

主管单位
西安交通大学第二附属医院

主办单位
西安交通大学第二附属医院药
学部

主编
仵文英

副主编
张抗怀

本期责任编辑
李 亚
电话
029-87679574
电子邮箱
eryuanyjk@163.com
网址
[http://www.2yuan.org/
Hospitals/Main](http://www.2yuan.org/Hospitals/Main)

2014年第4期(总第65期)

目 录

药事管理

- 对超说明书用药法律问题的再认识..... (1)
药品相关医疗纠纷原因浅析及防范对策探讨..... (3)

个体化用药

- 非小细胞肺癌的分子靶向治疗趋势..... (7)
中国表皮生长因子受体基因敏感突变和间变淋巴瘤激酶融合基因
阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2014版)..... (10)

抗菌药物

- 中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家共识(11)

治疗指南

- 中国垂体催乳素腺瘤的药物治疗诊治共识(2014版)..... (18)
2014年盆腔炎症性疾病诊治规范(修订版)..... (21)

药物警戒

- 警惕阿德福韦酯的低磷血症及骨软化的风险..... (24)
欧盟限制溴隐亭在抑制产后泌乳中的应用..... (25)

合理用药

- 疼痛治疗的常见误区..... (26)
万古霉素与哌拉西林他唑巴坦联用可增加急性肾损伤风险..... (27)

科研动态

- 丙卡特罗联合布地奈德可有效治疗咳嗽变异性哮喘..... (28)
利多卡因与罗哌卡因联合用于清醒开颅术安全有效..... (29)

对超说明书用药法律问题的再认识

在我国目前的临床诊疗工作中,以治疗疾病为目的的超说明书用药,已经不是新生事物,很多被证实有效的超说明书用药,也已经被医疗界普遍认可并接受,但是因为配套规则制度尚不完善、其本身具有高度专业性以及药品不良反应无法完全避免等原因,超说明书用药还未能得到医疗界与法律界的跨界共识,并引起了相当多的观念冲突与法律冲突,本研究将就此问题继续展开讨论。

一、超说明书用药法律冲突依然严峻

(一) 超说明书用药现象普遍存在

无论是国外还是国内,医师在用药时超越药品说明书规定的范围用药现象在临床工作中非常普遍。根据国外对临床中 160 种常见药物进行的调查数据来看,在 4.23 亿张处方中,有 8900 万张属于超药品说明书用药(21%),大多数(73%)没有或少有科学依据。当医师面对孕妇、儿童等特殊用药对象时,由于药品注册时临床研究资料的局限性,超药品说明书用药情况则变得更为常见,在住院儿科患者中所占比例甚至高达 50%~90%。就现阶段情况来看,除上述普遍存在的问题之外,“老药新用”问题、超说明书剂量用药的问题,都是临床医师突破说明书用药的实例。

(二) 超说明书用药引发的法律争议频发

超说明书用药问题引发医疗纠纷甚至司法诉讼的情况并不罕见。如药品甲氨蝶呤的生产厂家为避免自身麻烦在药品说明书中取消了“鞘内注射”这一给药途径,但甲氨蝶呤鞘内注射治疗血液病已有数十年成熟应用的历史,面对存在临床需求的患者和修改后的说明书,医生不知该何去何从。以上案例只是缩影,但它们折射出严重的问题,某些合理的超说明书用药可能仅仅因为超说明书行为本身而受到合法性上的质疑,依据《侵权责任法》第 58 条,却很可能导致医方承担过错推定的后果并导致其承担赔偿责任。

二、解决超说明书用药措施的某些误区

前述超说明书用药法律冲突已经引起业界充分注意并有多种致力于解决问题的观点被提出,但部分观点在可操作性和合法性等方面值得商榷。

(一) 寄希望于药品生产者申报修改说明书不现实:

有观点认为,超药品说明书用药问题,尤其是老药新用问题的适宜解决方案是:药品生产者按照法律规定通过药物临床试验取得数据后申报扩大适应症的许可,并获得批准在药品

说明书中增加。显然，这是解决超说明书用药问题最根本和最彻底的方案，但也是不现实的方案。一方面是因为时间成本问题，从启动实验到获得批准必然经历漫长的时间过程，远水不解近火。另一方面是由于经济成本问题，为修改说明书去进行多期的临床实验经济成本高昂，药品生产厂家却未必能从中获取明显利益，因此缺乏修订说明书的动力。显然，在经济社会中，患者的用药需求并不一定是相关方面确定是否修订药品说明书的决定性因素，这意味着在相当长的时间内，超药品说明书大量存在会是一个事实，寄希望靠修改说明书解决问题不现实。

（二）要求医疗机构加强超说明书用药审批管理不合法

卫生部 2006 年出台的《处方管理办法》第十四条规定：“医师应当根据医疗、预防、保健需要，按照诊疗规范、药品说明书中的药品适应证、药理作用、用法、用量、禁忌、不良反应和注意事项等开具处方”，第四十六条和第五十七条规定：“不按照规定开具处方造成严重后果的”，“处方权由其所在医疗机构予以取消”，“由县级以上卫生行政部门给予警告或者责令暂停六个月以上一年以下执业活动；情节严重的，吊销其执业证书”。以上规定中使用的“应当”字样在法律上就是必须承担的义务，违反该义务就是为法律所禁止，因此在许多司法实践案例中法官就是理解为法律对超说明书用药做出了禁止性的规定，医疗界的业内共识并不当然成为法律界的共识。至于《等级医院评审标准》的内容，该标准尽管在医疗界受到高度重视，但在文件的法律效力上至多算是医疗界的一个管理指南，并不具有可以和法律法规对抗的可能性。所以，由医疗机构针对存在违法风险的超说明书用药行为制定管理制度并在医院管理下去实施超说明书用药行为，仅仅是将处方医师个人可能承担的违法责任转化为医疗机构的法人责任，并没有改变超说明书用药行为本身合法性上的争议。这也是迄今为止有许多医疗机构的管理者拒绝或者怠于管理超说明书用药的原因所在。

（三）通过知情同意规避法律风险不可行

还有一种常见的观点认为：履行完备的知情同意手续是规避超说明书用药的法律风险的可行措施。这一观点认为，在临床医师认为某项超说明书用药属于合理范畴时，可以向患方做出明确说明和充分解释，然后让患方签署知情同意书表达是否接受超说明书应用药物的治疗方案。一旦患方签字，医方就可以基于该知情同意书主张免责。这一观点是基于对知情同意制度的误解。法定责任不能协议免除，因行为违法产生的法律责任不可能靠一纸《知情同意书》就可以免除或减轻。

三、解决超说明书用药法律障碍的必要行动

既然迄今为止尚未有从根本上解决超说明书用药的举措，而业界又普遍认为超说明书用

药有一定的合理性，那显然我们需要继续努力探索解决问题的出路。

（一）理清药品说明书的法律地位

我国需要清晰明确的法律规定出台。为此可以按照以下三个步骤推进。其一，医疗界自身通过行业协会的指南形成以下共识：药品说明书是重要的用药指导文件，但并非诊疗规范，不作为对于医生处方权的绝对限制。其二，医疗卫生行政管理部门修订《处方管理办法》或新定不低于该办法法律位阶的新法，其中做出类似美国 FDA 的明确规定。其三，司法系统出台司法解释，或者至少在典型判例中体现：超说明书用药不等同于违反诊疗规范，其违法与否的判定有赖于专业评估而非当然地产生违法责任。

广东省药学会于 2010 年 3 月发表《药品未注册用法专家共识》，是我国第一个涉及超说明书用药的行业共识，是上述三个步骤中第一步的具体实践，很有意义和影响力。

（二）鼓励超药品说明书的权威指导

为避免超说明书用药一旦放开后被恶意使用，业界在致力于原则性共识的同时，应当花更多精力针对超药品说明书用药给予具体的权威指导。北京协和医院有关专家和全国药学同道合作出版的书籍《超说明书用药指导》就是尝试之一。国内还有药学专家正在研究一套计分体系，将各种超说明书用药的具体情形有无收录进国内说明书或国外说明书，有无循证医学依据，有无大样本研究证据等不同情形赋予不同的分值，在此基础上把握其证据力的强弱，为临床医生提供具体的用药指导。

（三）确立超药品说明书行为合理性的评价主体

今后，难免有因为超说明书用药引发的民事侵权之诉，这就涉及到评价该案件中的超说明书用药行为是否合法和是否合理的问题。审理超说明书用药时法官应当先委托有医学和药理学专家参加的医疗损害鉴定，再根据鉴定结论评价超说明书用药的合理性。而不宜在不参考专业意见的时候就简单地将药品说明书的字面意思作为超说明书用药非法的依据。为达成以上目标，卫生法学界应当和司法界充分沟通，并力求能够在相关司法解释中体现此项理念。

（中华医院管理杂志，2014 年 9 月第 30 卷第 9 期）

药品相关医疗纠纷原因浅析及防范对策探讨

近年来，全国医疗纠纷数量呈逐渐上升趋势，医患关系日趋紧张。医疗纠纷发生的原因存在医方、患方、社会等多方面因素。作为医院，需对医方原因进行分析、整改，努力提高医疗服务质量，从医方的角度减少医疗纠纷的发生。所有医疗纠纷中，直接或间接由药品引

发的不在少数。为减少药品相关的医疗纠纷发生，有必要对其原因进行分析，归纳其特点，并探讨防范对策，对构建和谐医患关系有较大的促进作用。

一、对象与方法

1、对象

查阅某院 2011 年-2013 年 3 年中在医患关系办公室正式登记在案的所有医疗纠纷(包括医疗投诉)的相关数据资料，包括药品相关的纠纷，要求记录完整、事实清楚、资料完整。

2、方法

对 2011 年-2013 年全部 1362 例医疗纠纷（包括医疗投诉）资料进行回顾性整理分析，找出其中与药品相关的医疗纠纷 254 例，并对其纠纷原因进行分项统计对比分析。

