



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6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 -
慢性阻塞性肺疾病发病机理及精准治疗研究进展.....	- 1 -
不良反应.....	- 4 -
2021 年第四季度不良反应总结.....	- 4 -
药物警戒.....	- 6 -
药物警戒快讯第 6 期（总第 218 期）.....	- 6 -
加拿大警示泊马度胺和沙利度胺的进行性多灶性白质脑病风险.....	- 6 -
加拿大警示纳武利尤单抗的血液疾病、细胞因子释放.....	- 7 -
综合征和肿瘤溶解综合征潜在风险.....	- 7 -
美国限制奥贝胆酸用于伴有晚期肝硬化的原发性胆汁性胆管炎患者.....	- 10 -
英国发布针对不同左甲状腺素产品间更换时出现症状患者的新处方建议.....	- 11 -
加拿大提示嗜铬细胞瘤患者中全身用皮质类固醇致嗜铬细胞瘤危象的风险.....	- 13 -
药事管理.....	- 15 -
国家药监局关于修订硝呋太尔口服制剂说明书的公告.....	- 15 -
附件：硝呋太尔口服制剂说明书修订要求.....	- 16 -
交流探索.....	- 17 -
PAI-1 基因启动子区 4G/5G 基因多态性与反复自然流产的相关性.....	- 17 -
学习园地.....	- 18 -
2022 版慢阻肺指南概要 杨欣 药评中心.....	- 18 -
休闲益智.....	- 30 -
药名填空.....	- 30 -
杂志征文.....	- 33 -

药学文摘

慢性阻塞性肺疾病发病机理及精准治疗研究进展

王静 天津市第三中心医院分院

——摘自《中国处方药》第 19 卷第 7 期

【摘要】慢性阻塞性肺疾病（COPD）给个人和社会造成严重负担，COPD 的主要病理特征包括肺部的慢性炎症反应引起肺的气道和肺泡变化，年龄、接触有毒颗粒和气体等均是引发 COPD 的主要危险因素。当前 COPD 的治疗策略旨在改善症状并预防病情加重，但尚未出现治愈疾病的治疗方法。目前，COPD 治疗方法的最大缺点是基于疾病的严重程度和症状的“一刀切”的治疗方案，而不是个体化干预策略，从当今医学发展趋势判断，个性化治疗是提高 COPD 疗效和减轻疾病不良反应的重点。本文回顾近年来基于靶向 COPD 的特定病理特征或疾病分型的生物药物新治疗策略的最新进展。

慢性阻塞性肺疾病（COPD）是一种常见的严重致残的慢性肺部疾病，在全球范围内患病人数超过 2.5 亿。目前，它是全球第四大死亡原因，预计到 2020 年将成为第三大死因。在《全球慢性病倡议》（GOLD）的最新定义中阻塞性肺疾病被定义为“一种常见，可预防和可治疗的疾病，其特征在于持续的呼吸系统炎症和气流受限，通常是由于大量暴露于有害颗粒或气体引起的”。暴露因素因地区而异，吸烟是高收入国家的主要危险因素，而室内烹饪和职业暴露是低收入国家的重要危险因素。炎症是 COPD 的关键标志，在肺部的病理变化中发挥重要作用。除有毒暴露外，遗传易感性也是 COPD 的重要危险因素，遗传异常以及暴露的持续时间决定临床表型。新型 2D 和 3D 体外和离体模型以及动物模型的构建对 COPD 病理相关的最新进展近期得到验证。本文综述异常炎症反应、ECM 和遗传特征在 COPD 发病中的最新研究，以更好地理解 COPD 病理个体差异。此外，本文还回顾了近年以生物制剂靶向为代表的治疗策略的最新进展。

1 COPD 的异常炎症反应

免疫系统在 COPD 的病理过程中起主要作用，嗜中性粒细胞炎症反应依赖于 IL-1 α ，该

指标在 COPD 患者中显著升高，诱发气道上皮细胞的异常分泌。在 COPD 的适应性免疫应答中，CD8+T 细胞起主要作用，研究显示该细胞类型在气道以及薄壁组织中可以长期存在，甚至在戒烟长达 3 年后仍可存在。IL-18 可促进 IFN- γ 生，从而引起 Th1 应答反应。B 细胞反应可能是疾病引起的抗原暴露（基质成分、传染原、免疫成分）的后果，但没有证据证实其会导致病理过程。最近，固有淋巴样细胞（ILC）在炎性疾病中的作用受到了更多的关注，但在 COPD 的作用尚不清楚，第 3 类 ILC（ILC3）似乎是 COPD 的主要亚型，该类型与异位淋巴样聚集的发生有关[19]。在 COPD 病情恶化过程中，已显示 ILC2 可以转换为 ILC1，进一步促进 IFN- γ 引起的炎症反应。此外，Th17 细胞及 IL-17 在 COPD 中发挥了关键作用，肺气肿患者的 Th17 细胞水平更高，可作为基因标记区分生物学、放射学和临床表现不同的 COPD 亚组，有利于个性化治疗。

2 COPD 的细胞外基质（ECM）变化

COPD 患者肺部的 ECM 紊乱可能是肺组织重塑、气道壁纤维化和肺气肿的原因。肺中主要的 ECM 隔室是基底膜、气道固有层和肺泡间质，ECM 的主要蛋白质成分是胶原蛋白 IV 和层粘连蛋白。在固有层和肺泡间质中，包含有纤维状胶原、弹性蛋白、纤连蛋白、糖胺聚糖和蛋白聚糖[23]。肺中 ECM 的蛋白成分主要由成纤维细胞和活化的成肌纤维细胞合成，其次是气道平滑肌和气道上皮细胞。ECM 的降解由内源性蛋白酶介导，主要为基质金属蛋白酶（MMP），其活性受金属蛋白酶组织抑制剂（TIMPs）调节。MMP 和 TIMP 之间的平衡对于 ECM 稳态至关重要。COPD 出现肺组织破坏的潜在原因是与炎症相关的 MMPs（MMP-2, MMP-9 和 MMP-12）表达增加，导致 MMPs 和 TIMPs 之间的失衡，ECM 降解增加，以及弹性蛋白基因表达增加[26]、纤维蛋白 5 基因表达（fibulin-5）明显上调。其他 ECM 变化包括小气道壁胶原蛋白沉积增加以及胶原蛋白原纤维的结构混乱，使肺泡附着力丧失，气道壁松散缺乏肺泡支持，导致呼气期间气流受限。

3 COPD 的遗传调控

目前的研究发现，与 COPD 或肺功能降低相关的遗传变异越来越多[32]。Gharib 等进行的 GWAS 分析证实 MMP-10 在烟雾诱发的肺气肿小鼠模型中的病理生理作用。Sakornsakolpat 等整合 GWAS 和现有基因表达数据证实胶原结合包括 3 个整联蛋白基因（ITGA10, ITGA2, ITGA1）的参与。2017 年，Wain 等发表了一项关于肺功能和 COPD 的大型 GWAS 研究鉴定出包括纤维蛋白 5 在内的对肺功能有潜在影响的 234 个基因。最近，Shrine 等和 Sakornsakolpat

等发表了两项关于肺功能和 COPD 的 GWAS 研究，分别确定了 139 个新的肺功能相关基因位点和 35 个新的 COPD 相关基因位点，其中证实了肺功能相关基因通路涉及弹性纤维、ECM、整合素和整合素 αV ，COPD 相关基因通路涉及层粘连蛋白、整联蛋白、肺泡间质和丝束蛋白，这些发现支持了 ECM 和 COPD 发展过程中的动态平衡，后续亟待研究相关的致病机制以确定干预目标。

4 COPD 的新兴靶向治疗策略

目前 COPD 中的慢性气道炎症以嗜中性粒细胞炎症反应为病理特征，然而，有 COPD 患者亚型具有嗜酸性表型。有研究显示 COPD 患者血液中嗜酸性粒细胞计数的增加与病情加重的风险增加有关[38]，吸入激素治疗可降低这种风险。下一步是研究使用针对嗜酸性粒细胞炎症的特定生物制剂的精确医学方法能否在 COPD 患者中获得效果。现已证实三种单克隆抗体在严重嗜酸性粒细胞性哮喘患者中靶向 IL-5 /IL-5 受体轴的抗体可显著降低病情恶化率。其中 Mepolizumab 和 Reslizumab 抑制配体 IL-5，而 benralizumab 结合在嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞上表达的 IL-5 受体，诱导凋亡。但研究显示，Mepolizumab 对嗜酸性表型 COPD 患者的作用不明显，原因可能有以下几种：首先，与严重嗜酸性粒细胞性哮喘相比，嗜酸性气道炎症在引起 COPD 急性加重中的作用可能不那么明显。其次，COPD 患者的嗜酸性炎症可能是由其他原因引起的，如 IL-3、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）、嗜酸性粒细胞趋化因子和白三烯。而关于 benralizumab 的临床研究有助于了解 COPD 嗜酸性气道炎症及其在急性加重的机制。在 GALATHEA 和 TERRANOVA 两项大型试验中，与安慰剂相比，不同剂量 benralizumab 对中度~极重度 COPD、伴有血液嗜酸性粒细胞计数 ≥ 220 个/ μL 以及发作频繁的患者每年的急性发作率没有影响。

