



## 4. 中国建立睡眠呼吸困难的监测体系

中国睡眠呼吸困难的群体大概占到 4% 左右，已和国外比例相当，需要特别引起重视。而对于中国的国情而言，如何简化监测方法、进行动态观察是一个很重要的研究方向。目前这部分工作不断推动，如睡眠手环、物联网的应用初步体现了一定效用。

## 5. 中国哮喘诊治管理经验

传统的哮喘诊断是典型症状与检查结果相结合来进行诊断。而中国从临床中发现一些不典型的哮喘类型，例如咳嗽变异性哮喘、胸闷变异性哮喘，还有隐匿性哮喘。这些哮喘类型在很多国家的研究中也得到重复的证实。在哮喘管理方面，中国人群使用茶碱更有效，这与不同种族人群中药物清除率不同相关；而中国的证据显示吸入糖皮质激素半量即有效，这也是中国本土的经验。

### 慢阻肺早期干预的药物选择

在开展噻托溴铵治疗慢阻肺的研究中，遇到了很大的阻力：很多患者认为没有必要接受治疗，很多医生认为患者不必进行治疗。噻托溴铵对于慢阻肺 II 期显示出良好的疗效，目前的研究结果显示其对 I 期也有很明显的效果，这是一个初步的尝试，但也很鼓舞人。那么其他的支气管扩张剂例如短效  $\beta_2$  受体激动剂（SABA）、长效  $\beta_2$  受体激动剂（LABA）、抗胆碱药、磷脂酶-4 抑制剂、吸入糖皮质激素对于慢阻肺 I 期患者是否有效？未来值得开展更多的研究深入探索。

### 慢阻肺防治中基层医生的作用

中国慢阻肺防治的战略需要前移，即早期发现、早期诊断、早期治疗。只要专注你这个发展方向，我们应该会比其他国家更快一些。实现这一点，基层医生的作用非常关键。基层医生需要做的工作主要有两个方面：一是推广肺功能检查，让人们有意识地像量血压、血糖一样进行肺功能检查。如果肺功能开始下降，不管有没有症状都要开始治疗。二是普及慢阻肺正确治疗的方法，教会患者使用支气管舒张剂（主要是  $\beta_2$  受体激动剂和抗胆碱药）的正确方法并要做好日常管理。动员好基层力量，我们可以做很多工作，而且可能做得比国外更好。（来源：丁香园，作者：姚俊华、张小熊）

### 02 ERS2016 专访郑劲平教授：规范化开展肺功能检查很重要



9月3日，在欧洲呼吸学会年会（ERS2016）会议现场，广州呼吸疾病研究所副所长郑劲平教授就肺功能检查、慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺）

评估标准及哮喘—慢阻肺重叠综合征（ACOS）的诊疗现状等进行了分享。

## 肺功能检查在呼吸疾病诊断中的重要作用

关于肺功能检查，目前众多相关专业医生已逐渐认识到其在譬如慢阻肺、哮喘等呼吸系统疾病诊断中的重要作用。通过肺功能检查，可反映出患者气道气流受限的情况，进而判断该患者是否患有某种气道阻塞性疾病，肺功能检查在某些疾病中已成为诊断的重要指标，甚至是诊断金标准。肺功能检查除了可作为诊断疾病的标准外，同时也可作为鉴别诊断的重要依据。通过肺功能检查进行疾病的鉴别，不仅提高了诊断的准确性，并且对于后期准确用药有着指导性的作用。除此之外，通过肺功能检查，还可以了解到病情进展、治疗效果等多方面情况。正是因为随着人们对肺功能检查认识程度地不断加深，肺功能检查也愈加受到相关领域临床医生的重视，所以肺功能检查如同雨后春笋般出现在了我国各大三级医院甚至是二级医院中，促进了临床诊治水平的提高。

## 慢阻肺的临床评估特点

除了采用肺功能检查评估患者气流受限情况外，由于慢阻肺是一种多因素构成的疾病，所以早在 2011 年修订的慢阻肺全球倡议（GOLD）中已建议，慢阻肺的评估应包括 3 个维度，即患者气流受限情况、生活质量（或症状），及疾病加重发作史。虽然慢阻肺患者合并症情况尚未被纳入临床评估中（尤其在评估患者疾病严重程度时），但未来随着临床表型认识的不断加深，患者合并症情况及其他因素将有可能纳入到慢阻肺评估中。需要强调的是，在目前评估体系中，患者气流受限情况依然为慢阻肺评估的重要指标。

## 肺功能检查规范化措施

由于肺功能检查在呼吸系统疾病诊断中具有的重要作用，所以目前各地具有条件的医院都在积极开展肺功能检查项目，以此提升呼吸系统疾病的诊断能力和治疗水平。但目前我国各地肺功能检查技术水平差异较大，规范化程度较低，没有经过规范化培训的医师其所做出的检查结果由于与实际结果差异较大，甚至导致误诊、漏诊事件发生。因此，肺功能检查的规范化培训成为一项需要特别重视的工作。

中华医学会呼吸病学分会肺功能学组和中国肺功能联盟，在推动我国肺功能检查规范化进程中，采取了的 4 项基本策略，并通过一系列行之有效的工作，促进我国肺功能检查规范化工作的开展。1. 制定肺功能检查标准（指南）。例如，肺功能检查的一般概述、肺量计检查、支气管激发试验、支气管舒张试验、弥散功能检查等指南。2. 根据标准进行规范化培训。规范化培训包括使用统一的教材、采取统一的指导方法、统一的指南解读等。3. 规范化培训后进行严格考核。