二、结果

1、药品相关医疗纠纷占全部纠纷比例

3 年中与药品相关的医疗纠纷共计 254 件，占全部医疗纠纷总数 18.6%。3 年中每年所占比例比较稳定。

2、纠纷原因涉及方面及分类常见的药品相关医疗纠纷原因中，医师不合理用药是药品相关医疗纠纷的主要原因，排在第一位；患方原因在所有纠纷原因中排在第二位；涉及药学人员原因排在第三位。详见表 1。

表 1 药品相关纠纷（投诉）原因涉及的方面及详细分类

涉及人员或方面	投诉分类	总计	构成比(%)
医师	教育、适应症、态度等	47	18.50
	超量	19	7.48
	处方差错-其他	10	3.94
	处方差错-剂量	5	1.97
	处方差错-禁忌	9	3.54
	处方差错-配伍禁忌	1	0.39
患者	其他问题	45	17.72
	发生了药品不良反应	31	12.20
	患者要求退药	5	1.97

	调配时间	15	5.91
	调配差错	10	3.94
药学人员	态度	10	3.94
	其他	9	3.94
	药品质量	4	1.57
	用药教育	1	0.39
费用方面	医保、自费等费用问题	25	9.84
护理	输液室服务	8	3.15
总计		254	100.00

三、讨论

1、药品相关纠纷常见原因

1) 医师不合理用药。(1) 如用药适应症掌握不严、用药教育告知不充分、开药态度差。(2) 医师开药过多、大处方也是引起纠纷的常见原因之一。(3) 处方差错。

2) 患者用药后发生不良反应、过敏等。此种原因属直接由药品因素引发，在药品相关医疗纠纷中也较为常见。

3) 患者要求退药。患者退药所致的纠纷在各医疗机构中均存在，较为常见。其中原因较多，有的是因疾病已治愈，多余的药品不用存在浪费，故要求医院退药退费。有的是医师大处方开药过多，还有的是医师处方错误，部分原因是因患者不愿意继续服用药品，包括用药后发生不适，或产生抵触等。

4) 药房调配效率低等管理问题。例如患者取药等候时间长等；药房发错药、发错剂量、发药人员服务态度等，也是药品纠纷的常见原因。

5) 费用方面原因。如开医保自费药未告知，患者嫌药品费用高等原因。

6) 输液室服务问题。

2、药品相关纠纷处理难点

1) 不良反应/过敏所致纠纷。关于出现药品不良反应或者过敏反应所引发的纠纷，在诊治过程中，大多医师医嘱规范，存在用药适应症、无过敏史、所出现的不良反应或过敏系个体差异所致，医方认为医院诊治过程并不存在过错，患方的损害后果不应由医院来赔偿。但根据我国侵权责任法以及国外案例来看，根据公平分担损失规则，医院难逃其责。建议国家对于药物不良反应和医方不存在过错的过敏所致的损害，出台相关规定，明确处理规则，建

立赔偿基金。现实中因此造成的赔偿大部分最终由药品生产企业或销售商买单，但存在操作不规范、不透明的情况，存在隐患。

2) 退药纠纷。根据原卫生部 2011 年《医疗机构药事管理规定》第 28 条第 2 款“为保障患者用药安全，除药品质量原因外，药品一经发出，不得退换。”医疗机构依据此条规定一般情况下不退药，但因药品质量原因除外。因医师处方错误或者药房调配药品错误的，应予以退药应无问题，责任由过错方承担。但关键是医方不存在过错的情况下，患方坚持要求退药，医方如何处理是个难点问题。因此退药纠纷常常困扰医疗机构，且纠纷经常因医疗机构不想使矛盾激化而妥协退药而告终。

3) 超说明书用药引发纠纷。

四、防范对策

1、加强用药教育

充分发挥临床药师作用，直接与患者面对面沟通，和医生、护士携手开展患者用药教育，减少患者用药顾虑。例如开设药学服务咨询窗口。

2、规范处方行为，合理用药通过医嘱干预和处方点评，改进医生处方行为。主要从以下几个方面着手：（1）及时、准确地维护药品医保属性。（2）开展处方及医嘱点评，对不合理用药问题的医生进行干预。（3）充分利用 HIS 系统的医嘱子系统功能，在医师开具处方时，系统提示患者的近期诊断、处方信息，避免重复开药、禁忌症等问题。（4）根据药品说明书，对部分药品所能开的最大剂量进行限制，杜绝大处方。（5）对近期违规用药问题集中的药物，暂停使用。（6）加强投诉管理，对于处方差错、服务态度等方面的投诉，落实属于医师责任的，严格按照投诉考核细则予以扣除质控分数，并与个人绩效工资挂钩。

3、加强药事管理，增加便民措施

通过与患者沟通，准确、及时了解药学部目前调剂服务中的主要问题，优化取药流程，减少取药等候时间，从药学部自身出发，改进服务。

4、加强药品不良反应监测与管理。

在医院内建立医疗安全不良事件直报平台和网络，包括药物不良反应事件上报。通过药物不良反应的监测与管理，要及时发现用药过程中的风险、问题，并提出预警，及时干预，规避不合理的用药风险，防范医疗纠纷的发生。

5、加强医保政策的理解和执行

特别是医保关于药品限量、限科室的规定，加强通报和公示。药学部在今后的医保目录药品更新后，需要更密切的通报和告知医、护、患三方，减少此方面的纠纷。

综上所述,通过上述防范措施实施,能够加强患者的用药知识教育,保障患者用药安全,规范医师合理用药,提高患者就医的满意度,有效减少药品相关医疗纠纷的发生,而且对规范药品相关医疗纠纷的处理、及时化解医患矛盾、构建和谐医患关系起到积极的促进作用。

(中国药事 2014 年 12 月)

·个体化用药·

非小细胞肺癌的分子靶向治疗趋势

一、EGFR 基因敏感突变

(一) EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 一线治疗

IPASS 研究结果显示,在 EGFR 基因敏感突变阳性的患者中,吉非替尼一线治疗组患者无进展生存期 (PFS) 明显长于化疗组;而 EGFR 基因敏感突变阴性的患者中,化疗组 PFS 明显长于吉非替尼组。由此可见 EGFR 基因突变状态对于晚期 NSCLC 治疗选择的重要性。IPASS 研究还分析了患者的生活质量,发现 EGFR 敏感突变阳性的患者一线接受吉非替尼治疗后生活质量较化疗组明显改善。除此之外,WJTOG3405、NEJGSG002、OPTIMAL、EURTAC、LUX-Lung3 和 LUX-Lun96 等研究均证明了 EGFR-TKI (吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼) 在 PFS、生活质量以及耐受性方面均具有显著优势,提示 EGFR-TKI 应当成为 EGFR 敏感突变的晚期肺腺癌患者的标准一线治疗。

(二) EGFR-TKI 二、三线治疗

INTERSET 研究结果显示,在未经选择的晚期 NSCLC 患者二、三线治疗中,吉非替尼与多西他赛疗效相当,而副作用明显降低。BR21 研究结果显示,与安慰剂相比,厄洛替尼二、三线治疗晚期 NSCLC 可明显延长患者的 PFS 和 OS。ICOGEN 研究是一项针对一线或二线化疗失败的晚期 NSCLC 患者,将埃克替尼与吉非替尼进行头对头比较的随机、双盲、平行对照的前瞻性多中心 III 期临床研究,以评价埃克替尼和吉非替尼治疗晚期 NSCLC 的疗效和安全性。这是全球第一项两个 EGFR-TKI 之间进行的头对头比较研究,结果显示,埃克替尼组与吉非替尼组患者的 PFS (分别为 4.6 和 3.4 个月) 和 OS (分别为 14 和 15.6 个月) 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。更重要的是,此研究对能收集到肺癌组织标本的患者进行了 EGFR 基因敏感突变状态的检测,结果显示,无论是 EGFR 基因敏感突变型或野生型患者,吉非替尼组与埃克替尼组患者的 PFS、OS 均无差别;吉非替尼与埃克替尼对 EGFR 基因敏感突变型患者的 PFS、OS 均优于野生型 (均 $P<0.001$)。提示在二、三线治疗时,

也应该进行 EGFR 基因突变状态检测，对于具有敏感突变的患者首先选择 EGFR-TKI 治疗，阴性的患者则应该选择化疗，这是未来的趋势。

（三）EGFR-TKI 维持治疗

EGFR-TKI 在晚期 NSCLC 一线和二线治疗中的地位得到确定的同时，人们也探索了一线传统化疗后 EGFR-TKI 维持治疗的效果。INFORM 研究观察了吉非替尼对一线含铂两药方案化疗后疾病控制患者维持治疗的疗效，吉非替尼组比安慰剂对照组的中位 PFS 显著延长，分别为 4.8 和 2.6 个月，客观缓解率和疾病控制率也显著提高。根据突变状态进行的亚组分析结果显示，对于 EGFR 基因敏感突变的患者，接受吉非替尼维持治疗的患者 PFS 明显长于接受安慰剂的患者，但 EGFR 野生型吉非替尼维持治疗患者的 PFS 较接受安慰剂的患者没有改善。因此，对于 EGFR 基因敏感突变阳性的晚期肺腺癌患者，即使一线治疗时选择了化疗，如果化疗获益，则可以在化疗结束后进行 EGFR-TKI 的维持治疗，这将是今后治疗的选择。

（四）EGFR-TKI 辅助治疗

RADIANT 研究、ADJUVANT 研究（NCT01405079）、CIWIP（NCT02125240）等多项研究正在进行。

（五）EGFR-TKI 耐药后的治疗

EGFR-TKI 耐药分为原发性耐药和获得性耐药，前者指使用 EGFR-TKI 后未曾出现过临床获益，后者指接受 EGFR-TKI 治疗有效后疾病进展。EGFR-TKI 耐药机制复杂，主要包括 T790M 突变和 MET 扩增等，目前仍有 20% 多的患者耐药机制不清，治疗策略也正在探索中。IMPRESS 研究（NCT01544179）是首个前瞻性 III 期临床研究，旨在评价吉非替尼联合化疗（培美曲塞和顺铂）对比单纯化疗对于一线吉非替尼治疗后耐药患者的疗效及安全性。第三代 EGFR-TKI AZD9291 是一种强效口服的不可逆 EGFR 抑制剂，可抑制 EGFR-TKI 敏感和 T790M 耐药突变。针对既往接受过 EGFR-TKI 治疗并进展的亚洲和西方晚期 NSCLC 患者的 I 期临床试验，显示了 AZD9291 良好的疗效和安全性，43%（15/35）的患者获得部分缓解，其中 50%（9/18）T790M 突变阳性的患者获得部分缓解。阿法替尼是第二代 EGFR-TKI，II 期临床研究结果显示，与西妥昔单抗联合用药可以使 90% 以上 EGFR-TKI 耐药的患者从治疗中获益，其中包括 T790M 突变阳性的患者。dacomitinib 是一种新型泛人类 EGFR 小分子抑制剂，与 Her-1、Her-2、Her-4 不可逆结合，从而发挥抗肿瘤作用。针对化疗和厄洛替尼治疗失败患者的 II 期临床研究结果显示，在 62 例可评价疗效的患者中，3 例部分缓解，35 例稳定并维持 6 周以上，仅有轻度腹泻、疲乏、皮疹等不良反应。dacomitinib

