

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6月

第2期

2013年国家药品不良反应监测年度报告

2014年05月14日 发布

为全面反映我国药品不良反应监测情况，提高安全用药水平，促进临床合理用药，更好地保障公众用药安全，依据《药品不良反应报告和监测管理办法》，国家食品药品监督管理总局组织对2013年药品不良反应监测情况进行了总结分析，编撰本年度报告。

一、药品不良反应监测工作进展

2013年，国家食品药品监督管理总局按照《国家药品安全“十二五”规划》和《药品不良反应报告和监测管理办法》的相关规定，组织做好药品不良反应监测，相关工作取得新进展。

监测体系进一步健全，覆盖面持续扩大。2013年，基层药品不良反应监测机构建设得到进一步加强，药品不良反应报告县级覆盖率达到93.8%。全国每百万人口平均报告数量达到983份，高于世界卫生组织的推荐数量，表明我国发现和收集药品不良反应信息的能力大幅增强。

信息化水平进一步提升，安全预警机制更加成熟。加强监测系统的信息化建设，国家药品不良反应监测系统功能实现了实时数据分析和药品风险预警管理，建立了国家和省两级信息共享、高效联动的不良反应/事件预警机制，药品安全紧急事件的发现和处置能力进一步提高。2013年共组织调查61条预警信息，实现了药品安全事件早发现、早控制。

分析评价能力进一步增强，风险管理水平得到提高。2013年，重点加强基本药物、中药注射剂、生物制品等品种的安全评价。针对监测系统提示的安全性问题，对细辛脑注射液、养血生发胶囊、曲美他嗪、头孢唑林等近50个（类）品种进行了评价，并采取了相应的风险管理和沟通措施，防控药品安全风险。启动“定期安全性更新报告”的评价工作，督促指导药品生产企业做好产品风险管理工作。风险沟通渠道进一步拓宽，社会参与度更加广泛。定期发布药品不良反应信息通报、药物警戒快讯等，提示临床工作者和公众关注用药安全。加强宣传培训和风险沟通，及时回应社会关注的热点药品安全性事件，答疑解惑，推动安全合理用药意识

和水平提高。强化监督检查，推动落实药品生产企业在药品安全中的主体责任。完善药品不良反应文献监测机制，加大与研究机构、协会组织等的合作，药品安全信息收集渠道不断丰富。

二、药品不良反应/事件报告情况

(一) 报告总体情况

2013年全国药品不良反应监测网络收到《药品不良反应/事件报告表》131.7万份，较2012年增长了9.0%。其中新的和严重药品不良反应/事件报告29.1万份，占同期报告总数的22.1%。1999年至2013年，全国药品不良反应监测网络累计收到《药品不良反应/事件报告表》近660万份。

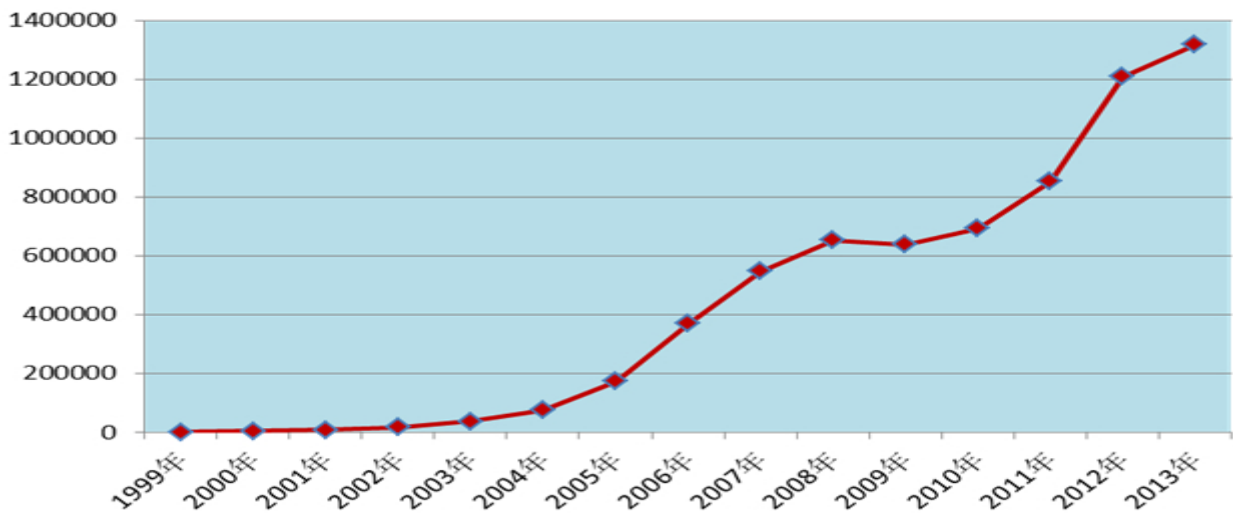


图1 1999-2013年全国药品不良反应/事件报告数量增长趋势

按报告涉及患者年龄统计，14岁以下儿童的报告占10.6%，与2012年基本一致，65岁以上老年人的报告占17.8%，较2012年升高了1.4个百分点。

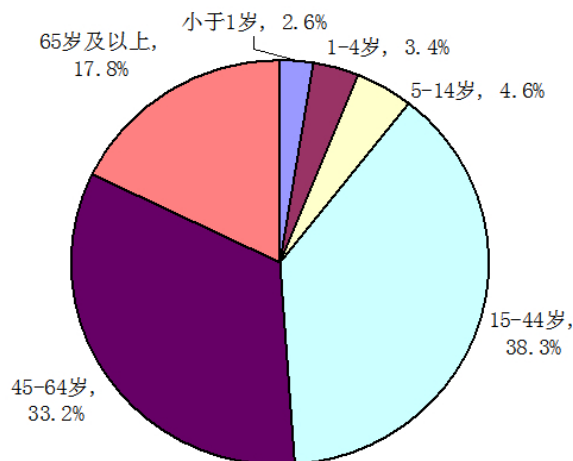


图2 2013年药品不良反应/事件报告年龄分布

按报告来源统计，医疗机构的报告占 78.4%、药品经营企业的报告占 19.6%、药品生产企业的报告占 1.4 %、个人及其他来源的报告占 0.6%。与 2012 年相比，药品生产企业报告数量增长率最高，但整体报告数量仍偏低，经营企业报告数量略有回落。

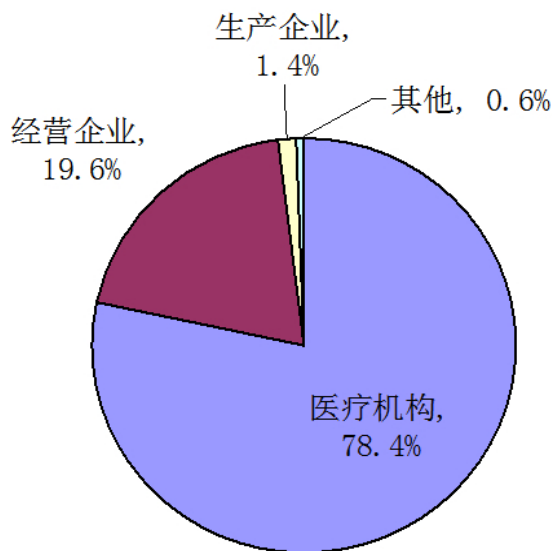


图 3 2013 年药品不良反应/事件报告来源分布

按药品类别统计，2013 年药品不良反应/事件报告涉及的怀疑药品，化学药占 81.3%、中药占 17.3%、生物制品占 1.4%。抗感染药报告数量仍居首位，占化学药的 47.6%，较 2012 年降低 1.2 个百分点，报告比例已连续 4 年呈下降趋势。心血管系统用药占化学药的 10%，较 2013 年上升 0.4 个百分点，且连续 4 年呈上升趋势。

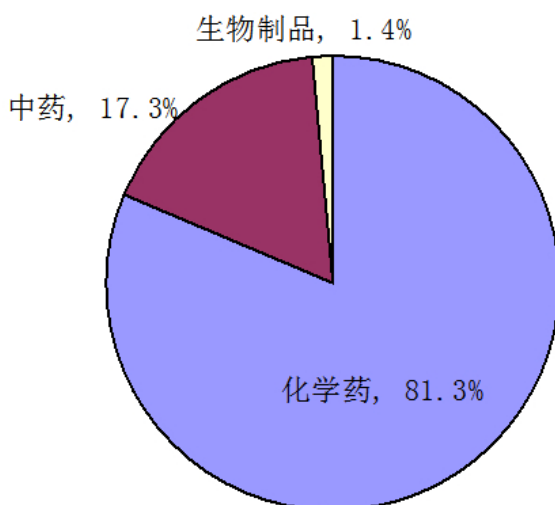


图 4 2013 年药品不良反应/事件报告涉及药品类别分布

按药品剂型统计，2013年药品不良反应/事件报告涉及的药品剂型分布中，注射剂占58.7%、口服制剂占37.3%、其他制剂占4.0%。注射剂的比例再次出现上升，与2012年相比升高了2个百分点，口服制剂比例降低0.8个百分点。

