服药次数可较普通药物至少减少1次，或用药间隔时间明显延长。

酸美托洛尔缓释片、布洛芬缓

控释制剂通过特殊制剂工
物的程序，在规定时间内，药
本恒定的速度定量从剂型中释

药物浓度在一定时间内维持在一个有效的治疗水平（图1），如硝苯地平控释片、芬太尼透皮贴等等。

缓控释制剂减少血药浓度波动

普通剂型的药物释放通常有明显的峰谷波动，当血药浓度处于“波谷”时很可能低于治疗浓度而不能发挥疗效。而缓控释制剂在一定程度上避免了“峰谷现象”，且与普通制剂相比，缓释制剂在吸收部位滞留时间较长，药物释放稳定、吸收较完全，通过控制药物的释放速率，大大减少血药浓度波动，故具有较高的生物利用度，使人体获得平稳有效的血药浓度，使疗效——剂量最佳化，起到增加药物疗效的作用（图2）。

普通制剂药物释放通常较快，可能导致短时间内出现较高的血药浓度，血药浓度处于“波峰”时，可能会高于药物的“最小中毒浓度”，容易产生不良反应甚至中毒。最常见的是因局部药物浓度过高直接刺激胃肠道，引发消化道不良反应。而缓控释制剂由于减少血药浓度波动，可降低药物对胃肠道的直接刺激，降低毒副作用，提高用药安全性。另外，一些缓控释制剂具有局部定位作用，在提高局部治疗效果的同时，还可降低因全身吸收所带来的毒副作用。

用药错误举例

案例1 缓控释剂型用药次数过多 王先生因低钾血症服用枸橼酸钾口服溶液，复诊时医师给

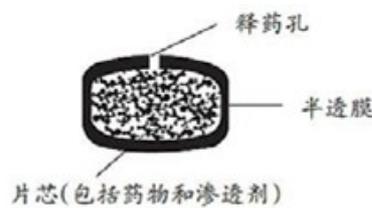


图1 单孔渗透泵型的控释片剂模型

常用的有琥珀
释胶囊等。

艺提供释放药
物按恒定或基
放出来，使血

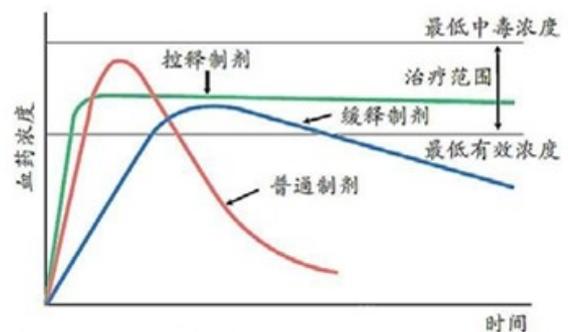


图2 不同剂型血药浓度曲线

王先生处方了氯化钾缓释片，并告知每12小时口服2片。回家后，王先生考虑自己曾服用的枸橼酸钾口服溶液每日须服3次，认为氯化钾缓释片也应每日服3次，遂自己调整了用药次数，每日3次每次2片，2周后再次复诊，血钾水平已超过了正常上限。医师仔细询问才得知王先生自行调整用药方案，因服药次数超过了医嘱定量导致了高钾血症。

分析 氯化钾缓释片每天服用2次便可达有效浓度，而许多患者却仍按每日3次服用，服药次数过多，不仅会因血药浓度过高增加不良反应，且这类药物价格较普通药物贵，无形中也会使治疗费用明显增加。

案例2 缓控释剂型用药次数不足 李先生因哮喘发作使用茶碱缓释片治疗，因其认为缓释剂型的茶碱片作用时间长，觉得每天早上使用1次即可。但连续用药1周，每天夜间仍有哮喘发作，须使用应急的沙丁胺醇气雾剂控制。在复诊时才了解到，茶碱缓释片的用法应为每12小时1次，由于晚上少用药1次，致夜间哮喘发作。

分析 任何药物使用少于规定次数，都很难达到应有的血药浓度，若血药浓度始终维持在较低水平，肯定不能达到预期疗效。

案例3 缓控释剂型分开或嚼碎后服用 78岁的张女士因高血压长期口服硝苯地平缓释片（10 mg/片），每日2次每次1片，血压控制良好。但近两天因气温骤降，张女士感觉血压明显升高，晚7点自查血压达170/110 mmHg，考虑加服1片药，但着急缓释药物起效慢，自行将硝苯地平缓释片碾碎后吞服，8点自测血压降至140/90 mmHg。9点钟，张女士发现血压又升至160/100 mmHg，担心血压没控制住，又碾碎1片硝苯地平缓释片吞服。在第2次服药后30分钟，张女士出现头晕恶心、心悸胸闷，继而意识模糊，被家人送往急诊抢救，才得知是由于短时间内连续服用了碾碎的硝苯地平缓释片，破碎的剂型使较大剂量的硝苯地平突然释放，诱发了心源性休克。