与 c-Met 抑制剂克唑替尼联合治疗 TKI 耐药患者的 I 期临床研究 (NCT01121575) 正在进行中。第三代 EGFR 抑制剂 CO-1686 可作用于 EGFR 基因突变, 尤其是 T790M 突变。CO-1686 用于经化疗及 TKI 治疗失败患者的 I 期和 II 期临床试验 (NCT01526928) 正在进行。对于 EGFR-TKI 治疗后局部进展的患者, 在继续 EGFR-TKI 治疗的基础上联合手术、放疗等局部治疗措施, 能使患者获得长期的疾病控制, 延缓更换全身治疗方案的时间, 改善生存状况。EGFR-TKI 耐药后的治疗不能一概而论, 今后的发展趋势将是根据不同的耐药机制, 选择相应的治疗策略。

二、ALK 融合基因

克唑替尼是全球第一个小分子 ALK 和 c-Met 双靶点口服抑制剂, 通过抑制 EML4-ALK 融合蛋白, 阻止 ALK 激酶区异常激活, 达到抗肿瘤效应。2012 年欧洲内科肿瘤学会和 2014 年美国国立综合癌症网络指南均推荐, 克唑替尼用于包括一线治疗在内的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者的治疗。2014 年 4 月 29 日, FDA 批准 ceritinib (ZYKADIA, LDK378) 用于治疗对克唑替尼耐药或者不能耐受的 ALK 阳性晚期 NSCLC 患者。ALK 抑制剂 ceritinib 的多中心 I 期临床研究结果显示, 130 例具有 ALK 基因重排的晚期 NSCLC 患者, 114 例患者每天至少服用 400mg ceritinib, 其有效率为 58%, PFS 为 7 个月; 68% (83/122) 的患者曾接受过克唑替尼治疗, ORR 为 56%, 未接受过克唑替尼治疗的患者 ORR 为 62%。另一种 ALK 抑制剂 alectinib, 是一种选择性二代 ALK 抑制剂, 治疗克唑替尼无效的 ALK 阳性 NSCLC 患者疗效显著 (ORR 为 93.5%)。

三、检测的标准化

目前, 用于 EGFR 基因突变检测的方法主要包括直接测序法和扩增阻遏突变系统, 用于检测 EML4-ALK 融合基因的方法主要有 FISH、IHC 和逆转录聚合酶链反应等。因 FISH 能特异、灵敏地检出 EML4-ALK 融合基因, 所以被公认为是目前检测 EML4-ALK 融合基因的标准方法。在克唑替尼上市时, FISH 被美国 FDA 批准为 EML4-ALK 融合基因的伴随诊断方法。有研究结果显示, IHC 特异性和灵敏性较高, 且与 FISH 阳性一致率达 96.9%, 提示 IHC 也是检测 EML4-ALK 融合基因的可靠方法。

四、针对肺腺癌发生频率低的驱动基因的治疗

ROSI 融合基因在 NSCLC 患者中阳性率较低, 为 1%~2%, 49% 的 ROSI 基因与 CD74 融合, 形成 CD74-ROSI。CD74-ROSI 融合基因患者与 EML4-ALK 融合基因患者具有相似的临床特征, 且都对克唑替尼治疗敏感, 但 CD74-ROSI 融合基因与 EML4-ALK 融合基因不同时存在。BRAFV600E 基因突变在肺癌的发生率仅为 2%。BRAFV600E 抑制剂 dabrafenib 具

有早期抗肿瘤活性，治疗复治 BRAFV600E 突变阳性 NSCLC 患者的 ORR 达 54%，且最长缓解持续时间达 49 周，耐受性良好。

五、肺鳞癌治疗靶点

2012 年 ASCO 年会上报道了肺鳞癌潜在的治疗靶点，目前已确定了 63% 的肺鳞癌中可能存在的治疗靶点，由高到低依次为 FGFR1 扩增（25%），PTEN 突变（17%），PTEN 缺失（8%），KRAS 突变（2%）等。针对 FGFR1 扩增（AZD4547、NVP-BGJ398）、DDR2 突变（达沙替尼）和 PIK3CA 突变（BKM120）的研究正在进行中，这些靶点的作用需要进一步临床研究验证。

（中华肿瘤杂志，2014 年第 36 卷第 7 期）

中国表皮生长因子受体基因敏感突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南（2014 版）

EGFR 是一种跨膜受体，与细胞增殖、转移和凋亡等多种信号传导通路有关。EGFR 突变主要包括 4 种类型：外显子 19 缺失突变、外显子 21 点突变、外显子 18 点突变和外显子 20 插入突变。最常见的 EGFR 突变为外显子 19LREA 缺失和外显子 21L858R 突变，二者均会导致酪氨酸激酶结构域活化，且均为 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂（TKI）的敏感性突变，外显子 20 的 T790M 突变与 EGFR-TKI 获得性耐药有关，还有许多类型的突变临床意义尚不明确。肺腺癌患者 EGFR 基因敏感突变阳性率在高加索人群约为 10%，在亚裔人群和我国均为 50% 左右。ALK 最早作为间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）的一个亚型被发现，并因此得名。继 2007 年 Soda 等首次报道了在 NSCLC 中发现染色体 2p 的倒位，造成棘皮动物微管相关类蛋白 4（EML4）的 N-端与 ALK 的激酶区融合产生一个融合基因之后，一系列研究显示，EML4-ALK 倒位有多种变异，且均可导致具有催化活性的激酶融合蛋白变异体的表达，而动物实验证实该激酶具有致癌性。EML4-ALK 融合基因阳性的 NSCLC 患者已经被定义为 NSCLC 的另一种特殊疾病亚型，独立于 EGFR 和 K-ras 等基因的突变而独立存在。国外研究显示，在 NSCLC 患者中，ALK 融合基因阳性的发生率约为 5%。中国 NSCLC 患者 ALK 的阳性率约为 3%~11%。

已有多项临床研究证明，EGFR-TKI 和 ALK 抑制剂能分别使 EGFR 基因敏感突变和 ALK 融合基因阳性的 NSCLC 患者显著获益。为了提高我国在该领域诊断和治疗的规范化水平，中国医师协会肿瘤医师分会和中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会自 2013 年起组织专家

们制订了中国 EGFR 基因突变和 ALK 融合基因阳性 NSCLC 诊断治疗指南，本指南为更新的 2014 年版。

一、EGFR 基因突变检测

1、EGFR 基因突变检测的目标人群：推荐所有病理诊断为肺腺癌、含有腺癌成分和具有腺癌分化的 NSCLC 患者进行 EGFR 基因突变检测，建议对于小活检标本诊断的或不吸烟的鳞癌患者也进行检测。

2、EGFR 基因突变检测方法：目前，检测 EGFR 基因突变最常用的方法是直接测序法和扩增阻遏突变系统。建议使用权威机构批准上市的 EGFR 基因突变检测试剂盒。

二、EGFR 基因敏感突变晚期 NSCLC 患者的治疗

1、一线治疗：推荐 EGFR 基因敏感突变患者一线进行 EGFR-TKI 类药物治疗。

2、二线治疗：推荐之前未使用 EGFR-TKI 类药物治疗的 EGFR 基因敏感突变患者二线进行 EGFR-TKI 类药物治疗。

3、维持治疗：EGFR 基因敏感突变一线化疗获益的患者可进行 EGFR-TKI 类药物维持治疗。EGFR 基因敏感突变包括：19del, 21 (L858R, L861), 18 (G719X, G719)。

三、ALK 融合基因检测

1、ALK 融合基因检测的目标人群：推荐所有病理诊断为肺腺癌、含有腺癌成分和具有腺癌分化的 NSCLC 患者进行 ALK 融合基因检测。

2、ALK 融合基因检测方法：目前用于 ALK 融合基因的检测方法主要有荧光原位杂交 (FISH)、免疫组织化学 (IHC) 和逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 等。

四、ALK 融合基因阳性 NSCLC 患者的治疗

推荐：ALK 融合基因阳性的晚期 NSCLC 患者可进行克唑替尼治疗。

(中华肿瘤杂志，2014 年 7 月第 36 卷第 7 期)

·抗菌药物·

中国产超广谱 β -内酰胺酶肠杆菌科细菌感染应对策略专家 共识

一、产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染的治疗

(一) 产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染的治疗药物

根据抗菌药物体外药敏情况、药物作用特点，可用于产 ESBLs 菌株感染治疗的主要抗菌药物包括以下。

1、碳青霉烯类抗生素：对产 ESBLs 菌株具有高度抗菌活性，是目前治疗产 ESBLs 肠杆菌科细菌所致各种感染的最为有效和可靠的抗菌药物。对产 ESBLs 菌株引起的重症脓毒症或脓毒性休克患者，可直接选用碳青霉烯类抗生素。

目前临床应用的品种有：厄他培南、亚胺培南、美罗培南、帕尼培南及比阿培南。我院现有品种包括：亚胺培南、美罗培南、比阿培南。亚胺培南、美罗培南的常用剂量为 0.5g，1 次/8h 或 0.5g 1 次/6h，静脉滴注。比阿培南的剂量为 0.3~0.6g，1 次/8h。中枢神经系统感染治疗时，美罗培南剂量可增至 1.0~2.0g 1 次/8h。