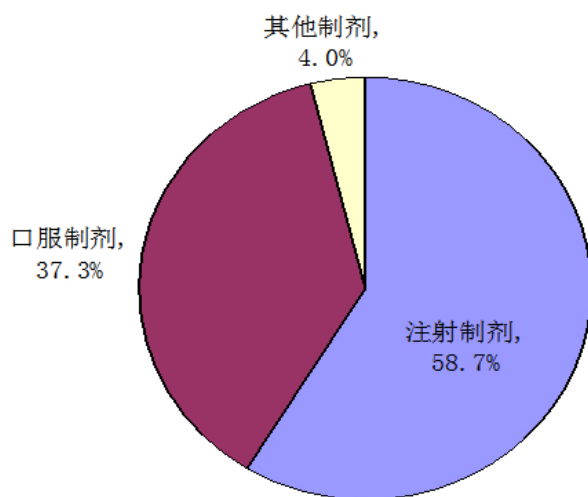


图5 2013年药品不良反应/事件报告涉及药品剂型分布

2013年在医疗机构、药品生产企业、经营企业等多方参与和共同努力下，全国药品不良反应/事件报告数量继续保持增长趋势（图1）。其中药品生产企业报告比例已连续多年呈上升趋势（图6），报告意识不断增强。老年患者的不良反应报告比例有所升高，且已连续几年出现增高态势，提示应关注老年患者的用药安全；注射剂的比例在连续几年下降或持平后又出现反弹，提示相关部门应建立注射剂风险管理的长效机制。2013年在药品监管部门的努力下，报告质量继续提高，严重报告数量较2012年增加22.5%，严重报告所占比例（4.3%）较2012年增加了0.5个百分点。严重不良反应/事件为衡量报告质量的重要指标之一。

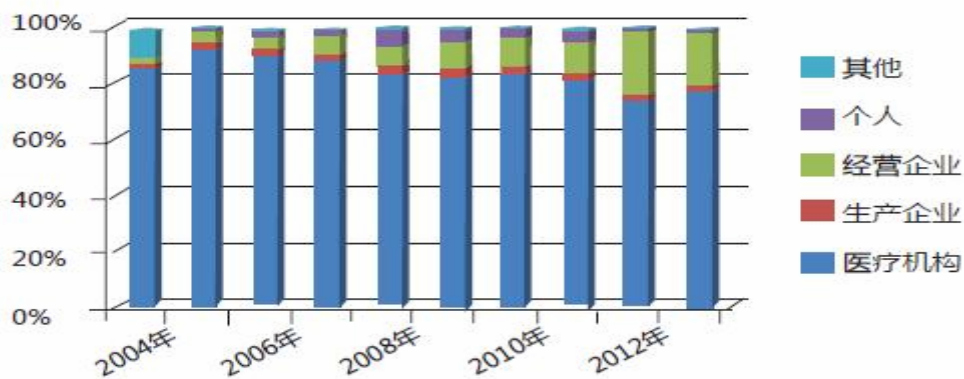


图6 2004-2013年药品不良反应/事件报告不同来源比例

（二）抗感染药监测情况

2013 年全国药品不良反应监测网络共收到抗感染药物的不良反应/事件报告 51.7 万例，其中严重报告 2 万余例，占 4.0%。随着 2013 年全国药品不良反应/事件病例报告数的整体增长，抗感染药物的报告总数、严重报告数较 2012 年有所升高，分别增长 6.6%和 14.3%，增长率均低于总体报告的增长率。

从药品剂型分析，2013 年抗感染药物不良反应/事件报告中，注射剂占 74.3%、口服制剂占 23.2%、其他剂型占 2.5%。抗感染药中注射剂比例较总体报告中注射剂比例高出 14.5 个百分点。

2013 年抗感染药物严重报告中排名前五位的类别是：头孢菌素类、青霉素类、喹诺酮类、抗结核病药和 β -内酰胺酶抑制药，与 2012 年基本一致。严重报告数量排名前十位的品种为：头孢曲松、左氧氟沙星、头孢哌酮舒巴坦、青霉素 G、头孢呋辛、头孢噻肟、克林霉素、阿奇霉素、利福平和阿洛西林。

抗感染药的不良反应/事件报告数量一直居各类药物之首，是国家药品不良反应监测工作关注的重点。近几年，抗感染药的不良反应报告比例出现持续地小幅下降趋势，说明我国对抗感染药的风险控制取得一定的实效。但头孢类、青霉素类、喹诺酮类药物，因易导致药物过敏等不良反应，加之临床用量大、不合理用药因素的影响，不良反应报告数量居高不下。建议临床医生按照《抗菌药物临床应用指导原则》，合理使用抗感染药，加强不良反应监测和救治，降低使用风险。

（三）中药注射剂监测情况

2013 年全国药品不良反应监测网络共收到中药注射剂报告 12.1 万例次，其中严重报告占 5.6%。与 2012 年相比，中药注射剂报告数量增长 17.0%，高于总体报告增长率；严重报告数量增长 22.3%，与总体严重报告增长率基本持平。

2013 年中药注射剂严重不良反应/事件报告前十位的药品为：清开灵注射剂、参麦注射剂、丹参注射剂、双黄连注射剂、香丹注射剂、血塞通注射剂、脉络宁注射剂、舒血宁注射剂、生脉注射剂和黄芪注射液。

总体上看，2013 年中药注射剂安全状况平稳。中药注射剂与其他药品联合使用现象依然存在，可能增加安全风险，临床应谨慎使用。部分中药注射剂涉及的基层医疗卫生机构报告数量比例较大，提示基层使用此类药品可能存在较高风险。

（四）基本药物监测情况

2013 年全国药品不良反应监测网络共收到国家基本药物的不良反应/事件报告 53.0 万例，

其中严重报告 2.6 万例，占 4.9%。

国家基本药物不良反应/事件报告中，化学药品和生物制品报告数量排名前五位的均为抗微生物药，分别是左氧氟沙星、头孢曲松、头孢呋辛、青霉素和头孢唑林。中成药注射剂排名前五位的品种分别是：清开灵注射液、参麦注射液、血塞通注射液、注射用血塞通（冻干）和丹参注射液；中成药口服制剂排名前五位的品种分别是：鼻炎康片、双黄连合剂（口服液、颗粒、胶囊、片）、复方丹参片（颗粒、胶囊、滴丸）、六味地黄丸（颗粒、胶囊）和黄连上清丸（颗粒、胶囊、片）。

配合《国家基本药物目录》（2012 年版）的发布实施，国家食品药品监督管理局调整了基本药物不良反应监测平台，开展了对新目录品种的监测工作，并加大对基本药物的预警监测力度。总体上看，2013 年国家基本药物安全状况继续保持平稳态势。

三、用药安全提示

（一）老年患者不良反应报告比例逐年上升，应关注老年人用药安全

2009 至 2013 年药品不良反应/事件报告的年龄分布显示，65 岁以上老年患者的不良反应报告比例已连续 4 年呈现小幅升高态势（图 7）。一些药品的严重不良反应报告中，老年患者所占比例较大。例如治疗痛风药别嘌醇片，65 岁以上老年患者占严重病例报告总人群的 45.1%。

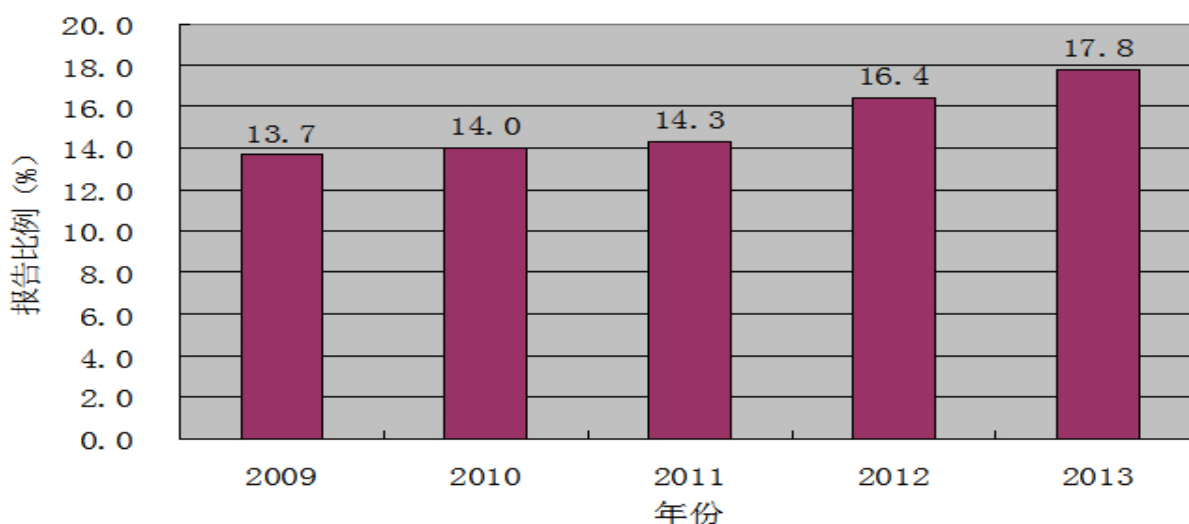


图 7 2009-2013 年 65 岁以上老年患者不良反应报告比率

老年人在生理、心理方面均处于衰退状态，给用药安全带来隐患。在生理方面，老年人肝肾功能退化，药物吸收、分布、代谢和排泄均受影响，不良反应发生率升高；老年人往往身患数病，经常多种药物同时使用，容易发生药物相互作用。在心理方面，老年患者安全用药常识相对缺乏，自我风险管理能力较弱；很多老年患者求医心切、用药依从性较差，容易出现不合