5 总结及展望

炎症反应、ECM 和遗传因素是导致 COPD 病理个体差异重要因素，为了提高 COPD 临床疗效和降低不良反应，应该继续研究 COPD 的临床诊断方法以及靶向生物制剂的治疗效果，以调整现有方案及进行个性化治疗。

不良反应

2021 年第四季度不良反应总结

2021 年第四季度药剂科共收到上报告格的不良反应报告 32 例，其中呼吸科 5 例；普外科 2 例；药剂科 17 例；老年内科 4 例；妇产科 2 例；普通内科 1 例；泌尿外科 1 例。本季度发生不良反应多是由非抗菌药引起，按照药品品种来分，药物不良反应主要集中于以下几种：

一、抗菌药类 12 例

药品名称	例数	ADR 表现
注射用替加环素	1	凝血障碍
注射用头孢唑肟钠	3	皮疹、瘙痒、皮肤红肿
新泰林（注射用五水头孢唑林钠）	2	皮疹、瘙痒、皮肤发红
注射用头孢米诺钠	2	皮疹、瘙痒
注射用亚胺培南西司他丁钠	1	发热、寒战
乳酸左氧氟沙星氯化钠注射液	1	皮肤发红、瘙痒
注射用头孢噻肟钠舒巴坦钠	1	皮疹、瘙痒
注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	1	皮疹、瘙痒

二、其他类 20 例

药品名称	例数	ADR 表现
替格瑞洛片	1	气短
单硝酸异山梨酯分散片	1	头痛
注射用盐酸伊立替康	1	腹泻
吸入用乙酰半胱氨酸溶液	1	喘息
吸入用丙酸倍氯米松混悬液	1	喘息
润燥止痒胶囊	1	肝功能异常
重酒石酸去甲肾上腺素注射液	1	足底坏死

硫酸羟氯喹片	1	瘙痒
甲氨蝶呤片	1	肝功能异常
注射用奥美拉唑钠+注射用拉氧头孢钠	1	肝酶升高
贝前列素钠片	1	恶心
皮肤康洗液	1	皮疹
甲氨蝶呤片	1	口腔炎症；舌痛
克霉唑阴道膨胀栓	1	发热
双氯芬酸钠缓释片	1	下肢肿胀
酒石酸唑吡坦片	1	抽搐
单硝酸异山梨酯片	1	头痛
注射用盐酸地尔硫卓	1	心悸、多汗
阿司匹林肠溶片	1	十二指肠溃疡出血；黑便
盐酸胺碘酮片+盐酸胺碘酮注射液	1	肝酶升高；肌酐升高

本季度上报的 32 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；肝功能异常等。其中，有 20 例是替格瑞洛片、单硝酸异山梨酯分散片、甲氨蝶呤片、阿司匹林肠溶片、盐酸胺碘酮等引起的不良反应，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，且上报的非抗菌药种类有所增加，但现在全院门诊上报报表较前段时间减少，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

2022 年 01 月 04 日

药物警戒

药物警戒快讯第 6 期 (总第 218 期)

发布时间: 2021-08-12

加拿大警示泊马度胺和沙利度胺的进行性多灶性白质脑病风险

2021 年 5 月 27 日, 加拿大卫生部发布信息称, 基于对现有资料的审查得出结论, 使用泊马度胺和沙利度胺与进行性多灶性白质脑病 (PML) 风险之间可能存在关联性。PML 是一种罕见但严重且可能致命的脑部机会性感染, 由 John Cunningham (JC) 病毒导致, 通常与免疫系统削弱有关。PML 通常是致命的, 因此, 重要的是要及早发现并进行适当地治疗。

泊马度胺 (商品名为 Pomalyst) 和沙利度胺 (商品名为 Thalomid) 被批准在加拿大上市销售的处方药, 用于治疗多发性骨髓瘤。沙利度胺自 2010 年起在加拿大上市, 有规格分别为 50mg, 100mg 和 200mg 的胶囊。泊马度胺自 2014 年起在加拿大上市, 规格分别为 1mg, 2mg, 3mg 和 4mg 的胶囊。在 2015 年 1 月至 2020 年 12 月, 沙利度胺共开具处方约 492 张, 泊马度胺共开具处方约 5832 张。

加拿大卫生部在服用泊马度胺的患者出现 PML 病例报告后, 对使用泊马度胺或沙利度胺的患者出现 PML (一种罕见脑部感染) 的潜在风险进行了审查。加拿大卫生部审查了从加拿大警戒数据库、世界卫生组织的药品不良反应数据库、已发表文献和生产企业提供的信息中检索到的现有信息。在审查时, 加拿大卫生部尚未收到加拿大国内关于 PML 与泊马度胺和沙利度胺使用有关的任何报告。安全性审查评估了 25 例国际病例报告的 PML 患者, 其中, 使用泊马度胺 16 例报告, 使用沙利度胺 9 例报告。对于泊马度胺报告, 有 15 例显示该药物和 PML 之间可能存在关联性, 1 例没有足够的信息来进一步评估。对于沙利度胺报告, 6 例显示可能相关, 3 例不太可能相关。所有病例均有其他相关因素, 如患者服用的其他可能导致 PML 的药物, 或可能影响患者免疫系统和/或有感染风险的医疗条件。多发性骨髓瘤本身就是 PML 的一个危险因素。加拿大卫生部对科学文献的审查没有找到明确的机制来解释泊

马度胺和沙利度胺是如何导致 PML 的。

加拿大卫生部对现有资料的审查得出结论，泊马度胺和沙利度胺与 PML 风险之间可能存在关联性。泊马度胺的加拿大产品信息已更新，包括纳入了 PML 风险的警告；加拿大卫生部正在与生产企业合作更新沙利度胺的加拿大产品信息，以纳入这一罕见的安全性问题。

(加拿大卫生部 Health Canada 网站)

加拿大警示纳武利尤单抗的血液疾病、细胞因子释放

综合征和肿瘤溶解综合征潜在风险

2021 年 5 月 19 日，加拿大卫生部 (Health Canada) 发布信息，警示纳武利尤单抗 (nivolumab, 商品名: 欧狄沃 Opdivo) 的某些血液疾病、细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome) 和肿瘤溶解综合征 (tumor lysis syndrome) 潜在风险。

潜在安全性问题

血液疾病：自身免疫性溶血性贫血，即免疫系统破坏自身的红细胞；再生障碍性贫血，即机体停止产生足够的新血细胞。

细胞因子释放综合征：一种全身炎性反应，以发热和多器官损伤为特征；肿瘤溶解综合征：癌细胞快速分解，分解物释放到血液中导致血液化学失衡和器官损伤。

关键信息

纳武利尤单抗在加拿大是获准上市销售的处方药，可单独用药或与伊匹单抗 (商品名: Yervoy) 联合使用，用于治疗某些类型的皮肤癌、头颈癌、血细胞癌、肺癌和肾癌。部分用途在批准时附有要求制造商提供额外信息的条件。

加拿大卫生部审查了纳武利尤单抗单独使用或与伊匹单抗联合使用时的下列潜在风险：

自身免疫性溶血性贫血

再生障碍性贫血

细胞因子释放综合征

肿瘤溶解综合征

触发上述审查的是来自制造商的安全性信息和发表在医学文献上的报告。

加拿大卫生部基于现有数据的审查结论为，纳武利尤单抗单独使用或与伊匹单抗联合使用，与自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血、细胞因子释放综合征、肿瘤溶解综合征风险存在可能的关联性。

纳武利尤单抗的加拿大产品安全性信息（加拿大产品专论，CPM）已更新，纳入了对自身免疫性溶血性贫血风险的警示信息。加拿大卫生部正在与纳武利尤单抗的制造商合作，以在 CPM 中纳入再生障碍性贫血、细胞因子释放综合征和肿瘤溶解综合征风险。

概述

加拿大卫生部审查了纳武利尤单抗单独使用或与伊匹单抗联合使用时的自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血、细胞因子释放综合征、肿瘤溶解综合征风险。触发此次审查的是来自制造商的安全性信息和发表在医学文献上的报告。

自身免疫性溶血性贫血是一种机体免疫系统攻击并破坏自身红细胞的疾病。再生障碍性贫血是机体停止产生足够的新血细胞的一种情况。

细胞因子是对细胞功能非常重要的小蛋白质，高水平的细胞因子可能会导致全身性的炎症反应增加。当免疫系统对感染或某些药物的反应过于强烈时，免疫细胞大量、快速的将细胞因子释放到血液中，从而导致细胞因子释放综合征。细胞因子释放综合征是一种严重且可能危及生命的炎症反应，其症状可能包括发热、头痛、疲倦和多器官损伤。

肿瘤溶解综合征是一种可能危及生命的疾病，可发生在癌症治疗期间。当癌细胞因癌症治疗而分解（死亡）时，癌细胞会将其内容物（盐和蛋白质）释放到血液中。癌细胞分解迅速时，上述物质在血液中的上升速度超过肾脏将其从血液中清除的速度，这会导致血液的化学平衡发生变化，从而影响多个器官的功能，最常见的受累器官为肾脏、心脏和大脑。

在加拿大的使用情况

纳武利尤单抗在加拿大是获准上市销售的处方药，可单独使用或与伊匹单抗联合使用，用于治疗某些类型的皮肤癌、头颈癌、血细胞癌、肺癌和肾癌。部分适应症在批准时附有要求制造商提供更多临床信息的条件。