2、 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂：体外药物敏感试验显示，产 ESBLs 菌株对不同的复合制剂敏感性存在较大差异，对头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦敏感率达 80%以上，对阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦和替卡西林/克拉维酸的敏感率低。因此，目前对产 ESBLs 菌株感染治疗有较好临床疗效的 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂是头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦，但主要用于轻中度感染患者的治疗，且需适当增加给药剂量和次数。头孢哌酮/舒巴坦现有 2：1 和 1：1 规格，常用剂量为 3.0g 1 次/8h（2：1 规格）或 2.0g 1 次/6h（1：1 规格）；哌拉西林/他唑巴坦常用剂量 4.5g 1 次/6h。对于敏感菌株所致下尿路感染，部分患者可口服阿莫西林/克拉维酸。

3、头霉素类：头霉素类对 ESBLs 稳定，对产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌有良好的抗菌活性，但其耐药率明显高于碳青霉烯类抗生素、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦，可能与细菌合并存在其他耐药机制如外膜孔蛋白缺失等有关。因此，头霉素类可用于产 ESBLs 敏感菌株所致的轻中度感染患者的治疗，主要用于产 ESBLs 菌株感染的降阶梯治疗。临床应用的品种有：头孢美唑、头孢西丁和头孢米诺。常用剂量为 2.0g 1 次/12h。

4、氧头孢烯类：氧头孢烯类抗生素对 ESBLs 稳定，体外试验表明其对产 ESBLs 的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌高度敏感，但体内抗菌活性不如碳青霉烯类及 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂（头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦），临床用于治疗产 ESBLs 细菌所致感染的报道并不多。目前推荐用于产 ESBLs 菌株导致的轻度感染或降阶梯治疗。临床品种主要为拉氧头孢和氟氧头孢，常用剂量 1~2g 1 次/12h。

5、氟喹诺酮类：产 ESBLs 菌株通常对氟喹诺酮类耐药，CHINET 资料显示，产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌对环丙沙星的耐药率分别达 70%和 30%以上。因此氟喹诺酮类

抗菌药物不适用于产 ESBLs 菌株的经验治疗。如体外药物敏感试验显示敏感，可用于产 ESBLs 菌株尿路感染的治疗，亦可作为产 ESBLs 菌株重症感染的联合用药。

6、氨基糖苷类：尽管产 ESBLs 菌株通常携带氨基糖苷类耐药基因，但对该类药物的耐药率总体不高（约 10%），尤其是阿米卡星和异帕米星。但该类药物具有耳、肾毒性，而且体内分布并不理想。临床上氨基糖苷类药物仅作为产 ESBLs 重症感染患者治疗的联合用药。

7、黏菌素和多黏菌素 B：产 ESBLs 菌株通常对碳青霉烯类抗生素、头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦敏感，少数产 ESBLs 菌株同时存在外膜膜孔蛋白的丢失时，可表现为碳青霉烯类抗生素耐药，可使用该类药物进行治疗。由于该类药物具有肾毒性和神经毒性，同时存在明显的异质性耐药，一般用于碳青霉烯类抗生素耐药菌株所致感染的治疗。尽管对产 ESBLs 菌株有很高的敏感性，不常规使用于产 ESBLs 菌株感染的治疗。

8、甘氨酸环素类：本类药物上市品种目前仅有替加环素，产 ESBLs 菌株包括碳青霉烯类抗生素耐药菌株对其敏感性高，目前批准的临床适应证有腹腔感染、皮肤软组织感染和社区获得性肺炎（CAP）。有推荐该药用于产 ESBLs 菌株感染的治疗，但临床经验有限，有待更多的临床试验证实。本品在尿液中浓度较低，不用于治疗尿路感染；常规剂量给药时血药浓度低，不适合用于血流感染的治疗。

9、磷霉素：体外药敏显示其对产 ESBLs 大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌具有良好抗菌活性，磷霉素尿液浓度高，国际上主要推荐该药作为非复杂性尿路感染的治疗药物，二项开放研究结果显示治疗下尿路感染有效率达 90%以上，对于下尿路感染除使用静脉制剂外可使用口服制剂磷霉素氨丁三醇。磷霉素对于其他系统产 ESBLs 菌株引起的感染也有一定疗效，但不作为首选。

10、呋喃妥因：产 ESBLs 大肠埃希菌对其敏感性高，该药仅在尿液中可达有效浓度，故仅用于轻症尿路感染的治疗，或用于尿路感染的序贯治疗或维持治疗，也用于反复发作性尿路感染的预防用药，但耐受性并不理想。

11、头孢菌素类：第三代、第四代头孢菌素对产 ESBLs 菌株的抗菌活性存在明显的接种效应，因此 CLSI 曾规定凡产 ESBLs 菌株均视为对所有头孢菌素耐药，即使体外敏感也不推荐用于临床治疗。近年研究结果显示产 ESBLs 菌株应用头孢菌素类治疗的临床疗效与细菌 MIC 值的相关性更为密切，而非是否产 ESBLs。2010 年 CLSI 更改了肠杆菌科细菌对头孢菌素类药物敏感试验的判断标准，降低敏感折点的 MIC 值。对于是否可用头孢菌素治疗体外药敏试验显示为敏感的产 ESBLs 细菌感染，目前临床证据很少。为保证临床疗效，建

议获得确切的药敏资料，显示高度敏感（MIC≤2μg/ml）的情况下才使用相应头孢菌素。至少不应使用头孢菌素类治疗产 ESBLs 细菌引起的严重感染。

（二）肠杆菌科细菌产 ESBLs 危险因素评估

产 ESBLs 细菌感染的主要危险因素包括反复使用抗菌药物、留置导道（包括中心静脉或动脉置管、经皮胃或空肠造瘘管、导尿管等）、存在结石或梗阻（如胆道、泌尿道）、既往曾有产 ESBLs 细菌感染、反复住院（包括护理中心）、曾入住重症监护病房（ICU）、老年人、基础疾病（糖尿病、免疫功能低下等）、呼吸机辅助通气等。如果患者不存在上述危险因素，由肠杆菌科细菌引起的常见感染往往不需要覆盖 ESBLs。

（三）感染患者病情严重程度评估

感染患者的严重程度是选用抗菌药物的重要参考依据之一，因此，每位感染患者在决定抗菌治疗方案时，在评估病原体和耐药性的同时需评估患者感染的严重程度。重症感染是指由感染引起的重症脓毒症和脓毒性休克的患者。

目前感染病情严重程度的评估主要参照 2012 年国际脓毒症指南进行评估。2012 年国际脓毒症指南将感染按患者的病情轻重分为脓毒症（sepsis）、重症脓毒症（severeseptis）和脓毒性休克（sepsisshock）。

（四）产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染的抗菌治疗原则

应综合考虑感染的肠杆菌科细菌的耐药性、感染部位及严重程度、患者病理生理状况和抗菌药物的作用特点。主要原则有：（1）早期进行规范的细菌培养及药敏试验，确定患者是否存在产 ESBLs 细菌感染。（2）及时进行经验治疗：在细菌培养结果报告前，抗菌药物经验治疗需要综合考虑当地 ESBLs 发生率、感染来源（医院或社区获得）及 ESBLs 危险因素等，评估感染的肠杆菌科细菌 ESBLs 发生的可能性大小，结合感染严重程度决定选用抗菌药物。（3）根据感染的严重程度选用抗菌药物：对于重症感染如产 ESBLs 细菌所致血流感染或腹腔、泌尿道等感染继发重症脓毒症或脓毒性休克的患者宜选用碳青霉烯类抗生素；产 ESBLs 细菌所致轻中度感染（包括尿路感染、肝脓肿、胆道感染、腹膜炎、HAP 等局部感染）可结合当地药敏情况或药敏结果选用头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦、头霉素类等，疗效不佳时可改为碳青霉烯类抗生素。（4）根据患者的病理生理状况及抗菌药物药动学/药效学（PK/PD）特点，确定抗菌药物的最佳给药方案，包括给药剂量、间期和恰当的疗程，头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦需适当增加给药剂量和给药次数。（5）必要时进行联合用药：极大多数产 ESBLs 细菌感染的治疗仅需单药治疗，仅少数严重感染患者尤其是存在合并非发酵菌感染危险因素的患者可联合用药如碳青霉烯类抗生素、头孢哌酮

/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦联合喹诺酮类或氨基糖苷类。产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染临床决策流程图见图 1。

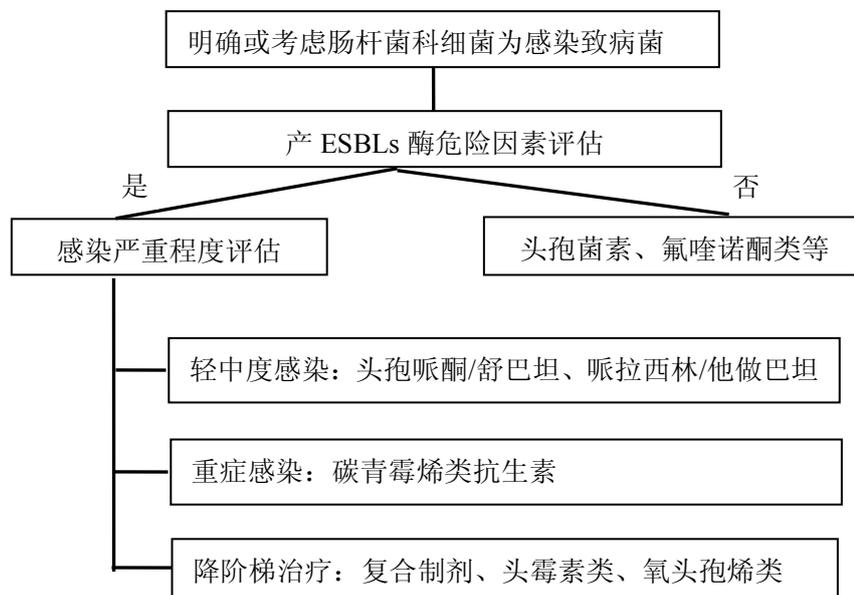


图 1 产超广谱 β -内酰胺酶 (ESBLs) 肠杆菌科细菌感染临床决策流程图

(五) 主要感染类型产 ESBLs 肠杆菌科细菌感染的治疗

1、血流感染：血流感染包括医院获得血流感染和社区获得的血流感染，若处置不及时，病死率将明显升高。治疗上应明确感染的来源。继发性血流感染要积极处理原发病灶。如血管内导管相关血流感染，应拔除导管，同时给予有效的抗菌药物治疗。若出现迁徙性感染，必要时进行外科手术干预。至于如何选择抗菌药物需结合当地流行病学资料、患者之前用药情况、细菌药敏结果以及患者病情严重程度等综合考虑。

