中图分类号：R979.19　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0001－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.001

PD－1/PD－L1小分子抑制剂研究进展*

张大猛[1,2]，陈美宇[1,2]，徐　静[1,2]，杜沛龙[1,2]，朱馨婷[1]，韩　冷[1]，郭　澄[1]，杨全军[1△]

（1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院，上海　200233；　2. 上海健康医学院，上海　201318）

摘要：目的　为新型程序性死亡受体－1(PD－1)/程序性死亡配体－1(PD－L1)小分子抑制剂的研发提供参考。**方法**　检索PubMed、Embase、Web of Science、ClinicalTrails.gov、中国知网、万方数据库2010年至2023年的PD－1/PD－L1小分子抑制剂相关文献，汇总并分析该类制剂的研发现状。**结果与结论**　有成药潜力的PD－1/PD－L1小分子抑制剂共20种，包括CA－170(口服小分子抑制剂)、INCB086550(特异性PD－L1抑制剂)、DPPA－1(特异性抑制PD－1/PD－L1相互作用的多肽类拮抗剂)等，其中前两者已进入临床试验阶段。PD－1/PD－L1小分子抑制剂具有特异性抑制免疫检查点的药效作用特点，以及可口服、稳定性较好、膜通透性较高等优点，但其治疗效果仍需临床试验验证。

关键词：程序性死亡受体－1；程序性死亡配体－1；小分子抑制剂；免疫检查点；抗肿瘤药物；靶向治疗

Research Progress on Small Molecule Inhibitors of PD－1/PD－L1

ZHANG Dameng[1,2], CHEN Meiyu[1,2], XU Jing[1,2], DU Peilong[1,2], ZHU Xinting[1], HAN Leng[1], GUO Cheng[1], YANG Quanjun[1]

(1. The Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China　200233;　2. Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai, China　201318)

Abstract: Objective　To provide a reference for the research and development (R & D) of novel small molecule inhibitors of programmed death－1 (PD－1)/programmed death－ligand 1 (PD－L1). **Methods**　The studies related to small molecule inhibitors of PD－1/PD－L1 in the PubMed, Embase, Web of Science, ClinicalTrails.gov, CNKI and WanFang databases from 2010 to 2023 were searched to summarize and analyze the R & D status of these inhibitors. **Results and Conclusion**　There are 20 small molecule inhibitors of PD－1/PD－L1 with the potential to develop into drugs, including CA－170 (oral small molecule inhibitor), INCB086550 (specific PD－L1 inhibitor), DPPA－1 (peptide antagonists specifically inhibiting the interaction of PD－1/PD－L1) and so on. The first two are already in clinical trial stage. The small molecule inhibitors of PD－1/PD－L1 can specifically inhibit immune checkpoints, and they can be taken orally, have good stability and high membrane permeability, but their therapeutic effects still need to be verified through clinical trials.

Key words: programmed death－1; programmed death－ligand 1; small molecule inhibitor; immune checkpoint; antitumor drug; targeted therapy

肿瘤免疫治疗革新了肿瘤治疗的现状，特别是肿瘤免疫检查点抑制剂通过阻断免疫检查点，能恢复T淋巴细胞的功能，极大改善了肿瘤防治困境[1]。程序性死亡受体－1(PD－1)及程序性死亡配体－1(PD－L1)是目前开发较成功的肿瘤免疫检查点[2]。肿瘤细胞膜通过表达PD－L1/L2与T淋巴细胞表面的PD－1分子结合，抑制了T淋巴细胞，导致T淋巴细胞的活性、增殖、细胞因子分泌受损，并诱导T淋巴细胞免疫耐受，使肿瘤细胞实现免疫逃逸[3]。肿瘤细胞通过免疫检查点的逃逸机制避开机体的免疫监视与杀伤；而PD－1单抗及PD－L1单抗通过阻断PD－1/PD－L1信号通路，解除该信号通路对免疫系统的抑制作用，恢复T淋巴细胞的功能和活性，达到杀灭肿瘤细胞的作用，打破肿瘤细胞免疫耐受的局面[4]。当前，全球共批准了19种PD－1/PD－L1的抗体药物，其中国内批准了约10种[5]。然而PD－1/PD－L1抗体药物也存在一些缺点，如渗透性差、制备成本高、免疫原性弱等[6]，故PD－1/PD－L1的小分子抑制剂开发和临床试验越来越受到关注[7－8]。PD－1/PD－L1小分子抑制剂具有特异性免疫检查点抑制剂的药物效应动力学(简称药效学)和药物代谢动力学(简称药动学)特点，且生物相容性和稳定性好，膜通透性高，价格较低[9]。在此，通过检索中国知网、万方、PubMed、Embase、Web of Science、ClinicalTrials.gov数据库中2010年至2023年的PD－1/

*基金项目：国家自然科学基金[82272925]；上海市浦江人才计划项目[21PJ1411900]；上海市第六人民医院院级管理类科研基金[沪六院内科字〔2023〕第1号]；上海市第六人民医院医疗服务能级提升工程医政管理优化项目[20220201]。

第一作者：张大猛，男，大学本科，药师，研究方向为药理学，(电子信箱)3246593965@qq.com。

△通信作者：杨全军，男，博士研究生，主任药师，研究方向为药理学，(电子信箱)myotime@sjtu.edu.cn。

PD－L1小分子抑制剂研发相关文献，汇总并分析其研发现状，并详细介绍了其中8种小分子抑制剂的研发情况，以期为PD－1/PD－L1药物开发和新药信息服务提供基础。

1 研发现状

PD－1/PD－L1抗体药物虽显示出卓越的临床效果，但也存在抗体药物相关毒性、特异性药品不良反应、价格昂贵、使用不方便、特异性及免疫原性弱等问题[10]。考虑到PD－1和PD－L1的膜蛋白属性和结构特征，一系列PD－1和PD－L1的特异性小分子抑制剂被开发出来。小分子抑制剂能抑制PD－1和PD－L1免疫检查点，具有特异性免疫检查点抑制的作用特点[11]。且其还具有可口服、稳定性较好、膜通透性高、价格较低等优点，是PD－1和PD－L1靶点药物的重要组成部分[9]。详见表1（表中ECOG为美国东部肿瘤协作组）。

2 典型化合物

CA－170：其为口服剂型，也是首个进入临床试验阶段的小分子口服免疫检查点抑制剂[31]，目前处于Ⅰ期临床试验阶段。其对PD－L1与VISTA蛋白具有双重抑制性[12]，体现为体内协同的免疫激活介导的抗肿瘤效应，机制包括增强T淋巴细胞增殖和效应功能方

表1 PD－1/PD－L1小分子抑制剂研发现状

Tab. 1 R & D status of small molecule inhibitors of PD－1/PD－L1

序号	化合物名称	靶点	阶段	研究对象	结论
1	CA－170[12]	PD－1/PD－L1	Ⅰ期临床试验	晚期实体瘤或淋巴瘤、年龄18岁及以上、ECOG评分＜1分，且器官功能较完整的患者	400 mg组（8例）的临床获益率为75%，中位无进展生存期为19.5周（接近5个月）；而800 mg组（7例）分别为50%，7.9周（接近2个月）
2	INCB086550[13]	PD－L1	Ⅱ期临床试验	18岁及以上非小细胞肺癌、肾细胞癌、尿路上皮癌、肝细胞癌和黑色素瘤患者	对治疗的安全性和有效性进行了评估研究（暂无结论）
3	DPPA－1[14]	PD－1/PD－L1	临床前实验	CT26荷瘤小鼠	构建了一种有肿瘤弱酸性响应的多药物共递送纳米递送系统，增加了肿瘤组织杀伤性T淋巴细胞和熟化树突状细胞的浸润，改善了肿瘤免疫抑制微环境，提高了肿瘤组织对免疫治疗的响应度，为抗肿瘤免疫治疗提供了新的设计思路
4	BMS202[15]	PD－1/PD－L1	临床前实验	体外培养的CD_8^+T淋巴细胞和肿瘤细胞	通过阻截PD－1/PD－L1结合，抑制调节性T淋巴细胞扩增与增加肿瘤浸润的T淋巴细胞的细胞毒活性，从而产生抗肿瘤作用
5	C754792[9]	PD－L1	临床前实验	以PD－1/PD－L1为靶点，基于其晶体结构，通过药效团分析和分子动力学模拟	其不仅丰富了PD－L1小分子抑制剂的骨架多样性，也为发现新型PD－1/PD－L1抑制剂提供了先导化合物
6	NP19[16]	PD－L1	临床前实验	T淋巴细胞（CD_3^+）/肿瘤细胞（Hep3B/OS－8/hPD－L1）；肿瘤模型小鼠（B16－F10黑色素瘤模型和H22肝癌模型）	新型间苯二酚二苯醚类PD－L1抑制剂作为潜在的抗肿瘤药物值得进一步研究
7	AUNP－12[17]	PD－1/PD－L1	临床前实验	黑色素瘤、结肠癌和肾癌模型小鼠	AUNP－12显示出与市售PD－1单抗相当的疗效
8	TPP－1[18]	PD－1/PD－L1	临床前实验	H460细胞建造的异种移植小鼠模型	TPP－1有可能在肿瘤免疫治疗中替代抗体
9	D3[19]	PD－1/PD－L1	临床前实验	人外周血单个核细胞和肿瘤MDA－MB－231细胞	恢复T淋巴细胞功能，促进γ干扰素释放
10	P39[20]	PD－L1	临床前实验	人外周血单个核细胞和肿瘤细胞	是针对PD－1/PD－L1通路的一个有前途的候选抗肿瘤药物
11	化合物39[21]	PD－L1	临床前实验	外周血单个核细胞中分离的CD_3^+T淋巴细胞和人PD－L1的Hep3B细胞	细胞水平测定显示，其可抑制PD－1/PD－L1相互作用并恢复T淋巴细胞功能，并对外周血单个核细胞显示出低毒性
12	ALA 121, MET 115, TYR 56, ASP 122[22]	PD－1/PD－L1	临床前实验	以PD－1/PD－L1为靶点，基于其晶体结构，通过药效团分析和分子动力学模拟	PD－1/PD－L1与不同结构的抑制剂结合时，重要氨基酸高度保守，研究证明了PD－1/PD－L1抑制剂作用的机制，可为该靶点的药物研发提供有效帮助
13	人参皂苷Rg_1[23]	PD－1	临床前实验	人外周血单个核细胞与肺癌A549细胞	人参皂苷Rg_1和PD－1蛋白能发生有效结合，且能通过截断PD－L1与PD－1间的结合消除肿瘤细胞通过高表达PD－L1蛋白而发生的逃逸效应，相关毒理研究值得关注
14	AX－0085[24]	PD－1	临床前实验	A549, HCC827, H226, H358, H460, H1975等肿瘤细胞	阻断PD－1与PD－L1相互作用，增强抗肿瘤效果
15	BMS－37－C3[25]	PD－1	临床前实验	B16－F10, A375等肿瘤细胞	抑制肿瘤细胞PD－1与PD－L1的相互作用，改善T淋巴细胞耗竭
16	Evixapodlin[26]	PD－L1	临床前实验	人CD_3^+T淋巴细胞和乳腺癌细胞	抑制PD－L1活性，阻断T淋巴细胞功能
17	TPFS－201[27]	PD－1	临床前实验	Jurkat细胞和A549细胞	抑制T淋巴细胞与肿瘤细胞PD－1/PD－L1相互作用，改善T淋巴细胞功能
18	TCM－1[28]	PD－L1	临床前实验	人外周血单个核细胞和CD_8^+T淋巴细胞	抑制T淋巴细胞耗竭，改善T淋巴细胞功能
19	BMS－8[29]	PD－L1	临床前实验	CD_8^+T淋巴细胞和髓系抑制细胞	增强T淋巴细胞功能
20	BMS－1166[30]	PD－L1	临床前实验	Jurkat细胞和PC9/PD－L1细胞	可阻断肿瘤细胞和T淋巴细胞的PD－1/PD－L1相互作用

面。CA－170在肿瘤微环境中与PD－L1结合，且不阻止PD－1/PD－L1复合物的组装，从而形成三元复合物的拮抗模式，实现免疫激活功能。在结肠癌CT26和MC38模型，黑色素瘤肺转移B16F10模型等多种小鼠肿瘤模型中，CA－170显示出良好的体内免疫药效学有效性[32]。C57BL/6J小鼠注射MC38细胞，并接受为期14 d每日10 mg/kg的CA－170灌胃给药，结果肿瘤细胞生长抑制率为43%。CA－170表现出良好的口服生物利用度和相对较小的药动学系数，较短的半衰期（3.4 h）可能是管理免疫相关毒性的优势。已有临床试验中，CA－170治疗未产生严重的毒副作用[12]。CA－170特异性的口服给药便利性、更短的半衰期及更好的药物安全性，使其临床研究开发和应用备受关注。

INCB086550：其为特异性PD－L1抑制剂，诱导PD－L1的二聚化与内化及其向细胞核内的转移，从而降低细胞表面的PD－L1表达水平[13]，可使肿瘤细胞表面PD－L1表达水平明显降低，INCB086550可拦截免疫抑制性信号，激活免疫系统，加强免疫细胞效应功效和肿瘤微环境的淋巴细胞浸润能力，实现肿瘤免疫监视而增强对肿瘤细胞的增殖和转移的抑制作用。PD－1与PD－L1结合后会产生带有SH2结构域的磷酸酶（SHP）1和SHP2，抑制T淋巴细胞受体信号传导和降低活化T淋巴细胞核因子的表达，实现T淋巴细胞免疫功能激活。INCB086550能有效干扰PD－1介导的免疫抑制作用，通过胞内信号转导增强抗肿瘤作用。C－34荷瘤小鼠在单次给予INCB086550 15 mg/kg的1 d内，体内的肿瘤细胞表面的PD－L1表达水平下降26%；1 d内给药2次，每次200 mg/kg，PD－L1表达水平下降91%。表明随着给药剂量和次数的增加，对PD－L1的抑制效果逐渐增强。目前，INCB086550已在日本国立癌症研究中心与美国乔治敦大学医院等多地多个医院进行药物安全性、耐受性、药动学等方面的临床试验，相关Ⅱ期临床试验正在进行。

DPPA－1：其为特异性抑制PD－1/PD－L1相互作用的多肽类拮抗剂，通过形成纳米复合物PMRA/Poly（I:C）改善药动学和药效学性质[14]。具体而言，PMRA通过组合DPPA－1肽、PLGLAG肽、八聚精氨酸（RRRRRRRR）肽和PyTPA肽[33]，一方面以光动力疗法（PDT）促进肿瘤相关抗原的释放，增强抗原的递呈和T淋巴细胞的激活，改善肿瘤治疗效果。在PDT和Poly（I:C）的同时刺激下，肿瘤微环境中的免疫因子显著增多，有助于T淋巴细胞的增殖和激活。另一方面Poly（I:C）等能促进体内免疫趋化因子增加，从而促进肿瘤细胞中免疫趋化因子的迁移和浸润。DPPA－1肽可阻断PD－1与PD－L1间的相互作用，诱导肿瘤免疫原性增强，同时增强T淋巴细胞对肿瘤细胞的识别，进而增强对肿瘤细胞增殖的抑制作用[14]。实验结果显示，PD－L1与PD－1和DPPA－1间的结合能分别为3.9，13.3 kcal/mol，表明PD－L1与DPPA－1可通过强烈的相互作用实现特异性抗肿瘤免疫治疗目标。后续基于药物疗效的临床试验同样值得关注。

BMS－202：其是由百时美施贵宝公司研发的专门针对PD－1/PD－L1的免疫检查点抑制剂[34]。BMS－202对PD－L1的抑制作用明显，半数抑制浓度（IC_{50}）为18 nmol/L，解离常数（KD）为8 μmol/L[15]。BMS－202通过诱导PD－L1的二聚化来抑制免疫检查点的活性，从而增强其对多种肿瘤的免疫治疗应答。BMS－202选择性作用于PD－L1同型二聚体的中央部位，填充其中一个深疏水口袋，促进单体之间的多种相互作用，从而达到干预PD－1/PD－L1结合的目标[35]。体外实验结果表明，BMS－202可抑制PD－L1强阳性SCC－3细胞的增殖，同时恢复CD_8^+ T淋巴细胞的功能[36]。体内实验结果表明，BMS－202会直接与PD－L1靶点结合，阻断体内PD－1/PD－L1间的相互作用，从而产生强抗肿瘤活性[37]。

C754792：其为PD－L1小分子抑制剂。研究者通过检索TCM Database和TargetMol数据库，基于82 378个分子的分子对接筛选得到排名前20的分子实体，在详细分析结构并去除相似化合物后，得到与PD－L1结合良好的5个化合物[9]。进一步采用分子动力学模拟和计算MMGBSA结合自由能测试，以结合能最高的分子为目标化合物。体外活性测试采用均相时间分辨荧光（HTRF）法进行评估，发现C754792分子与PD－L1蛋白C链的Ile 54，Tyr 56，Val 68，Met 115，Tyr 123及D链的Ala 18，Met 115，Ala 121，Tyr 123，Lys 124，Arg 125等氨基酸形成范德华作用，与C链的Gln 66形成氢键作用，与D链的Lys 124形成阳离子－π作用[38]。PD－L1复合物体系的主要结合能来自于范德华作用与静电作用。上述5个化合物中，C754792分子表现出最低的结合能，同时也有最强的范德华作用，这一现象符合前期研究者对PD－L1小分子抑制剂构效关系的总结，即疏水作用是驱动抑制剂与PD－L1蛋白结合的主要作用力。目前该化合物处于体外临床前实验阶段[9]，后续围绕该化合物进行新型小分子抑制剂的临床研究和毒理作用分析值得关注。

NP19：是由南方医科大学和广州中医药大学合作研发的具有新型骨架的PD－1/PD－L1小分子抑制剂，包含查尔酮/类黄酮和间苯二酚二苄基醚结构。NP19能较好地抑制PD－1/PD－L1相互作用（IC_{50}=12.5 nmol/L），

且其具有出色的体内抗肿瘤效力和药动学性质[39]。单次静脉注射(10 mg / kg)的半衰期为(1.5 ± 0.5)h,清除率为(0.9 ± 0.21)L / (kg·h),表观分布容积为210.5 L / kg。NP19具有高亲脂性,口服给药的血药浓度达峰时间为0.6 h,半衰期为10.9 h[18],提示其潜在的毒理作用。NP19的活性与肿瘤微环境的调节及肿瘤浸润淋巴细胞数量和功能激活相关,肝癌模型小鼠给予NP19后,其肿瘤组织中CD_4^+ T淋巴细胞和CD_8^+ T淋巴细胞水平显著改善,表明肿瘤免疫治疗的疗效主要依赖于肿瘤组织内原有T淋巴细胞的功能活化,而NP19主要促进了模型小鼠体内肿瘤细胞的抗原递呈作用,同时促进了肿瘤组织内T淋巴细胞的活化[39]。

AUNP-12:其为一种阻断PD-1/PD-L1结合的新型多肽拮抗剂,对PD-L1和PD-L2表现出等效拮抗作用,可恢复T淋巴细胞的增殖和效应功能[17]。AUNP-12的设计基于不连续的环链组合结合赖氨酸分支改性,由29个氨基酸构成,作为PD-1的诱饵阻断PD-1/PD-L1的相互作用。AUNP-12在小鼠血浆中的结合率为93.9%,但半衰期较短,皮下注射AUNP-12(3 mg / kg)血药浓度达峰时间为0.2~0.4 h,绝对生物利用度为77%,其抗肿瘤细胞杀伤效果与抗PD-1抗体相当[40]。

TPP-1:其为高特异性阻断PD-1/PD-L1结合的抑制剂(KD = 95 nmol / L)[18]。在动物实验模型中,TPP-1通过激活T淋巴细胞功能抑制肿瘤的生长,基础研究成功鉴定了与PD-L1高亲和力特异性结合的靶向PD-L1的小分子,完成干扰PD-1和PD-L1结合的新型药物设计[41]。经TPP-1治疗的移植模型小鼠的肿瘤生长速率减慢了56%~71%。检测5种不同浓度的TPP-1对PD-L1的抑制作用,结果KD为9.467×10^{-5} nmol / L。通过LOMETS预测可见,TPP-1的二级结构包含大量β折叠,相互作用分析得出TPP-1与PD-L1可高效结合。配体抑制实验证明TPP-1的结合位点可能位于PD-1和PD-L1的结合口附近。肿瘤的免疫组化分析结果表明,TPP-1/PD-L1抗体治疗后γ干扰素和颗粒酶B的表达增强,提示TPP-1减弱了PD-L1对T淋巴细胞的抑制效应,从而可能重新激活了T淋巴细胞,这些实验证明了TPP-1有望在肿瘤免疫治疗中发挥重要作用[42]。但TPP-1巨大的分子量需高效的药物递送系统,以实现高亲和力和特异性多肽药物的开发和临床应用。

3 进展

PD-1/PD-L1作为免疫检查点,对于肿瘤、自身免疫性疾病、器官移植等疾病的防治具有重要意义。PD-1/PD-L1抗体药物已成为抗肿瘤治疗的主要治疗药物。然而,单抗药物作为生物大分子,具有生产复杂、质量控制严格、治疗成本高、给药方式单一、免疫不良反应较强等缺点[5],故临床迫切需要小分子抑制剂作为补充。世界知识产权组织已发布了系列相关专利,提供了基于合理设计PD-1和PD-L1小分子抑制剂单用及其与靶向药物联用的药学资料[43]。目前,CA-170与INCB086550已进入了临床试验阶段,其临床疗效的验证有望补充PD-1/PD-L1靶点药物库。然而,与PD-1/PD-L1抗体药物研究相比,PD-1/PD-L1小分子抑制剂的基础研究和临床试验资料相对较少,主要因为后者依赖蛋白质分析方法,设计和筛选较困难,且这些先导化合物在复杂的肿瘤微环境中的生物活性和药理作用受多方面因素的影响[9]。基于合理用药设计的PD-1和PD-L1小分子抑制剂(特别是高效、低毒)的研发任务艰巨,价值重大,期待未来通过药理学评估,能得到具有生物相容性和稳定性较好、药动学和药效学性质优良、价格较低等优点的新型PD-1/PD-L1小分子抑制剂。

参考文献

[1] PERI A, SALOMON N, WOLF Y, et al. The landscape of T cell antigens for cancer immunotherapy[J]. Nat Cancer, 2023, 4(7): 937-954.
[2] KRAEHENBUEHL L, WENG CH, EGHBALI S, et al. Enhancing immunotherapy in cancer by targeting emerging immunomodulatory pathways[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(1): 37-50.
[3] CHOW A, PERICA K, KLEBANOFF CA, et al. Clinical implications of T cell exhaustion for cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19(12): 775-790.
[4] LUOMA AM, SUO S, WANG Y, et al. Tissue-resident memory and circulating T cells are early responders to pre-surgical cancer immunotherapy[J]. Cell, 2022, 185(16): 2918-2935.
[5] 严国银,李 军. 免疫检查点的相关药物与疾病研究进展[J]. 中国药学杂志,2024,59(6):469-475.
[6] 郑梅琴,许 瑞,马 腾,等. 癌症治疗中免疫相关不良事件文献可视化分析[J]. 中国药业,2023,32(20):52-58.
[7] AWADASSEID A, WU YL, ZHANG W. Advance investigation on synthetic small-molecule inhibitors targeting PD-1/PD-L1 signaling pathway[J]. Life Sci, 2021, 282: 119813.
[8] WU Q, JIANG L, LI SC, et al. Small molecule inhibitors targeting the PD-1/PD-L1 signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(1): 1-9.
[9] 赵东升,廖伟科. 基于虚拟筛选和分子动力学模拟的PD-1/PD-L1小分子抑制剂的发现[J]. 中国药物化学杂志,2023,33(7):490-497.
[10] DARVISHI M, TOSAN F, NAKHAEI P, et al. Recent progress in cancer immunotherapy: Overview of current status and challenges[J]. Pathol Res Pract, 2023, 241: 154241.

[11] 张百灵,成细瑶,黄永棋,等. PD－1/PD－L1 靶向抑制剂的研究进展[J]. 沈阳药科大学学报,2022,39(7):887－892.
[12] POWDERLY J, PATEL M, LEE J, et al. CA－170, a first in class oral small molecule dual inhibitor of immune checkpoints PD－L1 and VISTA, demonstrates tumor growth inhibition in pre－clinical models and promotes T cell activation in Phase 1 study[J]. Annals of Oncology, 2017, 28: v405－v406.
[13] KOBLISH HK, WU L, WANG LS, et al. Characterization of INCB086550: A Potent and Novel Small-Molecule PD-L1 Inhibitor[J]. Cancer Discov, 2022, 12(6): 1482-1499.
[14] CHANG HN, LIU BY, QI YK, et al. Blocking of the PD－1/PD－L1 interaction by a D－peptide antagonist for cancer immunotherapy[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2015, 54(40): 11760－11764.
[15] HU Z, YU P, DU G, et al. PCC0208025 (BMS202), a small molecule inhibitor of PD－L1, produces an antitumor effect in B16－F10 melanoma－bearing mice[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0228339.
[16] YANG Z, LIU Z, XU C, et al. Discovery of novel resorcinol biphenyl ether－based macrocyclic small molecules as PD－1/PD－L1 inhibitors with favorable pharmacokinetics for cancer immunotherapy[J]. Bioorg Chem, 2023, 139: 106740.
[17] ZHOU M, XIANG S, ZHAO Y, et al. (^{68}Ga)Ga－AUNP－12 PET imaging to assess the PD－L1 status in preclinical and first－in－human study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(2): 369－379.
[18] LI C, ZHANG N, ZHOU J, et al. Peptide Blocking of PD－1/PD－L1 Interaction for Cancer Immunotherapy[J]. Cancer Immunol Res, 2018, 6(2): 178－188.
[19] CAI S, WANG K, QI Z, et al. Design, synthesis, and evaluation of PD－1/PD－L1 small－molecule inhibitors bearing a rigid indane scaffold[J]. Eur J Med Chem, 2023, 256: 115468.
[20] SUN C, CHENG Y, LIU X, et al. Novel phthalimides regulating PD－1/PD－L1 interaction as potential immunotherapy agents[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2022, 12(12): 4446－4457.
[21] WANG Y, KUN H, GAO Y, et al. Discovery of quinazoline derivatives as novel small－molecule inhibitors targeting the programmed cell death－1/programmed cell death－ligand 1 (PD－1/PD－L1) interaction[J]. Eur J Med Chem, 2022, 229: 113998.
[22] 张逸腾,刘欣悦,王 健,等. PD－1/PD－L1 小分子免疫抑制剂分子模拟研究[J]. 中国药物化学杂志,2020,30(4):209－216.
[23] 王岱东,屠鹏飞,黄亚卓,等. 人参中 PD－1 小分子抑制剂的筛选及活性验证[J]. 药学学报,2020,55(10):2428－2434.
[24] KIM J, JANG H, LEE GJ, et al. A Novel Kinase Inhibitor Ax－0085 Inhibits Interferon－γ－Mediated induction of PD－L1 Expression and Promotes Immune Reaction To Lung Adenocarcinoma Cells[J]. Cells, 2021, 11(1): 19.
[25] WANG ZJ, YUAN L, LIAO XT, et al. Reducing PD－L1 Expression by Degraders and Downregulators as a Novel Strategy to Target the PD－1/PD－L1 Pathway[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2024, 67(8): 6027－6043.
[26] ODEGARD JM, OTHMAN AA, LIN KW, et al. Oral PD－L1 inhibitor GS－4224 selectively engages PD－L1 high cells and elicits pharmacodynamic responses in patients with advanced solid tumors[J]. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2024, 12(4): e008547.
[27] ZHANG J, YAMADA O, KIDA S, et al. Downregulation of PD－L1 via amide analogues of brefelamide: Alternatives to antibodybased cancer immunotherapy[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 19(4): 3150－3158.
[28] WU ZM, ZHU QY, ZHANG Y, et al. EGFR－associated pathways involved in traditional Chinese medicine (TCM)－1－induced cell growth inhibition, autophagy and apoptosis in prostate cancer[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(6): 7875－7885.
[29] ZHANG R, WAN Y, LV H, et al. DTX@VTX NPs synergy PD－L1 immune checkpoint nanoinhibitor to reshape immunosuppressive tumor microenvironment for enhancing chemo－immunotherapy[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2021, 9(36): 7544－7556.
[30] CHEN FF, LI Z, MA D, et al. Small－molecule PD－L1 inhibitor BMS1166 abrogates the function of PD－L1 by blocking its ER export[J]. Oncoimmunology, 2020, 9(1): 1831153.
[31] BANG Y, SOSMAN J, DAUD A, et al. Phase 1 study of CA－170, a first－in－class, orally available, small molecule immune checkpoint inhibitor (ICI) dually targeting VISTA and PD－L1, in patients with advanced solid tumors or lymphomas[J]. J Immunother Cancer, 2018, 6(Suppl 1): 114.
[32] SASIKUMAR PG, SUDARSHAN NS, ADURTHI S, et al. PD－1 derived CA－170 is an oral immune checkpoint inhibitor that exhibits preclinical anti－tumor efficacy[J]. Commun Biol, 2021, 4(1): 699.
[33] CHENG K, DING Y, ZHAO Y, et al. Sequentially responsive therapeutic peptide assembling nanoparticles for dual－targeted cancer immunotherapy[J]. Nano letters, 2018, 18(5): 3250－3258.
[34] OUYANG YQ, GAO J, ZHAO L, et al. Design, synthesis, and evaluation of o－(biphenyl－3－ylmethoxy) nitrophenyl derivatives as PD－1/PD－L1 inhibitors with potent anticancer efficacy *in vivo*[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2021, 64(11): 7646－7666.
[35] CAI Y, XIAO M, LI X, et al. BMS－202, a PD－1/PD－L1 inhibitor, decelerates the pro-fibrotic effects of fibroblasts derived from scar tissues via ERK and TGFβ1/Smad signaling pathways[J]. Immunity, Inflammation and Disease,

中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1006－4931(2024)12－0006－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.002

德阳市某院门诊哮喘患儿用药依从性横断面调研*

赵小琳,宿怀予△,高 阳,蒋 艳,宋晓艳

(四川省德阳市人民医院,四川 德阳 618000)

摘要:目的 为优化儿童哮喘门诊管理提供参考。**方法** 采用横断面研究,选取医院儿童哮喘管理门诊2021年10月至2022年3月收治的哮喘患儿91例,从患儿一般情况、哮喘用药情况与疾病认知、用药依从性评价[采用Morisky用药依从性量表(MMAS－8)进行评分]、哮喘管理门诊服务需求等方面对患儿家长进行网络问卷调研,并对患儿用药依从性的影响因素进行分析。**结果** 共回收有效问卷91份(有效回收率100%)。患儿以男性(57例,62.64%),4～12岁(67例,73.63%),城市居住者(58例,63.74%)居多;患儿及其家长的过敏史(或过敏性疾病史)以过敏性鼻炎居多(54例、59.34%,45例、49.45%);患儿治疗时长、在用药物、给药频次分别以≤0.5年(42例,46.15%),丙酸氟替卡松气雾剂(78例,85.71%),每天2次(56例,61.54%)居多;患儿家长对于哮喘作为慢性疾病的认知较好(知晓率>90%),但对其急性发作的处置措施认识不足(知晓率<60%)。用药依从性好(评分6～8分)和差(评分<6分)的分别有45例(49.45%)和46例(50.55%);客观影响因素单因素分析结果显示,居住地($\chi^2=9.504$,$P<0.01$)和家庭月收入($\chi^2=10.017$,$P<0.01$)为影响患儿哮喘用药依从性的主要因素;主观影响因素中最常见的为家长自觉患儿无需用药或偶尔忘记(27例,29.67%);患儿未定期随访最常见原因为儿童哮喘专科挂号困难(65例,71.43%);患儿家属对哮喘疾病认识的科普教育(67例,73.63%)需求最强。**结论** 该院哮喘患儿用药依从性普遍较差,亟需有效、长期、协作的管理模式进行规范。新的"医、药、护"联合疾病管理模式可能有利于改善目前的情况。

关键词:德阳市;医院门诊;哮喘;儿童;用药依从性;横断面调查;疾病管理

Medication Adherence in Asthmatic Children at an Outpatient Department of Hospital in Deyang: A Cross－Sectional Survey

ZHAO Xiaolin, SU Huaiyu, GAO Yang, JIANG Yan, SONG Xiaoyan

(Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan, China 618000)

Abstract: Objective To provide a reference for optimizing the management of pediatric asthma in outpatient department. **Methods** A cross－sectional study was adopted. Ninety－one asthmatic children admitted to the outpatient department of pediatric asthma management in hospital from October 2021 to March 2022 were selected. An online questionnaire survey was conducted among the parents of the children from the children's general data, medication information of asthma, awareness of asthma, medication adherence evaluation by the Morisky Medication Adherence Scale－8 (MMAS－8), and demand for asthma management service

*基金项目:四川省德阳市科技计划项目[2020SZZ083]。

第一作者:赵小琳,女,硕士,主管药师,研究方向为儿童用药安全与管理,(电子信箱)609150451@qq.com。

△通信作者:宿怀予,女,硕士,主任药师,研究方向为医院药事管理,(电子信箱)983004881@qq.com。

2022,10(10):e693.

[36] VAISHAMPAYAN P, JANDOVA J, AI Y, et al. Topical inhibition of UV－induced PD－L1 expression and inflammatory signaling by the small molecule inhibitor BMS－202[J]. Cancer Research, 2023, 83(7): 5254.

[37] ASHIZAWA T, IIZUKA A, TANAKA E, et al. Antitumor activity of the PD－1/PD－L1 binding inhibitor BMS－202 in the humanized MHC－double knockout NOG mouse[J]. Biomedical Research, 2019, 40(6): 243－250.

[38] MENG X, CUI X, RAJAN NP, et al. Direct methane conversion under mild condition by thermo－, electro－, or photocatalysis[J]. Chem, 2019, 5(9): 2296－2325.

[39] CHENG B, REN Y, NIU X, et al. Discovery of novel resorcinol dibenzyl ethers targeting the programmed cell death－1/programmed cell death－ligand 1 interaction as potential anticancer agents[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 63(15): 8338－8358.

[40] CHENG Y, CHEN Q, GUO Z, et al. An Intelligent Biomimetic Nanoplatform for Holistic Treatment of Metastatic Triple－Negative Breast Cancer via Photothermal Ablation and Immune Remodeling[J]. ACS Nano, 2020, 14(11): 15161－15181.

[41] ZHAI W, ZHOU X, ZHAI M, et al. Blocking of the PD－1/PD－L1 interaction by a novel cyclic peptide inhibitor for cancer immunotherapy[J]. Sci China Life Sci, 2021, 64(4): 548－562.

[42] MENG X, WANG J, ZHOU J, et al. Tumor cell membrane－based peptide delivery system targeting the tumor microenvironment for cancer immunotherapy and diagnosis[J]. Acta Biomaterialia, 2021, 127: 266－275.

[43] 王 倩. PD－1/PD－L1小分子抑制剂的专利研究进展综述[J]. 上海医药, 2019, 40(17): 76－80.

(收稿日期:2023－12－06;修回日期:2024－05－18)

in outpatient department. The influencing factors of medication adherence in children were analyzed. **Results** A total of 91 effective questionnaires were collected, with an effective rate of 100%. Most of the children were male (57 cases, 62.64%), with the majority aged four to twelve years (67 cases, 73.63%) and residing in cities (58 cases, 63.74%). The allergic history (or history of allergic diseases) of the children and their parents was mostly allergic rhinitis (54 cases, 59.34%; 45 cases, 49.45%). The duration of treatment, medication in use and frequency of medication for the children was mostly ≤ half a year (42 cases, 46.15%), Fluticasone Propionate Aerosol (78 cases, 85.71%), twice a day (56 cases, 61.54%) respectively. Parents of children had a good knowledge of asthma as a chronic disease (knowledge rate > 90%), but not enough knowledge of the measures to deal with its acute attacks (knowledge rate < 60%). There were 45 cases (49.45%) and 46 cases (50.55%) with good (score of six to eight points) and poor (score < six points) medication adherence, respectively. The univariate analysis of objective influencing factors showed that the place of residence (χ^2 = 9.504, P < 0.01) and monthly family income (χ^2 = 10.017, P < 0.01) were the main factors affecting medication adherence in asthmatic children. The most common subjective influencing factor was that the parents thought there was no need for the children to take medicine or occasionally forget to help the children with medication (27 cases, 29.67%). The most common reason for irregular follow - up was that the pecialized registration for pediatric asthma was difficult (65 cases, 71.43%). The family members of the children had the strongest demand for the popular science education on asthma (67 cases, 73.63%). **Conclusion** The medication adherence of asthmatic children in this hospital is generally poor, an effective, long - term and collaborative management mode is needed urgently. A new disease management mode based on the collaboration among physicians, pharmacists and nurses may improve the current problem.

Key words: Deyang; outpatient department in hospital; asthma; child; medication adherence; cross - sectional survey; disease management

支气管哮喘(简称哮喘)为儿童常见慢性呼吸道疾病。2012 年至 2015 年的全国流行病学调查显示,我国 14 岁以下儿童哮喘患病率为 4.2%[1]。随着全球哮喘防治创议(GINA)指南在国内的推广应用及国内儿童哮喘诊疗指南的实施,我国儿童哮喘的诊断与治疗水平得以大幅提升,但整体控制水平仍欠佳,约 19.9% 的儿童哮喘未得到有效控制,其中用药依从性差的比例为 44.1%[2]。因此,提升儿童哮喘管理水平以达到良好的症状控制,对于改善患儿气道病变及减少因反复发作的就诊(或住院)有重要意义。而用药依从性与儿童哮喘控制水平密切相关[3]。本研究中对德阳市某院哮喘患儿进行横断面研究,通过 Morisky 用药依从性量表(MMAS - 8)[4]问卷调查哮喘患儿的用药依从性及其影响因素,为优化儿童哮喘门诊管理提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:年龄 ≤ 14 岁;符合 2020 年版 GINA 指南中儿童支气管哮喘的诊断标准;病程超过 1 个月;定期在我院儿童哮喘管理门诊随访及治疗。

排除标准:合并其他严重呼吸系统疾病;合并心血管系统、免疫系统及其他系统基础疾病;严重支气管哮喘发作需住院治疗。

病例选择与分组:选取我院儿童哮喘管理门诊 2021 年 10 月至 2022 年 3 月收治的哮喘患儿 91 例,按 MMAS - 8 量表评分分为依从性好(6 ~ 8 分)组和依从性差(0 ~ < 6 分)组。

1.2 调查问卷设计

建立由医院儿科医师、临床药师、儿科专科护士(各 1 名)组成的工作组,讨论后确定通过网络向患儿家长发放调查问卷。调查问卷由患儿基本情况、哮喘用药情况及疾病认知情况、哮喘用药依从性评价、哮喘管理门诊服务需求四部分组成。其中,患儿基本情况包括患儿的性别、年龄、居住地、家庭一般情况、哮喘患病高危因素等;哮喘用药情况及疾病认知情况包括患儿哮喘用药时长、在用药物及给药频次、患儿家长对哮喘的疾病及用药认知。前两部分题型均包含单选题和多选题,哮喘用药依从性采用 MMAS - 8 量表评估,均为单选题,评分条目及分值见表 1,计算总分。儿童哮喘管理门诊服务需求调查题型包含选择题及填空题。

表 1 MMAS - 8 依从性量表条目及分值

Tab. 1 Items and scores of MMAS - 8

序号	条目	是	否
1	您是否曾忘记给孩子使用吸入性糖皮质激素药物	0 分	1 分
2	您近 2 周内是否曾忘记给孩子使用吸入性糖皮质激素药物	0 分	1 分
3	当孩子用药后病情更严重时,您是否自行减少剂量或停止用药	0 分	1 分
4	您带孩子旅行或长时间离家时,是否忘记过携带吸入性糖皮质激素药物	0 分	1 分
5	您昨天是否给孩子使用吸入性糖皮质激素药物	1 分	0 分
6	当您认为孩子症状改善时,是否自行停止给孩子使用吸入性糖皮质激素药物	0 分	1 分
7	您是否自认为遵从了孩子的哮喘治疗方案	1 分	0 分
8	您认为记住给孩子使用全部吸入性糖皮质激素药物是否存在困难	从不(1 分),偶尔(0.75 分),有时(0.5 分),经常(0.25 分),每次(0 分)	

1.3 统计学处理

由双人核对、整理问卷调查结果，并规范录入Excel表格。采用SPSS 26.0统计学软件分析。计数资料以率（%）表示，行描述性分析或单因素分析，组间比较行χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿基本情况

共91名患儿家长参与调研，且问卷均回收且有效。结果见表2及图1、图2（表2中，过敏史包括其他过敏性疾病史）。部分患儿可能合并1种以上过敏性疾病。

表2 患儿基本情况[例(%)，$n=91$]

Tab. 2 Basic information of children [case (%), $n=91$]

项目		小计	项目		小计
性别	男	57(62.64)		高中	20(21.98)
	女	34(37.36)		初中	19(20.88)
年龄	<4岁	23(25.27)		小学及以下	9(9.89)
	4~12岁	67(73.63)	家庭月收入	>8 000元	33(36.26)
	>12~14岁	1(1.10)		5 000~8 000元	29(31.87)
居住地	城市	58(63.74)		2 000~4 999元	29(31.87)
	乡镇	13(14.29)	早产儿	是	9(9.89)
	农村	20(21.98)		否	82(90.11)
主要照护者	父母	70(76.92)	过敏史	有	82(90.11)
	祖父母	17(18.68)		无	9(9.89)
	其他	4(4.40)	家长过敏史	有	58(63.74)
家长最高学历	硕士及以上	3(3.30)		无	33(36.26)
	本科及专科	40(43.96)			

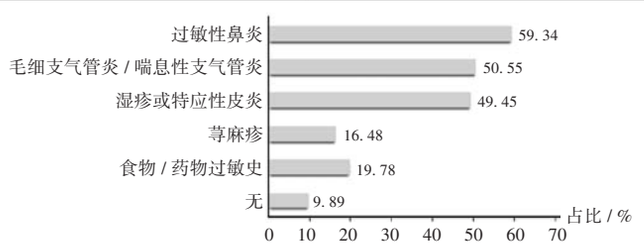


图1 患儿过敏性疾病史及过敏史($n=91$)

Fig. 1 History of allergic diseases and allergies in children ($n=91$)

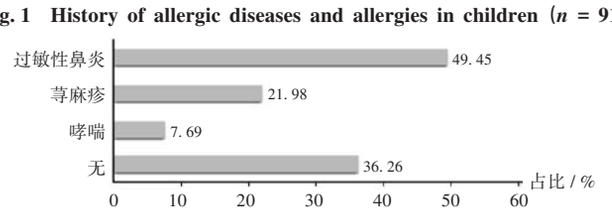


图2 患儿家长过敏性疾病史($n=91$)

Fig. 2 History of allergic diseases in parents of children ($n=91$)

2.2 哮喘用药及认知调查

患儿用药情况：结果见表3。其中孟鲁司特钠均与雾化吸入药物联用，停药患儿继续随访。

疾病及用药认知调查：患儿家长中，84名（92.31%）清楚哮喘为慢性气道性疾病，需长期规范性治疗；81名（89.01%）认为哮喘规范治疗需按时复诊，

表3 患儿用药情况[例(%)，$n=91$]

Tab. 3 Medication information of children [case (%), $n=91$]

项目	选项	小计	项目	选项	小计
治疗时长	≤0.5年	42(46.15)	给药装置	压力定量气雾剂（加储雾罐）	78(85.71)
	>0.5~1年	17(18.68)		干粉吸入器(准纳器)	8(8.79)
	>1~3年	27(29.67)		雾化溶液吸入器	5(5.49)
	>3年	5(5.49)	给药频次	每天2次	56(61.54)
在用药物	丙酸氟替卡松气雾剂	78(85.71)		每天1次	22(24.18)
	氟替卡松沙美特罗吸入剂	8(8.79)		隔天1次	12(13.19)
	布地奈德雾化溶液	5(5.49)		0次(已停药)	1(1.10)
	孟鲁司特钠	26(28.57)			

由医师根据患儿哮喘控制情况调整用药剂量和频次；70名（76.92%）认为长期规律治疗可控制哮喘发作；65名（71.43%）知晓哮喘气道炎症长期存在，擅自停药或减量可能导致病情恶化；54名（59.34%）清楚哮喘急性发作的用药处置及预防措施。

2.3 用药依从性及哮喘管理门诊服务需求

MMAS－8量表评分结果显示，依从性好组及依从性差组患儿分别有45例（49.45%）和46例（50.55%）。客观影响因素单因素分析结果提示，居住地、家庭月收入对哮喘患儿用药依从性存在显著影响（$P<0.01$），详见表4。用药依从性主观影响因素见图3。患儿未定期随访原因见图4。儿童哮喘管理门诊服务需求见图5。

3 讨论

3.1 哮喘高危因素分析

本研究结果显示，超过90%的哮喘患儿既往有过敏性疾病史或食物、药物过敏史。其中，有过敏性鼻炎史者占比最高（接近60%），其次为喘息性呼吸道疾病

表4 患儿用药依从性客观影响因素单因素分析

Tab. 4 Univariate analysis of objective factors affecting children's medication adherence

变量		依从性好组($n=45$)	依从性差组($n=46$)	χ^2值	P
性别	男	26	31	0.898	>0.05
	女	19	15		
居住地	城市	35	23	9.504	<0.01
	乡镇	2	11		
	农村	8	12		
主要照护者	父母	38	32	3.386	>0.05
	祖父母	5	12		
	其他	2	2		
家长最高学历	硕士及以上	3	0	5.980	>0.05
	本科及专科	21	19		
	高中	11	9		
	初中	6	13		
	小学及以下	4	5		
家庭月收入	>8 000	20	7	10.017	<0.01
	5 000~8 000元	13	16		
	2 000~4 999元	12	23		
病程	≤0.5年	23	19	2.078	>0.05
	>0.5~1年	6	11		
	>1~3年	14	13		
	>3年	2	3		
用药频次	每天2次	28	28	0.032	>0.05
	每天1次	11	12		
	隔天1次	6	6		

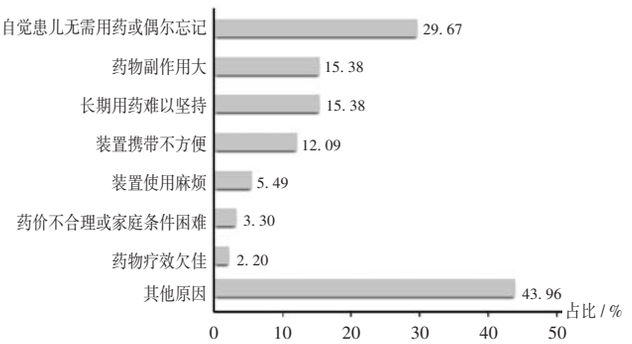


图3 用药依从性主观影响因素（n = 91）

Fig. 3 Subjective factors affecting the medication adherence (n = 91)

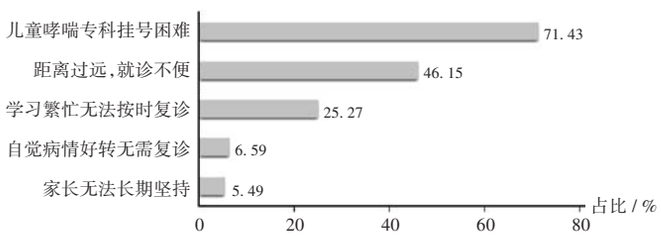


图4 患儿未定期随访原因（n = 91）

Fig. 4 Reasons for irregular follow - up of the children (n = 91)

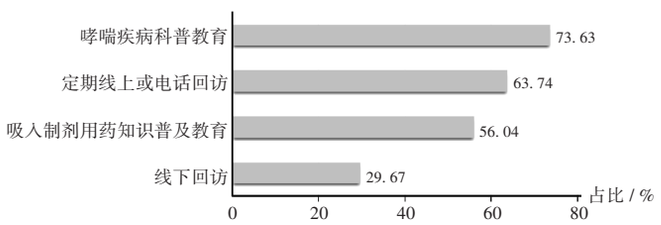


图5 儿童哮喘管理门诊服务需求（n = 91）

Fig. 5 Demand for pediatric asthma management service in outpatient department (n = 91)

（超过50%），湿疹或特应性皮炎史占比超49%，约60%的哮喘患儿家长既往有过敏性疾病史，与以往研究中儿童早期过敏性疾病、家长哮喘与儿童哮喘患病存在密切关联性的结果[5-6]相符。以相关高危因素设计的哮喘预测指数（API）作为儿童哮喘预测模型，能有效识别和诊断儿童哮喘，并用于病情的评估[7-8]。API的5项指标包括家长哮喘病史、患儿湿疹病史、过敏性鼻炎史、非感冒相关性喘息、嗜酸性粒细胞比例升高，其中前2项为主要预测指标，后3项为次要预测指标。本研究结果与API预测部分一致，即儿童过敏性疾病（如过敏性鼻炎、湿疹）和家长哮喘病史与患儿哮喘密切相关。

3.2 家长哮喘疾病及用药认知

哮喘患儿家长对疾病的认知对用药依从性有重要影响。既往的研究结果显示，超50%的家长对哮喘疾病和用药知识掌握不足，导致患儿用药依从性较差[4]。本研究结果反映出哮喘患儿家长对哮喘作为慢性疾病的知晓率较高（超过90%），但仅约60%的家长知道哮喘急性发作的处置措施。提示其对哮喘用药尤其是对儿童哮喘急性发作的识别及急性期用药处置措施的认知仍有待提高，这对于减少因急性发作期处置不当导致哮喘发作加重甚至住院有重要意义。调查结果还显示，约15%的患儿家长认为哮喘控制药物副作用较大，提示错误的用药认知也是影响患儿用药依从性的关键因素。大众普遍认为长期使用糖皮质激素对儿童身高、生长发育影响较大，因此异常排斥吸入用激素用于哮喘治疗。但已有研究证实，长期小剂量糖皮质激素吸入总体不良事件发生率较低，对身高、体质量、血钙、血磷、生长激素水平无显著影响[9-10]。相比于全身性使用糖皮质激素的不良反应发生率低，总体安全性更优[11]。陶兴茹等[12]通过开展药学服务，有效提升了患儿及其家长哮喘知识知晓度，提高了患儿用药依从性。程远雄等[13]通过对门诊哮喘患者开展用药教育，显著提升了其哮喘控制水平。可见，定期、反复开展有效的哮喘疾病用药宣传教育，有助于纠正错误用药观点，提高用药依从性，改善哮喘患儿的疾病控制水平。

3.3 用药依从性影响因素分析

客观因素：本研究结果显示，居住地、家庭月收入对哮喘患儿用药依从性有显著影响。其中，城市居住患儿用药依从性显著高于乡镇和农村患儿，家庭收入越高的患儿用药依从性相对越高。对比其他研究[14-15]，本研究中还发现，吸入用药的依从性还受家长受教育程度、哮喘严重程度影响。病程长、家长受教育程度在小学及以下水平、家庭经济困难均为导致用药依从性差的独立危险因素。反之，患儿哮喘程度越严重、治疗依从性越好；父母受教育程度越高，治疗依从性也越佳。尽管本研究结果中两组间其他影响因素无显著差异，但两组患儿例数分布仍能显示出一定的趋势。未出现统计学差异的原因可能为参与调查的研究样本量偏少。上述结果提示，在儿童哮喘治疗管理过程中，针对非城市居住，家庭经济困难或父母受教育教育程度偏低，以及哮喘控制水平差的患儿应予重点关注，加强用药教育、监督，采取多维度、多途径的用药管理方式，提升患儿用药依从性，以达到有效控制哮喘发作的目的。

主观因素：本研究结果显示，近30%的家长偶尔忘记给患儿按时用药或存在自行停药的心理；超15%的家长认为吸入制剂影响患儿身体健康；超15%的家长对哮喘长疗程用药存在畏难心理，认为难以坚持。哮喘治疗依从性随着用药时间的延长会变差[16]。难以坚持长期用药及随访是导致用药依从性差的重要原因，因此，采取有效的监督机制，督促患儿坚持用药是改善用药依从性的有效手段。采取门诊随访管理是儿童哮喘管理的重要环节之一，此外，加强院外用药管理也非常

必要。使用微信群或专业的哮喘管理程序建立患者的电子档案，开展延续管理服务，通过提供疾病监测、疾病与用药教育、用药提醒等远程服务，能有效实现患者的远程管理，同样也能避免因距离、时间等因素导致的随访不及时，有效提高远程用药管理效率[17-20]。因此，儿童哮喘的长期管理不能仅局限在门诊，依托网络平台开展远程的疾病教育和简单治疗随访，不仅可实现有效、快速沟通，还能通过图文并茂的教育使用药宣传教育更形象、更直观，有助于加深家长对疾病和用药的认识、理解，并在今后的患儿管理中广泛运用。

3.4 开展“医、药、护”哮喘联合管理门诊的必要性

本研究结果显示，近3/4的患儿家长有哮喘疾病认知教育需求，超50%的家长有哮喘用药教育需求。提示除常规门诊随访外，以哮喘专项科普教育或“哮喘之家”方式开展集体教育学习非常必要。日常门诊由于患者多、就诊时间短、挂号困难、距离较远等原因导致用药教育开展效果不理想。采用线下线上结合、在线答疑等方式更便于解答家长的用药疑问。专科医师可开展疾病宣传教育，正确引导家长的疾病认知；专科临床药师可开展针对性用药教育，消除家长对激素、吸入制剂的恐惧情绪及错误认识；专科护士可通过线上、电话随访，加强远程用药监督管理。通过上述“医、药、护”三位一体的全方位哮喘管理模式，可提升哮喘患儿的治疗管理水平，改善整体人群的用药依从性，从而提高哮喘控制水平。药师可针对哮喘控制水平欠佳、用药依从性差的患儿专门建立门诊药学服务档案，采用标准化、流程化的哮喘药学管理服务模式，开展个体化用药指导，对于提升药师的认可度、接受度，提高药学服务水平有重要意义。

3.5 小结

综上所述，我院哮喘患儿用药依从性偏低，需通过开展“医、药、护”管理模式提升家长对哮喘疾病、用药的正确认知，加强院外随访的用药管理，以提升患儿的用药依从性，从而提高本地儿童的哮喘控制水平。

参考文献

[1] HUANG K, YANG T, XU J, et al. China Pulmonary Health (CPH) Study Group. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study[J]. Lancet, 2019, 394(10196): 407-418.

