



北京市海淀医院 (北京大学第三医院海淀院区)

Drug Information of Beijing Haidian Hospital
Haidian Section of Peking University Third Hospital

药讯



2021年 第5期

主办单位 北京市海淀医院药事管理与药物治疗学委员会
北京市海淀医院药剂科

目 录

药学文摘.....	- 1 -
欧洲应对抗生素耐药问题的治理框架及行动方案.....	- 1 -
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的菌株分布和耐药性.....	- 9 -
探讨呼吸道细菌对抗生素的耐药性以及合理用药问题.....	- 13 -
不良反应.....	- 17 -
2021 年第三季度不良反应总结.....	- 17 -
药物警戒.....	- 19 -
加拿大评估英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普、依那西普生物类似药致蕈样真菌病的潜在风险.....	- 19 -
EMA 发布阿替利珠单抗严重皮肤不良反应的.....	- 20 -
加拿大评估瑞德西韦的急性肾损伤和急性肾衰竭的潜在风险.....	- 22 -
药事管理.....	- 23 -
药物警戒质量管理规范.....	- 23 -
交流探索.....	- 39 -
近年根除 Hp 指南方案比较.....	- 39 -
学习园地.....	- 43 -
金黄色葡萄球菌抗生素耐药研究进展.....	- 43 -
休闲益智.....	- 54 -
药名填空.....	- 54 -
杂志征文.....	- 58 -

药 学 文 摘

欧洲对抗生素耐药问题的治理框架及行动方案

刘跃华，韩萌，冉素平，吴久鸿

——摘自《中国医院药学杂志》2019 年第 3 期

[摘要] 本文简述欧洲对抗生素耐药问题行动方案和政策措施，梳理欧洲典型国家对抗生素耐药问题的国家治理框架和行动方案、机构组织间的分工协作模式、具体应对策略措施等内容。欧洲各国在对抗生素耐药问题中的成功经验可供我国借鉴，推进我国《遏制细菌耐药国家行动计划（2016—2020 年）》的顺利实施。

1 背景

全球范围内抗生素耐药（antimicrobial resistance, AMR）形势日益严峻。2014 年 4 月世界卫生组织（WHO）发布的《抗生素耐药：全球监测报告》（A Antimicrobial Resistance Global Report on Surveillance）指出目前某些耐药菌已经出现“无药可医”的状况。碳青霉烯类抗生素是治疗肺炎克雷伯菌引起感染的最后手段，目前部分国家碳青霉烯类抗生素对半数以上肺炎克雷伯菌感染患者无效。作为淋病最后治疗手段的第三代头孢菌素，在奥地利、澳大利亚、加拿大、法国、日本、挪威、南非、斯洛文尼亚、瑞典和英国已确认治疗失败。世界银行预测到 2050 年全球每年为 AMR 增加的医疗投入将高达 1 万亿美元，欧洲疾病预防与控制中心（ECDC）估计 AMR 造成的医疗费用和生产损失每年约为 15 亿欧元。据统计，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）感染患者比非耐药患者死亡可能性高出 64%，欧盟每年约有 2.5 万名患者死于耐药菌引发的败血症，累计延长住院日达 250 万天。“一个世界性的问题需要一个世界性的解决方法”，应对 AMR 问题需要政府间、非政府的专业机构间、国际组织间开展持续合作，从全球治理角度进行规划和安排。2011 年 WHO 发表《WHO 遏制抗生素耐药全球策略》（WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance），为应对抗生素耐药提出了全球行动建议。2016 年第 71 届联合国大会召开了微生物耐药性问题高级别会议，号召全球领导人共同为打击抗微生物药物耐药性做出承诺。

2016 年中国作为 G20 主席国，将抗生素耐药性问题写入《二十国集团领导人杭州峰会

公报》，呼吁世界卫生组织、联合国粮农组织、世界动物卫生组织、经合组织就应对这一问题及其经济影响提出政策选项。我国于 2016 年发布《遏制细菌耐药国家行动计划（2016—2020 年）》，明确要求跨部门相互协调形成合力，妥善应对我国细菌耐药问题。搭建国家行动框架以及机构运行模式，是保障应对 AMR 中参与治理部门各司其职、有效分工协作的重要前提。

本文针对欧洲各典型国家在应对 AMR 问题的国家治理方案，对国家行动框架与具体落实措施等国际经验进行梳理，以期为中国积极参与全球卫生治理，推进《遏制细菌耐药国家行动计划（2016—2020 年）》的顺利实施提供决策参考依据。

2 欧盟应对抗生素耐药政策措施和行动方案

欧盟通过标准化的法律制度来约束各成员国，出台了有关抗生素处方监管、使用监测、畜牧业合理用药、宣传教育等一系列政策措施，制定了抗生素耐药性五年行动计划，敦促并指导各成员国应对日趋严峻的细菌耐药危机。在抗生素处方管理方面，欧盟颁布编写新抗菌药物说明书的指南，规范供医生和患者使用的说明书，建议对不同细菌感染细化用药剂量，规定患者须凭处方购买抗生素。在抗生素使用监测方面，1998 年欧盟建立细菌耐药性监测系统（European Antimicrobial Resistance surveillance system，EARSS），收集各参与国耐药性细菌发生与发展数据；2000 年立法要求各成员国密切监控病菌抗药性以及抗生素使用情况；2011 年成立欧盟抗菌药物使用量监测网（European surveillance of Antimicrobial Resistance Consumption, ESAC），形成抗菌药物使用量网络数据库，为有关机构的研究提供长期数据支持。

在促进畜牧业抗生素合理使用方面，为避免人类大量摄入含有抗生素的肉类造成细菌耐药，欧盟药品委员会在 2006 年规定严禁在饲料中增添各类抗生素促进动物生长，欧盟决定减少抗生素类药品的财政补贴，利用经济手段调节抗生素使用行为。在 AMR 宣传教育方面，欧盟为抗生素宣传教育活动提供资助，如资助适合学生的抗生素教学资源“e-Bug”，举办“欧洲抗生素宣传日”活动普及合理用药知识。2011 年欧盟宣布了一项包括 7 个优先行动方面的抗生素耐药性五年行动计划。该计划提出 AMR 治理目标规划和系统性的应对措施，为各成员国提供了治理思路和措施建议。这 7 个优先行动方面是：（1）确保人畜正确使用抗生素；（2）预防细菌感染和传播；（3）研发新抗生素或寻找替代治疗方法；（4）参与国际合作降低病菌抗药性传播风险；（5）完善对人用和兽用抗生素的监控；（6）研发新产品；（7）抗生素相关宣传、教育培训。

3 欧洲典型国家应对抗生素耐药国家治理框架

政府的治理行动框架完善与否以及政策导向将在很大程度上影响 AMR 治理效果。欧洲各国响应欧盟抗生素治理措施,一些国家从政府层面探索本国应对 AMR 问题的模式与策略,建立了应对细菌耐药国家行动方案,明确各参与治理部门的组织机构职能与分工协作方式,部分国家在 AMR 治理中成效显著。

3.1 瑞典抗生素耐药性应对战略

1995 年起瑞典实施抗生素耐药性应对战略 (The Swedish Strategic program against antibiotic resistance, Strama)。Strama 涉及公共卫生、动物保健、环境卫生等政府部门与团体,形成跨部门协作、多学科联合的 AMR 综合治理体系。Strama 主席由政府任命,向卫生和社会事务部 (Ministry of Health and Social affairs) 报告工作。Strama 在机构设置上分为国家层面 (National level) 和地方层面 (local level)。Strama 机构设置及各自主要职责如图 1 所示。

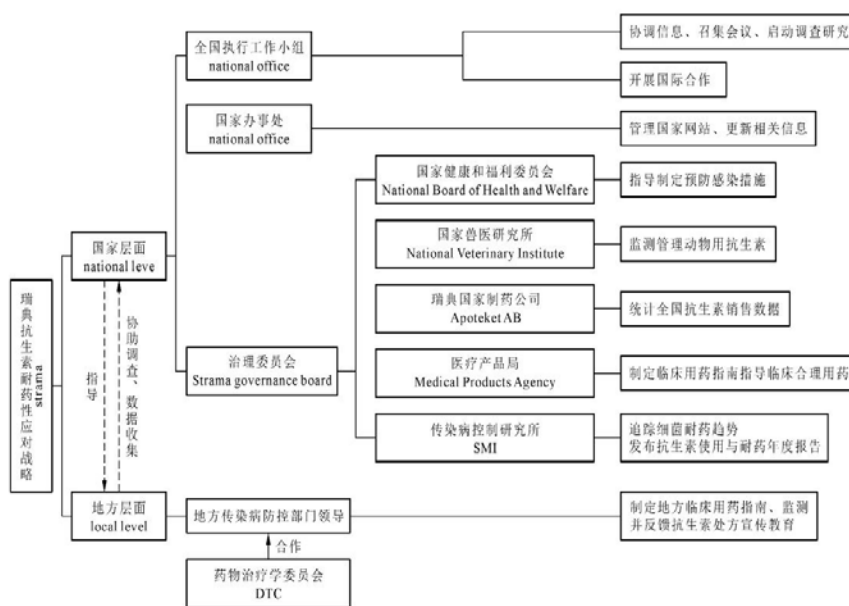


图 1 Strama 机构设置及各机构主要职责

国家层面的具体工作包括：(1) 收集并分析全国范围内有关抗生素使用和耐药性数据,对卫生保健相关感染进行全国流行病学调查,将调查分析信息及时传达给卫生保健相关人员、决策者、媒体和公众；(2) 制定并更新抗生素临床用药指南,支持细菌耐药性相关基础研究

工作；(3) 指导地方开展抗生素相关活动；(4) 协调公共卫生、动物卫生、食品和环境等抗生素治理相关部门间的信息交流工作，安排年度全国 AMR 论坛，建立专门网站 (<http://www.strama.se>) 为各地区和各部门交流应对 AMR 经验提供全国性网络平台；(5) 参与国际合作。

地方层面由地方传染病防控部门领导，医生、临床微生物学及传染病防控人员组成工作组，接受国家关于临床用药指南和开展宣传教育活动的具体指导。工作组与当地药物治疗学委员会 (Drug and Therapeutics Committee, DTC) 沟通合作，开展抗生素使用监测、处方点评及反馈、宣传教育等工作。地方具体职责包括：(1) 监测本地区抗生素处方情况，并向医生反馈处方质量，参与国家抗生素使用相关内容的流行病学调查；(2) 根据本地区实际情况，细化国家抗生素临床用药指南；(3) 通过举办会议等形式，加强各初级卫生保健中心间的信息交流；(4) 宣传抗生素合理使用相关知识，提供合理用药培训。

3.2 英国应对抗生素耐药性五年国家战略

21 世纪初，英国政府把减少医院护理相关感染 (Healthcare Associated Infections, HCAs) 作为控制 AMR 问题的重点工作，建立了针对梭状芽孢杆菌感染 (CDI) 和耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 菌血症感染的监测体系。2003 年卫生部 (Department of Health, DH) 开展医院药房计划，该计划投入资金增加药师数量用于加强对抗生素的管理，修订抗生素临床用药指南，为医护人员提供抗生素使用相关教育培训。2007 年成立了抗生素耐药性和卫生保健相关感染专家咨询委员会 (Advisory Committee on Antimicrobial Resistance and Healthcare Associated Infection, ARHAI)，该委员会为解决 AMR 相关问题提供专业咨询。2008 年修订《卫生和社会保障法案》，增加了有关预防感染的章节。2011 年欧盟宣布实施应对抗生素耐药性五年行动计划，为响应欧盟行动号召，推进国家抗生素合理使用进程，英国于 2013 年公布了应对抗生素耐药性五年国家战略 (UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018)。该战略旨在增加公众及专业人员对 AMR 问题的认识，维护现有抗生素的有效性，推进新抗生素和快速诊断方法的发展，从而控制耐药菌的出现和传播、减少由 AMR 带来的健康后果和疾病经济负担。英国政府组建了跨部门高级督导小组 (HLSG) 来推进战略的实施。HLSG 主持各参与部门间的信息交流和组织协调工作，发布 AMR 研究进展报告以及制定年度的工作计划。HLSG 主要包括卫生部，环境、食品和农村事务部 (Defra)，英国国家医疗服务体系 (NHS)，国家卫生和临床优化研究所 (NICE)，英国健康教育 (HEE)，药物及保健产品监管局 (MHRA) 等部门，负责 AMR 相关的协调、动物管理、监测、指南制

定、教育培训、新药研发工作。HLSG 主要组成部门及其职责分工详见表 1。

表 1 英国 AMR 高级督导小组(HLSG)组成部门及其职责

Tab 1 Composition of the British AMR senior steering group (HLSG) and its responsibilities

部门	主要职责
英国 卫生部(DH)	(1)代表英国政府全面负责 AMR 治理工作,确保 AMR 方案承诺兑现 (2)负责跨部门协调工作
环境、食品 和农村事务部 (Defra)	(1)负责 AMR 治理中有关动物健康方面工作 (2)与英国公共卫生组织(PHE)、DH 及其他相关组织就人类与动物交叉领域展开合作
英国国家 医疗服务 体系(NHS)	(1)与地方政府配合实施 AMR 相关监测和感染防控工作 (2)加强对医生及药师的合理用药教育 (3)监管医疗机构抗生素处方质量
国家卫生 和临床优化 研究所(NICE)	(1)基于循证证据制定抗生素临床用药指南,指导初级卫生保健和医院合理使用抗生素 (2)增加医生和药师抗生素使用相关专业知识和抗生素管理方面的临床实践
英国健康教育 (HEE)	(1)负责卫生保健相关人员的教育和培训工作, (2)组织和资助 AMR 相关的课程,开发 AMR 在线学习工具,宣传感染预防和控制知识
药物及保健 产品监管局 (MHRA)	(1)监管并推进抗生素临床试验 (2)支持发展药物开发新业务模式

3.3 其他国家出台抗生素耐药治理相关政策

捷克政府出台抗菌药物分类管理政策,依据药物分类进行医生处方权限制,成立抗菌药物委员会为抗菌药物使用提供咨询与监督工作,卫生部对抗菌药物的公费医疗做出了相应的规定。

丹麦通过畜牧业、卫生保健相关人员与政府之间的合作促进抗生素合理使用,以立法和政府禁令等形式加强对畜牧业中抗生素使用的管控,建立监测体系追踪抗生素的销售和使用数据,监测病原体耐药性发展趋势。荷兰政府限定家庭医生的处方总量,尤其是抗生素用量,要求每个家庭医生一年只能开出一定数量的药品。德国建立了标准化的抗生素监测调查方法与指标体系,卫生部负责对监测数据进行统计分析,并根据分析结果指导下一年度工作。法国国家食品、环境及劳动卫生署监控各种动物生产部门,以及所有形式的抗生素使用,起草相关规则以促进畜牧业中抗生素合理使用。

4 欧洲各国遏制抗生素耐药具体措施

4.1 制定抗生素临床用药指南

瑞典抗菌药物指导小组根据细菌感染风险和耐药性发展趋势制定临床用药指南。地方依据国家指南制定符合本地区特点的抗生素临床用药指南，同时制定了门诊抗生素定量目标，要求每千居民每年不超过 250 个处方量。英国制定了多层次的抗生素用药指南。在初级卫生保健中使用 TARGET 工具包，包含抗生素临床使用指南、ARM 相关培训资料和自我护理、自我评估工具。在医院中使用“Start Smart-then Focus”指南，指南要求在有细菌感染指征的前提下使用单剂量抗生素，根据治疗 48 小时内患者的反应和实验室抗生素敏感性检测结果，调整抗生素治疗方案。意大利建议更新形成权威合理的处方集或使用指南，促进合理使用抗生素。

4.2 预防医院感染减少耐药菌传播

瑞典国家卫生和福利管理局制定基本卫生条例，地方传染病预防控制部门负责本区域内卫生保健相关人员的教育培训、医院感染评估工作。医疗机构确定了预防感染的关键因素指导医院感染防控工作。英国政府规定必须将预防和控制感染纳入卫生保健人员的教育中。卫生部制定了医院感染循证指南，对手清洁、医护人员着装、入院前传染病筛查及隔离护理流程、医院感染报告等内容进行标准化规范。德国建立了医院感染监测系统 KISS (Krankenhaus in fektions surveillance system)，利用标准化的调查方法和指标，对手卫生、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 和术后伤口感染等项目进行监测和分析。

4.3 开发新药及诊断方法

针对近年来新抗生素的研发进展缓慢的现状，英国鼓励创新与合作，促进新抗生素、临床病原体快速诊断方法的研究工作，具体包括：(1) 支持基础科学的发展；(2) 激励企业开发新的抗生素产品，优先安排新抗生素的上市审查工作；(3) 开放抗生素研究议题，为科研成果转化与合作搭建平台；(4) 支持开展新的病原体快速诊断方法研究。

4.4 建立抗生素使用监测体系

建立抗生素使用国家监测体系为 A M R 治理提供了基本的信息支持。瑞典监测全国药房抗生素销售和医疗机构抗生素处方情况，并对医生抗生素使用合理性进行评价和反馈。建立

国家登记注册制度，记录抗生素用药不足的案例。英国抗生素使用和耐药性监测方案(English Surveillance Programme for Antimicrobial Utilization and Resistance, ESPAUR) 要求收集全国医疗机构抗生素使用数据，评估医疗机构抗生素管理效果。建立国家级实验室负责分析细菌耐药监测数据，对关键耐药菌种进行重点监测和控制。

4.5 减少动物用抗生素

瑞典制定了兽用抗生素指南，在 1986 年规定禁止向饲料中添加抗生素促进动物生长，对食用类动物中细菌耐药及抗生素残留情况进行持续监测。英国动物卫生部门制定了抗生素应用指南，将动物预防用抗生素剂量降到最低。要求农场建立良好的消毒程序，注意通风设置，对牲畜进行必要疫苗注射。丹麦立法规定动物用抗生素均需凭处方使用，禁止抗生素用于预防动物疾病。自 1995 年起丹麦逐步禁止抗生素作为饲料添加剂使用，规定畜禽饲养使用抗生素必须缴税。法国国家食品、环境及劳动卫生署监控动物抗生素使用，评估畜牧业和家庭宠物保健中抗生素耐药风险，起草相关规章阻止或消除兽药风险的发生。