考核包括理论性的考核和操作的考核，通过考核评估学到的知识是否真正能够被理解和被掌握。

4. 考核后仍持续质量监控。在日常的工作中能够持之以恒地进行控制，这就是持续的质量控制。

### ACOS 命名与原发病关系的临床观点

ACOS 这个名词在 2014 年由哮喘全球防治倡议 (GINA) 提出，随后在 2015 年 GOLD 和 GINA 中具体展开。目前最新的国际指南皆认为 ACOS 是哮喘或慢阻肺的重要临床表型之一，并根据这一观点对其治疗方案提出了一些指导性的意见。但是 ACOS 目前的定义，值得进一步商榷。根据患者原发病的不同，而将名称进行适当调整或更加合理。例如，患者原发病为慢阻肺，但在疾病发展中逐渐具有了哮喘临床特点，对于这种类型的患者称为慢阻肺-哮喘重叠综合征更为合适。之所以要根据不同原发病区别命名，主要是考虑到疾病命名对于治疗的指导意义。对于起源于哮喘的 ACOS 患者在后期的治疗中更偏重于哮喘治疗，同理对源于慢阻肺的 ACOS 患者来说，治疗时需要强调慢阻肺持续治疗的观念。随着 ACOS 的研究不断进行、对于 ACOS 的认识不断加深，则有必要按照上述观点进行区分，依据患者不同的临床特点给予针对性的治疗。（来源：丁香园，作者：姚俊华）

### 03 ERS2016 专访大会主席：Peter Barnes 教授谈大会亮点



ERS2016 大会主席、国立心肺研究所、伦敦帝国学院、伦敦皇家布朗普顿医院胸科 Peter Barnes 教授，介绍了本次大会的亮点和慢性阻塞性肺疾病（慢阻肺）靶向治疗的研究方向。

#### ERS2016 大会亮点

作为国际呼吸病学界最大的会议，今年的 ERS 年会有 5000 多个报告，围绕如下重要议题展开。

1. 空气污染 空气污染特别是交通污染对肺造成的损伤相关机制一直是呼吸研究领域的热点，1950 年代空气污染对伦敦本地居民有影响，现在的空气污染依旧很严重，未来需要更多手段如法律约束来减少污染的发生。
2. 呼吸疾病治疗新方法 会议上有很多空气污染相关的流行病学、机制、检测等相关的研究报告，也有很多治疗哮喘、COPD、肺纤维化、肺癌等呼吸疾病治疗新方法的研究，这些新颖的治疗方法远比先前的治疗方法有效。还有很多转化研究关注了呼吸疾病的发病机制，探索潜在治疗新靶点，未来同样具有非常好的发展前景。

3. 呼吸道定植微生物 很多微生物相关研究表明，即使是普通人的肺部存在微生物或微生物的DNA。不同的呼吸疾病中微生物的种类不同，这可能影响人体免疫功能，进而影响临床过程。Barnes 教授说：「今年所有展示出来的研究对医疗工作者、临床研究人员都有重要的意义。ERS2016 是一个非常激动人心和值得期待的会议。」

### 慢阻肺靶向治疗研究方向

慢阻肺日益严重，是呼吸领域非常重要的疾病，长效的新的支气管扩张剂以及联合支气管扩张剂的治疗取得了重要的进展，这些试验会在今年会议中展示出来。令人沮丧的是，目前缺乏阻止慢阻肺疾病进程中的靶向治疗方法，这意味着这个疾病未来还需要更多的探索。我们团队进行的肺衰老相关研究，或许可以通过探索肺衰老机制，针对某个特定的靶点开展治疗，延缓肺衰老的加剧。近期，在伴有合并症患者中也有肺衰老的临床进程，未来这或许是一个非常具有前景的研究，需要更多的研究，探索更多、更佳的治疗方法，最终阻止慢阻肺的发展乃至治愈慢阻肺。

（来源：丁香园，作者：姚俊华）

### 04ERS2016 专访翟振国教授：中国肺栓塞与肺血管疾病研究现状与前瞻



在欧洲呼吸学会年会(ERS2016)上，中日医院呼吸与危重症医学科二部副主任翟振国主任医师，就肺血管疾病最新研究问题，接受了丁香园的提问。他指出，根据国内肺栓塞流行病学资料显示，国内外患病率差异正在逐渐消失，但在遗传易感机制、治疗方面，却有着显著的「中国特色」。

#### 现状：国内外肺栓塞患病情况的趋同

肺栓塞的发病率正在逐年增高，美国每年发病率约 60 万，多见于 50 岁以上人群，男性多于女性，死亡率仅次于肿瘤、心肌梗死。西方学者一直认为，中国人群肺栓塞的患病率较低，但经过多年的研究发现，国内肺栓塞并不少见，不仅体现在整体人群患病数量的增加，还包括特殊人群（例如肿瘤、慢阻肺、外科手术患者）的深静脉血栓（DVT）和肺栓塞的发病率相对更高，且国内外相关数字相差无几。因此，在肺栓塞流行病学方面，国内外的差异正在逐渐消失。

#### 发现：国内外肺栓塞治疗差异

但在肺栓塞遗传易感机制方面，中国和西方人群略有不同。例如因子 V leiden 和凝血酶原基因突变在西方人群很常见，但在中国人群则相反，报道几乎是零，所以中国人可能有一些独特的易感基因。至于确切的基因，需要进一步研究证实。另外，国内外在治疗方面也存在一定差异。

例如在西方，rt-PA 在指南上注明的治疗剂量是 100 mg，但我国研究者发现把剂量减低一半，它的疗效和 100 mg 相同，但是安全性却较 100 mg 明显好。最近几年，国际上很多研究也逐渐验证了这一结论。因而，就肺栓塞治疗溶栓药物剂量大小的怀疑和验证是国内非常重要的发现。