[2] XIANG L, ZHAO J, ZHENG Y, et al. Uncontrolled asthma and its risk factors in Chinese children: A cross-sectional observational study[J]. J Asthma, 2016, 53(7): 699-706.

[3] 高晓盼，黄建安，张秀琴. 支气管哮喘患者治疗依从性与其控制程度的相关性研究[J]. 国际呼吸杂志，2016，36(23)：1761-1763.

[4] 张 楠，王爱敏，于桂玲，等. 子女教育心理控制源对哮喘儿童用药依从性的影响[J]. 中国儿童保健杂志，2015，23(1)：18-20.

[5] WI CI, PARK MA, JUHN YJ. Development and initial testing of Asthma Predictive Index for a retrospective study: an exploratory study[J]. J Asthma, 2015, 52(2): 183-190.

[6] WI CI, KIM BS, MEHRA S, et al. Risk of herpes zoster in children with asthma[J]. Allergy Asthma Proc, 2015, 36(5): 372-378.

[7] BIAGINI MYERS JM, SCHAUBERGER E, HE H, et al. A Pediatric Asthma Risk Score to better predict asthma development in young children[J]. J Allergy Clin Immunol, 2019, 143(5): 1803-1810.

[8] 谢艾岑，史文倩，梁蓉蓉，等. 哮喘预测指数与哮喘预测评分对儿童哮喘的预测价值分析[J]. 新医学，2021，52(10)：782-786.

[9] 陈春娟，蔡剑英，刘凤林. 吸入性糖皮质激素长期低剂量应用对轻中度支气管哮喘儿童生长发育的影响分析[J]. 贵州医药，2022，46(10)：1574-1575.

[10] 申丽红，胡利华，尉耘翠，等. 吸入性糖皮质激素治疗儿童哮喘安全性的网状meta分析[J]. 中南药学，2022，20(6)：1436-1442.

[11] 尉耘翠，王 舒，何晓静，等. 糖皮质激素雾化吸入混悬液应用于儿童哮喘急性期综合评价[J]. 儿科药学杂志，2023，29(11)：35-43.

[12] 陶兴茹，汤 昱，裴保方，等. 临床药学服务对儿童支气管哮喘治疗依从性及疗效的影响[J]. 中国合理用药探索，2020，17(10)：19-22.

[13] 程远雄，赵 波，张 庆. 临床药师用药教育对患者哮喘控制的作用[J]. 医药导报，2015，34(5)：685-686.

[14] 钟天书，江 勇，欧 燕. 哮喘儿童吸入性糖皮质激素使用情况及用药依从性评价[J]. 临床肺科杂志，2020，25(5)：697-701.

[15] 张 超，魏 兵，付金月，等. 哮喘儿童对吸入性糖皮质激素用药依从性及影响因素[J]. 西部医学，2022，34(9)：1366-1370.

[16] 王相庚，王 静，屈伟光，等. 哮喘儿童父母知识知晓率、用药依从性及影响因素分析[J]. 现代生物医学进展，2019，19(17)：3271-3274.

[17] 尚彦均. 基于手机APP的护理干预对哮喘患儿治疗依从性及病情控制的影响[J]. 黑龙江医学，2021，45(20)：2213-2215.

[18] 王丽昕，张 茜，黄玉萍，等. 哮喘儿童智能管理App使用时间影响因素分析[J]. 中国药业，2021，30(19)：15-17.

[19] 司敏瑞，陈艳莉，张 虹，等. 基于微信平台的延续护理对支气管哮喘患儿症状改善及生活质量的影响[J]. 当代护士，2023，30(1)：98-101.

[20] 储亚琴，周小丽，薛明月，等. 基于微信平台的家庭一体化健康教育对哮喘患者的影响[J]. 临床与病理杂志，2022，42(11)：2800-2806.

（收稿日期：2023-10-11；修回日期：2024-01-15）

中图分类号：R95　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0011－06
doi:10.3969 / j.issn.1006－4931.2024.12.003

医院药学绩效考核模式探索与实践*

周后凤，范玉婷，王雪莹，冯　滔

（四川省成都市第五人民医院，四川 成都　611130）

摘要：目的　促进医院药学工作提质增效。**方法**　探索医院药学绩效考核模式，经人才队伍建设、制度分层保障、药师配备网格化、以目标为导向的项目式管理，建立院内药事绩效考核体系及药剂科绩效考核体系，以信息化系统对药学工作进行监管，并于 2022 年 1 月对体系进行修订。比较医院 2021 年（修订前）及 2022 年（修订后）超常处方、合理用药指标、临床科室对临床药师药学服务满意度的相关数据，以评价院内药事绩效考核体系的应用效果；比较 2021 年 7 月至 12 月（381 315 例）及 2022 年 7 月至 12 月（387 105 例）门诊患者的取药等候时间，2021 年及 2022 年门诊药房与住院药房的处方调配差错情况，以评价药剂科绩效考核体系的应用效果。**结果**　院内药事绩效考核体系应用后，超常处方数、抗菌药物超常处方数、麻醉药品和精神药品超常处方数占不合理处方数的比例分别由 5.83%，3.33%，0.83% 降至 0.55%，0.55%，0；点评处方占比、抗菌药物使用强度、住院患者基本药物使用率等合理用药指标均改善；30 个临床科室（599 名医护人员）对临床药师各项药学服务的总满意度均提升。药剂科绩效考核体系应用后，门诊患者的取药等候时间由（10.27 ± 0.49）min 缩短为（9.29 ± 0.60）min（$P < 0.05$）；门诊药房、住院药房的处方调配差错率分别由 0.32‰ 和 0.04‰ 降至 0.08‰ 和 0.02‰，存在药品质量问题、数量错误、一品多规、厂家错误的门诊药房处方及存在数量错误、一品多规、厂家错误、剂型错误的住院药房处方调配差错占比均降低。**结论**　该医院药学绩效考核模式科学可行，有助于提升药师的工作效率与工作质量，促进临床合理用药。

关键词：绩效考核；医院药学；药学服务；合理用药

Exploration and Practice of Performance Assessment Mode for Hospital Pharmacy

ZHOU Houfeng, FAN Yuting, WANG Xueying, FENG Tao

(Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China　611130)

Abstract: Objective　To improve the quality and efficiency of hospital pharmacy－related work. **Methods**　The performance assessment mode for hospital pharmacy was explored. Through the talent team construction, hierarchical support of systems, grid－based pharmacist staffing and goal－oriented project－based management, a hospital pharmaceutical performance assessment system and a pharmacy department performance assessment system were constructed, the pharmacy－related work was regulated by the information system, and the above two systems were revised in January 2022. The data related to extraordinary prescriptions, rational drug use－related indicators and satisfaction rate of clinical departments with pharmaceutical care of clinical pharmacists in hospital in 2021 (before revision) and 2022 (after revision) were compared to evaluate the application effect of the hospital pharmaceutical performance assessment system. The waiting time for outpatient patients to get medicines from July to December 2021 (381 315 cases) and from July to December 2022 (387 105 cases), the prescription dispensing errors of outpatient and inpatient pharmacies in 2021 and 2022 were compared to evaluate the application effect of the pharmacy department performance assessment system. **Results**　After the application of the hospital pharmaceutical performance assessment system, the proportions of extraordinary prescriptions, extraordinary prescriptions of antibiotics, extraordinary prescriptions of anaesthetic drugs and psychotropic drugs to irrational prescriptions decreased from 5.83%, 3.33%, 0.83% to 0.55%, 0.55%, 0 respectively; the rational drug use－related indicators (including the proportion of reviewed prescriptions, the antibiotics use density, the use rate of essential medicines of inpatients) all improved; the total satisfaction rates of 599 medical staff (30 clinical departments) with various aspects of pharmaceutical care of clinical pharmacists all increased. After the application of the pharmacy department performance assessment system, the waiting time for outpatient patients to get medicines decreased from (10.27 ± 0.49) min to (9.29 ± 0.60) min ($P < 0.05$); the prescription dispensing error rates in outpatient and inpatient pharmacies decreased from 0.32‰, 0.04‰ to 0.08‰, 0.02‰ respectively; the proportion of dispensing errors in outpatient pharmacy prescriptions (with drug quality－related problems, quantity errors, one product with multiple specifications, manufacturer errors) and inpatient pharmacy prescriptions (with quantity errors, one product with multiple specifications, manufacturer errors, dosage－form errors) decreased. **Conclusion**　This performance assessment mode for hospital pharmacy is scientific and feasible, which can improve the work efficiency and quality of pharmacists, and promote the rational drug use in clinical practice.

Key words: performance assessment; hospital pharmacy; pharmaceutical care; rational drug use

* **基金项目：**四川省医院协会医院管理科研专项资金项目［YG2312］；四川省成都市医学科研课题项目［2022540］。
第一作者：周后凤，女，大学本科，主任药师，研究方向为临床药学与药事管理，（电子信箱）510823751@qq.com。

绩效考核对于公立医院的发展具有重要意义[1]。医院实施绩效考核不仅能有效提高医疗服务水平，还有利于实现医院的战略目标[2]。2019年发布的《国务院办公厅关于加强三级公立医院绩效考核工作的意见》[3]，提出三级公立医院要加强绩效考核；2020年发布的《卫生健康委 教育部 财政部 人力资源社会保障部 医保局 药监局关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知》[4]，进一步要求医疗机构要加强合理用药管理与绩效考核，推动药学人才队伍建设[5]。国家三级公立医院绩效考核指标中三级指标共55个，其中10个与药学相关[6]。故完善药学部门人力资源配置、提高医院药学服务及药事管理能力也愈发重要。近年来，随着医药卫生体制改革（简称医改）不断向纵深发展，药学服务由“以药品为中心”转向“以患者为中心”[7-8]。医院药学工作范畴扩大，工作量增加，且考核难度增大，现有考核模式已无法对药学各部门进行标准化评价[9]。因此，建立科学、合理、客观的医院药学绩效考核体系意义重大。基于此，本研究中拟结合学科发展需求，探索构建定性和定量相结合的合理、完善、公平的医院药学绩效考核模式，比较绩效考核体系修订前（2021年）与修订后（2022年）相关指标的变化，评价其效果，以保障临床合理用药，提升医院医疗质量水平。

1 绩效考核模式构建、应用与评价

1.1 构建与应用

1.1.1 人才队伍建设

重塑人才结构，加强自身队伍素质建设，引进学历高、技术精的药学人才；完善人才培养体系，制订与学科发展相适应的发展规划，遴选优秀药师进行专科、专项培养，以储备临床药师、审方药师、治疗药物监测专岗药师、药物临床试验管理规范专岗药师、静脉用药调配中心专岗药师等；完善后备临床药师遴选机制，以“自愿报名、理论笔试、现场面试、成绩公示”的方式遴选调剂部门优秀药师为后备临床药师。

1.1.2 制度分层保障

完善制度建设，制订实施细则，统一标准流程，并结合政策要求和工作实际及时更新和完善培训制度，开展规范化和同质化管理。如2021年及时参考《国家卫生健康委办公厅关于印发医疗机构药学门诊服务规范等5项规范的通知》等文件，修订了覆盖交班、药学查房、药物重整、药学监护、药学门诊、用药教育、用药咨询等医院临床药学工作的标准操作规范及流程。

1.1.3 药师配备网格化

借鉴社区网格化管理思路，摸索药师网格化管理模式，横向到边、纵向到底。以药师网格化覆盖全院80多个药品管理单元，定期开展病区药品管理；依据专业相近原则将全院30多个临床科室按定点+包片方式分配给各网格的临床药师，从合理用药、政策宣贯、指标管理等方面推进药师主动化服务。

1.1.4 以目标为导向的项目式管理

以问题为导向探索基于PDCA（计划-执行-检查-处理）理念的合理用药质量管理模式，促进合理用药的个体化、主动化、全程化管理，以达到改善合理用药指标、保障安全合理用药的目的。以目标为导向探索项目式分类管理思路，通过“院内+科室”用药联动管理模式，明确各职能部门和临床科室的职责，共同开展合理用药管控。由药剂科主导，医务、运营、信息、质控、财务等多部门协助，健全考核机制，践行网格化合理用药监测分析，探索医疗质量绩效考核与国家合理用药指标相结合的临床科室绩效考核体系。1）针对项目指标进行调研分析、制订工作方案、确定考核指标及考核方案标准操作流程。2）各网格临床药师按网格管理对责任科室进行用药监测分析，实时监控药物合理使用及指标完成情况，每月通报指标运行结果，发放整改通知书并跟进整改情况，落实绩效考核，每季度汇总分析，督促持续改进。3）定期开展宣贯培训与考核通报，每月由临床药师、审方药师、调剂药师共同开展药物专项点评，点评结果及时反馈至科室合理用药监测员，凡涉及需专家组审议定性的、会前的反馈沟通及讨论申述、定性后的考核处罚告知、存在问题的专项培训均由网格临床药师负责，且需持续追踪改进情况。临床科室指标是否达标、用药是否合理均与临床药师绩效考核紧密相关。

1.1.5 医院药学绩效考核体系

在医院合理用药管理与药事质量控制的长效机制保障下，以三级公立医院绩效考核为抓手，充分考虑医改政策和医院管理在落实方面的具体要求，凝练合理用药具体的定量与定性指标，制订了医疗质量与国家合理用药指标相结合的较完善的院内药事绩效考核体系及药剂科绩效考核体系。

院内药事绩效考核体系：成立医疗质量与安全管理委员会、医院药事管理与药物治疗学委员会，制订医院合理用药考核管理方案，由药剂科、医院质量控制科、医务科、医保物价科、信息统计科、财务科、运营科等多部门联合执行。以目标为导向，针对处方点评、抗菌药物用药频度（DDDs）、国家组织药品集中带量采购（国家集采）药品、国家基本药物、病区药品管理、药品不良反应（ADR）监测，于2017年制订了月度及年度医院药事绩效考核指标（即院内药事绩效考核体系），并于2022年修订。外科、内科、医技、护理根据管理重点赋予不同指标权重，并采取绩效激励与行政处罚相结合的方式落实。详见表1。其中前4项主要考察医师，各项

表1 院内药事绩效考核体系

Tab. 1 Hospital pharmaceutical performance assessment system

项目	考核内容	月度考核	年度考核
处方点评	按《成都市第五人民医院处方点评管理规定》进行每月处方抽样和点评	不规范处方或医嘱扣罚50元/例；用药不适宜处方或医嘱扣罚100元/例；超常处方或医嘱扣罚200元/例。重点监控药品使用不规范的处方或医嘱按上述标准双倍扣罚	处方合理得100分；存在前述情况分别扣2,4,8分/例；重点监控药品使用不规范处方或医嘱按上述标准双倍扣分
抗菌药物DDDs	按临床科室抗菌药物DDDs责任指标进行专项考核	超标予相应扣罚：对于超过指标≤3个限定日剂量(DDD)的部分，每0.1个DDD每名医师扣罚30元；对于超过指标>3~6个DDD的部分，每0.1个DDD每名医师扣罚60元；对于超过指标>6个DDD的部分，医务科直接对相应科主任进行诫勉谈话(影响年终评优评先)	指标完成得100分。超标0~1，>1~3，>3~6，>6~10个DDD时，每0.1个DDD分别扣0.5，0.75，1.0，1.25分；超标>10个DDD时全扣
国家集采药品	统计临床科室中选与非中选药品使用完成情况	月度监测通报使用完成情况，按下述原则考核：经济考核，科室中选药品使用数量不符合规定的，根据医院集采工作相关实施方案予相应扣罚；行政考核，根据医院集采工作相关实施方案，若医务人员未完成相应指标，根据完成情况按医院《医务人员不良执行行为记分管理实施方案(2020年修订版)》执行	完成指标得100分；未完成时每低于指标1%扣1分。非中选药品用量每超过中选药品1个品种扣10分
国家基本药物	统计住院患者基本药物使用率、基本药物使用占比和门诊患者基本药物处方占比、基本药物处方使用占比	完成责任指标得100分；若未完成，每低于指标1%扣1分	月度平均分
病区药品管理	备用药品、特殊药品、危险化学药品管理	病区责任药师每月对病区药品的管理和使用进行检查，根据医院《病区药品管理考核细则》扣分；由药剂科联合医务、护理、保卫部门开展每月督导检查	月度平均分
ADR监测	监测上报ADR，并在病程中记录处理情况	每月监测ADR上报情况，漏报1例或提供不真实数据，扣罚主管医师200元；若科室未按要求完成指标，每少报1例，扣除该科室绩效200元	完成指标得100分；未完成指标扣5分/例

得分权重分别为10%，60%，10%，20%；后2项主要考察护士，得分权重各占50%。医院对药剂科另外进行月度、年度绩效考核。

药剂科绩效考核体系：平衡计分卡法以价值最大化为导向，从工作业绩、顾客服务、内部流程和学习成长四方面体现短期和长期目标、最终结果与绩效驱动因素、定量与定性、硬指标与潜力指标之间的平衡，使绩效评价趋于综合和完善。本研究中采用该法，并根据医院相关绩效考核指导意见，于2017年设定绩效考核一级指标及权重[包括基础绩效(权重25%)、日常业务管理(权重65%)、主管考评(权重10%)]，根据各部门岗位性质设定相应的二级指标(9个)与三级指标(81个)，制订药剂科绩效考核三级指标体系，并于2022年修订。一级指标中，基础绩效考核内容为学历系数[研究生中的博士后、博士(双证/单证)、硕士(双证/单证)分别为1.30，1.25/1.20，1.15/1.10；本科(双证/单证)为1.00/0.95；大专为0.90；高中(含中专、职高、技校)及以下为0.85]，职称职级系数(见表2)，工龄系数(按每年0.01累加计算)，岗位系数(根据具体岗位确定)；日常业务管理考核内容为工作量和工作质量，根据风险程度、技术难度等设置不同部门的岗位系数；主管考评考核内容为工作执行力、工作服从度、工作效率，由各部门专业组长按百分制对组员进行评分，专业组长主管考评由科室主任进行评分，最后经科室管理团队讨论，科室负责人同意后执行。

表2 职称职级系数

Tab. 3 Coefficients of professional title and rank

专业技术岗位	工勤岗位	管理岗位	系数
三级专业技术岗位			1.60
四级专业技术岗位			1.55
五级专业技术岗位			1.45
六级专业技术岗位			1.40
七级专业技术岗位			1.35
八级专业技术岗位	技术工一级		1.25
九级专业技术岗位	技术工二级	七级职员	1.20
十级专业技术岗位	技术工三级	八级职员	1.15
十一级专业技术岗位			1.05
十二级专业技术岗位	技术工四级	九级职员	1.00
十三级专业技术岗位	技术工五级	十级职员	0.95
无专业技术岗位			0.90

基于药剂科绩效考核三级指标体系制订科室《重点学科建设人员管理办法》。对参与重点学科建设人员实施分级考核模式，设置5个等级，每个等级设置对应的年度考核任务与月度定额奖励金额。所有人员根据自身科研计划自主选择等级。年底根据任务完成情况实施积分分级考核，落实奖惩，其中对未完成任务人员实施绩效退还与扣罚。制订专业组长奖励绩效考核，分为行为绩效考核与业绩考核，最终奖励绩效考核评分=业绩考核评分×70%+行为绩效考核评分×30%。行为绩效考核从责任心(满分30分)、工作效率与技能(满分40分)、部门管理与发展(满分30分)方面对各专

业组长进行考核。业绩考核得分由日常业务管理得分(满分50分)、指标管理分(满分30分)及制度管理得分(满分20分)组成。各专业组长业绩考核细则根据不同的岗位职责制订。其中,临床药学组长业绩考核指标包括日常业务管理、合理用药指标管理、执行力情况等;门急诊药房组长业绩考核指标包括药品领用、储存及调剂管理、交接班记录完善情况、窗口服务质量、门诊取药等候时间、患者满意度等;住院药房组长业绩考核指标包括调剂差错率、药品账物相符率、处方保管符合率、处方医嘱审核率、住院患者满意度等;西药库房组长业绩考核指标包括药品存货周转率、账物相符率、药品对码准确率、阳光采购积分、药品采购金额比例等。

1.1.6 信息化监管系统

1)基于临床信息需求,借助某公司开发的集成医院-科室-医师3级信息的柯林布瑞绩效考核系统,通过与医院信息系统对接,动态展示临床科室绩效考核指标情况,在提升临床科室与临床药师指标知晓率的同时,加强了院内药事绩效考核的工作力度与医院药事风险防控能力建设。2)以智能化药品管理信息系统为抓手,推动智慧药房建设,创新药学服务工作模式。(1)门诊药房上线全自动发药机,利用医疗集成平台、药物分发信息系统,优化门诊药房工作流程,实现患者签到、配药、叫号、取药全流程的智能化管理,药师配药、发药工作量的实时统计,提升了药房工作效率,缩短了患者取药等候时间。(2)住院药房上线药品调剂追溯系统,实现智能化任务分配、药师摆药工作量统计与药师调剂质量实时监控,减少药品调剂差错,保障药品质量安全。(3)上线西药库房物流系统,确保药品计划发放、药品验收入库的高效性、准确性,借助医院信息系统统计药师入库、出库工作量,优化西药库房的工作流程,提升工作质量。(4)开发PASS合理用药监测系统与临床药师会诊工作系统,开展线上处方、医嘱点评,药师与医师通过上述系统进行合理用药线上沟通与反馈,实现临床药师工作量的可视化统计。(5)配备处方前置审核系统、互联网审方平台,开展全流程线上前置审方;开发审方药师互联网审方抢单模式,针对抢单成功并完成互联网审方的药师,医院予相应的绩效奖励(2元/张)。以上信息化监管系统的运行实现了药师工作量与工作质量的实时监控,可减少药师的工作差错,规范工作流程,提高工作效率,从而为院内及药剂科绩效考核方案的实施提供平台保障与技术支撑。

1.2 评价

1.2.1 评价指标

院内药事绩效考核:1)超常处方。通过PASS临床药学管理系统进行处方抽样,开展人工点评,并经医院处方点评专家组会议审议确定超常处方,收集2021年和2022年不合理处方,比较其中超常处方情况。2)合理用药指标。利用PASS临床药学管理系统收集医院2021年和2022年点评处方,并计算点评处方数占处方总数的比例;利用医院信息系统收集抗菌药物使用强度、国家集采中选药品使用占比、住院患者基本药物使用率等合理用药指标的数据(其中,抗菌药物使用强度易受多种因素影响,为保证数据的科学性,通过反映疾病复杂程度的病例组合指数进行校正)。3)临床科室对临床药师药学服务的满意度。分别于2021年12月、2022年12月采用医院自制的问卷调查表调查医护人员对临床药师药学服务的满意度。共包含9个条目,结果分为非常满意、满意、一般、不满意、非常不满意、不知道,总满意=非常满意+满意。

药剂科绩效考核:利用医院信息系统收集医院2021年7月至12月、2022年7月至12月门诊药房取药人次(a)、处方缴费时间(b)与取药时间(c),计算平均取药等候时间,平均取药等候时间=(b-c)/a。并通过医院信息系统收集医院2021年、2022年的门诊药房处方和住院药房处方,分析处方调配差错发生情况。

1.2.2 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示,行t检验;计数资料以率(%)表示,行χ^2检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 院内药事绩效考核体系成效

2021年、2022年分别收集不合理处方120张、183张。与2021年比较,2022年超常处方数、抗菌药物超常处方数、麻醉药品和精神药品超常处方数占不合理处方数的比例均降低,抗菌药物使用强度、国家集采中选药品使用比例、住院患者基本药物使用率等合理用药指标均改善。临床科室(共30个)对临床药师药学服务的总满意度上升。详见表3至表5。

表3 超常处方情况

Tab. 3 Extraordinary prescriptions

超常处方类型	2021年(n=120)		2022年(n=183)	
	数量(张)	占比(%)	数量(张)	占比(%)
总超常处方	7	5.83	1	0.55
抗菌药物超常处方	4	3.33	1	0.55
麻醉药品和精神药品超常处方	1	0.83	0	0

表4 合理用药指标

Tab. 4 Rational drug use - related indicators

指标	2021年	2022年	指标	2021年	2022年
点评处方占比(%)	17.87	17.90	门诊患者基本药物处方占比(%)	67.10	68.89
抗菌药物使用强度	36.50	34.59	ADR报告(例次)	485	511
国家集采中选药品使用占比(%)	94.00	97.63	住院患者静脉输液使用率(%)	92.88	88.45
住院患者基本药物使用率(%)	96.67	98.71	辅助用药使用金额占比(%)	0.007	0.005

表5 临床科室对临床药师药学服务的满意度(%,n = 599)

Tab. 5 Satisfaction rate of clinical departments with pharmaceutical care of clinical pharmacists (%, n = 599)

项目	2021年		2022年	
	非常满意	总满意	非常满意	总满意
值得信任	65.31	93.20	69.73	93.95
有经验	61.90	93.88	64.57	94.39
关心患者	59.18	89.12	64.57	92.60
倾听您的意见	65.31	92.52	67.49	93.27
有足够的时间处理您的问题	65.99	89.80	68.16	91.93
向您解释用药问题	72.11	92.52	71.08	93.27
对您提出用药建议	65.99	90.48	69.06	92.38
如有需要能及时得到反馈	65.31	92.52	68.83	93.50
态度友好、提供信息实用	70.07	93.20	70.40	94.39

表6 门诊药房处方调配差错类型

Tab. 6 Types of prescription dispensing errors in outpatient pharmacy

差错类型	2021年(n = 39)		2022年(n = 14)	
	差错数(张)	占比(%)	差错数(张)	占比(%)
药品质量问题	3	7.69	1	7.14
数量错误	23	58.97	4	28.57
一品多规	6	15.38	2	14.29
厂家错误	2	5.13	0	0
药品名称/外观相近	2	5.13	3	21.43
用法用量错误	1	2.56	1	7.14

表7 住院药房处方调配差错类型

Tab. 7 Types of prescription dispensing errors in inpatient pharmacy

差错类型	2021年(n = 26)		2022年(n = 9)	
	差错数(张)	占比(%)	差错数(张)	占比(%)
数量错误	10	38.46	2	22.22
一品多规	6	23.08	2	22.22
厂家错误	2	7.69	0	0
药品名称/外观相近	3	11.54	5	55.56
剂型错误	1	3.85	0	0

2.2 药剂科绩效考核体系成效

取药等候时间:2021年7月至12月和2022年7月至12月的门诊药房患者分别为381 315例和387 105例,取药等候时间分别为(10.27±0.49)min和(9.29±0.60)min,差异均有统计学意义(P < 0.05)。

处方调配差错:2021年共收集门诊药房处方1 225 214张,住院药房处方6 150 839张,2022年分别为1 656 302张、5 908 395张。与2021年门诊药房、住院药房处方调配差错数(39张和26张,差错率分别为0.32‰和0.04‰)比较,2022年分别降至14张和9张(差错率分别为0.08‰和0.02‰)。处方调配差错类型见表6和表7。

3 讨论

公立医院绩效考核是医改的重要内容。随着公立医院绩效考核实践的不断深入和开展,医院药学服务相关理论研究得到不断完善和发展[10]。国内关于绩效考核的理论研究是在吸收国外先进经验、结合我国实际发展起来的,但目前仍处于探索阶段。王少华等[11]从量化指标、客户满意、流程优化及成长性指标方面设置考核内容与权重,结合医改要求进一步完善了医院药学绩效考核内容。杨秀丽等[12]利用信息化技术建立医院药学人员绩效考核体系,充分挖掘了药师潜能。杨丽娟等[13]及甄健存等[14]通过综合评估法探索了药学各部门定量与定性相结合的绩效考核体系,进一步促进了药学绩效考核的发展。蔡先惠等[15]在现有药学绩效考核的基础上引入价值医疗的概念,探索了价值医疗引导下的定性与定量相结合的门诊调剂药师绩效考核模式,为药学绩效考核的发展提供了新思路。

本研究中以构建合理、完善、公平的绩效考核机制为目标,兼顾工作质量与数量,探索了定性和定量相结合的医院药学绩效考核模式。围绕药学服务、合理用药管理、质量安全控制、科研教学产出等多维度工作内容分别制订了标准量化的院内药事绩效考核体系和药剂科绩效考核体系,实行"经济"与"成长"双维度的复合考核模式,改善了超常处方占比,优化了合理用药指标,提升了临床科室对临床药师药学服务的满意度,减少了患者的取药等候时间,降低了门诊药房、住院药房处方调配差错率,为药学服务转型奠定了基础,有助于推动药学服务高质量发展。不足之处,由于绩效考核的理论框架涉及多个方面,其结果易受考核方法的影响,需深入挖掘更科学有效的技术工具,以完善绩效考核指标及权重的设置;在流程实施环节需进一步开发信息化辅助工具,创新药事管理流程,从而推动药学绩效考核体系向科学化、现代化提档升级,全面推进药学服务高质量发展。

综上所述,本研究中所建立的医院药学绩效考核模式科学可行,有助于提升药师的工作效率与工作质量,促进临床合理用药。

参考文献

[1] 高力平. RM医院临床科室绩效考核优化设计[D]. 太原:山西大学,2020.
[2] 冯 欣. 加强公立医院预算绩效考核的实践及思考[J]. 会计之友,2020(8):122-127.
[3] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于加强三级公立医院绩效考核工作的意见[A/OL]. (2019-01-30)[2023-03-17]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2019-01/30/content_5362266.htm.
[4] 卫生健康委,教育部,财政部,等. 卫生健康委 教育部 财政部 人力资源社会保障部 医保局 药监局关于印发加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见的通知[A/OL]. (2020-02-26)[2023-03-17]. https://www.gov.cn/gongbao/content/2020/content_5522549.htm.

中图分类号:R95　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)12－0016－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.004

某院PIVAS智能环境实时监控系统的建立与应用*

浦静雯,耿　洲,韩俊萍,张　慧,潘　杰△

(苏州大学附属第二医院,江苏 苏州　215004)

摘要:目的　保障静脉用药调配中心(PIVAS)输液调配质量及患者的用药安全。**方法**　医院依托PIVAS洁净室安全生产监测及预警平台,与某公司联合开发了可实现洁净室净化空调系统与操作台智能控制,以及浮游菌及尘埃粒子、压差及温湿度、净化机组状态等的动态监测及预警功能的智能环境实时监控系统。比较系统运行前(2021年7月至12月)、运行后(2022年1月至6月)的相关指标监测结果。**结果**　与系统运行前比较,系统运行后异常监测结果月均发现次数与压差月均正常天数均显著增多($P<0.05$);异常监测次均处理用时与浮游菌检测及报告用时均显著缩短($P<0.05$);各监测位置(除百级操作台外)浮游菌及尘埃粒子的实时监测数值均显著下降($P<0.05$)。**结论**　该系统实现了PIVAS洁净室环境关键指标的实时收集、动态监测及预警,有效地保证了PIVAS输液的安全生产及全流程信息可追溯,推动了智慧PIVAS体系的建设,进一步保障了患者的用药安全。

关键词:静脉用药调配中心;智能环境实时监控系统;浮游菌;尘埃粒子;输液调配质量;用药安全

Construction and Application of an Intelligent Real－Time Monitoring System for PIVAS Environment in a Hospital

PU Jingwen, GENG Zhou, HAN Junping, ZHANG Hui, PAN Jie

(The Second Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou, Jiangsu, China　215004)

Abstract: Objective　To ensure the quality of infusion dispensing and patients′ medication safety at the Pharmacy Intravenous Admixture Service (PIVAS). **Methods**　Based on the safe production monitoring and early warning platform of PIVAS cleanroom, the hospital and a company jointly developed an intelligent real－time monitoring system for PIVAS environment. This system could realize intelligent control for the purification air conditioning system and operation desk of clean room, as well as the dynamic monitoring and early warning for the planktonic bacteria, dust particles, pressure difference, temperature, humidity and purification unit operation status in the cleanroom. The monitoring data of relevant indicators before operation (July to December 2021) and after operation (January to June 2022) of the system were compared. **Results**　Compared with those before operation of the system, the frequency of abnormal monitoring detection per month and the days of normal pressure difference after operation of the system significantly increased ($P<0.05$); the average response time for abnormal monitoring, the detection and reporting time for planktonic bacteria after operation of the system significantly shortened ($P<0.05$); the real－time monitoring data of

*基金项目:江苏省苏州市科技计划项目[SS2019042];江苏省苏州市科技发展计划项目[SKJYD2021164];苏州药学会—江苏恒瑞临床药学科研基金[Syhky201703]。

第一作者:浦静雯,女,大学本科,主管药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)yuwen82526@163.com。

△通信作者:潘杰,男,硕士,主任药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)panzy1122@163.com。

[5] 张曦文,肖　红,常　峰,等. 公立医院药学专业技术人员队伍建设及药学服务调查分析[J]. 卫生经济研究,2022,39(12):67－71.

[6] 沈爱宗,晨　迪,伍章保,等. 某三级公立医院绩效考核中药学相关指标的现状分析[J]. 中国临床药学杂志,2020,29(6):439－442.

[7] 徐雪慧,刘晨辰,吴镝娅,等. 公立医院合理用药绩效考核的实践与探索[J]. 卫生经济研究,2022,39(9):81－85.

[8] 吴颖其,张圣雨,殷　桐,等. 公立医院“国考”形势下临床药师绩效考核体系的构建[J]. 中国药房,2021,32(18):2184－2189.

[9] GEIST MR. Using the Delphi method to engage stakeholders: a comparison of two studies[J]. Evaluation and Program Planning, 2010,33(2):147－154.

[10] 李　丹. S公立医院员工绩效考核方案优化研究[D]. 蚌埠:安徽财经大学,2023.

[11] 王少华,赵　艳,李　杨. 新“医改”形势下我院医院药学实践的创新与发展[J]. 中国药房,2011,22(41):3853－3854.

[12] 杨秀丽,叶佐武,辛传伟,等. 医院药学人员绩效考核系统的开发与应用[J]. 中国药师,2012,15(1):135－137.

[13] 杨丽娟,甄健存,闫素英,等. 用综合评价方法构建医院药学人员绩效考核体系[J]. 中国药房,2012,23(5):414－416.

[14] 甄健存,闫素英,王家伟,等. 医院药学部门绩效管理方法设计[J]. 中华医院管理杂志,2012,28(2):118－121.

[15] 蔡先惠,沈陶冶,王临润. 以价值为导向的门诊调剂药师绩效考核制度构建及应用评价[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(10):1051－1054.

(收稿日期:2023－09－15;修回日期:2023－12－18)

planktonic bacteria and dust particles at various monitoring positions (except for the level - 100 operation desk) after operation of the system significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** The system realizes the real - time collection, dynamic monitoring and early warning of key indicators of PIVAS cleanroom environment, effectively ensures the safety production of PIVAS infusion and the full - process information traceability, promotes the construction of a smart PIVAS system, and further ensures the medication safety of patients.

Key words: Pharmacy Intravenous Admixture Service; intelligent real - time monitoring system for environment; planktonic bacteria; dust particle; quality of infusion dispensing; pharmaceutical care; medication safety

静脉用药调配中心(PIVAS)[1]在保障医院药品调配质量及输液安全、促进合理用药、加强职业防护等方面发挥着重要作用。2021 年 12 月,国家卫生健康委员会印发的《静脉用药调配中心建设与管理指南(试行)》(简称《指南》)指出,PIVAS 在日常维护基础上应定期进行空气和物体表面监测,以评估环境质量[2]。与医药生产企业通过出厂前的产品检验来确认药品质量不同,PIVAS 成品输液通过调配过程的环境控制及调配流程的全程化管理来保证成品输液质量。PIVAS 工作区域分为洁净区、非洁净控制区和一般工作区,其中洁净区空气的洁净度、压差等相关指标与成品输液的质量及调配人员的健康密切相关[3-4]。对洁净区内的人员、工作流程、设备等实施严格管理,并加强清洁消毒,按要求监测洁净区的温湿度、压差、沉降菌、尘埃粒子、浮游菌等环境指标,是避免静脉输液在调配过程中被微生物、内毒素和微粒污染,减少医院感染事件发生的重要措施[5-6]。目前,PIVAS 主要通过净化系统消除洁净区内的微粒、有害气体、细菌等污染物,每年依托第三方机构进行沉降菌、浮游菌、尘埃粒子等指标的监测,并在每日特定时段通过相应软件系统人工录入温湿度及压差等参数,难以做到实时动态监测与干预,且缺乏洁净室数据超标预警功能,不能及时反馈药品调配时的环境数据,导致输液调配质量及工作人员健康存在风险隐患[7-9]。因此,需要一种智能环境实时监控系统对输液调配环境进行全程监控及预警,从而避免输液调配污染,保障患者用药安全。鉴于此,我院 PIVAS 与上海 MicronView 公司合作,开发了 PIVAS 智能环境实时监控系统,现对其设计、功能与应用效果介绍如下。

1 系统的设计、功能与应用

1.1 系统设计

系统对接生物安全柜、水平层流台、净化空调机组、尘埃粒子及浮游菌实时监测等设备,将实时数据、预警信息、设备状态、远程控制、定时任务等信息发送至 PIVAS 洁净室安全生产监测及预警平台,管理者可通过该平台实现洁净室安全生产重要参数实时监控,危急值预警及全流程追溯功能。此外,管理人员可通过网页客户端发送控制及数据指令,达到环境安全数据的自主调节,设备自动及远程控制,洁净系统运行维护及智能管理等目的。PIVAS 洁净室安全生产监测及预警平台架构见图 1。

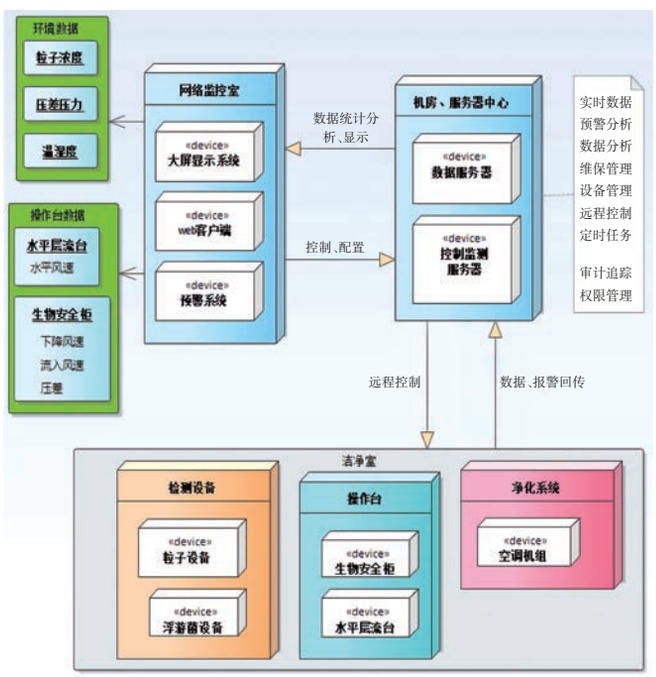


图 1 PIVAS 洁净室安全生产监测及预警平台架构

Fig. 1 Architecture of safe production monitoring and early warning platform of PIVAS cleanroom

1.2 系统功能与应用

1.2.1 系统监测内容

PIVAS 智能环境实时监控系统具有设备控制与调节、环境监测、超限预警、数据查询与分析、环境参数自动调节、权限管理等功能,监测指标包括 PIVAS 生物活性粒子(BIO),粒径 ≥ 0.5 μm 及 ≥ 5 μm 的微粒(尘埃粒子)数,压差(Pa),温度(℃),相对湿度(%),生物安全柜风速(m / s),监测界面见图 2。

1.2.2 净化空调系统及操作台智能控制

净化空调系统:《药品生产质量管理规范(2023 年修订)》(GMP)规定,无菌制剂生产的洁净室应保证净化系统 24 h 持续运行,从而使洁净区维持相应的洁净度。若净化系统停机后再次开启,应先验证环境洁净度级别是否符合标准。《医药工业洁净厂房设计标准》(GB 50457 — 2019)也明确要求,洁净区净化系统应保

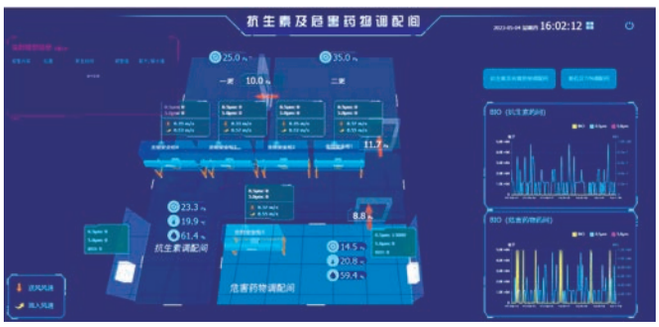


图2 PIVAS智能环境实时监控系统监测界面

Fig. 2 Monitoring interface of intelligent real - time monitoring system for PIVAS environment

持连续运行，以维持相应的洁净级别。因为输液调配非连续进行，且为了节约能耗，医院PIVAS多在非工作时段关闭净化系统，次日工作时再开启，但这与目前的行业规范不一致，且大部分医院也不具备洁净度实时监测的能力。我院通过平台设置了3种能耗模式，非工作时段净化系统切换至“值班”模式（此时为低功耗），工作开始前半小时切换至“自净”模式，工作开始时切换成“正常”模式，从而保证了净化系统的连续运行，且降低了能耗。“值班”模式下人员和设备基本处于“静态”，通过空调系统降频实现节能，但此期间为达到GMP要求，洁净区空气净化系统仍需保持24 h连续运行。

操作台：操作台是PIVAS无菌操作的核心区域，其空气质量直接关系输液调配是否会被微粒污染，从而影响患者的用药安全及调配人员的健康，因此，该区域设备运行参数及空气微粒的状况需实时监测与预警。洁净室安全生产监测及预警平台通过软件互认协议对接操作区域实时粒子监测设备及操作台运行模块，从而实现设备风机、紫外及照明的远程控制，并通过平台动态监测操作台风速、粒子及设备状态，能极大地提升操作区域的智能控制及环境监测水平。净化空调系统及操作台智能控制界面见图3。

1.2.3 洁净室温湿度实时监测及超限预警

《指南》要求，PIVAS洁净区的温度需保持在18～26 ℃，相对湿度维持在35%～75%，并保持持续的新风

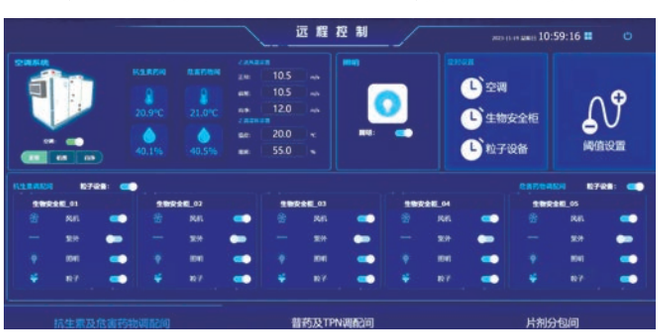


图3 净化空调系统及操作台智能控制界面

Fig. 3 Intelligent control interface of purification air conditioning system and operation desk

送入。我院PIVAS既往采用的管理方法为填写《温湿度登记表》，由专人每日记录PIVAS温湿度2次，在此操作下，异常情况的发现具有隐匿性及滞后性，给洁净室环境控制带来诸多不确定性。而通过净化空调系统温湿度监测及预警系统可实现24 h温湿度自动监测及预警，实现无纸质记录，避免手工记录烦琐、登记不及时、字迹不清、时效等方面的局限性。还可随时查询、调取任意时段的参数记录，绘制成曲线图，便于负责人员知晓温湿度情况，及时调整异常状况。净化空调系统温湿度监测及预警界面见图4。

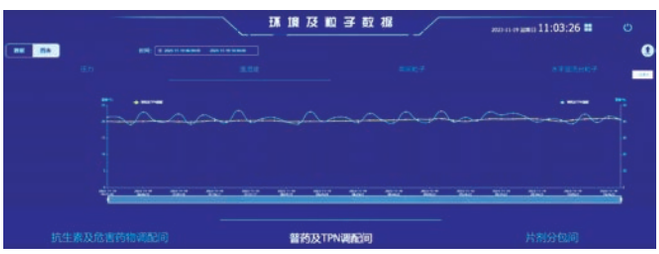


图4 净化空调系统温湿度监测及预警界面

Fig. 4 Interface of temperature and humidity monitoring and early warning of purification air conditioning system

1.2.4 洁净室压差自动调节、实时监测及超限预警

洁净室压差是洁净室安全运行的关键性指标，也是各级医疗机构PIVAS验收的一票否决项。压差受初/中/高效过滤器终阻值（即过滤器两端压力，为过滤器性能的重要指标）及送排风量等诸多条件影响[10]，通过监测洁净室压差及过滤器终阻值、送排风量电动调节阀的安装等措施可实现压差的控制、监测与预警。同时，过滤器终阻值的监测可更科学地提示过滤器的清洗或更换，改变只凭借经验处置的传统方式，降低由此带来的洁净室压差或相对湿度不达标的现象。净化机组运行状态监测及预警界面见图5。

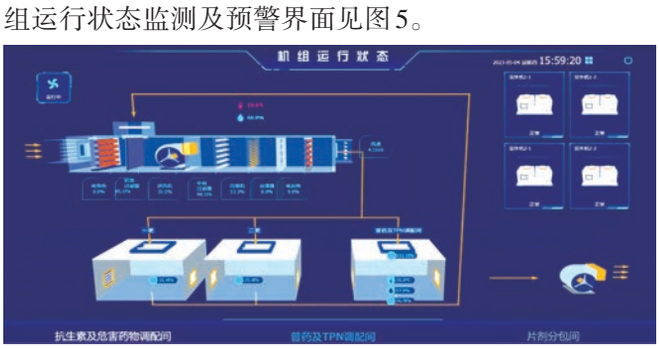


图5 净化机组运行状态监测及预警界面

Fig. 5 Interface of monitoring and early warning of purification unit operation status

1.2.5 洁净室尘埃粒子及浮游菌动态监测与超限预警

按GMP要求，应对洁净室进行尘埃粒子、沉降菌和浮游菌的监测，从而保障环境洁净度及药品调配质量。传统的浮游菌检测通过微生物采样器采集一定体积的空气，利用平板捕获微生物，恒温培养2～3 d并进行人

工计数实现，细菌培养周期长、灵敏度低、结果滞后，不利于调查与评估。HILL等[11]报道了激光诱导荧光光谱技术可检测空气中的细菌及其他生物粒子，本系统则将该技术运用于PIVAS日常环境监测，其原理是通过405 nm波长激光照射采样气体，导致所有（活性与非活性）粒子发生散射，活性粒子中的核黄素和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸会输出荧光，通过对散射光和荧光的技术检测，得到环境中尘埃粒子（即非活性粒子）及浮游菌（即生物活性粒子）的浓度。本研究团队的前期研究表明，该检测方法相较于传统的浮游菌采样器灵敏度优势显著，回收率＞70%、*RSD*＜35%，专属性、线性、重复性、耐用性等验证指标均符合美国药典中的相关要求[12]。

系统可实现浮游菌及尘埃粒子动态监测，从而实现对整个PIVAS安全生产环境的实时监测和危急值预警，及时、快速地对环境及成品输液质量作出影响评估，保障患者的用药安全。当尘埃粒子动态监测数据出现异常时，通过视频监控查找数据异常原因，并对出现的异常数据预警（监测与预警界面见图6）。视频分析发现，抗生素仓由于频繁向内传递药品，传递舱内侧门未及时保持关闭，加上核对岗位人员走动频繁，导致气流紊乱。危害药物调配仓数据异常主要是因为核对人员直接在传递舱内进行危害药物核对，内侧舱门较长时间呈开启状态，导致气流紊乱，数值异常升高。可见，通过粒子实时监测可更好地指导PIVAS日常工作，规避洁净室不规范行为的发生。

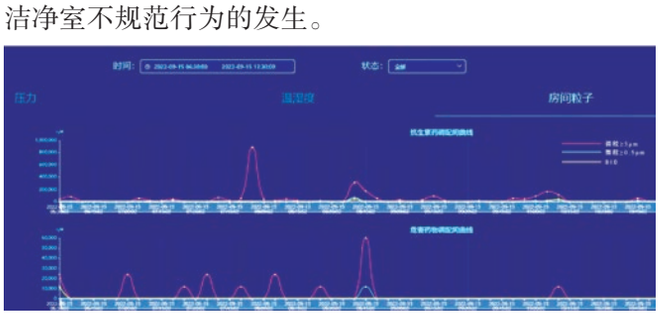


图6 抗生素及危害药物调配间尘埃粒子及浮游菌实时监测与预警界面

Fig. 6 Real - time monitoring and early warning interface for dust particles and planktonic bacteria in the dispensing room of antibiotics and hazardous drugs

2 系统应用效果评价

2.1 资料与方法

2.1.1 资料来源

我院于2022年1月建立了PIVAS智能环境实时监控系统。收集2021年7月至12月（系统运行前）及2022年1月至6月（系统运行后）的相关监测数据，包括异常监测结果的月均记录次数、次均处理用时，压差月均正常天数，浮游菌检测及报告用时，以及不同监测位置浮游菌及尘埃粒子的监测情况。