近期发表的 Vardakas 关于碳青霉烯类抗生素和其他药物比较治疗产 ESBLs 菌血症的荟萃分析认为碳青霉烯类抗生素相对非 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂，不管目标性还是经验性治疗，病死率都明显降低。

碳青霉烯类抗生素相对 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂合剂，二者治疗结果上无明显差异，分析结果提示碳青霉烯类抗生素是经验性治疗的首选，在耐药率低的区域， β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂复合制剂也可作为选择。

2、颅内感染：当怀疑急性细菌性颅内感染时，应尽快采集血培养及进行脑脊液常规、生化及培养，有时需结合颅脑 CT 检查。此外，应及时应用经验性抗感染治疗。

针对产 ESBLs 大肠埃希菌等肠杆菌科细菌相关的颅内感染，应用三代头孢菌素将会造成治疗失败。文献报道，目前过半的病例采用易透过血脑屏障的碳青霉烯类抗生素治疗且疗

效较好。此外，针对难治性的产 ESBLs 细菌相关的颅内感染，也有应用替加环素成功的病例。

3、呼吸系统及胸腔纵隔感染：肠杆菌科细菌可引起呼吸道感染，包括肺实质感染和气道感染，以及发生在胸腔的感染包括脓胸和纵隔炎。肠杆菌科细菌是下呼吸道标本中分离的主要病原体，痰液标本易被口咽部细菌污染，须区分污染、定植和感染 3 种情况。无论是 CAP 还是 HAP，单就临床特征并不能判断肠杆菌科细菌的感染。

通常情况下需要住院但不需要住 ICU 的有基础心肺疾病的老年 CAP、需要住院但不需要住 ICU 的 COPD 急性加重、早发的 HAP，国内外指南推荐起始经验性治疗覆盖肠杆菌科细菌，但一般并不需要覆盖产 ESBLs 肠杆菌科细菌；在重症 CAP 和晚发 HAP 需要覆盖非发酵菌如铜绿假单胞菌时，由于推荐碳青霉烯类或选择β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂合剂如头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦，事实上同时覆盖了产 ESBLs 的肠杆菌科细菌。

目前国内外的下呼吸道感染指南，并没有单就覆盖产 ESBLs 肠杆菌科细菌作出分层，因此在考虑有肠杆菌科细菌感染可能时，需要评估产 ESBLs 的风险。肠杆菌科细菌很容易在下呼吸道分离到，持续培养阴性，肠杆菌科细菌作为病原的可能性很少，应调整治疗方案。

4、腹腔感染：腹腔感染按发病场所可分为社区获得性腹腔感染、医院获得性腹腔感染；按感染部位可分为腹膜炎、胆囊炎、胆管炎、阑尾炎、肝或（和）脾脓肿等。对于产 ESBLs 肠杆菌科细菌所致的轻至中度腹腔感染，可选用头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦或头霉素。

腹腔感染继发重症脓毒症或脓毒性休克的患者选用碳青霉烯类抗生素。感染病灶的清除和引流极为重要，需要对感染病灶进行外科干预的患者，应及时进行外科干预。

5、尿路感染：尿路感染又称泌尿系感染，包括单纯性尿路感染和复杂性尿路感染，其中复杂性尿路感染往往有泌尿系的潜在基础疾病（解剖结构异常或功能障碍）。产 ESBLs 肠杆菌科细菌引起的急性单纯性下尿路感染可选用呋喃妥因或磷霉素氨丁三醇口服治疗；存在产 ESBLs 细菌耐药危险因素的复杂性尿路感染，可选择β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂复合制剂、头霉素类、呋喃妥因或磷霉素，继发重症脓毒症或脓毒性休克的患者可直接选用碳青霉烯类抗生素。

6、中性粒细胞缺乏伴发热：中性粒细胞缺乏指绝对中性粒细胞计数 (ANC) $<0.5 \times 10^9/L$ ，或预期 48h 后 ANC 减少至 $<0.5 \times 10^9/L$ ；严重中性粒细胞缺乏指 $ANC <0.1 \times 10^9/L$ 。中性粒细胞缺乏伴发热是指中性粒细胞缺乏患者单次口温测定 $\geq 38.3^\circ C$ ，或 $\geq 38.0^\circ C$ 持续超过 1h。但是对于一般情况不佳的患者，尤其是老年患者应重视感染时可能无发热或者低体温的可能。

10%-50%的实体瘤患者和>80%的造血系统恶性肿瘤患者在≥1个疗程化疗后会与中性粒细胞缺乏有关的发热。在国内的医疗条件下，当出现中性粒细胞缺乏时，感染发生率可能达到95.3%-98.1%；而血液肿瘤患者出现中性粒细胞缺乏伴感染中，大肠埃希菌和克雷伯菌ESBLs阳性率分别达到50%-60%和40%-50%，病死率高达11.0%。

在抗菌药物选择时，应按照《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》将中性粒细胞缺乏伴发热患者进行危险度分层治疗。高危患者：符合以下任一项标准均被认为是高危患者，应首选住院经验性应用静脉抗菌治疗。（1）严重中性粒细胞缺乏（ANC<0.1×10⁹/L）或预期中性粒细胞缺乏持续>7d。（2）有下列任何一种医学合并症，包括但不限于：血液动力学不稳定；口腔或胃肠道黏膜炎，吞咽困难或引起严重的腹泻；胃肠道症状，包括腹痛、恶心和呕吐或腹泻；新发的神经系统改变或精神状态；血管内导管感染，尤其是导管隧道感染；新出现的肺部浸润或低氧血症，或有潜在的慢性肺部疾病。（3）肝功能不全（定义为转氨酶水平>5倍正常值）或肾功能不全（定义为肌酐清除率<30ml/min）。低危患者：是指中性粒细胞缺乏预期在7d内消失，无活动性合并症，同时肝肾功能稳定。不符合严格低危标准的任何患者均应按照高危患者指南进行治疗。

产ESBLs细菌感染的高危患者，推荐使用碳青霉烯类联合氨基糖苷类抗生素（包括阿米卡星、妥布霉素等）。对于危险度分层为低危的患者，可以选择β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂合剂（如头孢哌酮/舒巴坦和哌拉西林/他唑巴坦等），或者选择头霉素类抗菌药物（头孢美唑、头孢西丁或头孢米诺）联合氨基糖苷类抗生素进行治疗。根据上述治疗原则选择的抗感染治疗方案，应持续用于至少整个中性粒细胞减少期间（直至ANC≥0.5×10⁹/L），有下列情况的患者：如伴有重症肺部感染、导管相关血流感染或之前曾出现过血流动力学不稳定的患者等，用药时间可再延长（具体根据患者病情决定）。对于同时有临床或微生物学感染证据的患者，疗程取决于特定的微生物和感染部位。有持续性发热但无明确来源、血流动力学不稳定的中性粒细胞缺乏患者，如果针对产ESBLs肠杆菌科细菌抗感染治疗效果不佳，应将抗感染方案扩展至确保能足够覆盖可能产生其他耐药机制的革兰阴性菌和革兰阳性球菌以及厌氧菌和真菌等。

二、产ESBLs肠杆菌科细菌感染的管理

（一）抗生素临床管理和控制，减少产ESBLs肠杆菌科细菌的产生

抗生素临床管理是指医疗机构持续努力地优化抗生素的临床应用以改善疾病预后、确保疾病治疗符合成本效益原则的同时，减少其不良事件包括细菌耐药的发生。研究证明有效的

抗生素管理在控制细菌耐药中发挥重要作用。应对产 ESBLs 肠杆菌科细菌流行的主要抗生素管理策略如下。

- 1、加强抗菌药物合理应用的教育。
- 2、正确的诊断是正确治疗的前提。
- 3、努力实现经验性治疗和目标治疗的统一。
- 4、努力做到耐药背景下经验性抗感染治疗的个体化。

5、肠杆菌科细菌高 ESBLs 发生率的背景下引导头孢菌素、特别是三代头孢菌素临床合理应用。

- 6、针对 ESBLs 的暴发流行的治疗性替换。

(二) 严格遵守无菌操作和感染控制规范

(三) 阻断产 ESBLs 菌株的传播途径

(中华医学杂志, 2014 年, 第 94 卷第 24 期)

·治疗指南·

中国垂体催乳素腺瘤的药物治疗诊治共识（2014 版）

催乳素 (PRL) 腺瘤是最常见的功能性垂体腺瘤, 约占成人垂体功能性腺瘤的 40%-45%, 以 20-50 岁的女性患者多见, 成人患者男女比例约 1:10。规范化的诊断和治疗垂体催乳素腺瘤对恢复和维持正常腺垂体功能、预防肿瘤复发等具有重要的意义。

一、垂体催乳素腺瘤的药物治疗

1、药物治疗适应证: 对不同大小的垂体催乳素腺瘤, 其治疗的目的是不一样的。对催乳素微腺瘤患者, 治疗的目的是控制 PRL 水平, 保留性腺功能和性功能; 对催乳素大或者巨大腺瘤患者, 除了控制 PRL 水平、保留垂体功能之外, 还要控制和缩小肿瘤体积, 改善临床症状, 防止复发。垂体催乳素腺瘤首选多巴胺受体激动剂治疗。

药物治疗的适应证包括: 不孕不育, 肿瘤引起神经系统症状 (尤其是视力缺失), 烦人的泌乳, 长期的性腺功能低下, 青春期发育改变, 预防妇女由于性腺功能低下引起的骨质疏松。轻度的高催乳素血症、月经规则、想怀孕的妇女需要治疗。