### 方向：肺栓塞未来研究的思路

肺栓塞方面未来研究的空间巨大，主要思路包括 3 个方面。第一，随机对照试验(RCT 试验)。RCT 试验主要用于解决共性问题，比如说 rt-PA 50mg 和 100mg 的溶栓效果，主要是通过 RCT 试验解决的。第二，真实世界研究。某些特殊人群，例如儿童、肿瘤、妊娠或是高出血风险患者，这些人群在临床研究中很难被纳入，因而需要在真实世界研究中获取结论。第三，精准医学研究。一些特殊患者在常规的药物不能起到很好的效果时，则需考虑是否存在基因的影响。

### 鉴别：全身性疾病肺部表现和肺血管疾病导致的全身表现

肺动脉高压是一个独立概念，但又和肺栓塞关系密切。一方面，肺血管疾病包括肺栓塞、肺动脉高压，可以出现全身性疾病的症状，例如呼吸困难、气短、胸痛、咯血、心悸等，有肺、心脏的症状，甚至会出现四肢的表现。同样，肺动脉压力升高导致右心衰竭，进而出现一系列体征，例如水肿、紫绀、腹水等。总的来讲，肺血管疾病包括肺栓塞、肺动脉高压，都会有全身性表现。

另一方面，很多全身性疾病都可以导致肺栓塞、肺动脉高压，例如外科手术、创伤、骨折、慢阻肺、恶性肿瘤等，所以肺栓塞也可能是某些临床上一些全身性疾病的并发症。从这个概念来讲，有很多系统疾病可以以肺动脉高压作为主要表现，所以临床医生在诊断肺动脉高压时需要有一个系统概念，即肺动脉高压既可能作为一个系统性疾病的临床表现，某些系统性疾病也可以出现一个肺动脉高压的改变，所以要有一个全方位的思维来认识肺栓塞、肺动脉高压还有其他肺血管病。（来源：丁香园，作者：姚俊华、刘敏）

## OSERS 2016 专访林江涛教授：重症/难治性哮喘流行现状及个体化治疗

### 中国重症难治性哮喘的流行病学现状



重症/难治性哮喘是指在哮喘诊断明确的情况下，在排除了影响哮喘控制因素前提下，按照哮喘全球防治创议（GINA），以及我国支气管防治指南第 4 级和第 5 级的治疗之后才能控制，或者在目前的治疗下不能达到控制的这些患者称为重症/难治性哮喘。重症/难治性哮喘全球范围

尚无明确的流行病学，根据国际上的指南和基于我国共识推测，重症哮喘患者约占总体哮喘患者的 5%~10%。我国 2010-2012 年进行的成人哮喘患病以及发患病危险因素流行病学调查发现，我

国重症/难治性哮喘的患病率是 5.99%。重症难治性哮喘患者虽然占总体哮喘患者的比例不高，但控制不佳导致患者频繁急诊或住院，动用了额外的医疗资源，造成了严重的经济负担，并严重影响患者的日常生活质量。

## 重症哮喘治疗治疗方式

在药物治疗方面，指南推荐的重症哮喘治疗方案是在吸入高质量糖皮质激素的情况下，联合使用其他控制药物，如吸入长效 $\beta$ 激动剂、口服白三烯调节剂、口服茶碱等。若以上这些药物依旧控制不良，可以进入第 5 级治疗。第 5 级治疗采用最低剂量的糖皮质激素维持治疗。另外，国外生物靶向药物治疗包括抗癌记忆单抗、抗白介素单抗等。除药物治疗外，近几年在国际上推行了一些新的治疗方法，比如支气管热成形术。支气管热成形术后患者遇到外界各种刺激，支气管平滑肌收缩反应性下降，减少哮喘的发作及急性发作导致的住院和急诊，改善患者生活质量。部分哮喘患者支气管热成形术后可以明显减少日常维持药物的剂量。

## 支气管热成形术在中国应用现状

支气管热成形术在我国已经获得批准并在临床使用 2 年多，包括中日友好医院在内全国有数十家医疗中心能够使用这种技术。中日友好医院是开展最早、进行支气管热成形术手术病例数最多的一家医疗中心，同时也是整个亚洲单一中心完成手术量病例数最多的单位，目前手术例数达到 63 例，总手术例次数超过 180 多例次。对患者随访一年的结果表明，支气管热成形术可以明显的减少重症哮喘的发作次数和住院次数，并能减少患者长期口服激素的剂量。通过高分辨 CT (HRCT) 检查，没有发现热成形术后明显的肺部结构的改变，如支气管扩张，肺扩张现象的发生。目前来看，支气管热成形术治疗重症哮喘的获益要远远大于其风险，是重症哮喘患者药物治疗无效的情况下的一种选择。

## 重症/难治性哮喘个体化治疗

因为重症/难治性哮喘是一种高度异质性疾病，特别强调个体化治疗。不同患者的气道炎症的类型存在巨大的差异性，因此根据它的表型、生物标志物的水平来区别来进行治疗。目前重症哮喘的常见的表型有以下几种。1. 早发过敏性哮喘 此种患者在儿童时期发病，有明显的特应激倾向，如伴有过敏性的鼻炎、早年湿疹、过敏性家族史。这些患者的皮肤点刺试验阳性，IgG、一氧化氮水平高，甚至有血的嗜酸、诱导嗜酸水平高。对糖皮质激素的总体反应性良好，对生物靶向治疗的效果较好。2. 持续晚发嗜酸细胞型哮喘 这种类型的患者成年以后发病，治疗的依从性相对较差，甚至需要口服糖皮质激素治疗。3. 持续气流受限型哮喘 这类患者常存在肺功能损害，并且肺功能损害和病程的长短没有明确的关系。很多患者在发病的初期阶段、甚至短到一年

的时间内就发现肺功能出现了明显的损害。这类患者即使充分运用了支气管扩张术的治疗，肺功能也不能恢复到正常水平。这类患者在个体化的治疗上首先采用支气管舒张剂，然后根据气道炎类型联合生物靶向制剂治疗，如抗 IgG 单抗、抗白介素单抗，抗白介素-13 (IL-13) 单抗等。如果是中性粒细胞型可以联合抗中性粒细胞炎症的药物，但目前还没有抗中性粒细胞炎症非常有效的药物。大环内酯类药物或者其他正在开发的药物可能会在未来的治疗中发挥作用。