2.1.2 整改对策

为了定期检测和养护净化空调系统，以保证洁净室空气洁净度，采取以下整改措施。1）严格实施人流、物流的管理，并设置相应通道，分隔洁净区与污染区；2）严格控制洁净室内人员的数量与出入次数，只有经过专业培训的人员才可进入洁净区，洁净区人员必须按要求换鞋、戴口罩、戴帽、更衣、清洁并消毒双手，戴无粉乳胶手套，穿防静电连体服；3）告诫工作人员需随手关门，保证洁净区内相对密闭，控制和稳定洁净区内的环境状况；4）每天对洁净区进行全面清洁消毒[13]；5）进入调配区后应规范操作行为，减少不必要的动作，保持洁净室的无菌环境，并避免不必要的走动和频繁进出[14]；6）仓内物品尽量减少不必要的外包装，减少微粒产生；7）药品调配完成后，将成品输液放入篮筐中，从洁净区侧放入传递窗内，由控制区侧的工作人员取出，避免同时开启，形成开放窗口，造成环境污染；8）尽量控制洁净室内药物、耗材存放数量，减少微粒的产生。同时通过监测到的动态数据实时调整整改措施。

2.1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示，行t检验。P＜0.05为差异有统计学意义。

2.2 结果

结果见表1和表2。

表1 PIVAS智能环境实时监控系统运行效果（$\overline{X} \pm s$）

Tab. 1 Operational effect of intelligent real - time monitoring system for PIVAS environment（$\overline{X} \pm s$）

时间	异常监测结果		压差月均	浮游菌检测
	月均发现次数	次均处理用时（h）	正常天数	及报告用时（h）
系统运行前	2.50±1.26	23.88±4.14	25.08±3.04	57.60±6.97
系统运行后	14.98±1.58	1.56±0.73	29.67±0.85	0.17±0.02
t值	-8.92	27.07	-5.65	129.98
P	＜0.05	＜0.05	＜0.05	＜0.05

2.3 分析

异常监测结果：传统的手工记录模式，只记录上午、下午2个时间点的数据，由于不能动态查看温湿度、压差、粒子及浮游菌、过滤器终阻值等连续的变化过程，导致结果存在片面性与偶然性，不能反映全天的环境监测情况。该系统投入使用后避免了上述弊端，从而大幅增加了异常情况的检出率。

异常监测结果处理时间：系统运行前，对于监测到的异常数据，逐项排查所有环节，寻找可能存在的问题，但耗时长、检出率低。系统运行后，通过视频监控进

表2 洁净管理后浮游菌及尘埃粒子监测结果($\overline{X} \pm s$)

Tab. 2 Results of planktonic bacteria and dust particles monitoring after clean management ($\overline{X} \pm s$)

监测位置	浮游菌密度(个/m³)		t值	P	粒径≥0.5 μm微粒数(×10³个)		t值	P	粒径≥5 μm微粒数(×10³个)		t值	P
	系统运行前	系统运行后			系统运行前	系统运行后			系统运行前	系统运行后		
营养仓调配间	57.67±5.09	25.00±5.20	8.87	<0.05	233.35±24.50	126.27±21.84	7.99	<0.05	1.82±0.12	0.28±0.21	30.23	<0.05
抗生素仓调配间	44.33±10.24	28.00±4.32	4.92	<0.05	194.40±27.53	110.02±17.05	6.38	<0.05	0.72±0.21	0.22±0.08	5.41	<0.05
危害药物调配间	49.17±9.12	19.67±5.50	6.42	<0.05	317.37±24.69	162.87±35.16	8.81	<0.05	1.58±0.17	0.43±0.18	11.47	<0.05
水平层流台	1.50±1.5	0.66±0.75	1.05	>0.05	3.08±0.23	0	32.60	<0.05	0	0		
抗生素仓生物安全柜	5.00±0.82	0.83±0.69	7.68	<0.05	0	0			0	0		
危害药物生物安全柜	1.00±1.15	0.83±1.07	0.22	>0.05	0	0			0	0		

行点对点分析，有利于及时发现问题并处理，从而显著缩短异常监测处理时间。

压差：该系统可实现初/中/高效过滤器终阻值的监测与预警，终阻值超过过滤器安全使用最大值时，提示工作人员需对初/中/高效过滤器及时清洗或更换，提高了工作效率，从而显著增加了压差月均正常天数。

浮游菌检测及报告用时：传统平皿式采样法需将样本置恒温培养箱中培养至少2 d，用时较长，无法实时反馈洁净区微生物的实际情况，因此延迟了污染源的识别，增加了输液污染及患者感染的风险，且传统检测方法由于存在人为污染和误差，结果难以控制。该系统实现了PIVAS对浮游菌及尘埃粒子的实时监测和预警，从而显著缩短了浮游菌检测及报告用时。

3 讨论

PIVAS输液调配风险不容忽视，微生物及微粒污染是最常见的配置风险。因此，PIVAS应对洁净室进行科学、全面的管理和维护，根据制订的操作规程对洁净室的温湿度、压差、风量风速及空气中微粒、微生物等指标进行定期监测，同时实现危急值的实时预警与调控。对于提示的异常数据，及时查找原因，从而进一步完善洁净室的管理。此外，对于所有工作人员尤其是PIVAS新进人员需加强PIVAS感染管理相关知识及标准化操作的学习，进行净化设备相关操作与日常维护的系统培训及考核，从而提高输液质量，减少感染，保障患者的用药安全。

我院依托洁净室安全生产监测及预警平台开发的智能环境实时监控系统实现了对PIVAS环境及自动化设备的实时监测与危急值预警，在维持相应洁净级别的基础上，通过“值班”“自净”“正常”3种模式的切换，保证了洁净室的连续或低功耗运行；智能环境实时监控系统的应用，大幅提升了异常情况的检出率与处理效率，洁净室压差的合规性较使用前明显提升，浮游菌检测及报告用时大幅缩短，浮游菌及尘埃粒子实时监测系统的建立，使洁净室行为管理更科学及留痕，洁净室环境尘埃粒子及浮游菌的数量明显减少[但百级操作台（包括水平层流台、抗生素仓生物安全柜和危害药物生物安全柜）可能因环境较独立，人为干预少，尘埃粒子及浮游菌数量系统使用前后无明显差异]。

智能环境实时监控系统具有广阔的应用前景，随着环境微生物实时监测技术的普及，通过多参数的指标控制可对PIVAS洁净室的环境监测与预警发挥更大作用。PIVAS智能环境实时监控系统可更全面地对洁净室进行管理，保障了药品调配质量及静脉用药安全。该系统也可为调配人员提供安全可靠的工作环境和有效的职业防护，降低因药物调配对医务人员产生的职业危害，切实有效地保障医务人员的身体健康。未来需继续探索如何通过现有洁净室安全生产监测及预警平台实现对每袋输液调配时的环境、医嘱审核、摆药、调配、核对、分拣、病区接收、患者使用等信息的全流程追溯，多维度保障输液质量和患者的用药安全。

参考文献

[1] 李 静，费小凡，张 培，等. 静脉用药调配中心医院感染管控措施研究[J]. 中国药业，2017，26(16)：90－92.
[2] 国家卫生健康委员会办公厅. 静脉用药调配中心建设与管理指南(试行)[A/OL]. (2021－12－10)[2023－07－01]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2021－12/21/content_5663666.htm?eqid=d1ea78b5000569be00000006646cde5b.
[3] 卢春娟，沈国荣，程 姣. 静脉用药调配中心洁净区的感染及其控制管理[J]. 抗感染药学，2016，13(4)：835－837.
[4] 徐 敏，张晓荧，张 杰，等. 静脉输液配置的安全与防护探讨[J]. 中国药业，2019，28(20)：72－74.
[5] 朱星光，薛 进，张先明. 静脉药物配置中心洁净区内环境的评估与维护[J]. 儿科药学杂志，2013，19(4)：30－32.
[6] 岳秀丽. 静脉用药调配中心医院感染现状调查[J]. 国际医药卫生导报，2017，23(14)：2289－2291.
[7] 赵 亮，张潇菡，岳延涛，等. 静脉用药集中调配中心压差管理与实践[J]. 中国医院药学杂志，2017，37(15)：1533－1535.
[8] 康阿龙，查 晶，高凤霞. 静脉用药调配中心安全运行的风险评估与防控体系的建立[J]. 药学服务与研究，2015，15(6)：443－447.

中图分类号：R95　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0021－03
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.005

药品追溯系统在中药配方颗粒产业中的应用效果*

林新文[1]，关冰圆[1]，朱　毅[2]，张万清[2]

（1. 湖南省药品审核查验中心，湖南 长沙　410000；　2. 天地恒一制药股份有限公司，湖南 长沙　410000）

摘要：目的　探讨药品追溯系统在中药配方颗粒产业中的应用效果。**方法**　将湖南省某公司自主研发的配方颗粒追溯码系统应用于中药配方颗粒产业，通过其药材种植和采购、药品生产、药品检验、药品仓储、药品交易和流通、市场监管部门和消费者等功能模块，研究该系统对中药配方颗粒相关信息的追溯情况，并以黄精（多花黄精）配方颗粒为例进行分析。**结果与结论**　该系统可实现中药配方颗粒源头、生产、终端等环节的追溯，展示药品从药材种植到销售流通的全生命周期信息，能促进杜绝假冒伪劣药品，规范企业管理，为中药配方颗粒的质量安全提供保障。

关键词：药品追溯系统；中药配方颗粒；全生命周期；药品质量；黄精（多花黄精）配方颗粒

Application Effect of Drug Traceability System in the Industry of Traditional Chinese Medicine Formula Granules

LIN Xinwen[1], *GUAN Bingyuan*[1], *ZHU Yi*[2], *ZHANG Wanqing*[2]

(1. *Hunan Drug Inspection Center, Changsha, Hunan, China　410000*;　2. *Hinye Pharmaceutical Co., Ltd., Changsha, Hunan, China　410000*)

Abstract: Objective　To investigate the application effect of drug traceability system in the industry of traditional Chinese medicine (TCM) formula granules. **Methods**　A traceability code system developed by a company in Hunan Province was applied in the industry of TCM formula granules. Through the functional modules such as medicinal herb cultivation and procurement, drug production, drug inspection, drug warehousing, drug trading and circulation, market regulation departments and consumers, the information traceability of the system for TCM formula granules was studied and analyzed with the Huangjing (*Polygonatum cyrtonema*) Formula Granules as an example. **Results and Conclusion**　The system can realize the information traceability in the source, production and terminal links of TCM formula granules, display the full－lifecycle information of drugs from medicinal herb cultivation to sales and circulation, promote the reduction of counterfeit and inferior drugs, standardize the enterprise management, and provide assurance for the quality safety of TCM formula granules.

Key words: drug traceability system; traditional Chinese medicine formula granules; full lifecycle; drug quality; Huangjing (*Polygonatum cyrtonema*) Formula Granules

在中医药现代化的时代背景下，中药配方颗粒已逐渐发展成为一种重要的中药应用形式[1]。2021年11月，《国家药监局 国家中医药局 国家卫生健康委 国家医保局关于结束中药配方颗粒试点工作的公告》[2]的正式实施促进了中药配方颗粒的规范化生产。中药配方颗粒作为新兴产业，管理部门应加强对生产企业和医疗机构药品质量安全的监管[3－4]。由于药品生产、流通、使用各环节的信息不对称、不公开、不真实、不透明，导致医药行业违规现象不断涌现[5]。国家药品监督管理局发布的《药品追溯码消费者查询结果显示规范（征求意见

*基金项目：湖南省科学技术厅科药联合基金项目[2022JJ80006]。

第一作者：林新文，男，硕士，主管药师，研究方向为先进适用技术的推广应用，（电子信箱）1829144878@qq.com。

[9] 李　芸，沈国荣，龚晓英，等. 静脉用药调配中心洁净室物体表面微生物动态监测和持续改进[J]. 医药导报，2016，35(1)：104－106.

[10] 林　杰，王读进，李志林. 静脉药物调配中心净化空调通风系统的建设与维护[J]. 中国医学装备，2020，17(5)：221－223.

[11] HILL SC, PINNICK RG, NACHMAN P, et al. Aerosolfluorescence spectrum analyzer: Real－time measurement of emission spectra of airborne biological particles[J]. Appl Opt, 1995, 34(30): 7149－7155.

[12] 耿　洲，魏淑波，汪　林，等. 基于激光诱导荧光技术原理的微生物实时监测技术在USP＜1223＞标准下的替代验证及其在PIVAS洁净室的应用研究[J]. 中国现代应用药学，2021，38(23)：2992－3001.

[13] 宗留留，老东辉，沈　艺，等. 静脉用药调配中心调配环境微生物动态监测数据的统计分析[J]. 安徽医药，2023，27(9)：1886－1889.

[14] 常黎明，廖传云，许政坛，等. 智能静脉用药调配系统洁净度验证[J]. 中国药业，2022，31(10)：32－34.

（收稿日期：2023－08－02；修回日期：2023－12－16）

稿)》中将药品追溯系统定义为基于药品追溯码、相关软硬件设备和通讯网络,获取药品追溯过程中相关数据的集成,从而实现药品生产、流通和使用全程追溯信息的采集、存储和共享的系统[6]。该系统依托互联网技术,提供便捷、安全、可靠的数据录入接口,能对药品质量安全进行有效管理,从而做到来源可查、去向可追、责任可究[7-9]。本研究中探讨了药品追溯系统在中药配方颗粒产业中的应用效果。现报道如下。

1 系统应用概况

湖南省某公司利用无线射频识别技术及二维码技术自主研发了配方颗粒追溯码系统,详细记录了从药材产地到制剂销售去向的全供应链追溯信息,有助于实现源头可控可追溯,助力企业精准营销,提升企业内部的追溯执行效率,降低药品质量安全风险。市场监管部门和消费者可通过移动终端扫描产品追溯码,查询从药材种植到产品销售的全流程信息(包括药品信息、生产信息、包装信息、存储信息、生产厂家信息等),从而实现中药配方颗粒质量安全信息的追溯。系统功能模块见图1。系统追溯方向可分为源头追溯、生产追溯、终端追溯。

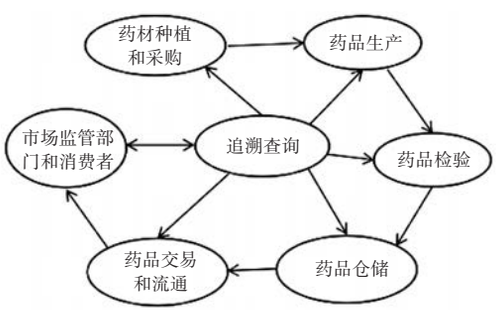


图1 中药配方颗粒追溯码系统功能模块

Fig. 1 Functional modules of traceability code system for TCM formula granules

源头追溯:采用无线传感器收集或人工录入药材种植过程中的播种、施肥、采收等信息,并生成药材批次;通过专业设备和检验技术人员对药材质量要素进行检验和分析,质检合格后入库;通过对药材种植过程的监管,保证药材的品质和安全。

生产追溯:实时采集药材加工、饮片提取、药品生产、产品质量检验、成品赋码/仓储各生产端口每个品种、每个批次药品的生产信息,从而保证各生产环节信息互通,为其提供质量安全保障。以生产信息为基础,在系统赋码作业流程中录入产品相关信息,自动生成父子码(包括一级和二级二维码);且每个二维码具有唯一性,能保证产品相关信息的准确性。将二维码上传至专门用于存储、管理和提供数据的计算机系统,以此作为药品生产过程信息追溯的基础。通过扫描产品二维码能精准监控产品的出入库情况,节省物流成本。生产追溯可展现企业的生产过程,使第三方监管更简单、高效。

终端追溯:药品交易和流通终端对药品的发货和接收信息进行跟踪,根据药品采购记录和销售记录定期向供应商及客户核实药品流向情况,通过产品流向的精准数据管理产品的经销范围和经销品种,以确保药品采购、销售流向记录真实、合法、可追溯。

药品信息追溯途径:市场监管部门和消费者可通过移动终端扫描产品追溯码进行质量安全信息追溯,查询自药材种植至产品销售去向的全供应链信息;同时,通过追溯系统也可查询访问者信息。

2 系统应用示例

现以黄精(多花黄精)配方颗粒为例,展示该系统对药品全生命周期(种植→药材→饮片→干膏粉→配方颗粒→销售终端)的信息追溯流程。通过建立全生命周期溯源平台,实现从药材种植到成品加工全过程的信息可查询、质量可追溯;通过追溯查询分析访问者的行为,促进对市场需求方向的把握和追溯系统的优化升级。

源头追溯:录入种植基地及从播种到采收各阶段(除草、施肥、培土、播种、选地及整地、采收等)药材等源头信息,并生成药材批号(见图2)。



图2 黄精(多花黄精)配方颗粒源头追溯示意图

Fig. 2 Display of source traceability of Huangjing (*Polygonatum cyrtonema*) Formula Granules

生产追溯:记录各生产环节投料、产出物批次、加工工艺、规格、贮藏条件、生产工艺流程等信息(见图3),通过建立溯源码,实行一物一码原则,对产品赋码,最后通过扫描二维码入库。

终端追溯:跟踪发货去向,信息,包括产品名称、批号、包装规格、销往单位、销售数量等(见图4)。

追溯码展示信息:通过扫描产品追溯码,获得产品信息和生产信息(见图5)。其中产品信息包括产品名称、批号、生产日期、保质期、规格、生产商、备案号、执行标准等,生产信息包括产品从药材种植到成品加工及流通销售的全过程信息。



图 3　黄精（多花黄精）配方颗粒生产追溯示意图

Fig. 3　Display of production traceability of Huangjing (*Polygonatum cyrtonema*) Formula Granules



图 4　黄精（多花黄精）配方颗粒终端追溯示意图

Fig. 4　Display of terminal traceability of Huangjing (*Polygonatum cyrtonema*) Formula Granules



图 5　黄精（多花黄精）配方颗粒追溯码展示信息示意图

Fig. 5　Information display of Huangjing (*Polygonatum cyrtonema*) Formula Granules by traceability code system

3　应用优势

消费者通过药品追溯码查询药品相关信息，维护了自身利益，增加了对企业的信任；可促进杜绝假冒伪劣药品，规范市场秩序，为企业提供防伪、品牌保护等全方位管理。还能通过完整收集产品从生产加工到销售各个环节的信息，降低企业管理成本。

4　展望

作为传统中药饮片的补充，中药配方颗粒是中药现代化过程中的一个重要成果，是我国中医药走出国门的重要契机[10-11]。其生产监督需依靠健全的全流程溯源体系，必须严格把控各个生产环节。2021 年，上海医药行业协会出台的《中药配方颗粒生产通用规范》[12]中要求行业加强自律，落实企业主体责任，建立涵盖药材种植养殖、采收和产地初加工、中药饮片炮制、中药配方颗粒生产等环节的中药配方颗粒生产全过程质量追溯体系[13-14]，通过企业加强自我监管，为中药配方颗粒的生产质量体系建设提供参考。

现阶段，我国在推进药品信息化追溯体系建设过程中还面临部分问题，如药品监管码区域化、缺乏统一标准、无法保证药品追溯数据的安全与透明[15]等，加快推进药品信息化追溯体系建设，强化追溯信息互通共享，实现全品种、全过程追溯，是实现药品质量安全综合治理的有力保障。

参考文献

[1] 路　露，施钧瀚，侯富国，等. 中药配方颗粒：历史、现状及“后试点时代”的发展展望[J]. 中国中药杂志，2022，47(8)：2008-2014.

[2] 国家药品监督管理局，国家中医药管理局，国家卫生健康委员会，等. 国家药监局 国家中医药局 国家卫生健康委 国家医保局关于结束中药配方颗粒试点工作的公告[A/OL]. (2021-02-10)[2023-08-08]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20210210145856159.html.

[3] 邵成雷，李振鹏，路　杰，等. 中药配方颗粒研究现状及产业动态[J]. 药学研究，2022，41(11)：760-766.

[4] 邹任贤，吴　斌，牟　娜. 关于中药配方颗粒上市后监管的思考[J]. 上海医药，2023，44(13)：8-11.

[5] 张彩云. 基于信息透明化的药品监管追溯系统的构建[D]. 大连：大连医科大学，2017.

[6] 国家药品监督管理局. 国家药监局关于公开征求《药品追溯码印刷规范(征求意见稿)》等 2 个标准意见的通知[A/OL]. (2021-06-21)[2023-06-01]. https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/zhqyj/zhqyjzh/20210621161500105.html.

[7] 徐亚静. 中药“身份证”实现中药供应链全程可追溯[N]. 中国医药报，2015-10-30(004).

[8] 徐　科，梁泽华，孙　媛. 基于区块链技术的中药材质量追溯研究与体系构建[J]. 现代计算机，2018(32)：67-72.

[9] 刘　强，蔡　健，童　启，等. 基于物联网的药品质量安全追溯系统设计与实现[J]. 企业科技与发展，2016(9)：32-34.

[10] 张　伟，孙叶芬，金传山，等. 中药配方颗粒研究现状与展望[J]. 中草药，2022，53(22)：7221-7233.

[11] 鲁　萍，邓　勇. 中药配方颗粒行业试点 20 年政策梳理与优化建议[J]. 中草药，2022，53(4)：1277-1284.

[12] T/SHPPA 008—2020，中药配方颗粒生产通用规范[S].

[13] 张飘艳，尚海宾. 浅析中药配方颗粒生产质量风险及控制措施[J]. 流程工业，2022(9)：16-19.

[14] 董力嘉，傅　舒. 中药配方颗粒现状研究[J]. 中药与临床，2021，12(4)：85-89.

[15] 苑洪林，连桂玉. 对我国药品生产追溯管理系统的思考[J]. 质量与市场，2020(13)：82-84.

（收稿日期：2023-08-18；修回日期：2024-01-13）

中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1006－4931(2024)12－0024－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.006

某三级甲等医院2020年至2022年西药门诊药房基本药物使用情况分析*

曹 灿,戴根苗,夏 泉△

(安徽医科大学第一附属医院药剂科·国家中医药管理局中药化学三级实验室,安徽 合肥 230022)

摘要:目的 分析2020年至2022年某三级甲等医院西药门诊药房基本药物的使用现状。**方法** 通过医院信息系统和处方点评系统调取2020年至2022年西药门诊药房基本药物使用数据,并进行统计与分析。**结果** 3年间,医院西药门诊药房在用基本药物品种数分别为354种、365种、362种,基本药物品种占比逐年上升(39.64%,41.15%,41.37%),基本药物配备率分别为51.68%,53.28%,52.85%;其中化学药品和生物制品类基本药物的配备率分别为70.74%,72.66%,71.94%,远高于中成药类的22.01%,23.13%,23.13%。3年间,基本药物使用金额占比呈下降趋势(分别为39.06%,36.74%,34.96%)。3年间,基本药物使用率保持稳定(均约为67%);处方量排名第一的化学药品和生物制品类基本药物均为阿司匹林肠溶片,中成药均为百令胶囊。随机抽取的门诊处方中未发现无正当理由不首选国家基本药物的处方。**结论** 该院西药门诊药房基本药物(除中药饮片外)的整体配备率尚未达标,应继续调整药品目录结构,尤其要增加中成药类基本药物的品种数,进一步提高基本药物占比。

关键词:国家基本药物;三级甲等医院;门诊药房;配备率;药事管理

Analysis of Essential Drug Use in Outpatient Pharmacy of Western Medicines in a Grade A－Tertiary Hospital from 2020 to 2022

CAO Can, DAI Genmiao, XIA Quan

(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University · Third－Grade Pharmaceutical Chemistry Laboratory of National Administration of Traditional Chinese Medicine, Hefei, Anhui, China 230022)

Abstract: Objective To analyze the current status of the use of essential drugs in outpatient pharmacy of western medicines in a grade A－tertiary hospital from 2020 to 2022. **Methods** The data related to the use of essential drugs in outpatient pharmacy of western medicines from 2020 to 2022 in the hospital information system and prescription review system were collected and analyzed. **Results** There were 354, 365 and 362 kinds of essential drugs in use in the outpatient pharmacy of western medicines in the hospital from 2020 to 2022 respectively. The proportion of essential drug varieties in 2020 was 39.64%, which increased to 41.15% in 2021 and 41.37% in 2022. The supply rate of essential drugs from 2020 to 2022 was 51.68%, 53.28%, 52.85% respectively, in which the supply rate of essential chemical drugs and biological products was 70.74%, 72.66%, 71.94% respectively, which was far higher than 22.01%, 23.13%, 23.13% of Chinese patent medicines. The proportion of consumption costs of essential drugs in 2020 was 39.06%, which decreased to 36.74% in 2021 and 34.96% in 2022. The usage rate of essential drugs remained stable from 2020 to 2022 (around 67%). The top one essential chemical drug and biological product with the largest prescription quantity in the three years was the Aspirin Enteric－Coated Tablets, and the Chinese patent medicine was the Bailing Capsules. No prescription for not selecting national essential drugs firstly without justifiable reasons was found in the randomly selected outpatient prescriptions. **Conclusion** The overall supply rate of essential drugs (except for traditional Chinese medicine decoction pieces) in the outpatient pharmacy of western medicines in the hospital dose not reach the standard. Therefore, the hospital should continue to adjust the drug catalogue structure, especially increase the varieties of essential Chinese patent medicines, and increase the proportion of essential drugs.

Key words: national essential drug; grade A－tertiary hospital; outpatient pharmacy; supply rate; pharmaceutical care

国家基本药物(简称基本药物)是指能适应基本医疗卫生需求、剂型适宜、价格合理、能保障供应、公众可公平获得的药品[1],是确保公众获得优质医疗资源的重要组成部分。《国家基本药物目录(2018年版)》(简称《基药目录》)包括三部分,其中化学药品和生物制品部分主要依据临床药理学分类,共417个品种;中成药部分主要依据功能分类,共268个品种[2];中药饮片部分未统计。基本药物制度的建立和实施在健全药品供应保障体系、保障群众基本用药、减轻患者用药负担方面发挥了重要作用,可显著增进居民的主观幸福感[3]。国

*基金项目:国家卫生健康委药政司政府购买服务项目。

第一作者:曹灿,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学及药理学,(电子信箱)caocan317@163.com。

△通信作者:夏泉,男,博士,主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)xiaquan2010@163.com。

家卫生健康委员会和国家中医药管理局在《关于进一步加强公立医疗机构基本药物配备使用管理的通知》中提出，医疗机构要积极开展基本药物监测评价，加强基本药物使用情况评估。本研究中分析了我院 2020 年至 2022 年西药门诊药房基本药物的使用情况，以便查找问题，提出相应解决措施，促进基本药物的优先合理使用。

1 资料与方法

通过医院信息管理系统（HIS）调取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月医院西药门诊药房基本药物的使用数据，包括采购品种数、使用金额、开具处方量、使用人数及每年度开具处方量排名前 10 的基本药物，计算其配备率、品种占比、使用金额占比、使用率。配备率（%）= 基本药物品种数 /《基药目录》品种数 × 100%，品种占比（%）= 基本药物品种数 / 采购药品总数 × 100%，使用金额占比（%）= 基本药物使用金额 / 药品使用总金额 × 100%，使用率（%）= 基本药物使用人数 / 门诊就诊总人数 × 100%。通过医院处方点评系统随机抽取 2020 年 6 月、2021 年 6 月和 2022 年 6 月的门诊处方各 1%，分析是否存在无正当理由不首选基本药物的处方。

2 结果

2.1 使用品种数

3 年间，该院西药门诊药房基本药物配备率分别为 51.68%，53.28%，52.85%；基本药物品种占比逐年上升（分别为 39.64%，41.15%，41.37%）；基本药物使用金额占比呈下降趋势（分别为 39.06%，36.74%，34.96%），但使用率保持稳定（均约为 67%）。化学药品和生物制品类基本药物配备率分别为 70.74%，72.66%，71.94%，远高于中成药类的 22.01%，23.13%，23.13%。详见图 1。

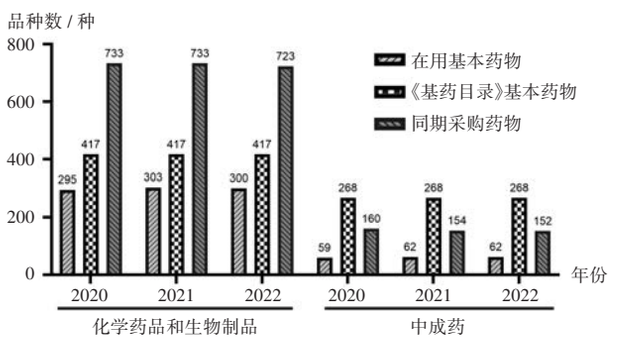


图 1 医院 2020 年至 2022 年西药门诊药房基本药物品种数

Fig. 1 Varieties of essential drugs in outpatient pharmacy of western medicines of the hospital from 2020 to 2022

2.2 使用金额

西药门诊药房化学药品和生物制品类基本药物的使用金额及其占比逐年降低。2021 年的中成药类基本药物使用金额为 3 年中最高，但使用金额占比为 3 年中最低（41.70%）。详见图 2。

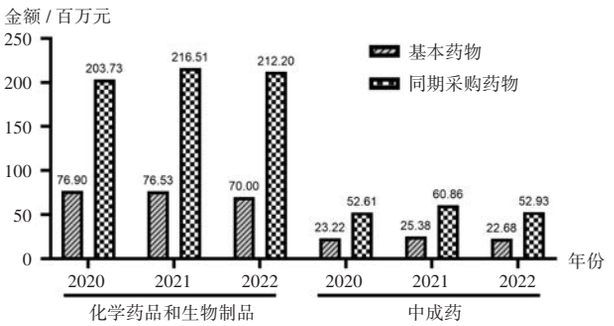


图 2 医院 2020 年至 2022 年西药门诊药房基本药物使用金额

Fig. 2 Consumption costs of essential drugs in outpatient pharmacy of western medicines of the hospital from 2020 to 2022

2.3 使用人数

2021 年的医院西药门诊就诊人数，以及化学药品和生物制品类及中成药类基本药物的使用人数均为 3 年内最多，两类基本药物的使用率基本保持稳定（分别约为 52% 和 58%）。详见图 3。

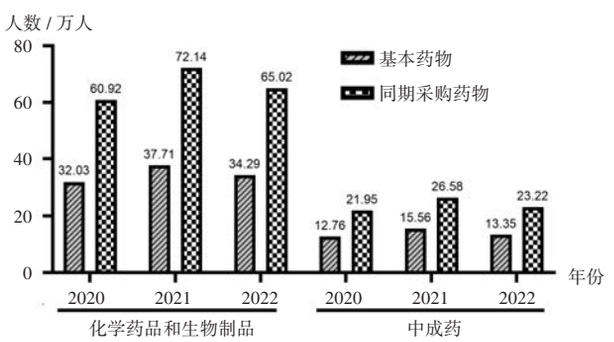


图 3 医院 2020 年至 2022 年西药门诊药房基本药物使用人数

Fig. 3 Quantity of patients using essential drugs in outpatient pharmacy of western medicines of the hospital from 2020 to 2022

2.4 具体药物使用量排名

医院 2020 年至 2022 年西药门诊药房处方量最多的化学药品和生物制品类基本药物均为阿司匹林肠溶片，使用排名前 10 的基本药物基本类似，详见表 1。3 年间，中成药类基本药物使用最多的均为百令胶囊，苏黄止咳胶囊的使用量排名上升明显（由 2020 年的第 8 升至 2022 年的第 2），详见表 2。小儿肺热咳喘口服液、小儿肺咳颗粒、小儿消积止咳口服液等儿科止咳用药 3 年间的使用量也较大。

2.5 合理用药评价

分别调取 3 年的处方 807 张、973 张、941 张，均未发现无正当理由不首选国家基本药物的情况。

3 讨论

3.1 基本药物品种数

该院门诊 2020 年至 2022 年化学药品和生物制品类基本药物配备率均高于 70%，符合国务院办公厅提出的不低于 60% 的标准[4]，但由于中成药类基本药物

表1 医院2020年至2022年西药门诊药房处方量排名前10的基本药物（化学药品和生物制品）

Tab. 1 Top 10 essential drugs in terms of prescription quantity in outpatient pharmacy of western medicines of the hospital from 2020 to 2022 (chemical drugs and biological products)

序号	2020年		2021年		2022年	
	药品名称	处方量（张）	药品名称	处方量（张）	药品名称	处方量（张）
1	阿司匹林肠溶片	26 260	阿司匹林肠溶片	24 981	阿司匹林肠溶片	22 927
2	醋酸泼尼松片	18 251	醋酸泼尼松片	22 792	硫酸羟氯喹片	14 999
3	阿法骨化醇软胶囊	15 316	GL阿托伐他汀钙片	20 825	GL阿托伐他汀钙片	14 754
4	硫酸羟氯喹片	15 072	红霉素肠溶胶囊（微丸）	15 842	非洛地平缓释片（原研）	14 512
5	甲泼尼龙片	14 486	硫酸羟氯喹片	15 184	红霉素肠溶胶囊（微丸）	13 495
6	盐酸二甲双胍肠溶片	14 442	非洛地平缓释片（原研）	13 611	醋酸泼尼松片	13 169
7	甲钴胺胶囊	14 217	G盐酸二甲双胍片	13 367	G盐酸二甲双胍片	12 609
8	阿托伐他汀钙片	12 379	甲泼尼龙片	13 121	甲泼尼龙片	12 067
9	阿托伐他汀钙片（原研）	12 259	桉柠蒎肠溶胶囊	12 020	阿托伐他汀钙片（原研）	11 825
10	非洛地平缓释片（原研）	10 290	阿法骨化醇软胶囊	11 598	G阿法骨化醇软胶囊	11 648

注：带G或GL标识的为国家集中采购药品。

Note: The drugs marked with G or GL refers to the drugs selected in the national - centralized drug procurement.

表2 医院2020年至2022年西药门诊药房处方量排名前10的基本药物（中成药）

Tab. 2 Top 10 essential drugs in terms of prescription quantity in outpatient pharmacy of western medicines of the hospital from 2020 to 2022 (Chinese patent medicines)

序号	2020年		2021年		2022年	
	药品名称	处方量（张）	药品名称	处方量（张）	药品名称	处方量（张）
1	百令胶囊	15 622	百令胶囊	15 788	百令胶囊	13 239
2	清开灵颗粒	7 841	清开灵颗粒	9 500	苏黄止咳胶囊	7 641
3	血脂康胶囊	7 112	苏黄止咳胶囊	8 186	小儿肺咳颗粒	7 332
4	平消胶囊	6 727	疏风解毒胶囊	7 782	清开灵颗粒	7 312
5	小儿肺热咳喘口服液	6 721	仙灵骨葆胶囊	6 726	疏风解毒胶囊	6 214
6	仙灵骨葆胶囊	6 332	玉屏风颗粒	6 391	独一味胶囊	6 041
7	疏风解毒胶囊	5 982	平消胶囊	6 239	平消胶囊	5 504
8	苏黄止咳胶囊	5 890	独一味胶囊	5 954	血脂康胶囊	5 345
9	气滞胃痛颗粒（无糖型）	5 885	气滞胃痛颗粒（无糖型）	5 905	玉屏风颗粒	5 314
10	玉屏风颗粒	4 820	小儿肺热咳喘口服液	5 782	小儿消积止咳口服液	5 264

的配备率较低，导致基本药物整体配备率未达标。由基本药物的采购品种数占比逐年上升可见，该院已在积极调整药品目录结构，以提高西药门诊药房配备药物中的基本药物占比。

3.2 基本药物使用金额与使用人数

《关于进一步加强公立医疗机构基本药物配备使用管理的通知》（国卫药政发〔2019〕1号）[5]中提出，医疗机构应强化基本药物使用管理，提高基本药物使用量。使用量可以用使用金额和使用人数来衡量。该院2020年至2022年西药门诊基本药物使用金额占比呈逐年下降趋势，这可能与国家组织药品集中带量采购（简称国家集采）政策的实施有关。自2019年开始，我国重点将基本药物目录内用量大、采购金额高的药品纳入集中带量采购范围[6]，前6批国家集采药品已实现平均降价53%[7]。第7批国家集采政策已落地执行，涉及31个治疗类别，包括高血压、糖尿病、抗感染等常见病及慢性病用药，拟中选药品平均降价48%[8]。而集采品种中用于治疗高血压、糖尿病、高脂血症、癌症、精神类疾病等常见疾病的药品大部分属基本药物目录品种，因此，集采品种增加可降低基本药物价格，进而降低使用金额。但由基本药物的使用人数可见，3年间该院西药门诊基本药物的使用率保持稳定。LIU等[9]统计分析了国内基本药物的价格和可负担性现状，显示安徽省的基本药物价格在全国范围内处于较低水平，公众可负担。

3.3 基本药物处方量排名

该院3年间使用量排名第1的化学药品与生物制品类（及全类别）基本药物均为阿司匹林肠溶片。阿司匹林随剂量不同可发挥不同的临床作用，包括解热、镇痛、抗炎、抗血小板聚集等，在心血管疾病的一级预防和二级预防中发挥重要作用，是临床处方量最大的常

用药物[10]。有研究显示，三级医院心血管疾病二级预防和一级预防应用阿司匹林的患者比例分别达72.8%和49.2%[11-12]。与社区卫生服务中心相比，三级医院在心血管疾病一级预防应用阿司匹林时更能全面考虑指南建议的危险因素（包括患者年龄、吸烟、高血压、糖尿病、高胆固醇血症等）。其他常用化学药品与生物制品类基本药物还包括肾上腺皮质激素类药物醋酸泼尼松片和甲泼尼龙片，降血糖药物二甲双胍片/肠溶片，调血脂药物阿托伐他汀钙片，降血压药物非洛地平缓释片，抗风湿药羟氯喹片和抗骨质疏松药阿法骨化醇片，3年间使用量均排在基本药物的前10。与该院就医人群疾病谱（呼吸系统疾病、消化系统疾病、循环系统疾病及内分泌系统、营养和代谢疾病等）基本相符。

2021年和2022年的抗生素类红霉素肠溶胶囊使用量较2020年提高。作为患者对青霉素过敏时的替代药物，红霉素多用于敏感菌所致上、下呼吸道感染[13]。2021年祛痰药桉柠蒎肠溶胶囊处方量排名第9，该药临床可用于改善患者的咳嗽、咳痰症状，促进痰液排出，减少痰量和肺部罗音[14]。而中成药类基本药物中百令胶囊的使用量3年间均排名第1，该药临床主要用于呼吸系统疾病和肾脏疾病[15]。镇咳类药物苏黄止咳胶囊的处方量排名逐年上升，儿科止咳剂小儿肺热咳喘口服液、小儿肺咳颗粒及小儿消积止咳口服液3年间的使用量保持较高水平，此外具有清热解毒作用的清开灵颗粒和疏风解毒胶囊也是门诊使用量较大的基本药物，提示3年间该院门诊因发热及咳嗽咳痰等相关症状就诊的患者数多，这可能与新型冠状病毒的扩散有关。

3.4 问题与建议

目前，该院基本药物的优先使用也存在与其他三级甲等医院类似的问题[16-18]。第一，由于药品集中带量采购，许多基本药物价格降低，药品生产企业利润低（甚至无利润），生产动力不足，导致基本药物品种短缺，药品供应不足；第二，部分医师对基本药物政策认知不足，在诊疗过程中未给患者开具基本药物；第三，许多患者对价格较低基本药物的认识存在误区，认为其质量可能存在问题，不敢放心使用。针对以上问题，结合该院实际情况并借鉴其他医院的经验，可采取以下改进措施。首先，医院在制订药品处方集和用药目录时，要首选基本药物，尤其要提高中成药类基本药物的配备率。做好短缺药品的信息确认和分析评估，制订替代策略，及时上报药品短缺信息[19]，更好地满足临床合理用药需求。其次，通过讲座、比赛、向科室发放宣传册等形式加强基本药物宣传力度，提高医师对基本药物的认知度。医院信息系统要对基本药物进行标识，提示医师优先合理使用。有研究显示，临床药师干预前后医院神经内科和胃肠外科基本药物使用数量、处方量使用金额显著高于干预前[20-21]，提示临床药师的干预可提高基本药物的使用率。药剂科及临床药师可通过开展处方点评，组织基本药物宣传培训，督导基本药物使用落实，落实合理用药奖惩等工作参与医院基本药物配备使用管理体系的建立，提高医院基本药物配备管理的质量和水平[22]。最后，利用互联网、电视、报刊等不同平台，调动医务人员的宣传积极性，重点宣传基本药物的经济性和有效性，提高公众对国家基本药物制度、药品集中采购制度及仿制药一致性评价制度的认知，纠正患者“贵药就是好药、进口药比国产药好”的从众心理。药师在为患者进行用药指导时，也可进行基本药物科普，提高患者对基本药物的用药依从性。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会，国家中医药管理局. 国家基本药物目录2018年版[A/OL].（2018-12-31）[2023-03-09]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2018-12/31/5435470/files/5802d337476e4953b0e9f388a6309f9a.pdf.
[2] 薛慧颖，李 娟. 解读2018年版《国家基本药物目录》[J]. 医药导报，2019，38(1)：1-8.
[3] 王文祥，谢舒琳，杨 华. 国家基本药物制度对居民主观幸福感的影响研究[J]. 中国卫生经济，2022，41(11)：4-7.
[4] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于进一步做好短缺药品保供稳价工作的意见：国办发〔2019〕47号[A/OL].（2019-10-11）[2023-03-09]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5446213.htm.
[5] 国家卫生健康委，国家中医药管理局. 关于进一步加强公立医疗机构基本药物配备使用管理的通知：国卫药政发〔2019〕1号[A/OL].（2019-01-10）[2023-03-09]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2019/content_5395490.htm.
[6] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于推动药品集中带量采购工作常态化制度化开展的意见：国办发〔2021〕2号[A/OL].（2021-01-22）[2023-03-09]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2021/content_5585228.htm.
[7] 人民日报. 前6批药品集中采购平均降价53%[EB/OL].（2022-02-12）[2023-03-09]. http://www.gov.cn/zhengce/2022-02/12/content_5673237.htm.
[8] 董艳珍，宋沧桑，李兴德，等. 集中带量采购政策下的药品临床综合评价研究进展[J]. 中南药学，2023，21(5)：1388-1392.
[9] LIU Z, ZOU K, LIU D, et al. The price and affordability of essential medicines, progress and regional distribution in China: a systematic review [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1153972.
[10] 李才正，苗 佳. 阿司匹林的临床应用进展[J]. 华西医学，2012，27(7)：988-991.
[11] 左惠娟，邓利群. 阿司匹林在心血管疾病一级和二级预防中的应用现状分析[J]. 心肺血管病杂志，2018，37(11)：953-958.

中图分类号:R95　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)12－0028－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.007

某医联体内奈玛特韦片/利托那韦片药学监护实践效果*

邱　瑶[1],徐　嵘[1],赵新才[1],江静舟[2],刘　翎[2],戴　旸[3],姚　顺[3],杨　琦[4],瞿　隆[4],张剑萍[1],郭　澄[1△]

(1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院,上海　200233;　2. 上海市徐汇区康健街道社区卫生服务中心,上海　200235;　3. 上海市徐汇区田林街道社区卫生服务中心,上海　200233;　4. 上海市徐汇区凌云街道社区卫生服务中心,上海　200237)

摘要:目的　促进临床新型冠状病毒感染小分子药物(简称新冠小分子药物)的合理使用。**方法**　以上海交通大学医学院附属第六人民医院及上海市徐汇区康健街道、凌云街道、田林街道社区卫生服务中心组建医疗联合体(简称医联体),构建新冠小分子药物药学监护模式,包括社区药师培训、开展药学监护及三级医院药师指导评价等环节。收集3个社区卫生服务中心2023年1月至2月使用奈玛特韦片/利托那韦片(NMV/RTV)新冠病毒感染门诊患者的资料,分析患者的用药情况,以及药物相关问题(DRP)的发生情况。**结果**　共纳入79例患者,其中78例(98.73%)年龄≥60岁;合并疾病(3.04±1.71)种,主要为心血管疾病(64例次、81.01%),糖尿病(35例次、44.30%),高脂血症(16例次、20.25%);使用药品(6.00±3.66)种;使用中成药36例(45.57%)。社区药师共完成150次随访,发现并干预87件DRP,其中NMV/RTV 77件,主要为药物相互作用(70件),涉及药物类型排前3的分别为钙离子通道阻滞剂(31件、44.29%),抗焦虑药(12件、17.14%),羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂(11件、15.71%)。根据出现的DRP,医联体药师提出了减量服用、暂停给药、密切监测相关指标(如疗效、药品不良反应、血压、血栓风险)等用药建议。**结论**　社区新冠病毒感染老年患者占比较高,用药复杂,NMV/RTV使用过程中存在较多DRP。基于医联体的新冠小分子药物药学监护模式可帮助社区药师规范化开展药学监护工作,及时发现并干预DRP,有利于促进医联体内药学服务同质化,为后续新冠小分子药物的用药管理提供依据。

关键词:新型冠状病毒感染;小分子药物;奈玛特韦片/利托那韦片;医疗联合体;药学监护;三级医院;社区卫生服务中心

Pharmaceutical Care of Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets in a Medical Alliance

QIU Yao[1], XU Rong[1], ZHAO Xincai[1], JIANG Jingzhou[2], LIU Ling[2], DAI Yang[3], YAO Shun[3], YANG Qi[4], QU Long[4], ZHANG Jianping[1], GUO Cheng[1]

(1. Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China 200233; 2. Kangjian Street Community Health Service Center of Xuhui District, Shanghai, China 200235; 3. Tianlin Street Community Health Service Center of Xuhui District, Shanghai, China 200233; 4. Lingyun Street Community Health Service Center of Xuhui District, Shanghai, China 200237)

Abstract: Objective　To promote the rational use of small-molecule drugs against Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) in clinical practice. **Methods**　A medical alliance was set up by the Shanghai Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, community health service centers of Kangjian Street, Lingyun Street and Tianlin Street in Xuhui District, Shanghai. The pharmaceutical care mode for small-molecule drugs against COVID-19 was constructed, including the links such as community pharmacist training, carring out pharmaceutical care, providing guidance and evaluation by pharmacists in tertiary hospitals. The data of outpatients with COVID-19 using Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets (NMV/RTV) from

*基金项目:上海交通大学医学院新型冠状病毒感染肺炎抗疫相关药事管理与合理用药研究专项基金[JDYX2020KYZX001]。
第一作者:邱瑶,女,硕士研究生,药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)qiuyao0605@163.com。
△通信作者:郭澄,男,博士研究生,主任药师,研究方向为药事管理,(电子信箱)gboss@126.com。

[12] 杨　继,张　垚,马　腾,等. 1990—2019年中国心血管疾病流行现状、疾病负担及发病预测分析[J]. 中国全科医学,2023,27(2):233－244.
[13] 孙淑娟. 大环内酯类抗生素的临床应用进展[J]. 中国执业药师,2011,8(6):19－21.
[14] 柳　仙. 桉柠蒎肠溶软胶囊的临床应用分析[J]. 医学理论与实践,2013,26(14):1944.
[15] 刘丽娟,马世尧,袁宝荣. 百令胶囊的药理作用及临床应用[J]. 中成药,2004,26(6):65－68.
[16] 刘　娟,陈　浩,高家荣,等. 2018版国家基本药物在某三甲中医院的使用现状分析[J]. 安徽医药,2022,26(11):2328－2332.
[17] 黄　萍,黄　珊,于西全,等. 某院2019年上半年国家基本药物使用情况分析[J]. 福建医药杂志,2021,43(4):60－63.
[18] 徐晶晶,施丹妮,林武斌. 三甲妇幼医院基本药物使用情况分析[J]. 临床合理用药杂志,2020,13(2):93－95.
[19] 任亚男,包　晗,王　伟,等. 我国部分省市药品短缺现状研究及相关建议[J]. 中国药事,2020,34(3):275－282.
[20] 戚志平,马　琳,游广辉. 临床药师干预前后神经内科国家基本药物使用情况分析[J]. 临床研究,2020,28(11):18－20.
[21] 沈碧歆,胡　燕. 临床药师在胃肠外科开展药学服务对国家基本药物使用的影响[J]. 中国临床药学杂志,2022,31(2):107－111.
[22] 刘新丰. 某基层中医院加强国家基本药物配备使用管理的做法及效果分析[J]. 中国实用医药,2022,17(26):161－164.

(收稿日期:2023－08－04;修回日期:2024－01－13)

January to February 2023 in above three community health service centers were collected, the medication information and occurrence of drug - related problem (DRP) was analyzed. **Results** A total of 79 patients were included, of which 78 (98.73%) were or over 60 years. Each patient had (3.04 ± 1.71) types of comorbidities on average, mainly cardiovascular diseases (64 case times, 81.01%), diabetes mellitus (35 case times, 44.30%), hyperlipidemia (16 case times, 20.25%). Each patient used (6.00 ± 3.66) kinds of drugs on average, and 36 patients (45.57%) used Chinese patent medicines. A total of 150 follow - up visits were conducted by community pharmacists, and 87 cases of DRPs were identified and intervened, among which 77 were involved in NMV / RTV, mainly DDIs (70 cases), and the top three drugs involved were calcium channel blockers (31 cases, 44.29%), antianxiety drugs (12 cases, 17.14%), hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor (11 cases, 15.71%). Based on the current DRPs, pharmacists in medical alliance proposed medication recommendations such as decreasing dosage, suspending medication and closely monitoring relevant indicators (such as efficacy, adverse drug reactions, blood pressure and thrombotic risk). **Conclusion** The proportion of elderly patients with COVID - 19 in the community is high, the medication is complex, and there are more DRPs when using NMV / RTV. The pharmaceutical care mode for small - molecule drugs against COVID - 19 based on medical alliance can help community pharmacists carry out pharmaceutical care work normatively, timely discover and intervene DRPs, which is conducive to promoting the homogenization of pharmaceutical care in the medical alliance, and can provide a basis for the subsequent management of small - molecule drugs against COVID - 19.