分析 多数口服的缓控释制剂都要求患者不能嚼碎后服用，以免因破坏剂型而失去应有的缓释或控释作用。只有少数使用特殊工艺的缓控释制剂，可据标记刻痕掰开，例如，微囊化的药物颗粒，每个颗粒是一个独立的贮库单位，用聚合物薄膜包裹之后压片。该剂型可掰开但仍不能强行碾碎服用；再如，以骨架控制法生产的少数品种（如曲马多缓释片）可使用半粒，以便患者及时调整剂量。

案例4 排出的整粒药片 赵女士被诊断2型糖尿病3年，最近调整治疗方案，医师处方格列吡嗪控释片（5 mg/片），每日1片。仔细的赵女士发现药物整片出现在次日的大便中，担心药物没被吸收，疗效可能会打折扣，带着疑问找到了医师。

分析 该案例虽然不属于用药错误和误区，但在某些控释制剂时，确实会出现赵女士的情况。有些控释剂型使用渗透泵技术，药物包裹于不吸收的外壳内，其目的是使药物缓慢释放以利于人体吸收。当这一过程结束后，药片的空壳就会排出体外。出现这种情况并不影响药

物的治疗效果。

案例5 缓控释剂型的药物突释 刘先生因肺癌骨转移癌痛住院,期间医师处方芬太尼透皮贴剂(4.2 μg/贴),每72小时1次,1次1贴外用。因时值冬季,家人担心刘先生在病房受凉,特意将一手炉给刘先生保暖,但刘先生在使用贴剂2天后出现头晕、嗜睡、恶心、呕吐等症状,经检查,发现是手炉靠近贴药部位,使该部位体温升高,促使应该稳定释放药物的贴剂释药速度加快,引起不良反应。

分析 芬太尼透皮贴剂是一种持续释放药物通过皮肤吸收的控释剂型。但当皮肤温度升至40℃时,血清芬太尼的浓度约提高1/3。因此,发热患者使用时应监测其阿片类药物副作用,必要时调整剂量。患者应避免将其贴用部位直接与热源接触,如加热垫、电热毯、加热水床、烤灯或日照灯、强烈的日光浴、热水瓶、长时间的热水浴、蒸汽浴及温泉浴等。除此类贴剂有突释药物的情况外,文献报道,1985年国外研究也曾发现高脂饮食引起茶碱缓释胶囊“Theo-24”出现剂量突释而使患者中毒,食物对缓控释制剂吸收的影响也要引起重视。

小结

缓控释制剂的安全使用需要医师、药师熟悉药物特点,了解缓控释剂型的半衰期、正确的使用方法以及注意事项,并对患者进行用药指导。对于特殊患者,尤其应加以叮嘱,必要时随访,以作为安全用药的保障。只有这样,才能安全、合理、有效、经济地用好这两类药物。

(摘自《中国医学论坛报》2013年4月18日)



使用“注射用血塞通”不受溶媒局限- 中药注射液安全因素之溶媒选择篇

中药注射剂最早出现于上世纪50年代。中药注射剂具有效果肯定、价格较为低廉的优势,且有着西药不可代替的地位及特有的应用人群,对临床上许多危急重症的治疗起到了至关重要的作用。近年来,我国中药注射剂的临床使用量增速明显高于其他药物,呈现出蓬勃发展的势



头。目前,我国共有100多个具有批文的中药注射剂品种,主要集中在心脑血管、抗肿瘤、抗感冒等治疗领域,中药注射剂已成为我国政府重点扶持的领域。

不合理使用是导致中药制剂不良反应的主因

随着中药注射剂品种的开发和临床应用的不断扩大，中药注射剂的不良反应已受到越来越多的关注。为了确保中药注射剂的安全，《中药注射剂指纹图谱研究技术要求》及《中药、天然药物注射剂基本技术要求》等一系列法规相继出台，从而促进了中药注射剂工业水平的提高。如今，中药注射剂已成为中药现代化的热点方向之一，这个行业正在酝酿一场变革，一次真正的升级和彻底的换代。据国家食品药品监督管理局药品评价中心的数据分析称，84%的不良反应报告来自化学药，约15%来自中药；而注射剂在84%的化学药中占58%，在中药中占49%。另有统计数据显示，中药注射剂不