4. 反复发作型哮喘 这类患者可能平时的肺功能是正常的，也可能受到一定程度的损害。此类患者以气道高反应为基础反复发作。这类患者应该首选支气管热成形术治疗。原因是热成形术治疗后能够把平滑肌靶点阻断，这样就不让它出现收缩反应，外界任何刺激都不会导致支气管的过度收缩，减少急性发作。术后再根据气道炎症类型进行有针对性的生物靶向治疗。

5. 肥胖型哮喘 肥胖型最为少见。需要在控制体重的基础上根据不同的气道炎症类型采取相应的治疗。肥胖型经常和其他类型的难治性哮喘重叠。把肥胖型单独区别为一个表型，强调了控制体重对这类患者改善气道炎症、降低气道高反应性、对恢复药物治疗的反应性都是非常有意义的。

(来源：丁香园，作者：姚俊华、赵辉)



## 前沿进展

### 01 ERS2016：维生素D可预防哮喘恶化

在召开的 ERS2016 大会上，来自伦敦大学玛丽皇后学院哮喘中心的 Adrian Martineau 教授及其团队将在会上展示其最新成果。其研究发现，维生素 D 可预防哮喘恶化。哮喘急性发作导致病情恶化，死亡率增加，目前儿童和成年哮喘患者中的多项少哮喘急性发作风险、提高哮喘有力佐证上述结论。该研究共纳项包含 658 名成年患者的随机预防性应用维生素 D 后的哮喘



临床尚缺乏有效的一级预防措施。在临床试验研究发现，维生素 D 可以减少控制。进行该预防措施的 Meta 分析可入 7 项包含 435 名儿童哮喘患者及 2 双盲安慰剂对照试验，分析并评估了发作风险及哮喘症状控制情况。

研究发现，维生素 D 可减少急性哮喘患者的恶化速度 (680 例患者，3 项研究)；降低患者需要急诊治疗或住院风险 (963 例患者，7 项研究)。由于各项研究的数据测定及分类标准无法统一，该 Meta 分析未进行维生素 D 对严重恶化的风险影响是否由基线维生素 D 水平决定的亚组分析。

总之，研究表明，维生素 D 可防止哮喘的急性发作，降低哮喘疾病负担。关于其作用是否取



决于患者的维生素 D 基线水平值得进一步研究。（来源：丁香园，作者：一墨）

### 02 特发性肺纤维化对吡非尼酮治疗反应的预测

在 ERS2016 大会上, 来自意大利帕多瓦的 E. Balestro 教授及其团队将在会上展示其最新成果。其研究发现, 吡非尼酮对特发性肺纤维化 (IPF) 快速进展型患者有确切疗效。由于个体因素不同, IPF 的临床进程往往异质性大、难以预测, 但快速用力肺活量 (FVC) 下降以及端粒酶变短似乎都提示临床预后更差。已有研究表明吡非尼酮在大部分 IPF 患者中可以延缓疾病进展, 但究竟哪类患者对吡非尼酮疗效反应更好呢? 该研究从 FVC 下降速度及白细胞端粒长度 (LTL) 两个角度给出了答案。



该研究共纳入了 26 例已进行为期一年随访的 IPF 患者, 并根据其 FVC 下降速度分为缓慢进展型 (FVC 年下降率 $\leq 10\%$ , n=9) 和快速进展型 (FVC 年下降率 $> 10\%$ , n=17) 两组。同时选择了 41 例健康者作为对照, 并测定了所有纳入对象的外周血 LTL 基因水平。

研究发现, 应用吡非尼酮治疗在 9 例快速进展型患者中疗效明显, FVC% 的下降趋势较预计值明显延缓。而在 17 例缓慢进展型患者中 FVC% 的下降趋势跟预计值比没有明显差异。LTL 在 IPF 组较对照组明显缩短, 但在 IPF 快速进展型和缓慢进展型两组之间并没有显著差异。

研究表明, 应用吡非尼酮可延缓 IPF 快速进展型患者而非缓慢进展型患者的 FVC 下降速度。端粒长度并没有影响疾病进展。（来源：丁香园，作者：一墨）

### 03 ERS2016: 生命早期使用抗生素会增加过敏症风险

在 ERS2016 大会上, 来自荷兰乌得勒支大学的 Ahmadizar 教授及其团队将在会上展示其最新成果。其研究发现, 生命早期使用抗生素, 会增加得湿疹和花粉热的风险。

既往有研究假设早期暴露于抗生素与以后的生活中得过敏症的风险增加有关, 但是研究结果往往和假设不一致。该研究检索了 PubMed 和 Web of Science 数据库中从 2015 年 11 月到 1966 年 1 月之间已发表观察性研究。研究评估在生命开始 2 年内服用抗生素和以后生活中得湿疹或花粉热风险之间的联系。通过使用固定或随机模型来获得整体汇总估计比值比



(ORs)。通过检索数据库, 共筛选出 22 个研究 (394517 名患者) 来评估得湿疹风险, 22 个研究 (256609 名患者) 来评估得花粉症风险。

整合分析后, 可知得湿疹风险的总 OR 为 1.24, 其中横断面研究 OR 为 1.41, 病例对照研究 OR 为 1.15; 得花粉热风险总 OR 为 1.18, 其中横断面研究 OR 为 1.56, 病例对照研究 OR 为 1.14。





2016年3月7日，加拿大卫生部发布了一项安全性回顾结果，提示与伊马替尼长期治疗相关的肾功能减退风险。这项安全性回顾是根据一篇新发表的医学文献启动的。

伊马替尼是一种化疗（抗肿瘤）药，属于酪氨酸激酶抑制剂（TKI）。主要用于治疗慢性粒细胞白血病（CML），也可用于其他血液癌症或实体肿瘤。对成年 CML 患者的标准起始剂量为 400 mg/d；对晚期 CML 患者，起始剂量为 600 mg/d。