Key words: Corona Virus Disease 2019; small - molecule drug; Nirmatrelvir Tablets / Ritonavir Tablets; medical alliance; pharmaceutical care; tertiary hospital; community health service center

中国疾病预防控制中心的监测数据显示，2022 年 12 月 9 日至 2023 年 1 月 5 日，全国在院新型冠状病毒（简称新冠病毒）感染者数量从 16.4 万例激增至 162.5 万例[1]，由此，奈玛特韦片 / 利托那韦片（NMV / RTV）、阿兹夫定、莫诺拉韦等抗新冠病毒感染小分子药物（简称新冠小分子药物）被广泛应用，NMV / RTV 在国内上市时间短，药物相互作用多，且尚无儿童，重度肝、肾功能不全患者，妊娠期及哺乳期妇女等特殊人群的循证用药证据[2]。《新型冠状病毒感染：医院药学工作指导与防控策略专家共识》[3]明确指出，药师应在审方、调配、安全性监测或药物重整等环节关注可能出现的药物相互作用、药品不良事件（ADE）、重复用药等风险，为临床安全、合理、有效用药发挥积极作用。《口服抗新冠病毒感染小分子药物临床应用药学监护手册》[4]指出，口服小分子抗病毒药物使用方便，感染早期有重症高危因素的患者如能在社区卫生服务机构获得用药，可使治疗关口前移，抓住感染后的“黄金 72 小时”，实现及早抗病毒及重症率的减少。但社区卫生服务中心缺乏相关用药管理经验，药师药学服务能力有限，患者存在用药风险。故加强新冠小分子药物使用监管具有长远意义。为进一步加强社区新冠小分子药物的用药指导，促进医疗联合体（简称医联体）内药学监护同质化，上海交通大学医学院附属第六人民医院（下文以“我院”代指）联合 3 家社区卫生服务中心，共同探索并建立了规范化的医联体新冠小分子药物药学监护模式，同时结合药学监护与合理用药分析，开展 NMV / RTV 使用情况多中心真实世界研究，总结社区新冠病毒感染患者用药特点，分析用药问题及风险，为其他医疗机构相关工作的开展提供思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集 2023 年 1 月至 2 月就诊于上海市徐汇区康健街道、凌云街道、田林街道社区卫生服务中心的感染新冠病毒并使用 NMV / RTV 患者的资料，包括性别、年龄、现病史、既往史、用药史、药物过敏史、用药情况、检查检验信息等，记录 NMV / RTV 的使用情况，包括新冠病毒感染时间、用药前肝肾功能指标、NMV / RTV 使用时间、用法用量及疗程、ADE 等。

1.2 方法

社区药师培训：组织 3 家社区卫生服务中心药学人员，通过线上线下相结合的形式，由我院药师开展新冠小分子药物管理及药学监护经验分享，协助社区药师制作药学监护记录、社区患者信息登记表，并通过案例演示讲解如何规范填写。

社区药师开展药学监护：1）信息收集。通过系统信息检索，门诊、电话问询等形式收集患者信息。2）治疗用药评估。根据患者实际情况对其用药指征、用法用量、合并用药、药物治疗效果、ADE 等进行综合评估，对存在的药物相关问题（DRP）进行整理及分类。3）制订药学干预计划，对 DRP 进行干预。患者层面，针对用法用量不适宜、重复用药、药物相互作用等问题，提出用药建议，进行用药指导，药师结合新冠小分子药物药品说明书[5]及相互作用查询网站（https://www.covid19-druginteractions.org/checker）进行问题分类，并提出合理用药建议；医师层面，针对常见用药问题，提出药学建议，进行讨论。4）用药教育。除基础用药指导外，对新冠小分子药物的用药适应证、用药时机、用法用量、疗程、常见药物相互作用、ADE 进行整理，并对患者进行

用药教育。5)随访。通过电话、药学门诊等形式对新冠病毒感染患者进行随访，主要随访内容包括患者用药依从性，是否存在新冠小分子药物ADE，用药后新冠病毒感染治疗情况，是否存在新冠病毒感染后遗症，其他合并疾病的控制情况等。针对随访中发现的问题，指导患者进行相应处理。

三级医院药师指导评价：三级医院药师会不定期通过线上线下相结合的形式对社区药学监护患者的情况进行讨论与分析，明确个体化监护要点，强调加强对存在新冠病毒感染后遗症患者的随访评估。另外，对社区药师整理的药学监护记录进行规范性、完整性点评。

药学监护工作的优化与完善：社区药师根据三级医院药师提出的建议，进一步完善监护内容，并对药学监护记录进行补充和问题修正。医联体内新冠小分子药物药学监护模式见图1。

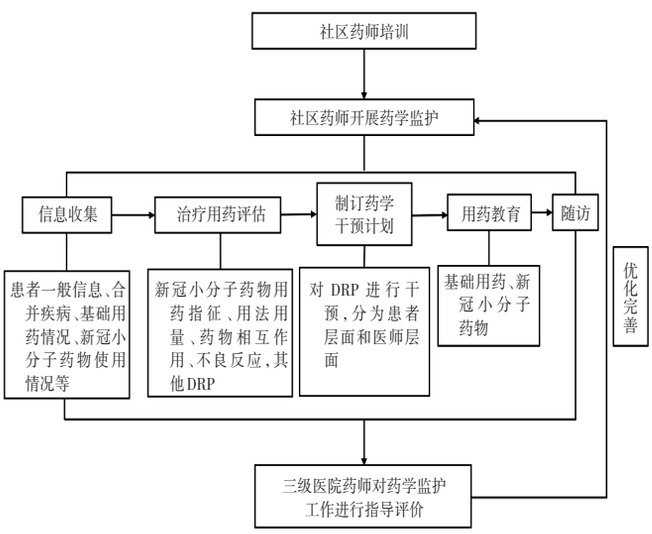


图1 医联体内新冠小分子药物药学监护模式

Fig. 1 Pharmaceutical care mode for small - molecule drugs against COVID - 19 in the medical alliance

1.3 统计学处理

采用Excel 2019软件对数据进行汇总及描述性分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示，计数资料以率(%)表示。

2 结果

2.1 患者基本情况

共收集79例使用NMV / RTV的新冠病毒感染患者，基本为老年(≥60岁)患者，平均(77.99 ± 7.93)岁，合并(3.04 ± 1.71)种疾病，主要合并心血管疾病(含高血压)、糖尿病、高脂血症。使用(6.00 ± 3.66)种药品，使用中成药的患者36例(45.57%)。详见表1、表2。

2.2 药学监护数据

社区药师共进行150次随访，发现87件DRP，详见表3。主要的DRP为药物相互作用、用法用量不适宜、用药依从性差。NMV / RTV使用情况分析显示，79例患者均为确诊5 d内使用NMV / RTV，用药后症状均好转，其中8例存在新冠病毒感染后遗症，主要包括胸闷、咳嗽、乏力；相关的DRP包括药物相互作用(70件)、用法用量不适宜(2件)、用药依从性差(4件)、ADE(1件)。其中4例服用未足5 d，自觉病情好转后即停用；2例存在肾功能不全，但未按药品说明书要求减量使用；1例使用后出现肠道功能紊乱。NMV / RTV药物相互作用涉及的药物排名前3的为钙离子通道阻滞剂、抗焦虑药、羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂，详见表4。具体用药建议见表5。

表1 患者基本情况[例(%)，n = 79]

Tab. 1 Basic information of the patients [case (%), n = 79]

项目		小计	项目		小计	项目		小计
性别	男	37(46.84)		1~2种	26(32.91)		>5种	38(48.10)
	女	42(53.16)		3~5种	43(54.43)	使用中成药	0种	43(54.43)
年龄	≥60岁	78(98.73)		>5种	6(7.59)		1~2种	27(34.18)
	<60岁	1(1.27)	用药数量	<3种	15(18.99)		≥3种	9(11.39)
合并疾病	0种	4(5.06)		3~5种	26(32.91)			

表2 患者合并疾病情况[例(%)，n = 79]

Tab. 2 Comorbidities of patients [case (%), n = 79]

疾病类型	小计	疾病类型	小计	疾病类型	小计
心血管疾病	64(81.01)	脑血管疾病	7(8.86)	胆囊炎	3(3.80)
糖尿病	35(44.30)	骨质疏松	7(8.86)	关节炎	2(2.53)
高脂血症	16(20.25)	前列腺增生	5(6.33)	慢性咽炎	2(2.53)
慢性肺部疾病	13(16.46)	便秘	5(6.33)	外周血管疾病	2(2.53)
睡眠障碍	11(13.92)	癌症	4(5.06)	其他	17(21.52)
胃炎	8(10.13)	维生素缺乏	3(3.80)		
慢性肾功能不全	8(10.13)	高尿酸血症	3(3.80)		

表3 药物相关问题类型[件(%)，n = 87]

Tab. 3 Types of DRPs [case (%), n = 87]

DRP类型	小计	DRP类型	小计
药物相互作用	71(81.61)	遴选药品不适宜	1(1.15)
用法用量不适宜	8(9.20)	重复用药	1(1.15)
用药依从性差	4(4.60)	ADE	1(1.15)
药物无效	1(1.15)		

3 讨论

新冠病毒感染老年患者早期使用抗新冠病毒药物

表4 NMV / RTV相关药物相互作用涉及药物类型[件(%)，n = 70]

Tab. 4 Types of drugs involved in NMV / RTV - related DDIs [case (%), n = 70]

药物类型	小计	药物类型	小计
钙离子通道阻滞剂	31(44.29)	血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂	6(8.57)
抗焦虑药	12(17.14)	α受体拮抗剂	4(5.71)
羟甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂	11(15.71)	抗血小板聚集药	4(5.71)
		抗精神疾病药	2(2.86)

表 5 NMV / RTV 相关药物相互作用的用药建议[件(%), $n = 70$]

Tab. 5 Medication recommendations for NMV / RTV - related DDIs [case (%), $n = 70$]

药物类型	药品名称及问题数量(件)	用药建议
钙离子通道阻滞剂	氨氯地平(28)、非洛地平(1)、硝苯地平(1)、地尔硫䓬(1)	密切监测疗效和 ADE,必要时减量 1/2 或暂停用药
抗焦虑药	艾司唑仑(11)	避免联用
	阿普唑仑(1)	减量 1/2,否则可能发生过度镇静
羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂	阿托伐他汀(9)、瑞舒伐他汀(2)	暂停给药,若必须联用,予最低剂量 10 mg/d
血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂	缬沙坦(6)	密切监测血压,必要时停药
α 受体拮抗剂	多沙唑嗪(4)	密切监测血压,必要时停药
抗血小板聚集药	氯吡格雷(4)	冠脉支架置入术后 6 周内或 3 个月内有急性冠脉综合征患者禁用,考虑以普拉格雷替代,若无此药物或不能使用,则换用其他治疗新冠病毒感染的药物;其他患者可继续使用,严密监测血栓风险
抗精神疾病药	喹硫平(2)	避免联用,若必须联用,减量 5/6

可抑制体内病毒复制,有效缩短病毒清除时间,减轻炎性反应,减少重症转化,降低住院率及死亡率[6]。《新冠病毒感染诊疗方案(试行第十版)》[7]指出,年龄 > 65 岁,尤其是未全程接种新冠病毒疫苗者,有心脑血管疾病(含高血压),慢性肺部疾病,糖尿病,慢性肝脏、肾脏疾病、肿瘤等基础疾病及维持性透析患者,均为重型 / 危重型高危人群。本研究中医联体内 3 家社区卫生服务中心收集的使用 NMV / RTV 患者,基本为老年人并合并多种基础疾病,为重型 / 危重型新冠感染高危人群,符合 NMV / RTV 适应证。若患者使用 NMV / RTV 的同时合用经肝药酶 CYP3A 代谢的药物或合用此酶的抑制剂 / 诱导剂,就可能出现药物相互作用[8]。有临床研究显示,药师药学服务的加入保证了 NMV / RTV 的安全、有效、合理使用[9]。本研究中发现,NMV / RTV 在使用过程中存在药物相互作用、用法用量不适宜、用药依从性差等多种 DRP。通过构建医联体内新冠小分子药物药学监护模式,社区药师在三级医院药师指导下开展药学监护,及时发现并干预 DRP,不仅提高了社区药师的药学服务能力,且有利于降低患者的用药风险,在有效控制新冠病毒感染进展的同时,还能保证基础疾病的治疗效果及用药安全性。

作为基层医疗机构,社区卫生服务中心使用的中成药数量很多[10],但目前中医药参与新冠病毒感染的治疗效果,以及 NMV / RTV 与中药的药物相互作用仍需进一步研究[11]。《新型冠状病毒肺炎早期中成药干预的药学共识(北京)》[12]指出,新冠病毒感染早期干预中成药服用后应密切监测,与西药联用时,如药品说明书中未提示明确的药物相互作用,一般应至少间隔 30 min 给药。本研究中有 45.57% 的患者使用中成药,与 NMV / RTV 的药物相互作用不明确,在药学监护中需关注疾病控制情况及是否存在 ADE。

本研究中,患者在使用 NMV / RTV 后症状均好转,未出现因新冠病毒感染入院的情况,且仅发现 1 例患者出现 ADE。ZHONG 等[13]的研究显示,在中国感染新冠奥密克戎变异株的老年患者中,NMV / RTV 可显著缩短病毒复制时间。一项荟萃分析[14]指出,新冠小分子药物可有效预防高风险、非住院的新冠病毒感染患者的疾病进展,且未发现这些药物增加了任何 ADE 的风险。但随着新冠病毒感染人群的增多及相关研究数量的增长,长期的远程社区康复再次引起人们的注意[15]。也有报道新冠病毒感染患者口服抗病毒药物 NMV / RTV 后相关症状出现反弹[16]。因此,有必要对患者开展长期监护。

本研究存在一定局限性。首先,由于药品可及性等原因,本次开展药学监护的对象均为使用 NMV / RTV 的新冠病毒感染患者,未对使用其他新冠小分子药物患者开展药学监护,且收集到的患者数量较少。其次,由于本次药学监护实践同时在 3 个社区卫生服务中心开展,各社区药师药学服务经验及开展用药监护的时间精力及随访次数均存在一定差异。后续药学监护工作将进一步增加患者数量,扩大监护药品范围。

本研究中构建了规范化的医联体新冠小分子药物药学监护模式,开展了 NMV / RTV 真实世界研究。将药学监护与合理用药分析相结合,整理分析、干预多种 DRP,发现了多种潜在用药风险(如中成药使用数量较多等),能倒逼社区药师开展问题研究,进一步优化用药结构,保障患者的用药安全。此次实践不仅提高了基层药师的药学监护能力,促进了医联体内药学服务同质化,而且还积累了使用新冠小分子药物患者的管理经验,可为后续相关工作的开展提供指导。后续将不断补充完善监护细节,拓宽药学监护范围,加强三级医院与社区卫生服务中心的联动,为更多医联体内患者提供同质化的药学服务。

参考文献

[1] 中国疾病预防控制中心. 全国新型冠状病毒感染疫情情况[EB / OL]. (2023 - 04 - 29)[2023 - 05 - 27]. https://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_13141/202304/t20230429_265709.html.

[2] 刘 荣,任常谕,周 杨,等. 历版新型冠状病毒感染诊疗方案药物安全性分析[J]. 中国药业,2023,32(20):41 - 46.

[3] 赵荣生,杨毅恒,杨 丽,等. 新型冠状病毒感染:医院药学工作指导与防控策略专家共识[J]. 中国药学杂志,2020,55(4):268 - 277.

[4] 上海市药学会. 口服抗新冠病毒感染小分子药物临床应用药学监护手册[EB / OL]. (2023 - 01 - 08)[2023 - 05 - 27]. http://www.shpha.org.cn/web/content/756/9.

[5] Pfizer Inc. 奈玛特韦片 / 利托那韦片组合包装说明书[EB / OL].

中图分类号:R95 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2024)12-0032-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.12.008

国际药品检查合作计划对我国省级药品检查的启示

游小杰[1],樊 卫[1△],付文亮[1],牟成成[2],吴 赛[3]

(1. 重庆市药品技术审评查验中心,重庆 401120; 2. 重庆市药品监督管理局检查一局,重庆 401120; 3. 重庆市药品监督管理局检查二局,重庆 401120)

摘要:目的 提高我国省级药品检查工作管理质量。**方法** 以国际药品检查合作计划组织(PIC/S)审计清单为对照自查依据,通过文献检索、查阅各省级药品监督管理局官方网站,汇总分析我国省级药品监管检查的机构设置、药品上市后监管计划制订方式、检查员培训管理体系三方面内容与差距,并提出改进建议。**结果** 目前,我国各省级药品监管检查机构设置存在差异,检查质量参差不齐;尚无统一的基于风险的药品上市后监管计划制订方式;检查员培训管理体系存在培训内容不一致、考核方式不明确等问题。**结论** 建议将药品检查机构体系考评纳入省级药品监管机构质量体系,建立定期体系评估机制,确保不同检查机构检查质量符合统一要求;建立统一的上市后监管检查计划制订方式;健全检查员培训管理体系,搭建统一的检查员基础知识培训和能力考核平台,并对检查员进行分级管理。

关键词:国际药品检查合作计划组织;审计清单;省级;检查机构;监管机构;药品检查

Enlightenment of the Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme to Provincial Drug Inspection in China

YOU Xiaojie[1], FAN Wei[1], FU Wenliang[1], MOU Chengcheng[2], WU Sai[3]

(1. Chongqing Center for Drug Evaluation and Inspection, Chongqing, China 401120; 2. The First Inspection Bureau of Chongqing Medical Product Administration, Chongqing, China 401120; 3. The Second Inspection Bureau of Chongqing Medical Product Administration, Chongqing, China 401120)

Abstract: Objective To improve the management quality of provincial drug inspection in China. **Methods** With the audit checklist of the Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme (PIC/S) as a reference, the organization structuring of provincial drug regulatory and inspection in China, formulation method of regulatory plan for post-market drugs, training

第一作者:游小杰,女,大学本科,工程师,研究方向为药品监管检查、药品监管机构体系建设,(电子信箱)xyou07@qq.com。

△**通信作者:**樊卫,女,硕士,研究方向为药事管理,(电子信箱)754343941@qq.com。

(2022-11-18)[2023-05-27]. https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=16825.

[6] WANG Y, ZHAO D, LIU X, et al. Early administration of Paxlovid reduces the viral elimination time in patients infected with SARS-CoV-2 Omicron variants[J]. J Med Virol, 2023, 95(1): e28443.

[7] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药局综合司. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)[A/OL]. (2023-01-05)[2023-05-27]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/06/5735343/files/5844ce04246b431dbd322d8ba10afb48.pdf.

[8] 王 钊,刘鹤松,王秀云. 奈玛特韦片/利托那韦片药物相互作用与用药指导[J]. 临床药物治疗杂志,2023,21(1):21-26.

[9] 胡晓荔,许 悦,毛 棉. 临床药师参与1例新型冠状病毒肺炎患者使用奈玛特韦片/利托那韦片的药学服务[J]. 中国药业,2023,32(19):146-150.

[10] 王慧遐. 中成药在社区医院全科医疗门诊处方中的使用调查[J]. 中医药管理杂志,2023,31(7):226-228.

[11] 张 杰,杨琼梁,李 欣,等. 4种抗新型冠状病毒肺炎(COVID-19)药物在临床应用与分析[J]. 中国临床药理学杂志,2022,38(12):1392-1397.

[12] 北京中医药学会临床合理用药评价专业委员会,首都医科大学附属北京世纪坛医院临床合理用药生物特征谱学评价北京重点实验室. 新型冠状病毒肺炎早期中成药干预的药学共识(北京)[J]. 中国医院药学杂志,2020,40(8):837-846.

[13] ZHONG WJ, JIANG XF, YANG XS, et al. The efficacy of Paxlovid in elderly patients infected with SARS-CoV-2 omicron variants: Results of a non-randomized clinical trial[J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9: 980002.

[14] LAI CC, WANG YH, CHEN KH, et al. The Clinical Efficacy and Safety of Anti-Viral Agents for Non-Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. Viruses, 2022, 14(8): 1706.

[15] 秦 钰. 新型冠状病毒感染恢复期中西医结合管理循证研究[D]. 兰州:兰州大学,2023.

[16] Bostonglobe. A puzzling phenomenon: Patients report a rebound of COVID-19 symptoms after taking the antiviral Paxlovid [EB/OL]. (2022-04-21)[2023-05-27]. https://www.bostonglobe.com/2022/04/21/metro/puzzling-phenomenon-patients-report-rebound-covid-19-symptoms-after-taking-antiviral-paxlovid/.

(收稿日期:2023-06-25;修回日期:2023-09-30)

management systems of inspectors and their gaps were summarized and analyzed based on relevant literature and the official websites of various provincial medical product administrations, and the suggestions for improvement were proposed. **Results** Currently, there are some differences in the structuring of provincial drug regulatory and inspection organizations in China, and the inspection quality is uneven. There is no unified method for formulating regulatory plan for post - market drugs based on risk. The inspector training management system has problems such as inconsistent training content and unclear assessment methods. **Conclusion** It is suggested that we should incorporate the system evaluation of drug inspection organizations into the quality system of provincial drug regulatory organizations, and establish a regular system evaluation mechanism to ensure that the inspection quality of different inspection organizations meets the unified standards; establish a unified method for formulating regulatory plan for post - market drugs; improve the inspector training management system, provide a unified basic knowledge training and ability assessment platform, and implement hierarchical management for inspectors.

Key words: Pharmaceutical Inspection Co - Operation Scheme; audit checklist; provincial; inspection organization; regulatory organization; drug inspection

国际药品检查合作计划组织(PIC / S)成立于1995年11月2日,其持续致力于促进《药品生产质量管理规范》(GMP)的国际合作及检查标准一致化,以达到检查结果互认的合作目的[1]。其成立的宗旨是通过制订统一的GMP标准和为检查员提供培训机会,以沟通协调全球药品检查标准,同时促进主管当局、区域和国际组织之间的合作与沟通交流,从而增强相互信任,实现统一GMP标准和质量体系的国际开发、实施和维护。目前,其成员覆盖全球56个国家和地区的药品监管机构。为提升药品监管国际影响力,国家药品监督管理局(NMPA)已完成了加入PIC / S的预申请(结果会在2年内公布,通过后方可正式申请[2]),以及对该组织的加入程序解读[3]和PIC / S审计清单的翻译[4],并在规定时间内完成了国家及省级药品监管机构自评估,结合存在的问题列出改进计划后,于2023年9月提出正式申请。自2018年《深化党和国家机构改革方案》实施以来,药品上市后监管以省级药品监管分机构分职责开展、国家统筹指导和监督监管质量的模式进行,因此需结合各省级药品监管状况开展自评估。在此,以PIC / S审计清单为对照自查依据,通过文献检索、查阅各省级药品监督管理局官方网站等方式汇总分析我国省级药品监管检查的机构设置、药品上市后监管计划制订方式、检查员培训管理体系与审计清单存在的差距,并提出改进建议。

1 我国申请加入 PIC / S 日程

PIC / S在药品监管检查领域的国际领导地位吸引了越来越多国家提出加入申请。但由于各国GMP规定存在差异,监管方式各有不同,相关检查机构的质量管理体系参差不齐,PIC / S用于评估新成员的资源有限,申请进度相对较慢。为使申请程序更便捷高效,PIC / S申请加入程序分为“预申请”和“正式申请”2个阶段[3]。PIC / S委员会是决定新成员能否加入的主要决策机构,一般需在委员会会议前1个月提出申请,该会议原则上于每年5月和10月召开[2]。当申请机构完成本国检查体系与PIC / S要求的差距评估和 / 或预申请成功后,可提出正式申请。2021年9月,NMPA致函PIC / S,提出启动加入PIC / S预申请程序。根据PIC / S提供的全球药品检查机构通用评估工具,即PIC / S审计清单[4],共11个版块、38个亚版块、78个具体指标,NMPA已制定国家级层面的解读手册[5],并在完成自评估及不足项的整改计划后,于2023年9月提出了正式加入的申请[6]。

2 省级药品监管检查存在的问题

2.1 实施机构不同

自2018年《深化党和国家机构改革方案》实施以来,药品监管部门成为市场监管局的二级行政单位,省级以下药品监管部门不独立设置药品监督管理局;2019年,《中华人民共和国药品管理法》取消了原有的药品GMP认证,改为行政许可检查;2020年7月1日,《药品生产监督管理办法》(简称《监督办法》)进一步明确了许可检查与GMP之间的关系;2021年,NMPA发布《药品检查管理办法(试行)》(简称《检查办法》),据此,省级药品监督管理部门关于药品监管的检查主要分为许可检查(含上市前GMP符合性检查)、常规检查(含上市后GMP符合性检查)、有因检查和其他检查。由于未在国家层面统一要求,各省执行上述检查的机构并未统一。根据各省级药品监督管理局官网公布的数据,围绕药品上市前后GMP符合性检查机构设置、检查员管理机构设置、执法机构设置开展统计,我国省级药品监管检查机构的设置模式有:1)药品上市前后现场检查设置统一的GMP符合性检查机构,并由该机构统一开展检查员管理,单独设置执法机构,记为A模式;2)药品生产上市前后现场检查设置统一GMP符合性检查机构,单独设置检查员管理机构,单独设置执法机构,记为B模式;3)药品生产上市前许可检查、GMP符合性检查与上市后GMP符合性检查机构分别设置,检查员日常管理分设,单独设置执法机构,记为C模式;4)药品生产上市前许可检查、日常监管与上市前后GMP符合性

检查机构分别设置，统一开展检查员管理，未单独设置执法机构，记为D模式；5）药品生产上市前许可检查、GMP符合性检查与上市后GMP符合性检查机构分别设置，统一开展检查员管理，单独设置执法机构，记为E模式。我国各省级（除香港、澳门、台湾外，下文同）监管检查机构设置模式如下：北京为B模式，重庆为C模式，湖南为D模式，四川、江西为E模式，其余26个省级行政区均为A模式。由于各省级药品监管检查机构设置不统一，部分执行检查的行政机构质量体系建立不完善，与PIC/S检查清单对检查流程和记录、检查质量控制的要求存在差异。

2.2 药品上市后日常监管计划制订方式未统一

我国省级药品监管检查部门主要依据《监督办法》《检查办法》开展辖区内生产企业的日常监督检查。两个文件分别对药品上市后监管进行了规定，均要求基于风险原则制订监督检查计划。前者仅在原则上提出要求，缺少可参考的风险评定原则和操作程序；后者第五章常规检查章节第一条提出风险评估重点应考虑的因素包括：（一）药品特性以及药品本身存在的固有风险；（二）药品上市许可持有人、药品生产企业药品抽检情况、违法违规情况、信用监管情况；（三）药品不良反应监测、探索性研究、投诉举报、社会关注度高或其他线索提示可能存在质量安全风险；（四）未接受过药物警戒检查的药品上市许可持有人。由于缺少统一风险研判的尺度和工具，各省级行政区在执行层面更可能受主观因素影响，导致工作尺度不一致。检索官方网站发现，北京、上海、浙江、陕西等的省级药品监管部门发布了地方药品生产企业信用评估与等级评价相关指南，但对于信用评级后如何用于指导建立年度监管计划尚无定论。同时，该指南无法用于指导确定具体监管检查重点。目前，省级药品生产企业年度监管计划多由各省级药品监管部门按法规要求于年初制定，省级检查机构根据监管计划中的分工开展检查，再由省级药品监管部门组织检查后的风险控制措施。对于上市后的常规检查，《检查办法》第三十九条仅提到需包含部分GMP符合性检查，具体检查如何实施，检查的重点如何确定，尚无统一的评估模式。

2.3 省级药品检查员的培训管理体系欠完善

缺少统一培训内容、现场考核尺度不一致：目前，我国省级检查员培训主要有2种模式。一是集中授课模式。组织线上或线下的会议培训，以集中授课的方式进行培训。通常一次培训具有多个主题，不同批次的检查员准入培训虽都围绕GMP相关法规开展，但主题内容不一致，考核评估要求也不明确，培训效果欠佳[7]，且各省拟聘检查员培训教程内容不一致导致培训本身水平参差不齐。二是现场检查观摩培训，即见习检查模式。我国要求至少见习2次方可聘任为正式检查员，但观摩检查并无指定的指导教师，缺少观摩培训效果的评估尺度规定，同时会导致对检查员的基础培训居多，缺乏对新聘任检查员的技术提高指导，使检查质量大打折扣。

检查员能力提升培训内容及能力考核标准不一致：我国省级检查员培训多注重对相关法规条款和标准的讲解，缺乏对技术经验、检查员应具备的团队合作、沟通协调、综合分析等能力的培训[8]。同时，对检查员的继续教育培训和专业强化培训重视程度不足，针对性不强。培训的深度和广度难以保证检查员检查水平的持续提高[9]。国家对药品检查员业务水平、业务能力等方面的考核也缺乏统一的标准，现阶段难以指导各省级行政区的检查员分级工作[10]。我国药品检查员培训时间短，缺少以增强实践经验、提升检查能力为主要目标的强化培训，缺乏有效的日常培训手段[9]。各省级监管检查机构对本地检查员开展培训，因培训资源参差不齐的原因，导致培训内容不统一、考核尺度不一致，培训效果欠佳[11]。

3 对策

3.1 建立省级检查机构质量检查机制

自2018年《深化党和国家机构改革方案》实施以来，我国药品监管一直处于从药品监督管理局垂直管理到现在分机构分职责各自管理的过渡阶段，各省级行政区均基于自身考虑设置不同模式的检查机构，无可厚非，但各地检查机构设置仍在探索中[12]，存在检查质量风险。为确保不同监管机构设置框架下的省级药品监管处于统一的检查质量水平，坚持问题导向，以保证检查质量为目的，建议各省级药品监管部门建立对各自直属检查机构的体系考评机制。《监督办法》规定，国家食品药品审核查验中心负责全国省级药品检查机构的指导和评估，国家药品监督管理局食品药品审核查验中心发布的《省级药品检查机构质量管理体系评估办法》对省级检查机构进行体系考核，其范围不包括部分执行上市后监管的行政机构，而各省级审评检查中心按要求建立质量体系。因此，建议各省级药品监督部门建立定期的体系考评机制，组织人员按核查中心建立的评估标准定期对检查机构进行体系考评，将确保不同设置模式的省内常规检查机构检查质量符合统一的要求，更有利于规范药品上市后的日常监管工作。

3.2 建立省级统一的上市后监管计划制订风险评估模型

美国食品和药物管理局（FDA）主要基于其监管手册《药品评价和研究中心基于风险的选址模型》（5014.1 Rev. 1）制订上市后产品的监管计划，该文件详细说明了FDA将如何根据选址模型（SSM）确定优先受

检单位，并使检查员深度参与制订上市后检查计划风险评估，根据不同检查类型确定检查的范围和重点[13]。PIC / S也推荐基于风险的GMP检查计划模型[14]，从企业合规历史、关键活动、产品类型和剂型等因素制订检查计划，提供完善的上市后监管风险研判工具，可操作性较强[15]。为促进我国各省级行政区检查资源的合理利用，在控制风险的同时提高检查效率，建议各省级药品监督管理局借鉴FDA和PIC / S较完善的基于风险的场地评估模型，完善我国基于风险的上市后药品监管计划制订方式。结合《检查办法》中的风险研判要点，拟订上市后药品生产场地检查计划风险评估方式，并建立相关工作程序，在日常监管计划制订时统一按该尺度评估，合理运用监管资源，避免重复检查、人力资源的浪费。同时除《检查办法》中规定的4类要素外，建议将企业一定年限内是否接受过全体系的GMP符合性检查纳入风险研判，分别赋值计算风险等级，建立各等级对应监管检查频率和检查范围，最后再根据我国国情，利用各地已建立或计划建立的药品生产企业信用等级评估结果酌情调整，形成年度监管检查计划。

3.3 完善省级药品检查员的培训管理体系

针对我国现阶段新检查员培训缺少统一培训内容、现场考核尺度不一致的问题，可借鉴PIC / S为新检查员开发专门课程的做法[16]，组织专家筛选现有的各版块优质课程，结合法律法规要求检查员需具备的基本知识储备和专业素养，开发一套统一、优质的线上自学课程体系。此类培训较基础，可设计为自学及线上完成各专业版块题库考试来进行考核评估，为拟聘检查员的基础知识培训搭建平台，夯实检查理论基础。

针对检查员晋升培训内容及能力考核标准不一致的问题，一是对检查员进行分级管理，建立各级检查员岗位职责。针对岗位职责建立统一的培训清单和考核清单，同步健全检查员师资遴选考核机制，培养省级药品检查培训师，由培训师对各省检查员进行带教培训，以保证各省级检查员培训的师资质量和考核标准基本统一。同时为提高检查员提升能力的积极性，鼓励检查员成长为检查员培训师，在各级检查员评级时优先晋升，并在培训费用中给予培训师讲课费、带教费进行激励。二是建立检查员能力保持和提升机制。从新检查员的聘任培训开始，建立检查员能力提升培训和日常管理工作程序，对检查员能力开展年度再评估，定期进行晋级考核，以持续提高检查员检查能力，培养各省级行政区高素质的职业化、专业化检查员队伍，为打造我国统一的高素质药品检查员队伍输送新鲜血液。

3.4 小结

通过对标PIC / S审计清单及相应文献的检索和资料收集，本文中从省级药品检查机构质量体系考评、上市后药品检查计划制订风险模型、检查员培训体系完善等方面提出提升我国省级药品监管检查能力的建议，期待我国顺利入PIC / S，以监管国际化推动制药工业国际化，提升我国省级药品监管机构的监管水平，从而提升我国药品检查工作管理质量检查，促进我国制药企业提升国际竞争力，开拓更广泛的国际市场。

参考文献

[1] PIC / S. PIC / S introduction [EB / OL]. [2023 - 08 - 10]. https: // picscheme. org / en / about - introduction.
[2] 郑永侠，杜 婧，杨 悦，等. 国际药品检查组织(PIC / S)申请加入程序及对我国的启示[J]. 中国医药工业杂志，2019，50(9)：1059 - 1064.
[3] PIC / S. List of PIC / S Participating Authorities [EB / OL]. (2023 - 07 - 20)[2023 - 08 - 10]. https: // picscheme. org / en / members.
[4] PIC / S. Audit Checklist[EB / OL]. (2023 - 06 - 27][2023 - 08 - 10]. https: // www. picscheme. org / en / publicati - ons.
[5] 石天放，曹 轶，董江萍，等. PIC / S 国际药品检查组织审计清单文件的解析[J]. 中国新药杂志，2022，31(2)：177 - 182.
[6] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局成为药品检查合作计划正式申请者[EB / OL]. (2023 - 11 - 09)[2024 - 05 - 08]. https: // www. nmpa. gov. cn / yaowen / ypjgyw / ypyw / 20231109101918137. html.
[7] 黄文慧，田少雷，董江萍，等. PIC / S检查员培训体系及对完善我国药品检查员培训制度的启迪[J]. 中国药事，2017，31(11)：1276 - 1280.
[8] 钟光德. 关于GMP认证检查员的几个话题[J]. 中国药事，2009，23(8)：835 - 837.
[9] 国家食品药品监督管理总局药品认证中心. 国内外药品GMP对比调研报告(一)[J]. 中国药事，2008，22(10)：843 - 845.
[10] 王 丹，欧阳楠，陈 颖. 省级职业化药品检查员队伍构建现状分析[J]. 中国药业，2021，30(2)：11 - 14.
[11] 屈浩鹏. 胜任素质模型在药品GMP检查员培训中的应用研究[J]. 首都食品与医药，2015，22(4)：12 - 13.
[12] 赖秋洁，茅宁莹. 我国省级药品检查机构的改革困境分析[J]. 中国药事，2021，35(5)：487 - 496.
[13] FDA. Understanding CDER's Risk - Based Site Selection Model. Manual 5014. 1[EB / OL]. (2023 - 07 - 19)[2023 - 08 - 10]. https: // www. fda. gov / media / 116004/download.
[14] PIC / S. PI037 - 1A Recommended Model for Risk - Based Inspection Planning in the GMP Environment [EB / OL]. (2023 - 06 - 29)[2023 - 08 - 10]. https: // picscheme. org / en / publications.
[15] 朱 馨，龚前飞，李香玉. PIC / S及欧美基于风险制定GMP检查计划对我国药品检查的启示[J]. 中国药事，2023，37(5)：520 - 526.
[16] 厉 程，葛渊源，陈桂良. 加入PIC / S与推进我国药品监管国际化的思考[J]. 中国药事，2023，37(5)：491 - 498.

(收稿日期：2023 - 08 - 23；修回日期：2024 - 05 - 10)

中图分类号：R969.4　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0036－07
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.009

芪丹糖肾颗粒治疗糖尿病肾病机制的网络药理学研究*

夏诗思，丛亿蕾，吴腾飞，杨　华△

（上海中医药大学附属龙华医院，上海　200032）

摘要：目的　探讨芪丹糖肾颗粒治疗糖尿病肾病（DN）的作用机制。**方法**　通过TCMSP和HERB数据库获取芪丹糖肾颗粒的主要成分，利用SwissTargetPrediction数据库获得芪丹糖肾颗粒的作用靶点。通过OMIM，GeneCards，TTD数据库获得疾病作用靶点，采用Venny 2.1软件得到药物作用靶点和疾病作用靶点的共有靶点；使用Cytoscape 3.9.1软件构建“药物－成分－靶点－疾病”网络，使用STRING数据库对共有靶点进行蛋白相互作用（PPI）分析，并使用Cytoscape软件的Network Analyzer功能分析芪丹糖肾颗粒治疗DN的核心成分和核心靶点。利用DAVID数据库对共有靶点进行基因本体论（GO）功能富集及京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析。以药理学实验验证DN模型大鼠中PI3K/Akt信号通路相关蛋白的表达情况。**结果**　共检索出药物主要成分121个，药物作用靶点909个，疾病作用靶点997个，共有靶点107个，拓扑分析得药物治疗DN的核心成分17个。GO功能富集分析得相关功能条目825个，包括生物过程646个，细胞组分81个，分子功能98个，主要包括基因表达的正调控、细胞质膜、蛋白结合等。KEGG通路富集分析共得到通路147条，主要涉及癌症通路、AGE－RAGE信号通路、HIF－1信号通路、PI3K/Akt信号通路等。在药物作用下，DN模型大鼠肾组织匀浆中p－PI3K/PI3K及p－Akt/Akt蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$）。**结论**　芪丹糖肾颗粒可经过多个作用靶点和多条信号通路干预DN，通过调控PI3K/Akt信号通路改善肾损伤可能是其作用机制之一。

关键词：芪丹糖肾颗粒；糖尿病肾病；网络药理学；作用机制；动物实验；PI3K/Akt信号通路

Mechanism of Qidan Tangshen Granules in the Treatment of Diabetes Nephropathy Based on Network Pharmacology

XIA Shisi, CONG Yilei, WU Tengfei, YANG Hua

(Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, China　200032)

Abstract: Objective　To investigate the mechanism of Qidan Tangshen Granules in the treatment of diabetes nephropathy (DN). **Methods**　The main components of Qidan Tangshen Granules were obtained by the TCMSP and HERB databases, and the relevant targets were obtained by the SwissTargetPrediction database. The targets of disease were obtained by the OMIM, GeneCards and TTD databases. The common targets of drug and disease targets were obtained by the Venny 2.1 software. A "drug－component－target－disease" network was constructed by the Cytoscape 3.9.1 software. Protein－protein interaction (PPI) analysis of common targets was performed by the STRING database. The core components and core targets of Qidan Tangshen Granules in the treatment of DN were analyzed by the Network Analyzer function of the Cytoscape software. The gene ontology (GO) functional enrichment and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis on common targets were performed by the DAVID database. The expression levels of PI3K/Akt signaling pathway－related proteins in DN model rats were verified by the pharmacological experiments. **Results**　A total of 121 main drug components, 909 drug targets, 997 disease targets and 107 common targets were searched. Topological analysis showed there were 17 core components of Qidan Tangshen Granules in the treatment of DN. GO functional enrichment analysis showed 825 relevant functional entries, including 646 biological processes, 81 cellular components, and 98 molecular functions, mainly involving positive regulation of gene expression, cytoplasmic membrane, protein binding and so on. KEGG pathway enrichment analysis showed 147 pathways, mainly involving the cancer pathway, AGE－RAGE signaling pathway, HIF－1 signaling pathway, PI3K/Akt signaling pathway and so on. The expression levels of p－PI3K/PI3K and p－Akt/Akt proteins in kidney tissue homogenate of DN model rats significantly decreased under the drug ($P<0.05$). **Conclusion**　Qidan Tangshen Granules can intervene in DN through multiple targets and signaling pathways, and the improvement of kidney injury through the regulation of PI3K/Akt signaling pathway may be one of its mechanisms.

Key words: Qidan Tangshen Granules; diabetes nephropathy; network pharmacology; mechanism; animal experiment; PI3K/Akt signaling pathway

*基金项目：上海市科技计划项目[20Y21902500]。

第一作者：夏诗思，女，在读硕士研究生，研究方向为中医诊治内分泌代谢疾病，（电子信箱）15601864905@163.com。

△通信作者：杨华，女，硕士研究生，主任医师，研究方向为中医诊治内分泌代谢疾病，（电子信箱）yanghua@longhua.net。

糖尿病肾病（DN）为糖尿病最常见、最严重的微血管并发症，也是导致慢性肾脏病和终末期肾脏病发生的重要原因[1-2]，严重影响患者的健康及生活质量。芪丹糖肾颗粒由黄芪、丹参、大黄、山茱萸、葛根、蚕茧壳组方，有益气活血补肾功效，既往研究显示，该药可较好地改善DN的临床症状，降低尿蛋白及血糖水平等，并可通过多种方式[3-5]干预早期DN的进展，但目前尚不清楚该药主要功效成分，以及其治疗DN的信号传导通路及靶蛋白。在此，利用网络药理学技术探讨芪丹糖肾颗粒治疗DN的药效物质基础和潜在的分子机制，并进行动物实验验证，为进一步探索相关作用机制提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 中药成分与靶点获取

设定生物利用度（OB）≥ 30%、类药性（DL）≥ 0.18，在TCMSP数据库（http：// tcmspw. com / tcmsp. php）中检索并筛选收录的芪丹糖肾颗粒组方药材的成分。未收录的药材则通过HERB数据库（http：// herb. ac. cn）检索成分，并通过TCMSP数据库和SwissADME数据库（http：// www. swissadme. ch / index. php）对HERB数据库检索到的成分进行吸收、分布、代谢、排泄筛选，得出芪丹糖肾颗粒的主要成分。从TCMSP和HERB数据库中得到主要成分的结构，输入SwissTargetPrediction数据库（http：// swisstargetprediction. ch / ），筛选出预测得分大于0的靶点，即为药物作用靶点。

1.2 疾病作用靶点获取

在OMIM数据库（http：// www. omim. org / ）、GeneCards数据库（http：// www. genecards. org）和TTD数据库（http：// bidd. nus. edu. sg / group / cjttd / ），以“diabetic nephropathy”“diabetic kidney disease”为关键词进行检索，获取疾病作用靶点。

1.3 中药－疾病共有靶点获取

将去重后的芪丹糖肾颗粒的药物作用靶点和疾病作用靶点输入Venny 2. 1软件作图工具，绘制可视化维恩图，获得两者的共有靶点。

1.4 中药－成分－靶点－疾病网络构建及分析

剔除与共同靶点无交联的独立成分后，使用Cytoscape 3. 9. 1软件构建“中药－成分－靶点－疾病”网络，使用软件的Network Analyzer功能进行拓扑分析，其中Degree值代表成分与作用靶点之间的关联数，数值越大，成分越重要，药物活性越高。筛选Degree值大于2倍中位数且介数中心性（BC）和紧密中心性（CC）值均大于中位数的活性成分，得到药物治疗DN的主要成分（即核心成分）。

1.5 蛋白相互作用（PPI）网络构建

在STRING数据库（https：// string－db. org / ）检索共有靶点，蛋白种类设置为“Homo sapiens”、最低相互作用阈值为最高信度0. 9，获取靶点之间相互作用的网络关系数据，导入Cystoscape 3. 9. 1软件，使用Network Analyzer进行拓扑分析，筛选Degree值高于平均值的基因为核心靶点，使用R 4. 2. 1软件将Degree值排名前20的靶点绘成条形图。

1.6 富集分析

在DAVID数据库（http：// david. abcc. ncifcrf. gov / ）中对共有靶点进行基因本体论（GO）功能富集（分生物过程、细胞组分、分子功能3类）分析和京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路富集分析，并使用R 4. 2. 1软件对富集结果进行可视化分析，分别取*P*值排名前10的功能富集结果及排名前20的通路富集结果绘制条形图和气泡图。

1.7 动物实验验证

1.7.1 建模、分组与给药

取8周龄雄性SD大鼠18只，随机分为空白组（等体积生理盐水）、模型组（等体积生理盐水）和药物组（芪丹糖肾颗粒200 mg / kg），各6只。各组大鼠高糖高脂饲料喂养4周后，腹腔注射链脲佐菌素（STZ）35 mg / kg以复制DN大鼠模型（以血糖＞16. 7 mmol / L，24 h尿蛋白定量≥ 30 mg为建模成功）[6]。建模成功后，各组大鼠灌胃相应药物或生理盐水，每日1次，连续9周。

1.7.2 指标检测

每周监测大鼠的摄食量、饮水量、体质量。末次给药后处死大鼠，取等量肾组织，置RIPA缓冲液中匀浆，12 000 r / min离心10 min，取上清液，采用Western blot法进行凝胶电泳、转膜、封闭，孵育磷脂酰肌醇3激酶（PI3K），p－PI3K，蛋白激酶B（Akt），p－Akt，β－actin抗体，显影后分析各条带灰度值并计算比值（p－PI3K / PI3K及p－Akt / Akt）。

1.8 统计学处理

采用SPSS 24. 9统计学软件分析。组间整体比较行ANOVA分析，多重比较行Tukey检验，采用Bonferroni检验进行校正。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 成分与靶点

共筛选出芪丹糖肾颗粒主要成分126个，预测靶点1 999个，详见表1，去重后分别得121个、909个。共检索出疾病作用靶点1 261个，其中OMIM，Genecards，TTD数据库分别有799个、443个、21个，去重后得997个。共获得药物－疾病共有靶点107个。详见图1。

表 1 芪丹糖肾颗粒组方中药成分与靶点数量(个)

Tab. 1 Quantity of components and targets of TCMs in Qidan Tangshen Granules (component / target)

指标	黄芪	丹参	大黄	山茱萸	葛根	蚕茧壳
成分数量	20	65	16	20	4	1
预测靶点数量	429	716	345	358	102	49

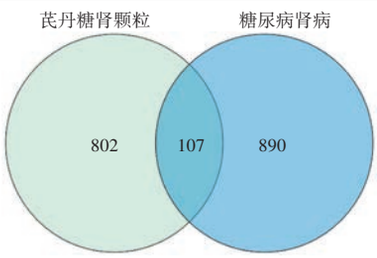


图 1 芪丹糖肾颗粒与糖尿病肾病靶点维恩图

Fig. 1 Venn diagram of Qidan Tangshen Granules and DN targets

2.2 “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络

网络图见图 2(已去掉 18 个与共有靶点无交联的独立成分)。核心成分拓扑分析结果,Degree,BC,CC 值的中位数分别为 8,0.002 388 087,0.376 963 351,得到芪丹糖肾颗粒治疗 DN 的核心成分 17 个,详见表 2。

2.3 PPI 网络

PPI 网络见图 3,拓扑分析的核心靶点排序见图 4。

2.4 富集分析

GO 功能富集分析共得到 GO 功能条目 825 个,其中生物过程 646 个、细胞组分 81 个、分子功能 98 个,主要包括基因表达的正调控、细胞质膜、蛋白结合。条形图见图 5。KEGG 通路富集分析得通路 147 条,主要涉及癌症通路、AGE - RAGE 信号通路、HIF - 1 信号通路、PI3K / Akt 信号通路等,详见图 6。

表 2 芪丹糖肾颗粒治疗糖尿病肾病的核心成分

Tab. 2 Core components of Qidan Tangshen Granules in the treatment of DN

MOL ID	成分名称	Degree 值	BC 值	CC 值	来源
MOL007082	丹参醇 A	22	0.012 806 502	0.421 052 632	丹参
MOL007050	2 - (4 - 羟基 - 3 - 甲氧基苯基) - 5 - (3 - 羟丙基) - 7 - 甲氧基 - 3 - 苯并呋喃甲醛	21	0.013 863 311	0.419 417 476	丹参
MOL007081	丹参醇 B	21	0.011 697 246	0.419 417 476	丹参
MOL000006	木犀草素	20	0.008 894 022	0.419 417 476	丹参
MOL000380	甲基尼索林	20	0.011 611 705	0.413 001 912	黄芪
MOL000398	异黄烷酮	20	0.012 187 720	0.408 317 580	黄芪
MOL002293	番泻苷 D_qt	19	0.011 316 213	0.408 317 580	大黄
MOL000354	异鼠李素	19	0.006 153 552	0.389 189 189	黄芪
MOL000239	华良姜素	19	0.008 493 719	0.409 867 173	黄芪
MOL000422	山柰酚	19	0.006 756 782	0.406 779 661	黄芪
MOL000098	槲皮素	19	0.006 153 552	0.389 189 189	黄芪
MOL005530	羟基芫花素	19	0.009 463 624	0.406 779 661	山茱萸
MOL007093	丹参新醌 D	18	0.008 442 287	0.402 234 637	丹参
MOL007120	丹参酚醌Ⅱ	18	0.008 313 410	0.394 881 170	丹参
MOL007077	香紫苏醇	18	0.009 934 382	0.408 317 580	丹参
MOL002235	泽兰黄醇	17	0.005 371 640	0.382 300 885	大黄
MOL007132	(2R) - 3 - (3,4 - 二羟基苯基) - 2 - [(Z) - 3 - (3,4 - 二羟基苯基)丙烯酰基]氧基丙酸	17	0.009 225 058	0.417 794 971	丹参

2.5 动物实验验证

与空白组比较,模型组大鼠摄食量、饮水量、体质量及 p - PI3K / PI3K 及 p - Akt / Akt 蛋白表达水平均显著升高;与模型组比较,药物组大鼠摄食量、饮水量、体

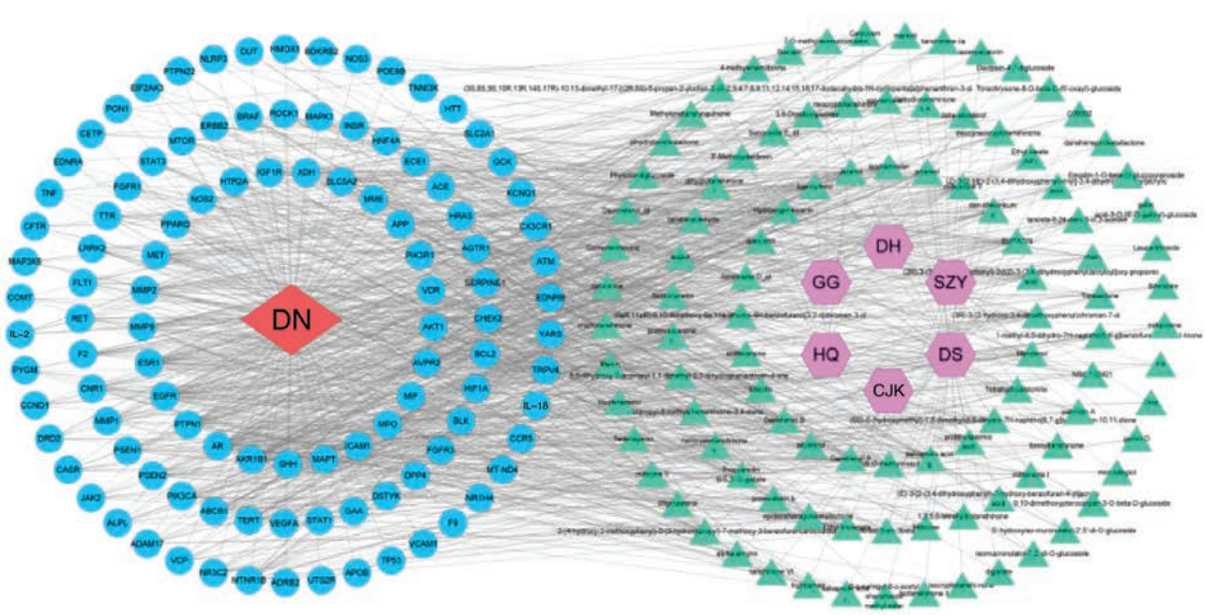


图 2 “药物 - 成分 - 靶点 - 疾病”网络图

Fig. 2 "Drug - component - target - disease" network

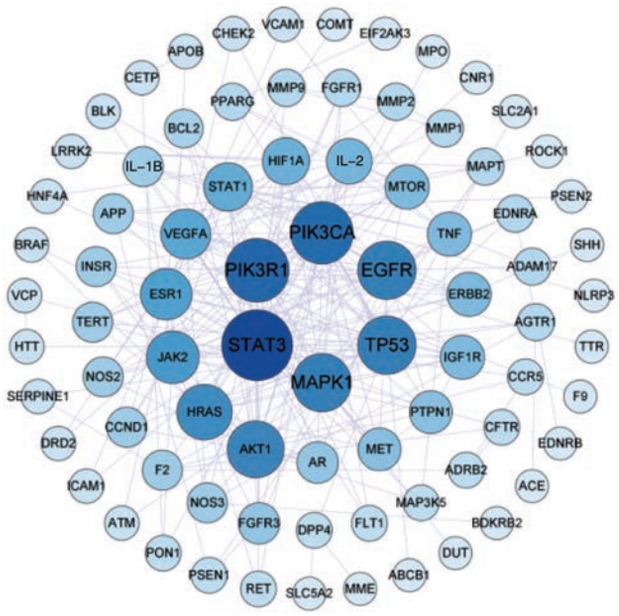


图3 蛋白相互作用网络图

Fig. 3 PPT network

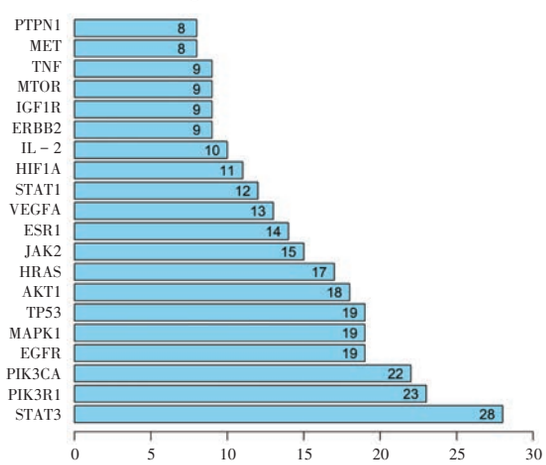


图4 Degree值排名前20的核心靶点

Fig. 4 Top 20 core targets with high degree

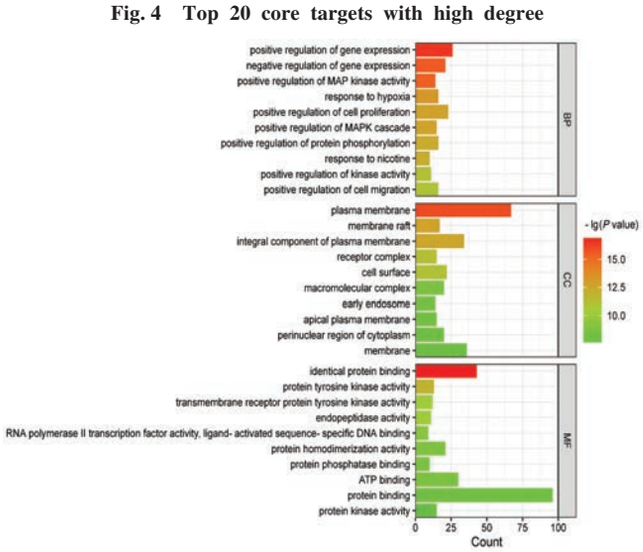


图5 GO功能富集分析条形图

Fig. 5 Bar chart of GO functional enrichment analysis

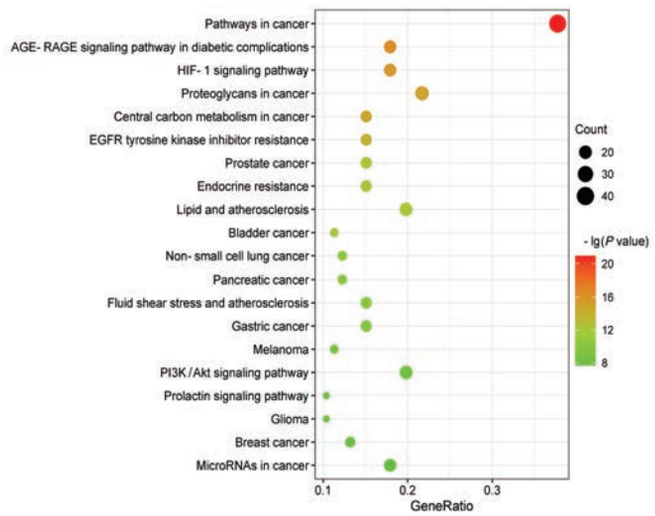
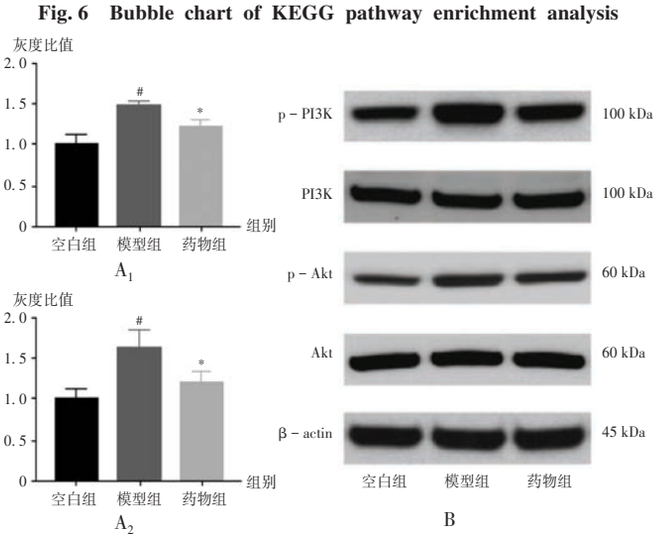


图6 KEGG通路富集分析气泡图

Fig. 6 Bubble chart of KEGG pathway enrichment analysis



注：与空白组比较，$^{\#}P < 0.05$；与模型组比较，$^{*}P < 0.05$。

A. 灰度比值（A_1. p－PI3K / PI3K；A_2. p－Akt / Akt）

B. 蛋白条带

图7 PI3K－Akt通路相关蛋白表达情况

Note: Compared with those in the blank group, $^{\#}P < 0.05$. Compared with those in the model group, $^{*}P < 0.05$.