2、药物选择: 多巴胺激动剂 (DA), 为 PRL 腺瘤患者的首选治疗, 目前主要有溴隐亭 (BRC) 和卡麦角林。药物能使绝大多数病人 PRL 水平正常和肿瘤体积显著缩小, 而且

药物治疗适用于各种大小的肿瘤。另外由于培高利特和喹高利特较少使用，因此本共识不作推荐。

(1) 溴隐亭：服用方法：溴隐亭（2.5mg/片）治疗的初始剂量为 0.625-1.25mg/d，建议晚上睡前跟点心口服。每周间隔增加 1.25mg 直至达到 2 片/d 或 3 片/d。通过缓慢加量计划和睡前跟点心同服的方法来减少上胃肠道不适和直立性低血压的不良反应。7.5mg/d 为有效治疗剂量，如果肿瘤体积和 PRL 控制不理想，则可以逐步加量至 15mg/d。继续加量并不能进一步改善治疗效果。因此，不建议 15mg 以上的大剂量，而是建议改为卡麦角林治疗。由于溴隐亭已经证实其安全有效，且价格相对便宜，在我国大部分医疗部门可以提供，因此溴隐亭为我国推荐治疗催乳素腺瘤的首选药物。

(2) 卡麦角林：服用方法：0.5mg/片的初始治疗剂量为，每周 0.25-0.5mg，剂量每月增加 0.25-0.5mg 直到 PRL 正常，很少需要剂量超过每周 3mg。对比溴隐亭，卡麦角林服用更方便，患者的耐受性更好，对溴隐亭耐药的患者可选用卡麦角林治疗。

(3) 药物不良反应：溴隐亭的不良反应包括：头痛、头晕、恶心、呕吐、消化性溃疡等消化道症状，鼻腔充血，便秘，体位性低血压，严重的患者甚至会出现休克表现；乏力、焦虑、抑郁、酒精不能耐受；药物诱发垂体瘤卒中。卡麦角林的不良反应同溴隐亭，消化道不良反应比溴隐亭轻，其他包括精神疾病、潜在的心脏瓣膜病。

3、催乳素微腺瘤治疗：临床上治疗 PRL 微腺瘤的首要目的是保留性腺功能和生育功能，而药物治疗能显著有效地达到这一目的，即药物能有效得控制 PRL 水平，而且经过长期有效的 DA 治疗，微腺瘤经常缩小，有时会消失。

由于只有 5%-10%的微腺瘤进展为大腺瘤，因此，控制肿瘤体积不是药物治疗的首要目的，对于不想生育的妇女可以不接受 DA 治疗。停经的妇女可以接收雌激素治疗，但应该对 PRL 水平进行定期评价，包括复查动态强化 MRI 以观察肿瘤大小变化。

4、催乳素大腺瘤和巨大腺瘤治疗：治疗催乳素大或者巨大腺瘤患者，除控制 PRL 水平、保留垂体功能之外，还要缩小肿瘤体积以改善临床症状。除了急性肿瘤卒中诱发视力急剧下降需要急诊手术减压之外，DA 仍然是绝大多数催乳素大或巨大腺瘤患者的首选治疗。

对于敏感病例，开始药物治疗后 1 或 2 周内即可以使 PRL 水平迅速下降，同时肿瘤明显缩小，视力改善。DA 治疗通常能有效恢复视觉功能，其效果与外科行视交叉减压手术相当。所以，视野缺失的大腺瘤患者不再被认为是神经外科急症。

但在一些耐药病例，药物治疗几个月肿瘤体积也不会明显缩小。肿瘤的持续缩小乃至消失需要几个月或甚至几年的时间。药物治疗后定期的 MRI 复查是需要的，开始治疗后的 3 个月 1 次，之后半年复查 1 次，以后可以间隔长一些。

治疗的目的是 PRL 水平尽量控制在正常水平，为了能最大程度地缩小肿瘤体积甚至于促使肿瘤消失，最好是降低 PRL 水平到可能的最低值。即便 PRL 水平下降到正常范围，仍需服用足量的 DA 用以进一步缩小肿瘤体积。

当 PRL 水平保持正常至少两年，肿瘤体积缩小超过 50%，才考虑 DA 逐步减量，因为在这一阶段，低剂量能维持稳定的 PRL 水平和肿瘤大小。然而，停止治疗可导致肿瘤的增大和高催乳素血症的复发，因此对大或巨大腺瘤患者药物减量或停用后必需进行严密随访。

二、垂体催乳素腺瘤患者的妊娠相关处理

基本的原则是将胎儿对药物的暴露限制在尽可能少的时间内。溴隐亭对胎儿安全性较高，垂体催乳素腺瘤妇女应用溴隐亭治疗，怀孕后自发流产、胎死宫内、胎儿畸形等发生率与正常妇女妊娠的产科异常相近；催乳素微腺瘤患者怀孕后瘤体较少增长，而大腺瘤患者怀孕后瘤体增长可能性达 25% 以上。

在妊娠前有微腺瘤的患者，催乳素水平降至正常，恢复规律月经后可以妊娠。但由于黄体功能维持的需要，应在孕 12 周后停药；对于有生育要求的大腺瘤妇女，需在溴隐亭治疗腺瘤缩小后方可允许妊娠，妊娠期间，推荐全程用药。

正常人怀孕后 PRL 水平逐渐升高，但最高不超过 300-400ug/L。对孕前垂体催乳素腺瘤的患者主要应注意临床表现，如出现视野缺损、头痛、视力下降，特别是视野缺损或海绵窦综合征，如出现肿瘤卒中应立即加用溴隐亭，若 1 周内不见好转，应考虑手术治疗并尽早终止妊娠（妊娠接近足月时）。

三、垂体催乳素腺瘤患者的哺乳期用药

没有证据支持哺乳会刺激肿瘤生长。对于有哺乳意愿的妇女，除非妊娠诱导的肿瘤生长需要治疗，一般要到患者想结束哺乳时再使用多巴胺受体激动剂。

四、垂体催乳素腺瘤患者的不孕不育相关治疗

1、女性催乳素腺瘤患者的不孕不育相关治疗：

(1) 药物治疗催乳素水平正常后仍无排卵者。可采用克罗米芬或来曲唑等口服促排卵药物促排卵，但应注意口服促排卵药只适用于下丘脑-垂体轴有一定功能的患者，即单用孕激素可以有撤退出血者、垂体大腺瘤或手术破坏垂体组织较严重者无效。

(2) 低促性腺激素者的促性激素促排卵：垂体腺瘤压迫或术后腺垂体组织遭破坏、功能受损而导致低促性腺激素性闭经的患者，可用外源性人促性腺激素（Gn）促排卵。Gn 分为人垂体促性腺激素和人绒毛膜促性腺激素（hCG）。人垂体促性腺激素又分为促卵泡刺激素（FSH）和黄体生成素（LH）。不育治疗时，可采用人绝经后尿促性腺激素（HMG）促进卵泡成熟后以 HCG 诱发排卵。

2、男性催乳素腺瘤患者不育的相关治疗：

垂体催乳素腺瘤经药物治疗，血 PRL 水平降到正常后，男性下丘脑-垂体-性腺轴的功能异常一般可以恢复正常，勃起功能障碍和性欲低下明显改善，生精能力也逐渐恢复。

部分患者因垂体瘤压迫或手术损伤导致促性腺激素细胞功能障碍，在血清 PRL 水平下降后睾酮水平仍不能恢复正常，应该同时进行雄激素补充治疗以恢复和保持男性第二性征或用促性腺激素治疗恢复生育功能。

（中华医学杂志 2014-08-31）

2014 年盆腔炎症性疾病诊治规范（修订版）

盆腔炎症性疾病（PID）是女性上生殖道感染引起的一组疾病，包括子宫内膜炎、输卵管炎、输卵管卵巢脓肿和盆腔腹膜炎。性传播感染的病原体如淋病奈瑟菌、沙眼衣原体是 PID 主要的致病微生物。一些需氧菌、厌氧菌、病毒和支原体等也参与 PID 的发生。

引起 PID 的致病微生物多数是由阴道上行而来的，且多为混合感染。延误对 PID 的诊断和有效治疗都可能导致 PID 后遗症如输卵管因素不孕和异位妊娠等。

一、PID 的诊断

PID 的临床表现各异，因此其诊断通常依据临床症状、体征和实验室检查综合决定。

（一）PID 诊断的最低标准

在性活跃女性及其他存在性传播疾病 STI 风险者，如排除其他病因且满足以下条件之一者，应诊断 PID 并给予 PID 经验性治疗：（1）子宫压痛；（2）附件压痛；（3）宫颈举痛。下腹疼痛同时伴有下生殖道感染征象时，诊断 PID 的可能性增加。

（二）PID 诊断的附加标准

（1）口腔温度 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ；（2）宫颈或阴道脓性分泌物；（3）阴道分泌物显微镜检查有白细胞增多；（4）红细胞沉降率升高；（5）C 反应蛋白水平升高；（6）实验室检查证实有宫颈淋病奈瑟菌或沙眼衣原体感染。大多数 PID 患者有宫颈脓性分泌物或阴道分

分泌物镜检有白细胞增多。如果子宫颈分泌物外观正常，并且阴道分泌物镜检无白细胞，则诊断PID的可能性不大，需要考虑其他可能引起下腹痛的病因。如果有条件，应积极寻找致病微生物，尤其是与STI相关的病原微生物。

（三）PID诊断的特异性标准

（1）子宫内膜活检显示有子宫内膜炎的组织病理学证据；（2）经阴道超声检查或MRI检查显示输卵管管壁增厚、管腔积液，可伴有盆腔游离液体或输卵管卵巢包块；（3）腹腔镜检查见输卵管表面明显充血、输卵管水肿、输卵管伞端或浆膜层有脓性渗出物等。