4.6 增加公众和专业人员对 AMR 的认识

瑞典每年会举行新闻发布会，公布抗生素销售量和细菌耐药性趋势，政府建立专门网站 (<http://www.folkhalsomyndigheten.se/skyddaantibiotikan>) 进行抗生素宣传教育活动，并为新生儿家长、疗养院等机构人员提供抗生素使用相关教育培训。在每年的“欧洲抗生素日”(EAAD)，英国举办各种形式活动宣传 AMR 危害等知识，开展抗生素卫士运动，告诫公众遵从医生、药师医嘱服用抗生素，同时资助感染控制课程，保障医务人员了解有关抗生素规范使用和最新信息。法国从 2002 年开始每年举行一次抗生素知识公共宣传。在一些北欧国家如荷兰，医学院校教育医疗专业学生在定向治疗中着重开具窄谱抗生素。

4.7 加强国际合作与数据共享

瑞典对涉及公共卫生的关键菌种及其抗生素敏感性进行国家监测，并将相关数据发送到欧洲抗生素耐药性监测网络、欧洲疾病预防控制中心和世界卫生组织的全球抗菌监测系统。

英国在开发新抗生素和新的诊断治疗方法方面积极寻求国际合作，加入“跨大西洋抗生素耐药性专题小组”(TATFAR) 等国际抗生素使用和监测数据系统，与国际组织共享监测数据，及时获取更广泛的 AMR 发展趋势信息。

5 建议

中国《遏制细菌耐药国家行动计划（2016—2020 年）》涉及新药研发、凭处方售药、监测评价、临床应用、兽药使用和培训教育几方面的内容，明确提出要跨部门协调形成合力应对 AMR 问题。欧盟及欧洲各国应对 AMR 问题的国家治理模式与策略措施中，以下几个突出点值得我国借鉴：

完善抗生素管理体系，设立专门机构对 AMR 国家治理进行统一协调。抗生素监管涉及卫生、食药、环保、农业等多个部门与领域，从瑞典等国家治理经验来看，以共同目标即 AMR 治理为导向，设立专门机构统筹协调相关部门间的职责分工与政策措施制定，各部门间关系突破“碎片化”实现“跨部门协作”，才能有效推动国家行动计划的落实。目前我国缺少专门机构管理 AMR 治理工作，在治理过程中存在政出多门、职能交叉、责任缺位衔接不畅的问题。搭建国家层面应对 AMR 问题治理框架，创建协调统一的专门机构对抗生素的研发、使用等过程进行全方位管理，理清抗生素管理体系中各部门权责分工，将分散在各机构间的职能进行必要整合与强化，成为加快推进我国 AMR 治理工作中亟待解决的关键问题。

落实临床用药指南，规范专业人员及公众用药行为。我国人均抗生素使用量 138g，是欧美国家的 10 倍，抗生素在医院药品销售中排名第一。我国出台了《抗菌药物临床应用管理办法》等规章和规范性文件指导抗菌药物使用，由于缺乏有效的监管和违规处罚作为保障，指南落实情况不尽如人意。未来需要明确相关监督主体，探索建立抗菌药物临床使用监管的长效工作机制，以保障指南切实发挥规范指导作用。同时可以积极发挥基层医疗机构的宣传教育作用，向公众传播合理用药知识，减少医患双方在抗生素使用中的信息不对称问题。

建立全方位、高响应度的抗生素使用和耐药菌感染监测体系。持续监测流行菌株和其耐药方式，是判断细菌耐药性程度和制定抗菌药临床使用策略的基本手段。2005 年原卫生部、国家中医药管理局和总后卫生部联合建立全国“抗菌药物临床应用监测网”和“细菌耐药监测网”。我国现有细菌耐药性监测网络尚存在覆盖范围不全、检测方法标准不统一等问题，监测数据的全面性与可靠性有待加强。

指导畜牧业合理使用抗生素。许多属于人类最后防线的抗生素已在农牧业中使用，应采取行动限制此类关键抗生素的使用。考虑到我国当前经济发展水平等现实条件，解决畜牧业抗生素滥用问题需要经历长期渐进式的过程，不期能一蹴而就。目前急需提高养殖中抗生素使用透明度，增加养殖人员合理用药知识，减少动物误用抗生素现象。做好动物检验检疫工作，控制食用类动物抗生素残留情况。

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的菌株分布和耐药性

廖蕴惠, 谢印容

——摘自《中外医疗》2020 年第 35 期

[摘要] 目的针对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的菌株分布和耐药性进行分析研究。方法方便选取该院 2018 年 8 月—2019 年 7 月分离得到的 MRSA 菌株样本 79 例作为研究对象,统计其分布情况,对菌株样本进行药敏试验,分析菌株的耐药性。结果痰液中检出的 MRSA 所占比例最高(56.96%),其次是分泌物(20.25%),再次是脓液(10.13%);MRSA 科室分布为重症医学科和儿科最多(18.99%),其次是针灸康复科(11.39%)、骨科和呼吸内科(10.13%);药敏试验结果显示,MRSA 耐药性从高到低的药物顺序是青霉素(100.00%)、利奈唑烷(56.96%)、红霉素(43.04%)、左氧氟沙星(36.71%)等。结论 MRSA 菌株于医院中多个科室均有分布,而且对多类抗生素耐药性较强,临床中需要对其加强关注,尽量避免感染。

金黄色葡萄球菌是临床最常见的菌种之一,广泛分布于不同科室和患者的不同部位,临床标本中分离到金黄色葡萄球菌,应高度考虑是致病菌。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是金黄色葡萄球菌(SA)中的一类耐药菌,因为近年来各种细菌耐药性的不断提升,该菌的外界适应力正在不断增强,由于抗生素的不断筛选和院内感染的传播,甚至拥有了多重耐药性。我国 MRSA 流行度较高,不同地区的流行和耐药情况存在差别,想要有效预防 MRSA 造成的感染问题,保证临床合理用药,就应该针对性分析菌株的分布情况和耐药性,以了解该地区或该院菌株的情况。该次研究方便选取该院 2018 年 8 月—2019 年 7 月临床送检样本分离得到的 MRSA 菌株样本 79 例作为研究对象,分析菌株分布和耐药性,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

方便选取该院临床送检样本中分离得到的 MRSA 菌株样本 79 例作为研究对象。其中包括门诊 6 株,住院 73 株。排除重复菌株。

1.2 方法

将临床采集送检的样本接种于平板上，平板类型根据样本种类进行选择，接种后放置于普通培养箱或二氧化碳培养箱中，培养箱温度保持 37℃，培养 18~24 h 后，观察平板上菌落形态，选择产金黄色色素、周围有透明 β 溶血环存在的菌落进行涂片，革兰氏染色，显微镜下观察。平板菌落形态和镜下细菌形态符合金黄色葡萄球菌的特征时，选取单个菌落，通过鉴定仪或质谱仪对细菌进行细菌鉴定，制备标准浓度细菌悬液，稀释成药敏检测标准悬液，通过全自动微生物分析仪器进行药敏分析，记录结果。

1.3 仪器和设备

VITEK-2 全自动细菌鉴定仪及配套鉴定药敏卡、VITEK MS IVD 质谱鉴定仪。

1.4 质控菌株

金黄色葡萄球菌 ATCC25923、大肠埃希菌 ATCC25922、铜绿假单胞菌 ATCC2785、肠球菌 ATCC29212 由卫生部临床检验中心提供。

1.5 统计方法

该次研究采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析，计数资料以频数和百分比(%)表示，行 × 2 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.6 观察指标

统计分析 MRSA 菌株样本来源、科室分布以及对其它抗菌药物的耐药性。

2 结果

2.1 MRSA 菌株来源（样本类型）结果统计

从菌株来源看，MRSA 菌株在该院临床送检的多种样本均有检出，其中，痰液样本分离的菌株数居首位，占到了 56.96%，其次是分泌物，再次为脓液，见表 1。

表 1 MRSA 菌株样本类型结果统计

样本类型	例数	比例(%)
痰液	45	56.96
分泌物	16	20.25
脓液	8	10.13
其他	10	12.66

2.2 MRSA 菌株的科室分布结果统计

从科室分布看，MRSA 菌株在该院大部分科室和病区中均有检出，其中，重症医学科和儿科分离出的菌株数居前，见表 2。

表 2 MRSA 菌株科室分布结果统计

科室	例数	比例(%)
重症科	15	18.99
儿科	15	18.99
针灸康复科	9	11.39
骨科	8	10.13
呼吸内科	8	10.13
内分泌科	6	7.59
耳鼻喉科	4	5.06
其他	14	17.72

2.3 MRSA 菌株耐药性结果统计

在该科葡萄球菌常规检测的抗生素中，万古霉素的敏感性最佳，79 例菌株均敏感，青霉素的耐药性最强，79 株均耐药，见表 3。

表 3 MRSA 菌株耐药性结果统计

药物	例数	耐药率(%)
青霉素	79	100.00
利奈唑烷	45	56.96
红霉素	34	43.04
左氧氟沙星	29	36.71
环丙沙星	20	25.32
克林霉素	19	24.05
庆大霉素	16	20.25
莫西沙星	15	18.99
利福平	13	16.46
复方新诺明	8	10.13
万古霉素	0	0.00

3 讨论

金黄色葡萄球菌是葡萄球菌属中产毒素和毒性酶最多，毒力最强的种，引起人类机会性和医院内感染，是引发疾病和死亡的主要致病菌之一，一旦发生感染，将会严重威胁患者的

生命安全。该菌对人类致病机理主要为侵袭性疾病，通过皮肤局部感染，造成毛囊炎、蜂窝织炎、术后创口化脓性感染及脓肿等；也可致食物中毒、烫伤样皮肤综合征和毒性休克综合征等毒素性疾病。MRSA 即耐甲氧西林金黄色葡萄球菌是金黄色葡萄球菌中最重要的一种耐药类型，通常会呈现出对多种类抗生素的耐药，且传播广泛。MRSA 最早出现在 19 世纪的 60 年代初，发展至今该细菌在各地区的检出率正在不断提升，而且随着抗菌药物使用的愈加广泛，MRSA 的耐药性也在逐渐增强。

该次研究结果显示，该科检出的菌株中，痰液的检出率（56.96%）相对较高，其次是分泌物（20.25%）和脓液（10.13%），与李桂梅等在《医院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的临床分布特征及耐药性分析》一文中的研究结果一致，痰液检出率 39.47%，分泌物 25.00%，脓液 18.42%，符合该菌的传播和致病特征：痰液检出株数多提示该菌易于造成呼吸道感染和传播；分泌物和脓液检出提示该菌可能通过皮肤或有创操作感染和传播。

统计菌株分布科室和病区，MRSA 科室分布为重症医学科（18.99%）和儿科最多（18.99%），其次是针灸康复科（11.39%）、骨科和呼吸内科（10.13%）、内分泌科（7.59%）、耳鼻喉科（5.06%）、其他（17.72%）；在王敏等研究中发现，MRSA 病区分布以重症监护室（21.47%）为最多，其次排位靠前的分别是神经外科（17.63%）、呼吸内科（13.46%）、骨科（7.05%）等，与该次研究结果基本一致。具体分析出现 MRSA 菌株的科室及患者年龄分布，发现患者主要以儿童、老年人及免疫力低下的人群为主，因为此类患者普遍抵抗力较差，所以容易出现感染的症状，而且此类患者多数使用过抗生素，可能和术后感染及抗生素对细菌的筛选有关。另外，重症病房和康复科病区因为患者需要长时间卧床，并且使用广谱抗菌药物频繁，侵入性操作过多，也可能导致患者身体中的细菌菌群失调，诱发耐药细菌感染；骨科患者考虑多数为术后伤口感染；呼吸内科患者因常有通气障碍或排痰困难，容易引起细菌在呼吸道的停留时间长而引起感染；内分泌科分离出该菌的多数为糖尿病患者，该病的并发症之一糖尿病足通常就是由于感染引起。

分析该病菌的耐药性，发现 MRSA 对于万古霉素的耐药性最弱，该院检出样本未出现耐药株，其次是复方新诺明 10.13%、利福平 16.46%，而耐药率最高的是青霉素（100.00%），其次还有利奈唑烷（56.96%）、红霉素（43.04%）、左氧氟沙星（36.71%）等耐药率都较高。在李旭梅等人的研究中，MRSA 耐药率最高的是青霉素 G（100%），其次是红霉素（81.30%）、环丙沙星（72.60%）和左氧氟沙星（69.60%），与该次研究结果高度相似。苯唑西林敏感，提示所有对青霉素酶稳定的青霉素类以及含 β -内酰胺酶抑制剂的复合抗生素敏感，临床可考虑选用该类抗生素；反之提示所有 β -内酰胺类抗生素耐药，即使体外检测有活性，也不适

用于临床患者。所以，针对临床中 MRSA 感染的患者，应当避免使用青霉素类的药物。由于金黄色葡萄球菌对大部分类型的抗生素都出现了耐药株，因此，万古霉素被成为应对该菌的最后一道防线，但是，在 2002 年，美国出现了首例耐万古霉素的金黄色葡萄球菌，虽然我国没有发现，但是这种细菌已经存在，说明该菌的治疗形势越来越严峻。

此外，随着对金黄色葡萄球菌感染治疗的延长，万古霉素敏感株可能转变为万古霉素中介。而且考虑到万古霉素的价格偏高，实际应用可能会导致患者的听神经受到不良影响，而且会刺激血管，损害肝肾功能，若是静脉给药浓度偏高，甚至会引发血栓性静脉炎。所以，虽然万古霉素应用效果显著，但是临床中不能随意使用。用喹诺酮类药物治疗葡萄球菌感染时，常发生起初敏感的菌株在接受治疗后转为中介或耐药，故治疗后若从患者体内分离出相同菌株，应做药敏试验以确定是否耐药。因此，在 MRSA 感染的治疗中，抗生素的选择应充分考虑药敏结果和患者的耐受程度。

综上所述，MRSA 菌株分布较多科室包括重症医学科、儿科、康复科、骨科等，对于青霉素类、大环内酯类、喹诺酮类药物具有较强的耐药性，临床中需要采取针对性预防和治疗手段，避免 MRSA 大范围感染，提升患者的治疗的安全性和有效性。

探讨呼吸道细菌对抗生素的耐药性以及合理用药问题

帕提古丽·玉苏普

——摘自《世界最新医学信息》

摘要：目的探讨呼吸道细菌对于抗生素的耐药性问题，并提出合理使用抗生素的策略。方法选取本院收治的 120 例呼吸道感染患者，均进行细菌培养以及药敏试验，总结呼吸道细菌对于各类抗生素的耐药性，并提出如何进行抗生素的合理使用。结果本研究中，入选 120 例患者均进行痰标本的细菌培养，结果显示共有 83 例患者细菌培养结果呈阳性，占比为 69.17%。细菌感染为呼吸道感染的最常见类型，经过耐药性分析，结果显示对青霉素的耐药性最强，其次分别为氧氟沙星、庆大霉素、阿米卡星等，且随着用药时间延长，细菌的耐药性持续增强。为此，在对呼吸道细菌感染患者使用抗生素治疗时应当根据药敏试验结果为患者选用最合适的抗生素，避免不合理联用情况，保证足量用药，尽量缩短疗程等，从而减少

药物不良反应，并尽量避免细菌耐药性问题，提升治疗效果。结论 在对呼吸道感染患者使用抗生素治疗前应当充分考虑细菌耐药性问题，保证抗生素的合理使用，保障患者用药效果以及安全。

0 引言

呼吸道感染是临床常见的感染性疾病，其中以细菌感染情况最为常见。发生呼吸道感染之后，临床常使用抗生素进行治疗，虽然抗生素具有抑菌、杀菌的作用，但是近年来抗生素的广泛应用甚至滥用，使得细菌耐药性问题逐渐凸显出来。对于出现耐药性的患者，如果不进行抗生素的合理选择，不但难以达到理想的治疗效果，还有可能导致患者机体正常菌群发生紊乱，使感染情况更加严重，并会增加药物不良反应。因此，临床中应当加强对呼吸道细菌耐药性以及抗生素合理使用问题的重视，提升抗生素的临床合理用药率。本研究以本院收治的呼吸道感染患者作为研究对象，对呼吸道细菌抗生素耐药性以及合理用药问题展开探讨，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究区间为 2017 年 1 月至 2018 年 6 月，研究对象为在本院接受相关治疗的 120 例呼吸道感染患者，其中包括男性和女性患者人数分别为 69 例（57.5%）、51 例（42.5%），年龄 19-76 岁，平均（44.6±2.3）岁。所有患者均存在明显的呼吸道感染症状，如咽喉痛、打喷嚏、流鼻涕等，病情得到临床明确诊断。

1.2 方法

取痰液标本进行痰培养，方法如下：患者入院之后，让其连续 3d 进行漱口取标本，将患者早晨自然咳出的痰液收集到事先准备好的无菌容器中，且痰液中应当最大限度减少唾液等其他分泌物的混杂和其他部位细菌的侵入，避免痰液标本被污染。痰液标本放置 2h 后送检，对 3 次检查结果进行统计。

1.3 观察指标

- （1）痰液标本细菌培养结果。
- （2）呼吸道细菌抗生素耐药性情况。

1.4 统计学方法

研究数据统计学处理工具使用 SPSS18.0 软件,计数资料表现形式为(%),检验方式为 χ^2 检验, $P < 0.05$ 代表组间差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选 120 例患者痰液标本的细菌培养结果