A. Gray ratio (A_1. p－PI3K / PI3K; A_2. p－Akt / Akt)

B. Protein bands

Fig. 7 Expression levels of PI3K－Akt pathway－related proteins

质量及p－PI3K / PI3K及p－Akt / Akt蛋白表达水平均显著降低（$P < 0.05$）。详见图7。

3 讨论

通过药物－成分－靶点－疾病网络构建分析可知，芪丹糖肾颗粒中治疗DN的核心成分主要有丹参醇A、丹参醇B、木犀草素、异鼠李素、番泻苷D_qt、山柰酚、槲皮素、异黄烷酮、华良姜素、羟基芫花素、丹参新醌D、丹参酚醌Ⅱ、香紫苏醇、泽兰黄醇等。其中木犀草素、异鼠李素、山柰酚、槲皮素、香紫苏醇等成分均已被相关实验或药理学研究报道证实对DN有明确的干预作

用[7-12]。木犀草素可通过下调转化生长因子β(TGF-β)和纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)的蛋白表达,减轻STZ诱导的糖尿病模型大鼠细胞外基质(ECM)过度堆积,从而起到保护肾脏的作用[7],也可通过上调核因子E2相关因子(Nrf2)激活抗氧化蛋白和抗氧化酶的表达,清除活性氧(ROS),负反馈调节核因子-κB(NF-κB)信号通路,保护肾脏系膜细胞[8]。异鼠李素能改善糖尿病模型大鼠肾脏氧化应激状态,抑制肾组织中NF-κB系统过度活化,降低炎性因子表达水平,达到减轻肾损伤,延缓DN进展的效果[9]。实验研究表明,山柰酚、槲皮素能抑制高糖条件下的人肾小球内皮细胞凋亡,并能减轻氧化应激,以此保护肾小球内皮细胞[10-11]。HAN等[12]的实验中,香紫苏醇可以剂量依赖性方式缓解糖尿病模型小鼠的肾功能不全,纤维化和炎性细胞因子水平,还能抑制模型小鼠肾组织中丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和NF-κB的活化,这或与通过MAPK/NF-κB信号通路介导改善纤维化和炎症有关。其余排名靠前的中药核心成分在治疗DN方面的临床研究及实验报道较少,本研究可为后续深入研究提供参考。如Degree值较高的丹参醇A、丹参醇B、丹参新醌D、丹参酚醌Ⅱ属丹参成分中的二萜类化合物,是丹参发挥药理作用的主要成分,具有抗炎、抗氧化、抗纤维化等作用[13]。有研究发现,丹参醇A可抑制细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达、活性氧(ROS)生成和NOX4表达[14],也有研究发现丹参醇A能抑制白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素1(IL-1)等炎性因子表达[15],而炎性因子及过量ROS生成会导致肾脏血管内皮细胞功能障碍及系膜外基质沉积等,继而引发肾脏病变[16]。故推测,丹参醇A可通过抑制炎性因子和ROS的生成等作用来减轻肾脏内皮细胞损伤,减少系膜外基质沉积,从而延缓DN的发生与发展。此外,丹参醇B和丹参醇A可抑制醛糖还原酶的活性[17],而醛糖还原酶抑制剂对肾脏具有保护作用[18]。以上主要成分发挥干预DN的作用机理与前期对芪丹糖肾颗粒的实验研究吻合,如在前期研究中发现该药可抑制早期DN模型大鼠肾皮质TGF-β蛋白和基因的过度表达[19],也可抑制人肾小球系膜细胞分泌ECM[20]。

基于PPI的拓扑分析得出核心靶点为STAT3,PIK3R1,PIK3CA,EGFR,MAPK1等,这些靶点与炎性反应、氧化应激、细胞凋亡等有关,且可能参与DN发病过程。STAT3在高糖环境下可诱导TGF-β表达过度,刺激纤维连接蛋白(FN)表达上调,从而使肾小球系膜细胞增生肥大,系膜外基质增多,最终演变为DN[21]。PIK3R1和PIK3CA是PI3K家族的一部分,负责PI3K的基因编码,决定了其生物活性[22-23],而PI3K会介导肾小球系膜细胞的增殖,从而加速DN的进展[24]。表皮生长因子(EGFR)在肾小球中广泛表达,被发现可加速ECM生成导致肾小球硬化[25],同时在高糖诱导下也参与了肾小管上皮细胞的凋亡过程[26]。MAPK1为MAPK家族重要成员之一,参与多种生物学功能,与胰岛素刺激的核转运密切相关,多个研究发现其已成为中药单味及复方治疗DN的关键靶点[27-29]。

KEGG通路富集分析结果得出癌症通路、AGE-RAGE信号通路、HIF-1信号通路、PI3K/Akt信号通路等多条通路,其涉及编码基因如*STAT3*,*MTOR*,*MAPK1*,*AKT1*,*VEGFA*,*TNF*等也是此次研究的关键靶点。AGE-RAGE信号通路在糖尿病的发生发展中扮演重要角色,可通过激活NF-κB引起炎性因子表达释放,刺激血管内皮生长因子(VEGF)增加血管通透性,上调单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1),促进肾小球硬化,激活肾素-血管紧张素系统加速细胞功能紊乱,激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH),引起氧化应激等作用机制引起肾损伤[30]。HIF-1信号通路在糖尿病及其并发症进展中同样重要,因其高糖条件下可被抑制而加速肾脏纤维化,而通过抑制剂可逆转损伤[31]。PI3K/Akt信号通路是体内胰岛素信息传导的主要通路,其信号传导功能与糖尿病的发生发展密切相关[32],也有越来越多的研究发现,PI3K/Akt信号通路可通过干预足细胞自噬凋亡、参与炎性反应和氧化应激等来影响DN的发展[33]。马可可等[34]在实验中发现,DN模型大鼠PI3K/Akt信号增强,而此信号可被黄芪甲苷抑制,从而增加模型大鼠肾细胞自噬活性,延缓疾病发展。陈峰等[35]的研究发现,具有益气活血功效的中药复方可改善DN模型大鼠肾脏纤维化,减轻氧化应激水平,可能与抑制PI3K/Akt信号通路有关。本次动物实验中[10],DN模型大鼠肾脏中的PIK3/Akt信号通路被激活,表现为p-PI3K和p-Akt蛋白表达水平升高,而芪丹糖肾颗粒则显著改善了这一情况,表明芪丹糖肾颗粒可能通过抑制PI3K/Akt信号通路改善DN模型大鼠的肾脏损伤,而这也验证了网络药理学预测的结果。

综上所述,本研究中运用网络药理学方法得出了芪丹糖肾颗粒治疗DN的核心物质成分主要有丹参醇A、丹参醇B、木犀草素、异鼠李素、山柰酚、槲皮素等,作用靶点主要有STAT3,PIK3R1,PIK3CA,EGFR,MAPK1等,可通过AGE-RAGE,HIF-1,PI3K/Akt等信号通路机制在DN的治疗中起重要作用。既往有关于芪丹糖肾颗粒的临床研究证实了该药治疗DN的较好临床效果,动物实验也证实了该药可通过抑制PI3K/Akt通路改善肾损伤。此外,本次网络药理研究结果表明部分Degree值排名靠前(丹参醇A、丹参醇B等)的成分目前

国内外尚缺乏相关研究，提示后续可针对这些核心成分设计基础和临床实验。本研究结果表明，AGE - RAGE 和 HIF - 1 通路相对于 PI3K / Akt 通路显著性更高，同样提示后续可从这两条通路及其所涉及靶点基因进一步探索验证分析。总之，本研究结果体现了芪丹糖肾颗粒的多组分、多靶点、多途径的丰富特性，调控 PI3K / Akt 信号通路改善肾损伤可能是其机制之一。这为今后开展针对该药物治疗 DN 的相关研究提供了方向。

参考文献

[1] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in Chronic Kidney Disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905 - 906.
[2] 余凤娇，陈倩文. 司美格鲁肽联合替米沙坦治疗早期糖尿病肾病临床研究[J]. 中国药业，2023，32(13)：99 - 102.
[3] 胡健炜，李 红，葛芳芳，等. 治糖保肾冲剂治疗早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2002，3(6)：332 - 333.
[4] 唐 红，李 红，徐蓉娟，等. 益气活血补肾法对早期糖尿病肾病血管活性物质的影响[J]. 上海中医药杂志，2001，47(12)：19 - 20.
[5] 胡健炜，唐 红，徐蓉娟，等. 治糖保肾冲剂治疗早期糖尿病肾病的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2002，3(10)：573 - 574.
[6] WU T, YANG X, CONG Y, et al. Effects of Qidantang Granule on early stage of diabetic kidney disease in rats [J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(11): 4888 - 4896.
[7] 张 翠，王国光，朱海龙，等. 木犀草素对 STZ 诱导的糖尿病肾脏的保护作用[J]. 中国病理生理杂志，2010，26(12)：2405 - 2409.
[8] 赵家玲. 木犀草素激活 Nrf2 途径对高糖环境下肾脏系膜细胞的保护作用[D]. 南京：南京中医药大学，2014.
[9] 邱书娟. 异鼠李素对糖尿病大鼠的肾脏保护及作用机制研究[D]. 济南：山东大学，2017.
[10] 段 斌，高妍婷，杜 鹏，等. 山柰酚对高糖条件下人肾小球内皮细胞氧化应激及凋亡的影响[J]. 疑难病杂志，2019，18(4)：403 - 406.
[11] 宋其蔓，徐新禹，徐林松. 槲皮素减轻高糖条件下人肾小球内皮细胞损伤的实验研究[J]. 临床和实验医学杂志，2020，19(3)：256 - 260.
[12] HAN X, ZHANG J, ZHOU L, et al. Sclareol ameliorates hyperglycemia - induced renal injury through inhibiting the MAPK / NF - κB signaling pathway[J]. Phytother Res, 2022, 36(6): 2511 - 2523.
[13] 单晓晓，洪帮振，刘 洁，等. 丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中国中药杂志，2021，46(21)：5496 - 5511.
[14] ZHAO W, FENG H, GUO S, et al. Danshenol A inhibits TNF - α - induced expression of intercellular adhesion molecule - 1 (ICAM - 1) mediated by NOX4 in endothelial cells[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 12953.
[15] MA S, ZHANG D, LOU H, et al. Evaluation of the anti - inflammatory activities of tanshinones isolated from *Salvia miltiorrhiza* var. *alba* roots in THP - 1 macrophages [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 188: 193 - 199.
[16] SINGH DK, WINOCOUR P, FARRINGTON K. Oxidative stress in early diabetic nephropathy: fueling the fire[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(3): 176 - 184.
[17] TEZUKA Y, KASIMU R, BASNET P, et al. Aldose reductase inhibitory constituents of the root of *Salvia miltiorhiza* Bunge[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1997, 45(8): 1306 - 1311.
[18] TANG WH, MARTIN KA, HWA J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetic mellitus[J]. Front Pharmacol, 2012, 3: 87.
[19] 徐蓉娟，赵东杰，李 红，等. 治糖保肾冲剂对早期糖尿病肾病大鼠肾皮质转化生长因子 β_1 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2002，22(S1)：181 - 184.
[20] 葛芳芳，徐蓉娟. 治糖保肾颗粒对人肾小球系膜细胞分泌细胞外基质的影响[J]. 实用糖尿病杂志，2007，3(2)：41 - 42.
[21] MARRERO MB, BANES - BERCELI AK, STERN DM, et al. Role of the JAK / STAT signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(4): F762 - F768.
[22] OKKENHAUG K, VANHAESEBROECK B. New responsibilities for the PI3K regulatory subunit p85 alpha [J]. Sci STKE, 2001, 2001(65): pe1.
[23] URICK ME, RUDD ML, GODWIN AK, et al. PIK3R1 (p85α) is somatically mutated at high frequency in primary endometrial cancer[J]. Cancer Res, 2011, 71(12): 4061 - 4067.
[24] QIAN X, HE L, HAO M, et al. YAP mediates the interaction between the Hippo and PI3K / Akt pathways in mesangial cell proliferation in diabetic nephropathy[J]. Acta Diabetol, 2021, 58(1): 47 - 62.
[25] LI X, MA TK, WANG M, et al. YY1 - induced upregulation of LncRNA - ARAP1 - AS2 and ARAP1 promotes diabetic kidney fibrosis via aberrant glycolysis associated with EGFR / PKM2 / HIF - 1α pathway[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1069348.
[26] 吴海江. c - Src 信号通路在糖尿病肾病发病中的作用和机制研究[D]. 石家庄：河北医科大学，2016.
[27] WANG T, HUANG X, ZHAI K, et al. Integrating metabolomics and network pharmacology to investigate Panax japonicus prevents kidney injury in HFD / STZ - induced diabetic mice[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 303: 115893.
[28] ZHANG L, HAN L, WANG X, et al. Exploring the mechanisms underlying the therapeutic effect of Salvia miltiorrhiza in diabetic nephropathy using network pharmacology and molecular docking [J]. Biosci Rep, 2021, 41 (6):

中图分类号：R917　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0042－03
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.010

舒更葡糖钠异常毒性及降压物质检查方法学研究*

李志坤[1]，刘　瑞[1]，赵艳霞[1]，李水仙[1]，祝清芬[1△]，郭　毅[2]，吕志涛[3]

（1. 山东省食品药品检验研究院·国家药品监督管理局仿制药研究与评价重点实验室，山东 济南　250101；2. 西安力邦诚创医药科技有限公司，陕西 西安　710075；3. 山东诚创蓝海医药科技有限公司，山东 济南　250013）

摘要：目的　建立舒更葡糖钠异常毒性及降压物质的检查方法。**方法**　取SPF级小鼠40只，随机分为5组，各8只，每组小鼠均予舒更葡糖钠尾静脉注射，给药剂量分别为4 600，4 370，4 152，3 944，3 747 mg/kg，给药后72 h内观察小鼠死亡情况；计算半数致死量（LD_{50}）及其95%置信区间（*CI*），以其95%*CI*下限的1/4剂量进行异常毒性检查。取实验猫1只，股静脉注射40，20，10 mg/kg舒更葡糖钠，以0.1 μg/kg组胺作对照；记录给药前后实验猫的颈动脉血压，计算下降值，确定药品降压物质检查限值并验证。**结果**　舒更葡糖钠的LD_{50}为4 182.8 mg/kg，95%*CI*为3 988.1～4 409.4 mg/kg；1 000 mg/kg剂量下，3组小鼠（各5只）48 h内均未死亡。降压物质检查限值为10 mg/kg，实验猫在此剂量下血压下降值均未超过组胺所致血压下降值的50%；3批样品检查结果均符合规定。**结论**　该方法可用于舒更葡糖钠异常毒性及降压物质的检查。

关键词：舒更葡糖钠；异常毒性；降压物质；质量标准

Methodological Research on Abnormal Toxicity and Depressor Substance Tests of Sugammadex Sodium

LI Zhikun[1], LIU Rui[1], ZHAO Yanxia[1], LI Shuixian[1], ZHU Qingfen[1], GUO Yi[2], LYU Zhitao[3]

(1. Shandong Institute for Food and Drug Control · NMPA Key Laboratory for Research and Evaluation of Generic Drugs, Jinan, Shandong, China 250101; 2. Xi'an Libang Chengchuang Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Xi'an, Shaanxi, China 710075; 3. Shandong Chengchuang Blue Sea Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Jinan, Shandong, China 250013)

Abstract: Objective　To establish methods for abnormal toxicity and depressor substance tests of sugammadex sodium. **Methods**　Forty SPF mice were selected and randomly divided into five groups, with eight mice in each group. The mice in each group were injected 4 600, 4 370, 4 152, 3 944, 3 747 mg/kg sugammadex sodium via tail vein, and the mortality of the mice was observed within 72 h after administration. The median lethal dose (LD_{50}) and its 95% confidence interval (*CI*) were calculated, the quarter dosage of the lower limit of 95%*CI* was selected for the abnormal toxicity test. One experimental cat was taken and injected 40, 20, 10 mg/kg sugammadex sodium via femoral vein, with 0.1 μg/kg histamine as the control. The carotid blood pressure of the experimental cat before and after administration was recorded, the reduction value was calculated, the limit of depressor substance test for sugammadex sodium was determined and verified. **Results**　The LD_{50} of sugammadex sodium was 4 182.8 mg/kg, and the

*基金项目：国家药典委员会课题[2018Y007]。

第一作者：李志坤，男，硕士研究生，主管药师，研究方向为药品检测和安全性评价，（电子信箱）lizhikun19880617@163.com。

△通信作者：祝清芬，男，博士研究生，主任药师，研究方向为药品检测和安全性评价，（电子信箱）zhuqingfen@hotmail.com。

BSR20203520.

[29] ZHOU XF, ZHOU WE, LIU WJ, et al. A Network Pharmacology Approach to Explore the Mechanism of HuangZhi YiShen Capsule for Treatment of Diabetic Kidney Disease[J]. J Transl Int Med, 2021, 9(2): 98－113.

[30] 杨超芳，杨志新，马晓玲. AGEs－RAGE信号通路在糖尿病肾病中的作用机制及中医药研究进展[J]. 中医学报，2019，34(9)：1864－1868.

[31] GARCÍA－PASTOR C, BENITO－MARTÍNEZ S, MORENO－MANZANO V, et al. Mechanism and Consequences of The Impaired Hif－1α Response to Hypoxia in Human Proximal Tubular HK－2 Cells Exposed to High Glucose[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 15868.

[32] 方　玲，张　琪，魏恩韬，等. 基于PI3K/Akt信号通路的中医药改善胰岛素抵抗的研究进展[J]. 中国医药导报，2018，15(23)：26－29.

[33] 万金艳，龙　宇，张羽璐，等. PI3K/Akt信号通路在糖尿病肾病中的作用及中药干预的研究进展[J]. 中草药，2021，52(12)：3705－3716.

[34] 马可可，鞠营辉，陈清青，等. 黄芪甲苷对2型糖尿病肾病大鼠肾组织PI3K/Akt/FoxO1信号调控的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(2)：74－81.

[35] 陈　峰，徐瑜琳，陈红波，等. 消瘀泄浊饮介导PI3K/Akt/mTOR信号通路改善糖尿病肾病小鼠肾纤维化[J]. 浙江中医杂志，2021，56(3)：157－160.

（收稿日期：2023－11－21；修回日期：2024－02－10）

95%*CI* was in the range of 3 988.1 to 4 409.4 mg / kg. All mice in three groups (five in each group) did not die within 48 h at the dosage of 1 000 mg / kg. The limit of depressor substance test was 10 mg / kg, the reduction value of blood pressure in experimental cat was not over 50% of that induced by histamine at this dosage, and the results of tests in three batches of samples were all in compliance with regulations. **Conclusion** The established methods can be used for the abnormal toxicity and depressor substance tests of sugammadex sodium.

Key words: sugammadex sodium; abnormal toxicity; depressor substance; quality standard

舒更葡糖钠为氨基甾类肌肉松弛药特异性拮抗剂，可快速有效地拮抗不同程度的神经肌肉阻滞，其效果优于乙酰胆碱酯酶抑制剂[1]。该药自 2017 年 4 月在我国上市以来，已逐渐应用于临床[2-3]，但尚无相关质量标准。为保证其临床安全使用，需严格控制原料药的质量。根据 2020 年版《中国药典（四部）》（简称《药典》）通则 1141 异常毒性检查法及通则 1145 降压物质检查法的要求，本研究中对舒更葡糖钠的异常毒性及降压物质检查法进行方法学研究，为生产企业制订其内部控制标准及检验机构进行评价提供参考，从而促进舒更葡糖钠的临床安全使用。现报道如下。

1 仪器、试药与动物

1.1 仪器

XS205DU 型电子天平（瑞士 Mettler Toledo 公司，精度为 0.01 mg）；BSA4202S 型电子天平（赛多利斯科学仪器 < 北京 > 有限公司，精度为 0.06 mg）；BL - 420N 型生物机能实验系统（成都泰盟科技有限公司）。

1.2 试药

舒更葡糖钠［山东诚汇双达药业有限公司，3 批，批号分别为 020211101（水分 2.77%，乙醇 1.3%，无水无乙醇物含舒更葡糖钠 98.9%），020211102（水分 2.63%，乙醇 1.4%，无水无乙醇物含舒更葡糖钠 96.2%），020211201（水分 2.66%，乙醇 1.4%，无水无乙醇物含舒更葡糖钠 97.4%）］；磷酸组胺对照品（中国食品药品检定研究院，批号为 150510 - 201313，组胺计算系数为 0.342）。

1.3 动物

SPF 级 ICR 小鼠 55 只，其中雌性 20 只，雄性 35 只，体质量 18 ~ 22 g，购自济南朋悦实验动物繁育有限公司，实验动物生产许可证号为 SCXK（鲁）20190003。猫，市售，2 只，雌性、无孕，体质量分别为 2.8，3.5 kg，实验动物使用许可证号均为 SYXK（鲁）20210037。小鼠、猫分别饲养于屏障环境、普通环境，温度为 20 ~ 26 ℃，相对湿度为 40% ~ 70%，12 h 明暗交替。本实验经山东省食品药品检验研究院动物伦理委员会审核通过（批准文号：N202202）。

2 方法与结果

2.1 异常毒性检查

2.1.1 小鼠急性毒性实验

取小鼠 40 只，随机分为 5 组，各 8 只，雌雄各半。取舒更葡糖钠（批号为 020211101）适量，精密称定，加入 0.9% 氯化钠注射液配制成质量浓度为 230 mg / mL 的供试品溶液，依次稀释至质量浓度为 218.50，207.58，197.20，187.34 mg / mL。5 组小鼠尾静脉注射给药 4 600，4 370，4 152，3 944，3 747 mg / kg，注射速率为 0.1 mL / s。观察给药后 72 h 内小鼠的死亡情况，并采用 Bliss 法计算半数致死量（LD_{50}）及 95% 置信区间（*CI*），结果见表 1。以给药剂量对数（lg）值（X）对实验概率单位值进行概率单位（Probit）回归，得回归方程 Y（Probit）= 24.852 X - 85.001，LD_{50} 为 4 182.8 mg / kg，LD_{50}（Feiller 校正）的 95%*CI* 为 3 988.1 ~ 4 409.4 mg / kg。

表 1 舒更葡糖钠小鼠急性毒性实验结果（n = 8）

Tab. 1 Results of acute toxicity test of sugammadex sodium to mice (n = 8)

给药剂量（mg / kg）	对数剂量	体质量（$\bar{X} \pm s$，g）	死亡数（只）	死亡率（%）	实验概率单位	回归概率单位
4 600	3.662 8	19.65 ± 0.81	7	87.50	6.150 4	6.0 256
4 370	3.640 5	19.70 ± 1.14	5	62.50	5.318 2	5.472 5
4 152	3.618 3	19.48 ± 0.62	4	50.00	5.000 0	4.920 7
3 944	3.595 9	19.77 ± 0.69	2	25.00	4.325 8	4.366 5
3 746	3.573 6	20.20 ± 0.93	1	12.50	3.849 6	3.811 1

2.1.2 异常毒性检查限值的确定及验证

根据《药典》通则 1141 异常毒性检查法及通则 9301 注射剂安全性检查法应用指导原则[4]516-520。舒更葡糖钠临床单次用药剂量为 4 mg / kg（成人体质量按 60 kg 计算），其 LD_{50} 与临床体质量剂量之比为 1 045.7（> 20）。本研究中异常毒性检查限值采用 LD_{50} 的 95%*CI* 下限的 1 / 4，即 997.02 mg / kg。为保证用药安全且便于操作，本品异常毒性检查时采用质量浓度为 40 mg / mL 的供试品溶液，每只小鼠尾静脉注射给药 0.5 mL，小鼠体质量按 20 g 计算，剂量相当于 1 000 mg / kg，为临床体质量剂量的 250 倍。

根据《药典》通则 1141 异常毒性检查法[4]177-178，取 3 批供试品适量，分别加入 0.9% 氯化钠注射液配制成质量浓度为 40 mg / mL 的供试品溶液。取小鼠 15 只，随机分为 3 组，各 5 只。均尾静脉注射供试品溶液 0.5 mL，4 ~ 5 s 内匀速注射完毕。给药后 48 h 内观察小鼠死亡情况。结果 3 组小鼠 48 h 内均未死亡。

2.2 降压物质检查

2.2.1 降压物质检查限值的确定

按《药典》通则1145降压物质检查法[4]182，取猫1只[5]，其灵敏度符合规定。取舒更葡糖钠（批号为020211101）适量，精密称定，加入0.9%氯化钠注射液配制成质量浓度分别为200，100，50 mg/mL的供试品溶液，股静脉注射0.2 mL/kg，给药剂量分别为40，20，10 mg/kg。与静脉注射0.1 μg/kg组胺作对照。分别记录给药前后猫的颈动脉血压，均平行2次，计算血压下降值。结果血压下降值分别为2.20，2.07 kPa（1 mmHg = 0.133 kPa）；1.28，1.06 kPa；0.61，0.57 kPa；3.13 kPa。给药剂量为10 mg/kg时仅引起猫的血压轻微下降，故确定本品降压物质检查限值采用10 mg/kg，相当于临床单次用药剂量（4 mg/kg）的2.5倍。

2.2.2 降压物质检查限值的验证

取磷酸组胺对照品适量，精密称定，加入0.9%氯化钠注射液，制成0.5 μg/mL的对照品溶液。取3批样品各适量，精密称定，加入0.9%氯化钠注射液，分别制成质量浓度均为50 mg/mL的供试品溶液。取对照品溶液，按实验猫的的体质量每1 kg注射组胺0.1 μg的剂量（d_S）、供试品溶液按10 mg/kg的剂量（d_T），取另一只猫依下列次序按2.2.1项下方法每组注射4个剂量：d_{S1}，d_{T1}，d_{T2}，d_{S2}，分别比较d_{S1}与d_{T2}和d_{T1}与d_{S2}所致反应值。结果d_T所致血压下降值均不超过d_S所致的50%，故3批供试品的降压物质检查均符合规定。详见表2。

表2 舒更葡糖钠降压物质检查结果

Tab. 2 Results of depressor substance test of sugammadex sodium to mice

批号	血压下降值（kPa）				结果
	d_{S1}	d_{T1}	d_{T2}	d_{S2}	
020211101	5.46	0.33	0.13	5.68	符合规定
020211102	5.77	0.64	0.89	5.90	符合规定
020211201	4.73	0.35	0.64	5.28	符合规定

3 讨论

舒更葡糖钠临床应用广泛[6-11]。其原料来源于多糖，合成工艺难度大，质量控制要求高，特别是合成碘代-γ-环糊精的工艺条件十分复杂[12]。为确保舒更葡糖钠的临床用药安全性，制订其原料药的安全性检查项及质量标准尤为重要[13-14]。制药企业应结合药品生产实际情况，合理制订异常毒性和降压物质检查限值，进一步完善生产工艺，加强产品质量控制，提升质量控制水平，保证舒更葡糖钠的临床用药安全。

本研究中建立了舒更葡糖钠异常毒性及降压物质检查方法。3批样品按拟订的标准检测，结果均符合规定。LD_{50}为4 182.8 mg/kg，95%*CI*为3 988.1～4 409.4 mg/kg，异常毒性检查中剂量设定1 000 mg/kg，为临床体质量剂量的250倍。异常毒性检查法质量标准建议制订为：取本品，加0.9%氯化钠注射液制成每1 mL中约含舒更葡糖钠40 mg的溶液，依法（《药典》通则1141）检查，应符合规定。本品在给药剂量为10 mg/kg时仅引起实验猫的血压轻微下降，故确定降压物质检查的限值为10 mg/kg，相当于临床单次用药剂量（4 mg/kg）的2.5倍。降压物质检查法质量标准建议制订为：取本品，依法（《药典》通则1145）检查，剂量按实验猫体质量每1 kg注射舒更葡糖钠10 mg计，应符合规定。

参考文献

[1] 赵 莹，姜陆洋. 新型肌松拮抗药舒更葡糖[J]. 中国新药杂志，2017，26(23)：2767-2771.
[2] 邓 碧，何 亚，郑晓铸. 舒更葡糖钠的临床应用进展[J]. 检验医学与临床，2021，18(18)：2762-2765.
[3] 吴新民. 麻醉过程中使用肌松药及其拮抗剂的必要性[J]. 临床药物治疗杂志，2019，17(6)：32-34.
[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典（四部）[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020.
[5] 黄甘泉，吴贤生，王凤姬，等. 降压物质检查试验中家猫对组胺灵敏度分析[J]. 中国比较医学杂志，2020，30(6)：83-87.
[6] 张 鑫，刘 涛，史志国，等. 舒更葡糖钠对老年肺结核患者肺叶切除术后罗库溴铵血药浓度及肌松恢复的影响[J]. 中国防痨杂志，2023，45(5)：493-498.
[7] 王文华，张 宁，张春华，等. 不同剂量舒更葡糖钠逆转罗库溴铵神经肌肉阻滞的效果[J]. 实用医学杂志，2022，38(5)：622-626.
[8] 王 娟，周 玲，黄 河. 舒更葡糖钠对房颤患者非心脏手术围拔管期血流动力学和相关并发症的影响[J]. 南京医科大学学报（自然科学版），2021，41(10)：1521-1523.
[9] 杜 真，危思维，向 珍，等. 舒更葡糖钠和新斯的明减少腺样体扁桃体切除术儿童拔管后早期呼吸道并发症的对比研究[J]. 临床小儿外科杂志，2022，21(6)：546-550.
[10] 刘 溪，孙志荣，杨舒雯，等. 舒更葡糖钠在甲状腺癌根治术神经监测中的应用[J]. 中国癌症杂志，2019，29(3)：212-217.
[11] 霍 芳，杜 权. 舒更葡糖钠用于罗库溴铵过敏反应的评价研究进展[J]. 现代医药卫生，2021，37(23)：4044-4048.
[12] 彭祥龙，鲍广龙，张乃华，等. 舒更葡糖钠的合成工艺优化[J]. 中国医药工业杂志，2019，50(5)：511-513.
[13] 张 娟，魏 霞，李水仙，等. 舒洛地特原料药安全性检查法研究[J]. 中国药业，2019，28(14)：22-25.
[14] 庞广礼，丁 艳，高允生. 乳糖酸阿奇霉素及其注射剂的安全性评价[J]. 中国药业，2003，12(8)：30-31.

（收稿日期：2023-05-16；修回日期：2024-01-28）

中图分类号：R969.4；R972　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0045－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.011

3类心血管疾病治疗药物肾脏安全性药物警戒研究*

方振威，柏　杨，王　棋，李玉文△

（四川大学华西医院·四川大学华西临床医学院，四川 成都　610041）

摘要：目的　为临床心血管疾病（CVD）治疗药物的选择提供参考。**方法**　检索美国食品和药物管理局不良事件报告系统（FAERS）2004年至2021年收到的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（ARNI）、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB）相关肾损伤药品不良事件（ADE）报告，采用报告比值比（ROR）法和信息成分（IC）法挖掘并分析ADE信号。**结果**　ACEI，ARB，ARNI的相关肾损伤病例分别有13 155例、12 623例、2 411例，3类药物均挖掘出了急性肾损伤（AKI）、慢性肾脏病（CKD）阳性信号。与ACEI及ARB相比，ARNI相关AKI和CKD的阳性信号更强，且ARNI相关AKI病例的死亡构成比（18.31%比13.05%，$P<0.05$；18.31%比10.53%，$P<0.05$）和CKD病例的死亡构成比（23.50%比19.78%，$P<0.05$；23.50%比11.41%，$P<0.05$）均显著更高。**结论**　与ACEI和ARB相比，ARNI相关AKI和CKD的发生风险可能更高。

关键词：血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂；血管紧张素转化酶抑制剂；血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂；肾损伤；药品不良事件；美国食品和药物管理局不良反应事件报告系统；用药安全；信号挖掘

Kidney Safety of Three Types of Drugs for Cardiovascular Disease: A Pharmacovigilance Study

FANG Zhenwei, BAI Yang, WANG Qi, LI Yuwen

(West China Hospital, Sichuan University · West China Clinical Medical College, Sichuan University, Chengdu, Sichuan, China　610041)

Abstract: Objective　To provide a reference for the selection of drugs for cardiovascular disease (CVD) in clinical practice. **Methods**　The kidney injury－related adverse drug events (ADEs) induced by angiotensin receptor－neprilysin inhibitors (ARNIs), angiotensin－converting enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin Ⅱ receptor blockers (ARBs) in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from 2004 to 2021 were searched, the reporting odds ratio (ROR) and information component (IC) methods were used to mine and analyze ADE signals. **Results**　There were 13 155, 12 623 and 2 411 cases of kidney injury induced by ACEIs, ARBs and ARNIs respectively. Positive signals for acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) were detected in all the three drugs. Compared with those induced by ACEIs and ARBs, the positive signals of AKI and CKD induced by ARNIs were stronger, the mortality composition ratios of patients with AKI (18.31% *vs.* 13.05%, $P<0.05$; 18.31% *vs.* 10.53%, $P<0.05$) and CKD (23.50% *vs.* 19.78%, $P<0.05$; 23.50% *vs.* 11.41%, $P<0.05$) induced by ARNIs were significantly higher. **Conclusion**　Compared with ACEIs and ARBs, ARNIs may have a higher risk of AKI and CKD.

Key words: angiotensin receptor－neprilysin inhibitor; angiotensin－converting enzyme inhibitor; angiotensin Ⅱ receptor blocker; kidney injury; adverse drug event; FDA Adverse Event Reporting System; medication safety; signal mining

心血管疾病（CVD）是导致死亡和残疾的主要原因[1－3]，传统的CVD治疗药物肾素－血管紧张素系统抑制剂会降低肾灌注压，导致预估肾小球滤过率（eGFR）短期内下降，有潜在的肾毒性风险。血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂（ARNI，2017年9月20日在我国获批上市）具有抑制血管紧张素Ⅱ水平升高和增加脑利钠肽活性的作用，被广泛用于心力衰竭、成人先天性心脏病等领域的治疗[4－5]。但其会增加循环血管活性肽的活性，导致急性血流动力学效应和低血压，故存在潜在肾损伤风险。PARADIGM－HF试验中比较了ARNI与依那普利治疗心力衰竭（射血分数正常）的效果，发现ARNI延缓了eGFR的下降，且ARNI治疗后1个月和8个月的尿白蛋白与肌酐的比值（UACR）显著升高[6－7]，而尿液中增多的白蛋白是肾损伤早期的敏感指标之一[8]。但另一项真实世界分析表明，在慢性肾脏病（CKD）患者和射血分数降低的心力衰竭患者中，相较使用血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB），使用ARNI治疗患者的高钾血症、症状性低血压和肾功能恶化的发生率更低[9]。ARNI，ACEI，ARB治疗CVD时肾脏安全性的证据仍较少且存在争议，尚无研究比较三者的肾脏安全性。为进一步判断药品上市后在真实世界中的安全性。在此，通过挖掘与分析美国食品和药物管理局

*基金项目：国家重点研发计划课题[2020YFC2008302]。

第一作者：方振威，男，在读硕士研究生，研究方向为临床药学，（电子信箱）1523418651@qq.com。

△通信作者：李玉文，女，博士，副主任药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）liyuwenzs@163.com。

(FDA)不良事件报告系统(FAERS)[10-11]中上述3类药物相关肾损伤不良事件,评估3类药物与肾损伤之间的关联,以及ARNI相对于ACEI和ARB的肾脏安全性,为CVD患者的用药选择提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源与处理

提取FAERS 2004年至2021年的ASCII数据文件,其中均包含个人信息记录(DEMO)、不良事件记录(REAC)、药物使用记录(DRUG)、治疗结果记录(OUTC)、报告来源(RPSR)、治疗时间(THER)以及诊断(INDI)[12]。本研究中选择DEMO,REAC,DRUG和OUTC表进行分析。若CASEID(识别FAERS病例的编号)一致,则选择最新的FDA_DT(FDA接收病例的数据)报告;当CASEID和FDA_DT一致时,则选择较大的PRIMARYID(识别FAERS报告的唯一编号)。剔除DEMO表中的重复报告,并与其他表格进行映射,再利用MedEx_UIMA_1.3.7系统对DRUG表中药品名称进行标准化处理,提高药品检索的命中率[13]。根据《监管活动医学词典》(MedDRA 24.0)中的首选语(PT)对ADE信号进行归类分析[14]。

1.2 研究设计

根据世界卫生组织的WHO-ATC编码确定纳入研究的ARNI,ACEI和ARB类药物(见表1)。根据SMQ术语集(24.1版)确定肾损伤不良事件的定义为发生急性肾损伤(AKI)、CKD、蛋白尿、肾血管病变和肾小管间质性疾病(TIN)。ADR报告的药品怀疑程度分为首要怀疑药物(PS),次要怀疑药物(SS),合并用药(C)及药物相互作用(I)4个等级;仅纳入单药方案且确定为在PS,SS,C,I中仅报道了3类药物的其中一类。报告人员主要可分为健康相关专家(医师、药师、其他健康专家)和非健康相关专家(消费者、律师等),考虑到健康相关专家和非健康相关专家认知存在较大差异,故本研究中仅选取健康相关专家的报告。单例患者如报告多个结局,结果分析时仅纳入最严重的结局。

1.3 数据分析

采用基于比例失衡法的ADR分析方法评估3类药物与肾损伤之间的相关性。将同时被报告比值比(ROR)法[15]和贝叶斯置信区间递进神经网络(BCPNN)法的信息成分(IC)法[16]检测到的阳性信号定义为肾损伤ADE信号。根据PT对应的报告例数计算出相应的*ROR*值、*IC*值和两者相应的95%置信区间(*CI*),公式见表2和表3。统计符合要求报告的阳性信号数,其对应的*ROR*值及*IC*值越大代表信号越强,即目标药物与目标ADE间的相关性越强[17]。比较目标药品的目标ADE发生比例与其他所有药品的目标ADE发生比例[11]。采用SPSS 24.0统计学软件分析。计数资料以例(%)表示,行描述性分析或χ^2检验。行双侧检验,检验水准$\alpha = 0.05$,$P < 0.05$为差异有统计学意义。

表1 纳入研究的ACEI,ARB,ARNI类药物

Tab. 1 ACEIs, ARBs, ARNIs included in study

ATC编号	中文名称	ATC编号	中文名称	ATC编号	中文名称	ATC编号	中文名称
C09AA01	卡托普利	C09AA08	西拉普利	C09AA15	佐芬普利	C09CA06	坎地沙坦
C09AA02	依那普利	C09AA09	福辛普利	C09AA16	咪达普利	C09CA07	替米沙坦
C09AA03	赖诺普利	C09AA10	群多普利	C09CA01	氯沙坦	C09CA08	非马沙坦
C09AA04	培哚普利	C09AA11	螺普利	C09CA02	依普沙坦	C09DX04	沙库巴曲缬沙坦
C09AA05	雷米普利	C09AA12	德拉普利	C09CA03	缬沙坦		
C09AA06	喹那普利	C09AA13	莫西普利	C09CA04	厄贝沙坦		
C09AA07	贝那普利	C09AA14	替莫普利	C09CA05	他索沙坦		

表2 比例失衡法四格表

Tab. 2 Fourfold table of disproportionality measurement

药品类别	肾脏相关不良事件数	非肾脏相关不良事件数	合计
ARNI	a	b	$a+b$
ACEI/ARB	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

表3 ROR法与IC法的公式及信号生成条件

Tab. 3 Calculation formulas and signal generation conditions of the ROR and IC methods

方法	公式	信号生成条件
ROR法	$ROR = \frac{ad}{bc}$ $ROR\ 95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	$a \geq 3$;且ROR 95%CI下限>1,即提示生成了1个信号
IC法	$IC = \log_2 \frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $IC95\%CI = e^{\ln(IC) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b + 1/c + 1/d}}$	IC的95%CI下限>0,即提示生成了1个信号

2 结果

2.1 报告基本情况

共涉及ACEI,ARB,ARNI相关肾损伤病例13 155例、12 623例、2 411例,共对应5种ADE,其中AKI与CKD不良事件报告占比较大,详见表4。信号检测结果见表5。3类药物AKI和CKD发生的临床特征分析见表6(其中除性别、年龄项外均以ARNI的AKI发生例数降序排序,且仅列出报告数量排前5的国家),均以医师报告的占比最高;ACEI相关AKI,CKD,以及ARNI相关AKI发生率男性多于女性,其余不良事件发生率女性多于男性;AKI和CKD病例均主要见于老年(≥65岁)患者。

表4 ACEI,ARB,ARNI不良事件发生情况(例)

Tab. 4 Incidence of ADEs induced by ACEIs, ARBs and ARNIs (case)

药品类别	AKI	CKD	蛋白尿	肾血管病变	TIN
ACEI(n = 13 155)	9 359	2 684	397	154	561
ARB(n = 12 623)	8 714	2 832	399	124	554
ARNI(n = 2 411)	1 715	651	18	14	13

表 5 ACEI, ARB, ARNI 所致肾损伤的信号检测结果

Tab. 5 Results of signal detection of kidney injury induced by ACEIs, ARBs and ARNIs

不良事件	用药方案	报告例数	ADR 例数	*ROR*(95%*CI*)	*IC*(95%*CI*)	不良事件	用药方案	报告例数	ADR 例数	*ROR*(95%*CI*)	*IC*(95%*CI*)
AKI	ACEI	9 359	168 741	2.20(2.15,2.25)	1.02(0.95,1.09)		ARNI vs. ACEI	18	23 839	0.30(0.19,0.48)	-1.59(-3.07,-0.02)
	ARB	8 714	147 358	2.36(2.30,2.41)	1.11(1.04,1.18)		ARNI vs. ARB	18	23 839	0.26(0.16,0.42)	-1.77(-3.25,-0.20)
	ARNI	1 715	25 654	2.58(2.45,2.71)	1.29(1.12,1.45)	肾血管病变	ACEI	154	168 741	2.27(1.92,2.67)	1.02(0.47,1.55)
	ARNI vs. ACEI	1 715	25 536	1.22(1.15,1.28)	0.23(0.05,0.40)		ARB	124	147 358	2.08(1.73,2.49)	0.90(0.29,1.49)
	ARNI vs. ARB	1 715	25 536	1.13(1.07,1.20)	0.14(-0.03,0.31)		ARNI	14	25 654	1.31(0.77,2.21)	0.28(-1.43,1.95)
CKD	ACEI	2 684	168 741	1.76(1.69,1.83)	0.70(0.57,0.83)		ARNI vs. ACEI	14	23 835	0.60(0.35,1.04)	-0.65(-2.38,1.13)
	ARB	2 832	147 358	2.16((2.08,2.25)	0.97(0.84,1.10)		ARNI vs. ARB	14	23 835	0.65(0.37,1.13)	-0.54(-2.29,1.25)
	ARNI	651	25 654	2.79(2.58,3.01)	1.37(1.11,1.63)	TIN	ACEI	561	168 741	1.24(1.14,1.35)	0.20(-0.08,0.49)
	ARNI vs. ACEI	651	24 472	1.61(1.48,1.76)	0.56(0.28,0.84)		ARB	554	147 358	1.41(1.30,1.54)	0.38(0.10,0.66)
	ARNI vs. ARB	651	24 472	1.32(1.21,1.44)	0.33(0.05,0.61)		ARNI	13	25 654	0.19(0.11,0.32)	-2.51(-4.16,-0.68)
蛋白尿	ACEI	397	168 741	1.51(1.36,1.67)	0.48(0.14,0.81)		ARNI vs. ACEI	13	23 834	0.15(0.09,0.27)	-2.53(-4.20,-0.68)
	ARB	399	147 358	1.76(1.59,1.95)	0.68(0.34,1.01)		ARNI vs. ARB	13	23 834	0.14(0.08,0.23)	-2.69(-4.36,-0.84)
	ARNI	18	25 654	0.44(0.28,0.71)	-1.27(-2.72,0.27)						

表 6 ARNI, ACEI, ARB 所致 AKI 及 CKD 病例的特征[例(%)]

Tab. 6 Characteristics of AKI and CKD cases induced by ARNIs, ACEIs and ARBs [case (%)]

维度	亚类	ACEI		ARB		ARNI	
		AKI(n = 9 359)	CKD(n = 2 684)	AKI(n = 8 714)	CKD(n = 2 832)	AKI(n = 1 715)	CKD(n = 651)
性别	男	4 819(51.49)	1 228(45.75)	3 470(39.82)	1 043(36.83)	1 039(60.58)	153(23.50)
	女	3 527(37.69)	953(35.51)	3 546(40.69)	1 057(37.32)	436(25.42)	402(61.75)
	未知	1 013(10.82)	503(18.74)	1 698(19.49)	732(25.85)	240(13.99)	96(14.75)
年龄	< 18 岁	125(1.34)	44(1.64)	71(0.81)	36(1.27)	2(0.12)	1(0.15)
	18 ~ < 65 岁	2 442(26.09)	667(24.85)	1 618(18.57)	574(20.27)	270(15.74)	87(13.36)
	≥ 65 岁	5 368(57.36)	1 191(44.37)	4 843(55.58)	1 209(42.69)	755(44.02)	243(37.33)
	未知	1 424(15.22)	782(29.14)	2 182(25.04)	1 013(35.77)	688(40.12)	320(49.16)
主要发生国家	美国	2 261(24.16)	1 208(45.01)	2 089(23.97)	1 151(40.64)	720(41.98)	338(51.92)
	法国	1 927(20.59)	307(11.44)	1 699(19.50)	368(12.99)	217(12.65)	45(6.91)
	德国	776(8.29)	196(7.30)	855(9.81)	253(8.93)	182(10.61)	62(9.52)
	英国	1 375(14.69)	152(5.66)	617(7.08)	19(0.67)	100(5.83)	13(2.00)
	日本	154(1.65)	38(1.42)	970(11.13)	273(9.64)	51(2.97)	15(2.30)
报告者	医师	3 701(39.54)	1 018(37.93)	4 450(51.07)	1 574(55.58)	1 022(59.59)	425(65.28)
	其他健康专家	2 615(27.94)	951(35.43)	2 012(23.09)	700(24.72)	422(24.61)	162(24.88)
	非健康相关专家	1 252(13.38)	497(18.52)	992(11.38)	342(12.08)	185(10.79)	56(8.60)
	药师	1 791(19.14)	218(8.12)	1 260(14.46)	216(7.63)	86(5.01)	8(1.23)

2.2 信号检测结果

3类药物均挖掘出了AKI和CKD阳性信号，且ARNI未生成蛋白尿、肾血管病变和TIN的阳性信号，ACEI未造成TIN信号。AKI与CKD信号由强到弱均分别为ARNI, ARB, ACEI。与ARB / ACEI相比，ARNI所致AKI和CKD信号均更强。

2.3 预后分析

结果见图1。与ACEI或ARB相比，ARNI相关AKI病例死亡构成比显著升高(18.31%比13.05%，P < 0.000 1；18.31%比10.53%，P < 0.000 1)；ARNI相关CKD病例的死亡构成比也显著升高(23.50%比19.78%，P < 0.05；23.50%比11.41%，P < 0.000 1)。

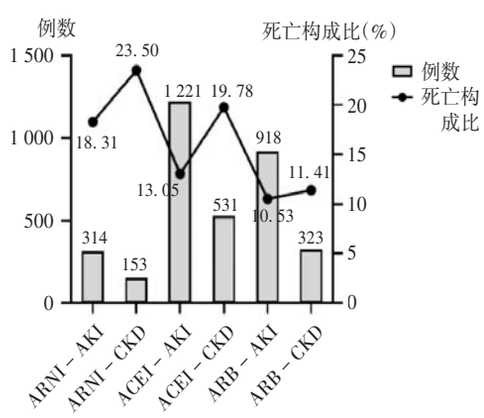


图1 死亡构成比分析

Fig. 1 Analysis of mortality composition ratio

3 讨论

近年来有研究证实，与常规肾素－血管紧张素－醛固酮系统抑制剂（包括ACEI和ARB）相比，ARNI能进一步有效降低血压，有益于合并心力衰竭患者的预后改善[18]及心血管和肾脏保护等[19－21]。但也有研究认为，ARNI可能导致肾功能的早期改变[22]，从而引发AKI[23]及CKD[24]。在ARNI的临床使用中也观察到患者早期肾功能的急剧恶化[24]，且有临床专家共识建议关注服用ARNI期间是否有肾功能恶化，必要时停止使用[23]。CHEN等[24]有研究则显示，ARNI与钠－葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂联用时，增加了AKI的发生。

本研究结果显示，ARNI，ACEI，ARB均检测出了AKI，CKD等肾损害ADE的信号。ARNI相较ACEI和ARB可能具有更高的AKI和CKD相关的肾损伤风险，且预后分析显示，ARNI相对ACEI和ARB有更高的死亡构成比。

ARNI，ACEI，ARB的肾损伤ADE的报告国家以欧美为主，缺少来自中国的报告，这可能与ARNI在我国上市较晚（2017年），且2019年才进入国家医保目录有关。2015年7月，FDA批准ARNI类药品上市，随后其在2016年5月于欧盟获批上市。发生不良反应人群年龄以65岁及以上群体为主，这符合CVD高发人群年龄特点。值得关注的是，有个别报告涉及18岁以下患者，这通常并非CVD的高发年龄，且沙库巴曲缬沙坦药品说明书也未批准用于该年龄段患者，说明该药品可能存在超药品说明书用药情况。

本研究中通过对FAERS中ARNI，ACEI，ARB肾损伤ADE的挖掘与分析，发现ARNI相较ACEI/ARB具有更高的肾脏毒性。这与部分研究结论不一致，原因可能在于对不良事件终点的判断选择。建议临床用ARNI替代ARB和ACEI用药时，需更谨慎，特别是对于肾功能减退的患者，在使用ARNI时注意监测肾功能，需紧密关注ADE发生情况，并及时救治[25]。

本研究中初步探讨了ARNI，ACEI，ARB与肾损伤之间的关联，但FAERS是自发呈报数据库，其产生于真实世界临床用药环境，可能存在多种报告来源，以及受复杂因素的影响，故结果存在一定偏倚[26]；虽然基于窄范围SMQ的搜索能在一定程度上避免对AKI或CKD的低估，但只能获得特定的ADE报告，而不是患者临床诊断报告，因此存在潜在偏差；ARNI，ACEI，ARB相关ADE的主要上报国家为欧美国家，不同人群中ADE发生情况可能存在种族差异[27]。故通过数据挖掘得到的药物信号与ADE之间的因果关系仍有待证实。

参考文献

[1] WANG H，ZHANG H，ZOU Z. Changing profiles of cardiovascular disease and risk factors in China：A secondary analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Chin Med J（Engl），2023，136（20）：2431－2441.