理用药情况。

我国已步入人口老龄化社会，老年人用药安全问题日益突出，需要社会各界关心、关注老年人健康，共同努力减少药物损害、药源性疾病给老年人带来的健康威胁。

小贴士：老年患者如何合理使用抗菌药？

抗菌药物在人体吸收以后，多由肝肾解毒、排泄，因此，肾功能不全的老年人在使用抗菌药时需慎重，不宜长期或大剂量应用。四环素类抗生素和磺胺类药物长期服用会损害肝细胞，并伴有对骨髓、心脏、肾脏及皮肤的损害。链霉素、卡那霉素、庆大霉素使用时间稍长，能引起眩晕、耳鸣、耳聋、平衡失调，对肾脏也有影响。使用氟喹诺酮类可能引起再生障碍性贫血。红霉素、呋喃妥因等可能在肝胆内瘀积，产生中毒和过敏反应。

(二) 中药注射剂合并用药现象突出，应警惕药物的相互作用

合并用药可能引起药物的相互作用。国家食品药品监督管理总局发布的《2011 年国家药品不良反应监测年度报告》已对中药注射剂合并用药现象进行过分析，提醒合并用药可能会加大中药注射剂的安全风险。但就 2013 年中药注射剂不良反应报告数据分析来看，合并用药现象并未得到有效缓解。

通过对 2013 年中药注射剂不良反应/事件报告数量排名前 20 位的药品合并用药情况进行分析，其总体报告涉及合并用药的占 41.0%，严重报告涉及合并用药的占 54.1%。

建议临床医生根据《中药注射剂临床使用基本原则》的要求，单独使用中药注射剂，禁忌与其他药品配伍使用，谨慎联合用药，如确需联合使用其他药品，应考虑与中药注射剂的间隔时间以及相互作用等问题。

小贴士：什么是药物相互作用，哪些药物容易出现相互作用？

药物相互作用是指两种或多种药物合用或先后序贯给药而引起的药物作用和效应的变化。如阿司匹林与氯吡格雷联用可增加出血的风险；克拉霉素与地高辛合用，可引起地高辛中毒。治疗窗范围窄的药物（即剂量稍有变化药理作用即有明显改变的药品）、需要监测血药浓度的药品、酶诱导剂和酶抑制剂都容易发生药物相互作用，包括口服抗凝药、口服降糖药、抗生素类、抗癫痫药、抗心律失常药、强心苷和抗过敏药等。

(三) 不合理用药增加药品安全风险，医务人员和患者应加强安全用药意识

2013 年药品不良反应/事件报告显示，不合理用药现象仍然突出。以尼美舒利为例，因其严重肝损害风险，2011 年 5 月原国家食品药品监督管理局发布通知，规定尼美舒利禁用于 12 岁以下儿童，适应症限制在抗炎、镇痛的二线治疗，且疗程不超过 15 天。但尼美舒利的不良反应监测数据分析显示，12 岁以下儿童的报告仍占 9.8%，用于感冒、发热类疾病的报告占 35%，治疗时间超过 15 天的报告占 1.4%。

不合理使用药物，不仅可影响药物的治疗作用，更会加大药物的使用风险。建议医务人员和患者加强安全用药意识，掌握必要的安全用药知识，避免超适应症、超剂量、超疗程用药，严禁禁忌证用药，谨慎联合用药，防止发生药物相互作用。药品的已知不良反应、安全性信息、使用注意事项均记录在药品说明书中，建议患者用药前认真阅读，按说明书规定用药，必要时与医生沟通，为自身健康负责，把好用药关。

小贴士：如何正确阅读药品说明书？

药品说明书包含了对药品各方面的介绍，患者服用前应该认真地阅读，按照说明书规定用药。有关药品使用方面，应认真阅读说明书中的【适应症】或【功能主治】、【禁忌】、【用法用量】、【注意事项】；有关药品的安全性方面，应阅读警示语（位于说明书最上方）、【不良反应】、【药物相互作用】等。老年人如需调整用药剂量，会在【注意事项】或【老年人用药】部分进行提示，儿童用药的安全性、孕妇或哺乳期妇女用药会对胎儿或婴儿产生的影响，会在【儿童用药】、【妊娠及哺乳期妇女用药】部分进行提示。为防止相同成份叠加使用导致药物过量，还应详细了解说明书中药品的【成份】，因为不同名称的药品可能含有相同药物成份。药品说明书中的不良反应均为临床研究或上市后监测发现的已知不良反应，一些罕见的、新的不良反应不一定会记录在说明书中，因此患者如果出现疑似不良反应症状，应及时去医院就诊。

四、相关风险控制措施

根据 2013 年药品不良反应监测数据和评估结果，国家食品药品监督管理总局对发现存在安全隐患的药品及时采取相应管理措施，以保障公众用药安全。

（一）发布《药品不良反应信息通报》7 期，通报了碘普罗胺注射液、红花注射液、珍菊降压片、别嘌醇片、氟喹诺酮类药品、复方青黛丸（胶丸、胶囊、片）、质子泵抑制剂和左氧氟沙星注射剂等严重不良反应，对用药安全风险进行提示。

（二）发布《药物警戒快讯》12 期，报道了卡马西平严重皮肤反应、托伐普坦肝损害和他汀类降脂药血糖异常等国外药品安全信息 70 条。

（三）根据监测评价结果，发布了甲磺酸瑞波西汀制剂、西酞普兰制剂、珍菊降压片和黄芪注射液等 22 个（类）药品的修订说明书通知。

（四）基于对药品效益和风险的全面评估，停止了丁咯地尔、甲丙氨酯制剂的生产、销售和使用，并撤销批准证明文件。

（五）针对监测中发现的风险信号，实施企业约谈机制，组织召开企业沟通会，要求企业开展相关风险管理工作。对监测中发现存在安全隐患的药品，督促企业查找原因、及时整改，可能造成严重影响及不良后果的，要求企业主动召回产品。

五、有关说明

(一) 本年度报告中的数据来源于国家药品不良反应监测网络中 2013 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日各区上报的数据。

(二) 与大多数国家一样，我国药品不良反应监测网络收集的数据存在局限性，如漏报、填写不规范、缺乏详细信息、无法计算不良反应发生率等。

(三) 本年度报告完成时，其中一些严重报告、死亡报告尚在调查和评价的过程中，所有统计结果均为数据收集情况的真实反映，有些问题并不代表最终的评价结果。

(四) 每种药品不良反应/事件报告的数量受到该药品的使用量和该药品不良反应发生率等诸多因素的影响，故药品不良反应/事件报告数量的排名仅是报告数据多少的直接反映，不代表不良反应发生率的高低。

(五) 本年度报告不包含疫苗不良反应/事件的监测数据。

小贴士：美国、欧洲国家如何发布药品不良反应信息？

美国食品药品监督管理局 (FDA) 和欧洲药品监管部门如果在上市后药品监测、研究过程中发现了新的或严重的药品不良反应，会组织本部门或外部专家，对药品的各类相关资料进行审查，开展评估工作。对认为可能影响公众用药安全的问题，将在其网站、刊物或通过其他途径发布相关安全性信息，同时要求企业面向医务人员和患者沟通信息，美国、欧洲国家发布不良反应信息的过程与我国基本一致。我国药品不良反应监测中心对这些信息实施 24 小时监测，必要时对药品开展评价工作，并提出符合我国国情的监管措施。

药物上市后监测须加强

近日抗流感药磷酸奥司他韦(达菲)药效遭质疑(以下简称“达菲事件”)及糖尿病常用药吡格列酮(艾可拓)被罚事件,引起全球广泛关注,并由经引发了人们对如何评判一项研究及监测药物上市后风险的思考。

4月10日,科克伦国际循证医学协作组发布公告称,磷酸奥司他韦的药效可能被夸大,没有足够证据表明磷酸奥司他韦能够阻止流感病毒的传播和预防流感严重并发症的发生。

针对达菲事件,医学论坛网圆桌网友展开了讨论。

慎重评估研究

阿飞表示，制药公司在发布药物开发数据时存在舞弊行为，并让公众为其买单，应被禁止。

峡江则表示，罗氏公司并不认同科克伦所得出的上述结论。

美国疾病预防控制中心（CDC）当天则发布消息称，不改变对推荐磷酸奥司他韦治疗流感的一贯原则，并对科克伦的研究设计和结论提出质疑。美国 CDC 提出，科克伦研究以轻度流感样症状门诊患者为研究对象，并不足以回答抗病毒治疗能否减少流感严重并发症的发生，因为这需要大量的研究数据。而且，也没有抗病毒治疗流感严重并发症而住院患者的随机对照研究。