长期使用伊马替尼治疗期间的肾功能减退意味着肾功能随时间进展出现进行性减退。多数人会随着年龄增长自然发生肾功能逐渐减退，或由其他医学状况（如糖尿病或高血压）导致肾功能逐渐减退。肾功能进行性减退可能导致慢性肾病、肾脏损害或重度肾脏损害（肾功能衰竭）。相反，急性肾功能衰竭是突然和迅速发生的，这是很多抗肿瘤药物的一种已知风险。当前，加拿大的伊马替尼处方信息中已警告存在急性肾功能衰竭和肿瘤溶解综合征的潜在风险。

加拿大卫生部收到 30 份与伊马替尼相关的肾功能减退或异常报告，生产商在全球范围内发现另外 63 份与伊马替尼相关的肾功能减退报告。在这些病例报告中发现了有限的因果关系证据，另外，有些患者存在可解释肾脏损害原因的某些风险因素，或因信息不充分而无法评估因果关联。

另有来自 6 项临床试验的信息提示，接受伊马替尼长期治疗的患者逐渐丧失肾功能的速率可能较正常情况更快，其中治疗第一年的减退幅度最大。

随着时间进展，与伊马替尼治疗相关的肾功能逐渐减退可能导致肾病发生或已有肾病加重。

加拿大卫生部安全性回顾的结论表明，目前有充分证据说明伊马替尼长期治疗与肾功能减退之间可能存在因果关联。

为了降低这种风险，加拿大卫生部正在与格列卫的生产商合作，在加拿大产品手册中纳入关于肾功能减退的补充安全性信息。内容包括“格列卫长期治疗可能导致肾功能减退。临床研究中显示，接受伊马替尼治疗的患者随治疗时间延长，估计肾小球滤过率（eGFR）降低，应在开始治疗之前监测肾功能，并在治疗开始后定期监测。”

（加拿大卫生部网站）



## 英国警示外用咪康唑与华法林的严重相互作用风险







摄入食物对肾移植受者每日 1 次他克莫司暴露的影响仍不清楚。研究者比较了稳定的肾移植受者在空腹和摄食状态下每日 1 次他克莫司的药代动力学 (PKs)。

**方法:** 在一项开放式标签、单中心、交叉 PK 研究中, 27 名在空腹状态下服用每日 1 次他克莫司的稳定白种肾移植受者 (17 名男性、10 名女性) 被纳入。在稳定状态下收集 2 个 10 点的 24 h 血液浓度时间曲线 [0-24 h 的血液浓度时间曲线下面积 (AUC<sub>0-24</sub>) ]。主要目的是调查食物对 PKs 的影响和每日 1 次他克莫司的相对生物利用度。

**结果:** 27 名稳定的肾移植受者分别提供了 1 份空腹和摄食状态下的 AUC<sub>0-24</sub>。摄食状态下, AUC<sub>0-24</sub>、C<sub>24</sub> 和 C<sub>max</sub> 是较低, 并且 T<sub>max</sub> 延迟 1 h。AUC<sub>0-24</sub> 比值 (摄食: 空腹) 的 90% 置信区间是 0.81~0.91 (P<0.001)。大多数 (60%) 没有显著变化, 但 AUC<sub>0-24</sub> 的变化范围是 -38%~+29%。摄食后 1 个谷水平低于目标范围。



**结论:** 当摄入标准欧式早餐后服用每日 1 次他克莫司, AUC<sub>0-24</sub> 和 C<sub>24</sub> 总体上会降低, 大多数患者的 C<sub>24</sub> 在治疗范围内。摄入欧式早餐可能会促进治疗依从性。考虑到可能有暴露显著变化, 我们建议在摄食服用每日 1 次他克莫司后 1 周, 监测他克莫司谷水平。

(选题审校: 应颖秋 编辑: 贾朝娟)



## 强阿片类药物在慢性癌痛治疗中一样有效和安全吗?

Normal Standard 2015 年 8 月 23 日

癌症疼痛是一个全球范围的公共健康问题。随着对癌症疼痛治疗研究的不断进展, 阿片类药物在癌痛治疗中占有重要地位。2016 年 6 月, 发表在《Ann Oncol》的一项由意大利和挪威科学家进行的阿片类药物应答差异的多中心、随机、4 期真实世界试验表明, 各阿片类药物间, 疼痛控制、应答率和主要不良反应都相似。

**背景:** 慢性癌痛的治疗中, 指南认为吗啡与吗啡类阿片类药物具有可比性, 并可互换, 但是个体应答可能存在差异。本研究比较了癌痛治疗中的 4 种强阿片类药物随着时间的镇痛有效性、治疗方案和安全性特征的改变。



**患者和方法:** 在这项 4 组多中心随机比较性优越性 4 期试验中, 需要 WHO 第三阶梯阿片类药物的中度至重度癌痛患者随机分配到口服吗啡或羟考酮或芬太尼透皮贴剂或丁丙诺啡治疗 28 天的组中。每次就诊时, 都要记录疼痛强度、治疗方案的改变和药物不良反应 (ADR)。首要疗效终点为非应答者的比例, 其定义为首次和末次就诊期间, 使用 0~10 分的数值评定量表测量的平均疼痛强度 (APT) 加重或未改变。

**结果:** 44 个中心参与到试验中, 并募集了 520 名患者。4 周时, 各药物间最严重的疼痛强度和 APT 的降低没有显著性差异。非应答者的范围从吗啡的 11.5% 到丁丙诺啡的 14.4%。治疗方案随着时间发生显著的改变。每组都需要增加每天的剂量, 从吗啡的 32.7% 到芬太尼透皮贴剂的 121.2%。需要辅助性镇痛的患者的范围从吗啡