纳武利尤单抗的给药方式为在具有肿瘤治疗经验的医生的监督下，直接通过静脉给药。

纳武利尤单抗为注射用无菌溶液，有 40mg/4mL 和 100mg/10mL 两种规格，包装为一次性小瓶。

纳武利尤单抗在加拿大的上市时间为 2015 年 10 月。

安全性评估结果

加拿大卫生部审查了制造商提供的信息，以及加拿大警戒数据库(the Canada Vigilance Database)、国际数据库和已发表文献的信息。

应加拿大卫生部的要求，制造商对纳武利尤单抗单独使用或与伊匹单抗联合使用进行了安全性审查，评估自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血、细胞因子释放综合征和肿瘤溶解综合征的风险。制造商认为纳武利尤单抗与自身免疫性溶血性贫血之间可能存在关联性，并同意将此风险纳入 CPM。

加拿大卫生部进一步审查了纳武利尤单抗单独使用或与伊匹单抗联合使用的再生障碍性贫血、细胞因子释放综合征和肿瘤溶解综合征风险：

对于再生障碍性贫血，加拿大卫生部共收到 3 例本国报告，只有 1 例符合进一步评估的要求。因此本次审查关注了 16 例病例报告（1 例加拿大报告，15 例国外报告）。16 例病例中，7 例（含加拿大病例）被认为与纳武利尤单抗的使用很可能有关，8 例可能有关，1 例可能无关。

对于细胞因子释放综合征，加拿大卫生部共收到 6 例本国报告，只有 1 例符合进一步评估的要求。因此本次审查关注了 13 例病例报告（1 例加拿大报告，12 例国外报告）。不能排除细胞因子释放综合征与纳武利尤单抗使用的关联性，13 例病例中，7 例（含加拿大病例）被认为很可能有关，6 例可能有关。

对于肿瘤溶解综合征，加拿大卫生部共收到 2 例本国报告，这 2 例均不符合进一步评估的要求。因此本次审查关注了 12 例国外报告。不能排除肿瘤溶解综合征与纳武利尤单抗使用的关联性，12 例病例中，2 例被认为很可能有关，10 例可能有关。

结论和措施

加拿大卫生部基于现有数据的审查结论为，纳武利尤单抗单独使用或与伊匹单抗联合使用，与自身免疫性溶血性贫血、再生障碍性贫血、细胞因子释放综合征、肿瘤溶解综合征风险存在可能的关联性。

纳武利尤单抗的加拿大产品安全性信息已经更新，在 CPM 的【警告和注意事项】(Warning

and Precautions) 项下纳入了自身免疫性溶血性贫血风险。加拿大卫生部正与纳武利尤单抗的制造商合作, 以进一步在 CPM 中纳入再生障碍性贫血、细胞因子释放综合征、肿瘤溶解综合征风险。

加拿大卫生部将继续监测纳武利尤单抗的安全性信息, 以识别和评估潜在危害。如果发现新的健康风险, 加拿大卫生部将及时采取适宜措施。

(加拿大卫生部 Health Canada 网站)

美国限制奥贝胆酸用于伴有晚期肝硬化的原发性胆汁性胆管炎患者

美国食品药品监督管理局 (FDA) 限制在患有原发性胆汁性胆管炎 (PBC) 并伴有晚期肝硬化的患者中使用肝病药物 Ocaliva (奥贝胆酸), 因为奥贝胆酸可能导致严重肝损伤。部分伴有肝硬化的 PBC 患者, 尤其是伴有晚期肝硬化表现的患者, 使用奥贝胆酸后出现了肝功能衰竭, 有时需要肝移植。在奥贝胆酸加速批准后的五年中, FDA 在伴有肝硬化的 PBC 患者中发现了 25 例与奥贝胆酸相关的肝功能失代偿或肝功能衰竭的严重肝损伤病例, 这些患者有的有肝硬化 (失代偿期) 临床体征, 有的没有肝硬化 (代偿期) 临床体征。其中一些 PBC 患者在开始使用奥贝胆酸前就患有晚期肝硬化。

FDA 在奥贝胆酸处方信息和患者用药指南中增加了新的禁忌症, 提示奥贝胆酸禁用于伴有晚期肝硬化的 PBC 患者。FDA 还修订了黑框警告, 黑框警告包括上述信息以及有关此风险的相关警告。

根据最初的临床试验, FDA 认为无晚期肝硬化的 PBC 患者使用奥贝胆酸的获益大于风险。FDA 将继续监测和评估奥贝胆酸的临床获益和不良事件, 并向公众传达任何新的有用信息。

FDA 建议患有肝硬化的 PBC 患者, 如果正在服用奥贝胆酸, 应与医疗保健专业人员讨论这些新的警告信息。如果出现任何症状, 应立即联系处方医生, 这可能是肝损伤恶化或进展为晚期肝硬化的体征。

FDA 建议医疗保健专业人员应在开始使用奥贝胆酸之前应确定 PBC 患者是否患有晚期肝

硬化，因为这些患者禁用该药。晚期肝硬化是指目前或之前有肝功能失代偿（如脑病、凝血功能障碍）或门静脉高压（如腹水、胃食管静脉曲张、血小板持续减少）证据的肝硬化。在奥贝胆酸治疗期间，应通过实验室检查和临床评估定期监测患者疾病进展，以确定是否需要停药。在进展为晚期肝硬化的患者中永久停用奥贝胆酸。还应监测患者是否有临床上明显的肝脏相关不良反应，这些不良反应可能表现为急慢性肝病的病情发展，包括恶心、呕吐、腹泻、黄疸、巩膜黄疸和/或尿色深。出现这些症状的患者中应永久停用奥贝胆酸。

（美国食品药品监督管理局 FDA 网站）

英国发布针对不同左甲状腺素产品间更换时出现症状患者的新处方建议

2021 年 5 月 19 日，英国药品和健康医疗产品管理局（MHRA）发布对左甲状腺素制剂的安全性更新，针对不同左甲状腺素产品间更换时出现症状患者提出新处方建议：若患者在换用其他左甲状腺素片产品时报告持续症状，应考虑坚持处方已知该患者耐受良好的特定产品；若在坚持使用特定产品的情况下仍然存在症状或甲状腺功能控制不良，应考虑左甲状腺素的口服溶液制剂。

背景

左甲状腺素被批准用于控制甲状腺功能减退症。在英国，通常以通用名开具左甲状腺素处方，处方上不指定具体产品名称。因此，患者可能根据当地药房的供应情况在不同左甲状腺素产品间更换，而处方医师一般不知晓患者在某特定时期服用的具体产品。英国为确保产品间的相容性（生物等效性），在许可时有严格监管规定，这支持了这种通用名处方的方式。

然而，MHRA 收到了患者在不同左甲状腺素产品间更换时发生不良事件的报告。MHRA 对现有数据进行了评价，并就是否需要采取任何监管措施以最小化不同左甲状腺素产品间更换时发生不良事件的风险，向人用药物委员会（CHM）寻求建议。

报告情况及评价

左甲状腺素是英国最常用的处方药之一。2016 年 1 月 1 日至 2020 年 12 月 31 日，英国零售药房和医院药房按处方分发了近 2.6 亿包左甲状腺素。

2015 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日这 5 年内，MHRA 收到了 335 份黄卡报告使用左甲

甲状腺素时发生“产品替换问题”、“病情恶化”或“药物无效”中的一条或多条术语。大多数报告来自患者而非医务人员，其中 47 例报告者为医务人员。伴随症状大多与甲状腺功能减退症或甲状腺功能亢进症相符，包括疲乏、头痛、不适、焦虑、心悸、瘙痒症、恶心、肌痛、头晕、关节痛、感受异常、脱发、抑郁、体重异常增加和失眠。

335 例病例中有 12 例报告在使用相关药物进行第二次试验后症状再次出现。335 例病例中仅 27 例含有甲状腺功能检查结果。其中，9 例提示甲状腺功能减退状态，4 例提示甲状腺功能亢进，14 例甲状腺功能正常。大多数病例中无法获得产品更换前的甲状腺功能检查数据，不能确认换药前甲状腺功能控制良好，或不能指示是否在参考范围内出现参数的实质性改变。

患者在左甲状腺素产品间更换时出现症状的基础原因尚不明确。潜在成因因素可能包括：

- * 潜在影响左甲状腺素吸收的胃肠道合并症
- * 同时使用可影响左甲状腺素吸收的降胃酸药物
- * 甲状腺储备非常低
- * 对特定品牌的辅料不耐受或过敏
- * 与甲状腺激素合成或甲状腺受体功能相关的特定基因型

在大多数情况下，左甲状腺素片制剂更换时出现的症状可能提示需要调整剂量。然而，某些患者甲状腺功能检查显示生化指标正常，但仍会出现症状。

在《英国医务人员指南》中提及了少数患者出现的这些症状。指南中指出，尽管以通用名开具左甲状腺素的处方适合绝大多数患者，但在极少数情况下，患者可能需要开具特定品牌的左甲状腺素。在一些患者中，左甲状腺素口服溶液剂型与片剂相比，可更好地控制甲状腺功能。

对医务人员的建议

CHM 考虑了英国的报告，并建议对于大多数患者应继续以通用名开具左甲状腺素处方。若患者在更换左甲状腺素品牌后出现症状，建议医务人员考虑检查甲状腺功能并参考下列建议：