本研究 120 例患者中,痰液标本细菌培养阳性的患者共有 83 例,占总人数的 69.17%。

2.2 呼吸道细菌对各类抗生素的耐药性情况

本研究结果显示,呼吸道细菌对青霉素的耐药性最强,约有 65% 的细菌对青霉素具有耐药性,之后耐药性由强到弱依次为氧氟沙星、庆大霉素、阿米卡星等。另外,患者治疗过程中,使用抗生素的时间越长,则细菌耐药性也越强。

3 讨论

3.1 常用于呼吸道感染治疗的抗生素种类

常用的有 β -内酰胺类以及大环内酯类抗生素。青霉素、头孢菌素等均属于 β -内酰胺类抗生素,其能够通过破坏细胞壁,抑制细胞壁形成等,达到抑菌杀菌的功效,而细菌产生耐药性,主要与细菌基因突变、内酰胺酶的药物分解作用等有关。大环内酯类抗生素为快速抑菌剂,能够通过限制信使核酸移动达到抑菌的作用,耐药机制主要为细菌本身的特性使得药物进入量减少、排出增加等。

3.2 呼吸道细菌抗生素耐药性

本研究结果显示,呼吸道细菌对于 β -内酰胺类抗生素有较强的耐药性。而近年来,受到多种因素的影响,使得患有呼吸系统疾病的患者人数较多,加之抗生素的不合理应用、使用时间过长等,这些都增加了细菌耐药性问题,使疾病治疗更加困难,加重患者的身心负担以及经济负担,同时容易影响用药安全。

3.3 抗生素合理使用问题分析及改进措施

3.3.1 抗生素的使用现状

在我国,临床中抗生素不合理使用现象普遍存在,甚至有很多医院,尤其是中小医院存在严

重的滥用抗生素情况，具体表现为不进行药敏试验、抗生素不合理联用、使用时间过长、使用剂量不够等，这些都是导致细菌耐药性的重要原因。

3.3.2 合理使用抗生素的措施

主要可从以下几方面加强重视，从而提高抗生素合理使用率：（1）明确抗生素分类：第一类药物是价格较低、不良反应较小的药物，该类药物可以根据临床需要进行合理使用；第二类药物为抗菌谱广、不良反应较明显、价格较高的药物，常见的有第三代头孢菌素等，此类药物的应用应当进行适当控制；第三类药物为治疗效果显著，但是毒副作用较大、价格较高的药物，常见的有第四代头孢菌素等，对此类药物的使用应当进行严格控制。（2）保证抗生素合理联用：随着研究增多，一些传统的用药观念也正在逐渐被打破、更新，例如传统认为相较于 β -内酰胺类抗生素，大环内酯类抗生素的疗效更好，且两种药物不宜联合使用，而近年来的研究表明，二者不但可以联用，且在治疗重症感染、混合型感染方面能够收到明显效果。（3）准确把握抗生素使用疗程：在使用抗生素进行呼吸道感染的治疗中，虽然可以收到较好的效果，但是应当对疗程进行准确把握，保证足量给药，且尽量缩短疗程，具体疗程应当根据感染细菌类型以及患者病情进行确定，通常链球菌感染肺炎可用药 8-12d，大肠杆菌肺炎可用药 15-22d。

综上所述，呼吸道感染细菌耐药性问题与抗生素的不合理使用具有直接相关性，因此应当对抗生素使用进行规范，掌握抗生素的使用指征，结合患者实际情况为其制定最适宜的用药方案，从而提升用药效果以及安全性。

不良反应

2021 年第三季度不良反应总结

2021 年第三季度药剂科共收到上报合格的不良反应报告 27 例，其中药剂科 7 例；呼吸科 5 例；老年内科 5 例；普通外科 5 例；普通内科 2 例；神经内科 2 例；耳鼻喉科 1 例。本季度发生不良反应按照药品品种来分主要集中于以下几种：

一、抗菌药类 16 例

药品名称	例数	ADR 表现
拜复乐（盐酸莫西沙星氯化钠注射液）	4	皮肤发红；瘙痒；皮疹
一君（注射用哌拉西林钠舒巴坦钠）	2	皮疹；瘙痒
新泰林（注射用五水头孢唑林钠）	6	皮疹；瘙痒；恶心；呕吐； 头晕；面色改变；胸闷；血 压降低；非特异性胃肠疾病； 短暂性黑朦
可乐必妥（左氧氟沙星氯化钠注射液）	1	皮肤发红；瘙痒
安可欣（注射用头孢呋辛）	1	恶心；头晕；呕吐
注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠	1	凝血障碍；血小板减少
注射用头孢他啶	1	皮疹

二、其他类 11 例

药品名称	例数	ADR 表现
阿司匹林肠溶片	1	胃十二指肠溃疡伴出血；黑 便
阿托伐他汀钙片	1	肝功能异常
安乃近片	1	肝酶升高；恶心；呕吐；乏 力；肌酐升高

巴瑞替尼片	1	发热
多西他赛注射液	1	恶心；呕吐
甲氨蝶呤片	1	肝功能异常
盐酸二甲双胍片	1	腹泻
盐酸曲马多注射液	1	头晕；恶心；呕吐；下腹疼痛
银杏叶提取物	2	心慌；出汗；血压升高、皮肤发热、皮肤发红
脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液	1	肝酶升高

本季度上报的 27 例不良反应多是一般常见的不良反应，不良反应的表现多是皮疹、瘙痒、恶心、呕吐、肝功能异常等。其中有 11 例是阿司匹林肠溶片、阿托伐他汀钙片、安乃近片、巴瑞替尼片、多西他赛注射液、甲氨蝶呤片、盐酸二甲双胍片、盐酸曲马多注射液、银杏叶提取物、脂肪乳氨基酸(17)葡萄糖(11%)注射液引起的不良反应，提醒临床使用时注意。

我院已逐渐形成良好的不良反应上报氛围，本季度全院上报报表数量较上一季度有所增加，希望各科主任和临床医师能引起重视，给与大力支持。

药剂科临床药学室

2021 年 10 月 9 日

药物警戒

药物警戒快讯第 5 期（总第 217 期）

加拿大评估英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普、依那西普生物类似药致蕈样真菌病的潜在风险

2021 年 3 月 18 日，加拿大卫生部发布信息称，加拿大卫生部审查了使用英夫利昔单抗（Remicade）、阿达木单抗（Humira）、依那西普（Enbrel）或依那西普生物类似药（Erelzi）致蕈样真菌病（一种淋巴瘤）的潜在风险。

英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普、依那西普生物类似药属于一类被称为肿瘤坏死因子 α (TNF α) 阻断剂（或抗 TNF α ）的药物。抗 TNF α 产品是一种蛋白质（抗体），可以阻止体内自然产生的一种被称为肿瘤坏死因子（TNF）的化学物质，该因子可引起体内炎症。当机体的免疫系统攻击自己的组织（自身免疫性疾病）时，就会发生上述炎症。

自 2001 年以来，上述药物在加拿大被上市用于治疗患有皮肤炎症（银屑病、化脓性汗腺炎）、关节炎（类风湿或银屑病关节炎、强直性脊柱炎）、肠道炎症（克罗恩病或溃疡性结肠炎）或眼睛炎症（非传染性葡萄膜炎）的成人和儿童患者。抗 TNF α 产品被广泛使用，2019 年，英夫利昔单抗（Remicade）处方总数为 233080 张、阿达木单抗（Humira）为 449085 张、依那西普（Enbrel）为 144637 张和依那西普生物类似药（Erelzi）为 9505 张。

抗 TNF α 产品有不同的剂量和配方：英夫利昔单抗（Remicade）于 2001 年 6 月 14 日在加拿大上市，剂型和规格为 100mg / 瓶冻干粉；阿达木单抗（Humira）于 2004 年 9 月 24 日在加拿大上市，它有 50mg/mL 和 100mg/mL 溶液 2 种规格，包装在预充注射器和预充笔中，以及 50mg / mL 小瓶；依那西普（Enbrel）自 2001 年 3 月 14 日起在加拿大上市，它以 50mg/mL 的溶液装在预充注射器和预充笔中，以及每瓶 25 毫克冻干粉；依那西普生物类似药（Erelzi）是一种类似于依那西普的生物制剂，自 2017 年 8 月 4 日起在加拿大上市，以 50mg/mL 的溶

液包装在预充注射器和预充自动注射器。

蕈样真菌病是一种涉及被称为 T 淋巴细胞的白细胞癌症，这种细胞在皮肤中生长失控，是一种皮肤 T 细胞淋巴瘤。加拿大所有抗 TNF α 产品的说明书安全信息都记载了关于淋巴瘤风险的信息，本审查的目的是评估加拿大是否需要针对蕈样真菌病的风险采取额外的监管行动。加拿大卫生部审查了使用英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普、依那西普生物类似药致蕈样真菌病（一种淋巴瘤）的潜在风险，这一审查是由在世界卫生组织《药品通讯》上发表了澳大利亚治疗用品管理局报告的英夫利昔单抗（Remicade）引起的蕈样真菌病病例报告引发的。赛妥珠单抗（Cimzia）和戈利木单抗（Simponi）没有被包括在这次审查中，因为它们近期才被授权在加拿大上市销售，并且在加拿大还没有发现蕈样真菌病的报告。

加拿大卫生部对来自生产企业的信息和已发表的文献进行的审查得出结论，由于所评估病例报告的局限性，蕈样真菌病和抗 TNF α 产品的使用之间的关联性无法得到确认。蕈样真菌病是淋巴瘤的一种形式，已经包含在抗 TNF α 产品的加拿大产品专论中。由于所有抗 TNF α 产品的安全信息都提到了淋巴瘤（包括蕈样真菌病）的风险，目前不需要针对蕈样真菌病的安全性信息进行更新。

（加拿大卫生部 Health Canada 网站）

EMA 发布阿替利珠单抗严重皮肤不良反应的

医务人员沟通信息

近期，欧洲药品管理局（EMA）网站发布了罗氏公司（Hoffmann-La Roche）就阿替利珠单抗（atezolizumab，商品名：泰圣奇 Tecentriq）严重皮肤不良反应（Severe cutaneous

概要

* 在使用阿替利珠单抗治疗的患者中有严重皮肤不良反应报告，包括史蒂文斯-约翰逊综合征（Stevens-Johnson syndrome, SJS）和中毒性表皮坏死松解症（Toxic epidermal necrolysis, TEN）。

* 应监测患者的疑似严重皮肤反应，并排除可能的其他原因。一旦怀疑 SCAR，应暂停

使用阿替利珠单抗，将患者转诊至皮肤科专科医生处进行诊断和治疗。

* 如确诊 SJS 和 TEN，以及任何 4 级皮疹/SCAR，应永久停用阿替利珠单抗。

* 对于既往使用免疫治疗抗肿瘤药时发生过严重或危及生命的皮肤不良反应的患者，建议谨慎考虑阿替利珠单抗的使用。

背景信息

SCARs 是一组由免疫介导的异质性药疹。虽然罕见，但可能致死，主要包括急性全身发疹性脓疱性皮肤病（acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP）、史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）、中毒性表皮坏死松解症（TEN）以及嗜酸性粒细胞增多及全身症状型药疹（Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS）。

既往已知 SCARs 与阿替利珠单抗有潜在关联，并在持续进行监测。基于最近一次分析的汇总证据，SCARs 现被认为是阿替利珠单抗的已确认风险。

一项针对阿替利珠单抗的公司安全数据库汇总分析共发现 99 例病例，其中 36 例通过组织病理学确诊或由专科医生诊断，这些患者均接受了阿替利珠单抗治疗。截至 2020 年 5 月 17 日，约有 23654 名临床试验患者和 106316 名处于上市后环境的患者暴露于本品。在公司资助的临床试验中，各严重级别的 SCARs 在单药治疗（N=3178）和联合治疗（N=4371）的发生率分别为 0.7% 和 0.6%。其中包括 1 例 TEN 死亡病例，该例患者为接受单药治疗的 77 岁女性。

建议如下：

* 疑似 SCARs 患者应转诊至皮肤科专科医生处进行进一步的诊断和治疗。

* 疑似 SJS 和 TEN 患者应暂停使用阿替利珠单抗。

* 如确诊 SJS 和 TEN，以及任何 4 级皮疹/SCAR，应永久停用阿替利珠单抗。

* 对于既往使用免疫治疗抗肿瘤药时发生过严重或危及生命的皮肤不良反应的患者，谨慎考虑阿替利珠单抗治疗。

本品的欧盟产品说明即将更新，以纳入有关 SCARs 的警示和注意事项（warning and precaution），停药指导以及进一步的风险描述。

（欧洲药品管理局 EMA 网站）

加拿大评估瑞德西韦的急性肾损伤和急性肾衰竭的潜在风险

2021 年 4 月 9 日，加拿大卫生部发布了关于瑞德西韦的急性肾损伤（AKI）和急性肾衰竭（ARF）潜在风险的评估结果，根据加拿大卫生部对现有资料的审查，无法确定使用瑞德西韦与 AKI/ARF 风险之间的直接关联。

瑞德西韦（商品名称：Veklury）是一种处方药，在加拿大批准用于治疗患有肺炎并需要氧气的成人和青少年（年龄 12 岁及以上且体重至少 40 公斤）的新型冠状病毒（COVID-19）感染。该药品在加拿大是有条件批准，要求制造商向加拿大卫生部提交有关药物性能以及主动安全性监测的额外信息。瑞德西韦从 2020 年 10 月开始在加拿大销售，目前在售的为无菌粉针剂（100 毫克/小瓶）。2020 年 9 月至 2020 年 12 月，加拿大医院购买了约 21,000 瓶。

加拿大卫生部审查了使用瑞德西韦治疗引起急性肾损伤和急性肾功能衰竭的潜在风险，以分析出现的新信息并确定加拿大是否需要采取进一步的措施。安全性评估是由制造商提交的接受瑞德西韦治疗的 AKI/ARF 国际病例报告引发的。在审查时，瑞德西韦的加拿大产品安全性信息（加拿大产品专论）已包括关于潜在肾毒性的信息，并建议在开始瑞德西韦之前和治疗期间监测肾功能。同时还建议不要将瑞德西韦与降低肾功能的药物一起使用或用于严重肾脏问题的患者。这次审查的目的是评估加拿大是否需要采取其他措施。

加拿大卫生部审查了来自加拿大警戒数据库、全球数据库、出版文献以及制造商提交信息的可用信息。在审查时，加拿大卫生部尚未收到任何有关使用瑞德西韦的 AKI / ARF 的加拿大报告。

加拿大卫生部审查了 88 例接受瑞德西韦治疗引起 AKI / ARF 的国际病例报告。其中 60 例来自加拿大警戒数据库。在 88 例病例报告中，发现 64 例可能与瑞德西韦的使用相关，14 例不太可能相关，还有 10 例没有足够的信息进行进一步评估。在所有评估为可能相关的 64 例病例中，由于可能存在的几个影响因素，如患者使用的其他药物、现有身体状况和/或 COVID-19 病情情况，无法确定瑞德西韦在 AKI / ARF 中的作用。加拿大卫生部还审查了 10 篇已发表的科学文献以及制造商提供的 4 项关于使用瑞德西韦的 AKI/ARF 风险研究的附加信息。总的来说，表明对 COVID-19 患者进行瑞德西韦治疗可以导致 AKI/ARF 的信息是有限的。

加拿大卫生部的审查无法在使用瑞德西韦与 AKI / ARF 的风险之间建立直接联系。现有信息并未表明瑞德西韦的总体安全状况有所改变。瑞德西韦的加拿大产品专论（CPM）已包括肾脏毒性的相关信息以及使用建议，因此目前瑞德西韦的安全性信息是适当的，无需更新。

加拿大卫生部鼓励消费者和医务人员向加拿大警戒计划报告与使用瑞德西韦和其他健

康产品有关的任何副作用。加拿大卫生部将继续监测涉及瑞德西韦的安全性信息，就像对加拿大市场上所有健康产品一样，以确定和评估潜在的危害。如果发现新的健康风险，加拿大卫生部将采取适当和及时的措施。

（信息来自 Health Canada 网站）

药事管理

药物警戒质量管理规范

第一章 总 则

第一条 为规范药品全生命周期药物警戒活动，根据《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》等有关规定，制定本规范。

第二条 本规范适用于药品上市许可持有人（以下简称“持有人”）和获准开展药物临床试验的药品注册申请人（以下简称“申办者”）开展的药物警戒活动。

药物警戒活动是指对药品不良反应及其他与用药有关的有害反应进行监测、识别、评估和控制的活动的活动。

第三条 持有人和申办者应当建立药物警戒体系，通过体系的有效运行和维护，监测、识别、评估和控制药品不良反应及其他与用药有关的有害反应。

第四条 持有人和申办者应当基于药品安全性特征开展药物警戒活动，最大限度地降低药品安全风险，保护和促进公众健康。

第五条 持有人和申办者应当与医疗机构、药品生产企业、药品经营企业、药物临床试验机构等协同开展药物警戒活动。鼓励持有人和申办者与科研院所、行业协会等相关方合作，推动药物警戒活动深入开展。

第二章 质量管理

第一节 基本要求

第六条 药物警戒体系包括与药物警戒活动相关的机构、人员、制度、资源等要素，并应与持有人的类型、规模、持有品种的数量及安全性特征等相适应。

第七条 持有人应当制定药物警戒质量目标，建立质量保证系统，对药物警戒体系及活动进

行质量管理，不断提升药物警戒体系运行效能，确保药物警戒活动持续符合相关法律法规要求。

第八条 持有人应当以防控风险为目的，将药物警戒的关键活动纳入质量保证系统中，重点考虑以下内容：

- （一）设置合理的组织机构；
- （二）配备满足药物警戒活动所需的人员、设备和资源；
- （三）制定符合法律法规要求的管理制度；
- （四）制定全面、清晰、可操作的操作规程；
- （五）建立有效、畅通的疑似药品不良反应信息收集途径；
- （六）开展符合法律法规要求的报告与处置活动；
- （七）开展有效的风险信号识别和评估活动；
- （八）对已识别的风险采取有效的控制措施；
- （九）确保药物警戒相关文件和记录可获取、可查阅、可追溯。