## 氨曲南和头孢菌素在 T 细胞介导的对青霉素过敏患者中的交叉反应

Normal Standard 2016 年 8 月 12 日

氨曲南和头孢菌素在 T 细胞介导的对青霉素过敏反应的患者中的交叉反应和耐受性如何？2016 年 7 月，发表在《J Allergy Clin Immunol》的一项连续患者的前瞻性研究对此进行分析。

**背景：**在 T 细胞介导的对青霉素过敏反应的成人中进行的少量研究发现，头孢菌素的交叉反应率为 2.8%~31.2%，但缺乏氨曲南交叉反应的研究。

**目的：**旨在评估在对青霉素具有迟发过敏反应记录且确实需要青霉素治疗的患者中，使用头孢菌素和氨曲南的可能性。

**方法：**研究人员进行了一项 214 名连续患者的前瞻性研究，这些患者具有 307 个对青霉素的迟发反应（几乎全是氨基青霉素），并且斑贴试验阳性和/或对至少 1 种青霉素试剂的延迟阅读的皮肤试验应答阳性。为了评估头孢菌素和氨曲南的交叉反应及这种替代的 $\beta$ -内酰胺的耐受性，所有研究对象都进行头孢氨苄、头孢克洛、头孢羟氨苄、头孢呋辛、头孢曲松和氨曲南的皮肤试验。阴性应答的研究对象都面临着所关注的替代 $\beta$ -内酰胺的挑战。

**结果：**所有研究对象的头孢呋辛、头孢曲松和氨曲南的皮肤检查结果都是阴性，并且都面临耐受性的挑战。214 名研究对象中的 40 人（18.7%）对至少 1 种氨基头孢菌素的皮肤试验应答阳性。174 名应答阴性的研究对象中，170 人面临挑战，1 人对头孢克洛具有反应。

**结论：**所有 T 细胞介导的对青霉素过敏反应的研究对象中，使用的几乎全是氨基青霉素，这些数据证实，氨基青霉素和氨基头孢菌素（即头孢氨苄、头孢克洛、头孢羟氨苄）之间的交叉反应率约为 20%，青霉素和头孢呋辛、头孢曲松、氨曲南之间缺乏交叉反应。因此，这些人可以接受头孢呋辛、头孢曲松和氨曲南的治疗。然而，尤其需要头孢菌素或氨曲南治疗的患者中，由于阴性应答可表示耐受性，因此我们建议皮肤试验预处理。

（选题审校：李潇潇 编辑：吴刚）

（专家点评：氨基青霉素和氨基头孢菌素之间的交叉反应率达 20%，该结论或有助于为青霉素过敏患者更好地选准药物。）

（临床用药进展内容均转载自医纬达）



## 《抗菌药物临床应用指导原则》2015 年版

### （连载四）

### 第三部分 各类抗菌药物的适应证和注意事项

#### 氨基糖苷类

临床常用的氨基糖苷类抗菌药物主要有：

(1) 对肠杆菌科和葡萄球菌属细菌有良好抗菌作用，但对铜绿假单胞菌无作用者，如链霉素、卡那霉素等。其中链霉素对葡萄球菌等革兰阳性球菌作用差，但对结核分枝杆菌有强大作用。

(2) 对肠杆菌科细菌和铜绿假单胞菌等革兰阴性杆菌具强大抗菌活性，对葡萄球菌属亦有良好作用者，如庆大霉素、妥布霉素、奈替米星、阿米卡星、异帕米星、小诺米星、依替米星。

(3) 抗菌谱与卡那霉素相似，由于毒性较大，现仅供口服或局部应用者有新霉素与巴龙霉素，后者对阿米巴原虫和隐孢子虫有较好作用。此外尚有大观霉素，用于单纯性淋病的治疗。所有氨基糖苷类药物对肺炎链球菌、A 组溶血性链球菌的抗菌作用均差。本类药物为浓度依赖性杀菌剂。

### 【适应症】

1. 中、重度肠杆菌科细菌等革兰阴性杆菌感染。
2. 中、重度铜绿假单胞菌感染。治疗此类感染常需与具有抗铜绿假单胞菌作用的 $\beta$ -内酰胺类或其他抗菌药物联合应用。
3. 治疗严重葡萄球菌属、肠球菌属或鲍曼不动杆菌感染的联合用药之一（非首选）。
4. 链霉素或庆大霉素亦可用于土拉菌病、鼠疫及布鲁菌病，后者的治疗需与其他抗菌药物联合应用。
5. 链霉素、阿米卡星和卡那霉素可用于结核病联合疗法。
6. 口服新霉素可用于结肠手术前准备，或局部用药。
7. 巴龙霉素可用于肠道隐孢子虫病。
8. 大观霉素仅适用于单纯性淋病。

### 【注意事项】

1. 对氨基糖苷类过敏的患者禁用。
2. 氨基糖苷类的任何品种均具肾毒性、耳毒性（耳蜗、前庭）和神经肌肉阻滞作用，因此用药期间应监测肾功能（尿常规、血尿素氮、血肌酐），严密观察患者听力及前庭功能，注意观察神经肌肉阻滞症状。一旦出现上述不良反应先兆时，须及时停药。需注意局部用药时也有可能发生上述不良反应。
3. 氨基糖苷类抗菌药物对社区获得上、下呼吸道感染的主要病原菌肺炎链球菌、A 组溶血性链

球菌抗菌作用差，又有明显的耳、肾毒性，因此对门诊急诊中常见的上、下呼吸道细菌性感染不宜选用本类药物治疗。由于其耳、肾毒性反应，本类药物也不宜用于单纯性上、下尿路感染初发病例的治疗。