二、PID的治疗

（一）治疗原则

以抗菌药物治疗为主，必要时行手术治疗。根据经验选择广谱抗菌药物覆盖可能的病原体，包括淋病奈瑟菌、沙眼衣原体、支原体、厌氧菌和需氧菌等。（1）所有的治疗方案都必须对淋病奈瑟菌和沙眼衣原体有效，子宫内膜和子宫颈的微生物检查无阳性发现并不能除外淋病奈瑟菌和沙眼衣原体所致的上生殖道感染。（2）推荐的治疗方案抗菌谱应覆盖厌氧菌。（3）诊断后应立即开始治疗，及时合理地应用抗菌药物与远期预后直接相关。（4）选择治疗方案时，应综合考虑安全性、有效性、经济性以及患者依从性等因素。（5）给药方法：根据疾病的严重程度决定静脉给药或非静脉给药以及是否需要住院治疗。

（二）抗菌药物治疗

1、静脉药物治疗

静脉给药 A 方案：

单药治疗：二代头孢菌素或三代头孢菌素类抗菌药物静脉滴注，根据具体药物的半衰期决定给药间隔时间，如头孢替坦 2g/12h，静脉滴注；或头孢西丁 2g/6h，静脉滴注；或头孢曲松 1g/24h，静脉滴注。

联合用药：如所选药物不覆盖厌氧菌，需加用硝基咪唑类药物，如甲硝唑 0.5g/12h，静脉滴注。为覆盖非典型病原微生物，可加用多西环素 0.1g/12h，口服，×14d；或米诺环素 0.1g/12h，口服，×14d；或阿奇霉素 0.5g/d，静脉滴注或口服，1~2d 后改为口服 0.25g/d，5~7d。

静脉给药 B 方案：氧氟沙星 0.4g/12h，静脉滴注；或左氧氟沙星 0.5g/d，静脉滴注。为覆盖厌氧菌感染，可加用硝基咪唑类药物，如甲硝唑 0.5g/12h，静脉滴注。

静脉给药 C 方案：氨苄西林钠舒巴坦钠 3g/6h，静脉滴注；或阿莫西林克拉维酸钾 1.2g/（6~8）h，静脉滴注。为覆盖厌氧菌，可加用硝基咪唑类药物，如甲硝唑 0.5g/12h，静脉滴注。

注。为覆盖非典型病原微生物，可加用多西环素 0.1g/12h，口服，×14d；或米诺环素 0.1g/12h，口服，×14d；或阿奇霉素 0.5g/d，静脉滴注或口服，1~2d 后改为口服 0.25g/d，5~7d。

静脉给药 D 方案：林可霉素剂量 0.9g/8h，静脉滴注；加用硫酸庆大霉素，首次负荷剂量为 $2\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 8\text{h}^{-1}$ 静脉滴注或肌肉注射，维持剂量 $1.5\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot 8\text{h}^{-1}$ ；两种药物均可采用每日 1 次给药。

2、非静脉药物治疗

非静脉给药 A 方案：头孢曲松 250mg，肌肉注射，单次给药；或头孢西丁 2g，肌肉注射，单次给药。单次肌肉给药后改为其他二代或三代头孢菌素类药物，例如头孢唑肟、头孢噻肟等，口服给药，共 14d。如所选药物不覆盖厌氧菌，需加用硝基咪唑类药物，如甲硝唑 0.4g/12h，口服；为治疗非典型病原微生物，可加用多西环素 0.1g/12h，口服（或米诺环素 0.1g/12h，口服）；或阿奇霉素 0.5g/d，口服，1~2d 后改为 0.25g/d，5~7d。

非静脉给药 B 方案：氧氟沙星 0.4g/12h，口服；或左氧氟沙星 0.5g/d，口服；为覆盖厌氧菌可加用甲硝唑 0.4g/12h，口服，共 14d。

3、给药注意事项

静脉给药者应在临床症状改善后继续静脉治疗至少 24h，然后转为口服药物治疗，共持续 14d。如确诊为淋病奈瑟菌感染，首选静脉给药 A 方案或非静脉给药 A 方案，对于选择非三代头孢菌素类药物者应加用针对淋病奈瑟菌的药物。选择静脉给药 D 方案者应密切注意药物的耳、肾毒副作用，此外，有报道发现林可霉素和庆大霉素联合应用偶尔出现严重神经系统不良事件。药物治疗持续 72h 症状无明显改善者应重新确认诊断并调整治疗方案。

三、手术治疗

（一）手术指征

（1）药物治疗无效。输卵管、卵巢脓肿或盆腔脓肿经药物治疗 48~72h，体温持续不降、感染中毒症状未改善或包块增大者，应及时手术。（2）肿块持续存在。经药物治疗 2 周以上，肿块持续存在或增大，应手术治疗。（3）脓肿破裂。腹痛突然加剧，寒战、高热、恶心、呕吐、腹胀，检查腹部拒按或有感染中毒性休克表现，应疑诊脓肿破裂。若脓肿破裂未及时诊治，患者死亡率高。因此，一旦疑诊脓肿破裂，需立即在抗菌药物治疗的同时行手术探查。

（二）手术方式

手术可根据情况选择经腹手术或腹腔镜手术。手术范围应根据病变范围、患者年龄、一般状况等全面考虑。原则应以切除病灶为主。年轻妇女应尽量保留卵巢；对年龄较大、双侧

附件受累或附件脓肿屡次发作者，可行子宫全切除+双侧附件切除术；对极度衰弱或危重患者须按具体情况决定手术范围。若盆腔脓肿位置低、突向阴道后穹隆时，可经阴道切开引流。

四、中医、中药及物理治疗

中医、中药和物理治疗在PID的治疗中具有一定作用。在抗菌药物治疗的基础上，辅以康妇消炎栓、桂枝茯苓胶囊、红花如意丸等中药治疗，可以减少慢性盆腔痛后遗症的发生。

五、妊娠期PID的治疗

由于妊娠期PID会增加孕产妇死亡、死胎、早产的风险，可疑PID的妊娠妇女建议住院接受静脉抗菌药物治疗。妊娠期和哺乳期妇女禁用四环素类及喹诺酮类药物。

六、性伴侣的治疗

PID患者出现症状前60d内接触过的性伴侣很可能感染淋病奈瑟菌及沙眼衣原体，应进行检查及相应治疗。如PID患者检测出STI相关病原微生物，性伴侣需要同时接受治疗。

在女性PID患者治疗期间，必须避免无保护性交。

七、PID治疗后的随访

对于药物治疗的PID患者，应在72h内随诊，明确有无临床情况的改善，如退热、腹部压痛或反跳痛减轻、子宫及附件压痛减轻、子宫颈举痛减轻等。如果未见好转则建议进一步检查并调整治疗方案。

对于沙眼衣原体和淋病奈瑟菌感染的PID患者，还应在治疗结束后4~6周重新检查上述病原体。

八、PID的预防

对高危女性的子宫颈分泌物进行沙眼衣原体感染筛查和治疗能有效降低PID的发生率

(中华妇产科杂志，2014年6月第49卷第6期)

·药物警戒·

警惕阿德福韦酯的低磷血症及骨软化的风险

一、国家药品不良反应监测数据库情况

2004年1月1日至2014年6月30日，国家药品不良反应监测数据库中有关阿德福韦酯的病例报告共计1268份，不良反应/事件累及系统主要为胃肠系统损害、皮肤及其附件损害、神经系统损害、全身心损害等。其中严重报告91份。严重病例报告中主要不良反应表现为肌酸磷酸激酶升高、低磷血症、肾功能异常、范可尼综合征、骨软化等。

阿德福韦酯引起骨软化的不良反应报告 21 份。不良反应均在说明书推荐治疗剂量 10mg/d 时发生。不良反应除骨软化外还表现为肾小管酸中毒、肾小管病变、范可尼综合征、骨折等，并均伴有血磷降低。阿德福韦酯引起的骨软化多在用药 3 年后发生，用药 3-7 年期间发生的病例数占 80.95%，仅有 1 例发生在用药 2 年半后，也有患者在用药 9 年后发生。21 例患者中，有 12 例患者不良反应症状好转，6 例未好转，1 例有后遗症，2 例不详。

二、阿德福韦酯导致骨软化的作用机理

阿德福韦酯对近端肾小管有直接的毒性作用，严重时可导致肾小管上皮细胞凋亡，使其重吸收功能下降、尿磷排泄增加，导致低磷血症。磷对骨代谢有影响，磷酸盐的减少会导致骨细胞结构和功能的异常，从而导致骨质疏松症。肾小管酸中毒时肾小管不能正常交换氢离子，碳酸盐丧失，引起低钠、低钾性酸中毒并伴有尿液碱化，亦可导致骨质疏松症的发生。

三、建议

1、阿德福韦酯引起的骨软化发生周期长，病程进展缓慢，多为长期用药后发生，一般发生时间为 3-5 年，初期可能有血磷降低，如果不采取措施，可能会发展为骨质疏松症，主要表现为骨痛、行动困难、骨折等，临床医生应充分了解该药物不良反应并及时识别，采取停药或相关对症治疗等措施。患者使用阿德福韦酯时，应常规监测肾功能和血清磷。

2、相关生产企业应修改完善药品说明书相关内容，加强药品不良反应监测和临床用药安全的宣传，确保产品安全性信息及时传达给患者和医生，以减少和防止严重药品不良反应的发生。

(药品不良反应信息通报，第 64 期 2014 年 12 月 08 日)

欧盟限制溴隐亭在抑制产后泌乳中的应用

欧洲药品管理局 EMA 给医疗保健人员的建议：

在处方溴隐亭用于预防或抑制泌乳时，应当采取以下建议（其中一些已经包括在产品信息中）：

1、对于具备适应症的女性，如分娩中丧子、新生儿死亡或母亲 HIV 感染等情况下需要终止泌乳，溴隐亭应以最大剂量 2.5mg 给予。5 或 10mg 规格的产品不适用于这类用途。

2、溴隐亭不应常规用于抑制泌乳，也不应用于分娩后疼痛和肿胀的症状治疗，这些症状均可采用非药物干预或使用镇痛药治疗得到缓解。

3、对于存在难治性高血压、妊娠高血压病症（包括子痫、先兆子痫或妊娠高血压综合

征)、产后和产褥期高血压、冠状动脉疾病或其他严重的心血管疾病史,或严重精神疾病史的患者,禁止使用溴隐亭。

4、应当对血压进行密切监测,尤其是治疗的第一天。如果出现高血压、提示性胸痛、重度进行性或不间断的头痛(伴或不伴视觉障碍)或者中枢神经系统毒性的迹象,则应当终止治疗并立即对病人进行评价。