从达菲事件可以看出，对于同一研究的不同解读，可能会得出截然相反的结论。

国家卫生计生委全国合理用药监

测系统专家孙忠实教授向医学论坛网圆桌小编列举了一些评估的重要标准



他表示，采用随机对照设计是最重要的一项标准。采用随机设计可以排除人为干扰因素，保证研究数据的真实性。而对照

设计，则可以比较研究药物相较安慰剂或现有药物在疗效安全性方面的差异；其次，两个对照组的受试者在人口统计学等方面是否具有可比性？若存在显著差异，则研究结果不可信。

药物上市后风险监测

日前，日本武田公司因隐瞒其旗下的糖尿病药物吡格列酮存致癌风险耐用消费品被告美国联邦法院陪审团处以天价罚款，美国礼来制药作为合作推广方也被处以巨额罚金的事件，引起了业界广泛关注。

如何监测药物上市后的风险呢？

孙忠实表示, 新药上市后首先要开展一 上万甚至十万例以上。

次甚至多次
的 IV 期临床
试验。IV 期临
床试验除考
察药物疗效
外, 更重要目



另一方面, 各个国家
也建立了药品不良反应监
测系统。相关医疗或学术
机构只要发现某药存在不
良反应就必须上报。而该
系统如果通过对所收集至

的是评估其安全性。由于药物不良反应
发生率可能较低 (如千分之几), 因此
IV 期研究需要的样本量巨大, 可能是

的数据进行统计后发现, 该药已弊大于
利时, 就会要求企业将该药撤出市声。

(摘自《中国医学论坛报》2014 年 5 月 8 日)

传统中药为功能性胃肠病治疗提供新思路

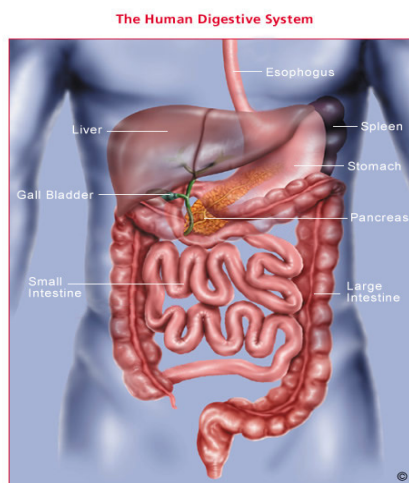
摘自《中国医学论坛报》2014 年 4 月 29 日

功能性胃肠病的治疗困局

功能性胃肠病 (FGID) 是指一组具有消化系统症状但又没有消化道器质性病变或病理生化证据的疾病。随着社会的发展, 人们的生活、工作压力越来越大, FGID 的患病率明显增加。2011 年的流行病学调查数据显示, 中国共有 3.2

亿消化道疾病患者, 其中 80% 为功能性

消化不良。目前, FGID 的发病原因尚不明确, 可能存在多种因素的共同作用, 例如遗传易感性、家庭环境、心理和社会因素、胃肠道运动异常、内



脏高敏感性、肠道菌群分布、炎症及脑-肠轴功能异常。

西医治疗 FGID 以对症治疗为主，治疗涉及的药物包括抑酸剂、胃黏膜保护剂、促胃肠动力药、抗抑郁焦虑药等。然而，上述药物用于 FGID 治疗时存在一定的局限性，主要表现在两方面：第一，FGID 患者往往表现出多种症状，因此针对缓解某一特定症状的药物很难实现理想的治疗效果，目前 FGID 的治疗现状也证实了这一点；第二，不同程度的药物不良反应使临床医生和患者在用药时存在顾虑。近年来 FGID 治疗药物的安全性已经引起了人们的广泛关注。例如，促胃肠动力药 5-羟色胺 4 受体激动剂西沙必利由于可诱发高敏患者出现 QT 间期延长或尖端扭转型室性心动过速已在多个国家退出市场；后期上市的同类产品替加色罗也因为可增加心血管事件发生率遭受了同样的命运。总之，截至目前，用于治疗 FGID 的西药有效性及安全性表现远不

能令人满意。鉴于此，人们开始探索是否能够在西药之外找到治疗 FGID 这一复杂疾病的其他方案。

中药治疗功能性胃肠病踏上循证路

事实上，在世界范围内，植物提取物用于功能性胃肠病的治疗已有数十年的历史，早在 2004 年发表的一项荟萃分析评价了植物提取物 STW5 对功能性消化不良的疗效及安全性。分析结果显示 STW5 在缓解胃肠道症状方面显著优于安慰剂 ($P=0.001$)，安全性表现与安慰剂没有显著差异 (Aliment Pharmacol Ther 2004, 11-12: 1279)。

来自国际上的临床研究数据提示我们，以植物药为主要构成的中药可能为 FGID 的治疗开辟一条新的道路。而在有效减轻 FGID 一系列症状的同时，能够兼顾增加胃动力、改善功能性消化不良的药物无疑是较为理想的选择。

中药是在中医药基本理论的指导下，应用于临床防病、治病的我国传统药物的总称，经过几千年的沉淀和升

华, 中药形成了自己独特的理论体系和传统。

中药具有整体治疗的特点, 可通过对人体各器官功能的调整, 使之接近平衡, 从而改善症状, 由于其改善了内在脏腑功能的协调, 因此症状不易反复。这种标本兼治的特点, 具有西药难以取代的优势, 可弥补西药治疗的不足, 和西药治疗有很大的互补性。

我国在中药治疗 FGID 方面也已经开展了多项研究, 并取得了令人欣喜的结果。例如, 有研究结果证实, 在多潘立酮的基础上加用蒲元和胃胶囊可显著增加功能性消化不良的治疗总有效率 (87.7%对 55.4%, $P < 0.05$) (图)。

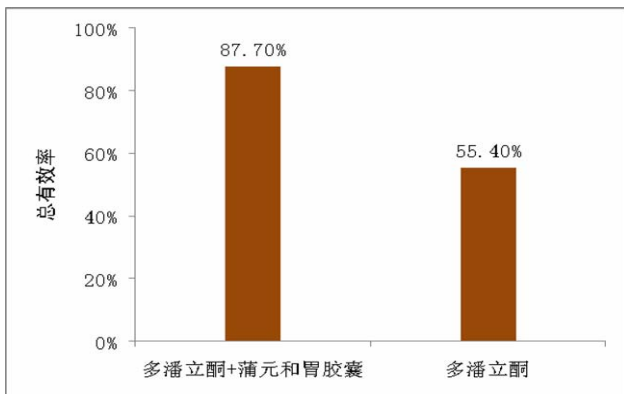


图: 多潘立酮联合蒲元和胃胶囊治疗 FGID 更具优势
(刁兴元等, 齐鲁药事 2011 年 04 期)

蒲元和胃胶囊的上述临床表现可能是通过多种成分对 FGID 进行多环节干预实现的, 主要包括①双向调节胃动力, 促进消化, 增加食欲; ②保护胃黏膜、增加黏膜供血、增加黏膜厚度; ③抑酸; ④抗炎镇痛; ⑤抑菌, 有效杀灭幽门螺杆菌。

综上所述, FGID 发病机制复杂、临床症状表现多样, 因此, 在辨证施治的原则指导下, 由多成分配伍组成的中药在临床治疗上无疑具有“多管齐下”的优势, 为 FGID 的治疗提供了新思路、新选择。



看皮肤知糖尿病肾病

摘自《健康报》2013年12月18日

肾脏是人体的重要排泄器官，具有调节水盐代谢、排泄毒素等功能。皮肤覆盖着人体器官，毛细血管丰富，对人体的新陈代谢起着重要的作用。如果肾脏出现问题影响到循环系统，就会间接地反应到人体皮肤上。

糖尿病肾病患者皮肤内的含糖量增加，适宜细菌繁殖，血液中嗜中性粒细胞移动缓慢，杀菌能力降低，加下降，容易并发皮者常伴有血管及神血、感觉减退，在易发生组织坏死。

提示糖尿病肾病的

1. 皮肤红斑

临床症状类似

于灼伤性水疱。水疱壁极薄，里面含有透明状浆液，水疱周围无红晕。一般情况下，红斑长在指、趾、手足的背部或底部边缘，可呈单个或多个出现，在数星期内可自愈，但又会反复出现。