4. 肾功能减退患者应用本类药物时，需根据其肾功能减退程度减量给药，并应进行血药浓度监测，调整给药方案，实现个体化给药。

5. 新生儿应尽量避免使用本类药物。确有应用指征时，应进行血药浓度监测，根据监测结果调整给药方案。婴幼儿、老年患者应慎用该类药物，如确有应用指征，有条件亦应进行血药浓度监测。

6. 妊娠期患者应避免使用。哺乳期患者应避免使用或用药期间停止哺乳。

7. 本类药物不宜与其他肾毒性药物、耳毒性药物、神经肌肉阻滞剂或强利尿剂同用。与注射用第一代头孢菌素类合用时可能增加肾毒性。

8. 本类药物不可用于眼内或结膜下给药，因可能引起黄斑坏死。

## 四环素类

四环素类抗菌药物包括四环素、金霉素、土霉素及半合成四环素类多西环素、美他环素和米诺环素。四环素类具广谱抗菌活性，对葡萄球菌属、链球菌属、肠杆菌科（大肠埃希菌、克雷伯菌属）、不动杆菌属、嗜麦芽窄食单胞菌等具有抗菌活性，且对布鲁菌属具有良好抗菌活性。

### 【适应症】

1. 四环素类作为首选或可选药物用于下列疾病的治疗：

（1）立克次体病，包括流行性斑疹伤寒、地方性斑疹伤寒、洛矶山热、恙虫病、柯氏立克次体肺炎和 Q 热；

（2）支原体感染如支原体肺炎、解脲脲原体所致的尿道炎等；

（3）衣原体属感染，包括肺炎衣原体肺炎、鹦鹉热、性病淋巴肉芽肿、宫颈炎及沙眼衣原体感染等；

（4）回归热螺旋体所致的回归热；

（5）布鲁菌病（需与氨基糖苷类联合应用）；

（6）霍乱；

（7）土拉弗朗西斯杆菌所致的兔热病；

（8）鼠疫耶尔森菌所致的鼠疫。

2. 四环素类亦可用于对青霉素类抗菌药物过敏患者的破伤风、气性坏疽、雅司、梅毒、淋病和钩端螺旋体病的治疗。
3. 也可用于炎症反应显著的痤疮治疗。
4. 近年来，鲍曼不动杆菌对各类抗菌药的耐药性高，治疗困难，米诺环素可作为治疗多重耐药鲍曼不动杆菌感染的联合用药之一。

### **【注意事项】**

1. 禁用于对四环素类过敏的患者。
2. 牙齿发育期患者（胚胎期至 8 岁）使用四环素类可产生牙齿着色及牙釉质发育不良，故妊娠期和 8 岁以下患者不可使用该类药物。
3. 哺乳期患者应避免应用或用药期间暂停哺乳。
4. 四环素类可加重氮质血症，已有肾功能损害者应避免应用四环素，但多西环素及米诺环素仍可谨慎应用。
5. 四环素类可致肝损害，肝病患者不宜应用，确有指征使用者减少剂量。

### **甘氨酰环素类**

替加环素为甘氨酰环素类抗菌药物，通过抑制细菌蛋白质合成发挥抗菌作用。替加环素对葡萄球菌属（甲氧西林敏感及耐药株）、糖肽类中介金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、屎肠球菌和链球菌属具高度抗菌活性。棒状杆菌、乳酸杆菌、明串珠菌属、单核细胞增生李斯特菌等其它革兰阳性菌也对替加环素敏感。对大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌具有良好的抗菌作用，对鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌体外具抗菌活性，但铜绿假单胞菌和变形杆菌属对其耐药。对碳青霉烯类耐药肠杆菌科细菌和不动杆菌具有良好抗菌活性。对于拟杆菌属、产气荚膜梭菌以及微小消化链球菌等厌氧菌有较好作用。对支原体属、快速生长分枝杆菌亦具良好抗菌活性。

### **【适应症】**

本品适用于 18 岁以上患者由敏感菌所致各类感染的治疗。

1. 肠杆菌科细菌、粪肠球菌（仅限于万古霉素敏感菌株）、金黄色葡萄球菌（包括 MRSA）、咽颊炎链球菌族、拟杆菌属、产气荚膜梭菌和微小消化链球菌等所致复杂性腹腔感染。
2. 大肠埃希菌、粪肠球菌（仅限于万古霉素敏感菌株）、金黄色葡萄球菌（包括 MRSA）、B 组链球菌、咽颊炎链球菌族、A 组溶血性链球菌以及脆弱拟杆菌所致复杂性皮肤和软组织感染。
3. 青霉素敏感肺炎链球菌（包括合并菌血症者）、流感嗜血杆菌（ $\beta$ -内酰胺酶阴性株）以及

嗜肺军团菌所致社区获得性肺炎。

### 【注意事项】

1. 对替加环素过敏者禁用，对四环素类抗菌药物过敏的患者慎用。
2. 轻至中度肝功能损害患者无需调整剂量，重度肝功能损害患者慎用替加环素，必须使用时首剂剂量不变，维持剂量减半，并密切监测肝功能。
3. 使用替加环素后怀疑引发胰腺炎者应停药。
4. 本品属美国 FDA 妊娠期用药 D 类，孕妇患者避免应用。
5. 18 岁以下患者不推荐使用本品。
6. 替加环素能轻度降低地高辛的血药浓度，可能使华法林血药浓度增高，导致口服避孕药作用降低。

### 氯霉素

近年来由于常见病原菌对氯霉素的耐药性增加及其骨髓抑制等严重不良反应，氯霉素在国内外的应用普遍减少。但氯霉素具良好组织体液穿透性，易透过血-脑、血-眼屏障，并对伤寒沙门菌、立克次体等细胞内病原菌有效，仍有一定临床应用指征。

