中图分类号:R95　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2023)06－0030－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2023.06.008

重庆市某三级甲等综合医院门/急诊微生态调节剂处方点评*

王　庆,刘　丹,袁　文,周雅梅,王　强△

(中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院药剂科,重庆　400037)

摘要:目的　为临床合理使用微生态调节剂提供参考。**方法**　调取医院信息系统中该院2017年1月至2022年5月门/急诊微生态调节剂处方信息,参考《药品未注册用法专家共识》《超说明书用药专家共识》《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》及药品说明书,对微生态调节剂处方中超药品说明书用药情况进行统计分析。**结果**　5年间,该院门/急诊处方共763 082张;其中微生态调节剂处方共182 854张,涉及双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊(68 632张,37.53%)、双歧杆菌四联活菌片(64 268张,35.15%)、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊(43 755张,23.93%)、枯草杆菌二联活菌颗粒(6 199张,3.39%);微生态调节剂超药品说明书用药主要表现为超适应证(136 263张,74.52%)、超用法用量(72 924张,39.88%)、超适应人群(464张,0.25%)及超给药途径(139张,0.08%),其中大部分超药品说明书用药有循证依据支持,疗效和安全性确切。**结论**　微生态调节剂超药品说明书用药情况较普遍,但需大量高质量研究进一步探索。随着法律与配套政策不断完善,我国超药品说明书用药的管理也日趋规范,医疗机构应在建立超药品说明书用药管理制度的基础上,对医务人员进行充分培训;医务人员自身也应加强循证用药意识,及时将既往习惯用药调整为新指南或循证依据推荐的方案。建议相关部门持续推进微生态调节剂相关临床研究,及时更新药品说明书信息,制订微生态调节剂临床用药原则,以更好地指导微生态调节剂的合理使用,保障患者用药的安全有效。

关键词:门诊;急诊;微生态调节剂;超药品说明书用药;处方点评

Review on Prescriptions of Micro－Ecological Modulators in the Outpatient/Emergency Department of a Class 3A General Hospital in Chongqing

WANG Qing, LIU Dan, YUAN Wen, ZHOU Yamei, WANG Qiang

(Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, China　400037)

Abstract: Objective　To provide a reference for the rational use of micro－ecological modulators in the clinic. **Methods**　The information of the outpatient/emergency micro－ecological modulators prescriptions in the hospital information system (HIS) from January 2017 to May 2022 was searched, and the off－label drug use in the micro－ecological modulators prescriptions was statistically analyzed by referring to the *Expert Consensus on Unregistered Use of Drugs*, the *Expert Consensus on Off－Label Drug Use*, *Expert Consensus on Management of Off－Label Drug Use in Medical Institutions*, and the drug instructions. **Results**　During the five years, there were 763 082 outpatient/emergency prescriptions in the hospital. Among them, there were 182 854 prescriptions of micro－ecological modulators, involving Bifid Triple Viable Capsules Dissolving at Intestines (68 632 prescriptions, 37.53%), Combined Bifidobacterium, Lactobacillus, Enterococcus and Bacillus Cereus Tablets, Live (64 268 prescriptions, 35.15%), Live Combined Bacillus Subtilis and Enterococcus Faecium Enteric－Coated Capsules (43 755 prescriptions, 23.93%), Combined Bacillus Subtilis and Enterococcus Faecium Granules with Multivitamines, Live (6 199 prescriptions, 3.39%). The off－label drug use of micro－ecological modulators was mainly manifested in over－indication (136 263 prescriptions, 74.52%), over－usage and over－dosage (72 924 prescriptions, 39.88%), over－adaptation population (464 prescriptions, 0.25%) and over－administration route (139 prescriptions, 0.08%), most of off－label drug use was supported by evidence－based evidence, with accurate efficacy and safety. **Conclusion**　The off－label use of micro－ecological modulators is common, which still needs a large number of high－

*基金项目:重庆市临床药学重点专科建设项目[渝卫办发〔2020〕68号]。

第一作者:王庆,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为药事管理与临床药学,(电子信箱)wqercq@163.com。

△通信作者:王强,男,博士研究生,副主任药师,研究方向为医院药事管理,(电话信箱)wangqiangnavy@163.com。

Environ Res Public Health, 2021, 18(14): 7401.