2. 皮肤瘙痒

有些糖尿病肾病患者可发生全身或局部皮肤干燥、脱屑，奇痒难忍。女性患者又以阴道瘙痒更为多见。

3. 颈部毛囊炎

可在后颈枕部出现脓头疖子样的炎症，有触痛感，并可发展为疔子或者蜂窝织炎。脓液排出后可自愈，但时隔不久又会复发。

4. 出汗异常

经常会发生无缘无故的多汗，并多见于上肢或躯干，有的患者甚至出现大汗淋漓的现象。

5. 足部坏疽

患者可常发生足部痛，温觉消失、干燥易裂，易发生溃疡、化脓、坏死，并且难以愈合。

6. 黄色瘤



上机体形成抗体的能力皮肤感染。糖尿病肾病患者经病变，可引起肢体缺血感染和外伤的情况下极下面这些皮肤改变可以出现。

于灼伤性水疱。水疱壁

在四肢屈侧、臀、颈、膝等处的皮肤上常常可以见到成群突发的黄橙色的小结节或小丘疹，周围绕以红晕，并有瘙痒的感觉。

若出现上述症状，有可能是糖尿病肾病的早期信号。无论发生的是哪一种，都必须及时到医院进行血液、尿液检查，以便明确诊断，接受治疗。



警惕心脑血管病“50岁现象” 坚持“减法”原则

摘自《生命时报》2014年01月01日

前不久，一则医学界的新闻让人颇为震惊：北京某三甲医院知名心脏外科专家因脑出血猝然离世，年仅49岁。1年前，中国航母舰载机“歼-15”的研

制者罗阳突发心肌梗死牺牲在工作岗位上，时年51岁。

“50岁”似乎已经成为一个危险的年龄，心脑血管意外

经常突然降临，制造出一个又一个“英年早逝”的噩耗。对此，首都医科大学附属北京安贞医院副院长、著名心内科专家周玉杰教授向公众大声疾呼，50岁左右一定要高度重视心脑血管保健，要给每个快步前行的中年人眼前竖一

块“前方多发事故”的警示牌。

50岁，人生最累

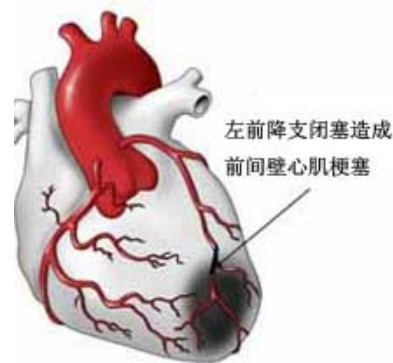
据报道，罗阳长年超负荷工作，在“歼-15”研制过程中承受着巨大的心

理压力。那位前不久去世的心外科专家工作中也是一个“拼命三郎”，发病前还在手术台上抢救病人。周玉杰



教授说，50岁前后是人一生中

最累、肩上责任最重的时候：上有父母要赡养，下有子



女要操心，中间还有配偶和朋友们须顾及。在事业上，50岁又往往是个“坎儿”，很多人认为这是职业生涯的最后一个山坡，尚未成功的要努力把力爬上去，事业有成的要保持状态，甚至想再攀高峰。

可是这个时候，人的身体已经大不如前。周玉杰教授解释说，很多人的心脑等重要器官长年高负荷运转，加上各种不良嗜好，平时又不注意保养，血管已经逐渐硬化，血管壁上布满斑块，脏器功能进入了代偿阶段。这时再给身体加码，心脑血管极易发生急性堵塞，突发脑卒中、心肌梗死等急症，危及生命。

危险从40岁开始

“50岁猝然发病绝不仅仅是50岁的问题，很多人的心脑血管病风险从40岁就开始积累了。”周玉杰教授告诉《生命时报》记者。人二三十岁时，职业生

涯刚起步，身体状态最好。年过四十，事业有了起色，人越发忙碌起来，而此时身体开始走下坡路了。古人说，养心在静，养身在动。“但很多人，该静的时候静不下心来，该活动的时候又不去

锻炼，饭局多、烟酒多、睡眠少，体重、血压、血脂、血糖等代谢指标开始出现异常。”

周玉杰说，不健康的生活方式积累10来年，也就是高血糖、高血压、高血脂等危险因素对血管的毒害积累10来年。等到了50岁左右，身体状况的下滑与名利对人的挤压都到达顶点，这时但凡有个诱因，比如寒冷的天气、突然的焦虑、甚至便秘都会成为导火索。

另外，女性从45岁左右开始进入更年期，体内对心脏有保护作用的雌激素水平开始下降，心脏病风险明显增加。并且，女性一旦发病，进展往往比



男性快，病情更重，因此更要防范。

坚持“减法”原则

“很多患者说，人到中年以后，越来越觉得时间不够用。”周玉杰教授说。

仔细想一想，忙着应酬、忙着吃喝、忙着加班熬夜，其实都是“忙着死”。要想顺利渡过50岁这个坎儿，人生必须学会“做



减法”：首先，减少热量摄入，特别是少吃高胆固醇食物，如红肉、动物内脏等，多吃果蔬；其次，把该消耗的热量消耗掉，要增加运动，改变久坐的坏习惯；再次，不管多忙，一定要抽出时间

定期体检，关注体重、腰围、血压、血脂、血糖等指标，并将其努力控制在正常范围；最后，工作上、生活上、心理上都要给自己减负，人的期待、欲望、

野心都是无止境的，凡事追求完美只会给自己的健康雪上加霜。

除此以外，周玉杰教授特别强

调，50岁左右的人一旦感觉到胸闷、气短、前胸痛，或体力突然下降、极度乏力，千万不要扛着，一定要提高警惕，去医院检查，以免错过了宝贵的救治时机。

有关眼睛的奥秘:虹膜异色可遗传 人视力极限是6米

虽然说眼睛是心灵的窗口，但人们对它却知之甚少。近日，美国《赫芬顿邮报》邀请美国眼科协会的发言人、眼科医生丽贝卡·泰勒博士，由她来为大家解读眼睛的奥秘。

1. 视力的极限是6米。视力最好的人能在6米以外看清东西，但对大部分人来说，能看清楚3米外的事物就很不错了。
2. 膜异色可遗传。虹膜异色是具有遗传性的。但如果你在生活中突然发现自己的一只眼睛颜色发生了变化，这可能就是虹膜异色症，应及时就医。
3. 的人会有对视恐惧症。害怕看别人的眼睛，被称为对视恐惧症。它是高级神经活

动的暂时失调，是青春期的常见病。青春期的男女，生理发育比心理快，再加上学业压力和其他外界因素的影响，就容易产生这种神经系统的适应不良。

4. 球的恢复速度很快。有些眼球擦伤能够在 24~48 小时内愈合。但眼球划伤引起感染，就有可能导致失明。所以，当你感到眼睛受到伤害后，应使用抗生素避免感



染。所以，当你感到及时就医，必要时要

5. 睛也有被晒伤表现为疼痛、红肿和在阳光下会导致眼球可能需要进行手术才

的可能。眼睛被晒伤脱皮，眼睛长期暴露内的组织增厚，这能恢复。戴太阳镜可

防止长波紫外线和中波紫外线损伤眼睛。

6. 着年龄的增长视力转好是有可能的。但这未必是件好事，因为这有可能是健康出现问题的一个迹象。例如糖尿病，它会影响人的视力，所以如果你的视力发生了很大的变化，应当及时去看医生。

7. 球的尺寸比球形口香糖略小。球形口香糖的直径在 27~28 毫米之间，一般人的眼球宽度为 24 毫米；眼球中的晶状体大小相当于巧克力豆。晶状体有聚焦的作用，它正好位于瞳孔后方。

8. 脑的视觉中心位于头部的后下方。跌倒时，如果头部后侧着地会发生暂时性失明，因为眼睛与大脑枕叶连接在一起的枕神经就在大脑后部区域。

9. 睛的长度会影响视力。近视的人眼球长度要长于正常人的眼球长度，而远视的人眼球长度要短于正常眼球的长度。眼球长度改变 1 毫米就会影响你看东西的距离。

10. 球会随着人体的生长而变大。人刚出生时，眼球的宽度为 16 毫米；长到 3 岁时，眼球的宽度增为 23 毫米；进入青春期后，眼球的宽度会达到 24 毫米并稳定下来。

11. 色素细胞决定眼睛颜色的深浅。黑色素细胞能够生成皮肤和虹膜的颜色。有些人的黑色素细胞多，他们眼睛的颜色就较深，黑色素细胞数量是由遗传基因决定的。

12. 生时眼睛的颜色要比现在淡一些。因为虹膜的色素沉着在出生时并没发育完全，色素沉着发生在生命的第一年，也就是说人眼睛的颜色会随着年龄增加而加深。

13. 着太阳看会让人失明。还记得小时候你用放大镜借助太阳光来取火烧纸吗？如果你的眼睛直接盯着太阳，也会发生同样的事情。这是因为眼睛中的晶状体会把太阳光聚焦在视网膜上，从而烧坏视网膜，造成永久性的视力丧失。它的医学术语是日光性视

网膜病，所以，千万不要为了好奇而这样做。

14. 睛就像两间房。眼角膜位于前眼房，里面有种液体(眼房水)，它所含的营养成分有益于眼睛，还能湿润虹膜；虹膜后面是晶状体，晶状体位于玻璃体腔内，相当于房子的里屋。这个腔室中含有玻璃状液，黏稠度相当于蛋清，由水和透明质酸构成的。

15. 个人的飞蚊症病因并不完全一样。随着年龄的增大，眼前会常见黑点飞舞，犹如飞蚊，故名飞蚊症。对年龄超过 55 岁的人，飞蚊症通常是由视网膜与玻璃体膜分离造成的。然而，飞蚊症也有可能是由炎症造成的。一旦出现飞蚊症，应及时就医。