第九条 持有人应当制定并适时更新药物警戒质量控制指标，控制指标应当贯穿到药物警戒的关键活动中，并分解落实到具体部门和人员，包括但不限于：

- （一）药品不良反应报告合规性；
- （二）定期安全性更新报告合规性；
- （三）信号检测和评价的及时性；
- （四）药物警戒体系主文件更新的及时性；
- （五）药物警戒计划的制定和执行情况；
- （六）人员培训计划的制定和执行情况。

第十条 持有人应当于取得首个药品批准证明文件后的 30 日内在国家药品不良反应监测系统中完成信息注册。注册的用户信息和产品信息发生变更的，持有人应当自变更之日起 30 日内完成更新。

第二节 内部审核

第十一条 持有人应当定期开展内部审核（以下简称“内审”），审核各项制度、规程及其执行情况，评估药物警戒体系的适宜性、充分性、有效性。当药物警戒体系出现重大变化时，应当及时开展内审。

内审工作可由持有人指定人员独立、系统、全面地进行，也可由外部人员或专家进行。

第十二条 开展内审前应当制订审核方案。方案应当包括内审的目标、范围、方法、标准、

审核人员、审核记录和报告要求等。方案的制定应当考虑药物警戒的关键活动、关键岗位以及既往审核结果等。

第十三条 内审应当有记录，包括审核的基本情况、内容和结果等，并形成书面报告。

第十四条 针对内审发现的问题，持有人应当调查问题产生的原因，采取相应的纠正和预防措施，并对纠正和预防措施进行跟踪和评估。

第三节 委托管理

第十五条 持有人是药物警戒的责任主体，根据工作需要委托开展药物警戒相关工作的，相应法律责任由持有人承担。

第十六条 持有人委托开展药物警戒相关工作的，双方应当签订委托协议，保证药物警戒活动全过程信息真实、准确、完整和可追溯，且符合相关法律法规要求。

集团内各持有人之间以及总部和各持有人之间可签订药物警戒委托协议，也可书面约定相应职责与工作机制，相应法律责任由持有人承担。

第十七条 持有人应当考察、遴选具备相应药物警戒条件和能力的受托方。受托方应当是具备保障相关药物警戒工作有效运行的中国境内企业法人，具备相应的工作能力，具有可承担药物警戒受托事项的专业人员、管理制度、设备资源等工作条件，应当配合持有人接受药品监督管理部门的延伸检查。

第十八条 持有人应当定期对受托方进行审计，要求受托方充分了解其药物警戒的质量目标，确保药物警戒活动持续符合要求。

第三章 机构人员与资源

第一节 组织机构

第十九条 持有人应当建立药品安全委员会，设置专门的药物警戒部门，明确药物警戒部门与其他相关部门的职责，建立良好的沟通和协调机制，保障药物警戒活动的顺利开展。

第二十条 药品安全委员会负责重大风险研判、重大或紧急药品事件处置、风险控制决策以及其他与药物警戒有关的重大事项。药品安全委员会一般由持有人的法定代表人或主要负责人、药物警戒负责人、药物警戒部门及相关部门负责人等组成。药品安全委员会应当建立相关的工作机制和工作程序。

第二十一条 药物警戒部门应当履行以下主要职责：

- （一）疑似药品不良反应信息的收集、处置与报告；
- （二）识别和评估药品风险，提出风险管理建议，组织或参与开展风险控制、风险沟通等活

动；

- (三) 组织撰写药物警戒体系主文件、定期安全性更新报告、药物警戒计划等；
- (四) 组织或参与开展药品上市后安全性研究；
- (五) 组织或协助开展药物警戒相关的交流、教育和培训；
- (六) 其他与药物警戒相关的工作。

第二十二条 持有人应当明确其他相关部门在药物警戒活动中的职责，如药物研发、注册、生产、质量、销售、市场等部门，确保药物警戒活动顺利开展。

第二节 人员与培训

第二十三条 持有人的法定代表人或主要负责人对药物警戒活动全面负责，应当指定药物警戒负责人，配备足够数量且具有适当资质的人员，提供必要的资源并予以合理组织、协调，保证药物警戒体系的有效运行及质量目标的实现。

第二十四条 药物警戒负责人应当是具备一定职务的管理人员，应当具有医学、药学、流行病学或相关专业背景，本科及以上学历或中级及以上专业技术职称，三年以上从事药物警戒相关工作经历，熟悉我国药物警戒相关法律法规和技术指导原则，具备药物警戒管理工作的知识和技能。

药物警戒负责人应当在国家药品不良反应监测系统中登记。相关信息发生变更的，药物警戒负责人应当自变更之日起 30 日内完成更新。

第二十五条 药物警戒负责人负责药物警戒体系的运行和持续改进，确保药物警戒体系符合相关法律法规和本规范的要求，承担以下主要职责：

- (一) 确保药品不良反应监测与报告的合规性；
- (二) 监督开展药品安全风险识别、评估与控制，确保风险控制措施的有效执行；
- (三) 负责药品安全性信息沟通的管理，确保沟通及时有效；
- (四) 确保持有人内部以及与药品监督管理部门和药品不良反应监测机构沟通渠道顺畅；
- (五) 负责重要药物警戒文件的审核或签发。

第二十六条 药物警戒部门应当配备足够数量并具备适当资质的专职人员。专职人员应当具有医学、药学、流行病学或相关专业背景，接受过与药物警戒相关的培训，熟悉我国药物警戒相关法律法规和技术指导原则，具备开展药物警戒活动所需知识和技能。

第二十七条 持有人应当开展药物警戒培训，根据岗位需求与人员能力制定适宜的药物警戒培训计划，按计划开展培训并评估培训效果。

第二十八条 参与药物警戒活动的人员均应当接受培训。培训内容应当包括药物警戒基础知

识和法规、岗位知识和技能等，其中岗位知识和技能培训应当与其药物警戒职责和要求相适应。

第三节 设备与资源

第二十九条 持有人应当配备满足药物警戒活动所需的设备与资源，包括办公区域和设施、安全稳定的网络环境、纸质和电子资料存储空间和设备、文献资源、医学词典、信息化工具或系统等。

第三十条 持有人使用信息化系统开展药物警戒活动时，应当满足以下要求：

（一）明确信息化系统在设计、安装、配置、验证、测试、培训、使用、维护等环节的管理要求，并规范记录上述过程；

（二）明确信息化系统的安全管理要求，根据不同的级别选取访问控制、权限分配、审计追踪、授权更改、电子签名等控制手段，确保信息化系统及其数据的安全性；

（三）信息化系统应当具备完善的数据安全及保密功能，确保电子数据不损坏、不丢失、不泄露，应当进行适当的验证或确认，以证明其满足预定用途。

第三十一条 持有人应当对设备与资源进行管理和维护，确保其持续满足使用要求。

第四章 监测与报告

第一节 信息的收集

第三十二条 持有人应当主动开展药品上市后监测，建立并不断完善信息收集途径，主动、全面、有效地收集药品使用过程中的疑似药品不良反应信息，包括来源于自发报告、上市后相关研究及其他有组织的数据收集项目、学术文献和相关网站等涉及的信息。

第三十三条 持有人可采用电话、传真、电子邮件等多种方式从医疗机构收集疑似药品不良反应信息。

第三十四条 持有人应当通过药品生产企业、药品经营企业收集疑似药品不良反应信息，保证药品生产、经营企业向其报告药品不良反应的途径畅通。

第三十五条 持有人应当通过药品说明书、包装标签、门户网站公布的联系电话或邮箱等途径收集患者和其他个人报告的疑似药品不良反应信息，保证收集途径畅通。

第三十六条 持有人应当定期对学术文献进行检索，制定合理的检索策略，根据品种安全性特征等确定检索频率，检索的时间范围应当具有连续性。

第三十七条 由持有人发起或资助的上市后相关研究或其他有组织的数据收集项目，持有人应当确保相关合作方知晓并履行药品不良反应报告责任。

第三十八条 对于境内外均上市的药品,持有人应当收集在境外发生的疑似药品不良反应信息。

第三十九条 对于创新药、改良型新药、省级及以上药品监督管理部门或药品不良反应监测机构要求关注的品种,持有人应当根据品种安全性特征加强药品上市后监测,在上市早期通过在药品说明书、包装、标签中进行标识等药物警戒活动,强化医疗机构、药品生产企业、药品经营企业和患者对疑似药品不良反应信息的报告意识。

第二节 报告的评价与处置

第四十条 持有人在首次获知疑似药品不良反应信息时,应当尽可能全面收集患者、报告者、怀疑药品以及不良反应发生情况等。收集过程与内容应当有记录,原始记录应当真实、准确、客观。

持有人应当对药品不良反应监测机构反馈的疑似不良反应报告进行分析评价,并按要求上报。

第四十一条 原始记录传递过程中,应当保持信息的真实、准确、完整、可追溯。为确保个别药品不良反应报告的及时性,持有人应当对传递时限进行要求。

第四十二条 持有人应当对收集到信息的真实性和准确性进行评估。当信息存疑时,应当核实。

持有人应当对严重药品不良反应报告、非预期不良反应报告中缺失的信息进行随访。随访应当在不延误首次报告的前提下尽快完成。如随访信息无法在首次报告时限内获得,可先提交首次报告,再提交跟踪报告。

第四十三条 持有人应当对药品不良反应的预期性进行评价。当药品不良反应的性质、严重程度、特征或结果与持有人药品说明书中的表述不符时,应当判定为非预期不良反应。

第四十四条 持有人应当对药品不良反应的严重性进行评价。符合以下情形之一的应当评价为严重药品不良反应:

- (一) 导致死亡;
- (二) 危及生命(指发生药品不良反应的当时,患者存在死亡风险,并不是指药品不良反应进一步恶化才可能出现死亡);
- (三) 导致住院或住院时间延长;
- (四) 导致永久或显著的残疾或功能丧失;
- (五) 导致先天性异常或出生缺陷;
- (六) 导致其他重要医学事件,若不进行治疗可能出现上述所列情况的。

第四十五条 持有人应当按照国家药品不良反应监测机构发布的药品不良反应关联性分级

评价标准，对药品与疑似不良反应之间的关联性进行科学、客观的评价。

对于自发报告，如果报告者未提供关联性评价意见，应当默认药品与疑似不良反应之间存在关联性。

如果初始报告人进行了关联性评价，若无确凿医学证据，持有人原则上不应降级评价。

第三节 报告的提交

第四十六条 持有人向国家药品不良反应监测系统提交的个例药品不良反应报告，应当至少包含可识别的患者、可识别的报告者、怀疑药品和药品不良反应的相关信息。

第四十七条 持有人应当报告患者使用药品出现的怀疑与药品存在相关性的有害反应，其中包括可能因药品质量问题引起的或可能与超适应症用药、超剂量用药等相关的有害反应。

第四十八条 个例药品不良反应报告的填写应当真实、准确、完整、规范，符合相关填写要求。

第四十九条 个例药品不良反应报告应当按规定时限要求提交。严重不良反应尽快报告，不迟于获知信息后的 15 日，非严重不良反应不迟于获知信息后的 30 日。跟踪报告按照个例药品不良反应报告的时限提交。

报告时限的起始日期为持有人首次获知该个例药品不良反应且符合最低报告要求的日期。

第五十条 文献报道的药品不良反应，可疑药品为本持有人产品的，应当按个例药品不良反应报告。如果不能确定是否为本持有人产品的，应当在定期安全性更新报告中进行分析，可不作为个例药品不良反应报告。

第五十一条 境外发生的严重不良反应，持有人应当按照个例药品不良反应报告的要求提交。因药品不良反应原因被境外药品监督管理部门要求暂停销售、使用或撤市的，持有人应当在获知相关信息后 24 小时内报告国家药品监督管理部门和药品不良反应监测机构。

第五十二条 对于药品上市后相关研究或有组织的数据收集项目中的疑似不良反应，持有人应当进行关联性评价。对可能存在关联性的，应当按照个例药品不良反应报告提交。

第五十三条 未按照个例药品不良反应报告提交的疑似药品不良反应信息，持有人应当记录不提交的原因，并保存原始记录，不得随意删除。

第五十四条 持有人不得以任何理由和手段阻碍报告者的报告行为。

第五章 风险识别与评估

第一节 信号检测

第五十五条 持有人应当对各种途径收集的疑似药品不良反应信息开展信号检测，及时发现

新的药品安全风险。

第五十六条 持有人应当根据自身情况及产品特点选择适当、科学、有效的信号检测方法。信号检测方法可以是个体药品不良反应报告审阅、病例系列评价、病例报告汇总分析等人工检测方法，也可以是数据挖掘等计算机辅助检测方法。

第五十七条 信号检测频率应当根据药品上市时间、产品特点、风险特征等相关因素合理确定。对于新上市的创新药、改良型新药、省级及以上药品监督管理部门或药品不良反应监测机构要求关注的其他品种等，应当增加信号检测频率。

第五十八条 持有人在开展信号检测时，应当重点关注以下信号：

- （一）药品说明书中未提及的药品不良反应，特别是严重的药品不良反应；
- （二）药品说明书中已提及的药品不良反应，但发生频率、严重程度等明显增加的；
- （三）疑似新的药品与药品、药品与器械、药品与食品间相互作用导致的药品不良反应；
- （四）疑似新的特殊人群用药或已知特殊人群用药的变化；
- （五）疑似不良反应呈现聚集性特点，不能排除与药品质量存在相关性的。

第五十九条 持有人应当对信号进行优先级判定。对于其中可能会影响产品的获益-风险平衡，或对公众健康产生影响的信号予以优先评价。信号优先级判定可考虑以下因素：

- （一）药品不良反应的严重性、严重程度、转归、可逆性及可预防性；
- （二）患者暴露情况及药品不良反应的预期发生频率；
- （三）高风险人群及不同用药模式人群中的患者暴露情况；
- （四）中断治疗对患者的影响，以及其他治疗方案的可及性；
- （五）预期可能采取的风险控制措施；
- （六）适用于其他同类药品的信号。

第六十条 持有人应当综合汇总相关信息，对检测出的信号开展评价，综合判断信号是否已构成新的药品安全风险。

相关信息包括：个体药品不良反应报告（包括药品不良反应监测机构反馈的报告）、临床研究数据、文献报道、有关药品不良反应或疾病的流行病学信息、非临床研究信息、医药数据库信息、药品监督管理部门或药品不良反应监测机构发布的相关信息等。必要时，持有人可通过开展药品上市后安全性研究等方式获取更多信息。

第六十一条 持有人获知或发现同一批号（或相邻批号）的同一药品在短期内集中出现多例临床表现相似的疑似不良反应，呈现聚集性特点的，应当及时开展病例分析和情况调查。

第二节 风险评估

第六十二条 持有人应当及时对新的药品安全风险开展评估,分析影响因素,描述风险特征,判定风险类型,评估是否需要采取风险控制措施等。评估应当综合考虑药品的获益-风险平衡。

第六十三条 持有人应当分析可能引起药品安全风险、增加风险发生频率或严重程度的原因或影响因素,如患者的生理特征、基础疾病、并用药品,或药物的溶媒、储存条件、使用方式等,为药物警戒计划的制定和更新提供科学依据。

中药、民族药持有人应当根据中医药、民族医药相关理论,分析处方特点(如炮制方式、配伍等)、临床使用(如功能主治、剂量、疗程、禁忌等)、患者机体等影响因素。

第六十四条 对药品风险特征的描述可包括风险发生机制、频率、严重程度、可预防性、可控性、对患者或公众健康的影响范围,以及风险证据的强度和局限性等。

第六十五条 风险类型分为已识别风险和潜在风险。对于可能会影响产品的获益-风险平衡,或对公众健康产生不利影响的风险,应当作为重要风险予以优先评估。

持有人还应当对可能构成风险的重要缺失信息进行评估。

第六十六条 持有人应当根据风险评估结果,对已识别风险、潜在风险等采取适当的风险管理措施。

第六十七条 风险评估应当有记录或报告,其内容一般包括风险概述、原因、过程、结果、风险管理建议等。

第六十八条 在药品风险识别和评估的任何阶段,持有人认为风险可能严重危害患者生命安全或公众健康的,应当立即采取暂停生产、销售及召回产品等风险控制措施,并向所在地省级药品监督管理部门报告。

第三节 药品上市后安全性研究

第六十九条 药品上市后开展的以识别、定性或定量描述药品安全风险,研究药品安全性特征,以及评估风险控制措施实施效果为目的的研究均属于药品上市后安全性研究。

第七十条 药品上市后安全性研究一般是非干预性研究,也可以是干预性研究,一般不涉及非临床研究。干预性研究可参照《药物临床试验质量管理规范》的要求开展。

第七十一条 持有人应当根据药品风险情况主动开展药品上市后安全性研究,或按照省级及以上药品监督管理部门的要求开展。药品上市后安全性研究及其活动不得以产品推广为目的。

第七十二条 开展药品上市后安全性研究的目的包括但不限于:

(一) 量化并分析潜在的或已识别的风险及其影响因素(例如描述发生率、严重程度、风险因素等);

(二) 评估药品在安全信息有限或缺失人群中使用的安全性(例如孕妇、特定年龄段、肾功能不全、肝功能不全等人群);

(三) 评估长期用药的安全性;

(四) 评估风险控制措施的有效性;

(五) 提供药品不存在相关风险的证据;

(六) 评估药物使用模式(例如超适应症使用、超剂量使用、合并用药或用药错误);

(七) 评估可能与药品使用有关的其他安全性问题。

第七十三条 持有人应当遵守伦理和受试者保护的相关法律法规和要求,确保受试者的权益。

第七十四条 持有人应当根据研究目的、药品风险特征、临床使用情况等选择适宜的药品上市后安全性研究方法。药品上市后安全性研究可以基于本次研究中从医务人员或患者处直接收集的原始数据,也可以基于本次研究前已经发生并且收集的用于其他研究目的的二手数据。