### 【适应证】

1. 细菌性脑膜炎和脑脓肿：氯霉素可用于氨苄西林耐药流感嗜血杆菌、脑膜炎奈瑟菌及肺炎链球菌所致的脑膜炎。青霉素与氯霉素合用可用于需氧菌与厌氧菌混合感染引起的耳源性脑脓肿。
2. 伤寒：成人伤寒沙门菌感染的治疗以氟喹诺酮类为首选，氯霉素仍可用于敏感伤寒沙门菌所致伤寒的治疗。
3. 厌氧菌感染：氯霉素对脆弱拟杆菌具较强抗菌活性，可与其他抗菌药物联合用于需氧菌与厌氧菌所致的腹腔和盆腔感染。
4. 其他：氯霉素对 Q 热等立克次体感染的疗效与四环素相仿。

### 【注意事项】

1. 对氯霉素有过敏史的患者禁用本药。
2. 用药期间定期监测周围血象，如外周血细胞显著降低，应及时停药，并作相应处理。避免长疗程用药。
3. 禁止与其他骨髓抑制药物合用。

4. 妊娠期患者避免应用。哺乳期患者避免应用或用药期间暂停哺乳。
5. 早产儿、新生儿应用本药后可发生“灰婴综合征”，应避免使用氯霉素。婴幼儿患者必须应用本药时需进行血药浓度监测。
6. 肝功能减退患者避免应用本药。

## 大环内酯类

大环内酯类有红霉素、麦迪霉素、乙酰麦迪霉素、螺旋霉素、乙酰螺旋霉素、交沙霉素、柱晶白霉素等沿用大环内酯类和阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素等新大环内酯类。该类药物对革兰阳性菌、厌氧菌、支原体及衣原体等具抗菌活性。阿奇霉素、克拉霉素、罗红霉素等对流感嗜血杆菌、肺炎支原体或肺炎衣原体等的抗微生物活性增强、口服生物利用度提高、给药剂量减小、不良反应亦较少、临床适应证有所扩大。

### 【适应证】

1. 红霉素（含琥乙红霉素、依托红霉素、乳糖酸红霉素）等沿用大环内酯类
  - （1）作为青霉素过敏患者的替代药物，用于以下感染：①A 组溶血性链球菌、肺炎链球菌敏感株所致的咽炎，扁桃体炎，鼻窦炎，中耳炎及轻、中度肺炎；②敏感溶血性链球菌引起的猩红热及蜂窝织炎；③白喉及白喉带菌者；④气性坏疽；⑤梅毒、李斯特菌病；⑥心脏病及风湿热患者预防细菌性心内膜炎和风湿热。
  - （2）军团菌病。
  - （3）衣原体属、支原体属等所致的呼吸道及泌尿生殖系统感染。
  - （4）其他：口腔感染、空肠弯曲菌肠炎、百日咳等。

麦迪霉素、乙酰麦迪霉素、螺旋霉素、乙酰螺旋霉素及交沙霉素，主要用于革兰阳性菌所致呼吸道、皮肤及软组织、眼耳鼻喉及口腔等感染的轻症患者。

2. 新大环内酯类：除上述适应证外，阿奇霉素、克拉霉素尚可用于流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌所致的社区获得性呼吸道感染，与其他抗菌药物联合用于鸟分枝杆菌复合群感染的治疗及预防。克拉霉素与其他药物联合，可用于治疗幽门螺杆菌感染。

### 【注意事项】

1. 禁用于对红霉素及其他大环内酯类过敏的患者。
2. 红霉素及克拉霉素禁止与特非那丁合用，以免引起心脏不良反应。
3. 肝功能损害患者如有指征应用时，需适当减量并定期复查肝功能。
4. 肝病患者和妊娠期患者不宜应用红霉素酯化物。

5. 妊娠期患者有明确指征用克拉霉素时，应充分权衡利弊，决定是否采用。哺乳期患者用药期间应暂停哺乳。
6. 注射用乳糖酸红霉素使用时必须首先以注射用水完全溶解，加入生理盐水或5%葡萄糖溶液中，药物浓度不宜超过0.1%~0.5%，缓慢静脉滴注。

## **林可酰胺类**

林可酰胺类有林可霉素及克林霉素，克林霉素的体外抗菌活性优于林可霉素，临床使用克林霉素明显多于林可霉素。该类药物对革兰阳性菌及厌氧菌具良好抗菌活性，目前肺炎链球菌等细菌对其耐药性高。

### **【适应证】**

克林霉素及林可霉素适用于敏感厌氧菌及需氧菌（肺炎链球菌、A组溶血性链球菌及金黄色葡萄球菌等）所致的下列感染：①下呼吸道感染包括肺炎、脓胸及肺脓肿；②皮肤及软组织感染；③妇产科感染如子宫内膜炎、非淋球菌性卵巢—输卵管脓肿、盆腔炎、阴道侧切术后感染；④腹腔感染如腹膜炎、腹腔脓肿，妇产科及腹腔感染需同时与抗需氧革兰阴性菌药物联合应用；⑤静脉制剂可用于上述感染中的较重症患者，也可用于血流感染及骨髓炎。

### **【注意事项】**

1. 禁用于对林可霉素或克林霉素过敏患者。
2. 使用本类药物时，应注意抗生素相关腹泻和假膜性肠炎的发生，如有可疑应及时停药。
3. 本类药物有神经肌肉阻滞作用，应避免与其他神经肌肉阻滞剂合用。
4. 前列腺增生老年男性患者使用剂量较大时，偶可出现尿潴留。
5. 不推荐用于新生儿。
6. 妊娠期患者确有指征时慎用。哺乳期患者用药期间应暂停哺乳。
7. 肝功能损害患者尽量避免使用该类药物，确有应用指征时宜减量应用。
8. 肾功能损害患者，林可霉素需减量；严重肾功能损害时，克林霉素也需调整剂量。
9. 静脉制剂应缓慢滴注，不可静脉推注。

（未完待续）

**兰大二院药学部**

**2016年9月**