良反应中的70%-80%都是由于临床不合理使用造成的。临床不合理使用已成为目前中药注射剂不良事件频发的一个主

要原因，其中药证不符、配伍不合理、超剂量使用、选用溶媒不当、滴速过快、改变输注方式及忽视特殊人群用药禁忌等，成为临床不合理用药的主要表现。



因此，如医护人员在临床使用中严格遵守中药注射剂的使用原则，必将大

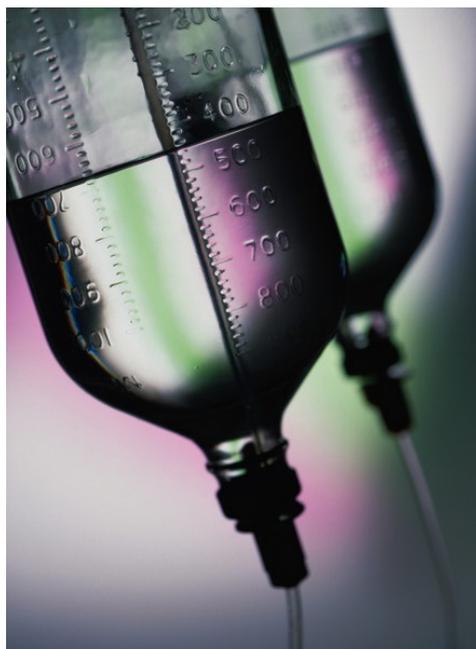
大降低中药注射剂不良反应的发生率。在众多药品不良反应的发生过程中，由药物中微粒异物所导致的占据了很大的比例。许多中药注射剂与大输液配伍后不溶性微粒明显增多，其原因是：首先，各厂家药物制备工艺不同，使有效成分的提取和杂质除尽有较大差异；其次，药物与输液配伍后发生氧化、聚合反应，有些生物碱、皂苷在配伍后由于pH值改变而析出，产生大量微粒；第三，配伍药物可直接带入或反应，产生沉淀而引起微粒叠加超标。同样，操作不当、输液器具、输液环境也是引起微粒叠加的重要原因。在微粒异物引起的众多药品不良反应因素中，因溶媒、载体选择不当导致的不良反应较多见，却往往容易

被人们忽视。因药物本身的理化性质及临床治疗的需要，对不同药物应选择不同的适宜溶媒。如果选择不当，则药物与溶媒混合后非常容易引起药液的pH值、色泽、沉淀等发生变化，影响疗效，甚至增加毒性，从而引起药物不良反应的发生。临床上，注射液或粉针剂常用的稀释剂包括0.9%氯化钠注



注射液

(NS)、5%葡萄糖注射液(GS)、木糖醇注射液等。由于中草药提取制剂成分较为复杂，与含有离子成分的输液配伍后可能会因盐析作用而产生大量不溶性微粒，增加输液反应的发生率。此外，患者生理及病理情况也是选用溶媒时需要考虑的一个因素。当患者合并其他病症，尤其是合并糖尿病时，溶媒的选择则更为重



要。

糖尿病患者选择中药注射剂溶媒存在两大误区

对于糖尿病患者，中药注射剂的选择常受到溶媒的局限，临床常见的处理方法为：改用氯化钠注射液或者在葡萄糖溶液中加入胰岛素降糖，而这两种方法却是临床医生操作中存在的误区。

误区一：改用氯化钠注射液

因考虑到应用葡萄糖溶液对糖尿病患者的血糖有影响，将加重病情，许多临床医生改用氯化钠溶液作为溶媒。解析 一般而言，中药注射剂应使用葡萄糖作为溶媒更加适合，因为中药注射剂中多含有大分子有机物，与氯化钠注射液混配后常因盐析作用而产生大量不溶性

微粒。有研究表明，参麦、复方丹参、银杏叶等注射液的pH值为4~6.5，偏酸性，与0.9%氯化钠注射液配伍后可能因盐析作用而产生大量不溶性微粒。因此，临床上一般应用5%或10%的葡萄糖注射液对以上药物进行稀释后静滴。对于中药注射剂而言，如果说明书中没

有明确说明可以使用氯化钠注射液，而自行选用氯化钠溶液作为稀释溶媒，虽然能照顾到糖尿病患者的用药禁忌，却增加了不良反应的发生率。

误区二：在葡萄糖注射液中加胰岛素

很多临床医生认为，在患者有糖尿病史的情况下，中药注射剂不适合用氯化钠注射液作为溶媒时，应在葡萄糖注射液中另加入胰岛素来抵消外源性葡萄糖对机体的影响。解析：对于糖尿病患者而言，血糖的有效控制对疾病的好转有至关重要的作用。有文献表明，在体外试验中，胰岛素在10%葡萄糖注射液中随时间延长其效价下降，8小时下降大于40%。也有研究表明，在葡萄糖注射液中加入胰岛素并不能有效保证患者的血糖水平保持在安全范围内。一方面，输液瓶材质会对胰岛素造成吸附作用，进入人体的胰岛素实际用量会减少；另一方面，即使在葡萄糖注射液中加入胰岛素，葡萄糖进入血液循环被机体组织利用需要经历一个生

化过程，会引起体内血糖的较大波动，非常不利于疾病的治疗，特别是对胰岛素功能差或胰岛素抵抗重的糖尿病患者更是如此。其次，因胰岛素注射液的相对密度小于溶剂，会出现上浮现象，而胰岛素注射液浓度变化会导致输入患者体内的药物过多或过少。因此，糖尿病患者应根据需要选择使用于氯化钠注射液作为溶媒的中药注射剂，并根据患者的实际情况，尽量采用其他降血糖的方式，而不是单纯地在输液中加入胰岛素。