- * 以通用名开具左甲状腺素处方仍适用于大多数患者，这些仿制药的许可得到生物等效

性试验的支持

* 小部分左甲状腺素治疗患者报告将左甲状腺素片换为其他产品时,出现常与甲状腺功能异常相符症状;《英国医务人员指南》中提及了这些病例

* 若患者在更换左甲状腺素产品后报告症状,应考虑检查甲状腺功能

* 若患者在更换左甲状腺素产品后症状持续存在,无论是生化指标正常还是有甲状腺功能异常的证据,应考虑固定开具已知该患者耐受良好的特定左甲状腺素产品

* 若在坚持使用特定产品情况下仍持续存在症状或甲状腺功能控制不良,应考虑左甲状腺素的口服溶液制剂

(英国药品和健康产品管理局 MHRA 网站)

加拿大提示嗜铬细胞瘤患者中全身用皮质类固醇致嗜铬细胞瘤危象的风险

加拿大卫生部在 2021 年 5 月的 Health Product InfoWatch 中发布消息,提示在已确诊、疑似或未察觉的嗜铬细胞瘤患者中使用全身用皮质类固醇时的嗜铬细胞瘤危象风险。

关键信息

* 据医学文献报道,当全身用皮质类固醇(如地塞米松)用于已确诊、疑似或未察觉的嗜铬细胞瘤患者时,与嗜铬细胞瘤危象(一种罕见且危及生命的急症)有关。

* 对已确诊或疑似嗜铬细胞瘤患者,在接受全身用皮质类固醇治疗前应谨慎评价风险和获益。

* 鉴于目前全身用地塞米松在 COVID-19 治疗中的应用,应密切监测接受地塞米松治疗的患者是否出现潜在的不良反应,包括嗜铬细胞瘤危象。

背景

地塞米松是一种具有糖皮质激素效应的皮质类固醇产品,用于治疗多种炎症相关性病症,包括但不限于重度过敏、类风湿性关节炎、各种皮肤和眼部病症、内分泌系统疾病、呼吸系统疾病、血液疾病、溃疡性结肠炎和某些类型的血癌。

近日,加拿大公共卫生署发布了一份源自临床药理学工作组的声明,推荐在需要补氧或机械通气的 COVID-19 住院患者治疗中,应尽可能考虑静脉注射 6 mg 地塞米松进行全身性给

药，并持续 10 天。

据医学文献报道，全身使用地塞米松和其他类型的皮质类固醇在已确诊、疑似或未察觉的嗜铬细胞瘤患者中可引发嗜铬细胞瘤危象。

嗜铬细胞瘤是一种罕见的、分泌儿茶酚胺的交感神经系统肿瘤，起源于肾上腺髓质的嗜铬细胞。临床表现可能有所不同，特征性体征和症状包括高血压、出汗、心悸和头痛。

嗜铬细胞瘤危象是一种罕见的危及生命的内分泌急症，该情况下嗜铬细胞瘤释放高水平儿茶酚胺，导致急性、重度血流动力学不稳定，从而引起多器官功能障碍。采用恰当治疗或危象减弱后通常可逆转。若患者不知晓患有嗜铬细胞瘤，则嗜铬细胞瘤危象可能难以诊断，因为它可能与其他危及生命的病症相似。及时确认诊断可提高生存率。

文献证据

文献中报道了怀疑由皮质类固醇引起的嗜铬细胞瘤危象病例。一篇文献综述汇总了肾上腺肿块患者在皮质类固醇或促皮质素给药后发生儿茶酚胺危象的 25 例病例，其中 8 例报告使用地塞米松。体征和症状表现包括高血压、心悸、心律失常、头痛、恶心、呕吐、心肌缺血、肺水肿和休克。在这 25 例病例中，超过 30% 的病例死亡，且大多数需送入重症监护室。观察到皮质类固醇的类型、剂量、给药途径以及症状出现时间存在相当大的变异性。许多病例中皮质类固醇使用前未诊断出嗜铬细胞瘤。在进行高剂量全身性地塞米松抑制试验(DST)后的患者中报告了一些儿茶酚胺危象病例。这些病例提示肿瘤大小和用于 DST 的剂量可能在儿茶酚胺危象风险中起作用。怀疑可引起危象的地塞米松最小剂量为 2 mg 口服给药（每 6 小时 1 次），发病时间为 5 小时。

文献报道了加拿大 1 例未察觉的嗜铬细胞瘤患者在全身用地塞米松后出现肾上腺危象。该病例为 1 名 73 岁男性，无相关既往史，也无规律性药物治疗，因非特异性、轻度上腹部不适伴有恶心、呕吐、直立性头晕和心悸急性发作而至急诊室就诊。此时该患者处于牙科手术后接受阿莫西林、布洛芬和全身用地塞米松（每天 4 mg 持续 3 天）治疗的第 3 天。作者指出，临床过程以及地塞米松给药后儿茶酚胺短暂大量释放强烈提示地塞米松是肾上腺危象的触发因素。

截至 2021 年 4 月 21 日，加拿大未见其他全身用皮质类固醇（包括地塞米松）相关性嗜铬细胞瘤危象疑似病例报告。

机制与结论

尽管全身用皮质类固醇与触发嗜铬细胞瘤危象有关，但其机制仍不明确。已提出多种机制假设，包括儿茶酚胺对外周血管和心脏作用的增强潜在地导致血管病变、组织坏死和出血。另一种假设提出皮质类固醇受体表达增加可介导嗜铬细胞瘤肿瘤对皮质类固醇的敏感性，并触发儿茶酚胺的合成、产生和释放。

文献证据提示，在已知嗜铬细胞瘤患者或患有肾上腺腺瘤但嗜铬细胞瘤生化检查结果阴性的患者中，应避免全身用地塞米松和其他皮质类固醇，因为这可能会引发肾上腺素能危象。

对于接受全身用地塞米松或其他皮质类固醇制剂治疗并出现严重血流动力学不稳定、休克、心律失常、心脏缺血或其他提示肾上腺素能危象症状的患者，应考虑将嗜铬细胞瘤危象作为一种鉴别诊断。

（加拿大卫生部 Health Canada 网站）

药事管理

国家药监局关于修订硝味太尔口服制剂说明书的公告

2022 年第 9 号 发布日期 2022-01-26

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对硝味太尔口服制剂（硝味太尔片和硝味太尔胶囊）说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照硝味太尔口服制剂说明书修订要求（见附件），于 2022 年 4 月 24 日前报国家药品监督管理局药品审评中心或省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当

在备案后 9 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

二、药品上市许可持有人应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好药品使用 and 安全性问题的宣传培训，指导医师、药师合理用药。

三、临床医师、药师应当仔细阅读上述药品说明书的修订内容，在选择用药时，应当根据新修订说明书进行充分的获益/风险分析。

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应严格遵医嘱用药。

五、省级药品监督管理部门应当督促行政区域内上述药品的药品上市许可持有人按要求做好相应说明书修订和标签、说明书更换工作，对违法违规行为依法严厉查处。

特此公告。

附件：硝呋太尔口服制剂说明书修订要求

一、【不良反应】项下修订为以下内容：

上市后监测到硝呋太尔口服制剂以下不良反应（发生率未知）：

皮肤及皮下组织类疾病：皮疹、瘙痒、荨麻疹、红斑、药疹、斑丘疹、皮肤肿胀、多汗；

胃肠系统疾病：恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹部不适、腹胀、口干、口苦、肠胃气胀；

神经系统疾病：头晕、眩晕、头痛、嗜睡、失眠、感觉减退、麻木；

全身性疾病及给药部位反应：胸部不适、发热、乏力、疼痛、水肿（面部、粘膜、外周）、

双硫仑样反应；

免疫系统疾病：过敏反应、过敏样反应、过敏性休克；

生殖系统疾病：外阴阴道瘙痒、外阴阴道肿胀、外阴阴道灼烧感；

其他：呼吸困难、喉头水肿、心悸、潮红、关节痛、耳鸣、血尿、尿液变色、黄疸、转氨酶升高、溶血性贫血。

二、在【禁忌】项下增加以下内容：

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症（俗称蚕豆病）患者禁用。

三、【注意事项】项下修订为以下内容：

1.口服本品期间饮酒或并用含乙醇类其他药品，可引起双硫仑样反应，表现为皮肤潮红、瘙痒、发热、头痛、恶心、腹痛、心动过速、血压升高、胸闷、烦躁等，故服药期间禁止饮酒，并避免使用含乙醇类其他药品。

2. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者使用本品可致溶血性贫血。

交流探索

PAI-1 基因启动子区 4G/5G 基因多态性与反复自然流产的相关性

——海淀医院临床药学室 杨丽

随着基因技术的发展，国内外研究认为反复自然流产的妇女具有血栓形成倾向。纤溶功能的下降是造成血栓形成的重要机制之一，而 PAI-1 是影响纤溶活性的一个重要因素。

PAI-1 基因 4G/5G 序列有三种基因表达，分别是 5G/5G 基因纯合型，4G/5G 突变杂合型和 4G/4G 突变纯合型。PAI-1 活性在 4G/4G、4G/5G、5G/5G 基因个体中递减，4G/4G 突变纯合子的血浆中 PAI-1 水平比 5G/5G 高 25%，4G/4G 基因突变增加了血栓形成的危险。4G/5G 基因型和 4G/4G 基因型发生习惯性流产或体外受精不着床的风险，分别是正常人的 3-4 倍和 44-55 倍。