[2] PIRILLO A，NORATA GD. The burden of hypercholesterolemia and ischemic heart disease in an ageing world[J]. Pharmacol Res，2023，193：106814.

[3] PUSKA P，LAATIKAINEN T，KORPELAINEN V，et al. Contribution of the North Karelia Project to International Work in CVD and NCD Prevention and Health Promotion[J]. Glob Heart，2016，11（2）：243－246.

[4] GREENBERG B. Angiotensin Receptor－Neprilysin Inhibition（ARNI）in Heart Failure[J]. Int J Heart Fail，2020，2（2）：73－90.

[5] VOLPE M，RUBATTU S，BATTISTONI A. ARNi：A Novel Approach to Counteract Cardiovascular Diseases[J]. International Journal of Molecular Sciences，2019，20（9）：2092.

[6] DAMMAN K，GORI M，CLAGGETT B，et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin－Neprilysin Inhibition in Heart Failure[J]. JACC Heart failure，2018，6（6）：489－498.

[7] TSUKAMOTO S，UEHARA T，AZUSHIMA K，et al. Updates for Cardio－Kidney Protective Effects by Angiotensin Receptor－Neprilysin Inhibitor：Requirement for Additional Evidence of Kidney Protection[J]. Journal of the American Heart Association，2023，12（8）：e029565.

[8] AGRAWAL S，SMOYER WE. Role of albumin and its modifications in glomerular injury[J]. Pflugers Archiv，2017，469（7－8）：975－982.

[9] GJYRIQI G，YORK M，ABUAZZAM F，et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor Use and Blood Pressure Lowering in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Across the Spectrum of Kidney Function：An Analysis of the Veterans Administrative Health System[J]. Journal of Cardiac Failure，2023，29（3）：258－568.

[10] CIRMI S，EL ABD A，LETINIER L，et al. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors Used in Chronic Myeloid Leukemia：An Analysis of the FDA Adverse Event Reporting System Database（FAERS）[J]. Cancers，2020，12（4）：826.

[11] 胡 静，邹 颖. 基于FAERS数据库达托霉素不良事件分析与信号挖掘[J]. 药物流行病学杂志，2022，31（8）：544－549.

[12] 胡巧织，罗 敏，王华玲，等. 基于FAERS的新型冠状病毒肺炎治疗用药安全信号挖掘研究：利巴韦林[J]. 医药导报，2020，39（4）：513－518.

[13] 吴 斌，吴逢波，罗 敏，等. MedEx在FAERS药品名称标准化中的应用[J]. 中国医院药学杂志，2019，39（19）：1989－1992.

[14] 余友俊，郭子寒，张忠伟，等. CDK4/6抑制剂不良反应评估：基于FAERS数据库的真实世界研究[J]. 中国癌症杂志，2023，33（10）：908－919.

[15] 赛尔比亚·玉努斯阿吉，熊代琴，吴 斌，等. 基于FAERS的糖皮质激素类药物相关骨质疏松及骨坏死类事件数据挖掘研究[J]. 医药导报，2023，42（4）：591－596.

[16] SUN L，SUN S，WANG T，et al. Parallel ADR Detection Based on Spark and BCPNN[J]. Tsinghua Science and Technology，2019，24（2）：195－206.

[17] 刘 迅，陈 力，陈 乾，等. 基于FAERS数据库的福沙匹坦不良事件信号挖掘[J]. 中国药业，2023，32（11）：102－107.

[18] 血管紧张素受体－脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中

中图分类号：R917；R927　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0049－09
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.012

基于超高效液相色谱－四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱法的清热凉血方化学成分分析*

刘家邑[1]，刘　静[2]，吴豆豆[1]，蔡　锐[1]，白彦萍[3△]

（1. 北京中医药大学中日友好临床医学院，北京　100029；2. 陕西省中医药研究院，陕西 西安　710003；3. 中日友好医院，北京　100029）

摘要：目的　研究清热凉血方的化学成分。**方法**　查阅中国知网、PubChem 等数据库，检索清热凉血方药材化学成分的相关文献，建立化学成分数据库。采用超高效液相色谱－四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱（UPLC－Q Exactive Focus MS/MS）法分析该方剂的图谱数据，并以 Xcalibur 4.0 软件拟合分子式，与自建数据库信息进行匹配，初步推测分子式信息，并结合相关化学成分数据和文献信息对目标化学成分进行鉴定和确证。**结果**　共鉴定出 66 个化学成分，包括单萜苷类 20 个，酚酸类 10 个，环烯醚萜苷类 8 个，糖苷类、没食子酰葡萄糖类各 4 个，有机酸类、苯乙醇苷类、香豆素类各 2 个，苯丙素类、生物碱类、黄酮类、环肽类、萘醌类、糠醛类各 1 个，其他类 8 个。**结论**　所建立的方法可系统地对清热凉血方中的化学成分进行定性分析。

关键词：超高效液相色谱－四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱；清热凉血方；化学成分分析；结构鉴定；裂解规律

Chemical Constituent Analysis of Qingre Liangxue Formula Based on UPLC－Q Exactive Focus MS/MS

LIU Jiayi[1], LIU Jing[2], WU Doudou[1], CAI Rui[1], BAI Yanping[3]

(1. China－Japan Friendship Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China　100029; 2. Shaanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi, China　710003; 3. China－Japan Friendship Hospital, Beijing, China　100029)

Abstract: Objective　To study the chemical constituents of Qingre Liangxue Formula. **Methods**　Studies on the chemical constituents of relevant medicinal herbs of Qingre Liangxue Formula in the CNKI, PubChem and other databases were searched to establish a chemical constituent database. The spectral data of the formula were analyzed by the ultra－high－performance liquid chromatography quadrupole/electrostatic field orbitrap high－resolution mass spectrometry (UPLC－Q Exactive Focus MS/MS) method, the molecular formulas were fitted by the Xcalibur 4.0 software and matched with the information of the self－built database to preliminarily infer the molecular formula information. On this basis, the target chemical constituents were identified and

*基金项目：国家自然科学基金[82074445]；国家中医药管理局2021年岐黄学者支持项目[国中医药人教函〔2022〕6号]。

第一作者：刘家邑，女，在读硕士研究生，研究方向为中西医结合治疗皮肤病，(电子信箱)314816344@qq.com。

△通信作者：白彦萍，女，博士研究生，主任医师，研究方向为中西医结合治疗皮肤病，(电子信箱)zhi@tsinghua.edu.cn。

应用的中国专家共识专家组．血管紧张素受体－脑啡肽酶抑制剂在慢性肾脏病患者中应用的中国专家共识[J]．中国血液净化，2023，22(4)：241－253.

[19] CHO IJ, KANG SM. Angiotensin receptor－neprilysin inhibitor in patients with heart failure and chronic kidney disease[J]. Kidney Res Clin Pract, 2021, 40(4): 555－565.

[20] JUDGE PK, HAYNES R. TaleNeprilysin and Neprilysin inhibition in chronic kidney disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2021, 30(1): 123－130.

[21] FENG Y, YIN Y, DENG R, et al. Renal safety and efficacy of angiotensin receptor－neprilysin inhibitor: A meta－analysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Pharm Ther, 2020, 45(6): 1235－1243.

[22] MASARONE D, MELILLO E, ERRIGO V, et al. Clinical relevance of transient worsening renal function after initiation of sacubitril/valsartan[J]. Current Medical Research and Opinion, 2021, 37(1): 9－12.

[23] GAN L, LYU X, YANG X, et al. Application of Angiotensin Receptor－Neprilysin Inhibitor in Chronic Kidney Disease Patients: Chinese Expert Consensus[J]. Frontiers in Medicine, 2022, 9: 877237.

[24] CHEN C, WU B, ZHANG C, et al. Angiotensin receptor－neprilysin inhibitor and sodium－dependent glucose cotransporter－2 inhibitor－associated renal injury: a pharmacovigilance study[J]. Expert Opinion on Drug Safety, 2023, 22(3): 259－266.

[25] 刘　尚．血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂的认知和研究进展[J]．吉林医学，2023，44(6)：1596－1599.

[26] 潘玲云．基于触发器及数据挖掘技术的抗肿瘤药物安全性研究[D]．重庆：重庆医科大学，2019.

[27] 季春梅，周建成．基于 FAERS 数据库的替格瑞洛相关不良事件信号检测与分析[J]．中国医院用药评价与分析，2022，22(5)：632－635.

（收稿日期：2023－11－20；修回日期：2024－04－15）

confirmed according to relevant chemical constituent data and study information. **Results** Sixty - six chemical constituents were identified, including twenty monoterpenoid glycosides, ten phenolic acids, eight iridoid glycosides, four glycosides, four galloylglucoses, two organic acids, two phenylethanoid glycosides, two coumarins, one phenylpropanoid, one alkaloid, one flavone, one cyclic peptide, one naphthoquinone, one furfural and eight other constituents. **Conclusion** The established method can systematically and qualitatively analyze the chemical constituents in the Qingre Liangxue Formula.

Key words: UPLC - Q Exactive Focus MS / MS; Qingre Liangxue Formula; chemical constituent analysis; structural identification; cleavage pattern

银屑病为常见且易复发的慢性炎性皮肤病，俗称“牛皮癣”，属中医“白疕”范畴。清热凉血方是中日友好医院白彦萍教授在中医基础理论及现代药理学研究指导下总结出的诊治血热型银屑病的经验方，该方由经典名方犀角地黄汤化裁而成，由白英、蛇莓、紫草、土茯苓、白花蛇舌草、赤芍、丹皮、生地8味中药组方，具有清热解毒、凉血活血功效。课题组的前期随机平行对照试验已证实清热凉血方（祛银颗粒）治疗血热型银屑病的有效性及安全性[1]。目前，清热凉血方的物质基础研究较少，暂无系统、全面的相关化学成分组成报道。超高效液相色谱 - 四极杆 / 静电场轨道阱高分辨质谱（UPLC - Q - Exactive Orbitrap MS / MS）分析技术在现代中药物质研究中可发挥重要作用，本研究中借助其对清热凉血方的化学成分进行检测并鉴定，探究其有效成分，旨在为其药效质量评价及作用机制研究提供物质基础。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

UltiMate 3000型超高效液相色谱仪（美国Dionex公司）；Q Exactive Focus型静电场轨道阱高分辨质谱仪，包括加热电喷雾离子源（HESI）和Xcalibur 4.1数据处理软件（美国Thermo Fisher Scientific公司）；SB - 5200DT型超声波清洗机（宁波新艺超声设备有限公司）；BT25S型电子分析天平（精度0.01 mg），BS210S型电子分析天平（精度0.1 mg），均购自北京赛多利斯天平有限公司。

1.2 试药

清热凉血方浸膏（中日友好医院药剂科，生药含量1 g / mL）；对照品原儿茶酸（批号为220412）、没食子酸（批号为221026）、丹皮酚（批号为220425）、芍药苷（批号为220425）、5 - *O* - 咖啡酸莽草酸（批号为220314）、去乙酰基车叶草苷酸（批号为220620）、地黄苷D（批号为221110）、丹皮酚原苷（批号为221203）、连翘酯苷E（批号为220806）、苯甲酰芍药苷（批号为220412）、咖啡酸（批号为220412），均购于成都植标化纯生物技术有限公司对照品，含量≥98%；对照品东莨菪内酯（四川省维克奇生物科技有限公司，批号为WKP20011001，含量≥98%）；甲醇为色谱级，甲酸为质谱级，其余试剂均为分析纯，水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 试验条件

色谱条件：色谱柱为Thermo Accucore aQ C_{18}柱（150 mm × 2.1 mm，2.6 μm）；流动相为甲醇（A）- 0.1%甲酸水溶液，梯度洗脱（0～10 min时2%A → 50%A，10～25 min时50%A → 95%A）；流速为0.3 mL / min；柱温为35 ℃；进样量为3 μL。

质谱条件：离子源为HESI，喷雾电压为3.5 kV，鞘气（N_2）流量为40 arb，辅助气流量为10 arb，辅助加热器温度为350 ℃，毛细管温度为320 ℃，S - lens射频水平为50，自动增益控制（AGC）为106。扫描方式采用正、负离子Full MS / dd - MS^2模式，Full MS分辨率为70 000，dd - MS^2分辨率为35 000；扫描范围 *m* / *z* 为100～1 500，碰撞能为30 eV。

2.2 溶液制备

对照品溶液：取各对照品适量，精密称定，加甲醇溶解，制成质量浓度均约为1 mg / mL的单一对照品贮备液；精密量取0.1 mL，置10 mL容量瓶，加甲醇定容，经0.22 μm微孔滤膜滤过，取续滤液，即得。

供试品溶液：取浸膏样品适量，稀释，超声（功率200 W，频率40 kHz）处理30 min，放冷至室温，移液于10 mL容量瓶，加甲醇定容，摇匀，经0.22 μm微孔滤膜滤过，取续滤液，即得。

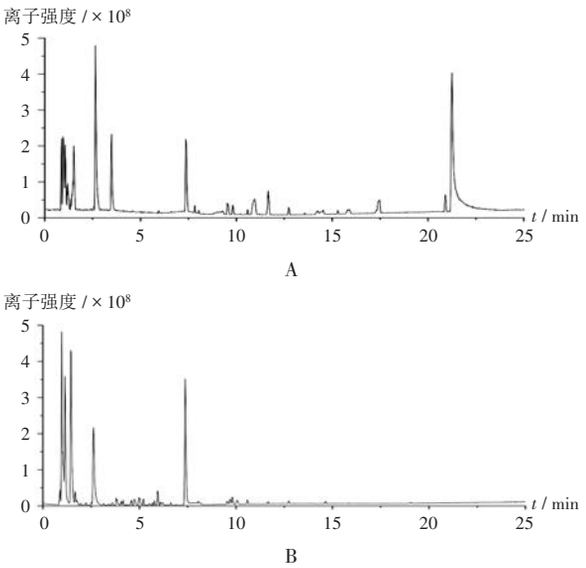
2.3 数据处理

基于中国知网、PubChem等数据库，检索清热凉血方药材化学成分的相关文献，构建该方各单味药的化学成分库，按质谱数据精确各化学成分的相对分子量，筛选一级准分子离子峰 *m* / *z* 实测值与理论值误差小于5×10^{-6}的分子，与自建数据库信息进行匹配，初步推测化学成分信息。采用Xcalibur 4.1软件进一步对目标化学成分色谱峰及其二级碎片离子信息进行提取，根据二级碎片推断其可能的裂解途径，并结合相关化学成分数据和文献信息对目标化学成分进行鉴定和确证。

2.4 化学成分分析

分别于正、负离子扫描模式下采集数据，结果见图1。

通过核对对照品的文献信息、二级质谱数据及自建数据库信息，快速鉴定目标化学成分。结合化学成分的一级、二级质谱及裂解规律进行分析和鉴别，最终表



A. 正离子 B. 负离子

图 1 基峰色谱图

A. Positive ions B. Negative ions

Fig. 1 Base peak chromatograms

征出 68 个化学成分，包括单萜苷类 20 个，酚酸类 10 个，环烯醚萜苷类 8 个，糖苷类、没食子酰葡萄糖类各 4 个、有机酸类、苯乙醇苷类、香豆素类各 2 个，苯丙素类、生物碱类、黄酮类、环肽类、萘醌类、糠醛类各 1 个，其他类 8 个，未知 2 个。详见表 1。

2.5 主要类别化学成分的鉴定及其裂解规律分析

2.5.1 单萜苷类

赤芍、牡丹皮中多含单萜苷类化学成分，其裂解时母核上易丢失苯甲酸分子，以峰 29 为例，在正离子模式下，其准分子离子峰 *m* / *z* 519.147 2 [M + Na]⁺，根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_{23}H_{28}O_{12}$，该离子通过双键断裂，丢失 1 分子对羟基苯甲酸形成 *m* / *z* 381.115 9 [M + Na − $C_7H_6O_3$]⁺的碎片离子峰，再丢失 1 分子 1,5 − 脱水 − *D* − 山梨醇形成 *m* / *z* 219.062 5 [M + Na − $C_7H_6O_3$ − $C_6H_{12}O_5$]⁺的碎片离子峰；同时准分子离子峰还可直接丢失 1 分子 1,5 − 脱水 − *D* − 山梨醇形成 *m* / *z* 357.093 8 [M + Na − $C_6H_{12}O_5$]⁺的碎片离子峰，再丢失 1 分子对羟基苯甲酸形成 *m* / *z* 219.062 5 [M +

表 1 清热凉血方浸膏样品中化学成分鉴定

Tab. 1 Identification of chemical constituents in Qingre Liangxue Formula extract samples

序号	化学成分	分子式	离子模式	*m* / *z* 理论值	*m* / *z* 实测值	t_R (min)	δ (×10⁻⁶)	二级碎片离子	药材归属	成分类别
1	蔗糖或麦芽糖或柚拉金糖[2-7]	$C_{12}H_{22}O_{11}$	[M−H]⁻	341.108 9	341.108 9	1.07	0.101 4	119.033 0,113.022 9,89.022 9,71.013 6	牡丹皮、赤芍、生地、白花蛇舌草、白英	其他类
			[M+Na]⁺	365.105 4	365.105 2	1.09	0.637 1	365.105 4,310.193 4,203.052 6		
2	赤芍药苷[8]	$C_{16}H_{24}O_{10}$	[M+Na]⁺	399.126 2	399.126 0	1.70	0.420 9	237.073 6	赤芍	单萜苷类
3	没食子酰葡萄糖或其同分异构体[1]	$C_{13}H_{16}O_{10}$	[M−H]⁻	331.067 1	331.067 3	1.89	−0.695 0	169.014 2	牡丹皮	没食子酰葡萄糖类
4	酪氨酸[2]	$C_9H_{11}NO_3$	[M+H]⁺	182.081 2	182.081 1	1.99	0.383 3	136.060 9	牡丹皮	其他类
5	5-羟甲基糠醛[8-10]	$C_6H_6O_3$	[M−H]⁻	125.024 4	125.024 5	2.21	−0.661 5	124.016 7,123.008 7,97.029 5,95.013 9,79.019 0,69.034 6	生地、牡丹皮	糠醛类
6	鸡屎藤次苷[11-13]	$C_{16}H_{22}O_{11}$	[M−H]⁻	389.108 9	389.108 7	2.51	0.602 9	209.045 5,183.065 7,165.055 7,147.045 1	环烯醚萜苷类	
7	没食子酸*[14-19]	$C_7H_6O_5$	[M−H]⁻	169.014 2	169.014 4	2.57	−0.907 6	125.024 6,124.016 5,107.013 8,97.029 5,81.034 6,79.018 9,69.034 6	酚酸类	
8	腺苷[4]	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	[M+H]⁺	268.104 0	268.104 1	2.58	−0.259 6	136.061 8,119.035 3	生地、牡丹皮	其他类
9	没食子酰葡萄糖[20]	$C_{13}H_{16}O_{10}$	[M−H]⁻	331.067 1	331.067 3	2.79	−0.695 0	213.912 1,169.014 3,124.016 4	牡丹皮	没食子酰葡萄糖类
10	牡丹酮-1-*O*-*β*-*D*-葡萄糖苷或异构体[16,18]	$C_{16}H_{24}O_9$	[M+COOH]⁻	405.139 1	405.140 4	3.14	−3.115 0	359.134 4,197.081 9,179.071 3,122.037 2	赤芍/牡丹皮	其他类
11	乙酰梓醇或鸡屎藤次苷甲酯[8]	$C_{17}H_{24}O_{11}$	[M−H]⁻	403.124 6	403.124 8	3.46	−0.534 1	195.065 9,179.056 1	生地	环烯醚萜苷类
12	去乙酰基车叶草苷酸*[13]	$C_{16}H_{22}O_{11}$	[M−H]⁻	389.108 9	389.108 7	3.78	0.602 9	227.057 1,209.045 5,191.035 6,183.066 3,165.055 6,147.045 3	白花蛇舌草	环烯醚萜苷类
13	6-*O*-galloylsucrose[2]	$C_{19}H_{26}O_{15}$	[M−H]⁻	493.119 9	493.120 5	3.81	−1.230 5	331.066 7,313.056 7,169.014 2,125.024 4	牡丹皮	没食子酰葡萄糖类
14	丁香酸或没食子酸乙酯[21-22]	$C_9H_{10}O_5$	[M−H]⁻	197.045 5	197.045 6	3.83	−0.270 5	123.045 2	土茯苓、牡丹皮、赤芍	酚酸类
15	地黄苷D*[23]	$C_{27}H_{42}O_{20}$	[M+COOH]⁻	731.224 0	731.226 1	3.87	−2.804 7	685.221 1,505.154 8,343.102 3,341.110 0,323.098 3,263.077 1,221.066 6,181.050 6,179.056 0,161.045 6,89.024 4	生地	环烯醚萜苷类

续表 1 清热凉血方浸膏样品中化学成分鉴定

Continued Tab. 1 Identification of chemical constituents in Qingre Liangxue Formula extract samples

序号	化学成分	分子式	离子模式	m/z 理论值	m/z 实测值	t_R (min)	δ ($\times 10^{-6}$)	二级碎片离子	药材归属	成分类别
16	龙胆酸 5-*O*-葡萄糖苷[3]	$C_{13}H_{16}O_9$	$[M-H]^-$	315.072 2	315.072 4	3.89	-0.777 0	152.011 5, 108.021 7	白花蛇舌草	其他类
17	牡丹皮苷 B[19]	$C_{18}H_{24}O_{14}$	$[M-H]^-$	463.109 3	463.109 8	3.92	-1.018 1	403.087 9, 373.077 9, 343.067 1, 301.056 6, 241.035 4, 169.014 2, 125.024 4	牡丹皮	单萜苷类
18	没食子酰葡糖或其异构体[18,22]	$C_{19}H_{26}O_{15}$	$[M-H]^-$	493.119 9	493.120 5	4.04	-1.230 5	331.067 2, 313.056 7, 169.014 2, 125.024 4	赤芍、牡丹皮	没食子酰葡萄糖类
19	原儿茶酸*[16,24]	$C_7H_6O_4$	$[M-H]^-$	153.019 3	153.019 5	4.13	-1.097 9	109.029 7, 108.021 7, 91.018 9	生地、白花蛇舌草、赤芍、牡丹皮	酚酸类
20	mudanoside A[10]	$C_{14}H_{18}O_9$	$[M-H]^-$	329.087 8	329.088 1	4.45	-0.895 5	167.034 9	牡丹皮	单萜苷类
21	去咖啡酰毛蕊花糖苷或连翘酯苷 E*[23,25]	$C_{20}H_{30}O_{12}$	$[M-H]^-$	461.166 4	461.166 6	4.92	-0.326 3	461.170 3, 315.108 8, 135.045 2, 85.029 5	生地、牡丹皮	苯乙醇苷类
22	对羟基苯甲酸[17,19]	$C_7H_6O_3$	$[M-H]^-$	137.024 4	137.024 4	4.96	0.127 0	137.024 9, 119.013 8	白芨、牡丹皮	酚酸类
23	galloyl desbenzoyl paeoniflorin or isomer[26]	$C_{23}H_{28}O_{14}$	$[M-H]^-$	527.140 6	527.140 8	5.27	-0.325 2	527.140 7, 497.130 2, 451.127 0	赤芍、牡丹皮	单萜苷类
24	8-epiloganic acid[27]	$C_{16}H_{24}O_{10}$	$[M-H]^-$	375.129 7	375.129 9	5.32	-0.612 9	213.077 0, 169.086 9, 151.076 5, 119.034 8, 113.024 4, 89.024 4	生地	环烯醚萜苷类
25	未知[13]	$C_{17}H_{24}O_{12}$	$[M-H]^-$	419.119 5	419.119 8	5.67	-0.717 5	401.107 8, 357.122 2, 239.055 8, 221.045 7, 195.066 2, 177.055 6	白花蛇舌草	
			$[M+Na]^+$	443.117 1	443.115 9	5.68	2.694 5	263.052 9, 203.052 7, 185.042 4		
26	对羟基桂皮酸[13,28]	$C_9H_8O_3$	$[M-H]^-$	163.040 1	163.040 1	5.75	-0.200 0	119.050 2, 93.034 5	蛇莓、白花蛇舌草	苯丙素类
27	车叶草苷酸[12]	$C_{18}H_{24}O_{12}$	$[M-H]^-$	431.119 5	431.119 8	5.77	-0.697 5	431.123 2, 251.055 0, 225.076 0, 165.055 8	白花蛇舌草	环烯醚萜苷类
28	10-acetyl scandoside[12]	$C_{18}H_{24}O_{12}$	$[M+Na]^+$	455.117 1	455.115 8	5.80	2.843 2	275.052 4, 249.073 0, 185.042 4	白花蛇舌草	单萜苷类
29	氧化芍药苷*[24]	$C_{23}H_{28}O_{12}$	$[M+Na]^+$	519.147 3	519.147 2	5.96	0.187 4	519.147 3, 381.115 9, 357.093 8, 323.073 2, 219.062 5, 185.042 0	赤芍、牡丹皮	单萜苷类
30	氧化芍药苷异构体[26]	$C_{23}H_{28}O_{12}$	$[M+COOH]^-$	541.156 3	541.156 4	5.99	-0.224 1	495.151 1, 477.139 5, 465.138 3, 333.098 7	赤芍	单萜苷类
31	未知[11]	$C_{26}H_{28}O_{14}$	$[M-H]^-$	563.140 6	563.137 8	6.00	5.022 9	563.161 7	白花蛇舌草	
32	奎宁酸衍生物[3,11]	$C_{16}H_{18}O_9$	$[M-H]^-$	353.087 8	353.088 2	6.14	-1.117 9	191.056 1, 135.045 2	白花蛇舌草	其他类
33	3-羟基香豆素[8]	$C_9H_6O_3$	$[M+H]^+$	163.039 0	163.038 9	6.16	0.433 0	117.033 3, 107.049 0, 89.038 5	牡丹皮	香豆素类
34	绿原酸[29-30]	$C_{16}H_{18}O_9$	$[M+H]^+$	355.102 4	355.102 1	6.24	0.728 2	191.056 2	赤芍	酚酸类
35	短叶苏木酚酸[31]	$C_{13}H_8O_8$	$[M-H]^-$	291.014 6	291.015 0	6.54	-1.235 7	247.024 7	蛇莓	酚酸类
36	梓苷[8]	$C_{22}H_{26}O_{12}$	$[M+H]^+$	483.146 8	483.147 1	6.61	-0.620 9	483.146 8	生地	环烯醚萜苷类
37	白芍苷 R_1 或其异构体[32]	$C_{23}H_{28}O_{11}$	$[M+COOH]^-$	525.161 4	525.161 4	6.62	-0.068 4	167.035	赤芍	单萜苷类
38	芍药苷*[17,19,33]	$C_{23}H_{28}O_{11}$	$[M+Na]^+$	503.152 4	503.152 1	6.65	0.561 9	503.151 9	赤芍、牡丹皮	单萜苷类
			$[M+H]^+$	481.170 4	481.170 2	6.66	0.494 8	197.081 0, 179.070 3, 121.064 7, 105.033 5		
			$[M+COOH]^-$	525.161 4	525.161 4	9.15	-0.068 4	449.144 3, 327.108 7, 165.055 6, 121.029 4		
			$[M-H+Cl]^-$	515.132 6	515.132 5	9.19	0.121 3	449.143 3		
39	丹皮酚新苷[10,17-18]	$C_{20}H_{28}O_{12}$	$[M+COOH]^-$	505.155 2	505.156 7	6.97	-3.005 2	293.088 5, 233.066 6, 165.055 6, 150.032 4	牡丹皮	糖苷类
40	丹皮酚原苷*[17]	$C_{20}H_{28}O_{12}$	$[M+Na]^+$	483.147 3	483.147 1	6.98	0.408 4	483.145 2, 317.084 3	牡丹皮	糖苷类
41	去乙酰车叶草苷[11,13]	$C_{16}H_{20}O_{10}$	$[M-H]^-$	371.098 4	371.098 5	7.21	-0.350 3	249.061 3, 231.050 6, 121.029 5	白花蛇舌草	环烯醚萜苷类
42	6′-*O*-β-葡萄糖白芍苷或其异构体[18,26]	$C_{29}H_{38}O_{16}$	$[M+COOH]^-$	687.214 2	687.215 2	7.28	-1.473 5	611.196 8, 593.188 0, 519.172 4, 489.161 7, 479.153 2, 121.029 5	赤芍、牡丹皮	单萜苷类
43	苯甲酰甲酸乙酯[9]	$C_{10}H_{10}O_3$	$[M+H]^+$	179.070 3	179.070 2	7.34	0.394 8	161.059 5, 133.064 8, 105.069 9, 79.054 1	牡丹皮	其他类
44	牡丹皮苷 I[16,20,22,24]	$C_{23}H_{28}O_{11}$	$[M-H]^-$	479.155 9	479.155 6	7.44	0.594 4	121.029 4	赤芍、牡丹皮	单萜苷类
45	芍药内酯苷[4,23-34]	$C_{23}H_{28}O_{11}$	$[M+Na]^+$	503.153 5	503.152 1	7.49	2.741 7	503.151 9, 341.100 0, 219.063 0	赤芍	单萜苷类
46	对甲氧基桂皮酸[35]	$C_{10}H_{10}O_3$	$[M+H]^+$	179.070 3	179.070 2	7.51	0.394 8	133.064 9, 77.038 4	白花蛇舌草	苯丙素类
47	牡丹皮苷 E[36]	$C_{24}H_{30}O_{13}$	$[M-H]^-$	525.161 4	525.161 4	7.52	-0.068 4	449.145 5, 327.108 5, 177.055 3, 165.055 6, 121.029 5, 123.045 2	赤芍、牡丹皮	单萜苷类

续表 1　清热凉血方浸膏样品中化学成分鉴定

Continued Tab. 1　Identification of chemical constituents in Qingre Liangxue Formula extract samples

序号	化学成分	分子式	离子模式	m/z 理论值	m/z 实测值	t_R (min)	δ ($\times 10^{-6}$)	二级碎片离子	药材归属	成分类别
48	咖啡酸*[8,21]	$C_9H_8O_4$	$[M+H]^+$	181.049 5	181.049 4	7.71	0.747 3	163.039 0,135.044 0,107.049 0	土茯苓、生地	酚酸类
49	5-*O*-咖啡酰莽草酸*[37]	$C_{16}H_{16}O_8$	$[M-H]^-$	335.077 2	335.077 4	7.72	-0.475 4	179.034 9,161.024 4,135.045 2	土茯苓	黄酮类
50	suffruticoside B/D[2,18]	$C_{27}H_{32}O_{16}$	$[M-H]^-$	611.161 8	611.162 0	7.81	-0.396 1	611.162 2,445.098 9,301.057 3,283.045 4,211.025 0,169.014 2,165.055 7,125.024 5	牡丹皮	糖苷类
51	东莨菪内酯*[29]	$C_{10}H_8O_4$	$[M+H]^+$	193.049 5	193.049 6	8.03	-0.335 1	193.049 9,178.025 9,150.031 2,137.059 7,133.028 4,105.003 2	赤芍	香豆素类
52	牡丹皮苷D[10,17-18]	$C_{24}H_{30}O_{12}$	$[M+COOH]^-$	555.170 8	555.171 9	8.13	-1.923 9	479.156 6,327.108 2,165.055 6,151.040 1	牡丹皮	单萜苷类
			$[M+Na]^+$	533.162 9	533.162 7	8.14	0.464 0	533.162 5,371.109 8		
53	suffruticoside A/C[2,18]	$C_{27}H_{32}O_{16}$	$[M-H]^-$	611.161 8	611.162 0	8.41	-0.396 1	611.161 4,445.098 8,301.057 2,169.014 2,165.055 6,125.024 4	牡丹皮	糖苷类
54	芍药苷降解物[38]	$C_{11}H_{16}O_3$	$[M+H]^+$	197.117 2	197.117 2	8.51	0.106 0	179.107 7,161.096 0,137.060 3,135.116 8,123.116 7,109.064 8	赤芍	单萜苷类
55	resacetophenone[22]	$C_8H_8O_3$	$[M-H]^-$	151.040 1	151.040 1	8.67	-0.215 8	135.008 9	牡丹皮	酚酸类
56	没食子酰芍药苷或没食子酰芍药内酯苷或其异构体[16-20]	$C_{30}H_{32}O_{15}$	$[M-H]^-$	631.166 8	631.167 3	8.86	-0.723 6	631.166 9,613.156 1,509.129 0,491.119 7,463.125 6,399.093 2,375.071 5,331.067 6,313.056 4,271.046 0,241.035 0,211.024 9,169.013 9,125.024 4,121.029 6	赤芍、牡丹皮	单萜苷类
57	乙酰芍药苷[22]	$C_{25}H_{30}O_{12}$	$[M+COOH]^-$	567.171 9	567.172 1	9.28	-0.302 0	491.154 4,121.029 4	牡丹皮	单萜苷类
58	苯甲酸[5,17]	$C_7H_6O_2$	$[M-H]^-$	121.029 5	121.029 5	9.37	0.022 3	121.029 2	赤芍、牡丹皮	有机酸类
59	芍药新苷[26,32]	$C_{23}H_{26}O_{10}$	$[M+COOH]^-$	507.150 8	507.150 9	9.77	-0.198 4	339.108 3,121.029 4	赤芍	单萜苷类
60	鞣花酸[8,24]	$C_{14}H_6O_8$	$[M-H]^-$	300.999 0	300.999 2	10.17	-0.696 3	300.998 9,257.008 5,229.014 1,201.019 3,185.024 5	赤芍、牡丹皮	酚酸类
61	16,23-环氧-22,26-环亚胺-胆甾醇-22(*N*),23,25-三烯-3β-醇-3-*O*-*β*-*D*-吡喃葡萄糖基-(1→2)-*β*-*D*-吡喃葡萄糖基-(1→6)-*β*-*D*-吡喃半乳糖苷[39]	$C_{45}H_{69}NO_{17}$	$[M+H]^+$	896.463 8	896.463 1	11.27	0.809 7	896.462 0	白芨	生物碱类
62	cyclo hexaleucyl (or isoleucyl)[26]	$C_{36}H_{66}N_6O_6$	$[M+H]^+$	679.511 7	679.511 0	11.69	0.971 6	679.511 1,661.500 9,435.336 6	赤芍	环肽
63	香草乙酮或丹皮酚*[19,24]	$C_9H_{10}O_3$	$[M+H]^+$	167.070 3	167.070 2	12.53	0.423 2	149.059 9,122.068 1,121.064 7,110.036 3,106.041 2,105.044 8,84.959 6,78.046 3	赤芍、牡丹皮	酚酸类
64	苯甲酰芍药苷或其异构体*[18,29]	$C_{30}H_{32}O_{12}$	$[M+Na]^+$	607.179 7	607.178 2	12.70	2.461 1	607.177 7,485.143 1,105.033 6	赤芍、牡丹皮	单萜苷类
65	牡丹皮苷B/J[17-20]	$C_{14}H_6O_8$	$[M-H]^-$	629.187 6	629.187 9	12.71	-0.510 5	553.173 8,431.134 4,413.124 7,165.055 6,121.029 5	牡丹皮	单萜苷类
66	corchorifatty acid F[6]	$C_{31}H_{34}O_{14}$	$[M-H]^-$	327.217 7	327.217 9	15.25	-0.619 5	211.134 0,171.102 6,85.029 6	生地	有机酸类
67	邻苯二甲酸二丁酯[8]	$C_{18}H_{32}O_5$	$[M+H]^+$	279.159 1	279.158 8	21.24	1.023 4	149.023 6,121.028 5,57.070 3	生地	其他类
68	Des-*O*-methyllasiodiplodin[40]	$C_{16}H_{22}O_4$	$[M+Na]^+$	301.141 0	301.140 8	22.16	0.765 1	149.701 7	紫草	萘醌类

注：*为与对照品比对鉴定的化学成分。

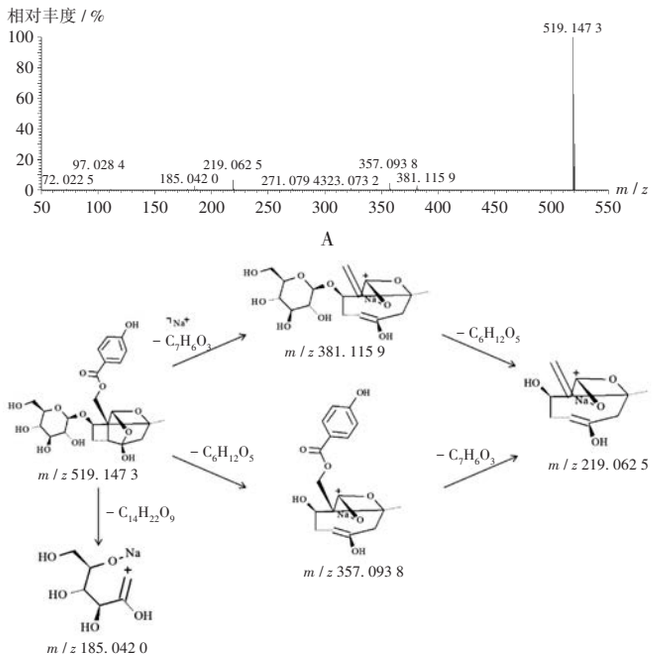
Note: * refers to the chemical constituents identified by comparison with the reference substance.

Na-$C_6H_{12}O_5$-$C_7H_6O_3$]$^+$的碎片离子峰；准分子离子峰还可直接丢失$C_{14}H_{22}O_9$形成*m*/*z* 185.042 0[M+Na-$C_{14}H_{22}O_9$]$^+$的碎片离子峰。根据碎片离子信息及文献[23]，推测该化学成分为氧化芍药苷，其质谱图及可能的裂解途径见图2。

峰38，在正离子模式下，其准分子离子峰*m*/*z* 481.170 4 [M+H]$^+$，根据元素组成综合分析出可能的分子式$C_{23}H_{28}O_{11}$，该离子丢失$C_{18}H_6O_5$形成特征碎片离子*m*/*z* 179.070 3[M+H-$C_{18}H_6O_5$]$^+$，进一步开环丢失1分子丁二醇形成*m*/*z* 105.033 5[M+H-$C_{18}H_6O_5$-$C_3H_6O_2$]$^+$的碎片离子峰；准分子离子峰还可直接丢失$C_{20}H_8O_7$形成*m*/*z* 121.064 7[M+H-$C_{20}H_8O_7$]$^+$的碎片离子峰。结合碎片离子信息及文献[17,19,33]，推测该化学成分为芍药苷，其质谱图及可能的裂解途径见图3。

2.5.2　酚酸类

酚酸类化学成分主要以羟基苯甲酸类和羟基肉桂

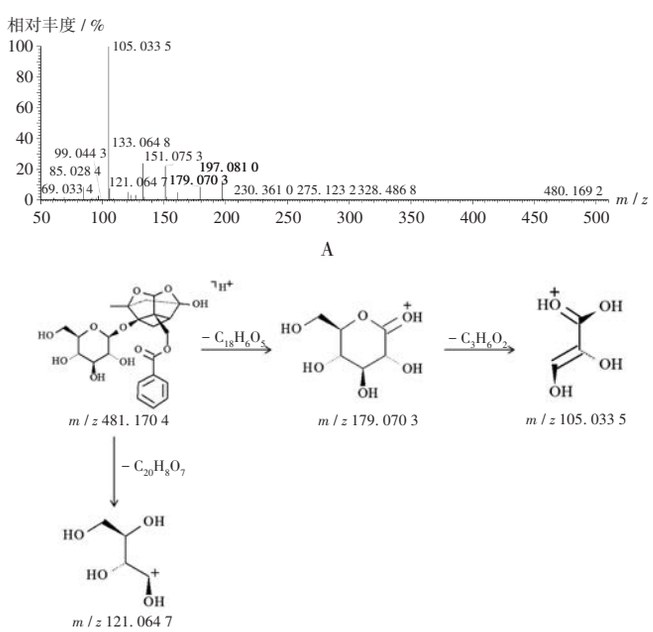


A. 二级质谱图 B. 裂解途径

图 2 氧化芍药苷的二级质谱图及裂解途径分析

A. Secondary mass spectrum B. Cleavage pathway

Fig. 2 Secondary mass spectrum of oxypaeoniflorin and its cleavage pathway analysis



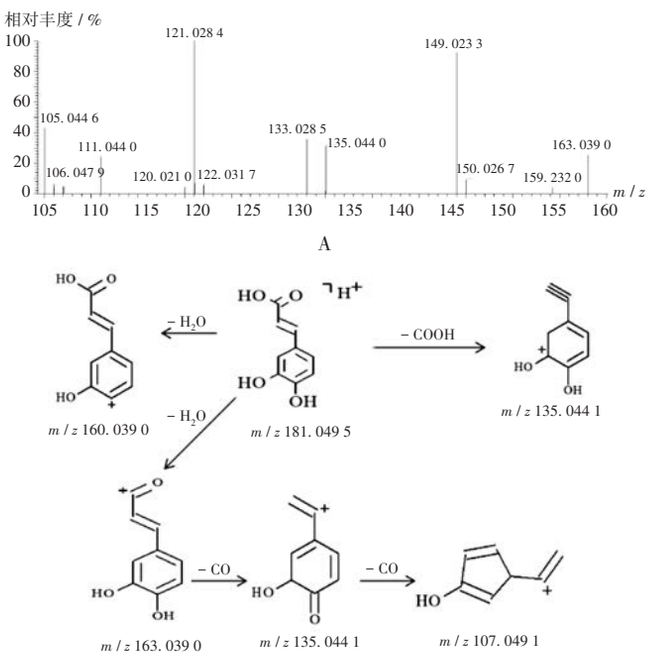
A. 二级质谱图 B. 裂解途径

图 3 芍药苷的二级质谱图及裂解途径分析

A. Secondary mass spectrum B. Cleavage pathway

Fig. 3 Secondary mass spectrum of paeoniflorin and its cleavage pathway analysis

酸类为主，结构不稳定，易受酸、碱等影响而裂解。以峰 48 为例，在正离子模式下，其准分子离子峰 *m / z* 181. 049 4[M + H]$^+$，根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_9H_8O_4$，该离子丢失 1 分子 H_2O 形成 *m / z* 163. 039 0[M + H − H_2O]$^+$的碎片离子峰，丢失 1 分子 CO 形成 *m / z* 135. 044 0[M + H − H_2O − CO]$^+$的碎片离子峰，再丢失 1 分子 CO 形成 *m / z* 107. 049 0[M + H − H_2O − CO − CO]$^+$的碎片离子峰；准分子离子峰还可直接丢失 1 分子羧基形成 *m / z* 135. 044 1[M + H − COOH]$^+$的碎片离子峰。结合碎片离子信息及文献[8, 21]，推测该化学成分为咖啡酸，其质谱图及可能的裂解途径见图 4。



A. 二级质谱图 B. 裂解途径

图 4 咖啡酸的二级质谱图及裂解途径分析

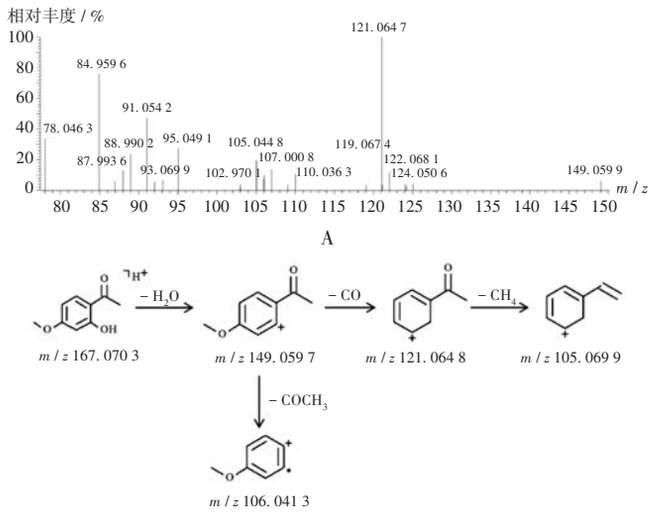
A. Secondary mass spectrum B. Cleavage pathway

Fig. 4 Secondary mass spectrum of caffeic acid and its cleavage pathway analysis

峰 63，在正离子模式下，其准分子离子峰 *m / z* 167. 070 2[M + H]$^+$，根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_9H_{10}O_3$，该离子通过丢失 1 分子 H_2O 形成 *m / z* 149. 059 9[M + H − H_2O]$^+$的碎片离子峰，再丢失 1 分子 CO 形成 *m / z* 121. 064 7[M + H − H_2O − CO]$^+$的碎片离子峰，再丢失 1 分子甲基形成 *m / z* 105. 069 9[M + H − H_2O − CO − CH_3]$^+$的碎片离子峰；同时 *m / z* 149. 059 9[M + H − H_2O]$^+$的碎片离子峰还可通过丢失 1 分子乙酰基形成 *m / z* 106. 041 2[M + H − H_2O − $COCH_3$]$^+$的碎片离子峰。结合碎片离子信息及文献[19, 24]，推测该化学成分为丹皮酚，其质谱图及可能的裂解途径见图 5。

2. 5. 3 苯丙素类

苯丙素类化学成分质谱裂解中易丢失 CO，CH_3，CH_3OH 等中性分子。以峰 51 为例，在正离子模式下，其

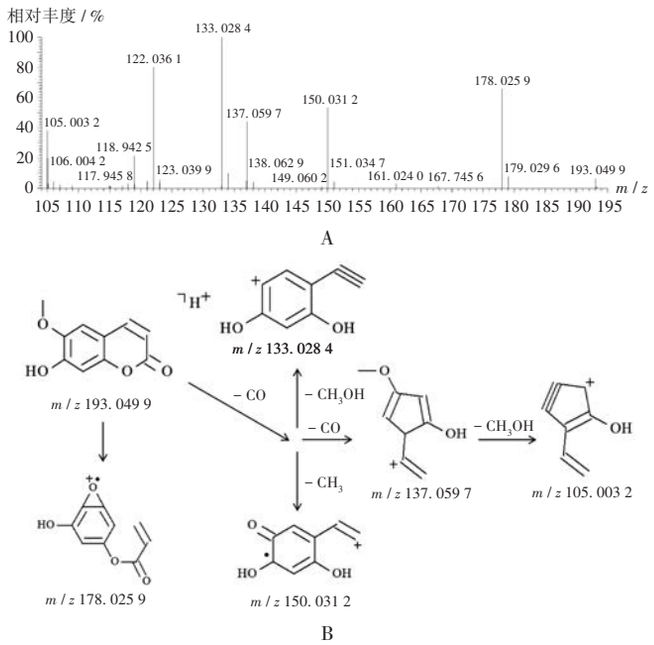


A. 二级质谱图 B. 裂解途径

图 5 丹皮酚的二级质谱图及裂解途径分析

A. Secondary mass spectrum B. Cleavage pathway

Fig. 5 Secondary mass spectrum of paeonol and its cleavage pathway analysis



A. 二级质谱图 B. 裂解途径

图 6 东莨菪内酯的二级质谱图及裂解途径分析

A. Secondary mass spectrum B. Cleavage pathway

Fig. 6 Secondary mass spectrum of scopoletin and its cleavage pathway analysis

准分子离子峰 *m / z* 193. 049 6[M + H]$^+$，根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_{10}H_8O_4$，该离子通过丢失 2 分子 CO 形成 *m / z* 137. 059 7[M + H − CO − CO]$^+$ 的碎片离子峰，再丢失 1 分子甲醇形成 *m / z* 105. 003 2[M + H − CO − CO − CH_3OH]$^+$ 的碎片离子峰；准分子离子峰还可通过丢失 1 分子甲基形成 *m / z* 178. 025 9[M + H − CH_3]$^+$ 的碎片离子峰，通过丢失 1 分子 CO 和 1 分子甲醇形成 *m / z* 133. 028 4[M + H − CO − CH_3OH]$^+$ 的碎片离子峰，通过丢失 1 分子 CO 和 1 分子甲基形成 *m / z* 150. 031 2[M + H − CO − CH_3]$^+$ 的碎片离子峰。结合碎片离子信息及文献[29]，推测该化学成分为东莨菪内酯，其质谱图及可能的裂解途径见图 6。