注射用血塞通 对糖、盐两种溶媒 均适用

研究表明，“欣璠泰”注射用血塞通对于糖、盐两种溶媒均适用。“欣璠泰”注射用血塞



通的主要成分为三七总皂苷，具有活血祛瘀、通脉活络的作用，在临床中治疗中风偏瘫、瘀血阻络及脑血管疾病后遗症、胸痹心痛等具有很大的优势。同时，“欣璠泰”注射用血塞通在溶媒方面具有重要优势，是两种溶媒均适用的中药注射制剂，其解决了具有相同作用产品

因溶媒选择的局限性而不能应用于糖尿病患者的难题，且至今没有不良反应报道，有较好的安全性。此外，“欣璠泰”注射用血塞通配伍糖、盐两种溶媒均有较好的稳定性。临床研究表明，“欣璠泰”注射用血塞通与0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液配伍有较好的稳定性。有研究模拟临床配药方法，考察“欣璠泰”注射用血塞通与5%葡萄糖注射液和0.9%氯化钠注射液配伍后混合液放置时间与药物稳定性的关系发现，“欣璠泰”注射用血塞通与两种溶液配伍后，从吸光度、不溶性微粒数两个指标观察得出，其在2个小时内均有较好的稳定性。有研究证实，在室温25℃的环境中避光放置120个小时，“欣璠泰”注射用血塞通在0.9%氯化钠注射液中的含量无明显下降，其相对含量均大于96%，含量

均符合质量标准的要求。尤其在72个小时内，其相对含量均大于99%，几乎无变化。因此，“欣璠泰”注射用血塞通在0.9%氯化钠注射液中的稳定性较好。在临床中可放心使用。以上研究证明，中药注射剂溶媒的选择应严格遵守药物说明书。如果说明书指明了溶媒为葡萄糖注射液，那么就不能用氯化钠注射液代替，也不能用葡萄糖加胰岛素，这样不仅会增加药物的不良反应，对药品的功效也是有影响的。“欣璠泰”注射用血塞通配伍两种溶媒时均具有良好的稳定性，并且具有较高的安全性。该药不仅解决了中药注射剂因溶媒选择的局限性而不能应用于糖尿病患者的难题，也为众多脑梗死合并糖尿病的患者提供了一种新的治疗方法，值得基层推广使用。

（摘自《健康报》2013年4月25日）



《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》

（连载五）

第四章 糖皮质激素在不同疾病中的治疗原则

三、风湿免疫性疾病

(一) 弥漫性结缔组织病

系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮 (SLE) 是自身免疫介导的以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病。血清中出现以抗核抗体为代表的多种自身抗体和多系统受累是 SLE 的两个主要临床特征。

【治疗原则】

SLE 是一高度异质性疾病，治疗应根据病情的轻重程度进行个体化治疗。轻型 SLE 治疗可用小剂量或不用糖皮质激素。中型 SLE 治疗糖皮质激素是必要的，且需要联用其他免疫抑制剂。重型 SLE 的治疗主要分两个阶段，即诱导缓解和巩固治疗，并需大剂量糖皮质激素联合免疫抑制剂。如出现狼疮危象通常需要大剂量甲泼尼龙冲击治疗，以及针对受累脏器的对症和支持治疗，后继治疗可按照重型 SLE 的原则，继续诱导缓解和维持巩固治疗。

【糖皮质激素的应用】

1. 首选泼尼松 (龙) 或相当剂量的甲泼尼龙、琥珀酸氢化考的松，剂量根据 SLE 病情的轻重进行调整。糖皮质激素口服剂量以泼尼松为例：轻症 SLE，宜用小剂量，一般为泼尼松 $\leq 15 \sim 20 \text{ mg/d}$ ；中度活动型 SLE，泼尼松 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ；重度 SLE，泼尼松 $\geq 1 \text{ mg/d}$ ，必要时可用甲泼尼龙冲击治疗，剂量为 $500 \sim 1000 \text{ mg/d}$ ，持续用 3~5 天后再改口服。口服糖皮质激素待病情稳定后 2 周或疗程 8 周内开始减量，每 1~2 周减总量的 5%~10%，一般减至 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 后需根据患者情况减慢减量速度，通常以 $\leq 10 \text{ mg/d}$ 的剂量长时间维持治疗。

2. 冲击治疗需选用甲泼尼龙 $0.5 \sim 1 \text{ g/d}$ ，每个疗程 3~5 天，疗程间隔期 5~30 天，间隔期和冲击后应用相当于泼尼松 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，疗程和间隔期长短视具体病情而定。减量方法同上。

3. 如果稳定期长期用糖皮质激素维持治疗的 SLE 患者妊娠，在临产前后约 3 天

可以将糖皮质激素加至相当于泼尼松 20~40mg/d，以避免出现肾上腺危象。

系统性硬化症

系统性硬化症(systemic sclerosis, SSc) 是一原因不明、多系统受累的结缔组织病，是一组异质性疾病。其特点是小血管的自身免疫反应、功能和结构异常，表现为皮肤和内脏的间质和血管的纤维化。系统性硬化的特点是皮肤变硬和增厚以及部分患者脏器受累。