基于患者的 PAI-1 基因突变，我们提出个体化用药建议，建议在妊娠的前三个月使用 25-75mg 阿司匹林治疗（妊娠后三月不推荐继续使用）；若患者阿司匹林过敏，则建议使用低分子肝素。目的在于降低血液高凝状态，改善胚胎血供，促进胚胎着床且阿司匹林为非甾体抗炎药物可改善炎症因子降低流产风险。同时增加新鲜菠菜或橙子等蔬果的摄入，确保身体有足够的 5-甲基四氢叶酸。必要时，建议补充标准剂量 VB6、VB12。目前数据来看，取得了显著的受益。

国内外研究表明，PAI-1 基因启动子区 4G/5G 基因多态性还与股骨头坏死、静脉血栓、IgA 肾病等疾病相关。基因检测技术犹如一股神奇的力量，辅助我们更快、更好的分析、解决临床问题。

学习园地

2022 版慢阻肺指南概要

杨欣 药评中心

慢性阻塞性肺疾病（COPD）是全球第四大致死疾病，自 2020 年后，预计 COPD 可上升为全球第三大致死疾病。在当今新冠病毒（COVID-19）流行的国际环境下，辨别 COVID-19 感染症状与 COPD 急性加重的临床表现就显得尤为重要。为此，作为全球医疗保健人员公认的“战略文件”——慢阻肺的全球倡议（GOLD）指南，其内容也在不断更新中。那么，2022 版 GOLD 指南都有哪些内容呢？一起来看看吧！

COPD 是常见的可预防、治疗的疾病，以呼吸道症状（咳嗽、咳痰、呼吸困难）、气流受限为临床特征。吸烟是罹患 COPD 的主要病因，并且，遗传基因、年龄和性别、肺生长发育、社会经济状况、哮喘、慢性支气管炎、感染等同样是影响 COPD 发病或恶化的因素。

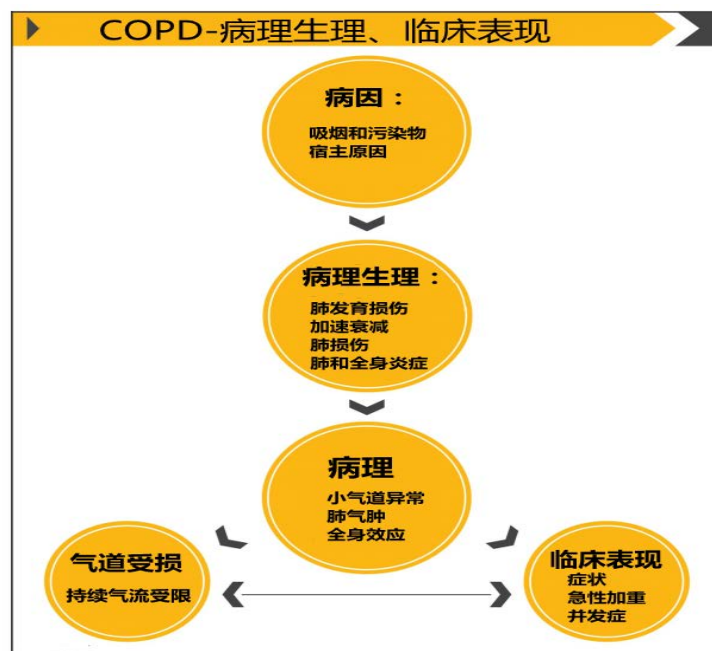


图 1

COPD 的发病率与患者年龄呈正相关，60 岁以上人群发病率最高。我国现有 COPD 患者约 1 亿，这也使国家面临着沉重的经济压力和社会负担。

GOLD 2022 版新增四个学术名词：早期 COPD、轻度 COPD、年轻人中的 COPD、COPD 前期，定义具体如下：

早期 COPD：COPD 起病很早、需要很长的时间才能被确诊，故识别 COPD 有困难。而“早期”意味着“接近过程的开始、属于生物学概念”，与临床定义的“早期”存在区别。临床“早期”COPD 是对患者症状、气流受限和或结构异常的预先感知。

轻度 COPD：一些研究将“轻度”气流受限作为诊断“疾病早期”的替换概念，但这种假想是不正确的，因为不是所有的患者都是从成年早期的正常肺功能开始的；有患者可能不会经历“轻度”气流受限。因此，2022 版 GOLD 提议“轻度”气流受限不应该用于“早期”COPD 的鉴定。

年轻人中的 COPD：则表明患病群体是年轻人，因为肺功能一般在 20-25 岁达到峰值，故建议发病年龄在 20-50 岁的 COPD 患者定义为“年轻人中的 COPD”。“年轻人中的 COPD”这一概念还包括以下人群：在成年早期肺功能未达到正常参考峰值、存在显著的肺结构和功能异常、有呼吸系统疾病家族史、有早期住院史（包括 5 岁以前的住院经历）。

COPD 前期：这个名词近期被提议用于有呼吸道症状（伴或不伴气道结构或功能异常）的任何年龄个体的识别。在没有气流受限的情况下，以及伴随时间推移可（或不）发展为持续性气流受限的个体（即 COPD）。

一、COPD 诊断与初步评估

1. 诊断

诊断 COPD 需结合患者临床症状、危险因素，肺功能检测评估[图 2（左）]。2022 版 GOLD 指南指出：反复的下呼吸道感染、COPD 家族史、低体重出生儿等因素是诊断 COPD 的关键指标[图 2（右）]。



图2

肺功能检测一直是确诊 COPD 的“金标准”，当吸入支气管扩张剂后，一秒内的呼气量（FEV1）/肺活量（FVC）<0.7，则提示患者有气流受限，需怀疑患者患有 COPD。COPD 的鉴别诊断包括：哮喘、充血性心力衰竭、支气管扩张、结核、闭塞性细支气管炎、弥漫性泛细支气管炎。

2. 初步评估

改良英国医学研究委员会呼吸困难量表——mMRC 评分[图 3（左）]、慢阻肺评估测试——CAT 评分[图 3（右）]是评估 COPD 患者气流受限、呼吸困难严重程度的常用评分标准。

mMRC评分	
患者您从下列表格中选择符合自身症状的描述（GOLD1-4级）	
mMRC GOLD 0级	我仅在费力运动时出现呼吸困难 <input type="checkbox"/>
mMRC GOLD 1级	我在平地快步行走时或步行爬小坡时出现呼吸困难 <input type="checkbox"/>
mMRC GOLD 2级	我由于气短，平地行走比同龄人慢或需要停下来休息 <input type="checkbox"/>
mMRC GOLD 3级	我在平地行走100米或几分钟后需要停下来喘气 <input type="checkbox"/>
mMRC GOLD 4级	我因严重呼吸困难不能离开家或在穿衣服时有呼吸困难 <input type="checkbox"/>
* Fletcher CM. BMJ 1960; 2:1662. TABLE 2.5	

CAT评分	
从以下描述中选择符合患者你的症状，每个问题只选择一次	
例：我非常开心	① ② ③ ④ ⑤
我从不咳嗽	① ② ③ ④ ⑤
我一点痰也没有	① ② ③ ④ ⑤
我没有胸闷的感觉	① ② ③ ④ ⑤
当我爬坡或上一层楼时没有气促	① ② ③ ④ ⑤
我在家里能做任何事	① ② ③ ④ ⑤
尽管我有肺脏疾病，但我对离家外出很有信心	① ② ③ ④ ⑤
我睡眠非常好	① ② ③ ④ ⑤
我精力充沛	① ② ③ ④ ⑤
我非常难过	得分
我一直在咳嗽	
我有很多痰	
我有严重的胸闷	
当我爬坡或上一层楼时由气促	
我在家里做任何事都受影响	
由于我的肺部疾病，我对离家外出没有信心	
由于我有肺部疾病，睡眠非常差	
我一点精力也没有	
总分：○	
Reference: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3): 643-54. FIGURE 2.3	

图3

通常 mMRC 的评分界限是 2 分，mMRC 的 ≥2 提示“呼吸困难重”；CAT 评分区别“呼吸困难重”与“呼吸困难轻”的界限是 10 分。

COPD 综合评估——“ABCD 评估工具”（见图 4），ABCD 评估工具可估测患者呼吸困难、症状恶化的相关程度，用于指导临床治疗。



图4

用于 COPD 诊断与评估的其他检查项目还有影像学、肺容量、肺一氧化碳弥散量(DLco)、血氧饱和度和动脉血气、运动测试等。值得注意的是，DLco 是 GOLD 2022 版推荐的新项目。

二、COPD 如何预防与治疗？

戒烟是关键，药物治疗可减轻 COPD 及其急性加重症状，还可改善患者运动耐量及其健康状况；同时，患者的吸药技术应纳入常规评估。

COPD 患者接种新冠病毒（COVID-19）疫苗，可减轻感染新冠肺炎风险。2022 版 GOLD 指南还新增接种疫苗的相关内容（图 5）。

稳定期COPD疫苗接种

流感疫苗可降低COPD患者重症发作和死亡率（B级证据）

WHO和CDC建议COPD患者接种SARS-Cov-2（COVID-19）疫苗（B级证据）

23价肺炎链球菌多糖疫苗（PPSV23）已被证实可降低年龄 < 65岁、FEV1 < 40%预测值、有并发症的COPD患者发生社区获得性肺炎的概率（B级证据）

研究证实，对于年龄 ≥ 65岁普通人群接种13价肺炎链球菌疫苗可显著降低细菌性或重症侵入性肺炎链球菌感染（B级证据）

CDC建议，未在青春期接种Tdap（dTap/dTPa）疫苗的COPD患者，应接种该疫苗来预防“百白破”（百日咳、白喉、破伤风）的发生（B级证据）。对于年龄 ≥ 50岁的COPD患者，应接种带状疱疹疫苗以预防带状疱疹的发生（B级证据）