2. 5. 4 环烯醚萜苷类

以峰 15 为例，在负离子模式下，准分子离子峰 *m / z* 731. 226 1[M + COOH]$^-$，根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_{27}H_{42}O_{20}$，同时可观察到特征碎片离子，该离子通过丢失 1 分子乙醇形成 *m / z* 685. 221 1[M + COOH − CH_3CH_2OH]$^-$，再丢失 1 分子鼠李糖和甲基形成 *m / z* 505. 154 8[M + COOH − $C_6H_{12}O_5$ − CH_4]$^-$，其后丢失 2 分子鼠李糖和 2 分子 CO_2 形成 *m / z* 89. 024 4[M + COOH − $3C_6H_{12}O_5$ − CH_4 − $2CO_2$]$^-$ 的碎片离子峰。结合碎片离子信息及文献[22]，推测该化学成分为地黄苷 D。

2. 5. 5 苯乙醇苷类

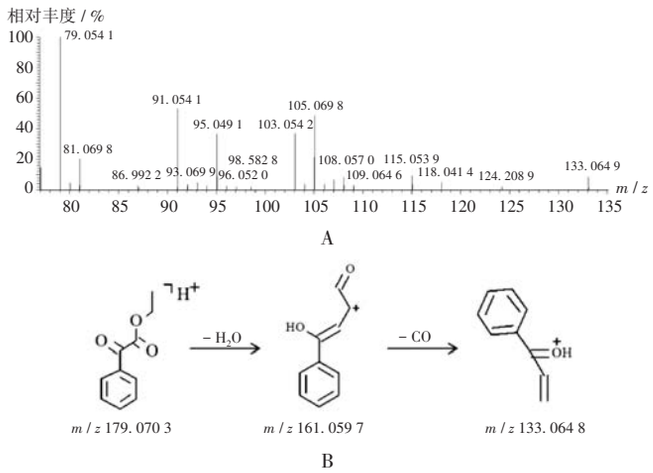
苯乙醇苷属酚苷类化学成分，由苯乙醇和糖组合形成。母核通常为 β − 葡萄糖，其中苯乙基和羟基被羟基或甲氧基取代，肉桂酰基被甲氧基取代，通过酯键或糖苷键形成天然糖苷类化合物。以峰 21 为例，在负离子模式下，准分子离子峰 *m / z* 461. 166 6[M − H]$^-$，根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_{20}H_{30}O_{12}$，同时可观察到特征碎片离子 *m / z* 315. 108 8[M − H − $C_6H_{10}O_4$]$^-$，该离子通过丢失 1 分子咖啡酸后形成 *m / z* 135. 045 2[M − H − $C_9H_8O_4$]$^-$。再丢失 1 分子苷元形成 *m / z* 85. 029 5[M − H − $C_9H_8O_4$]$^-$，结合碎片离子信息及文献[23, 25]，推测该化学成分为连翘酯苷 E。

2. 5. 6 其他类

以峰 43 为例，在正离子模式下，其准分子离子峰 *m / z* 179. 070 2[M + H]$^+$，根据元素组成综合分析出可能的分子式为 $C_{10}H_{10}O_3$，该离子通过丢失 1 分子 H_2O 形成 *m / z* 161. 059 5[M + H − H_2O]$^+$ 的碎片离子峰，再丢失 1 分子 CO 形成 *m / z* 133. 064 8[M + H − H_2O − CO]$^+$ 的碎片离子峰。结合碎片离子信息及文献[9]，推测该化合物为苯甲酰甲酸乙酯，其质谱图及可能的裂解途径见图 7。

3 讨论

UHPLC − Q − Exactive Orbitrap MS / MS 技术具有高分辨率、高灵敏度、高效率的特点，能对复杂体系的化学成分进行快速检测。物质组分的全面分析是制订其质量标准的基础，为控制清热凉血方的质量，需对其化学成分进行全面研究。本研究中为最大限度地获取清热凉血方化学成分的质谱信息并快速鉴定，依据文献及预试验结果（考察了 50% 甲醇、70% 甲醇、甲醇和



A. 二级质谱图 B. 裂解途径

图7 苯甲酰甲酸乙酯的二级质谱图及裂解途径分析

A. Secondary mass spectrum B. Cleavage pathway

Fig. 7 Secondary mass spectrum of ethyl benzoylformate and its cleavage pathway analysis

水为提取溶剂时对清热凉血方的提取效果，结果显示水提取液中检测成分最多；同时考察了甲醇－0.1%甲酸水溶液、乙腈－0.1%甲酸水溶液这2种液相体系，发现甲醇－0.1%甲酸水溶液洗脱系统特征峰较明显、分离效果较好），结合对照品和参考文献，比对化学成分准分子离子峰、保留时间、二级碎片等，并对主要类型化学成分二级碎片的质谱裂解规律进行推断，鉴定并推测出68种化学成分，其中3种源自白英，2种源自蛇莓，14种源自白花蛇舌草，1种源自紫草，40种源自牡丹皮，25种源自赤芍，12种源自生地黄，3种源自土茯苓，涵盖了处方的所有药材，为阐明该方的化学物质基础提供了科学依据。

据文献报道及课题组的前期临床研究，清热凉血方主治血热型银屑病，症见皮疹呈点滴状，颜色鲜红，上覆鳞屑，瘙痒，抓后点状出血，伴口渴咽痛、心烦易怒、便秘、尿黄、舌红苔薄黄及脉弦、滑或数[41]。鉴定的清热凉血方68个化学成分对羟基苯甲酸具有抑制细胞增殖、干扰细胞周期、抗炎性反应和抗氧化活性的作用[2]，通过激活雌激素受体β（ERβ）的表达，抵抗雌激素受体α（ERα）以促细胞凋亡，并显著下调炎性细胞因子的mRNA和蛋白质水平[42]。对羟基桂皮酸、车叶草苷酸具有抗炎、抗肿瘤和提高机体免疫力的作用，显著下调肿瘤坏死因子－α（TNF－α）及白细胞介素6（IL－6）的水平[43－44]。丹皮酚是牡丹皮中重要的活性成分，其通过调节$VEGFR_2$/Akt/ERK1/2信号通路，参与$VEGFR_2$，Akt，ERK1/2的蛋白翻译过程，抑制VEGF诱导的血管新生[45]，并降低全血表观黏度影响血液流变学指标，同时显著抑制γ干扰素（IFN－γ）和IL－6的分泌以调节炎性反应。没食子酸对5－羟色胺、右旋糖酐等物质诱发的急性炎症及甲醛引起的慢性炎症均有明显抗炎作用[46]。芍药内酯苷可能通过降低白细胞介素2（IL－2），IL－6，IFN－γ银屑病相关炎性因子的水平而发挥抗银屑病活性[47]。咖啡酸参与蛋白表达过程，抑制炎性核因子－κB（NF－κB）、B淋巴细胞瘤－2基因（BCL－2）等表达[48]。本研究中同时鉴定出部分药材的共有成分，如化合物19源自生地、白花蛇舌草、赤芍、牡丹皮等。

综上所述，本研究中所建立的方法高效、灵敏、准确，鉴定并归属了清热凉血方中的化学成分，为其质量控制标准、物质基础、作用机制等深入研究奠定了一定基础。但本研究尚有不足，如仍有未鉴定的成分，考察可能为中药材间相互作用所得新物质，课题组将在此基础上对清热凉血方未鉴定成分进行探究，以进一步阐明方剂的物质基础。

参考文献

[1] 白彦萍，杨顶权，王煜明，等. 祛银颗粒治疗血热型银屑病疗效分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志，2007，23(12)：1065－1067.

[2] 杨慧敏，杨 彪，胡玉梅，等. 基于UPLC－ESI－Q－TOF－MS/MS技术的桂枝茯苓胶囊化学成分分析[J]. 中国中药杂志，2020，45(4)：861－877.

[3] 苏延旭，覃静华，陶 林，等. UPLC－Q－Exactive－Orbitrap－MS法鉴定白花蛇舌草注射液中化学成分[J]. 现代药物与临床，2022，37(2)：281－284.

[4] 王 敏，刘欢欢，张 婷，等. 基于化学特征和核心功效的经典名方清胃散中地黄炮制品研究[J]. 中草药，2022，53(13)：3940－3952.

[5] 尹权徽，林 夏，秦建平，等. UPLC－QTOF/MS法对活血通络粉针化学成分的初步分析[J]. 药学与临床研究，2016，24(3)：198－200.

[6] 李壮壮. 和血止痒方药效学评价、化学成分分析及质量控制研究[D]. 北京：北京协和医学院，2021.

[7] 杨颖达. 三种植物的化学成分和生物活性研究[D]. 武汉：华中科技大学，2014.

[8] 练杭芸，徐王彦君，梁乾德，等. UPLC－QTOF MS法比较赤芍、白芍煎液化学成分差异[J]. 质谱学报，2014，35(3)：269－278.

[9] 杨华杰. 六味地黄丸和金匮肾气丸药效物质基础和作用机理研究[D]. 南昌：江西中医药大学，2021.

[10] 樊晓荃，付 娟，胡军华，等. UPLC－Q－TOF－MS/MS快速分析六味地黄苷糖片化学成分[J]. 中草药，2021，52(21)：6473－6484.

[11] 范姣姣. 基于液质联用技术的消癌解毒方药效物质基础研究[D]. 南京：南京中医药大学，2014.

[12] 王 信，李 莉，张 瑞，等. 基于指纹图谱和网络药理学的白花蛇舌草质量标志物预测分析[J]. 中国医院药学杂志，2022，42(16)：1633－1641.

[13] 于 莉. 白花蛇舌草抗肿瘤活性成分的研究[D]. 沈阳：沈

阳药科大学,2009.
[14] 王东超,魏 颖,高佳琪,等. UPLC－ESI－MS^{n}法测定糖痹康颗粒入血成分研究[J]. 世界科学技术－中医药现代化,2017,19(5):774－779.
[15] 丁 雯,钱大玮,刘 培,等. 不同提取溶剂对当归赤芍药对主要活性成分溶出率的影响[J]. 中国中药杂志,2012,37(7):916－919.
[16] 刘 杰,陈 琳,范彩荣,等. 基于 HPLC－DAD－Q－TOF－MS/MS 的白芍和赤芍主要成分定性定量研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(9):1762－1770.
[17] 杜新刚,姜慧洁,张 慧,等. 牡丹皮配方颗粒的质量评价体系研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(10):2065－2071.
[18] 王 培. 牡丹皮质量评价及血清药物化学研究[D]. 合肥:安徽中医药大学,2018.
[19] 聂 欣,庞 兰,鲜 静,等. 整合文献计量学、血清药物化学及网络药理学辨识经典名方化肝煎关键质量属性研究[J]. 中草药,2022,53(2):382－394.
[20] 侯锡鸿,葛 梅,张迎春,等. 牡丹皮药材的 HPLC 指纹图谱建立和聚类分析[J]. 中国药房,2018,29(24):3354－3358.
[21] 郭 威,孙 蓉,王 亮,等. 基于指纹图谱和 OPLS－DA 的越南和国产土茯苓差异性化合物探索[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(14):62－67.
[22] 李金花,曾 锐,瞿 燕,等. UPLC－Q－TOF－MS^{E}技术结合 UNIFI 数据库快速定性分析黄牡丹化学成分[J]. 中草药,2017,48(8):1529－1536.
[23] 张 蓓. 基于 UPLC－ESI－Q－TOF－MS 的芪仙清鸣颗粒的物质基础研究[D]. 上海:中国医药工业研究总院,2018.
[24] 唐 清,郑玉莹,关敏怡,等. 基于 UFLC－Triple TOF MS/MS 技术的补肺活血胶囊化学物质基础研究[J]. 中南药学,2018,16(12):1677－1683.
[25] 张波泳,江振作,王跃飞,等. UPLC/ESI－Q－TOF MS 法分析鲜地黄、生地黄、熟地黄的化学成分[J]. 中成药,2016,38(5):1104－1108.
[26] 吴呈祥. 正柴胡饮活性成分的液质联用分析及其抗炎活性评价[D]. 杭州:浙江大学,2020.
[27] 宋青青,赵云芳,张 娜,等. 生地黄 HPLC 指纹图谱的建立及其 HPLC－ESI－MS 分析[J]. 中草药,2016,47(23):4247－4252.
[28] 苗 青. 蛇莓化学成分的研究[D]. 沈阳:沈阳药科大学,2008.
[29] 邹 翔,隋 洋,唐锡玉,等. UPLC－Q－TOF－MS 结合网络药理学探讨南柴胡－赤芍药对抗肝癌作用机制研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(13):3597－3608.
[30] 罗奇志,王有志,罗佳波. 绿原酸水解产物的高效液相色谱－电喷雾串联质谱分析[J]. 药物分析杂志,2011,31(7):1345－1349.
[31] 许文东,林厚文,邱 峰,等. 蛇莓的化学成分[J]. 沈阳药科大学学报,2007,24(7):402－406.
[32] 何 洋. 复方龙芪汤对 2 型糖尿病大鼠周围神经病变药效学研究及其化学成分分析[D]. 北京:北京协和医学院,2019.
[33] 韩聪敏,朱靖博,丁 燕,等. 超高压液相色谱－飞行时间质谱法分析牡丹皮化学成分[J]. 大连工业大学学报,2014,33(3):166－170.
[34] 龙红萍,秦裕辉,刘峥嵘,等. UPLC－Q－TOF 法分析双丹明目胶囊化学成分[J]. 中成药,2017,39(7):1527－1531.
[35] 孙东东,闫秋莹,沈卫星,等. 基于 HPLC－ESI－Q－TOF－MS 技术分析白花蛇舌草二氯甲烷部位化学成分[J]. 中华中医药杂志,2016,31(2):388－391.
[36] 谷雨龙,刘 斌,姜艳艳. LCMS－IT－TOF 法分析黄芪赤风汤提取物的化学成分[J]. 中华中医药学刊,2018,36(3):630－637.
[37] 徐文皑,尹 莲. 土茯苓黄酮部位成分分析及指纹图谱研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(7):112－116.
[38] 黄海英,康俊丽,余亚辉,等. 基于 UPLC－Q－Orbitrap MS 法分析补肺益肾方的化学成分[J]. 分析测试学报,2019,38(1):1－13.
[39] 吕 佳. 白英化学成分研究[D]. 长春:长春中医药大学,2012.
[40] 王宇卿,庄 果,王晓瑜,等. 基于 UPLC－ESI－Q－TOF－MS 技术定性分析苏孜阿甫化学成分[J]. 中国医院药学杂志,2022,42(22):2353－2360.
[41] 中华中医药学会皮肤科分会. 皮肤科分会银屑病中医治疗专家共识(2017 年版)[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2018,17(3):273－277.
[42] 李 媛. Ⅰ型、Ⅱ型寻常型银屑病临床分析和 ERβ 在其皮损中的表达及意义[D]. 苏州:苏州大学,2011.
[43] XU XT, LUO AL, LU X, et al. p－Hydroxybenzoic acid alleviates inflammatory responses and intestinal mucosal damage in DSS－induced colitis by activating ERβ signaling[J]. Journal of Functional Foods, 2021, 87: 104835
[44] 洪 庆,徐曼丽,汤 建. 车叶草苷的研究进展[J]. 中国野生植物资源,2018,37(4):43－45.
[45] 许聪聪,林 鹭,梁惠芬,等. HPLC 用于蛇莓中对羟基桂皮酸的含量测定[J]. 中国医药导报,2019,16(22):33－37.
[46] 栾 冰,袁 蓉,信琪琪,等. 化瘀通络中药单体对 VEGF 诱导的人脐静脉内皮细胞血管新生和炎症反应的影响[J]. 中国中药杂志,2022,47(3):737－744.
[47] LI XQ, GAI LM, LIU J, et al. Liquiritin suppresses UVB－induced skin injury through prevention of inflammation, oxidative stress and apoptosis through the TLR4/MyD88/NF－κB and MAPK/caspase signaling pathways[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(3): 1445－1459.
[48] 张树蓉,赵宏苏,佟沫儒,等. 牡丹皮化学成分、药理作用及其质量标志物(Q－Marker)的预测分析[J]. 中草药,2022,53(16):5215－5224.

(收稿日期:2023－09－27;修回日期:2024－01－19)

中图分类号：R917　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0058－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.013

脊髓性肌萎缩症患者利司扑兰治疗药物监测方法研究*

吴　献[1,2]，黄晓会[2]，林志燕[2]，刘　艳[2]，蒋文高[1]，刘昕竹[2]，张　健[1,2△]

（1. 重庆医科大学药学院，重庆　400016；　2. 上海交通大学医学院附属新华医院，上海　200092）

摘要：目的　建立脊髓性肌萎缩症患者利司扑兰治疗药物监测的方法。**方法**　采用超高效液相色谱串联质谱法，色谱柱为Phenomenex Kinetex XB C_{18}柱（50 mm×3 mm，2.6 μm），流动相为0.07%甲酸水溶液（pH 4.5）－0.07%甲酸乙腈溶液（pH 5.5），梯度洗脱，流速为0.3 mL/min，柱温为40 ℃，进样量为2 μL；采用电喷雾离子源（正离子模式），多反应监测模式，利司扑兰的离子对*m*/*z*分别为402.2→319.2、402.2→374.4，RG7800的离子对*m*/*z*为417.3→360.2。**结果**　利司扑兰质量浓度在1.95～125.00 ng/mL范围内与其峰面积与内标峰面积比值线性关系良好（R^2=0.999 1，*n*=8），定量限为1.95 ng/mL；基质效应试验结果的变异系数均小于12%；精密度、稳定性试验结果的*RSD*均小于20%，准确度分别为87%～108%、87%～113%。6例患者利司扑兰血药浓度为13.03～91.14 ng/mL。**结论**　该方法操作简便、高效快速，可用于脊髓性肌萎缩症患者利司扑兰的治疗药物监测。

关键词：脊髓性肌萎缩症；利司扑兰；超高效液相色谱串联质谱法；治疗药物监测；含量测定

Study on Therapeutic Drug Monitoring Method of Risdiplam in Patients with Spinal Muscular Atrophy

WU Xian[1,2], HUANG Xiaohui[2], LIN Zhiyan[2], LIU Yan[2], JIANG Wengao[1], LIU Xinzhu[2], ZHANG Jian[1,2]

(1. College of Pharmacy, Chongqing Medical University, Chongqing, China　400016;　2. Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China　200092)

Abstract: Objective　To establish a therapeutic drug monitoring (TDM) method of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy. **Methods**　Ultra－high－performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC－MS/MS) was adopted, the chromatographic column was the Phenomenex Kinetex XB C_{18} column (50 mm×3 mm, 2.6 μm), the mobile phase was 0.07% formic acid aqueous solution (pH 4.5)－0.07% formic acid acetonitrile solution (pH 5.5) with gradient elution, the flow rate was 0.3 mL/min, the column temperature was 40 ℃, and the injection volume was 2 μL. The electro－spray ionization was adopted with positive ion mode and multiple reaction monitoring mode. The mass－to－charge ratios (*m*/*z*) were 402.2→319.2 (risdiplam), 402.2→374.4 (risdiplam) and 417.3→360.2 (RG7800). **Results**　The linear range of risdiplam was 1.95－125.00 ng/mL (R^2=0.999 1, *n*=8). The limit of quantitation was 1.95 ng/mL. The coefficient of variation of the matrix effect test was lower than 12%. The *RSD*s of precision and stability tests were lower than 20%, with accuracy ranging from 87% to 108% and 87% to 113%, respectively. The plasma concentration of risdiplam in six patients was in the range of 13.03 to 91.14 ng/mL. **Conclusion**　This method is easy, efficient and fast, which can be used for TDM of risdiplam in patients with spinal muscular atrophy.

Key words: spinal muscular atrophy; risdiplam; UPLC－MS/MS; therapeutic drug monitoring; content determination

脊髓性肌萎缩症（SMA）为源于遗传因素的神经退行性疾病，其主要特征是脊髓内α－运动神经元的逐渐退化，导致肌力逐渐减弱[1]。该病多由运动神经元存活蛋白不足导致，主要由*SMN1*基因的纯合缺失或突变造成[2]。若不及时干预，SMA可能会进展并导致脊柱侧凸、延髓病变、呼吸衰竭等严重并发症，甚至死亡[3]。该病是婴儿死亡的主要遗传原因，新生儿患病率约为万分之一[4－5]。RG7800为首个进入人体临床试验的有潜力治疗SMA的小分子SMN2剪切修饰剂[6－7]，利司扑兰由其优化而来。美国食品和药物管理局（FDA）批准利司扑兰作为首个适用于16日龄及以上SMA患者的口服药物，其能穿越血脑屏障，并分布于全身。利司扑兰在推荐剂量下有可能恢复延髓和呼吸功能[8]。动物（大鼠和猴子）实验中，利司扑兰高剂量暴露导致了毒性反应，包括细胞周期抑制、视网膜变性、胃肠道上皮细胞变性、胰腺角化病、增生及皮肤和睾丸生殖细胞的变性[9]。但较低剂量较长时间的全身暴露是否会引发脱靶效应尚不清楚。利司扑兰血药浓度与其副作用之间的相关性也尚未明晰，监测其治疗窗十分必要[10]。本研究中建立了用于人血清中利司扑兰治疗药物监测（TDM）

*基金项目：中国药学会医院药学专业委员会人才专项资助项目[CPA－Z05－ZC－2022－003]；教育部·上海市生物医药临床研究与转化协同创新中心重点科研项目[CCTS－2022205]。

第一作者：吴献，男，在读硕士研究生，研究方向为临床药学，（电子信箱）2021120870@stu.cqmu.edu.cn。

△通信作者：张健，男，博士，主任药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）zhangjian@xinhuamed.com.cn。

的超高效液相色谱串联质谱(UPLC－MS/MS)法,为SMA患者利司扑兰的临床TDM提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1290型超高效液相色谱－Agilent 6460三重四极杆串联质谱联用仪,配有B05.00 Masshunter Chromatography Workstation(美国Agilent公司);Eppendorf 5424 R型离心机(德国Eppendorf公司);Allegra X－15R型台式冷冻离心机(美国Beckman Coulter公司);Vortex KB3型涡旋仪(海门市其林贝尔仪器制造有限公司)。

1.2 试药

利司扑兰对照品(批号为GC30845,含量大于99.00%),RG7800对照品(批号为GC37521,含量为99.56%),均购自美国Glpbio公司;空白血清(6份,用我院健康志愿者血液制备,均未使用过利司扑兰);乙醇、乙腈、甲醇、甲酸均为质谱纯,其余试剂均为分析纯,水为去离子水和双蒸水。

2 方法与结果

2.1 试验条件

2.1.1 色谱条件

色谱柱:Phenomenex Kinetex XB C_{18}柱(50 mm×3 mm,2.6 μm);流动相:0.07%甲酸水溶液(pH 4.5,A)－0.07%甲酸乙腈溶液(pH 5.5,B),梯度洗脱(0~5 min时95%A→10%A,5~6 min时10%A→95%A,6~6.5 min时5%A);流速:0.3 mL/min;柱温:40 ℃;进样量:2 μL。

2.1.2 质谱条件

电喷雾离子源正离子模式(ESI$^+$);多反应监测(MRM)模式;毛细管电压为4 kV,喷雾电压为350 V,气体温度为325 ℃,鞘气温度为350 ℃,雾化器压力为45 psi,雾化气、干燥气均为氮气,流速分别为12,9 L/min。其余参数见表1。

表1 质谱条件部分参数

Tab. 1 Partial parameters of mass spectrometry

待测成分	m/z	碎裂电压(V)	碰撞能量(V)	碰撞池加速电压(V)
利司扑兰	402.2→319.2	120	12	7
	402.2→374.4	120	24	7
RG7800	417.3→360.2	80	30	7

2.2 溶液与样品制备

对照品溶液:取利司扑兰对照品10 mg,精密称定,加12 mL二甲基亚砜(DMSO),60 ℃下超声(功率200 W、频率40 kHz,下同)至完全溶解,得利司扑兰质量浓度为0.83 mg/mL的对照品溶液。

内标溶液:取RG7800对照品50 mg,精密称定,在60 ℃下超声溶解于10 mL乙醇中,制成质量浓度为5 mg/mL的内标贮备液。取内标贮备液适量,用甲醇稀释成质量浓度为1 250.00 ng/mL的溶液,即得。

血清样品预处理:取空白血清样品180 μL,置1.5 mL离心管中,加入1 000 μL甲醇沉淀蛋白,以2 800 r/min涡旋(圆周直径4 mm)1 min,静置5 min,4 ℃下13 000 r/min离心10 min,经0.22 μm微孔滤膜滤过,取上清液,即得。

质控样品:取空白血清样品适量,加入一定质量浓度的对照品溶液,再同"血清样品预处理"方法进行预处理,即得。

2.3 方法学考察

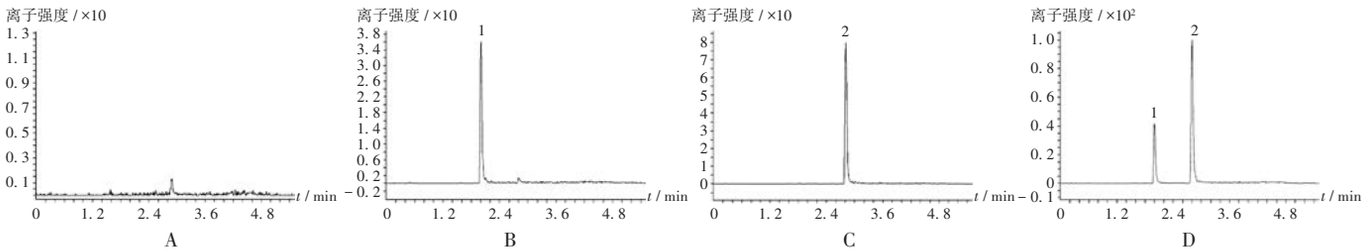
系统适用性与专属性试验:取2.2项下对照品溶液、内标溶液及经预处理的空白血清,按2.1项下试验条件进样测定,记录色谱图。结果空白血清+对照品溶液图谱中,在与对照品溶液图谱相应位置有吸收峰。利司扑兰和RG7800的出峰时间分别为2.02 min和2.81 min,且在其对应离子通道下,空白血清无干扰。详见图1。

线性关系考察:取对照品溶液适量,加入空白血清和20 μL内标溶液,再用甲醇制成质量浓度分别为1.95,3.91,7.81,15.63,31.25,50.00,62.50,125.00 ng/mL的系列溶液,按2.2项下方法进行预处理,按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积,以待测成分质量浓度(X,ng/mL)为横坐标、待测成分峰面积与内标峰面积比值(Y)为纵坐标,采用加权最小二乘法分析(权重因子为$1/X^2$),进行线性回归,得回归方程$Y=1.046\,846X-0.003\,720$($R^2=0.999\,1$,$n=8$)。结果表明,利司扑兰质量浓度在1.95~125.00 ng/mL范围内与其峰面积和内标峰面积比值线性关系良好。

定量限考察:取2.2项下对照品溶液适量,逐级稀释,按2.1项下试验条件进样测定,以信噪比为10时的待测成分质量浓度为定量限,结果为1.95 ng/mL。

精密度试验:在1 d内取4个质量浓度[1.95,5.00,25.00,103.75 ng/mL]的质控样品各适量,按2.1项下试验条件连续进样测定6次,评估日内精密度和准确度。同时,连续3 d按2.1项下试验条件进样测定,评估日间精密度和准确度。结果利司扑兰的日内、日间精密度试验的定量限样品质量浓度平均值与标示质量浓度的偏差在±20%范围内,*RSD*均小于20%;其余样品的质量浓度平均值与标示质量浓度的偏差均在±15%范围内,*RSD*均小于15%。详见表2。

回收试验:取6种空白血清各适量,按2.2项下方法准备低、中、高质量浓度的质控样品,按2.1项下试验条件进样测定,记录峰面积,以待测成分峰面积与内标峰面积的比值为A'。另取6种空白血清样品,按2.2项下方法进行预处理,加入一定质量浓度的对照品溶液,



1. 利司扑兰 2. RG7800

A. 空白血清 B. 利司扑兰 + 空白血清 C. RG7800 + 空白血清 D. 空白血清 + 利司扑兰 + RG7800

图1 总离子流图

1. Risdiplam 2. RG7800

A. Blank serum B. Risdiplam + blank serum C. RG7800 + blank serum D. Blank serum + risdiplam + RG7800

Fig. 1 Total ion chromatograms

表2 精密度试验结果(n = 6)

Tab. 2 Results of the precision tests (n = 6)

加入量	日内		日间	
(ng/mL)	准确度($\bar{X}\pm s$,%)	精密度RSD(%)	准确度($\bar{X}\pm s$,%)	精密度RSD(%)
1.95	88.50±3.17	3.58	104.57±12.12	11.61
5.00	99.49±9.25	9.29	106.07±7.60	7.17
25.00	101.31±11.47	11.33	107.66±8.54	7.93
103.75	98.08±9.71	9.90	93.61±6.68	7.14

制备出相同低、中、高质量浓度的溶液，并测定待测成分峰面积与内标峰面积的比值(B)。利司扑兰的提取回收率(%) = A' / B × 100%。结果利司扑兰的提取回收率为93.86% ~ 110.28%，RSD为5.54% ~ 10.21%(n = 9)。

基质效应：取6种空白血清样品各适量，分别制备质量浓度为5.00，103.75 ng/mL的质控样品，按2.1项下试验条件进样测定，记录峰面积(C)，并计算基质效应因子(基质效应因子 = $C'_{待测成分+内标}$ / $C''_{待测成分+内标}$)，6个基质效应因子在经内标归一化后的变异系数(CV)应均不超过15%。结果显示，基质效应CV分别为11.70%和9.31%。

稳定性试验：取2个质量浓度(5.00，103.75 ng/mL)的质控样品各适量，连续3 d冷冻(-20 ℃)24，48，72 h并解冻(25 ℃)来评估其耐冻融稳定性；通过置4 ℃条件下24，48，72 h评估其在质谱系统中的稳定性；通过置25 ℃条件下24，48，72 h评估其室温稳定性。结果见表3，每个质量浓度的实测平均值与标示值的偏差均在±15%范围内，RSD均小于12%，说明利司扑兰在-20，4，25 ℃条件下可稳定保存72 h。血清样本在储存和运输过程中冻融循环不应超过3次。

稀释效应：取质量浓度为125.00 ng/mL的利司扑兰对照品溶液适量，加入空白血清稀释0，1，2，3，4，5倍，按2.2项下方法进行预处理，与当天制备的系列对照品溶液一起按2.1项下试验条件进样测定，记录峰面积，并计算准确度和精密度RSD。两者变化幅度均应不超过±15%。结果显示，精密度试验结果的RSD为3.40%，准确度为90.89% ~ 101.44%，表明质控样品稀释5倍后不会降低实测值的准确性。

表3 不同贮存条件下稳定性试验结果(n = 3)

Tab. 3 Results of the stability test under different storage conditions (n = 3)

存储时间	理论质量浓度(ng/mL)	准确度($\bar{X}\pm s$,%)/精密度RSD(%)		
		-20 ℃	4 ℃	25 ℃
24 h	5.00	(112.31±1.04)/0.93	(104.45±12.21)/11.69	(110.59±3.57)/3.23
	103.75	(88.64±2.19)/2.47	(87.48±0.70)/0.80	(92.79±6.66)/7.18
48 h	5.00	(107.02±5.17)/1.47	(103.93±4.71)/1.11	(110.44±1.44)/1.20
	103.75	(90.44±3.27)/8.63	(91.38±2.97)/2.37	(93.77±7.39)/11.49
72 h	5.00	(112.87±1.66)/4.83	(111.24±1.24)/4.53	(112.62±1.26)/1.31
	103.75	(94.21±8.13)/3.62	(89.16±2.12)/3.25	(94.66±10.87)/7.88

2.4 临床应用

采集6例患者达到药物稳态浓度后(至少给药5剂后)的血液样本，4 750 r/min离心5 min，按2.2项下方法进行预处理，按2.1项下试验条件进样测定，结果见表4(其中用药频率均为每日1次)。可见，6例患者体内血药浓度差异较大，有必要对利司扑兰进行TDM，从而为患者的药物治疗剂量及个体化用药方案的制订提供参考[11-12]。本研究经医院医学伦理委员会批准(批准号：XHEC-D-2023-135)，患者均签署知情同意书。

表4 6例患者利司扑兰血药浓度检测结果

Tab. 4 Results of plasma concentration detection of risdiplam in six patients

编号	年龄(岁)	性别	体质量(kg)	用药剂量(mg)	血药浓度(ng/mL)
1	4	女	11.8	2.95	61.57
2	11	女	47.0	5	77.88
3	11	女	52.5	5	31.13
4	9	女	22.5	5	91.14
5	11	男	36.0	5	65.10
6	10	男	35.0	5	13.03

3 讨论

3.1 色谱条件优化

流动相中酸的存在会影响目标物质的电离[13]。故预试验中比较了色谱柱类型、流动相是否加酸、酸的体积分数等条件对色谱图的影响。色谱柱 Agilent SB C_{18}柱(50 mm × 2.1 mm, 2.8 μm)具有更好的响应值,但其峰形较宽且拖尾现象也更明显。与 Agilent SB C_{18}柱比较,Agilent Eclipse Plus C_{18}柱(50 mm × 2.1 mm, 1.8 μm)和 Kinetex XB C_{18}柱在响应值方面稍有提高,而后者峰形更好,采集时间更短,能更好地满足试验要求。因此选择 Kinetex XB C_{18}柱进行后续研究。甲醇和乙腈是常用流动相,由于乙腈的黏度系数较低,相同流量和有机相下,系统压力较小,因此最终选择乙腈为流动相。后续考察了水相和乙腈中不同甲酸体积分数(0.05%, 0.07%, 0.10%),峰形较宽或拖尾现象明显。考虑到利司扑兰的弱酸性,在乙腈中添加甲酸,以改善待测成分的离子化和峰形[14-16],最终采用 0.07% 甲酸水溶液(pH 4.5)和 0.07% 甲酸乙腈溶液(pH 5.5),可得到较好的峰形和响应值。

3.2 样品制备方法优化

血液样本中存在多种非靶物质,如蛋白质、细胞、盐等。因此,样品预处理是必要的,以去除蛋白质等影响较大的杂质[17]。在样品前处理阶段,分别尝试了甲醇和乙腈作为沉淀剂的一步蛋白沉淀法,采用了 $L_{16}(4^5)$正交试验,综合考虑了试剂种类、用量、沉淀时间、冷冻时间、超声时间等因素,优化样品前处理条件。结果显示,甲醇能有效沉淀蛋白质,而沉淀时间对蛋白质沉淀效率有显著影响。因此,我们选择了甲醇作为蛋白质沉淀剂,用量为 1 000 μL,沉淀时间为 5 min,不进行冷冻和超声处理。该前处理程序操作简便,沉淀剂易获得且处理时间较短。

3.3 方法评价

本研究中建立了用于人血清中利司扑兰 TDM 的 UPLC-MS/MS 法。该方法操作简便,且高效、快速,已成功用于我院接受利司扑兰治疗 SMA 患者的 TDM。

参考文献

[1] LUNN MR, WANG CH. Spinal muscular atrophy [J]. Lancet (London, England), 2008, 371(9630): 2120-2133.
[2] LEFEBVRE S, BÜRGLEN L, REBOULLET S, et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene [J]. Cell, 1995, 80(1): 155-165.
[3] WURSTER C, PETRI S. Progress in spinal muscular atrophy research [J]. Curr Opin Neurol, 2022, 35(5): 693-698.
[4] SUGARMAN EA, NAGAN N, ZHU H, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of > 72,400 specimens [J]. Eur J Hum Genet, 2012, 20(1): 27-32.
[5] VERHAART IEC, ROBERTSON A, WILSON IJ, et al. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy-a literature review [J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 124.
[6] RATNI H, KARP GM, WEETALL M, et al. Specific Correction of Alternative Survival Motor Neuron 2 Splicing by Small Molecules: Discovery of a Potential Novel Medicine To Treat Spinal Muscular Atrophy [J]. J Med Chem, 2016, 59(13): 6086-6100.
[7] KLETZL H, MARQUET A, GÜNTHER A, et al. The oral splicing modifier RG7800 increases full length survival of motor neuron 2 mRNA and survival of motor neuron protein: Results from trials in healthy adults and patients with spinal muscular atrophy [J]. Neuromuscular Disorders, 2019, 29(1): 21-29.
[8] MASSON R, MAZURKIEWICZ-BEŁDZIŃSKA M, ROSE K, et al. Safety and efficacy of risdiplam in patients with type 1 spinal muscular atrophy (FIREFISH part 2): secondary analyses from an open-label trial [J]. Lancet Neurology, 2022, 21(12): 1110-1119.
[9] RATNI H, EBELING M, BAIRD J, et al. Discovery of Risdiplam, a Selective Survival of Motor Neuron-2 (SMN2) Gene Splicing Modifier for the Treatment of Spinal Muscular Atrophy(SMA) [J]. J Med Chem, 2018, 61(15): 6501-6517.
[10] YEO CJJ, TIZZANO EF, DARRAS BT. Challenges and opportunities in spinal muscular atrophy therapeutics [J]. Lancet Neurology, 2024, 23(2): 205-218.
[11] 王 康, 赵 慧, 时 倩, 等. 脊髓性肌萎缩症的靶向治疗研究进展 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2024, 31(1): 46-51.
[12] 石再欢, 王芳婷, 郭芷君, 等. 基于 DTP 药房回访数据探讨利司扑兰相关药学服务价值 [J]. 中国药房, 2023, 34(19): 2414-2418.
[13] 亓秀华. 高效液相色谱法在药品成分分析中的应用及优化研究 [J]. 当代化工研究, 2024(3): 123-125.
[14] MARKATI T, FISHER G, RAMDAS S, et al. Risdiplam: an investigational survival motor neuron 2 (SMN2) splicing modifier for spinal muscular atrophy (SMA) [J]. Expert Opinion On Investigational Drugs, 2022, 31(5): 451-461.
[15] DHILLON S. Risdiplam:First Approval [J]. Drugs, 2020, 80(17): 1853-1858.
[16] STURM S, GüNTHER A, JABER B, et al. A phase 1 healthy male volunteer single escalating dose study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of risdiplam (RG7916, RO7034067), a SMN2 splicing modifier [J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(1): 181-193.
[17] 姚梦侃, 马秉亮, 马越鸣. 生物样品液质联用分析中的基质效应研究概况 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30(12): 2436-2440.

(收稿日期: 2024-02-29; 修回日期: 2024-04-20)

中图分类号:R917　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)12－0062－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.014

人类辅助生殖技术用液中铵离子含量影响因素分析

管瑞芹[1,2],赵丹妹[1],姜爱莉[2],柯林楠[1△],王召旭[1]

(1. 中国食品药品检定研究院,北京　102629;　2. 烟台大学,山东 烟台　264005)

摘要:目的　为人类辅助生殖技术(ART)用液产品中铵离子含量的控制及储存条件提供参考。**方法**　选择市场上6个厂家17批不同作用的ART用液,使用离子色谱法测定铵离子含量,并分析储存温度和储存时间对铵离子含量的影响。**结果**　货架有效期内,冷冻液套装、解冻液套装、培养液、处理液中铵离子含量分别为0.89～3.34 μg/mL,0.88～4.68 μg/mL,0.75～1.45 μg/mL,0.38～3.89 μg/mL。胚胎培养液中铵离子含量,37 ℃储存时30 d内从0.9 μg/mL升至3.1 μg/mL,4 ℃储存时240 d内从0.6 μg/mL升至1.7 μg/mL。**结论**　不同作用ART用液中铵离子含量存在差异,且与产品的储存温度、储存时间呈正相关。在进行货架有效期制订时,应考虑产品中铵离子含量。

关键词:人类辅助生殖技术;液体类产品;离子色谱法;铵离子;含量测定;质量控制;储存温度;储存时间

Analysis of Factors Affecting the Content of Ammonium Ions in Fluids for Assisted Reproductive Technology

GUAN Ruiqin[1,2], ZHAO Danmei[1], JIANG Aili[2], KE Linnan[1], WANG Zhaoxu[1]

(1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing, China　102629;　2. Yantai University, Yantai, Shandong, China　264005)

Abstract: Objective　To provide a reference for the control of ammonium ion content and storage of fluids for assisted reproductive technology (ART). **Methods**　Seventeen batches of ART fluids with different functions from six manufacturers on the market were selected, the ion chromatography (IC) method was used to determine the ammonium ion content, and the effects of storage temperature and storage time on the ammonium ion content were analyzed. **Results**　During the shelf－life, the ammonium ion contents of refrigerant kit, thawing fluid kit, medium and handling fluids were in the range of 0.89 to 3.34 μg/mL, 0.88 to 4.68 μg/mL, 0.75 to 1.45 μg/mL, 0.38 to 3.89 μg/mL respectively. The content of ammonium ions in embryo culture fluids increased from 0.9 μg/mL to 3.1 μg/mL stored at 37 ℃ within 30 d, and from 0.6 μg/mL to 1.7 μg/mL stored at 4 ℃ within 240 d. **Conclusion**　The contents of ammonium ions in ART fluids with different functions are diverse, and they are positively correlated with the storage temperature and storage time of the products. The ammonium ion content in the products should be considered when formulating the shelf－life.

Key words: assisted reproductive technology; fluid product; ion chromatography; ammonium ion; content determination; quality control; storage temperature; storage time

近年来,我国育龄夫妇不孕不育率持续攀升,已成为备受关注的社会问题。自1978年世界首例试管婴儿诞生以来,人类辅助生殖技术(ART)得到迅速发展并日趋完善,现已成为治疗不孕不育疾病的重要手段之一[1]。ART实施过程中使用的相关医疗器械主要包括液体类产品、器具耗材类产品及专用设备等[2]。其中液体类产品在辅助生殖过程中用以准备、培养、转移或储存人类配子和/或胚胎[3],为配子培养和胚胎生长发育提供各种所需营养物质,其质量不仅影响患者的使用,而且可能影响后代的发育和健康,因此,液体类医疗产品的安全性、有效性和稳定性日益受到关注。国家药品监督管理局(简称国家药监局)2018年发布的《人类体外辅助生殖技术用液注册技术审查指导原则》指出,除要对添加的组分定量外,还要对关键组分的降解情况、有害降解产物的生成情况进行研究,并分析对产品潜在安全性及有效性的影响。商品化的ART用液中通常会添加糖类、氨基酸、人血清白蛋白、无机盐、维生素、生长因子、抗生素等成分[4],其中某些组分如谷氨酰胺等氨基酸和蛋白质性质不稳定,货架有效期(指医疗器械终产品储存时发挥预期功能的期限)内会分解出氨,积累到一定量时会影响胚胎的存活和发育[5－6],因此有必要控制ART用液中氨的含量。氨极易溶于水,而ART用液的pH在7.2～7.4,在此条件下,分解出的氨会完全转化成铵离子,测定铵离子含量,即可确定液体中的氨含量。基于此,本研究中采用离子色谱法[7]测定目前市场上不同种类和作用的ART用液中铵离子含量,为后续ART液体类医疗器械产品的质量评价提供数据支持,也为制订产品货架有效期和限定有害降解产物氨

第一作者:管瑞芹,女,硕士研究生,研究方向为生物工程,(电子信箱)guanguan9510@163.com。

△通信作者:柯林楠,女,硕士研究生,主任技师,研究方向为无源医疗器械临床前评价,(电子信箱)kelinnan@sina.com。

的安全阈值提供参考。现报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

940 Professional IC Vario 型离子色谱仪（瑞士 Metrohm 公司）；Sigma 3K15 型高速离心机（德国 Sigma 公司）；Millipore - Q Reference 型超纯水系统（美国 Millipore 公司）。

1.2 试剂

ART 用液样品来源为检验机构的留样（来自 6 个生产厂家，共 17 批）[8]，详见表 1，其中冷冻液即玻璃化冷冻液套装，包含平衡液和冷冻液 2 种液体，在胚胎冷冻过程中起到将细胞内水分和冷冻保护剂充分置换和平衡的作用，解冻液即玻璃化解冻液套装（包含解冻液、稀释液、洗涤液 3 种液体），处理液 4 为精子冻存液，4 ℃下储存；硫酸铵（国药集团化学试剂有限公司，批号为 20190724）；硝酸为色谱纯，其余试剂均为分析纯，水为超纯水。

表 1 样品信息

Tab. 1 Information of samples

样品	批号	厂家	样品	批号	厂家
冷冻液 1	IF01202200701	厂家 1	培养液 2	211207	厂家 5
冷冻液 2	20220603	厂家 2	培养液 3	509470	厂家 6
冷冻液 3	2021072103	厂家 3	处理液 1	220607	厂家 4
冷冻液 4	220214	厂家 4	处理液 2	220606	厂家 4
解冻液 1	IF02202200701	厂家 1	处理液 3	220725	厂家 4
解冻液 2	20220603	厂家 2	处理液 4	220727	厂家 4
解冻液 3	2021072103	厂家 3	处理液 5	IF03202200501	厂家 1
解冻液 4	211122	厂家 4	处理液 6	IF04202200501	厂家 1
培养液 1	20220802	厂家 4			

2 方法与结果

2.1 色谱条件

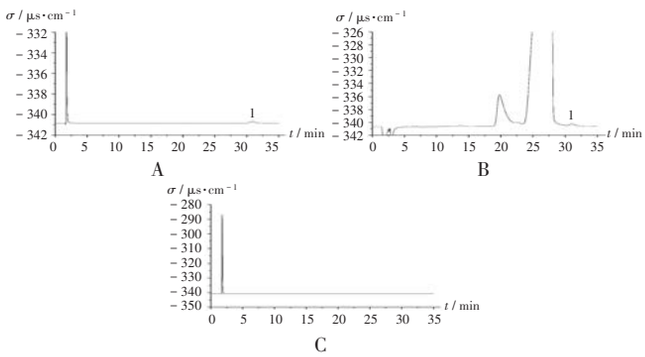
色谱柱：Metrosep C supp 2 - 250 / 4.0 离子色谱柱（250 mm × 4.0 mm，2 μm）；流动相：1 mmol / L 硝酸水溶液；流速：1 mL / min；柱温：40 ℃；进样量：10 μL。

2.2 溶液制备

取硫酸铵 0.038 8 g，精密称定，置 100 mL 容量瓶中，加水溶解并定容，摇匀，即得铵离子质量浓度为 100 μg / mL 的对照品贮备液；精密量取 1 mL，置 10 mL 容量瓶中，加水定容，摇匀，得质量浓度为 10 μg / mL 的铵离子对照品溶液中，分别量取 30，150，300，600，1 000 μL，置 10 mL 容量瓶，加水定容，摇匀，即得质量浓度分别为 0.03，0.15，0.3，0.6，1.0 μg / mL 的系列对照品溶液。精密量取 ART 用液 1 mL，置 5 mL 容量瓶中，用水稀释，定容，混匀，4 ℃、10 000 r / min 离心 10 min，取滤液，即得供试品溶液。以水为空白溶液。

2.3 方法学考察

系统适用性与专属性试验：分别取 2.2 项下对照品溶液、供试品溶液、空白溶液各适量，按 2.1 项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果供试品溶液色谱中，在与对照品溶液色谱相同位置有相应色谱峰，且空白溶液无干扰，表明方法专属性良好。详见图 1。



1. 铵离子

A. 对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 空白溶液

图 1 离子色谱图

1. Ammonium ion

A. Reference solution B. Test solution C. Blank solution

Fig. 1 IC chromatograms

线性关系考察：取 2.2 项下系列对照品溶液适量，按 2.1 项下色谱条件进样测定，以铵离子质量浓度（C，μg / mL）为横坐标、峰面积（A）为纵坐标进行线性回归，得回归方程 $A = 0.158\,3C - 0.001\,7$（$r = 0.999$，$n = 5$）。结果表明，铵离子质量浓度在 0.03 ~ 1 μg / mL 范围内与峰面积线性关系良好。

检测限与定量限考察：取 2.2 项下系列对照品溶液适量，按 2.1 项下色谱条件进样测定，以信噪比（S / N）为 3，10 时待测离子的质量浓度分别为检测限和定量限，结果分别为 0.006，0.03 μg / mL。

精密度试验：取 2.2 项下对照品溶液适量（质量浓度为 0.3 μg / mL），按 2.1 项下色谱条件连续进样测定 5 次，记录峰面积。结果的 RSD 为 1.51%（$n = 5$），表明仪器精密度良好。

重复性试验：取样品（批号 20220802）1 mL，按 2.2 项下方法制备供试品溶液，平行 5 份，按 2.1 项下色谱条件进样测定，计算铵离子含量。结果铵离子平均含量为 0.75 μg / mL，RSD 为 3.03%（$n = 5$），表明方法重复性良好。

加样回收试验：取样品（批号 20220603）1 mL，共 6 份，精密加入对照品溶液适量，按 2.2 项下方法制备供试品溶液，按 2.1 项下色谱条件进样测定，记录峰面积并计算加样回收率。结果见表 2。

2.4 铵离子含量测定

2.4.1 常规测定

取不同厂家样品各 1 mL，按 2.2 项下方法制备供试

表2 加样回收试验结果（$n=6$）

Tab. 2 Results of the recovery test ($n=6$)

样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	$\bar{X}$(%)	*RSD*(%)
1.89	2.00	3.67	94.34	97.00	1.69
1.89	2.00	3.75	96.40		
1.89	2.00	3.80	97.69		
1.89	2.00	3.76	96.66		
1.89	2.00	3.80	97.69		
1.89	2.00	3.86	99.23		

品溶液，按2.1项下色谱条件进样测定，采用外标法计算铵离子含量。在货架有效期内，冷冻液套装中，铵离子含量在玻璃化冷冻液套装1（平衡液，冷冻液）中均最低，在玻璃化冷冻液套装4（平衡液，冷冻液）中均最高；解冻液套装中，铵离子含量在玻璃化解冻液1（解冻液、稀释液、洗涤液）中均最低，在解冻液4（解冻液、稀释液、洗涤液）中均最高。详见表3。培养液中，培养液2（1.42 μg/mL）与培养液3（1.45 μg/mL）中铵离子含量接近，培养液1中最低（0.75 μg/mL）。处理液1－6中铵离子含量分别为0.94，1.71，0.38，2.86，3.89，0.47 μg/mL。

表3 冷冻液及解冻液套装铵离子含量（μg/mL）

Tab. 3 Content of ammonium ions in refrigerant kit and thawing fluid kit (μg/mL)

液体类别		套装1	套装2	套装3	套装4	液体类别		套装1	套装2	套装3	套装4
冷冻液套装	平衡液	0.89	1.89	2.34	3.34	解冻液套装	稀释液	0.98	2.17	2.16	4.09
	冷冻液	1.19	1.47	1.46	2.63		洗涤液	0.88	2.47	2.57	4.68
解冻液	解冻液	1.06	1.83	1.84	3.77						

2.4.2 不同储存温度、时间测定结果

ART用液储存温度为2～8 ℃，有效期为6个月，通过老化试验验证货架期内铵离子含量变化情况。试验时间有效期（6个月），取老化因子（Q_{10}）为2（保守值），加速老化温度（T_{AA}）37 ℃，环境温度（T_{RT}）4 ℃（储存温度），计算得到加速老化时间为18 d。