[16] BREUKER C, FAUCANIÉ M, LAUREAU M, et al. Impact of a medico－pharmaceutical follow－up and an optimized communication between hospital and community on the readmission to the emergency department for an adverse drug event: URGEIM, study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2021, 22(1): 521.

[17] 王春霞,贺梦璐,王海鹏,等. 山东省农村地区多重慢病患者多重用药现状及影响因素分析[J]. 山东大学学报(医学版), 2022, 60(1): 93－100.

[18] 张佳颖,郭西芮,吴行伟,等. 居民用药风险"知识－态度－行为"调查及影响因素研究[J]. 中国药房, 2018, 29(11): 1445－1448.

(收稿日期:2022－08－23;修回日期:2022－10－10)

quality studies to further explore. With the continuous improvement of laws and supporting policies, the management of off - label drug use in China has become increasingly standardized. Medical institutions should fully train medical personnel on the basis of establishing the management system of off - label drug use in hospitals, medical staff should also strengthen the awareness of evidence - based drug use, and timely adjust the previous habitual drug use to plans recommended by new guidelines or evidence - based basis. It is suggested that relevant departments should continue to promote the clinical research of micro - ecological modulators, timely update the drug instructions, and formulate the principles of clinical use of micro - ecological modulators, so as to better guide the rational use of micro - ecological modulators and ensure the safety and effectiveness of patients' medication.

Key words: outpatient department; emergency department; micro - ecological modulators; off - label drug use; prescription review

微生态调节剂是在微生态学理论指导下生产的一类能改善肠道微生态失衡状态，保持微生态平衡，提高宿主健康水平或增进健康状态的生理性活菌（微生物）制品[1]。近年来，其在临床的应用越来越广泛，但由于药品说明书常滞后于医学实践和研究，该类药超药品说明书用药现象普遍存在，也导致相关不良反应发生率增高[2]。2022 年 3 月 1 日起施行的《中华人民共和国医师法》首次明确，超药品说明书用药在具有循证医学证据的前提下方可实施[3]，因此临床迫切需要加强其规范化管理及合理应用。本研究中分析了重庆市某三级甲等综合医院门 / 急诊微生态调节剂处方用药情况及超药品说明书用药问题，以期为微生态调节剂临床使用的安全性、有效性、合理性等提供参考。

1 资料与方法

通过医院信息系统调取该院 2017 年 1 月至 2022 年 5 月门 / 急诊处方共 763 082 张，其中微生态调节剂处方共 182 854 张。应用 Excel 软件对微生态调节剂的品种、临床诊断、使用人群[患者按年龄段可划分为婴儿期（0 ~ 12 个月）、幼儿期（13 个月至 3 岁）、学龄前期（4 ~ 6 岁）、学龄期（7 ~ 12 岁）、青少年（13 ~ 18 岁）及成年（> 18 岁）][4]等进行统计，参照药品说明书分析其超药品说明书用药问题，并参考《药品未注册用法专家共识》[5]、《超说明书用药专家共识》[6]及《医疗机构超药品说明书用药管理专家共识》[7]，按超适应证、超用法用量、超适应人群、超给药途径等方面对处方中超药品说明书用药进行分类统计。

2 结果

2.1 用药患者年龄及临床特征分布

该院在用微生态调节剂共 4 种。处方量以成年最大，婴儿期最小。处方量最高的为双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊，其主要使用人群为成年人，最低的为枯草杆菌二联活菌颗粒，其主要使用年龄段为幼儿期。详见表 1。临床诊断为肠炎 / 胃肠炎最多；其次为感染性诊断。详见表 2。

2.2 超药品说明书用药情况

182 854 张处方中，超适应证用药处方最多（占比近 75%），其次为超用法用量处方（占比近 40%）。也可见微生态调节剂超药品说明书用药现象较普遍。超适应证、超给药途径处方（仅见于双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊和双歧杆菌四联活菌片）中，处方量最大的均为双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊；超用法用量处方中，处方量最大的为双歧杆菌四联活菌片；超适应人群处方仅涉及枯草杆菌二联活菌颗粒。详见表 3。

2.3 联合用药情况

182 854 张处方中，767 张（0.42%）为多种（且均为 2 种）微生态调节剂联用。其中，枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊与双歧杆菌四联活菌片联用处方最多，枯草杆菌二联活菌颗粒与双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊联用处方最少。详见表 4。