图5

1. COPD 稳定期的药物治疗：

支气管扩张剂（ β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物、甲基黄嘌呤、联合支气管扩张剂）、糖皮质激素、甲基黄嘌呤等（表 1）

药物类别	代表药
短效 β_2 受体激动剂 (SABA)	非诺特罗、左旋沙丁胺醇、沙丁胺醇、特布他林
长效 β_2 受体激动剂 (LABA)	阿福特罗、沙美特罗、福莫特罗、奥达特罗、茚达特罗
短效抗胆碱能药物 (SAMA)	异丙托溴铵、氧托溴铵
长效抗胆碱能药物 (LAMA)	阿地溴铵、噻托溴铵、格隆溴铵、茛地溴铵、雷芬那辛
SABA+SAMA	非诺特罗/异丙托溴铵、沙丁胺醇/异丙托溴铵
LABA+LAMA	福莫特罗/阿地溴铵、福莫特罗/格隆溴铵、茚达特罗/格隆溴铵、维兰特罗/茛地溴铵、奥达特罗/噻托溴铵
甲基黄嘌呤	氨茶碱、茶碱
LABA+ICS (吸入糖皮质激素)	福莫特罗/倍氯米松、福莫特罗/布地奈德、福莫特罗/莫米松、沙美特罗/丙酸氟替卡松、维兰特罗/糠酸氟替卡松
LABA+LAMA+ICS (三联制剂)	氟替卡松/茛地溴铵/维兰特罗、倍氯米松/福莫特罗/格隆溴铵、布地奈德/福莫特罗/格隆溴铵
磷酸二酯酶 (PDE) -4 抑制剂	罗氟司特
粘痰溶解剂	厄多司坦、羧甲司坦、N-乙酰半胱氨酸

表1

2022 版 GOLD 关于支气管扩张剂在 COPD 稳定期的应用指导原则（图 6）。

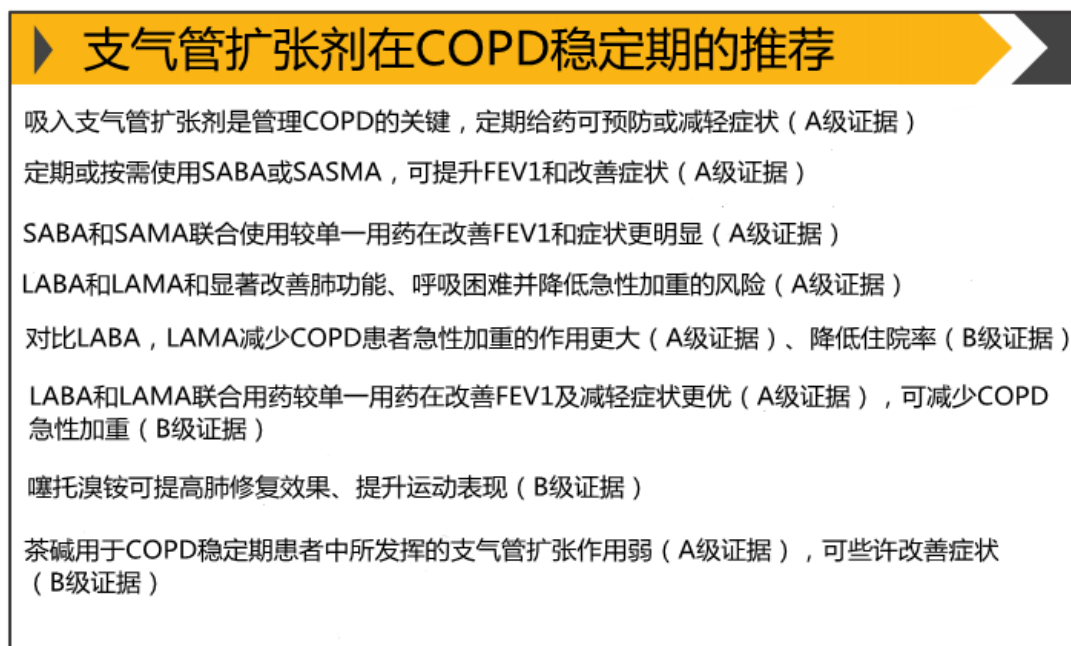


图6

2. COPD 稳定期的抗炎治疗：

三联吸入制剂（LABA+LAMA+ICS）与二联（LABA+LAMA 或 LABA+ICS）、单用 LAMA 相比，更能改善 COPD 患者肺功能，并缓解症状。LABA 联合 ICS 治疗 COPD，较 LABA 或 ICS 单用效果更好。

COPD 相关炎症对 ICS 的反应有限，患者仅使用 ICS 不能干预 FEV1 的长期下降或病死率。随机对照试验（RCT）表明，ICS 与口腔念珠菌病、声音嘶哑、肺炎发病率有关。

嗜酸性粒细胞计数可预测 ICS（在维持支气管扩张剂治疗的基础上）预防急性加重 COPD 的效果。患者嗜酸性粒细胞计数 $< 100/\mu\text{L}$ 时，含 ICS 的治疗方案对临床疗效几乎无影响。为此，2022 版 GOLD 对 ICS 的使用有以下推荐：

考虑何时开始ICS治疗的影响因素		
何时开始使用ICS联用一种或两种长效支气管扩张剂的影响因素（以下描述内容与停用ICS并不相同）		
强烈支持	考虑使用	反对使用
既往有COPD急性加重住院史#； 每年有≥2次COPD中度急性加重#； 嗜酸性粒细胞≥300/μL； 有哮喘病史或并发哮喘；	每年有1次COPD中度急性发作#； 100/μL≤嗜酸性粒细胞 < 300/μL；	反复发作肺炎； 嗜酸性粒细胞 < 100μL；
#:尽管已使用适当的长效支气管扩张剂维持治疗； *嗜酸性粒细胞应作为一种趋势，其数值可上下波动		

图7

目前，COPD 患者能否从抗菌治疗中获益尚不明确，并且，不同研究的实验结论存在区别。使用阿奇霉素的 COPD 患者会增加耐药菌感染、听力受损、心电图 Q-T 间期延长的发生率。

3. 其他治疗：

α-1 抗胰蛋白酶缺乏症（AATD）的 COPD 患者，予以静脉补充 α-1 抗胰蛋白酶可延缓肺气肿进展。没有决定性证据表明镇咳药对 COPD 有益，血管扩张剂药可能影响患者氧合。