摘自《生命时报》2014 年 01 月 01 日

抗痛风发作药不能长期服用

痛风是由于嘌呤代谢紊乱导致尿酸增高而引起组织损伤的一组疾病。血液中尿酸长期增高是痛风发生的关键原因。尿酸的生成是一个很复杂的过程，需要一些酶的参与。这些酶大致可分为两类：促进尿酸合成的酶和抑制尿酸合成的酶。痛风患者由于各种因素导致酶的活性异常，例如促进尿酸合成酶的活性增强，抑制尿酸合成酶的活性减弱等，从而导致尿酸生成过多；或者由于各种因素导致肾脏障碍，使尿酸在血液中聚积，产生高尿酸血症。

三类药物可治疗痛风

痛风病变常侵犯关节、肾脏等导致残疾、肾脏病变、肾功能衰竭、痛风下三类药物可以延缓疾病的进程。

一是抗痛风发作药，这类药有吲哚美辛。吲哚美辛具有轻度的利尿作用，能消除痛风发作时引起的疼痛。患者在服用此类药物时要严格按照医生处方上的剂量服用，待急性发作



组织，严重时可导致肾结石等并发症。以

美辛和秋水仙碱片

用，能消除痛风疼痛，常用于痛风发作所引起的骨关节症。患者在服用整片吞服，但胃溃疡、癫痫、精神病患者禁止服用不宜长期服用。秋水仙碱片的毒副作用较大，目前发作期，部分患者在服药时还会出现呕吐、腹泻等药或减量。患者要严格按照医生处方上的剂量服用期过后应当停药或减量。

二是尿酸排泄剂，包括丙磺舒、苯溴马隆等。这类药物主要通过抑制肾小管对尿酸盐的

重吸收，增加尿酸盐的排泄，从而降低血中尿酸盐的浓度，防止尿酸盐结晶的生成，亦可促进已形成的尿酸盐溶解。该类药无抗炎镇痛作用，一般用于慢性痛风的治疗。

三是尿酸合成阻断剂，别嘌呤醇属于这类药。此类药主要通过抑制黄嘌呤氧化酶，阻止体内次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸，从而减少尿酸的生成，可用于原发性、继发性和慢性痛风病的治疗。它不能控制痛风发作时的急性炎症，且必须在痛风的急性期消失后两周左右方可使用。

急性期患者要早用药

痛风患者在用药时要掌握以下原则：

一、处在急性关节炎期的患者一定要早用的治疗时机，而且不宜过早停药，以免病情复发。排休息和饮食，以起到辅助治疗的作用，同时还良反应和相互作用。目前用于治疗急性关节炎期包括秋水仙碱、非甾体抗炎药和糖皮质激素等。

二、伴有高尿酸血症的痛风患者应首选排尿酸药进行治疗，一定要将体内的血尿酸水平维持在 327 微摩尔/升以下，以预防痛风的急性发作，防止痛风石的形成，并保护肾功能。

三、处于无症状期和慢性期的痛风患者应在医生的指导下坚持用药，以促进尿酸的排泄，降低体内的血尿酸水平。另外，此类患者在用药期间应定期监测血尿酸水平，同时要保持乐观的生活态度，养成健康的生活习惯。

四、痛风患者在进行药物治疗的同时，还应控制嘌呤的摄入量，尽量不吃富含嘌呤的海鲜和动物内脏等食物，并要想办法促进体内尿酸的排泄。要多喝水，喝小苏打水也是一个促进尿酸排泄的好方法。这是因为小苏打水的 pH 值呈碱性，可以碱化尿液。



药，以免贻误最佳患者要合理地安要注意药物的不痛风的药物主要

(摘自《健康报》2014年01月26日)

《糖皮质激素类药物临床应用指导原则》

(连载六)

第四章 糖皮质激素在不同疾病中的治疗原则

四、血液系统疾病

（一）自身免疫性溶血性贫血。

自身免疫性溶血性贫血（AIHA）是机体淋巴细胞功能异常，产生针对自身红细胞的抗体和（或）补体，并结合于红细胞膜上，致红细胞在体内破坏加速而引起的一组溶血性贫血。

【治疗原则】

1. 查找、治疗基础疾病及溶血诱发因素，危重患者可输血。
2. 糖皮质激素单用或联合其他免疫抑制剂减轻溶血。
3. 难治性、慢性反复发作或需大剂量糖皮质激素长期维持者亦可选择脾切除或其他二线免疫抑制剂。

【糖皮质激素的应用】

1. 急性溶血发作或伴溶血危象者首选静脉滴注甲泼尼龙或地塞米松，剂量按照泼尼松 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 换算，疗程 7~14 天。溶血控制或病情稳定后可换用泼尼松晨起顿服。

2. 慢性起病、病情较轻者首选口服泼尼松，剂量 $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，晨起顿服。

3. 糖皮质激素治疗 3 周后，多数患者可取得明显疗效（网织红细胞下降，血红蛋白稳定上升，黄疸明显改善）。疗效不佳者仅糖皮质激素长期使用并无益处，应考虑联合二线免疫抑制剂治疗。

4. 足量糖皮质激素治疗疗程以 3 个月内为宜。2/3 以上患者血红蛋白可稳定于 100g/L 。其后应逐渐减量：开始每周递减 10mg/d （按泼尼松量计算）；减至 30mg/d 后，每周递减 5mg/d ；减至 15mg/d 后，每 2 周递减 2.5mg/d 。以最小维持量（可维持血红蛋白 $>90\text{g/L}$ 的剂量）维持治疗 3~6 个月后可停用。

5. 最小维持量在 20mg/d 以上者为糖皮质激素依赖，应考虑联合或换用其他二线免疫抑制剂治疗、脾切除术、 CD_{20} 单克隆抗体等治疗措施。

（二）特发性血小板减少性紫癜。

特发性血小板减少性紫癜 (ITP) 是由于患者体内产生抗血小板自身抗体与血小板抗原结合，导致血小板迅速从循环中清除的一种自身免疫病。

【治疗原则】

1. 血小板数超过 $30 \times 10^9/L$ 而无症状者，无需治疗。
2. 治疗方法包括糖皮质激素、大剂量静脉丙种球蛋白、达那唑或其他免疫抑制剂、脾切除。
3. 对于严重出血并发症者，应紧急静脉滴注大剂量丙种球蛋白或（和）输注血小板。

【糖皮质激素的应用】

1. 首选醋酸泼尼松（或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 2~3 周内出血症状改善，血小板计数升高。缓解后，可将泼尼松减量至最小维持量，维持 3~4 周后，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。泼尼松治疗 4 周仍无效者也应迅速减量直至停药，维持治疗不宜超过 6 个月。
2. 初治成年患者也可选用地塞米松 $40\text{mg}/\text{d}$ ，连续 4 天，若无效可 2 周后重复，但不能长期使用地塞米松。

（三）急性淋巴细胞白血病。

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是起源于 T 或 B 前体淋巴细胞的造血系统恶性肿瘤。

【治疗原则】

1. 完善的治疗前相关检查，包括血常规、染色体核型、分子遗传学标志、免疫表型。
2. ALL 的化疗可以分为诱导缓解治疗、巩固强化治疗、维持治疗和庇护所治疗 4 个阶段。化疗和造血干细胞移植是治疗 ALL 的主要方法。

【糖皮质激素的应用】

1. 糖皮质激素是治疗 ALL 的有效药物之一，在治疗的各个阶段都可能会用到，种类主要是泼尼松和地塞米松。

2. ALL 中应用糖皮质激素的治疗方案可分为长疗程和短疗程。长疗程方案中多用泼尼松， $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，连续 4 周，多口服给药；为减少副作用，也可在第 3 周或第 4 周减量，甚至仅用 2 周或 3 周，停用时可以在 1 周左右时间内逐渐减停。短疗程方案为泼尼松 $40 \sim 60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，连用 7 天，停用时可以骤停。

3. 庇护所治疗阶段，糖皮质激素一般是与阿糖胞苷、甲氨蝶呤组成两联或三联方案鞘内注射。用法为每次地塞米松 $5 \sim 10 \text{ mg}$ 。为防止神经系统副作用，与化疗药物联合鞘内注射的频率即使是在治疗时也不应超过每周 2~3 次。

4. 因 ALL 患者本身免疫系统破坏，且还同时联合其他化疗药物，故更易出现真菌感染，尤其是肺部曲霉菌感染，临床医生对此应特别注意。

（四）淋巴瘤。

淋巴瘤是主要承担机体免疫功能的细胞——淋巴细胞（主要包括 B、T 和 NK 细胞）的恶性肿瘤，分为两大类，即霍奇金淋巴瘤 (HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (NHL)。HL 包括 5 种病理类型，NHL 病理类型则多达 40 余种。