【治疗原则】

本病尚无特效药物。早期治疗的目的在于阻止新的皮肤和脏器受累，而晚期的目的在于改善已有的症状。治疗包括戒烟、注意手足保暖和避免精神刺激。指端血管病变（雷诺现象和指端溃疡）及肺动脉高压可以使用血管扩张剂以及抗凝血治疗。肾危象可通过使用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）控制高血压来改善。糖皮质激素加环磷酰胺被推荐用于治疗 SSc 的间质性肺病。质子泵抑制剂对胃食管反流性疾病、食管溃疡和食管狭窄有效。促动力药物用于改善功能性消化道动力失调。

【糖皮质激素的应用】

1. 糖皮质激素用于治疗 SSc 一直存有很大争议，很多资料显示对皮肤硬化无效，因此不建议使用；但对早期患者，皮肤处于肿胀期，糖皮质激素可改善和阻止皮肤硬化的进展，剂量不超过泼尼松 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，疗程 2~4 周开始减量，不宜长期应用。有重要脏器受损如肺间质病变、肾脏受累、肝脏受累者可酌情使用泼尼松 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

2. SSc 是最易出现肺间质病变的自身免疫病，此时应使用中到大剂量的糖皮质激素，如泼尼松 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 以及同时使用环磷酰胺治疗。疗程 4~6 周后减量，每 1~2 周减总量的 5%~10%，至 $<10\text{mg/d}$ 后可据病情需要长期维持治疗或停用。

多发性肌炎和皮肌炎

多发性肌炎和皮肌炎是一病因不清，以四肢近端肌肉受累为突出表现的特发性炎性肌病。常伴肺间质纤维化或食管吞咽困难等内脏器官的受累。内脏器官受累者病情重，预后差。

【治疗原则】

1. 典型而无明显内脏器官受累者，首选糖皮质激素。同时酌情加用免疫抑制剂如甲氨蝶呤、硫唑嘌呤等。皮炎湿疹明显者还可加用硫酸羟氯喹。

2. 伴内脏受累如肺间质病变或吞咽困难的重症患者，开始可用大剂量糖皮质激素冲击治疗，同时选用静脉给予丙种球蛋白、环磷酰胺等其他免疫抑制剂等药物。

【糖皮质激素的应用】

1. 首选泼尼松（或者相当剂量的其他糖皮质激素），剂量为 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，一般在 1~2 个月内皮疹及肌无力症状改善，血清肌酶降至正常，达缓解后，可逐渐将泼尼松减量至最小维持量，如 5~10mg/d。维持 6~12 个月后可考虑逐渐减量至停药。若停药后复发，重新使用糖皮质激素治疗仍可有效。

2. 重症患者在排除感染的情况下，可用甲泼尼龙冲击治疗 3 天，剂量 500~1000mg/d，后改为泼尼松 1mg/d 口服治疗，同时积极加用免疫抑制剂。

原发性干燥综合征

原发性干燥综合征 (Sjogren syndrome, 以下简称干燥综合征) 是以泪腺、涎腺等外分泌腺受损为特征的自身免疫性上皮炎，亦可累及内脏、血液、神经系统等，患者血清中存在多种自身抗体和高免疫球蛋白。

【治疗原则】

干燥综合征病情有很大变化，很多患者始终不出现系统损伤仅有眼干、口干等外分泌腺受损表现，此类患者仅对症治疗即可。肾小管酸中毒并低钾性软瘫者，给予枸橼酸合剂，调节酸碱平衡，治疗代谢性骨病。胆道上皮受累并胆管酶异常者，给予熊去氧胆酸治疗。出现内脏、血液、神经系统急性损伤，病情进展迅速者，则需应用糖皮质激素和免疫抑制剂。

【糖皮质激素的应用】

1. 当干燥综合征出现系统损伤时，如急性重度免疫性血小板下降、干燥综合征脑病、脊髓急性病变、肢端坏疽时，可应用甲泼尼龙冲击治疗：甲泼尼龙 0.5~1.0g/d 静脉滴注，共 3 天；然后给予相当于泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 继续使用。

2. 根据受累脏器的严重程度和活动程度，可选择中大剂量的糖皮质激素治疗：相当于泼尼松 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，晨起顿服，持续 1 个月后减量，同时给予免疫抑制剂治疗。

3. 如无明确脏器受累，但检查提示炎症指标活动或高免疫球蛋白血症（免疫球蛋白水平升高至多少应给予治疗目前并无定论），可相应给予中小剂量糖皮质激素治疗：泼尼松 $0.2 \sim 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，晨起顿服，根据活动性指标减量，同时给予免疫抑制剂治疗。

4. 当脏器受累已进展至慢性不可逆期，如出现严重的肺间质纤维化、肝硬化失代偿期、慢性肾衰竭等，应以对症、替代治疗为主，是否给予糖皮质激素应充分斟酌利弊，除非考虑存在重要脏器慢性受累基础上的急性进展，否则应慎用糖皮质激素。