3 讨论

3.1 超药品说明书用药

3.1.1 超适应证

目前微生态调节剂药品说明书适应证多集中在腹

表 1 微生态调节剂使用患者年龄分布

Tab. 1 Age distribution of patients treated with micro - ecological modulators

年龄段	枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊		枯草杆菌二联活菌颗粒		双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊		双歧杆菌四联活菌片		处方总数
	处方数（张）	占比（%）	处方数（张）	占比（%）	处方数（张）	占比（%）	处方数（张）	占比（%）	（张）
婴儿期	2	0.00	873	14.08	53	0.08	1 154	1.80	2 082
幼儿期	7	0.02	3 241	52.28	2 900	4.23	10 222	15.91	16 370
学龄前期	9	0.02	1 355	21.86	12 172	17.74	15 270	23.76	28 806
学龄期	33	0.08	266	4.29	13 095	19.08	7 468	11.62	20 862
青少年	735	1.68	86	1.39	3 209	4.68	1 258	1.96	5 288
成年	42 969	98.20	378	6.10	37 203	54.21	28 896	44.96	109 446
合计	43 755	23.93	6 199	3.39	68 632	37.53	64 268	35.15	182 854

表2 微生态调节剂处方临床诊断分布（n = 182 854）

Tab. 2 Clinical diagnosis distribution of micro-ecological modulator prescriptions（n = 182 854）

临床诊断	处方数（张）	占比（%）	临床诊断	处方数（张）	占比（%）
肠炎/胃肠炎	38 190	20.89	肾脏疾病	1 484	0.81
感染性诊断	34 701	18.98	贫血	1 428	0.78
胃炎/胃窦炎	21 014	11.49	肠道菌群失调	1 313	0.72
便秘	10 869	5.94	肝胆疾病	1 190	0.65
肠易激综合征	9 496	5.19	妊娠	1 173	0.64
胃肠道功能障碍	8 853	4.84	功能性肠病	997	0.55
腹泻	8 324	4.55	过敏性疾病	663	0.36
肿瘤	7 153	3.91	维生素缺乏	434	0.24
消化不良	5 808	3.18	痔疮	270	0.15
腹胀/腹痛	5 052	2.76	营养不良	261	0.14
食欲不振	2 109	1.15	其他	20 498	11.21
新生儿黄疸	1 574	0.86			

泻、便秘、肠炎等消化道症状，但并不完全相同，本研究中根据药品说明书判断是否超适应证。如“抗生素引起的腹泻”，对于枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊属适应证内用药，但对于双歧杆菌四联活菌片属超适应证用药。处方分析结果显示，超适应证用药处方中，上呼吸道感染、支气管炎、扁桃体炎等感染性疾病为常见诊断。有研究认为，抗菌药物的使用可引发肠道微生态失衡，从而导致抗菌药物相关性腹泻[8]，微生态调节剂能有效降低抗菌药物相关性腹泻发生率，推荐使用双歧杆菌、乳酸杆菌、酵母菌等进行预防和治疗[1]。同时，本研究中发现该院部分处方使用微生态调节剂治疗幽门螺杆菌感染。文献报道，微生态调节剂可通过调节胃内菌群产生抗幽门螺杆菌物质[9]，在提高根除率和（或）降低不良反应发生率方面效果明显[1]。此外，该院部分微生态调节剂还用于治疗儿童手足口病、疱疹性咽峡炎、鹅口疮等传染性疾病。相关研究显示，微生态调节剂可减少导致鹅口疮的白色念珠菌数量[10]，缩短手足口病患者疱疹痊愈时间、提高食欲[11]，但样本量小，不足以证明其治疗鹅口疮、手足口病的有效性；目前尚缺乏微生态调节剂治疗疱疹性咽峡炎的相关研究，需更多循证依据支持其有效性。

表3 微生态调节剂超药品说明书用药情况（n = 182 854）

Tab. 3 Off-label use of micro-ecological modulators（n = 182 854）

药品名称	超适应证		超用法用量		超适应人群		超给药途径	
	处方数（张）	占比（%）	处方数（张）	占比（%）	处方数（张）	占比（%）	处方数（张）	占比（%）
枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊	23 540	53.80	470	1.07	0	0	0	0
枯草杆菌二联活菌颗粒	1 835	29.60	2 756	44.46	464	7.49	0	0
双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊	56 898	82.90	28 226	41.13	0	0	90	0.13
双歧杆菌四联活菌片	53 990	84.01	41 472	64.53	0	0	49	0.08
合计	136 263	74.52	72 924	39.88	464	0.25	139	0.08