第七十五条 持有人开展药品上市后安全性研究应当制定书面的研究方案。研究方案应当由具有适当学科背景和实践经验的人员制定,并经药物警戒负责人审核或批准。

研究方案中应当规定研究开展期间疑似药品不良反应信息的收集、评估和报告程序,并在研究报告中进行总结。

研究过程中可根据需要修订或更新研究方案。研究开始后,对研究方案的任何实质性修订(如研究终点和研究人群变更)应当以可追溯和可审查的方式记录在方案中,包括变更原因、变更内容及日期。

第七十六条 对于药品监督管理部门要求开展的药品上市后安全性研究,研究方案和报告应当按照药品监督管理部门的要求提交。

第七十七条 持有人应当监测研究期间的安全性信息,发现任何可能影响药品获益-风险平衡的新信息,应当及时开展评估。

第七十八条 研究中发现可能严重危害患者的生命安全或公众健康的药品安全问题时,持有人应当立即采取暂停生产、销售及召回产品等风险控制措施,并向所在地省级药品监督管理部门报告。

第四节 定期安全性更新报告

第七十九条 定期安全性更新报告应当以持有人在报告期内开展的工作为基础进行撰写,对收集到的安全性信息进行全面深入的回顾、汇总和分析,格式和内容应当符合药品定期安全性更新报告撰写规范的要求。

第八十条 创新药和改良型新药应当自取得批准证明文件之日起每满 1 年提交一次定期安

全性更新报告，直至首次再注册，之后每 5 年报告一次。其他类别的药品，一般应当自取得批准证明文件之日起每 5 年报告一次。药品监督管理部门或药品不良反应监测机构另有要求的，应当按照要求提交。

第八十一条 定期安全性更新报告的数据汇总时间以首次取得药品批准证明文件的日期为起点计，也可以该药物全球首个获得上市批准日期（即国际誕生日）为起点计。定期安全性更新报告数据覆盖期应当保持完整性和连续性。

第八十二条 定期安全性更新报告应当由药物警戒负责人批准同意后，通过国家药品不良反应监测系统提交。

第八十三条 对定期安全性更新报告的审核意见，持有人应当及时处理并予以回应；其中针对特定安全性问题的分析评估要求，除按药品监督管理部门或药品不良反应监测机构要求单独提交外，还应当在下一期的定期安全性更新报告中进行分析评价。

第八十四条 持有人可以提交定期获益-风险评估报告代替定期安全性更新报告，其撰写格式和递交要求适用国际人用药品注册技术协调会相关指导原则，其他要求同定期安全性更新报告。

第八十五条 定期安全性更新报告中对于风险的评估应当基于药品的所有用途。

开展获益-风险评估时，对于有效性的评估应当包括临床试验的数据，以及按照批准的适应症在实际使用中获得的数据。获益-风险的综合评估应当以批准的适应症为基础，结合药品实际使用中的风险开展。

第八十六条 除药品监督管理部门另有要求外，以下药品或按药品管理的产品不需要提交定期安全性更新报告：原料药、体外诊断试剂、中药材、中药饮片。

第六章 风险控制

第一节 风险控制措施

第八十七条 对于已识别的安全风险，持有人应当综合考虑药品风险特征、药品的可替代性、社会经济因素等，采取适宜的风险控制措施。

常规风险控制措施包括修订药品说明书、标签、包装，改变药品包装规格，改变药品管理状态等。特殊风险控制措施包括开展医务人员和患者的沟通和教育、药品使用环节的限制、患者登记等。需要紧急控制的，可采取暂停药品生产、销售及召回产品等措施。当评估认为药品风险大于获益的，持有人应当主动申请注销药品注册证书。

第八十八条 持有人采取药品使用环节的限制措施，以及暂停药品生产、销售，召回产品等

风险控制措施的，应当向所在地省级药品监督管理部门报告，并告知相关药品经营企业和医疗机构停止销售和使用。

第八十九条 持有人发现或获知药品不良反应聚集性事件的，应当立即组织开展调查和处置，必要时应当采取有效的风险控制措施，并将相关情况向所在地省级药品监督管理部门报告。有重要进展应当跟踪报告，采取暂停生产、销售及召回产品等风险控制措施的应当立即报告。委托生产的，持有人应当同时向生产企业所在地省级药品监督管理部门报告。

第九十条 持有人应当对风险控制措施的执行情况和实施效果进行评估，并根据评估结论决定是否采取进一步行动。

第二节 风险沟通

第九十一条 持有人应当向医务人员、患者、公众传递药品安全性信息，沟通药品风险。

第九十二条 持有人应当根据不同的沟通目的，采用不同的风险沟通方式和渠道，制定有针对性的沟通内容，确保沟通及时、准确、有效。

第九十三条 沟通方式包括发送致医务人员的函、患者安全用药提示以及发布公告、召开发布会等。

致医务人员的函可通过正式信函发送至医务人员，或可通过相关医疗机构、药品生产企业、药品经营企业或行业协会发送，必要时可同时通过医药学专业期刊或报纸、具有互联网医药服务资质的网站等专业媒体发布。

患者安全用药提示可随药品发送至患者，或通过大众媒体进行发布，其内容应当简洁、清晰、通俗易懂。

第九十四条 沟通工作应当符合相关法律法规要求，不得包含任何广告或产品推广性质的内容。一般情况下，沟通内容应当基于当前获批的信息。

第九十五条 出现下列情况的，应当紧急开展沟通工作：

（一）药品存在需要紧急告知医务人员和患者的安全风险，但正在流通的产品不能及时更新说明书的；

（二）存在无法通过修订说明书纠正的不合理用药行为，且可能导致严重后果的；

（三）其他可能对患者或公众健康造成重大影响的情况。

第三节 药物警戒计划

第九十六条 药物警戒计划作为药品上市后风险管理计划的一部分，是描述上市后药品安全性特征以及如何管理药品安全风险的书面文件。

第九十七条 持有人应当根据风险评估结果，对发现存在重要风险的已上市药品，制定并实

施药物警戒计划，并根据风险认知的变化及时更新。

第九十八条 药物警戒计划包括药品安全性概述、药物警戒活动，并对拟采取的风险控制措施、实施时间周期等进行描述。

第九十九条 药物警戒计划应当报持有人药品安全委员会审核。

第七章 文件、记录与数据管理

第一节 制度和规程文件

第一百条 持有人应当制定完善的药物警戒制度和规程文件。

可能涉及药物警戒活动的文件应当经药物警戒部门审核。

第一百零一条 制度和规程文件应当按照文件管理操作规程进行起草、修订、审核、批准、分发、替换或撤销、复制、保管和销毁等，并有相应的分发、撤销、复制和销毁记录。制度和规程文件应当分类存放、条理分明，便于查阅。

第一百零二条 制度和规程文件应当标明名称、类别、编号、版本号、审核批准人员及生效日期等，内容描述应当准确、清晰、易懂，附有修订日志。

第一百零三条 持有人应当对制度和规程文件进行定期审查，确保现行文件持续适宜和有效。制度和规程文件应当根据相关法律法规等要求及时更新。

第二节 药物警戒体系主文件

第一百零四条 持有人应当创建并维护药物警戒体系主文件，用以描述药物警戒体系及活动情况。

第一百零五条 持有人应当及时更新药物警戒体系主文件，确保与现行药物警戒体系及活动情况保持一致，并持续满足相关法律法规和实际工作需要。

第一百零六条 药物警戒体系主文件应当至少包括以下内容：

- （一）组织机构：描述与药物警戒活动有关的组织架构、职责及相互关系等；
- （二）药物警戒负责人的基本信息：包括居住地区、联系方式、简历、职责等；
- （三）专职人员配备情况：包括专职人员数量、相关专业背景、职责等；
- （四）疑似药品不良反应信息来源：描述疑似药品不良反应信息收集的主要途径、方式等；
- （五）信息化工具或系统：描述用于开展药物警戒活动的信息化工具或系统；
- （六）管理制度和操作规程：提供药物警戒管理制度的简要描述和药物警戒管理制度及操作规程目录；
- （七）药物警戒体系运行情况：描述药品不良反应监测与报告，药品风险的识别、评估和控

制等情况；

（八）药物警戒活动委托：列明委托的内容、时限、受托单位等，并提供委托协议清单；

（九）质量管理：描述药物警戒质量管理情况，包括质量目标、质量保证系统、质量控制指标、内审等；

（十）附录：包括制度和操作规程文件、药品清单、委托协议、内审报告、主文件修订日志等。

第三节 记录与数据

第一百零七条 持有人应当规范记录药物警戒活动的过程和结果，妥善管理药物警戒活动产生的记录与数据。记录与数据应当真实、准确、完整，保证药物警戒活动可追溯。关键的药物警戒活动相关记录和数据应当进行确认与复核。

第一百零八条 记录应当及时填写，载体为纸质的，应当字迹清晰、易读、不易擦除；载体为电子的，应当设定录入权限，定期备份，不得随意更改。

第一百零九条 电子记录系统应当具备记录的创建、审核、批准、版本控制，以及数据的采集与处理、记录的生成、复核、报告、存储及检索等功能。

第一百一十条 对电子记录系统应当针对不同的药物警戒活动和操作人员设置不同的权限，保证原始数据的创建、更改和删除可追溯。

第一百一十一条 使用电子记录系统，应当建立业务操作规程，规定系统安装、设置、权限分配、用户管理、变更控制、数据备份、数据恢复、日常维护与定期回顾的要求。

第一百一十二条 在保存和处理药物警戒记录和数据各个阶段应当采取特定的措施，确保记录和数据的安全性和保密性。

第一百一十三条 药物警戒记录和数据至少保存至药品注册证书注销后十年，并应当采取有效措施防止记录和数据在保存期间损毁、丢失。

第一百一十四条 委托开展药物警戒活动所产生的文件、记录和数据，应当符合本规范要求。

第一百一十五条 持有人转让药品上市许可的，应当同时移交药物警戒的所有相关记录和数据，确保移交过程中记录和数据不被遗失。

第八章 临床试验期间药物警戒

第一节 基本要求

第一百一十六条 与注册相关的药物临床试验期间，申办者应当积极与临床试验机构等相关方合作，严格落实安全风险管理的主体责任。申办者应当建立药物警戒体系，全面收集安全

性信息并开展风险监测、识别、评估和控制，及时发现存在的安全性问题，主动采取必要的风险控制措施，并评估风险控制措施的有效性，确保风险最小化，切实保护好受试者安全。药物警戒体系及质量管理可参考本规范前述上市后相关要求，并可根据临床试验期间药物警戒要求进行适当调整。

第一百一十七条 对于药物临床试验期间出现的安全性问题，申办者应当及时将相关风险及风险控制措施报告国家药品审评机构。鼓励申办者、临床试验机构与国家药品审评机构积极进行沟通交流。

第一百一十八条 申办者应当指定专职人员负责临床试验期间的安全信息监测和严重不良事件报告管理；应当制订临床试验安全信息监测与严重不良事件报告操作规程，并对相关人员进行培训；应当掌握临床试验过程中最新安全性信息，及时进行安全风险评估，向试验相关方通报有关信息，并负责对可疑且非预期严重不良反应和其他潜在的严重安全性风险信息进行快速报告。

第一百一十九条 开展临床试验，申办者可以建立独立的数据监查委员会（数据和安全监查委员会）。数据监查委员会（数据和安全监查委员会）应当有书面的工作流程，定期对临床试验安全性数据进行评估，并向申办者建议是否继续、调整或停止试验。

第一百二十条 临床试验过程中的安全信息报告、风险评估和风险管理及相关处理，应当严格遵守受试者保护原则。申办者和研究者应当在保证受试者安全和利益的前提下，妥善安排相关事宜。

第一百二十一条 临床试验期间药物警戒活动需要结合《药物临床试验质量管理规范》等要求。

第一百二十二条 申办者为临床试验期间药物警戒责任主体，根据工作需要委托受托方开展药物警戒活动的，相应法律责任由申办者承担。

第二节 风险监测、识别、评估与控制

第一百二十三条 临床试验期间，申办者应当在规定时限内及时向国家药品审评机构提交可疑且非预期严重不良反应个案报告。

第一百二十四条 对于致死或危及生命的可疑且非预期严重不良反应，申办者应当在首次获知后尽快报告，但不得超过 7 日，并应在首次报告后的 8 日内提交信息尽可能完善的随访报告。

对于死亡或危及生命之外的其他可疑且非预期严重不良反应，申办者应当在首次获知后尽快报告，但不得超过 15 日。

提交报告后,应当继续跟踪严重不良反应,以随访报告的形式及时报送有关新信息或对前次报告的更改信息等,报告时限为获得新信息起 15 日内。

第一百二十五条 申办者和研究者在不良事件与药物因果关系判断中不能达成一致时,其中任一方判断不能排除与试验药物相关的,都应当进行快速报告。

在临床试验结束或随访结束后至获得审评审批结论前发生的严重不良事件,由研究者报告申办者,若属于可疑且非预期严重不良反应,也应当进行快速报告。

从其他来源获得的与试验药物相关的可疑且非预期严重不良反应也应当进行快速报告。

第一百二十六条 个例安全性报告内容应当完整、规范、准确,符合相关要求。

申办者向国家药品审评机构提交个例安全性报告应当采用电子传输方式。

第一百二十七条 除非预期严重不良反应的个例安全性报告之外,对于其他潜在的严重安全性风险信息,申办者也应当作出科学判断,同时尽快向国家药品审评机构报告。

一般而言,其他潜在的严重安全性风险信息指明显影响药品获益-风险评估的、可能考虑药品用法改变的或影响总体药品研发进程的信息。

第一百二十八条 申办者应当对安全性信息进行分析 and 评估,识别安全风险。个例评估考虑患者人群、研究药物适应症、疾病自然史、现有治疗方法以及可能的获益-风险等因素。申办者还应当定期对安全性数据进行汇总分析,评估风险。

第一百二十九条 临床试验期间,申办者应当对报告周期内收集到的与药物相关的安全性信息进行全面深入的年度回顾、汇总和评估,按时提交研发期间安全性更新报告,研发期间安全性更新报告及其附件应当严格按照《研发期间安全性更新报告管理规范》完整撰写,并应包含与所有剂型和规格、所有适应症以及研究中接受试验药物的受试人群相关的数据。

原则上,应当将药物在境内或全球首次获得临床试验许可日期(即国际研发生日)作为研发期间安全性更新报告报告周期的起始日期。首次提交研发期间安全性更新报告应当在境内临床试验获准开展后第一个国际研发生日后两个月内完成。

当药物在境内外获得上市许可,如申办者需要,可在该药品全球首个获得上市批准日期的基础上准备和提交安全性更新报告。调整后的首次提交,报告周期不应超过一年。

第一百三十条 申办者经评估认为临床试验存在一定安全风险的,应当采取修改临床试验方案、修改研究者手册、修改知情同意书等风险控制措施;评估认为临床试验存在较大安全风险的,应当主动暂停临床试验;评估认为临床试验存在重大安全风险的,应当主动终止临床试验。

修改临床试验方案、主动暂停或终止临床试验等相关信息,应当按照相关要求及时在药物临

床试验登记与信息公示平台进行更新。

第一百三十一条 申办者应当对风险控制措施的执行情况和实施效果进行评估,并根据评估结论决定是否采取进一步行动。

第九章 附 则

第一百三十二条 本规范下列术语的含义:

药品不良反应:是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。

信号:是指来自一个或多个来源的,提示药品与事件之间可能存在新的关联性或已知关联性出现变化,且有必要开展进一步评估的信息。

药品不良反应聚集性事件:是指同一批号(或相邻批号)的同一药品在短期内集中出现多例临床表现相似的疑似不良反应,呈现聚集性特点,且怀疑与质量相关或可能存在其他安全风险的事件。

已识别风险:有充分的证据表明与关注药品有关的风险。

潜在风险:有依据怀疑与关注药品有关,但这种相关性尚未得到证实的风险。

第一百三十三条 国务院卫生健康主管部门和国务院药品监督管理部门对疫苗疑似预防接种异常反应监测等药物警戒活动另有规定的,从其规定。

第一百三十四条 本规范自 2021 年 12 月 1 日起施行。

交流探索

近年根除 Hp 指南方案比较

药剂科 闪洁琳

我国是 Hp 高感染和胃癌高发国家,全球近一半的新发胃癌在我国。2015Hp 胃炎京都全球共识提出,如无抗衡因素,如伴某些疾病、社区再感染率高、卫生资源优先度安排等,Hp 阳性者均应接受根除治疗。近年来,为规范 Hp 感染诊治和提高 Hp 感染治疗,特别是初次治疗的根除率,国内外先后颁发多部共识:

发布年份	发布机构	共识名称
2016年	加拿大 H.pylori 研究小组	《多伦多成人幽门螺杆菌感染治疗共识》 (以下简称: 多伦多共识)
2017年	欧洲 H.pylori 与微生态研究小组	《幽门螺杆菌感染的处理: Maastricht V / Florence共识报告》 (以下简称: 马五共识)
2017年	美国 美国胃肠病学院	《ACG临床指南: 幽门螺杆菌感染的治疗》 (以下简称: ACG共识)
2017年	中国 中华医学会消化病学分会	《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》 (以下简称: 我国共识)
2019年	日本 日本螺杆菌研究学会	《日本幽门螺杆菌感染管理指南 (2019年修订版)》 (以下简称: 日本指南)
2020年	中国台北 国际消化领域核心专家	《筛查与根除幽门螺杆菌预防胃癌:台北全球共识》 (以下简称: 台北全球共识)

一、根除方案

选择适宜的抗生素有助于提高 Hp 根除率,降低根除成本以及抗生素耐药风险。对于敏感菌株,使用含克拉霉素三联方案(PPI+克拉霉素+阿莫西林或甲硝唑)即可达到高根除率。

各国指南推荐的经验性治疗方案的基础为当地人群抗生素暴露史或当地 Hp 耐药流行情况,但大多数地区的具体耐药数据仍然未知。为减少再次治疗带来的费用、耐药及对肠道微生态的影响,治疗方案制定的目标为尽可能一次根除成功。总结上述 6 篇指南对于初次/一线根除方案:

根除疗法	多伦多共识 2016	马五共识 2017	ACG 共识 2017	我国共识 2017	日本指南 2019	台北全球共识 2020
铋剂 四联疗法	推荐 疗程: 14 d	推荐 疗程: 14 或 10 d	推荐 疗程: 14 或 10 d	推荐,	未提及	推荐 疗程: 14d
非铋剂 四联伴同疗法	推荐 疗程: 14 d	推荐 疗程: 14 或 10 d	推荐 疗程: 14 或 10 d	不推荐	未提及	未提及
非铋剂 四联序贯疗法	不推荐	未提及	推荐 疗程: 14 或 10 d	不推荐	未提及	未提及
非铋剂 四联混合疗法	未提及	有条件推荐	推荐 疗程: 14 d	不推荐	未提及	推荐 疗程: 14d
含克拉霉素 三联疗法	仅在克拉霉素低 耐药(<15%)地 区,或该方案根 除率>85%时推 荐 疗程: 14 d	仅在克拉霉素低耐 药(<15%)地区推 荐 疗程: 14 或 10 d	仅在克拉霉素低耐 药(<15%)地区且 患者既往无大环内 酯类抗生素暴露史 时推荐 疗程: 14 d	不推荐	推荐 疗程: 7d	根据耐药性测试 结果推荐 疗程: 14d
含左氧氟沙星 (喹诺酮类抗 生素)疗法	不推荐	未提及	推荐 疗程: 14 或 10 d	不推荐	未提及	未提及

含克拉霉素三联疗法

曾是国内外共识推荐的 Hp 主要根除疗法。随克拉霉素耐药率不断增高，影响该疗法根除率。

马五共识、台北共识建议使用含克拉霉素三联疗法时应行克拉霉素药物敏感试验，若不行药物敏感试验，多伦多共识、马五共识、ACG 共识均建议仅在克拉霉素低耐药（<15%）地区使用含克拉霉素三联疗法。

我国共识认为克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星耐药率高，应用含这 3 种抗生素的三联疗法如 PPI+阿莫西林+克拉霉素、PPI+阿莫西林+左氧氟沙星和 PPI+阿莫西林+甲硝唑对耐药菌株的根除率较低，在选用这几种三联案前应进行药物敏感试验。

非铋剂四联疗法

随三联疗法根除率不断降低，国际范围内先后推出非铋剂四联伴同疗法（PPI+阿莫西林+克拉霉素+甲硝唑连用 10~16 d）、非铋剂四联序贯疗法（前 5 或 7 d 使用 PPI+阿莫西林，后 5 或 7 d 使用 PPI+克拉霉素+甲硝唑）、非铋剂四联混合疗法（前 5 或 7 d 与序贯疗法相同，后 5 或 7 d 与伴同疗法相同）等非铋剂四联疗法替代三联疗法。

伴同疗法、序贯疗法较常用。混合疗法研究较少且在我国根除疗效不佳，少被推荐。多伦多共识、马五共识、ACG 共识、我国共识均认为伴同疗法是最佳的非铋剂四联疗法。

铋剂四联疗法

经典铋剂四联疗法即 PPI+铋剂+四环素+甲硝唑组成。

我国有研究拓展了铋剂四联疗法中抗生素的组合方案，我国共识推出了 7 种抗生素组合铋剂四联方案，采用 14d 疗程，根除率均>90%。

本疗法可减少抗生素的使用剂量，且铋剂耐药率低，可额外提高耐药菌株根除率。多伦多共识、马五共识、ACG 共识均推荐铋剂四联疗法为一线治疗方案，台北共识推荐为不进行药敏测试人群的一线治疗方案。

含左氧氟沙星的疗法

当前，全球多数地区左氧氟沙星耐药率>15%。多伦多共识、马五共识和我国共识均不推荐含左氧氟沙星疗法用于初次（一线）治疗。

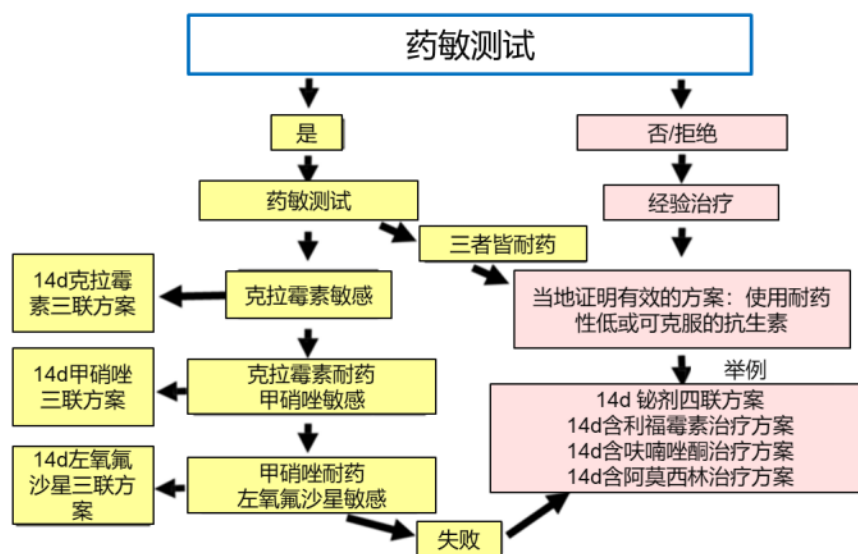
二、根除治疗疗程

目前 Hp 根除疗法疗程多在 7~14d，研究显示延长根除疗程可提高根除率，而药物不良反应并未明显增加。

多伦多共识强烈推荐所有 Hp 根除疗法的疗程均为 14d。马五共识推荐所有 Hp 根除疗法的疗程尽可能延长至 14d，除非证实 10d 疗程有效。ACG 共识认为三联疗法、混合疗法的疗程均应延长至 14d 以提高根除率。我国共识提出，在经验性铋剂四联疗法 10d 疗程根除率可达到 90%的地区可优先选择 10d 疗程，否则选择 14d 疗程。

三、根除方案的选择

2020 年台北共识 对 Hp 根除治疗的不同方案选择：先采用最有效、最耐受的方案，再采用最复杂的方案逐步实现。



该推荐有益于使用必要剂量内的抗生素，在推荐疗程时间内，减少无效治疗。

国内外指南推荐的根除治疗方案无论是药物选择还是疗程都存在一定差异，不同指南的适用性需结合当地使用人群的耐药情况和经验治疗结果。对于经验性治疗失败的患者，建议采用药敏试验指导治疗或另一种可靠的经验性治疗。且若治疗失败，必要总结并评估当地人群当前方案的有效性，以提高后续的治疗成功率。

参考文献：

1. 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华消化杂志, 2017. 37(6):364-378.
2. 欧阳耀斌, 等. 新近国内外幽门螺杆菌感染处理重要共识初次治疗内容对比解读. 中华消化杂志, 2020. 40(4):285-287.
3. 刘文忠. 《筛查与根除幽门螺杆菌预防胃癌:台北全球共识》解读. 胃肠病学. 2020. 25(9):544-551.
4. Fallone CA, et al. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults. Gastroenterology. 2016. 151(1):51-69.
5. Malfertheiner P, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence consensus report. Gut. 2017. 66(1):6-30.
6. Chey WD, et al. ACG clinical guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol. 2017. 112(2):212-239.
7. Jyh-Ming Liou, Peter Malfertheiner, Yi-Chia Lee, et al. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. Gut. 2020 Dec;69(12):2093-2112

学习园地

金黄色葡萄球菌抗生素耐药研究进展

蓝素桂, 李治蓉, 苏爱秋等

摘要: 临床耐药菌株的出现和感染已成为全球关注的公共卫生健康问题。金黄色葡萄球菌是医院内和社区感染的重要病原菌之一, 其抗生素耐药性问题日益严峻, 严重威胁人类健康。文章主要对金黄色葡萄球菌的抗生素耐药机制、产生耐药原因及对策等方面进行综述, 以期抗菌药物的规范使用和减少抗生素耐药的新药研究提供理论指导, 同时也为应对抗生素耐药性策略的制定提出新的思路。

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*) 为革兰氏阳性菌, 广泛分布于自然界、动物和人的体表以及与外界相通的腔道中(如鼻腔等), 是医院内和社区感染的重要病原菌之一。常见的 *S. aureus* 感染性疾病如毛囊炎、疖疮、脓疱、乳腺炎、伤口感染和葡萄球菌烫伤皮肤综合征等, 而更严重的感染性疾病如菌血症、肺炎、心内膜炎、骨和关节感染以及中毒性休克综合征等。前抗生素时代 *S. aureus* 菌血症患者的致死率超过 80%。20 世纪 40 年代初,

青霉素的发现极大地改善了 *S. aureus* 感染性疾病预后情况，但随着青霉素的广泛使用，出现了青霉素耐药菌株。这些耐药菌株产生青霉素酶可水解青霉素 β 内酰胺环，导致青霉素失去活性。

耐药菌是指在长期的抗生素选择之后出现对相应抗生素产生耐受能力的菌株。细菌耐药性是指细菌多次与药物接触后，对药物的敏感性减小甚至消失，致使药物对耐药菌的疗效降低甚至无效。耐药菌株的出现增加了感染性疾病治愈的难度。耐青霉素酶的半合成青霉素甲氧西林于 1959 年应用于临床，到 1961 年 JEVONS 便首次发现了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)。MRSA 感染从发现至今几乎遍及全球，易感人群也遍及所有年龄段。

为解决不断出现的耐药性问题，科学家们对新型抗菌药物投入大量的研究，四环素、头孢菌素和其他天然的、半合成的和合成的抗菌素相继被开发出来。而在大多数常见 *S. aureus* 感染性疾病发病率和死亡率得到降低的同时，出现十分严重的 *S. aureus* 抗生素耐药问题。根据 ATLAS 平台 (<https://atlassurveillance.com/#/login>) 的抗生素耐药监测数据，总结分析 2005 -2018 年全球 *S. aureus* 对抗生素产生耐药情况(表 1)，*S. aureus* 几乎对所有抗生素都产生了不同程度的耐药性，这正是全球所面临的抗生素耐药的现状。

表 1 2005—2018 年全球 *S. aureus* 对抗生素的耐药情况Table 1 Global antibiotic resistance in *S. aureus* from 2005 to 2018

抗生素种类	测试菌株数量	敏感率/% ^a	中介率/% ^b	耐药率/% ^c	敏感浓度/(mg·L ⁻¹)	耐药浓度/(mg·L ⁻¹)
阿奇霉素	987	23.51	39.11	37.39	≤1	>2
头孢洛林	67 699	94.1	5.48	0.42	≤1	>2
克林霉素	67 699	76.24	0.56	23.2	≤0.25	>0.5
达托霉素	67 699	99.79	0	0.21	≤1	>1
红霉素	67 699	53.08	0.27	46.66	≤1	>2
庆大霉素	47 192	65.88	0	34.12	≤1	>1
左氧氟沙星	117 102	62.39	0	37.61	≤1	>1
利奈唑胺	117 100	99.98	0	0.02	≤4	>4
二甲胺四环素	110 448	91.06	1.67	7.27	≤0.5	>1
莫西沙星	61 045	57.65	0	42.35	≤0.25	>0.25
青霉素	50 051	12	0	88	≤0.12	>0.12
替考拉宁	67 699	98.39	0	1.61	≤2	>2
替加环素	117 102	99.43	0	0.57	≤0.5	>0.5
磺胺甲氧苄啶	47 192	96.85	0.81	2.33	≤2	>4
万古霉素	117 102	99.99	0	0.01	≤2	>2

注:a,敏感率即对药物表现为敏感菌株数量与测试总菌株数量之比;b,中介率即对药物表现为介于敏感与耐药之间的菌株数量与测试总菌株数量之比;c,耐药率即对药物表现为耐药的菌株数量与测试总菌株数量之比

抗生素耐药增加了临床上 *S. aureus* 感染性疾病的治疗难度和风险,增加了患者因长期住院而产生的巨大经济负担,同时也增加了全球的卫生负担。另外,抗生素耐药也是 *S. aureus* 感染性疾病患者死亡率增加的重要原因。研究数据表明,在美国,超过 80 000 例侵入性感染和每年超过 11 000 例死亡是 MRSA 引起的。预计到 2050 年,抗生素耐药性将导致约 3 亿人死亡,给全球经济造成高达 100 万亿美元的损失。

本文主要对 *S. aureus* 的抗生素耐药机制、产生原

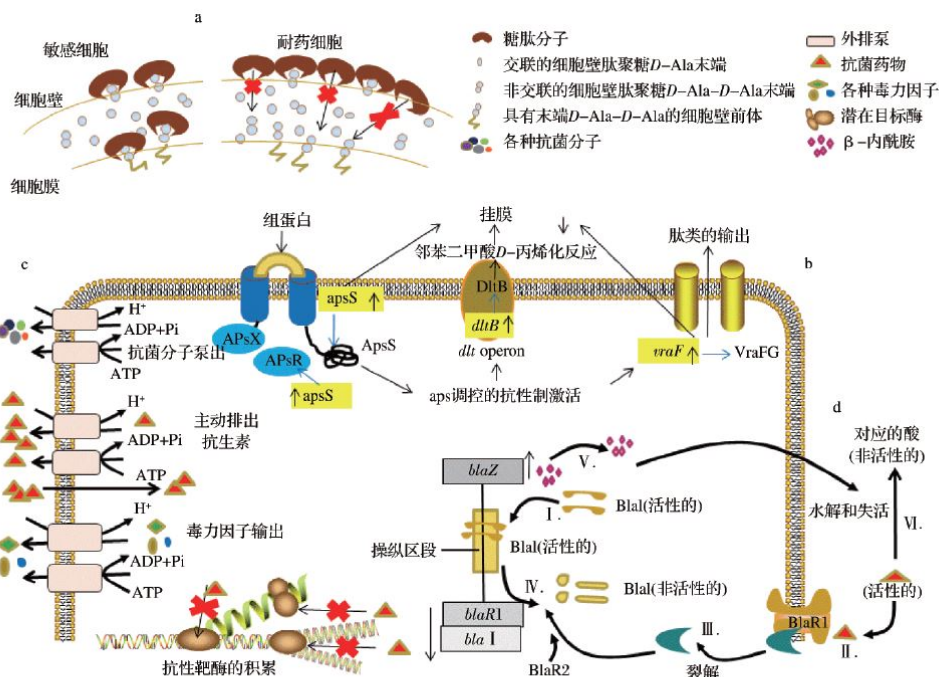
因及对策进行综述,为抗菌药物的规范使用和减少抗生素耐药的新药研究提供理论指导,同时也为抗生素耐药性应对策略的制定提供一些新的思路。

1 *S. aureus* 抗生素耐药机制研究

1.1 细胞壁相关的耐药机制

S. aureus 细胞壁主要由肽聚糖骨架、四肽侧链和五肽交联桥组成。对于敏感型 *S. aureus*, 抗生素通过特异性地与细胞壁合成过程中五肽末端的 D-Ala-DAla 残基结合,阻碍 *S. aureus* 细胞壁合成过程中的转糖基或(和)转肽作用,抑制细胞壁合成,导致 *S. aureus* 无法生长或

死亡，从而使抗生素发挥抗菌作用。而在耐药 *S. aureus* 中，通过增加 D-Ala-D-Ala 残基数量合成大量的肽聚糖，导致细胞壁增厚、形状不规则。L-谷氨酰胺在五肽桥上的酰胺化作用减少，使肽聚糖链的交联也减少，从而有更多的 D-Ala-D-Ala 残基与抗生素结合，结合后的抗生素进一步阻碍药物分子到达细胞膜上的作用靶点，最终形成对药物的抵抗作用，如图 1-a 所示。此机制多见于 *S. aureus* 对糖肽类抗生素(如万古霉素、替考拉宁等)的耐药性。



a-细胞壁相关的耐药机制;b-组蛋白传导系统作用机制;c-多药外排泵;d-β-内酰胺酶的产生及其对青霉素的灭活过程

图 1 SA 耐药机制

Fig 1 Mechanism of antibiotic resistance in SA

1.2 生物膜耐药机制

细菌生物膜的形成是抗生素治疗细菌感染性疾病失败的主要原因。细菌生物膜对抗生素的耐药性通常是游离菌的 10~1 000 倍。*S. aureus* 生物膜的形成涉及到多种基因的表达和调控，*S. aureus* 分泌的多糖胞间黏附素(polysaccharide intercellular adhesin, PIA) 是其生物膜形成过程中细菌聚集阶段必须的也是最重要因子，PIA 合成主要由 *ica* 操纵子编码，具体包括 *icaR*(调节基因) 及串联存在的 *icaA*、*icaD*、*icaB*、*icaC* 基因。*S. aureus* 生物膜耐药机制较复杂，且不同机制之间存在协同作用。分泌的胞外聚合物形成致密的天然屏障，阻碍抗生素向菌膜内部渗透，降低了菌膜内部药物浓度。同时，菌膜中的灭活酶可水解进入的抗生素，

使抗生素失活。另外,被包裹在菌膜深层的 *S. aureus* 细胞代谢速率减慢甚至进入休眠状态,因此菌株对繁殖期杀菌剂的抗性也会增强。

S. aureus 生物膜耐药机制及其相应的治疗药物在不断的进行研究。近年来研究发现,组蛋白对 *S. aureus* 生物膜具有活性。如图 1-b 所示,组蛋白与 ApsS 的负离子环结合,激活了编码 aps 系统传感器和调节蛋白的 ApsS 和 apsR 基因, vraFG 转运基因介导的 aps 调控抗性机制被激活,从而对 *S. aureus* 生物膜产生活性。这研究结果对开发针对耐药菌株生物膜形式的抗菌药物具有重要意义。