5. 糖皮质激素使用时间应根据病情决定，药物减量应缓慢，通常每 1~2 周减总量的 5%~10%。

类风湿关节炎

类风湿关节炎是一以慢性侵蚀性关节炎为特点的自身免疫病。可表现为双手指间关节及腕关节等全身多个关节的对称性持续性关节炎，或伴有低热、疲乏、体重下降等。重症患者可出现肺间质纤维化等内脏受累的表现。半数以上患者血清中可出现类风湿因子及抗环瓜氨酸肽抗体（抗 CCP 抗体）等自身抗体。

【治疗原则】

1. 应强调早期、联合和个体化用药的原则，以达到病情完全缓解为治疗目标。

2. 治疗上应以非甾类消炎药（NSAIDs）减轻关节肿痛等症状的基础上，尽早加用缓解病情的抗风湿药（如羟氯喹、柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤及来氟米特等）。对有预后不良表现或对上述药物疗效差者可应用生物制剂如 TNF α 拮抗剂。

3. 对 NSAIDs 疗效欠佳或不能耐受的重症患者可考虑短期小剂量糖皮质激素，一旦病情改善，应逐渐减量。

4. 外用药、理疗及正确的关节腔注射等措施对病情缓解有益。

5. 应指导患者适当锻炼，并保持关节功能位。

【糖皮质激素的应用】

1. 严格掌握适应证：糖皮质激素不是类风湿关节炎的首选药物，适用于伴有血管炎等关节外表现的重症患者。对其他治疗反应不佳的患者和不能耐受 NSAIDs 的患者作为“桥梁”治疗，且以选用中效糖皮质激素为原则。

2. 控制关节炎的糖皮质激素用量一般不超过泼尼松 15mg/d。症状改善后尽快减量至停用，不应长期应用糖皮质激素。对于有系统损害者如浆膜炎、血管炎、间质性肺炎等泼尼松用量为 $0.5 \sim 1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

3. 对反复关节积液者可考虑关节腔注射长效糖皮质激素，但应避免同一关节频繁多次注射。

系统性血管炎

系统性血管炎是以血管壁炎症和坏死为主要病理特征的一组异质性疾病，发病机制主要是感染等原因对血管的直接损伤和免疫介导的炎症反应。系统性血管炎临床表现复杂多样，可累及多系统、多脏器，严重者可危及生命。目前系统性血管炎的分类多以受累血管的大小、类型、分布、血管外表现、临床特点以及原发或继发等进行划分。

【治疗原则】

系统性血管炎的治疗目的在于控制现有症状，防治重要脏器损害，减缓疾病进展。一旦明确诊断，应立即进行治疗；治疗方案因不同血管炎而异。

1. 一般治疗：急性活动期，应卧床休息。发作间歇期应注意预防复发，如控制口咽部感染等。

2. 药物治疗：（1）局部治疗：口腔溃疡、眼结膜炎和角膜炎可局部用糖皮质激素膏；重症眼炎者可在球结膜下注射糖皮质激素。（2）全身治疗：糖皮质激素是血管炎的基础治疗用药；凡有重要内脏受累者，应在应用糖皮质激素同时，及早加用免疫抑制剂，如环磷酰胺、硫唑嘌呤、霉酚酸酯和甲氨蝶呤等。

3. 其他治疗：必要时可采用其他辅助治疗，如血浆置换、静脉注射大剂量丙种

球蛋白、放置血管支架等。血管炎的治疗要根据不同病期进行及时调整。

【糖皮质激素的应用】

糖皮质激素是治疗本症的首选药物，及时用药可以有效地改善症状，缓解病情。治疗可分 3 个阶段：诱导缓解期、维持缓解期和治疗复发。因本病病情复杂、复发率高，不宜单用泼尼松治疗，而以联合免疫抑制剂治疗为宜。病情较重时，应采用大剂量甲泼尼龙冲击治疗。

1. 诱导缓解期：对于重症患者和肾功能进行性恶化者，可采用甲泼尼龙冲击治疗，每次 0.5~1.0g 静脉滴注，每日 1 次，连续应用 3 次，1 周后视病情需要可重复。之后可用泼尼松（龙） $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，晨顿服或分次服用，足量服用 4~8 周后，根据病情改善情况，改晨顿服并逐渐减量，一般需 6 个月左右控制病情。

病情轻中度者，可口服泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，3~4 周后逐渐减量至原始剂量的半量，减量方法依病人病情而异，可每 10~15 天减总量的 5%~10%，如果联合使用环磷酰胺，则泼尼松的减量可加快（每 2~4 周减量 5~10mg）。

2. 维持缓解期：缓解期是否需要小剂量糖皮质激素维持治疗尚有争议，多数专家建议少量泼尼松（龙）（10~20mg/d）维持 2 年或更长；也有在病情缓解后维持糖皮质激素至每日或隔日口服 5~10mg，能较长期时间（1~2 年）使病情稳定的经验。