表4 微生态调节剂联合用药情况

Tab. 4 Combined use of micro-ecological modulators

联用情况	处方数（张）	占比（%）
枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊+双歧杆菌四联活菌片	460	59.97
枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊+双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊	236	30.77
双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊+双歧杆菌四联活菌片	41	5.35
枯草杆菌二联活菌颗粒+双歧杆菌四联活菌片	18	2.35
枯草杆菌二联活菌颗粒+双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊	12	1.56

本研究结果显示，部分处方使用微生态调节剂治疗炎症性肠病（如溃疡性结肠炎和克罗恩病）、肠易激综合征等疾病。根据相关报道，炎症性肠病患者肠道中微生物种类（其肠道菌群的多样性及丰富度降低[12]）与健康人群有明显差异，微生态调节剂可通过改善肠道菌群、加强肠黏膜屏障功能及肠道免疫功能等对肠道起调节作用[13-14]，但不同研究对其疗效评价存在差异，应根据患者的病情选择合适的微生态调节剂[15]；双歧杆菌、枯草杆菌等用于轻中度溃疡性结肠炎的辅助治疗，有助于缓解病情[16-18]；目前尚缺乏微生态调节剂缓解和维持治疗克罗恩病的高质量临床研究。

该院微生态调节剂处方中，部分临床诊断为肝胆疾病（如肝硬化、胆石症等）或已行胆囊切除。微生态调节剂作为肝病的辅助治疗，有预防肠道菌群紊乱及细菌和内毒素移位、修复肠黏膜屏障、促进胆汁排泄等作用，但文献报道相对较少[19]。仅个别文献报道双歧杆菌三联活菌胶囊或四联活菌片能有效治疗胆囊切除术后腹泻，调节肠道菌群紊乱[20]。同时，本研究中发现，部分处方以微生态调节剂为各类肿瘤的辅助治疗，研究表明肠道微生物在肿瘤治疗中有重要作用，肠道内杆菌属、双歧杆菌等均可辅助提升肿瘤免疫治疗的疗效[21]、降低肿瘤患者放射治疗（简称放疗）和化学药物治疗（简称化疗）不良反应程度，如放疗相关性腹泻[22]等。

此外，本研究中调取的微生态调节剂处方中，含部分过敏性疾病（湿疹、皮炎、过敏性鼻炎等）、新生儿黄疸、乳糖不耐受等临床诊断。研究表明，肠道菌群具有抑制辅助性T细胞过度表达，下调免疫应答，抑制变态

反应的作用[23]；对于婴幼儿湿疹，除局部治疗外，微生态调节剂用于全身辅助治疗能明显改善湿疹症状，降低复发率[19]；对于新生儿黄疸，微生态调节剂辅助治疗可降低胆红素浓度，缩短黄疸持续时间[19]。微生态调节剂在上述疾病的治疗中有着良好应用前景，但仍需进一步开展多中心临床试验进行验证。

3.1.2 超用法用量

本研究中，处方超用法用量最多见的为双歧杆菌四联活菌片，主要原因为超剂量给药，其药品说明书中用法用量为“一日3次，一次3片”，而处方中用法用量多为“一日3次，一次1～2片”；其次为枯草杆菌二联活菌颗粒，该药药品说明书仅标明儿童用法，未标明成年人给药剂量，超用法用量主要原因为超剂量给药；双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊出现超用法用量的部分原因在于，该药药品说明书仅标注成年人用量，儿童用量不明确，缺乏指导意义。造成超用法用量用药的原因可能是医师在未充分阅读药品说明书或其中不同人群用法用量未明确时，根据自身临床经验或用药习惯开具处方。

3.1.3 超适应人群

主要见于枯草杆菌二联活菌颗粒，因其药品说明书标明该药为儿童专用药品，且未注明成年人用法。可能因为部分医师习惯性认为微生态调节剂安全性较好，各类人群均可使用。

3.1.4 超给药途径

本研究中微生态调节剂药品说明书规定给药途径均为口服，超给药途径（主要为胃管和空肠营养管注入）用药处方占总处方量的0.08%。根据《中国微生态调节剂临床应用专家共识（2020版）》[1]，对于胃肠道黏膜屏障功能障碍及衰竭，必要时可配合微生态调节剂灌肠，如患者处于禁食状态，更需使用微生态调节剂灌肠治疗。