1.3 外排泵耐药机制

外排泵也称外排蛋白,是细菌将胞内的药物或毒性物质排出胞外的蛋白转运系统,在外排过程中需要进行质子交换或水解 ATP 提供能量,如图 1-c 所示。外排泵耐药机制是引起 *S. aureus* 对四环素类抗生素产生耐药性的重要机制。外排泵的编码基因位于染色体或质粒中,外排泵通过作用底物诱导编码基因在耐药菌中超表达。根据外排泵氨基酸序列的同源性可分为 ATP 结合盒超家族(ABC)、主要易化子超家族(MFS)、多药及毒性化合物外排家族(MATE)、小多重耐药家族(SMR)和耐药节结化细胞分化家族(RND)。在 *S. aureus* 中,染色体或质粒编码的外排泵超过 15 个(图 2)。*S. aureus* 对四环素类抗生素的耐药主要由 MFS 家族外排蛋白负责。Tet 蛋白是 MFS 中研究最清楚的蛋白,由 tet 基因负责编码,可将四环素泵出胞外,降低了细胞内药物浓度,从而保护了胞内的核糖体,导致 *S. aureus* 产生耐药性。

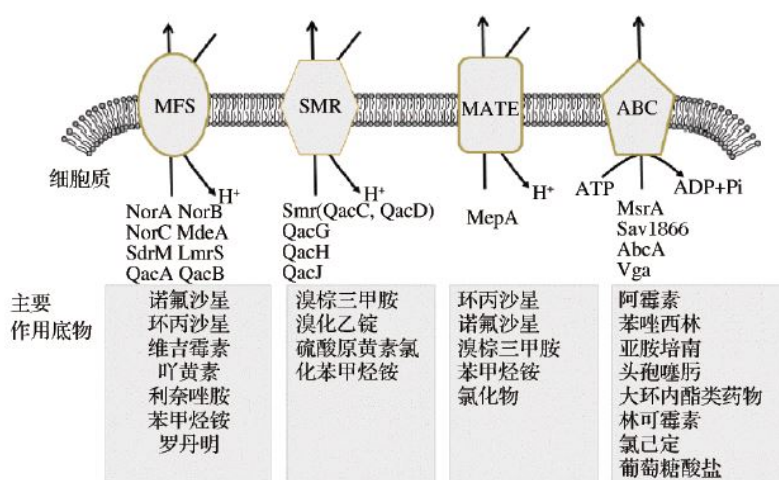


图 2 *S. aureus* 四类多药外排泵

Fig. 2 Four kinds of multidrug efflux pumps in *S. aureus*

1.4 产生灭活酶或钝化酶耐药机制

S. aureus 可通过产生灭活酶或钝化酶,破坏各种抗菌药物(如四环素类、 β -内酰胺类抗生素,包括半合成青霉素类和头孢菌素类等)使其失去活性。目前主要发现的灭活酶或钝化酶有 β -内酰胺酶类、氨基糖苷类灭活酶、红霉素类钝化酶、氯霉素酰基转移酶等。 β -内酰胺酶的产生及其对青霉素的灭活过程如图 1-d 所示, DNA 结合蛋白 *BlaI* 与操作区段结合,抑制了 *blaZ* 和 *blaR1-blaI* RNA 的转录,在没有青霉素的情况下, β -内酰胺酶的表达水平较低。当青霉素存在时,青霉素与跨膜传感器 *BlaR1* 结合,刺激 *BlaR1* 自催化激活,激活的 *BlaR1* 直接或间接(通过另一种蛋白 *BlaR2*)将 *BlaI* 裂解成非活性片段,*blaZ* 和 *BlaR1-BlaI* 开始转录,导致青霉素的 β -内酰胺环被 *blaZ* 编码的 β -内酰胺酶水解,青霉素失去活性。

氨基糖苷类修饰酶的失活是 *S. aureus* 对氨基糖苷类抗生素耐药的主要机制。在氨基糖苷类修饰酶中,乙酰转移酶(AAC)、磷酸转移酶(APH)和核苷酸转移酶(ANT)尤其是腺苷转移酶是临床重要的耐药相关酶。AAC 以乙酰辅酶 A 为供体,乙酰化氨基糖苷类药物 1, 3, 6¹, 2¹ 位氨基,而 APH 和 ANT 均以 ATP 为供体,APH 作用于氨基糖苷类药物的 3¹ 位—OH 和 4 位(潮霉素)、3¹¹位和 6 位(链霉素)—OH, ANT 作用于氨基糖苷类药物 2¹¹、4¹ 位—OH 和 3¹¹ 位、9 位(大观霉素)使之磷酸化,从而使氨基糖苷类药物钝化。

1.5 代谢途径、作用靶位改变耐药机制

代谢途径、作用靶点的改变也是 *S. aureus* 对抗生素常见的耐药机制。抗生素作用靶位酶的基因发生突变,会导致抗菌药物的作用降低,如 β -内酰胺类抗菌药物作用靶位改变。青霉素结合蛋白(PBPs)是细菌细胞膜的几种蛋白质分子与青霉素结合形成的相对稳定化合物,是 β -内酰胺类抗生素的主要靶点。PBPs 是细胞壁肽聚糖合成的必要酶,PBPs 的改变是引起 *S. aureus* 对 β -内酰胺类药物产生耐药性的主要原因。青霉素和头孢菌素的结构与肽聚糖末端结构 D-丙氨酰相似,可以竞争性地与酶的活性中心共价键结合,抑制黏肽转肽酶所催化的交联反应,破坏 *S. aureus* 细胞壁的形成,从而引起溶菌作用,导致细胞裂解死亡。当 PBPs 发生基因突变时, β -内酰胺类抗生素与其目标 PBPs 之间的亲和力丧失,药物无法与作用部位结合,从而导致 *S. aureus* 耐药性的产生。*S. aureus* 对喹诺酮类抗生素主要耐药机制也是作用靶位的改变。喹诺酮类药物对 *S. aureus* 的主要作用靶点是 DNA 旋转酶,当 *S. aureus* 长期与药物接触的过程中抗药位点发生突变,降低了靶标(DNA 旋转酶和拓扑异构酶 IV)对喹诺酮类药物的亲和力,从而产生耐药。该种耐药机制对抗菌药物特异性较差,使临

床有效药物的选择难度加大。

2 *S. aureus* 抗生素耐药产生原因分析

S. aureus 耐药菌株的产生既是自然选择的结果，也是人为因素(如抗菌药物的使用)作用强化的结果(图 3)。适者生存是自然界的法则，*S. aureus* 势必会朝着有利于自己生存的方向进化。但随着抗菌药物的使用，耐药性变得越来越复杂。细菌获得的抗性基因可以通过遗传稳定地传递给下一代，甚至可以通过水平基因转移传播给其他细菌。

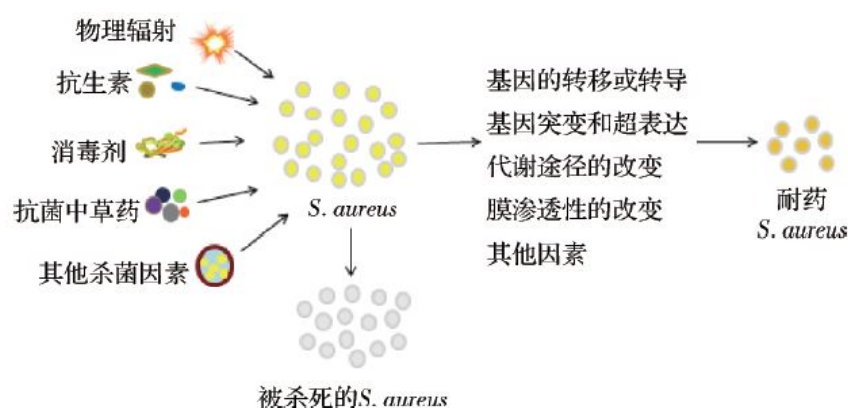


图 3 *S. aureus* 自然选择作用介导耐药产生示意图

Fig. 3 Schematic diagram of antibiotic resistance in *S. aureus* mediated by natural selection

2.1 自然选择结果

影响自然选择的因素有多种，比如细菌种群间的生存斗争，细菌个体与群体之间的斗争以及生存环境的斗争，包括阳光(紫外线等)、本身就具有良好杀菌或抑制微生物功能的物质(如部分带有特定基团的有机化合物、一些无机金属材料及其化合物、部分矿物质等)和天然抗生素(微生物分泌代谢产物)等。在各种因素的压迫下，细菌为了生存，不断发生变异改变自身的机能来适应其不断变化的生存环境。此外，细菌还可以通过质粒或转座子的水平转移获得其他物种的外源抗性基因，从而导致抗性变异的进一步发展。变异菌株再循环将这些特性遗传给下一代，下一代就有更多的具有抗性的个体，经过长期的自然选择，有些细菌就可以耐受生存环境中各种压迫因素的影响。*S. aureus* 对抗生素产生耐药的原因之一是自然选择的结果。在没有使用人工合成抗生素之前，*S. aureus* 在不断的自然进化中对不利于它生存的物质已有一定的抗性能力。青霉素、衣霉素等天然抗生素是一些特定的微生物为了生存竞争获得优势而分泌的次级代谢产物，以抑制其他微生物的生长。经过长期的接触，*S.*

aureus 对这些天然抗生素就产生一定的抗性，如野生型葡萄球菌对新生霉素的天然抵抗。

2.2 抗生素使用引起

抗生素的不断开发及其过度使用甚至是滥用是 *S. aureus* 产生耐药性的重要原因。临床上不必要或不适当的处方抗生素、坚持用抗生素治疗非细菌性感染、患者未按照处方完成整个抗生素疗程以及病人滥用抗生素等都是 *S. aureus* 对抗生素产生耐药性的重要原因。抗生素的广泛应用使 *S. aureus* 的适应能力比以往任何时候都要强大。一种新的抗生素被开发出来应用于临床上，对其耐药的 *S. aureus* 菌株很快就会产生。从第一种磺胺类抗菌剂到第一代抗生素(青霉素)，以及后来的 β -内酰胺类、大环内酯类、氨基糖苷类、四环素类、喹诺酮类等各种高效抗菌药物抗生素的作用靶点从叶酸代谢过程(磺胺类)，到细胞壁的生物合成(青霉素、磷霉素、衣霉素、雷莫拉宁、万古霉素等)、蛋白质的生物合成(四环素类、氨基糖苷类抗生素)以及 DNA 和 RNA 的复制(利福平、环丙沙星等)等已遍及 *S. aureus* 的整个生长繁殖过程(图 4)。*S. aureus* 通过与抗生素作用靶点密切相关的变异过程而获得了耐药性。新型抗生素的开发速度已经赶不上耐药菌株产生的速度。

2.3 消毒剂使用引起

消毒剂是抑制或杀灭传播媒介上病原微生物，使其达到无害化要求的化学制剂。消毒剂作为切断感染疾病传播途径、减少交叉感染的传统重要手段，在医疗卫生等众多领域得到了广泛使用。按其效果分类可分为高效消毒剂(如过氧化氢、二氧化氯、过氧化氢银离子消毒剂等)、中效消毒剂(如碘类消毒剂、酒精等)和低效消毒剂(如胍类消毒剂、季胺盐消毒剂等)3类。由于消毒剂不像药物般具有一定的专一性，往往是起到预防感染的作用而使用于公共物品或公共场所中，对整个自然环境微生物都有一定的作用，再加上消毒剂的处理不当甚至是滥用等问题，长此以往，*S. aureus* 已经对消毒剂具有一定的适应能力，导致其对消毒剂敏感性下降甚至出现抵抗增强的现象。这种抵抗机理与抗生素耐药机制具有一定的相似性(如渗透屏障、外排作用等，如图 5)所示，可导致细菌对抗生素出现交叉耐药现象。*S. aureus* 对消毒剂敏感性降低的问题在很早以前就已经有报道，虽然目前消毒剂在适宜的浓度下仍然保持其杀菌的能力，但相关研究已发现，非致死浓度消毒剂能引起 *S. aureus* 对抗生素产生交叉耐药现象。由此可见，消毒剂也是 *S. aureus* 对抗生素耐药性产生的重要原因。

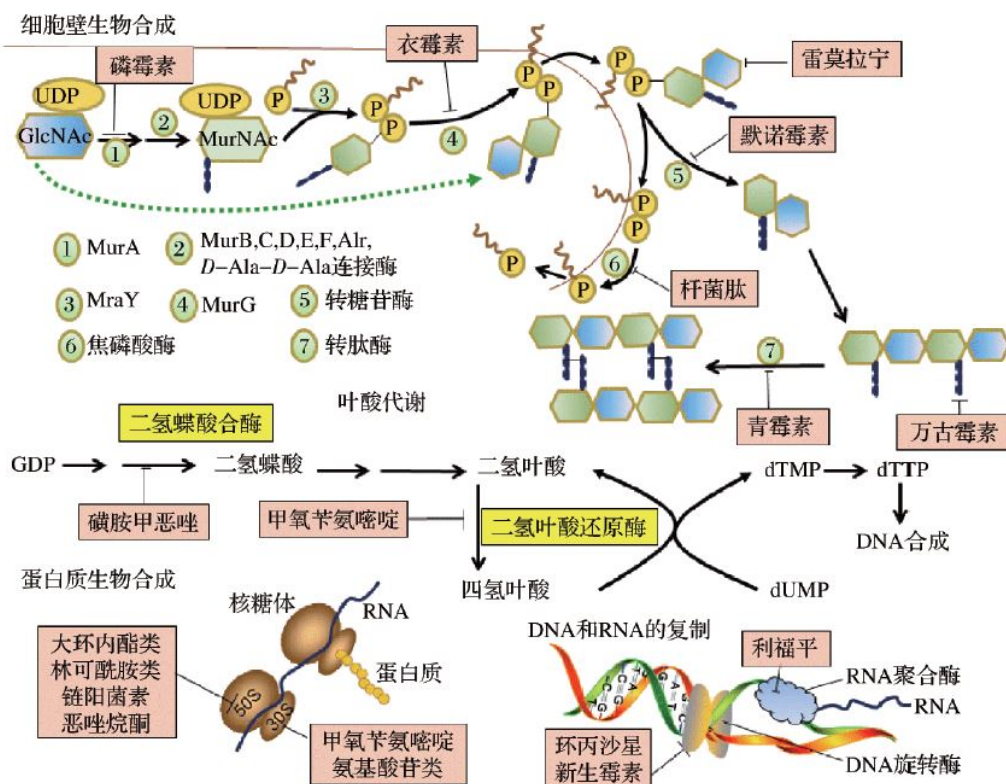


图4 *S. aureus* 中抗生素作用靶点

Fig.4 Targets of antibiotics in *S. aureus*

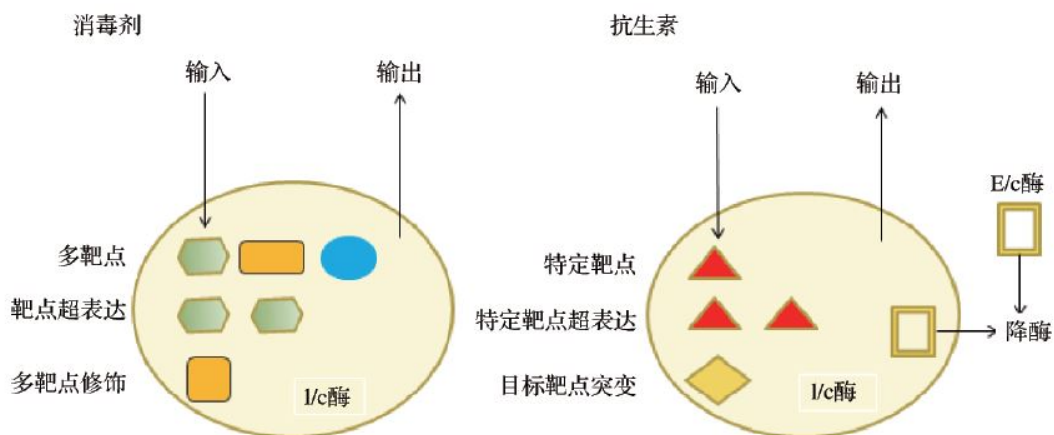


图5 消毒剂抵抗与抗生素耐药性的关联示意图

Fig.5 Correlation between disinfectant and antibiotic resistance

2.4 抗菌中药使用引起

具有抗菌活性成分的抗菌中药在临床上的应用已有几千年的历史,由于其来源广泛,安全性高,毒性小,同时具有与化学药不同的抗菌机制,已成为细菌耐药性研究领域的热点。

相比化学药来说, 抗菌中药多为复方组分, 各成分之间具有一定相互关系, 通常表现为整体量效作用, 而不是简单作用于某个单一的靶点, 故一直被认为不容易产生耐药性。抗菌中药和其他中药一样, 它们的临床运用目的主要是通过调节患者机体内环境的平衡等产生疗效, 而不是单纯地用来杀死病原菌。因此多数情况下, 抗菌中药的临床处方用量往往没有达到病原菌的致死剂量, 这导致整个疗程中, 患者体内病原菌可能没有被杀死而使它们能够适应抗菌中药并出现对抗生素的交叉耐药。近期研究发现黄连能引起细菌对抗生素的交叉耐药和对消毒剂产生药物抵抗。另外, 抗生素和消毒剂的使用同样能降低细菌对黄连的敏感性。该实验结果说明, 大量抗菌中药的药渣随意地排放至自然界, 也是有可能诱导环境中细菌对抗生素产生交叉耐药。因此, 抗菌中药的使用也是 *S. aureus* 对抗生素产生耐药的潜在因素。

总之, 抗生素耐药性的产生可能是上述某种原因单独所致, 但更多的是几种原因共同作用的结果, 特别是抗生素交叉耐药性的产生。因此, 细菌耐药性对策的制定和实施尤为重要。

3 细菌耐药性对策

包括 *S. aureus* 耐药在内的细菌耐药性对全球公共卫生造成严重威胁。为了应对这一持久的威胁, 世界各国纷纷以尽量减少抗菌素耐药性的发展和传播、确保研究开发有效抗菌素为主要战略目标, 制定了相关的国家行动计划, 目前发布并实施的国家有 74 个, 表 2 列出了部分国家主要战略目标。