3. 复发的治疗：多数患者在停用糖皮质激素或免疫抑制剂后可能复发。根据病情轻重，可按初治方案再次用药。如果是在初次治疗期间出现较温和的复发，可暂时增加泼尼松剂量控制病情。

（二）自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎是一种慢性进展性自身免疫性肝病，女性患者多见，主要临床表现为血清转氨酶升高、高丙种球蛋白血症和自身抗体阳性等，组织病理学检查主要表现为界面性肝炎和门管区浆细胞浸润。若未予有效治疗，可逐渐进展为肝硬化，最终致肝功能失代偿导致死亡或需要进行肝移植。

【治疗原则】

单独应用糖皮质激素或联合硫唑嘌呤治疗，单用硫唑嘌呤一般无效。目前自身免疫性肝炎倾向使用联合治疗方案，以减少糖皮质激素相关性不良反应，尤其是对于绝经后妇女或患有骨质疏松、高血压、糖尿病、肥胖或精神状况不稳定的患者建议使用联合治疗方案。多数患者停药后病情复发，对复发患者建议终身小剂量糖皮质激素或硫唑嘌呤维持治疗。对上述联合治疗方案无效或效果不明显的患者，可选用其他免疫抑制剂。肝衰竭药物治疗无效的患者应行肝移植手术。

【糖皮质激素的应用】

起始剂量一般为泼尼松或泼尼松龙 20 ~ 60mg/d，泼尼松或泼尼松龙 15 ~ 30mg/d 联合硫唑嘌呤 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹，一般 50 mg/d，如治疗有效提示病情缓解。此时糖皮质激素剂量逐步减少，每 1 ~ 2 周减原剂量的 5% ~ 10%，减至最小剂量维持肝功能正常水平至少 2 年或以上。注意监测药物相关副作用，特别是硫唑嘌呤引起的白细胞减少。

（三）脊柱关节病

强直性脊柱炎

强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis）是一种慢性炎症性疾病，主要侵犯骶髂关节、脊柱、脊柱旁软组织及外周关节，并可伴发关节外表现。严重者可发生脊柱畸形和强直。强直性脊柱炎的病理性标志和早期表现之一为骶髂关节炎。肌腱端病为本病的特征之一。

【治疗原则】

尚无根治方法，但及时诊断及合理治疗可控制症状并改善预后。综合治疗方案包括：

1. 非药物治疗：包括疾病知识的教育和患者的社会心理和康复治疗（如游泳）。
2. 药物治疗：（1）首选改善症状类药物，包括各类 NSAIDs 对症治疗；（2）改善病程类药物，包括柳氮磺胺吡啶；（3）生物制剂如抗 TNF α 拮抗剂；（4）祛风湿类药物，如雷公藤等。

3. 外科治疗：关节间隙狭窄、强直或畸形严重影响功能者可行人工关节置换术等。对严重驼背畸形者可行脊柱矫形手术。

4. 糖皮质激素：一般不主张口服或静脉全身应用皮质激素治疗，除非病情进展急剧，症状严重，NSAIDs 药物无法控制时，短时间进行冲击治疗，可收到良好效果。通常情况下糖皮质激素作为局部辅助用药以改善症状。

【糖皮质激素的应用】

1. 对全身用药效果不好的顽固性外周关节炎（如膝关节）积液可行关节腔内注射糖皮质激素治疗，重复注射应间隔 3~4 周，一般不超过 2~3 次/年。

2. 顽固性肌腱端病和持续性滑膜炎可能对局部糖皮质激素治疗反应好。

3. 眼前色素膜炎可以通过扩瞳和以糖皮质激素点眼得到较好控制。对难治性虹膜炎可能需要全身用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗。

4. 对那些顽固性的骶髂关节痛患者，可选择 CT 引导下的骶髂关节内注射类固醇激素。类似足跟痛样的肌腱端病也可局部注射类固醇激素治疗。

反应性关节炎

反应性关节炎（reactive arthritis）是一组继发于身体其他部位感染后出现的无菌性炎性关节病。细菌、病毒、衣原体、支原体、螺旋体等微生物感染后均可引起反应性关节炎，临床上较常见的类型包括：非淋病性尿道炎后发病型、细菌性腹泻后发病型、链球菌感染后发病型、结核性风湿症（即 Poncet 病，也称为结核变态反应性关节炎）。