3.2 联合用药

本研究中微生态调节剂联合用药均为两药联用，联用频率最高的组合为枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊与双歧杆菌四联活菌片。前者主要成分为屎肠球菌和枯草杆菌，后者主要成分为婴儿双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪肠球菌和蜡样芽孢杆菌[19]，其中枯草杆菌和蜡样芽孢杆菌为非常驻共生菌[1]，可促进双歧杆菌等有益厌氧菌的生长。上述2种微生态调节剂联用时补充的菌株种类较丰富，推测可能为该组合联用频率最高的原因。但由于各种微生态调节剂使用的菌株和剂量不同，菌株特异性和剂量依赖性各异，目前尚无证据证明多种微生态调节剂联合使用较单一药物有更好的临床疗效[19]。建议根据患者的临床特征和微生态调节剂的性质开展个体化用药。

3.3 合理用药建议

目前微生态调节剂广泛用于临床，但针对微生态制剂的高质量、大样本随机对照研究相对缺乏，加之药品说明书更新迟滞，导致微生态调节剂超药品说明书用药情况较普遍。该院大部分超药品说明书用药有循证依据支持，疗效和安全性确切，仅小部分证据级别不高。随着我国超药品说明书用药的法律与配套政策不断完善，其管理也日趋规范，国家通过《药品管理法》和《医师法》确立了超药品说明书用药的合法地位，初步建立了超药品说明书用药管理的法律基础。未来仍需大量探索来明确超说明书用药的具体实施细则。医疗机构应在建立医院超药品说明书用药管理制度的基础上，对医务人员进行充分培训；医师、药学服务人员等应进一步加强循证用药意识，强化学习和知识更新的能力，及时将既往习惯用药调整为新指南或循证依据推荐的方案，降低临床执业风险；相关部门应持续推进微生态调节剂相关临床研究，及时更新药品说明书信息，制订微生态调节剂临床用药原则，以更好地指导微生态调节剂的合理使用，保障患者用药的安全有效。

参考文献

[1] 中华预防医学会微生态学分会. 中国微生态调节剂临床应用专家共识（2020版）[J]. 中国微生态学杂志，2020，32(8)：953－965.
[2] 刘雅娟，刘 鑫，曹译丹. 儿科门诊微生态制剂处方超说明书用药调查分析[J]. 儿科药学杂志，2022，28(3)：30－33.
[3] 邱凯锋，何志超，陈泽鹏，等.《超说明书用药循证评价规范》团体标准解读[J]. 今日药学，2021，31(11)：811－814.
[4]《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集（化学药品与生物制品卷）儿童版[M]. 北京：人民军医出版社，2013：14－15.
[5] 广东省药学会. 关于印发《药品未注册用法专家共识》的通知[J]. 今日药学，2010，20(4)：1－3.
[6] 张 镭，谭 玲，陆 进. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志，2015(2)：101－103.
[7] 广东省药学会. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 中国现代应用药学，2017，34(3)：136－138.
[8] NASIRI MJ，GOUDARZI M，HAJIKHANI B，et al，Clostridioiders（Clostridium）difficile infection in hospitalized patients with antibiotic－associated diarrhea：a systematic review and meta－analysis[J]. Anaerobe，2018，50：32－37.
[9] 齐从虎. 益生菌治疗幽门螺杆菌感染的研究进展[J]. 中国病原微生物学杂志，2017，12(4)：373－377.
[10] 赵 琛，华 红，闫志敏. 益生菌预防和治疗口腔疾病的研究进展[J]. 口腔医学研究，2016，32(4)：107－109.
[11] 薛秀丽. 酪酸梭菌活菌散在治疗手足口病中的应用[J]. 中国微生态学杂志，2010，22(11)：1033－1035.
[12] 赵小静，李佳佳，张红杰. 炎症性肠病的肠道菌群研究进展[J]. 中华炎性肠病杂志，2019，3(1)：45－48.
[13] PRINCIPI N，COZZALI R，FARINELLI E，et al. Gut dysbiosis