表 2 各国应对细菌耐药性的行动计划
Table 2 National action plans against bacterial drug resistance

国家	行动计划	发布时间	主要目标
美国	国家抗击耐药菌行动计划 (2015—2020 年)	2015 年	减缓耐药细菌的出现, 防止耐药感染的蔓延, 预计到 2020 年, MRSA 血液感染疾病比 2011 年至少要降低 50%; 加强基础和应用研究, 促进新型抗生素、疫苗和其他治疗方法的开发
瑞典	瑞典对抗生素耐药性的战略 (2016—2020 年)	2016 年	在相关部门确定和实施预防措施, 以便尽早预防、发现和避免感染的传播; 增加对基本细菌感染机制的了解以便开发新的诊断方法、疫苗和治疗方案
中国	遏制抗菌素耐药性国家行动计划 (2016—2020 年)	2016 年	争取研发上市全新抗菌药物 1~2 个, 新型诊断仪器设备和试剂 5~10 项; 全国二级以上医院基本建立抗菌药物临床应用管理机制; 医疗机构主要耐药菌增长率得到有效控制
新西兰	新西兰抗菌素耐药性行动计划 (2017—2021 年)	2017 年	保持国家对人类耐药病原体 (如 MRSA) 的最新指导方针和多药耐药微生物 (MDRO) 指南; 建立并支持相关治理、合作和投资安排, 以可持续的方式对抗抗菌素耐药性
泰国	《2017—2021 年泰国抗菌素耐药性国家战略规划》	2017 年	到 2021 年, 病原菌抗生素耐药性造成的发病率将下降 50%, 包括 <i>S. aureus</i> ; 人类和动物的抗菌药物消费量将分别减少 20% 和 30%

各国抗菌药物的规范使用是抗击耐药性威胁的重要举措。抗生素和消毒剂是世界各国使用最多的抗菌药物, 因此抗生素和消毒剂的规范使用对细菌耐药性的防控、耐药机制研究以及新型抗菌药物的开发都具有重大意义。各国在制定行动计划时也将抗菌药物的规范使用列为主要目标, 如中国明确指出全国二级以上医院基本建立抗菌药物临床应用管理机制, 使医疗机构主要耐药菌增长率得到有效控制。英国通过国家政策和指导来规范医生处方行为, 要

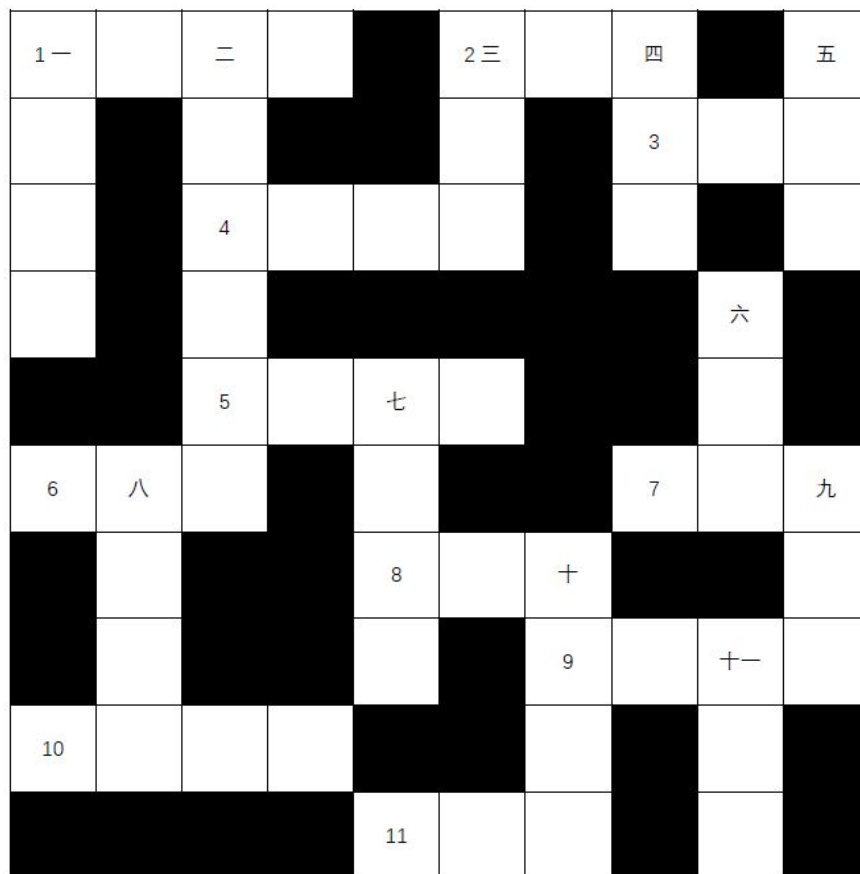
求医生不得给患有感冒,咳嗽、扁桃体发炎、咽喉痛等症状的非适应症患者开具抗生素处方。由于疾病种类及其复杂程度不同,就诊对象及需求也存在差异,因此还制定了多层次抗生素用药指南。

由于目前新型抗生素的研发处于瓶颈阶段,抗菌中药为预防和控制耐药细菌感染提供了新的思路,这对使用抗菌中药的国家来说是一个很好的机遇也是个重大的挑战。在中国,黄连、黄柏、鱼腥草、五倍子、金银花等一百多种抗菌中草药在 *S. aureus* 感染疾病的治疗中广泛运用。随着现代医药的发展,为满足患者的需求,很多中医院都设有中药代煎的服务,医院必定会因此而产生一定量的抗菌中药残渣,而针对抗菌中药残渣的处理目前尚未有一个统一的方法。医院本就是感染菌株的聚集地,如果抗菌中药残渣得不到有效的处理或随意丢到环境中,其残留的低于病原菌致死剂量的药物浓度存在诱导病原菌产生抗生素耐药的隐患。因此,抗菌中药的规范使用应该引起足够重视,需要制定出相关的政策规范抗菌中药的使用,使抗菌中药残渣得到有效处理。这也是应对全球耐药性威胁的重要策略。同时,包括中国在内的抗菌中药使用国家应该积极开展抗菌中药介导抗生素耐药的机制研究,为遏制细菌耐药性的进一步发展提供更加完善成熟的理论研究基础。另外,加大抗生素耐药机制研究的科研投入,充分了解耐药性产生的机制,特别是抗生素与消毒剂交叉耐药机制,是新药开发的前提。新一代的抗菌药物既要有效地抗击各类病原菌,又要有效地降低它们产生耐药的机会,这是新型抗菌药物研发的一个前所未有的重大挑战。

4 结语

细菌耐药性对全球人类健康构成了严重的威胁。目前对抗生素耐药机制、耐药原因及对策的深入研究已迫在眉睫。*S. aureus* 对抗生素主要耐药机制有细胞壁结构改变、生物膜的形成、外排泵主动排出、产生灭活酶或钝化酶和代谢途径及作用靶位的改变等。而耐药性产生的原因既有自然因素,也有人为因素。人为因素包括抗菌药物(抗生素、消毒剂等)的过度使用甚至是滥用以及抗菌中药残渣不规范处理等。耐药性的产生加速了后抗生素时代的到来。为减少耐药性的出现,各国除了实施各自国家行动计划,规范抗菌药物的使用等策略之外,更需要加大对耐药性机制,特别是交叉耐药性机制研究的科研投入。另外,抗菌中药作为预防和控制耐药细菌感染的新资源,在规范其使用的同时,应加大抗菌中药对耐药菌逆转作用及其机制的研究,为新型抗菌药物的研发提供理论指导。总之,解决细菌耐药性问题需要全球人类共同努力与齐心奋战。

休闲益智



药名填空

(答案在本院目前药品目录)

横向:

1、药物通用名: 本品为具青霉烯基本骨架的青霉烯类口服抗生素。它经由阻止细菌细胞壁合成而显现抗菌、杀菌作用。对各种青霉素结合蛋白(PBP)具有高亲和性,特别是对细菌增殖所必需的高分子 PBP 呈现高亲和性。体外试验表明本品对需氧性革兰氏阳性菌、需氧性革兰氏阴性菌及厌氧菌具广泛抗菌谱;尤其是对需氧性革兰氏阳性菌中的葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、肠球菌,需氧性革兰氏阴性菌中的柠檬酸杆菌、肠杆菌、百日咳噬血杆菌及厌氧

菌中的消化链球菌、拟杆菌等显示较强杀菌效力。并显示对各种细菌产生 β -内酰胺酶稳定,对 β -内酰胺酶产生菌具有较强抗菌活性。

2、药物商品名:本品能抑制血小板的聚集,有防止血栓形成的作用。同时能对抗 5-羟色胺、缓激肽引起的血管损伤,增加毛细血管抵抗力,降低毛细血管通透性,可防止血管通透性升高引起的水肿。临床用于缺血性脑血管病(如脑血栓形成、脑栓塞)、血栓性静脉炎、中心性视网膜炎、血管通透性增高所致水肿等。

3、药物商品名:本品属苯骈咪喃衍生物,为促尿酸排泄药,通过抑制肾小管对尿酸的重吸收,降低血中尿酸浓度。

4、药物通用名:本品通过保护细胞在缺氧或缺血情况下的能量代谢,阻止细胞内 ATP 水平的下降,从而保证了离子系的正常功能和透膜钠-钾流的正常运转,维持细胞内环境的稳定。

5、药物通用名:是一种降血糖药,具有提高 2 型糖尿病患者的血糖耐受性,降低基础和餐后血糖的作用。它的作用机理不同于其它类型的口服抗血糖药,它可减少肝糖的产生,降低肠对糖的吸收,并且可通过增加外周糖的摄取和利用而提高胰岛素的敏感性,与磺酰脲类药物不同的是,本品不会对 2 型糖尿病患者或正常血糖的患者产生低血糖症。治疗后,胰岛素的分泌保持不变,而降低空腹胰岛素水平及每日血浆胰岛素水平。

6、药物通用名:本品为含有半胱氨酸的化合物,能与重复活化的环磷酰胺或异环磷酰胺的毒性代谢产物相结合,形成非毒性产物自尿中迅速排出体外,预防在使用上述抗癌药物时引起的出血性膀胱炎等泌尿系统的损伤。因本品排泄速度较环磷酰胺、异环磷酰胺及其代谢产物快,故应重复用药。

7、药物商品名:在体内本品在酶作用下转化为 5-氟尿嘧啶(5-FU)。正常细胞和肿瘤细胞都能将 5-FU 代谢为 5-氟-2-脱氧尿苷酸单磷酸(FdUMP)和 5-氟尿苷三磷酸(FUTP)。这些代谢产物通过二种不同机制引起细胞损伤。首先, FdUMP 及叶酸协同因子 $N^5, 10$ -亚甲基四氢叶酸与胸苷酸合成酶(TS)结合形成共价结合的重合物。这种结合抑制 2'-脱氧尿[嘧啶核]苷酸

形成胸核苷酸。胸核苷酸是胸腺嘧啶核苷三磷酸必需的前体,而后者是 DNA 合成所必需的,因此该化合物的不足能抑制细胞分裂。其次,在 RNA 合成过程中核转录酶可能会在尿苷三磷酸(UTP)的部位错误地编入 FUTP。这种代谢错误将会干扰 RNA 的加工处理和蛋白质的合成。

8、药物通用名:本品为人工合成的强效麻醉性镇痛药。镇痛作用机制与吗啡相似,为阿片受体激动剂,作用强度为吗啡的 60~80 倍。与吗啡和哌替啶相比,本品作用迅速,维持时间短,不释放组胺,对心血管功能影响小,能抑制气管插管时的应激反应。本品对呼吸的抑制作用弱于吗啡,但静脉注射过快则易抑制呼吸。有成瘾性。纳洛酮等能拮抗本品的呼吸抑制和镇痛作用。

9、药物商品名:本品为氧氟沙星的左旋体,其抗菌活性约为氧氟沙星的两倍,它的主要作用机制为抑制细菌 DNA 旋转酶(细菌拓扑异构酶 II)的活性,阻碍细菌 DNA 的复制。

10、药物通用名:是一个选择性、竞争性及可逆性的乙酰胆碱酯酶抑制剂。此外,还可通过与烟碱性受体变构位点结合而提高乙酰胆碱的内在作用。通过以上作用机制增强了胆碱能系统的活性,改善了阿尔茨海默患者的认知功能。

11、药物通用名:本品为强效利尿剂,主要通过抑制肾小管髓袢厚壁段对氯化钠的主动重吸收,结果管腔液 Na⁺、Cl⁻浓度升高,而髓质间液 Na⁺、Cl⁻浓度降低,使渗透压梯度差降低,肾小管浓缩功能下降,从而导致水、Na⁺、Cl⁻排泄增多。由于 Na⁺重吸收减少,远端小管 Na⁺浓度升高,促进 Na⁺-K⁺和 Na⁺-H⁺交换增加,K⁺和 H⁺排出增多。口服吸收率为 60%~70%,进食能减慢吸收,但不影响吸收率其疗效。

纵向:

一、药物通用名:本品为组胺 H₂ 受体阻滞药。对胃酸分泌具有明显的抑制作用,也可抑制胃蛋白酶的分泌,对动物实验性溃疡有一定保护作用。服药后约 1 小时起效,作用可维持 12 小时以上。

二、药物通用名:本品是一种多靶点叶酸拮抗剂,通过破坏细胞复制所必须的关键的叶酸依

赖性代谢过程，从而抑制细胞复制。体外研究显示，本品是通过抑制胸苷酸合成酶(TS)、二氢叶酸还原酶(DHFR)和甘氨酸核苷酸甲酰转移酶(GARFT)的活性发挥作用，这些酶都是胸腺嘧啶核苷酸和嘌呤核苷酸生物再合成的关键性叶酸依赖性酶。

三、药物通用名：本品为红处方管理速效镇痛药，镇痛作用为吗啡的 1/3，但比解热镇痛药强，为氨基比林的 4~20 倍。对皮肤、黏膜、运动器官(包括关节、肌肉、肌腱等)的疼痛有明显的抑制作用，对内脏器官疼痛的镇痛效果较差。无抑制肠蠕动作用，对平滑肌痉挛的镇痛效果差。与吗啡相比，本品不易成瘾，但有不同程度的耐受性。

四、药物商品名：本品是由甲状腺和甲状旁腺内的滤泡旁细胞所分泌的多肽激素，具有抑制破骨细胞的活性。可抑制骨盐溶解，阻止钙由骨释放，因骨骼对钙的摄取仍在进行，故可产生降低血钙作用。制剂为鼻喷雾剂。

五、药物商品名：主要的药理作用为松弛血管平滑肌，继而引起外周动脉和静脉扩张，特别对后者有效。静脉扩张可促进外周血液聚集减少静脉回流，使心室舒张末压和肺毛细血管楔压降低(前负荷)。松弛小动脉平滑肌，可降低系统血管阻力、动脉收缩压和平均动脉压(后负荷)。还可扩张冠状动脉。由于本品经静脉给药，故无首过代谢作用，在体内的半衰期约为 1 小时。

六、药物商品名：本品是一种多巴胺受体激动剂，与多巴胺受体 D2 亚家族结合有高度选择性和特异性，对其中的 D3 受体有优先亲和力；并具有完全的内在活性。本品用于治疗成人特发性帕金森病的体征和症状，即在整個疾病过程中，包括疾病后期，当左旋多巴的疗效逐渐减弱或者出现变化和波动(剂末现象或“开关”波动)时，都可以单独应用本品(无左旋多巴)或与左旋多巴联用。

七、药物通用名：系非甾体类化合物，通过抑制前列腺素的合成而产生镇痛、抗炎、解热作用。另一方面，在服用本品 100mg(75mg)24 小时(16 小时)后，血浆平均浓度为 13ng/mL(40nmol/L)。吸收量与使用剂量线性相关。

八、药物通用名：是苯乙胺的左旋炔类衍生物，为 B 型单胺氧化酶(MAO-B)不可逆性抑制剂，

在临床推荐剂量时(如 10mg/天)可选择性地抑制 MAO-B。单用治疗早期帕金森病，也可与左旋多巴或与左旋多巴/外周多巴脱羧酶抑制剂合用。

九、药物商品名：是一种全人单克隆抗体(IgG4 型)，可通过与白介素-4(IL-4)和白介素-13(IL-13)受体复合物共享的 IL-4R α 亚单位特异性结合而抑制 IL-4 和 IL-13 的信号传导。通过 I 型受体抑制 IL-4 信号传导，并通过 II 型受体抑制 IL-4 和 IL-13 信号传导。本品用于治疗外用处方药控制不佳或不建议使用外用处方药的成人中重度特应性皮炎。本品可与或不与外用皮质类固醇联合使用。

十、药物通用名：本品选择性兴奋延髓呼吸中枢，也可作用于颈动脉体和主动脉体化学感受器反射性地兴奋呼吸中枢，并提高呼吸中枢对二氧化碳的敏感性，使呼吸加深加快，对血管运动中枢有微弱兴奋作用，剂量过大可引起惊厥。

十一、药物商品名：本品为血管紧张素 II AT1 受体拮抗剂，通过与血管平滑肌 AT1 受体结合而拮抗血管紧张素 II 的血管收缩作用，从而降低末梢血管阻力。另有认为：其可通过抑制肾上腺分泌醛固酮而发挥一定的降压作用，不抑制激肽酶 II，不影响缓激肽降解。

杂志征文

欢迎投稿，地址：北京市海淀区医院药剂科临床药学 1043 室

电话：82693357

联系人：贾桂胜 邮箱：mudan2888@163.com

声明：本刊所摘录文章，供内部学习参考之用，均注明作者及出处，如涉及版权请电联。



海淀医院门诊、急诊大楼

北京市海淀区医院药讯（双月刊）

《药 讯》
2021年 第5期
主 编：贾桂胜
审 校：李 静

责任编辑：刘 芳
地 址：北京市海淀区中关村大街29号
邮 编：100080
电 话：010 - 82693357