【治疗原则】

目前尚欠缺特异性或根治性治疗方法。治疗目的在于控制和缓解疼痛，防止关节破坏，保护关节功能。

1. 一般治疗：急性期可卧床休息，症状缓解后尽早开始关节功能锻炼。

2. 对症治疗：NSAIDs 是治疗反应性关节炎的有效药物，剂量应足，如双氯芬酸钠肠溶片 75 mg，每日 2 次。

3. 抗生素治疗：抗生素的治疗仍有争议。一般无需使用抗生素。

4. 慢作用抗风湿药：关节症状持续 3 个月以上或存在关节破坏的证据时，可加用柳氮磺吡啶、甲氨蝶呤和硫唑嘌呤等免疫抑制剂。

5. 其他治疗：有虹膜炎或严重心脏、肾脏或神经系统并发症时，需相关专科协助处理。

【糖皮质激素的应用】

1. 对 NSAIDs 不能缓解症状的个别患者可短期使用糖皮质激素，但口服治疗既不能阻止本病的发展，还会因长期治疗带来不良反应，一般不主张全身应用。

2. 外用糖皮质激素和角质溶解剂对溢脓性皮肤角化症有用。

3. 对于单关节炎可选择长效糖皮质激素关节腔内注射。关节腔内注射糖皮质激素可暂时缓解膝关节和其他关节的肿胀。

4. 对足底筋膜或跟腱滑囊引起的疼痛和压痛可局部注射糖皮质激素治疗，使踝关节早日活动以免跟腱变短和纤维强直。必须注意避免直接跟腱内注射，这样会引起跟腱断裂。

银屑病关节炎

银屑病关节炎（psoriatic arthritis）是一种与银屑病相关的炎性关节病，具有银屑病皮疹、关节和周围软组织疼痛、肿胀、压痛、僵硬和运动障碍，部分患者可有骶髂关节炎和（或）脊柱炎，病程迁延、易复发，晚期可关节强直，导致残废。

【治疗原则】

目前还没有特效药物，但一般都能很好的控制银屑病关节炎的症状和疾病进展。

1. 一般治疗：适当休息，避免过度疲劳和关节损伤，注意关节功能锻炼，忌烟、酒和刺激性食物。

2. 药物治疗：（1）NSAIDs：适用于轻、中度活动性关节炎者，但对皮损和关节破坏无效。（2）慢作用抗风湿药：可单用或联合用药，常用的有甲氨蝶呤，还可选用柳氮磺吡啶、青霉胺、硫唑嘌呤、环孢素、来氟米特、生物制剂、植物药制剂如雷公藤多甙等，治疗期间要注意监测血尿常规和肝肾功能。

3. 局部治疗银屑病的外用药以还原剂、角质剥脱剂以及细胞抑制剂为主。

4. 其他：对关节畸形伴功能障碍的患者可考虑外科手术治疗。

【糖皮质激素的应用】

1. 全身糖皮质激素仅用于病情严重且一般药物治疗不能控制时。因不良反应大，突然停用可诱发严重的银屑病类型，且停用后易复发，因此一般不选用，也不长期使用；但也有学者认为小剂量糖皮质激素可缓解患者症状，并在抗风湿药起效前起“桥梁”作用。

2. 局部用药：关节腔注射长效糖皮质激素类药物适用于急性单关节或少关节炎型患者，但不应反复使用，1年内不宜超过3次，同时应避免皮损处注射，过多的关节腔穿刺除了易并发感染外，还可发生类固醇晶体性关节炎。稳定期病情顽固的局限性皮损可以配合外用皮质类固醇激素，能够使皮损较快消退。

未分化脊柱关节病

为一类满足欧洲脊柱关节病研究组（ESSG）和（或）Amor 标准，但不满足强直性脊柱炎、反应性关节炎（包括赖特综合征）、银屑病关节炎、肠病性关节炎的各自诊断标准的脊柱关节病（SpAs）。其临床表现常为关节炎、肌腱端炎、炎性腰背痛，可伴有虹膜炎、口腔溃疡等关节外表现。实验室检查 HLA-B₂₇ 可辅助诊断，骶髂关节 MRI 能显示早期关节病变。

【治疗原则】

未分化脊柱关节病的治疗及预后缺乏研究，其治疗方法多参考强直性脊柱炎、反应性关节炎等脊柱关节病的治疗原则。

【糖皮质激素的应用】

一般不主张口服或静脉全身使用糖皮质激素；但对于难治性虹膜炎可能需要全身用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗。眼前色素膜炎可以通过扩瞳和以糖皮质激素点眼得到较好控制。对外周关节炎可行关节腔内注射糖皮质激素治疗。对顽固性的骶髂关节痛患者，CT 引导下的骶髂关节内注射糖皮质激素可缓解症状，减少 NSAIDs 的使用。

炎性肠病性关节炎

炎性肠病性关节炎是肠病性关节炎（肠病和关节疾病之间存在直接因果关系）的一种，属于脊柱关节病，是指溃疡性结肠炎和克罗恩病（Crohn disease）引起的关节炎的统称。

【治疗原则】

1. 对外周关节炎和脊柱炎的药物及物理治疗均可应用，虽然 NSAIDs 可能导致溃疡性结肠炎肠道症状的恶化，但仍为首选药物。

2. 对慢性的单关节炎，关节内皮质类固醇注射可能有效。柳氮磺胺吡啶曾成功地用于治疗溃疡性结肠炎和克罗恩病的结肠症状，现发现它对脊柱关节病的外周关节炎也有帮助。

【糖皮质激素的应用】

口服糖皮质激素可缓解滑膜炎，但对中轴关节症状无效。只有当其有必要用来控制肠道疾病时，才可全身性应用。

（未完待续）



兰大二院药学部

2014年3月