三、COPD 稳定期的规范管理更需注重

COPD 稳定期的管理目标主要是减轻症状以及降低未来急性加重的风险。

稳定期的药物治疗：

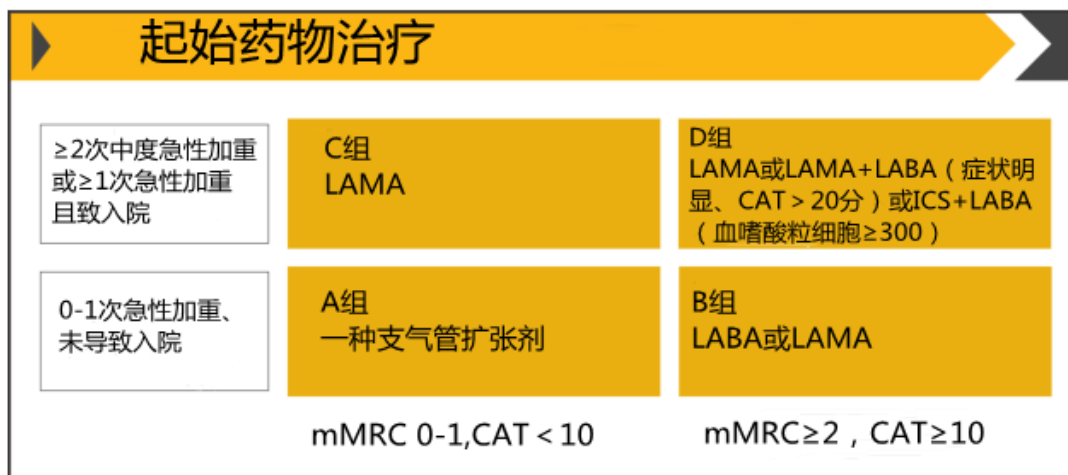


图8

观察患者对起始用药的反应，若临床疗效不佳，可参照图 9 进行调整。

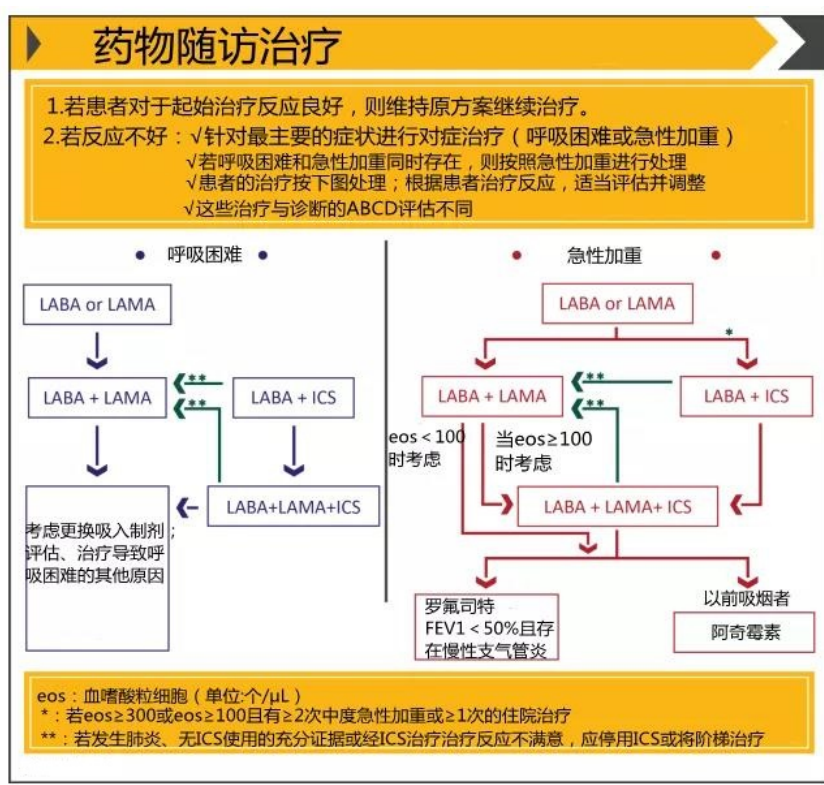


图9

稳定期的非药物治疗：戒烟、肺康复、接种疫苗[图 10（左）]、支气管镜介入及外科干预[图 10（右）]。

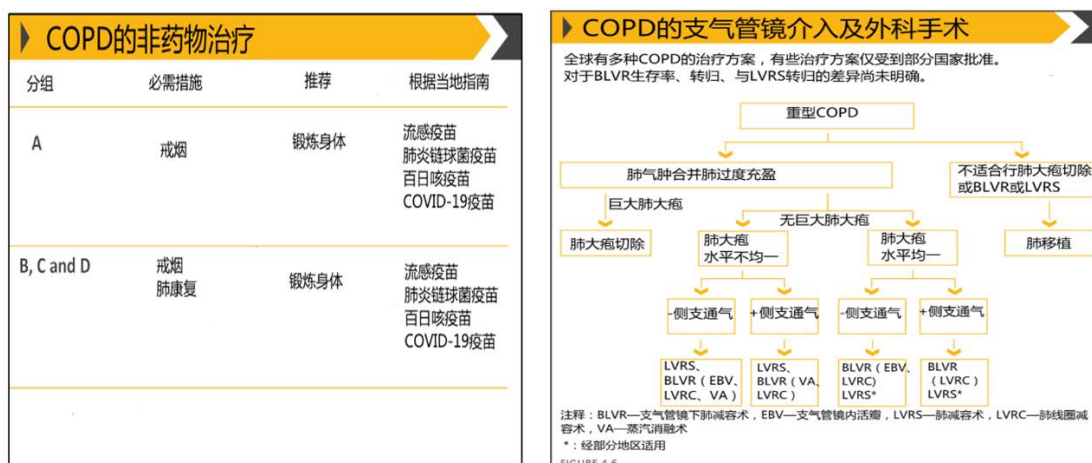


图10

四、COPD 急性加重期怎样管理？

COPD 急性加重（AECOPD）定义为患者呼吸道症状（咳嗽、咳痰等）急剧恶化，常需要额外的治疗。呼吸道感染是 AECOPD 最常见的病因。

使用皮质类固醇（糖皮质激素）可提升 FEV1、改善氧合，推荐疗程 5-7d；抗菌药物应在明确细菌感染时使用，推荐 5-7d 的疗程；无创呼吸通气是无绝对禁忌证的 COPD 患者合并呼吸衰竭的首选。

AECOPD 分级	治疗
轻度	使用短效支气管扩张剂，如 SABA
中度	SABA+抗菌药物和（或）口服糖皮质激素
重度	患者应立即就医

表2

AECOPD 的药物干预推荐（图 11）：

可减少COPD急性加重的干预措施	
分类	干预措施
支气管扩张剂	LABA LAMA LABA+LAMA
包含激素的治疗方案	LABA+ICS LABA+LAMA+ICS
抗炎（非激素）	罗氟司特
抗感染	疫苗、长效大环内酯类
粘液调节剂	N-乙酰半胱氨酸、羧甲司坦、厄多司坦
其他	戒烟、肺康复、肺减容术、 维生素D、防护措施 (戴口罩、常洗手)

图11

六、COPD 并发症有哪些？

COPD 患者常合并慢性疾病，包括心血管疾病（心衰、缺血性心脏病、心律失常、周围血管疾病、高血压）、肺癌、骨质疏松、焦虑和抑郁、代谢综合征、糖尿病、胃-食管反流、支气管扩张、阻塞性睡眠呼吸暂停、认知损害。

肺癌是 COPD 常见的合并症，也是主要致死原因。肺癌发病的危险因素包括：①年龄 >55 岁；②吸烟 30 余年；③CT 扫描见肺气肿；④存在气流受限（FEV1/FVC<0.7）；⑤体质指数（BMI）<25kg/m²；⑥有肺癌家族史。

为此，建议每年对既往吸烟致 COPD 的人群行低剂量 CT（LDCT）筛查。

七、COVID-19 与 COPD 的鉴别

在 COVID-19 流行期间，COPD 患者应遵循常规（口服和/或吸入制剂）治疗；做好防护、接种 COVID-19 疫苗均是降低其合并 COVID-19 感染的有效举措。

若 COPD 患者出现新的或恶化的呼吸道症状等，应完善相关检查，排除 COVID-19 所致的新冠肺炎。对于合并 COVID-19 感染的 COPD 患者，呼吸支持、氧疗、抗病毒等治疗手段必不可少（图 12）。