5、PRAC 的建议是根据对口服溴隐亭用于预防和抑制泌乳的安全性和有效性的证据审查而得出。

6、上市前临床试验和已发表的文献证据提示,溴隐亭在预防和抑制泌乳方面是有效的。然而现有的数据不能得出有关溴隐亭在乳腺炎、乳房肿胀和疼痛性乳房肿胀方面疗效的结论。

(药物警戒快讯,第9期2014年10月22日)

·合理用药·

疼痛治疗的常见误区

误区一、只有疼痛剧烈时才用镇痛药

事实上,对于疼痛患者,及时、按时用药才会更加安全、有效,而且所需要的镇痛药强度和剂量也最低。另外,长期疼痛还会引起一系列病生理变化,影响患者的情绪和心理健康,甚至出现因疼痛导致的与神经病理性疼痛相关的交感神经功能紊乱,表现为痛觉过敏和异常疼痛等难治性疼痛。因此,出现疼痛不应拖延,应及时治疗。

误区二、使用非阿片类药物更安全

事实上,对于需要长期接受镇痛药物治疗的患者,使用阿片类药物更加安全、有效。对于既往未接受过阿片类药物治疗的患者,大剂量阿片类药物可能出现呼吸抑制和中枢神经系统不良反应。但是如果正确滴定用药剂量,就可以避免药物的不良反应。长期用药对肝脏及肾脏等重要器官无毒性作用。

非甾体类抗炎镇痛药长期应用可引起胃肠道、心血管、肾脏毒性。大剂量对乙酰氨基酚可引起肝脏毒性因此,如果能正确使用,阿片类药物比非甾体类抗炎镇痛药更安全。

误区三、镇痛治疗能使疼痛部分缓解即可

事实上，疼痛治疗的目的是缓解疼痛、改善功能、提高生活质量。无痛睡眠是镇痛治疗的最低要求，理想的镇痛治疗除达到此目标外，还应争取让患者达到无痛休息和无痛活动的目标，以实现真正意义上提高患者生活质量的目的。

误区四、使用哌替啶是最安全有效的镇痛药

世界卫生组织（WHO）已经把杜冷丁列为癌症疼痛治疗不推荐使用的药物。杜冷丁的镇痛作用强度仅为吗啡的 1/10。其代谢产物去甲哌替啶的清除半衰期长，且具有潜在的神经毒性与肾毒性。此外，哌替啶口服吸收利用率差，多采用肌肉注射给药，不易用于慢性疼痛。

误区五、使用阿片类药物出现呕吐、镇静等不良反应，应立即停药

除便秘外，阿片类药物的不良反应大多都是暂时性或可耐受的。呕吐、镇静等不良反应一般仅出现在用药的最初几天，数日后症状多可自行消失。对于阿片类药物的不良反应进行积极的预防性治疗，可减轻或避免不良反应的发生。

误区六、只有晚期癌症患者才能用最大耐受剂量阿片类镇痛药

事实上，阿片类镇痛药物的用药剂量在不用患者之间存在着较大的个体差异，且阿片类药物无封顶效应，剂量的确定应根据患者情况制定个体化给药方案，所谓最佳剂量应该达到镇痛效果与不良反应耐受之间的平衡。对于任何严重疼痛的患者，无论肿瘤临床分期及预计生存时间长短，只要止痛治疗需要，都可以使用最大耐受剂量的阿片类药物，以达到理想缓解疼痛。

误区七、长期用阿片类药物不可避免会成瘾

长期用阿片类镇痛药治疗，尤其是口服按时给药，发生成瘾（精神依赖性）的可能性极微。对阿片类药物产生耐受性或生理依赖性并非意味已成瘾，也不影响继续安全使用阿片类药物镇痛。

阿片类药物成瘾的发生率与药物剂型、给药途径及给药方式有关。静脉直接注射使血药浓度突然增高，容易出现欣快感及毒性反应，从而易于导致成瘾。在慢性疼痛治疗中，采用阿片类药物控缓释制剂，口服或透皮给药，按时合理用药，可避免出现过高的峰值血药浓度，发生成瘾的风险非常小。

（作者：李亚）

万古霉素与哌拉西林他唑巴坦联用可增加急性肾损伤风险

《药物治疗学》近期发表的三篇研究结果显示，万古霉素和哌拉西林他唑巴坦联用可能增加急性肾损伤的发生率。

Diane M. Gomes 等通过回顾性配对队列研究比较了万古霉素联合哌拉西林他唑巴坦或头孢吡肟治疗过程中的急性肾损伤情况，评价在 8 个月期间经确认无既往肾功能不全的成年患者接受哌拉西林他唑巴坦与万古霉素或头孢吡肟与万古霉素治疗 48 小时以上的急性肾损伤（AKI）发生率。本研究的结果提示哌拉西林他唑巴坦联合万古霉素治疗与 AKI 发生率升高之间可能存在关联。

Lindsey D. Burgess 等通过单中心、回顾性队列研究比较了联合与不联合使用哌拉西林他唑巴坦的住院患者中万古霉素诱发的肾毒性发生率，考察在接受万古霉素治疗的患者中加入哌拉西林他唑巴坦是否导致肾毒性发生率升高，并探索可能使万古霉素诱发的肾毒性风险升高的潜在混杂因素。该研究结果显示接受哌拉西林他唑巴坦和万古霉素联合治疗患者中观察到了肾毒性发生率升高。万古霉素稳态谷浓度 $15 \mu\text{g/ml}$ 以上也与发生肾毒性的风险升高相关。

Calvin J. Meaney 等通过回顾性队列研究考察成人内科患者中与万古霉素相关的肾毒性、发生率、结局和危险因素。该研究表明万古霉素相关的肾毒性在内科患者中常见，如果合并给予哌拉西林他唑巴坦则发生率高出 5.36 倍。

综上所述，万古霉素和哌拉西林他唑巴坦联用可能增加急性肾损伤的发生风险。

（药物警戒快讯 第 9 期 2014 年 10 月 22 日）

·科研动态·

丙卡特罗联合布地奈德可有效治疗咳嗽变异性哮喘

我国进行的一项前瞻性、随机、双盲、安慰剂对照研究，提示丙卡特罗联合布地奈德可有效治疗咳嗽变异性哮喘。文章发表在 *Respirology* 杂志上。其研究对象为 159 例确诊为咳嗽变异性哮喘（CVA）的患者（基线特征均相似）。研究者将这些年龄介于 18-75 岁之间的患者随机分为两组，分别给予其为期 8 周的布地奈德（ $100\mu\text{g}$ ，每日两次吸入）/丙卡特罗（ $25\mu\text{g}$ ，每日两次口服）（79 例）；或布地奈德（ $100\mu\text{g}$ ，每日两次吸入）/安慰剂治（每日两次）（80 例）治疗。

该研究的主要结果为：两组受试者在治疗期间的日间咳嗽积分均有下降，但在治疗的第 8 周和第 10 周时，布地奈德 / 丙卡特罗治疗组患者的评分降低更为明显，其降幅分别为 0.44 vs 0.73 和 0.36 vs 0.69。

与布地奈德 / 安慰剂组患者相比较，布地奈德 / 丙卡特罗组患者评分减少 3 分或 3 分以上者的比例更多（66% vs 42%）；患者日间咳嗽评分得分为 0 分者的人数也更多（63% 比 51%）；而且，在治疗的第 8 周时，布地奈德 / 丙卡特罗组患者 莱塞斯特咳嗽生活质量问卷评分 LCQ 的改善也更为显著（38.94 比 32.71 分）。

该研究结果显示，丙卡特罗联合布地奈德治疗，具有良好的耐受性；并可有效改善 CVA 患者的咳嗽症状，及其生活质量。

（丁香园，2014 年 12 月 25 日）

利多卡因与罗哌卡因联合用于清醒开颅术安全有效

札幌医科大学的 Chaki 教授等进行了一项关于利多卡因与罗哌卡因在清醒开颅术中作用的研究，研究者对 2011 年 1 月-2013 年 6 月接受过清醒开颅术的 53 位病人做了详细研究，研究显示，所有病人都经历了全麻诱导期、术中唤醒期、全麻再诱导期三个阶段。

在全麻诱导期前，注射 4mg 的倍他米松和 20mg 的法莫替丁用来避免因阿片类引起的恶心和呕吐。之后首先注射 4.0ug/ml 的异丙酚来诱导麻醉。再注射 0.6mg/kg 的罗库溴铵用于气管插管的手术肌松。此后用 1.5-3.5ug/ml 的异丙酚维持全麻过程。

研究者用语言“唤醒”患者，当患者作出反应时，去除喉罩，并用等体积的 2%利多卡因和 0.75%的罗哌卡因外加 5ug/ml 的肾上腺素混合用于头部神经，包括眼眶神经、滑车神经、颧颞神经、耳颞部神经、枕大神经和枕小神经都得到了阻滞。这种混合麻醉药也用于手术过程中的皮肤切口和头部打钉。

研究发现，手术开始时，利多卡因的血药浓度为 1.9ug/ml，罗哌卡因为 1.1ug/ml。一段时间以后，各自的血药浓度开始下降，直至 240 分钟时，测得值均小于初始血药浓度的一半。能起到神经阻滞作用的最大允许剂量是利多卡因 7mg/kg，罗哌卡因 4mg/kg，外加 5ug/ml 的肾上腺素。而患者的血压与心率在头部打钉与皮肤切口前后无明显变化。

研究者认为，局麻药有神经阻滞和浸润麻醉的特点，所以能够防止在头部打钉与皮肤切口时心率和血压的升高。并且有大于 80%的患者称术中并没有感受到痛觉，另外有大于 90%的病人表示在局麻期间无任何恶心、呕吐等不适症。

如果单独使用利多卡因或者罗哌卡因时，它们各自的药剂量接近中毒剂量。而两者联合使用时，血中药物浓度分别占中毒剂量的 35%和 50%，构不成机体中毒的危险。因此，利多卡因和罗哌卡因对于清醒开颅术是安全有效的。

（丁香园 ， 2014 年 12 月 22 日）