【治疗原则】

1. 依据病理类型、临床分期和预后指数等选择适当的联合化疗方案。
2. 综合运用化疗、放疗、造血干细胞移植和支持治疗等手段，使病情尽可能缓解彻底，延长生存期。

【糖皮质激素的应用】

淋巴瘤联合化疗方案有多种，不同方案所用糖皮质激素种类、使用时间、单日（次）剂量及单疗程总剂量均不同。联合化疗方案中糖皮质激素以泼尼松为主，如 HL 多数方案使用泼尼松，单疗程总剂量为 560 mg/m^2 ，均分为 14 次，每天 1 次，可连续或

隔日口服。NHL 常用方案多选择泼尼松，剂量为 $40 \sim 100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，连续口服 5 天。少数方案使用地塞米松，如 Hyper-CVAD 中地塞米松为 40 mg/d ，于第 1~4 和 11~14 天口服或静脉滴注。个别方案 (CAPE) 中的糖皮质激素为泼尼松龙，剂量 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，第 2~5 天口服。

淋巴瘤联合化疗方案中糖皮质激素使用多不超过 2 周，可按规定时间用完即停，无需逐渐减量至停药。尽管如此，由于淋巴瘤需多个疗程的化疗，仍要注意糖皮质激素长期应用的副作用，如停药后出现的肾上腺皮质功能不全、骨质疏松症或股骨头坏死、免疫功能受抑制 (与放、化疗有关，非糖皮质激素反复、大剂量应用单一因素所致) 造成的微生物感染等。

(五) 多发性骨髓瘤。

多发性骨髓瘤是一种浆细胞恶性肿瘤。多发性骨髓瘤主要特征包括骨髓浆细胞增多、血和 (或) 尿中存在单克隆性免疫球蛋白或其成分、终末器官损伤。

【治疗原则】

1. 通过联合化疗、造血干细胞移植和支持治疗，使得病情尽可能缓解彻底，延长患者生存期。糖皮质激素是多发性骨髓瘤的主要治疗药物之一。

2. 支持治疗主要针对骨病、感染、高黏滞血症和肾功能不全。

【糖皮质激素的应用】

糖皮质激素可单独用于多发性骨髓瘤的治疗。单用时，选择地塞米松 40 mg/d ，于第 1~4、9~12 和 17~20 天口服或静脉滴注，35 天为一个疗程。在多数患者，糖皮质激素宜联合其他化疗药物。年龄偏大、不准备做造血干细胞移植者，泼尼松 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ，与马法兰合用，连续口服 4 天，是多发性骨髓瘤简便易行的方案。其他联合化疗方案 (DT、VAD、DVD 和 DT-PACE) 皆为地塞米松 40 mg/d ，第 1~4 天口服或静脉滴注。年龄偏大或合并感染的患者，适当降低剂量，以降低严重免疫抑制发生的机会。地塞米松单日剂量可减为 20 mg 或 30 mg ，或减少用药天数以减少疗程总剂量。

多发性骨髓瘤治疗所用糖皮质激素量虽然较大，但应用时间均短，不必逐渐减

量至停用。因反复化疗，且用长效的地塞米松者居多，仍需注意停药反应、感染、骨质疏松等。多发性骨髓瘤本身即有包括骨质疏松在内的骨质病变，需重视双膦酸盐、维生素 D₃和钙剂在本病中的规范应用。

（六）慢性嗜酸性粒细胞白血病及高嗜酸性粒细胞综合征。

慢性嗜酸性粒细胞白血病（CEL）是髓系造血干/祖细胞恶性克隆增殖性疾病，高嗜酸性粒细胞综合征（HES）是一种原因不明、外周血中嗜酸性粒细胞增多、多脏器受累、预后不良的综合征，它们可以统称为 CEL/HES。

【治疗原则】

1. 积极查找并治疗基础疾病。

2. 血小板衍生生长因子受体（PDGFR）异常的 CEL 可以考虑更加积极的治疗，首选伊马替尼治疗。

3. FIP1LI-PDGFR α 阴性 CEL/HES 则首选糖皮质激素治疗，细胞毒药物和干扰素可以作为二线用药。

【糖皮质激素的应用】

糖皮质激素治疗 CEL/HES 主要是通过诱导嗜酸性粒细胞凋亡、抑制细胞因子和趋化因子减轻 CEL/HES 患者器官受累，并不是治愈 CEL/HES。

1. FIP1LI-PDGFR α 阴性的 CEL/HES: FIP1LI-PDGFR α 阴性 CEL/HES 一线首选糖皮质激素治疗。无器官受累证据的 CEL/HES 可定期随访无需糖皮质激素治疗；有器官受累证据的 CEL/HES 可考虑首选糖皮质激素治疗。因嗜酸性粒细胞大于 $(1.5 \sim 2.0) \times 10^9/L$ 时常常会出现器官受累，因此这时即使没有器官受累证据，也可考虑糖皮质激素治疗。糖皮质激素的起始用量为 60mg/d 或 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，待嗜酸性粒细胞数量控制后可以逐渐减量，减量的方法目前没有统一的意见。糖皮质激素停用后可能会复发，这时可以重新加用糖皮质激素，为了避免其副作用，也可以换用羟基尿、干扰素等其他药物治疗。

2. FIP1LI-PDGFR α 阳性的 CEL: FIP1LI-PDGFR α 阳性 CEL 的治疗中不常规使用糖

皮质激素；但对于血清肌钙蛋白 T (troponin T) 水平升高的患者，为防止出现药物引起的急性左心功能不全，可以在开始伊马替尼治疗前的 7~10 天加用糖皮质激素，持续使用至肌钙蛋白 T 恢复正常后停药。对于出现了伊马替尼引起的急性左心功能不全患者，可以使用糖皮质激素治疗。

（七）移植物抗宿主病。

移植物抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 是异基因造血干细胞移植最常见的并发症，由多种免疫细胞和炎症细胞因子参与，分为急性和慢性 2 种类型。

【治疗原则】

1. 可采用药物性或非药物性策略预防急性 GVHD。
2. 急性 GVHD 治疗：一线方案为糖皮质激素联合钙调磷酸酶抑制剂。无效患者可用挽救治疗，如抗 IL-2R 单抗、抗 TNF α 单抗或抗人胸腺细胞球蛋白等。
3. 慢性 GVHD 治疗：标准方案是环孢素 A 联合糖皮质激素。

【糖皮质激素的应用】

糖皮质激素通过受体介导的淋巴细胞杀伤和炎性细胞因子转录阻遏等机制，能抑制免疫应答，是预防和治疗 GVHD 的主要免疫抑制剂。临床常用药物是甲泼尼龙和泼尼松。

1. 急性 GVHD 一线预防方案中一般不加用糖皮质激素。二线方案可加用甲泼尼龙，用法每日一次 40 mg 静脉滴注，自预处理治疗开始至干细胞输注后加 1 天。
2. 急性 GVHD 治疗中的糖皮质激素选用甲泼尼龙， $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，静脉滴注，连续 7~14 天，在获得完全治疗反应后缓慢减停。
3. 慢性 GVHD 治疗中的糖皮质激素常用泼尼松，起始给予 $1\sim 1.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 至少 2 周，再根据治疗反应缓慢减停，服药通常持续 1 年。

4. 出现复发风险时，及时减或停用包括糖皮质激素在内的免疫抑制剂。

五、肾脏疾病

(一) 肾小球疾病

肾病综合征

肾病综合征 (nephrotic syndrome) 是指因多种病因及发病机制所致的严重蛋白尿及其引起的一组临床症候群。其最基本的特征为大量蛋白尿 ($\geq 3.5\text{g/d}$ 或 $3.5\text{g} \cdot 1.73\text{m}^{-2} \cdot 24\text{h}^{-1}$)，常伴有低白蛋白血症 ($\leq 30\text{g/L}$)、水肿和高脂血症。肾病综合征病理类型包括微小病变肾病、局灶节段性肾小球硬化、膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎、系膜增生性肾小球肾炎等。

【治疗原则】

1. 一般治疗：避免肾毒性药物并预防感染。饮食中蛋白质摄入量 $1\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。
2. 对症治疗：利尿消肿、降脂、抗凝，减少尿蛋白，提高血浆胶体渗透压。
3. 免疫治疗：糖皮质激素或联合免疫抑制剂（环磷酰胺、环孢素 A、吗替麦考酚酯等）。

【糖皮质激素的应用】

根据病理类型制订免疫治疗方案。

1. 微小病变肾病：糖皮质激素对微小病变肾病治疗效果较好。

儿童患者，推荐泼尼松（龙）口服 $60\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ （不超过 80mg/d ），4~6 周后约 90% 的患者尿蛋白可转阴，改为隔日泼尼松（龙） 40mg/m^2 ，标准疗程是 8 周，但停药后易复发。为减少复发率，可在隔日疗法 4 周后，每月减少总剂量的 25%，总疗程持续 6 个月以上。第一次复发者，可仍单用足量糖皮质激素；频繁复发者，则糖皮质激素加用免疫抑制剂。