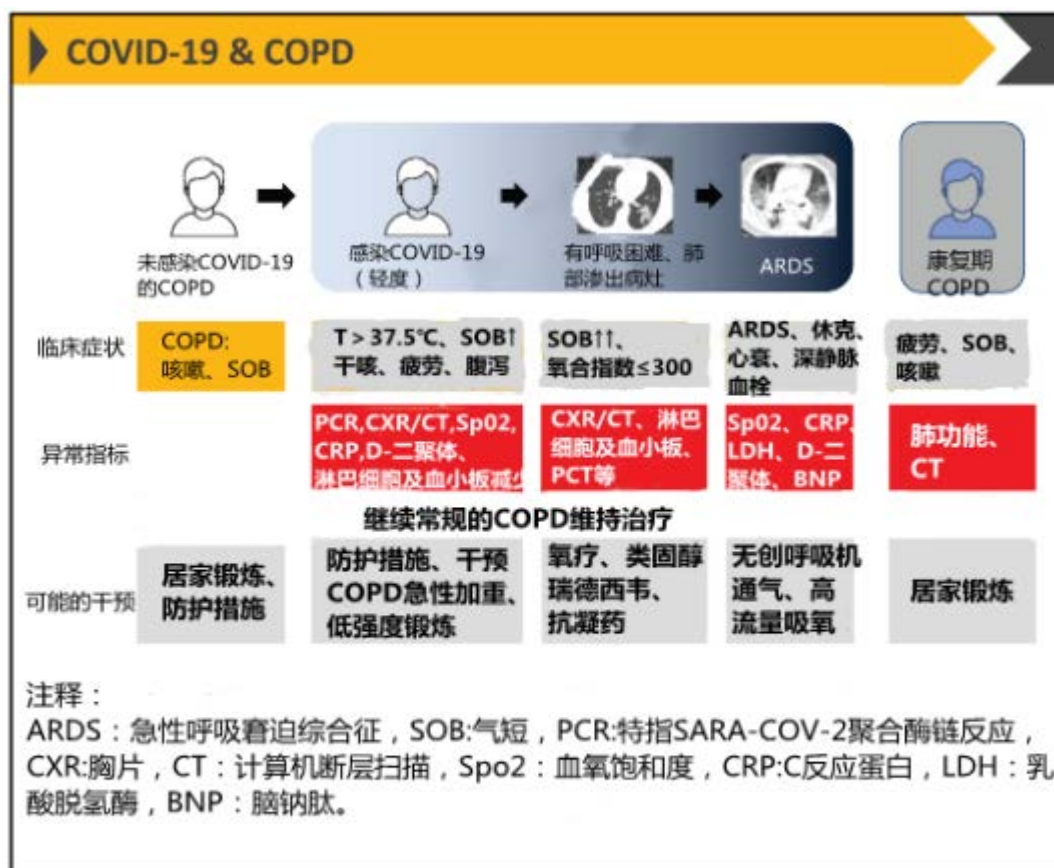


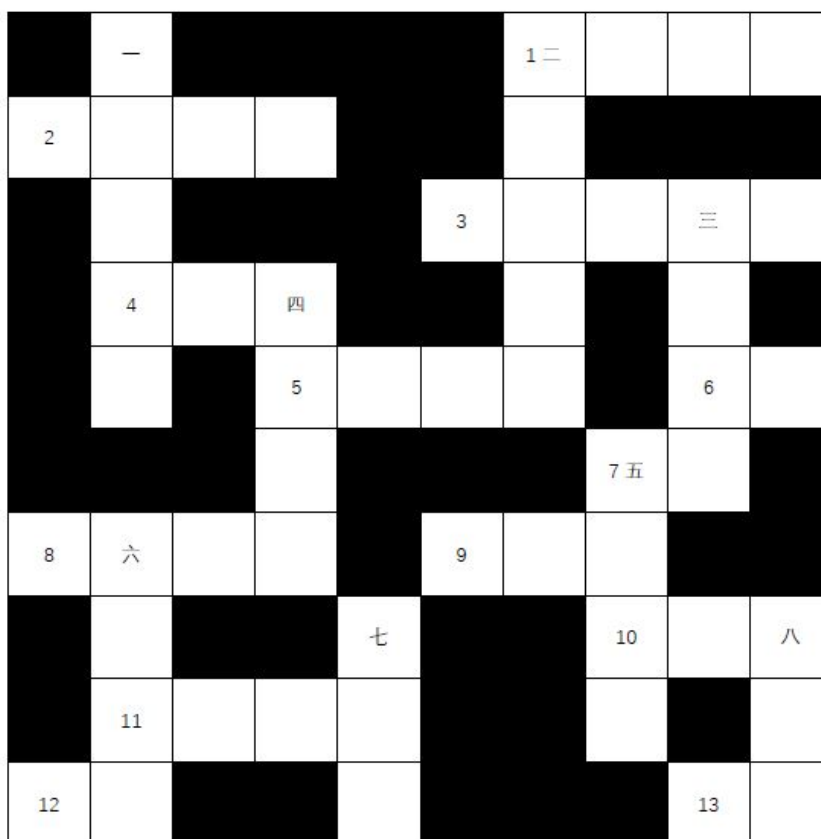
图12

八、总结：

2022 版 GOLD 指南一共有七个章节，包括 COPD 的诊断与评估、稳定期与急性加重期的管理、合并症的处理等内容。COPD 的管理包括药物、非药物治疗（戒烟、肺康复、接种疫苗等），支气管扩张剂、糖皮质激素、抗菌药物、粘液溶解剂等是临床常用药物。在当前 COVID-19 感染流行的背景下，COPD 患者应接种 COVID-19 疫苗，做好防护管理，有助降低 SARS-COV-2 的发生率。

休闲益智

药名填空



横向

1、药物通用名：本药为 NSAIDs，有以下药理作用：抑制血小板聚集，解热，镇痛，抗炎，抗风湿作用，属于水杨酸类。

2、药物通用名：是一种环戊三唑嘧啶(CPTP)类化合物。本品及其主要代谢产物:能可逆性地与血小板 P2Y₁₂ ADP 受体相互作用，阻断信号传导和血小板活化。本品及其活性代谢产物的活性相当。

3、药物通用名：本品为典型的 M 胆碱受体阻滞剂。除一般的抗 M 胆碱作用解除胃肠平滑肌痉挛、抑制腺体分泌、扩大瞳孔、升高眼压、视力调节麻痹、心率加快、支气管扩张等外，

大剂量时能作用于血管平滑肌，扩张血管、解除痉挛性收缩，改善微循环。此外本品能兴奋或抑制中枢神经系统，具有一定的剂量依赖性。对心脏、肠和支气管平滑肌作用其他颠茄生物碱更强而持久。

4、药物商品名：是一种血小板聚集抑制剂，选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)与血小板受体的结合及继发的 ADP 介导的糖蛋白 GP II b/IIIa 复合物的活化，因此可抑制血小板聚集。但是本品必须经生物转化才能抑制血小板的聚集。其对血小板 ADP 受体的作用是不可逆的，因此暴露于本品的血小板的整个生命周期都受到影响，血小板正常功能的恢复速率同血小板的更新一致。

5、药物通用名：药理学研究结果提示本品是一种电压门控式钠离子通道的使用依赖性阻滞剂。对培养的神经元细胞产生的持续反复放电，本品能产生一种使用依赖性和电压依赖性阻滞，同时抑制谷氨酸的病理性释放(这种氨基酸对癫痫发作的形成起着关键性的作用)，也抑制谷氨酸诱发的动作电位的爆发。

6、药物商品名：苯二氮卓类药物，适用于焦虑障碍的治疗或用于缓解焦虑症状以及与抑郁症状相关的焦虑的短期治疗。

7、药物商品名：是一种选择性、竞争性的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。本品被肝脏摄取率高，并具有选择性，肝脏是降低胆固醇的作用靶器官。本品口服 5 小时后血药浓度达到峰值。绝对生物利用度为 20%。

8、药物通用名：本品为磺酰脲吡啶类利尿药，其作用于亨利氏髓袢升支粗段，抑制 $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ 载体系统，使尿中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 和水的排泄增加，但对肾小球滤过率、肾血浆流量或体内酸碱平衡无显著影响。口服后 1 小时血药浓度达到峰值，在 2.5mg-200mg 剂量范围内， C_{max} 和 AUC 与服用剂量呈比例关系。

9、药物商品名：是一种具有抗胆碱能(副交感)特性的季铵化合物，通过拮抗迷走神经释放的递质乙酰胆碱而抑制迷走神经的反射。抗胆碱能药物可阻止乙酰胆碱和支气管平滑肌上的

毒蕈碱受体相互作用引起的细胞内 Ca^{2+} 浓度增高。

10、药物商品名：本品在体内迅速被水解成活性代谢物，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：本品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。服药 4~6 小时达峰值后，缓慢下降。

11、药物通用名：本品可抑制细菌蛋白质的合成。与延伸因子 G(EF-G)，结合，阻止 EF-G 二磷酸鸟苷复合物的释放，从而使蛋白质合成停滞。主要作用是抑菌，在更高浓度下可能有杀菌作用。主要对革兰阳性菌有抗菌作用，特别是包括 MRSA 在内的金黄色葡萄球菌均对其敏感，对链球菌属、极小棒状杆菌、奈瑟氏菌和某些梭状芽孢杆菌也有效。

12、药物别名：本品为长效苯二氮类药。苯二氮类为中枢神经系统抑制药，可引起中枢神经系统不同部位的抑制，随着用量的加大，临床表现可自轻度的镇静到催眠甚至昏迷。

口服吸收快而完全，生物利用度约 76%。0.5~2 小时血药浓度达峰值，4~10 天血药浓度达稳态， $t_{1/2}$ 为 20~70 小时。血浆蛋白结合率高达 99%。

13、药物商品名：本品临床用于普通感冒或流行性感引起的发热、头痛、四肢酸痛、打喷嚏、流鼻涕、鼻塞、咳嗽、咽痛等症状。复方制剂，含有对乙酰氨基酚 325 毫克，盐酸伪麻黄碱 30 毫克，氢溴酸右美沙芬 15 毫克，马来酸氯苯那敏 2 毫克。

纵向

一、药物通用名：本品为口服降血糖药。本品在肠道内抑制了将双糖分解为单糖的双糖水解酶(α -葡萄糖苷酶)，因而延迟了糖分的消化和吸收，从而改善餐后高血糖。

健康成年男性，1 次 0.2mg，1 日 3 次，连续服药 7 天，血浆及尿中没有检测出本品。健康成年男性，单次服用 2mg 时，血浆及尿中没有检测出伏格列波糖。

二、药物通用名：本品具有抗凝、抗血小板聚集、扩张微血管、增加冠脉流量、解除血管痉挛的作用。本品口服吸收血药峰时间为 29 分钟，分布相半衰期($t_{1/2\alpha}$)为 27 分钟，消除相半衰期($t_{1/2\beta}$)为 5.5 小时。本品在体内分布较广，除肝、肾血液中分布较多外，在胃、小

肠脂肪中分布也较多，本品排出主要从尿、粪便中排出。能透过胎盘屏障。

三、药物通用名：是一种选择性、特异性的毒蕈碱性受体拮抗剂，在体内对膀胱的选择性高于涎腺。其的代谢产物之一（5-羟甲基衍生物）具有与母体化合物相似的药理学特征。

四、药物通用名：为钙离子拮抗剂。通过调节心肌传导细胞、心肌收缩细胞以及动脉血管平滑肌细胞细胞膜上的钙离子内流，发挥其药理学作用，但不改变血清钙浓度。

五、药物商品名：为喹诺酮类抗菌药物左旋体。作用机制为抑制细菌 DNA 复制、转录、修复和重组所需的拓扑异构酶Ⅳ和 DNA 旋转酶(为拓扑异构酶Ⅱ)。

六、药物通用名：本品是一种核苷类似物，具有抑制 HIV 和 HBV 的作用。在细胞内代谢为其 5'-三磷酸盐，其主要作用方式是作为病毒反转录时的链终止物。上述三磷酸盐在体外选择性地抑制 HIV-1 和 HIV-2 的复制，它对于已对齐多夫定耐药的 HIV 也有抑制作用。

七、药物通用名：本品参与骨骼的形成与骨折后骨组织重建以及肌肉收缩、神经传递、凝血机制并降低毛细血管的渗透性等。用于预防和治疗钙缺乏症，如骨质疏松、手足抽搐症、骨发育不全、佝偻病以及儿童、妊娠和哺乳期妇女、绝经期妇女、老年人钙的补充。

八、药物商品名：本品为人工合成的鳗鱼降钙素多肽衍生物的无菌水溶液，其主要作用是抑制破骨细胞活性，减少骨的吸收，防止骨钙丢失，同时由于骨骼不断从血浆中摄取钙，导致血钙降低。其降血钙作用比人降钙素大 10~40 倍。

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室（新楼一层西北侧）

电话：82693615

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6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