成人患者，糖皮质激素疗效较儿童略差，常需要更长时间治疗。起始剂量以泼尼松（龙） $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ （最大剂量不超过 $80\text{mg}/\text{d}$ ）。约60%患者于足量糖皮质激素治疗8周获得缓解，尚有15%~20%患者于治疗后12~16周获得缓解。完全缓解2周后开始减量，每2周减去原剂量的5%~10%，并以每日或隔日5~10mg维持较长时间后再停药，根据病情选择疗程，一般总疗程不短于4~6个月。对于复发者，建议足量糖皮质激素加用免疫抑制剂治疗。

2. 局灶节段性肾小球硬化：对于表现为肾病综合征的局灶节段性肾小球硬化患者，糖皮质激素治疗方案可参照微小病变肾病，但维持治疗时间需酌情延长。单纯糖皮质激素治疗疗效常有限，且起效较慢，部分和完全缓解率仅15%~40%，成人中位完全缓解时间为3~4个月，故建议把足量糖皮质激素（ $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 或 $60\text{mg}/\text{d}$ ）持续使用3~4个月作为一线治疗方案，超过6个月无效者称为糖皮质激素抵抗。应密切监测副反应，并给予相应的预防措施。对于糖皮质激素依赖或反复复发的患者，需加用免疫抑制剂治疗。

3. 膜性肾病：特发性膜性肾病约占成人肾病综合征的30%，其中40%~50%病变呈良性进展，25%有自愈倾向，约25%进展至终末期肾病。一般主张严重肾病综合征或肾功能减退时使用糖皮质激素联合细胞毒药物或免疫抑制剂。糖皮质激素剂量为泼尼松（龙） $0.5\sim 1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，如治疗获得完全或部分缓解，则糖皮质激素酌情减量并维持，总疗程至少6~12个月。

4. 膜增生性肾小球肾炎：也称为系膜毛细血管性肾小球肾炎，目前无统一治疗方案且糖皮质激素和免疫抑制剂的疗效也不肯定。但糖皮质激素治疗对改善以内皮下免疫复合物沉积为特征的I型膜增生性肾小球肾炎患者的肾功能有效，尤其对儿童患者有效。

5. 系膜增生性肾小球肾炎:

(1) IgA 肾病: 原发性 IgA 肾病的临床和病理表现多样, 应根据肾脏病理和临床情况选择适当的治疗方法, 强调糖皮质激素联合其他药物 (免疫及非免疫药物) 的综合治疗。尿蛋白定量小于 1.0g/24h 者, 尚无足够证据表明糖皮质激素治疗有效; 尿蛋白定量介于 1.0~3.5 g/24h 者, 可以糖皮质激素治疗或联合免疫抑制剂, 用法为: 泼尼松(龙) $0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 6~8 周后渐减量, 减量至每日或隔日 5~10mg 时维持, 总疗程 6 个月或更长时间; 尿蛋白定量大于 3.5g/24h 但病理表现轻微者, 治疗同微小病变肾病; 病理呈局灶节段性硬化改变者治疗同局灶节段性肾小球硬化, 但肾小球硬化比例高及间质重度纤维化, 一般不主张糖皮质激素治疗, 以避免不必要的副反应。

临床表现为急进性肾炎, 肾脏病理提示为 IgA 肾病-细胞性新月体肾炎类型的, 甲泼尼龙 0.5~1g/d 冲击 3 天, 根据病情可重复 1~2 个疗程, 之后泼尼松(龙) $0.6 \sim 1.0 \text{ mg/kg}$ 口服治疗, 疗程 6 个月或以上。若病理显示以纤维性新月体为主, 则不主张强有力的糖皮质激素治疗。若表现为细胞纤维性新月体, 则根据具体临床表现和病理严重程度来决定。

临床表现为单纯性镜下血尿, 不主张用糖皮质激素治疗; 但若病理显示较明显的细胞增生性改变或纤维素样坏死, 则可予中等剂量糖皮质激素短期治疗。肾功能明显减退, 病理表现为重度慢性硬化性病变, 不建议糖皮质激素治疗。

(2) 非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎: 根据临床表现和病理改变进行治疗 (同 IgA 肾病), 并在随访中根据治疗效果调整方案。

新月体肾炎

为肾小球肾炎中最严重类型。临床表现为少尿或无尿性肾衰竭，呈快速进行性发展，多伴肉眼血尿、肾病综合征，早期出现贫血。病理显示有>50%的肾小球存在大型新月体。

【治疗原则】

1. 糖皮质激素：甲泼尼龙冲击疗法，继以泼尼松（龙）口服。
2. 免疫抑制剂：环磷酰胺等。
3. 重症患者给予血浆置换疗法。

【糖皮质激素的应用】

以细胞性新月体肾炎为主者给予足量糖皮质激素同时合用免疫抑制剂。诱导期给予甲泼尼龙冲击(500~800mg/d, 连续应用3~5天), 继以泼尼松(龙) $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗, 联合静脉或口服环磷酰胺, 4~8周后逐渐减量; 一般于6个月后进入维持期, 减量至每日或隔日泼尼松(龙) 5~15mg 维持, 免疫抑制剂可采用口服硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯, 疗程根据临床表现和病理轻重决定。重症者可给予甲泼尼龙冲击(500mg/d, 连续应用3~5天) 治疗。

狼疮性肾炎

指系统性红斑狼疮并发肾脏损害, 临床表现轻重不一, 如持续性蛋白尿、血尿、管型尿或者肾功能减退等。病理类型分为轻微病变型(I型)、系膜增生型(II型)、局灶增生型(III型)、弥漫增生型(IV型)、膜型(V型)、硬化型(VI型)。

【治疗原则】

用药必须按照分级治疗和个体化原则。以肾病理活检为主要治疗依据。需定期评价治疗效果, 口服糖皮质激素治疗为主, 必要时应糖皮质激素冲击治疗或加用其

他免疫抑制剂。

【糖皮质激素的应用】

1. I型、II型：尿液检查正常或改变极轻微者，不需针对狼疮性肾炎给予特殊治疗。明显蛋白尿者，可考虑中等剂量糖皮质激素治疗；若有肾外症状可据其严重程度决定糖皮质激素应用剂量及是否需联合应用其他免疫抑制剂。

2. III型和IV型：根据病情糖皮质激素联合免疫抑制剂，分为诱导治疗和维持治疗。前者主要处理狼疮活动引起的严重情况，应用较大剂量的糖皮质激素和免疫抑制剂；后者为一种长期治疗，主要是维持缓解、预防复发、保护肾功能。

III型可给予泼尼松（龙） $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 口服，共4~8周。如反应良好，可于6个月内缓慢减量至每日或隔日泼尼松（龙）5~10mg维持。如对糖皮质激素抵抗可加用免疫抑制剂。重度III型治疗同IV型。

IV型：可给予泼尼松（龙） $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，需联合使用免疫抑制剂。有以下情况者适合甲泼尼龙静脉冲击治疗：（1）临床表现为快速进展性肾炎综合征；（2）肾活检示肾小球有大量细胞浸润及免疫复合物沉积、伴细胞性新月体、襻坏死。具体用法为甲泼尼龙0.5~1.0g/d静脉滴注，连续3天为一疗程，必要时重复。冲击治疗后予泼尼松（龙） $0.5\sim 1.0\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，4~8周后逐渐减量至每日或隔日泼尼松（龙）5~10mg维持。

3. V型：单纯V型给予泼尼松（龙） $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ，缓慢减量至每日或隔日泼尼松（龙）5~10mg。疗效不佳时应加用免疫抑制剂。此型一般不主张大剂量甲泼尼龙冲击治疗。III+V型和IV+V型，按照III型和IV型治疗。

4. VI型即肾小球硬化型：一般不使用糖皮质激素治疗。如有狼疮性肾炎以外的系统性红斑狼疮活动可用小剂量糖皮质激素维持或联用免疫抑制剂。

（二）间质性肾炎。

包括特发性间质性肾炎、干燥综合征及药物等所致间质性肾炎。

【治疗原则】

根据不同病因和病情严重程度给予相应的治疗。一般建议在肾活检明确病理诊断的基础上结合病因和临床特点决定是否应用糖皮质激素，选择合适的种类、剂量、使用方法和时间。在使用过程中应定期评估疗效、密切监测不良反应，并根据病情及时调整治疗方案。

【糖皮质激素的应用】

1. 特发性急性间质性肾炎：可给予泼尼松(龙) $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，2~4周病情好转后逐渐减量和维持治疗，根据病情决定维持治疗时间。如单纯糖皮质激素治疗反应不佳，可考虑联合免疫抑制剂治疗。

2. 药物所致急性间质性肾炎：首先应停用可疑药物，对于出现明显肾功能损伤者，伴肾间质明显炎症细胞浸润时，可用泼尼松(龙) $0.5 \sim 1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗，2~4周病情好转后逐渐减量，一般总疗程1~2个月。明显肾衰竭时可考虑糖皮质激素冲击治疗。如单纯糖皮质激素治疗反应不佳，可考虑联合免疫抑制剂治疗。

3. 慢性间质性肾炎：根据不同病因、病情给予相应治疗，少数情况如干燥综合征、结节病、药物所致者，可考虑糖皮质激素治疗。

(未完待续)



兰大二院药学部

2014年6月