取培养液1适量，分别在37 ℃和4 ℃下储存，监测铵离子含量随时间的变化情况。培养液在37 ℃下储存30 d内铵离子含量大幅增加（第30天时较第0天时增加244.44%）。由于4℃下短时间内培养液中铵离子含量增加缓慢，因此将监测时间延长至240 d，同样可见铵离子含量大幅增加（第240天较第30天增加183.33%）。详见表4。

表4 培养液1中铵离子含量变化情况

Tab. 4 Changes in ammonium ion content in culture fluid 1

温度(℃)	储存时间(d)	含量(μg/mL)	温度(℃)	储存时间(d)	含量(μg/mL)
37	0	0.9	37	30	3.1
37	1	1.1	4	30	0.6
37	3	1.2	4	60	0.9
37	7	1.4	4	90	1.1
37	17	2.3	4	240	1.7

3 讨论

据报道，ART用液中氨（可衍生的铵离子）的来源为不稳定氨基酸和蛋白质[9]。对本研究中液体类产品成分及其含量进行比较，玻璃化冷冻液、解冻液及处理液中人血清白蛋白含量为10～20 mg/mL，远高于其他液体（其他ART用液中蛋白含量约为5 mg/mL，有些处理液中甚至不添加蛋白）。尽管培养液中添加的氨基酸种类最多，覆盖了多种必需及非必需氨基酸，其铵离子浓度在50～84 μmol/L之间，远低于冷冻液、解冻液及处理液。在目前已知铵离子含量的ART用液成分中去掉谷氨酰胺，或用稳定性高的二肽替代后[10]，减少了氨基酸的降解。另外，ART用液产品所用包装材料为以聚对苯二甲酸乙二醇酯共聚物（PETA）生产的塑料瓶，PETA是一种由精对苯二甲酸（PTA）、乙二醇（EG）和1，4－环己烷二甲醇（CHDM）缩聚得到的新型共聚物，不含邻苯二甲酸酯、双酚A和乳胶[11]。从PETA材料的组成成分和结构来看，没有氨的存在，可排除包材对铵离子含量的影响。该试验测定的17批样品统计结果显示，铵离子浓度与人血清白蛋白含量的r为0.943（$n=30$），表明氨的生成量与成分中蛋白含量呈正相关。

动物实验研究表明，氨对胚胎和胎儿的发育会产生不利影响，可浓度依赖性地减少移植后的着床率，抑制胎儿生长[12－14]。在人类胚胎研究中发现，体外受精后ART培养液中铵离子含量增加会降低囊胚发育率[15]，抑制人胚胎代谢，改变基因表达[16]。目前，文献所报道的氨安全阈值并不统一[17－19]，其中最低的为75 μmol/L[5]。从目前的测试结果看，部分液体中铵离子含量已超出限度，但其鼠胚实验结果并未出现异常。因此，对于铵离子安全限量值的制订需继续深入研究。

精子和卵子体外受精后一般在胚胎培养液中培养3～5 d；对于冷冻液、解冻液类产品，它们主要用于冷冻和解冻配子和胚胎，在实际操作中，液体与配子和胚胎短时接触。ART用液中蛋白的作用包括运输激素、生长因子和脂肪酸；重金属螯合；调节pH；清除活性氧（ROS）及保护细胞免受机械损伤等[20]。冻存液类产品主要用于将经过预处理后的配子/胚胎在－196 ℃超低温状态下储存。研究表明，人类卵母细胞在极端降温和升温转变相关的物理和化学应激下，极易受到伤害[21]。添加在冷冻液、解冻液及处理液中的蛋白质，其最主要的作用是为了减少冷冻储存引起的细胞质扰动[22]，保护细胞不受损伤。制订ART用液产品中铵离子的安全限量值时，应充分考虑产品的实际临床使用时间及易降解出铵离子的成分在产品中的作用。

本研究中将胚胎培养液储存于4 ℃条件下，随着时间延长，铵离子含量增多；胚胎培养液储存在37 ℃下，能在短时间内蓄积大量的氨。氨影响胚胎的存活和发育，在设计产品货架期时，应结合氨积累量的数据和风险考虑。根据国家药品监督管理局医疗器械技术审评中心《无源植入性医疗器械货架有效期注册申报资料指导原则》(2021年修订版)，可通过提高温度验证医疗器械货架有效期，但在ART用液中升高温度会影响其中成分的稳定性，如加快蛋白等成分的降解。因此，升高温度不适于ART用液货架有效期的验证，仍需根据相关产品的性质设计合适的加速降解试验。

综上所述，辅助生殖用医疗器械临床需求的增加及ART的发展，对辅助生殖类医疗器械的安全监管提出了更高要求，即必须加强产品的质量管理。ART用液在我国被作为第三类医疗器械进行管理，为确保产品在货架期内的安全性和有效性，要设计合适的货架有效期验证方法，并对ART用液中有害降解产物安全阈值做进一步研究，加强ART用液的质量控制，提高ART的安全性和成功率。

参考文献

[1] 乔　杰. 人类辅助生殖技术的新进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志，2008，24(1)：33－34.
[2] 章　娜，徐丽明，黄国宁，等. 人类辅助生殖技术用医疗器械的监管和标准现状[J]. 生殖医学杂志，2015，24(7)：591－596.
[3] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局关于发布软性接触镜和人类体外辅助生殖技术用液等2项注册技术审查指导原则的通告(2018年第18号)[A/OL]. (2018－04－25)[2022－02－24]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/ylqxggtg/ylqxqtggtg/20180426172301719.html.
[4] METHA RH. Growth of human preimplantation embryos *in vitro*[J]. Reprod Biomed Online，2001，2(2)：113－119.
[5] LANE M，GARDNER DK. Ammonium induces aberrant blastocyst differentiation，metabolism，pH regulation，gene expression and subsequently alters fetal development in the mouse[J]. Biol Reprod，2003，69(4)：1109－1117.
[6] ZANDER DL，THOMPSON JG，LANE M. Perturbations in mouse embryo development and viability caused by ammonium are more severe after exposure at the cleavage stages [J]. Biology of Reproduction，2006，74(2)：288－294.
[7] YY/T 1852－2022，人类辅助生殖技术用医疗器械培养用液中铵离子的测定[S].
[8] YY/T 0995－2015，人类辅助生殖技术用医疗器械术语和定义[S].
[9] SANDER HMK，AAFKE PAVM，OTTO B，et al. Ammonium accumulation in commercially available embryo culture media and protein supplements during storage at 2－8 ℃ and during incubation at 37 ℃[J]. Hum Reprod，2016，31(6)：1192－1199.
[10] QUINN P. The development and impact of culture media for assisted reproductive technologies [J]. Fertil Steril，2004，81(1)：27－29.
[11] 刘洪斌，孙绪江，夏　磊. 改性共聚酯PETG的制备、表征及性能研究[J]. 天津工业大学学报，2007，26(5)：18－21.
[12] LANE M，GARDNER DK. Increase in postimplantation development of cultured mouse embryos by amino acids and induction of fetal retardation and exencephaly by ammonium ions[J]. J Reprod Fertil，1994，102(2)：305－312.
[13] GARDNER DK，LANE M. Amino acids and ammonium regulate mouse embryo development in culture [J]. Biol Reprod，1993，48(2)：377－385.
[14] HAMMON DS，WANG S，HOLYOAK GR. Effects of ammonia during different stages of culture on development of *in vitro* produced bovine embryos[J]. Anim Reprod Sci，2000，59(1－2)：23－30.
[15] VIRANT－KLUN I，TOMAZEVIC T，VRTACNIK－BOKAL E，et al. Increased ammonium in culture medium reduces the development of human embryos to the blastocyst stage [J]. Fertil Steril，2006，85：526－528.
[16] GARDNER DK，HAMILTONL R，MCCALLIEL B，et al. Human and mouse embryonic development，metabolism and gene expression are altered by an ammonium gradient *in vitro*[J]. Reproduction，2013，146(1)：49－61.
[17] GOLCHIN A，ASADPOUR R，ROSHANGAR L，et al. The Effect of Ammonium Chloride Concentration in *In Vitro* Maturation Culture on Ovine Embryo Development[J]. J Reprod Infertil，2016，17(3)：144－150.
[18] YUAN Y，KRISHER RL. Effect of ammonium during *in vitro* maturation on oocyte nuclear maturation and subsequent embryonic development in pigs[J]. Anim Reprod Sci，2010，117(3－4)：302－307.
[19] TAREQ K，MIAH AG，SALMA U，et al. Effect of amino acids and dipeptides on accumulation of ammonia in the medium during *in vitro* maturation and fertilization of porcine oocytes[J]. Reprod Med Biol，2007，6(3)：165－170.
[20] ALI J，SHAHATA MA，AL－NATSHA SD. Formulation of a protein－free medium for human assisted reproduction [J]. Hum Reprod，2000，15(1)：145－156.
[21] DE SANTIS L，CINO I，COTICCHIO G，et al. Objective evaluation of the viability of cryopreserved oocytes[J]. Reprod Biomed Online，2007，15(3)：338－345.
[22] LUCIA DS，STEFANIA AN，GIOVANNI C，et al. Type of protein supplement in cryopreservation solutions impacts on the degree of ultrastructural damage in frozen－thawed human oocytes[J]. Cryobiology，2020，95：143－150.

（收稿日期：2023－02－09；修回日期：2023－12－18）

中图分类号:R917　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)12－0066－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.015

顶空进样－气相色谱法检测达托霉素中残留溶剂*

李佳蕊[1,2],韩　彬[1],张雪霞[3],任凤芝[3],徐艳梅[1],闫　凯[1],王　巧[2],高燕霞[1,2△]

(1. 河北省药品医疗器械检验研究院,河北 石家庄 050021; 2. 河北医科大学药学院,河北 石家庄 050017; 3. 华北制药集团新药研究开发有限责任公司,河北 石家庄 050021)

摘要:目的 建立测定达托霉素中3种有机溶剂残留量的顶空进样－气相色谱法。**方法** 色谱柱为Agilent DB－624毛细管柱(60 m×0.53 mm,3.0 μm),载气为氮气(流速为5.0 mL/min),程序升温,氢火焰离子化检测器(FID)检测,进样口温度为200 ℃,检测器温度为230 ℃,分流比为5∶1(*V*/*V*),顶空瓶平衡温度为85 ℃,平衡时间为30 min,进样量为1 μL。**结果** 乙醇、异丙醇和正丁醇质量浓度均在10～200 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好(*r*=1.000 0);检测限分别为0.75,0.30,0.75 μg/mL,定量限分别为2.50,1.01,2.50 μg/mL;精密度、稳定性、重复性试验结果的*RSD*均小于2.0%;平均回收率分别为101.85%,101.65%,102.33%,*RSD*分别为0.59%,0.77%,0.78%(*n*=9)。**结论** 该方法专属性强,灵敏度高,精密度好,可用于达托霉素中前述3种有机溶剂残留量的测定。3批样品中检出的有机溶剂残留量远低于国家标准限度。

关键词:达托霉素;冻干工艺;有机溶剂残留;溶解性;复溶时间

Detection of Residual Solvents in Daptomycin by Headspace Gas Chromatography

LI Jiarui[1,2], HAN Bin[1], ZHANG Xuexia[3], REN Fengzhi[3], XU Yanmei[1], YAN Kai[1], WANG Qiao[2], GAO Yanxia[1,2]

(1. Hebei Institute for Drug and Medical Device Control, Shijiazhuang, Hebei, China 050021; 2. School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei, China 050017; 3. North China Pharmaceutical Group New Drug Research and Development Co., Ltd., Shijiazhuang, Hebei, China 050021)

Abstract: Objective To establish a headspace gas chromatography method for the determination of three organic solvent residues in daptomycin. **Methods** The chromatographic column was the Agilent DB－624 capillary column (60 m × 0.53 mm, 3.0 μm), the carrier gas was nitrogen with a flow rate of 5.0 mL/min, the temperature was programmed, the flame ionization detector (FID) was adopted, the inlet temperature was 200 ℃, the detector temperature was 230 ℃, the split ratio was 5∶1 (*V*/*V*), the balance temperature of headspace bottle was 85 ℃, the balance time was 30 min, and injection volume was 1 μL. **Results** The linear ranges of ethanol, isopropanol and *n*－butanol were 10－200 μg/mL (*r*=1.000 0). The limits of detection (LOD) of the above three components were 0.75, 0.30, 0.75 μg/mL, and their limits of quantification (LOQ) were 2.50, 1.01, 2.50 μg/mL, respectively. The *RSD*s of precision, stability, and repeatability tests were all lower than 2.0%. The average recovery rates of the above three components were 101.85%, 101.65%, 102.33%, with the *RSD*s of 0.59%, 0.77%, 0.78% respectively (*n*=9). **Conclusion** This method is specific, sensitive and precise, which can be used for the determination of the above three organic solvent residues in daptomycin. The residual amount of organic solvents detected in three batches of samples is far below the limit of national standard.

Key words: daptomycin; freeze－drying process; organic solvent residue; solubility; redissolution time

达托霉素为首个进入临床应用的新型环脂肽类抗菌药物,抗菌活性强,耐药率低,已成为治疗耐革兰阳性菌感染的一线用药[1－3]。但其药品不良反应可累及全身多个系统[4－5]。该药化学结构复杂,原料药很难通过化学全合成制备,现阶段仍采用微生物发酵工艺获得[6－7],随着生物发酵法和纯化工艺的稳定,药物冻干工艺成为该品种药物质量控制的关键[8－10],通过对冻干工艺中各步骤关键参数进行优化,选择乙醇、异丙醇和正丁醇为冻干溶剂,同时考虑到在冻干过程中药物溶液会形成相关结构差异,直接导致临床用药溶解性差异,因此选择残留溶剂作为评估达托霉素冻干工艺的关键质量参数。基于此,本研究中建立了顶空进样－气相色谱法测定达托霉素有机溶剂(乙醇、异丙醇、正丁醇)残留量,同时参考制剂药品说明书为评价冻干工艺的参数改进效果提供参考。现报道如下。

1　仪器与试药

1.1　仪器

Agilent 7890B型气相色谱仪(美国Agilent公司),含氢火焰离子化检测器(FID),Open LBACDS Chem Station Edition工作站;SPH－300A型纯水氢气发生器(济

*基金项目:河北省自然科学基金[B2022329002]。

第一作者:李佳蕊,在读硕士研究生,研究方向为药物分析,(电子信箱)47359647@qq.com。

△通信作者:高燕霞,博士研究生,主任药师,研究方向为药品标准及药品质量控制,(电子信箱)657968434@qq.com。

南浩伟实验仪器有限公司）；SGK－2LB型低噪音空气泵（北京东方精华苑科技有限公司）；XS205型电子分析天平（德国Mettler Toledo公司，精度为0.01 mg）。

1.2 试药

注射用达托霉素（河北某药厂，批号分别为YNDN220902，YNDN211001，YNDN230302）；乙醇、异丙醇、正丁醇均为色谱纯，其余试剂均为分析纯，水为超纯水（自制）。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱：Agilent DB－624毛细管柱（60 m×0.53 mm，3.0 μm）；程序升温：起始柱温40 ℃、维持2 min，以10 ℃/min的速率升至100 ℃、维持8 min，再以20 ℃/min的速率升至200 ℃、维持2 min；载气（氮气）流速：5.0 mL/min；进样口温度：200 ℃；检测器温度：230 ℃；顶空瓶平衡温度：85 ℃；平衡时间：30 min；分流比：5∶1（*V*/*V*）；进样量：1 μL。

2.2 溶液制备

精密量取乙醇、异丙醇、正丁醇各适量，加水稀释，制成每1 mL含乙醇、异丙醇、正丁醇各1 mg的混合对照品贮备液；精密量取5 mL，置50 mL容量瓶中，加水定容，摇匀；精密量取5 mL，置顶空瓶中，即得混合对照品溶液。取样品0.1 g，精密称定，置20 mL顶空瓶中，精密加水5 mL，轻轻振摇使溶解，即得供试品溶液。精密量取水5 mL，置顶空瓶中，即得空白溶液。均密封保存。

2.3 方法学考察

专属性试验：取2.2项下对照品溶液、供试品溶液和空白溶液各适量，按2.1项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果各色谱峰分离度良好，且空白溶液不干扰待测成分测定。详见图1。

线性关系考察：精密量取2.2项下混合对照品贮备液1.0，2.0，5.0，10.0，20.0 mL，分别置100 mL容量瓶中，加水定容，摇匀，制成质量浓度分别为10，20，50，100，200 μg/mL的系列对照品溶液。按2.1项下色谱条件进样测定，记录峰面积。以待测成分质量浓度（*X*，μg/mL）为横坐标、峰面积（*Y*）为纵坐标进行线性回归。结果见表1。

表1 线性关系及检测限、定量限考察结果（*n* = 5）

Tab. 1 Results of the linear relation test, LOD and LOQ investigation（*n* = 5）

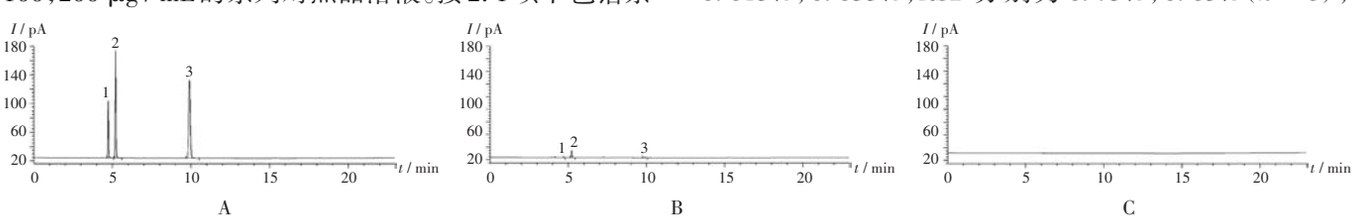
待测成分	回归方程	*r*	线性范围（μg/mL）	检测限（μg/mL）	定量限（μg/mL）
乙醇	$Y_1 = 2.366\,8X_1 + 1.113\,4$	1.000 0	10～200	0.75	2.50
异丙醇	$Y_2 = 5.326\,6X_2 + 6.388\,7$	1.000 0	10～200	0.30	1.01
正丁醇	$Y_3 = 7.842\,9X_3 - 5.097\,9$	1.000 0	10～200	0.75	2.50

检测限与定量限考察：精密量取2.2项下混合对照品溶液适量，逐级稀释，按2.1项下色谱条件进样测定，以信噪比（*S*/*N*）约为3和10时待测成分的质量浓度分别为检测限和定量限。结果见表1。

精密度试验：1）日内精密度。取2.2项下混合对照品溶液适量，按2.1项下色谱条件连续进样测定6次，记录待测成分色谱峰保留时间和峰面积。结果，乙醇、异丙醇、正丁醇色谱峰保留时间的*RSD*分别为0.12%，0.05%，0.11%（*n* = 6），峰面积的*RSD*分别为0.71%，0.80%，0.71%（*n* = 6），表明仪器精密度良好。2）中间精密度。取2.2项下配制对照品溶液和供试品（批号为YNDN220902）溶液各6份，由不同试验人员按2.1项下色谱条件连续进样测定6次，记录峰面积。结果不同试验人员乙醇、异丙醇、正丁醇检出量的*RSD*分别为0.58%，0.67%，0（*n* = 6），表明方法中间精密度良好。

稳定性试验：取2.2项下混合对照品溶液适量，分别于室温放置0，1，2，3，4，5，6 h时按2.1项下色谱条件进样测定，记录峰面积。结果乙醇、异丙醇、正丁醇峰面积的*RSD*分别为1.62%，1.09%，1.93%（*n* = 7），表明对照品溶液室温放置6 h内基本稳定。

重复性试验：取样品（批号为YNDN220902）和混合对照品贮备液各适量，按2.2项下方法制备供试品溶液，平行6份，按2.1项下色谱条件进样测定，记录峰面积，并计算含量。结果乙醇、异丙醇的平均含量分别为0.013%，0.033%，*RSD*分别为0.75%，0.63%（*n* = 6），



1. 乙醇 2. 异丙醇 3. 正丁醇

A. 混合对照品溶液 B. 供试品溶液 C. 空白溶液

图1 气相色谱图

1. Ethanol 2. Isopropanol 3. *n* － Butanol

A. Mixed reference solution B. Test solution C. Blank solution

Fig. 1 GC chromatograms

表2 回收试验结果（$n=9$）

Tab. 2 Results of the recovery test ($n=9$)

取样量(g)	加入量(μg/mL)			测得量(μg/mL)			回收率(%)			$\bar{X}$(%)			RSD(%)		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
0.100 3	50	50	50	53.60	58.13	50.65	101.50	101.94	101.30						
0.102 1	50	50	50	53.45	57.98	51.75	101.12	101.46	103.50						
0.101 6	50	50	50	53.75	57.03	50.90	101.71	99.86	101.80						
0.101 8	100	100	100	105.30	109.08	102.50	102.38	101.82	102.50						
0.100 9	100	100	100	105.44	109.18	102.40	102.54	101.98	102.40	101.85	101.65	102.33	0.59	0.77	0.78
0.102 0	100	100	100	104.06	108.58	102.10	101.17	101.34	102.10						
0.100 6	150	150	150	156.70	161.33	155.40	102.54	102.73	103.60						
0.101 6	150	150	150	156.40	160.28	153.45	102.33	102.02	102.30						
0.101 8	150	150	150	154.90	159.83	152.25	101.34	101.72	101.50						

注：A为乙醇，B为异丙醇，C为正丁醇。

Note: A refers to ethanol, B refers to isopropanol, and C refers to *n* - butanol.

表明方法重复性良好（正丁醇未检出）。

回收试验：取样品（批号为YNDN220902）约0.1 g，精密称定，共9份，置顶空瓶中，分别加入低、中、高质量浓度的混合对照品溶液5.0 mL，密封，按2.1项下色谱条件进样测定，记录色谱图，并计算回收率。结果见表2。

2.4 样品含量测定

取3批样品各适量，按2.2项下方法制备供试品溶液，按2.1项下色谱条件进样测定，记录峰面积，并计算3种有机溶剂残留量。结果见表3（－为未检出）。

表3 样品含量测定结果（%，$n=3$）

Tab. 3 Results of content determination of three organic solvents in samples (%, $n=3$)

待测成分	YNDN220902	YNDN211001	YNDN230302	标准限度(%)
乙醇	0.014	0.014	0.012	≤0.5
异丙醇	0.035	0.035	0.032	≤0.5
正丁醇	－	－	－	≤0.5

3 讨论

3.1 顶空平衡温度[11-12]

常压条件下，乙醇、异丙醇、正丁醇沸点分别为78.3，82.5，117.6 ℃，温差跨度较大，需选择合适的顶空瓶平衡温度。固定平衡时间30 min，分别考察平衡温度80，85，90，95 ℃，发现85，90 ℃条件下，各待测成分峰面积未明显增大，但从90 ℃起，达托霉素受热降解导致杂质生成，干扰残留溶剂测定，故选择顶空平衡温度为85 ℃。

3.2 顶空平衡时间[13-14]

保持顶空平衡温度为85 ℃，考察平衡时间10，20，30，40 min，结果各组分气化扩散情况依据色谱峰峰面积增长情况观察，30，40 min无继续增加趋势，故选择顶空平衡时间为30 min（耗时最短）。

3.3 色谱条件[15-16]

按拟订方法，使用对照品溶液分别考察不同载气流速（4.0，5.0，6.0 mL/min），进样口温度（180，200，220 ℃），检测器温度（220，230，240 ℃），以及分流比[5∶1（V/V）、10∶1（V/V）]下色谱保留行为，最终选择本研究中所用色谱条件，色谱保留行为较佳。

3.4 方法评价

该方法专属性强，灵敏度高，结果准确，精密度符合2020年版《中国药典（四部）》通则0861[17]相关要求，可真实体现达托霉素制剂中残留溶剂含量测定结果，3种有机溶剂残留量均远低于国家限度要求。

参考文献

[1] 彭希希，王赛赛，付　琛. 新型环脂肽抗生素达托霉素研究进展[J]. 药学学报，2018，53(6)：839－844.

[2] 常　亮，魏增辉，李敏娜，等. 从发酵液中提取达托霉素的工艺优化[J]. 化学与生物工程，2013，30(7)：86－87.

[3] 达托霉素临床应用专家意见编写专家组，中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 达托霉素临床应用专家意见[J]. 中国感染控制杂志，2019，18(11)：989－1003.

[4] 刘晓东，张　蔚，管凌燕. 达托霉素药物不良反应的文献计量研究[J]. 中国临床药理学杂志，2017，33(19)：1961－1968.

[5] 展敬伦，石　健，柴　双，等. 基于OpenFDA数据库挖掘与评价达托霉素上市后的不良反应[J]. 中国药业，2022，31(7)：109－111.

[6] 张昊月，郭正彦，吕志堂. 应用响应面法优化发酵培养基提高达托霉素产量[J]. 微生物学通报，2021，48(1)：113－122.

[7] 张凯红. 达托霉素高产菌株选育及发酵条件优化[D]. 南阳：南阳师范学院，2022.

[8] 刘　超. 冻干工艺可控结晶技术应用与探讨[J]. 医药工艺与工程，2019，40(6)：28－31.

[9] 王秀杰. 药物冻干工艺的设计与优化[J]. 科技风，2021(6)：1－2.

[10] 刘素英. 改进冻干工艺参数降低药物中杂质提高产品质

中图分类号：R917　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0069－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.016

活血消痛酊挥发性成分的鉴定及含量测定

方　强[1]，郭　立[2△]，熊　伟[2]，姜家书[2]，左　杰[2]，高　琴[2]

（1. 河南省信阳市生态环境局光山分局，河南 信阳　465450；2. 河南羚锐制药股份有限公司，河南 信阳　465550）

摘要：目的　建立鉴定活血消痛酊中挥发性成分及测定其中 5 种指标性成分含量的气相色谱－质谱联用(GC－MS)法。**方法**　色谱柱为 Agilent PEG20M 毛细管柱(30 m×0.32 mm，0.25 μm)，程序升温，进样口温度为 230 ℃，载气为高纯氦气，流速为 1.0 mL/min，分流比为 5∶1(*V*/*V*)，进样量为 1 μL；采用电子轰击离子源(成分鉴定)或选择性离子监测模式(含量测定)，质量扫描范围为 *m*/*z* 40～500。**结果**　共鉴定出 37 种挥发性成分。3－蒈烯、桉油精、β－石竹烯、丁香酚、对甲氧基肉桂酸乙酯的质量浓度分别在 0.200 2～40.04 μg/mL、0.202 6～40.52 μg/mL、0.299 2～59.84 μg/mL、0.601 0～120.20 μg/mL、0.302 2～60.44 μg/mL 范围内与待测成分离子强度线性关系良好(R^2>0.999 0，*n*=7)；检测限分别为 3.11，2.94，3.29，7.58，4.35 ng/mL，定量限分别为 10.31，9.75，10.90，25.03，14.49 ng/mL；精密度、稳定性、重复性试验结果的 *RSD* 均小于 5%(*n*=6)；平均加样回收率分别为 93.01%，91.90%，94.69%，93.42%，92.70%，*RSD* 分别为 4.98%，5.53%，5.04%，4.29%，4.83%(*n*=9)。20 批样品中，上述 5 种成分的平均含量分别为 1.48，2.07，3.26，8.80，3.59 μg/mL。**结论**　该方法操作简便，结果准确，重复性好，可用于活血消痛酊挥发性成分的鉴定及含量测定。

关键词：活血消痛酊；挥发性成分；气相色谱－质谱联用法；成分鉴定；含量测定

Identification and Content Determination of Volatile Components in Huoxue Xiaotong Tincture

FANG Qiang[1], GUO Li[2], XIONG Wei[2], JIANG Jiashu[2], ZUO Jie[2], GAO Qin[2]

(1. Guangshan Branch of Xinyang Ecological Environment Bureau, Xinyang, Henan, China　465450;　2. Henan Lingrui Pharmaceutical Co., Ltd., Xinyang, Henan, China　465550)

Abstract: Objective　To establish a gas chromatography－mass spectrometry (GC－MS) method for identifying the volatile components in Huoxue Xiaotong Tincture and determining the contents of five indicator components. **Methods**　The chromatographic column was the Agilent PEG20M capillary column (30 m × 0.32 mm, 0.25 μm), the temperature was programmed, the inlet temperature was 230 ℃, the carrier gas was high－purity helium, the flow rate was 1.0 mL/min, the split ratio was 5∶1 (*V*/*V*), and the injection volume was 1 μL. The electron impact ion source (component identification) or selective ion monitoring mode (content determination) was adopted, the mass scanning range was *m*/*z* 40－500. **Results**　A total of 37 volatile components were identified. The linear ranges of 3－carene, cineole, β－caryophyllene, eugenol and ethyl p－methoxycinnamate were 0.200 2－40.04 μg/mL, 0.202 6－40.52 μg/mL, 0.299 2－59.84 μg/mL, 0.601 0－120.20 μg/mL, 0.302 2－60.44 μg/mL (R^2>0.999 0, *n*=7) respectively. The limits of detection (LOD) of the above five components were 3.11, 2.94, 3.29, 7.58, 4.35 ng/mL, and their limits of quantification (LOQ) were 10.31, 9.75, 10.90, 25.03, 14.49 ng/mL respectively. The *RSD*s of precision, stability, repeatability tests were all lower than 5% (*n*=6). The recovery rates of the above five components were 93.01%, 91.90%, 94.69%, 93.42%. 92.70%, with *RSD*s of 4.98%, 5.53%, 5.04%, 4.29%, 4.83%, respectively (*n*=9). Among the 20 batches of samples, the average contents of 3－carene, cineole, β－caryophyllene, eugenol and ethyl p－methoxycinnamate were 1.48, 2.07, 3.26, 8.80, 3.59 μg/mL respectively. **Conclusion**　This method is simple, accurate and repeatable, which can be used for the identification and content determination of volatile components in Huoxue Xiaotong Tincture.

Key words: Huoxue Xiaotong Tincture; volatile component; GC－MS; component identification; content determination

第一作者：方强，男，大学本科，高级工程师，研究方向为药物污染治理，(电子信箱)fangqiang76@126.com。

△**通信作者：**郭立，男，大学本科，工程师，研究方向为药剂学，(电子信箱)1007515754@qq.com。

量[J]. 河北化工，2004(4)：42－44.

[11] 罗　晶，柳小秦，安学霞，等. 顶空气相色谱法测定盐酸尼卡地平原料中残留溶剂含量[J]. 中国药业，2021，30(6)：44－46.

[12] 袁　林，陈　颖. 毛细管气相色谱法测定水杨酸苯酚贴膏中苯酚含量[J]. 中国药业，2018，27(24)：25－27.

[13] 刘　斌. 气相色谱法测定银柴颗粒中薄荷脑和薄荷酮含量[J]. 中国药业，2022，31(5)：79－81.

[14] 方永凯，赵群涛. 气相色谱法同时测定麝香止痛贴膏中冰片、薄荷脑和水杨酸甲酯含量[J]. 中国药业，2023，32(7)：78－81.

[15] 古炳明，邬伟魁，刘　佳. 气相色谱法测定胃痛片中 4 种化学成分含量[J]. 中国药业，2023，32(1)：75－78.

[16] 张德伟，袁　林，李洁玉，等. 气相色谱法测定胃蛋白酶中丙酮和异丙叉丙酮残留量[J]. 中国药业，2023，32(1)：66－69.

[17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：116－120.

(收稿日期：2023－04－13；修回日期：2023－12－26)

活血消痛酊由当归、川芎、花椒、胡椒、丁香、肉桂、荜茇、干姜、山柰、红花、大黄、冰片、樟脑、薄荷脑14种中药材制成，可用于骨性关节炎引起的疼痛、沉困、活动不利等症的辅助治疗。中药挥发油因药效快、渗透性强[1]，在抗菌、抗炎、抗癌、抗病毒、促进透皮吸收等方面发挥着重要作用[2-4]。但不同的入药部位、产地、采收时期、提取工艺等会导致挥发油品质不均[5]，从而影响其临床疗效和用药安全。活血消痛酊现行国家药品标准中对挥发油指标的控制，仅对冰片、樟脑、薄荷脑药材和有效成分桂皮醛、丁香酚进行薄层色谱鉴别，未系统解析制剂的复杂成分，未从整体上判断中药的质量。鉴于此，本研究中采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)法鉴定制剂中的挥发性成分，并测定其中5种指标性成分的含量，为活血消痛酊的质量控制提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

7820A-5977B型气相色谱质谱联用仪(美国Agilent公司)；XPE105型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司，精度为0.01 mg)；挥发油测定器(北京北玻博美玻璃有限公司)。

1.2 试药

活血消痛酊(河南羚锐制药股份有限公司，批号分别为190801，190802，190803，190804，190805，201102，201103，201105，201107，201108，210105，210106，210107，210108，210109，220601，220602，220603，220604，220605，依次编号S1-S20)。樟脑对照品(批号为110747-201008，含量99.0%)，薄荷脑对照品(批号为110728-201707，含量99.8%)，龙脑对照品(批号为110881-201709，含量99.6%)，异龙脑对照品(批号为110512-201904，含量98.4%)，丁香酚对照品(批号为110725-201917，含量99.1%)，对甲氧基肉桂酸乙酯对照品(批号为110835-202005，含量99.4%)，桉油精对照品(批号为110788-202108，含量99.4%)，萘(批号为111673-201905，含量100%)，均购自中国食品药品检定研究院；β-石竹烯对照品(上海源叶生物科技有限公司，批号为Z02A9H67113，含量98.04%)；3-蒈烯对照品(上海阿拉丁生化科技股份有限公司，批号为C1912117，含量94.9%)；乙酸乙酯为分析纯，水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 挥发性成分鉴定

2.1.1 试验条件

GC条件：色谱柱为Agilent PEG20M毛细管柱(30 m×0.32 mm，0.25 μm)，程序升温(初始温度为50 ℃、保持2 min，以10 ℃/min的速率升至125 ℃，保持10 min，以1 ℃/min的速率升至135 ℃、保持2 min，再以2 ℃/min的速率升至160 ℃、保持4 min，最后以2 ℃/min的速率升至199 ℃、保持25 min)；进样口温度为230 ℃；载气为高纯氦气；流速为1.0 mL/min；分流比为5∶1(*V*/*V*)；进样量为1 μL。

MS条件：离子源为电子轰击离子源(EI)；电子能量为70 eV；离子源温度为230 ℃；接口温度为230 ℃；四极杆温度为150 ℃；质量扫描范围为*m*/*z* 40~500，溶质延迟时间为4.6 min，230 ℃运行10 min，标准调谐[6]。

2.1.2 溶液制备

精密量取样品3 mL，置250 mL圆底烧瓶中，加蒸馏水100 mL，放入沸石5颗，照2020年版《中国药典(四部)》通则2204挥发油测定法试验。自挥发油测定器上端加水至溢流入烧瓶为止，加乙酸乙酯2 mL，连接回流冷凝管，加热至沸腾，保持微沸4 h，冷却至室温；分取乙酸乙酯液，通过内铺适量无水硫酸钠层的漏斗滤过，滤液置10 mL容量瓶中，加乙酸乙酯适量，依次洗涤冷凝管、挥发油测定器、漏斗，洗涤液与上述滤液合并，加乙酸乙酯定容，摇匀，滤过，即得供试品溶液。取3-蒈烯、桉油精、樟脑、β-石竹烯、薄荷脑、异龙脑、龙脑、丁香酚、对甲氧基肉桂酸乙酯对照品各适量，精密称定，加乙酸乙酯制成质量浓度分别为8.12，8.48，40.20，8.32，20.52，12.24，12.16，8.24，8.16 μg/mL的对照品溶液。

2.1.3 成分鉴定

取样品(编号为S20)适量，按2.1.2项下方法制备供试品溶液，按2.1.1项下试验条件进样分析，对全扫描总离子流图中各峰进行质谱扫描，得到相应的质谱图，经NIST17.0数据库检索，并结合相应对照品溶液离子流图，共鉴定出37种挥发性成分。结果见图1和表1。

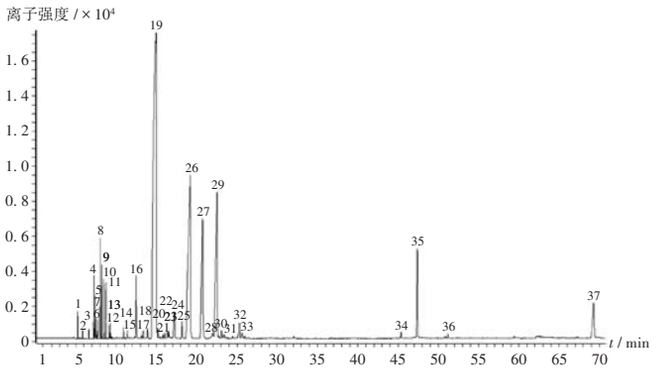


图1 活血消痛酊挥发性成分总离子流图

Fig. 1 Total ion chromatograms of volatile components in Huoxue Xiaotong Tincture

表 1 活血消痛酊中 37 种挥发性成分 GC－MS 鉴定结果

Tab. 1 Results of identification of 37 volatile components in Huoxue Xiaotong Tincture by GC－MS

序号	t_R(min)	化学成分	分子式	离子模式	m/z	归属	成分类别
1	5.211	cyclofenchene	$C_{10}H_{16}$	$[M+H]^+$	77.0,93.1	莪蒁、当归、川芎、干姜、花椒、胡椒	单萜类
				$[M+NH_4]^+$	121.1		
2	5.832	茨烯	$C_{10}H_{16}$	$[M+NH_4]^+$	79.0,121.1	胡椒	单萜类
				$[M+H]^+$	93.0,136.1		
3	6.608	β-蒎烯	$C_{10}H_{16}$	$[M+H]^+$	41.0,69.0,93.1	胡椒	单萜类
				$[M+NH_4]^+$	121.1		
4	7.229	3-蒈烯	$C_{10}H_{16}$	$[M+Na]^+$	77.1,121.1	当归、胡椒	单萜类
				$[M+H]^+$	93.1		
				$[M+NH_4]^+$	136.1		
5	7.359	月桂烯	$C_{10}H_{16}$	$[M+H]^+$	41.1	胡椒、花椒	单萜类
				$[M+NH_4]^+$	69.1,93.1		
6	7.482	α-水芹烯	$C_{10}H_{16}$	$[M+Na]^+$	77.0,93.1	胡椒、花椒	单萜类
				$[M+H]^+$	91.0,136.1		
7	7.702	α-松油烯	$C_{10}H_{16}$	$[M+Na]^+$	77.0,93.0,136.1	川芎、花椒	单萜类
				$[M+NH_4]^+$	121.1		
8	8.019	(*R*)-isocarvestrene	$C_{10}H_{16}$	$[M+NH_4]^+$	68.1,121.1	莪蒁、川芎、胡椒、花椒	单萜类
				$[M+Na]^+$	93.1		
				$[M+H]^+$	136.1		
9	8.187	桉油精	$C_{10}H_{18}O$	$[M+NH_4]^+$	43.0,93.1	川芎、干姜、花椒	单萜类
				$[M+Na]^+$	154.1		
10	8.446	β-罗勒烯	$C_{10}H_{16}$	$[M+NH_4]^+$	79.04,121.08	当归、花椒	单萜类
				$[M+H]^+$	93.07,105.03		
11	8.717	γ-松油烯	$C_{10}H_{16}$	$[M+H]^+$	77.02,91.05,	川芎、花椒	单萜类
				$[M+Na]^+$	93.07		
				$[M+NH_4]^+$	136.09		
12	9.112	4-异丙基甲苯	$C_{10}H_{14}$	$[M+Na]^+$	91.03	胡椒、花椒	单萜类
				$[M+NH_4]^+$	119.07		
				$[M+H]^+$	134.07		
13	9.293	4-蒈烯	$C_{10}H_{16}O$	$[M+Na]^+$	79.02	川芎、胡椒、花椒	单萜类
				$[M+NH_4]^+$	93.04,121.06		
				$[M+H]^+$	136.09		
14	10.917	(－)-α-莪澄茄油烯	$C_{15}H_{24}$	$[M+H]^+$	71.05	胡椒	倍半萜类
				$[M+Na]^+$	86.01,93.03		
				$[M+NH_4]^+$	139.06		
15	11.376	葑酮	$C_{10}H_{16}O$	$[M+Na]^+$	55.04	樟脑原料	单萜类
				$[M+H]^+$	81.03,97.07		
				$[M+NH_4]^+$	140.10		
16	12.463	grandlurelll	$C_{10}H_{16}O$	$[M+H]^+$	41.10,69.10	樟脑原料	单萜类
				$[M+NH_4]^+$	95.10,108.10		
17	13.342	正十五烷	$C_{15}H_{32}$	$[M+H]^+$	43.0,71.0	胡椒	烷类
				$[M+NH_4]^+$	57.0		
18	13.899	α-蒎烯	$C_{15}H_{24}$	$[M+Na]^+$	93.00,119.1	莪蒁	单萜类
				$[M+H]^+$	105.0		
				$[M+NH_4]^+$	204.1		
19	14.979	樟脑	$C_{10}H_{16}O$	$[M+H]^+$	55.00	樟脑原料	单萜类
				$[M+NH_4]^+$	81.0,97.1, 140.10		
20	15.031	(*Z*)-pinene hydrate	$C_{10}H_{16}O$	$[M+NH_4]^+$	43.00,121.10	樟脑原料	单萜类
				$[M+H]^+$	81.10		
21	16.001	5-Methyl-3-heptyne	C_8H_{14}	$[M+Na]^+$	41.00,95.0	薄荷脑原料	其他类
				$[M+H]^+$	81.00		
22	16.357	葑醇	$C_{10}H_{18}O$	$[M+NH_4]^+$	152.10	薄荷脑原料	单萜类
23	16.525	1,5,5-trimethyl-norbornan-2-ol	$C_{10}H_{18}O$	$[M+NH_4]^+$	95.10,121.10, 139.10	冰片原料	单萜类
24	17.178	β-石竹烯	$C_{15}H_{24}$	$[M+H]^+$	41.10	川芎、当归、丁香、干姜、胡椒	倍半萜类
				$[M+Na]^+$	93.10,133.10, 189.10		
25	18.174	左旋樟脑	$C_{10}H_{16}O$	$[M+NH_4]^+$	55.0,95.10, 108.10, 152.10	樟脑原料	单萜类
26	19.210	*L*-薄荷醇	$C_{10}H_{20}O$	$[M+Na]^+$	67.10	薄荷脑原料	单萜类
				$[M+H]^+$	71.10,95.10		
				$[M+NH_4]^+$	123.20		
27	20.723	异龙脑	$C_{10}H_{18}O$	$[M+H]^+$	67.10,110.10	冰片原料	单萜类
				$[M+Na]^+$	95.10		
				$[M+NH_4]^+$	121.10		
28	22.036	α-松油醇	$C_{10}H_{18}O$	$[M+NH_4]^+$	59.00,121.10	红花	单萜类
				$[M+Na]^+$	93.00		
				$[M+H]^+$	136.10		
29	22.528	龙脑	$C_{10}H_{18}O$	$[M+Na]^+$	55.10,95.10	冰片原料	单萜类
				$[M+NH_4]^+$	110.20,139.1		
30	23.084	姜油烯	$C_{15}H_{24}$	$[M+H]^+$	77.00	干姜	倍半萜类
				$[M+Na]^+$	93.10		
				$[M+NH_4]^+$	119.10,204.10		
31	23.408	α-himachalene	$C_{15}H_{24}$	$[M+H]^+$	69.00,161.10	干姜、肉桂、莪蒁	倍半萜类
				$[M+Na]^+$	93.00		
				$[M+NH_4]^+$	204.10		
32	25.297	2,5-cyclohexadien-1-one, 2,4,4-trimethyl-3-(3-oxo-1-butenyl)-, (*E*)-(9CI)	$C_{13}H_{16}O_2$	$[M+NH_4]^+$	71.00,161.10, 204.20	莪蒁	其他类
				$[M+H]^+$	95.10		
33	25.536	2-(5-异噁唑基)苯酚	$C_9H_7NO_2$	$[M+H]^+$	55.00,71.00, 95.10	莪蒁	其他类
				$[M+Na]^+$	136.10		
34	45.376	肉桂酸乙酯	$C_{11}H_{12}O_2$	$[M+H]^+$	77.00	山柰、干姜	脂肪酸酯类
				$[M+Na]^+$	103.00,176.00		
				$[M+NH_4]^+$	131.00		

续表 1　活血消痛酊中 37 种挥发性成分 GC－MS 鉴定结果

Continued Tab. 1　Results of identification of 37 volatile components in Huoxue Xiaotong Tincture by GC－MS

序号	t_R(min)	化学成分	分子式	离子模式	m/z	归属	成分类别
35	47.394	丁香酚	$C_{10}H_{12}O_2$	$[M+NH_4]^+$	77.10, 91.10, 164.10	肉桂、丁香	苯丙烷类
				$[M+H]^+$	149.10		
36	51.178	异丁香酚	$C_{10}H_{12}O_2$	$[M+NH_4]^+$	43.00, 149.00, 206.10	丁香	苯丙烷类
				$[M+Na]^+$	164.10		
37	69.290	对甲氧基肉桂酸乙酯	$C_{12}H_{14}O_3$	$[M+H]^+$	89.00	山柰	有机酸酯类

2.2　含量测定

2.2.1　试验条件

除 MS 条件采用选择性离子监测模式外，其余试验条件均同 2.1.1 项。MS 相关参数见表 2。

表 2　5 种指标性成分含量测定质谱参数

Tab. 2　Mass spectrometry parameters for content determination of five indicator components

待测成分	t_R(min)	定量离子 m/z	定性离子 m/z
3－蒈烯	7.229	154.1	81.1, 108.1, 139.1
桉油精	8.187	152.2	81.2, 95.2, 108.2
β－石竹烯	17.178	133.1	41.1, 69.1, 93.1, 161.1
丁香酚	47.394	164.1	55.1, 77.1, 103.1, 149.1
对甲氧基肉桂酸乙酯	69.29	206.1	134.1, 161.1

2.2.2　溶液制备

内标溶液：取萘 15.16 mg，精密称定，置 25 mL 容量瓶中，加乙酸乙酯溶解并定容，即得内标贮备液；精密吸取 1 mL，置 25 mL 容量瓶中，用乙酸乙酯定容，摇匀；精密吸取 1 mL，置 500 mL 容量瓶中，用乙酸乙酯定容，摇匀，即得。

混合对照品溶液：分别取 3－蒈烯、桉油精、β－石竹烯、丁香酚、对甲氧基肉桂酸乙酯对照品 10.01，10.13，14.96，30.05，15.11 mg，精密称定，置 25 mL 容量瓶中，加乙酸乙酯溶解并定容，即得单一对照品贮备液。分别精密吸取 1 mL，置同一 500 mL 容量瓶中，用乙酸乙酯定容，摇匀，即得质量浓度分别为 0.800 8，0.810 4，1.196 8，2.404 0，1.208 8 μg/mL 的混合对照品溶液。

供试品溶液：同 2.1.2 项下供试品溶液制备方法中“精密量取样品 3 mL”至“洗涤液与上述溶液合并”操作，用乙酸乙酯定容，摇匀，即得。

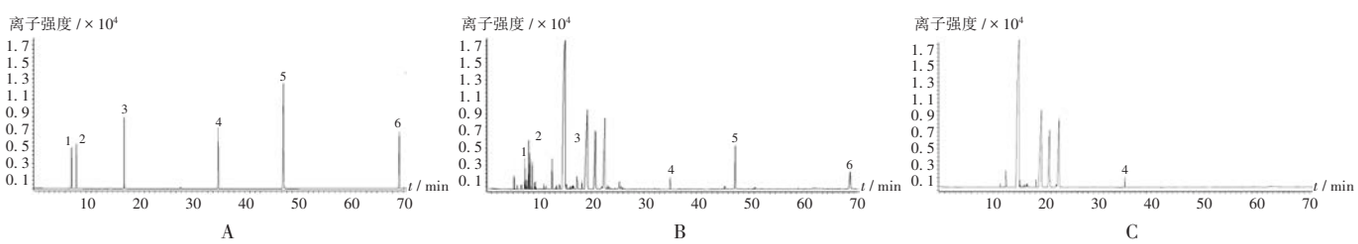
阴性对照品溶液：按活血消痛酊处方及工艺制备缺当归、川芎、山柰、肉桂、丁香、花椒、干姜、胡椒、荜茇药材的阴性样品，按 2.2.2 项下供试品溶液制备方法制备阴性对照品溶液。

2.2.3　方法学考察

专属性试验：取 2.2.2 项下混合对照品溶液、供试品溶液、阴性对照品溶液各适量，按 2.2.1 项下试验条件进样测定，记录色谱图。结果阴性对照品溶液图谱中，在与 3－蒈烯、桉油精、β－石竹烯、丁香酚、对甲氧基肉桂酸乙酯对照品溶液图谱相同保留时间处无干扰峰。详见图 2。

线性关系考察：取 5 种对照品适量，精密称定，加乙酸乙酯溶解，制成系列单一对照品溶液。按 2.2.1 项下试验条件进样测定，记录峰面积。以待测成分质量浓度（X，μg/mL）为横坐标、待测成分离子强度（Y）为纵坐标进行线性回归。结果见表 3。

检测限与定量限确定：取 2.2.3 方法学考察中“线性关系考察”项下 3－蒈烯、桉油精、β－石竹烯、丁香酚、对甲氧基肉桂酸乙酯质量浓度分别为 0.400 4，0.405 2，0.598 4，1.202，0.604 4 μg/mL 的混合对照品溶液，精密加入内标溶液 0.5 mL，用乙酸乙酯逐级稀释，按 2.2.1 项下试验条件进样测定，以信噪比分别为 3∶1、10∶1 时的质量浓度为检测限和定量限。结果见表 3。



1. 3－蒈烯　2. 桉油精　3. β－石竹烯　4. 萘（IS）　5. 丁香酚　6. 对甲氧基肉桂酸乙酯

A. 混合对照品溶液　B. 供试品溶液　C. 阴性对照品溶液

图 2　离子流图

1. 3 － Carene　2. Cineole　3. β － Caryophyllene　4. Naphthalene (IS)　5. Eugenol　6. Ethyl p － methoxycinnamate

A. Mixed reference solution　B. Test solution　C. Negative reference solution

Fig. 2　Ion chromatograms

表 3 线性关系、检测限、定量限考察及加样回收试验结果（$n=7$）

Tab. 3 Results of the linear relation test, LOD and LOQ investigation and the recovery test ($n=7$)

待测成分	回归方程	R^2	线性范围（μg / mL）	检测限（ng / mL）	定量限（ng / mL）	平均回收率（%）	*RSD*（%）
3 - 蒈烯	$Y_1 = 0.576\,5\,X_1 + 0.139\,3$	0.999 3	0.200 2 ~ 40.04	3.11	10.31	93.01	4.98
桉油精	$Y_2 = 0.814\,8\,X_2 - 0.176\,3$	0.999 2	0.202 6 ~ 40.52	2.94	9.75	91.90	5.53
β - 石竹烯	$Y_3 = 0.825\,8\,X_3 + 0.393\,2$	0.999 1	0.299 2 ~ 59.84	3.29	10.90	94.69	5.04
丁香酚	$Y_4 = 0.893\,4\,X_4 + 0.907\,0$	0.999 2	0.601 0 ~ 120.20	7.58	25.03	93.42	4.29
对甲氧基肉桂酸乙酯	$Y_5 = 0.843\,9\,X_5 + 0.383\,9$	0.999 3	0.302 2 ~ 60.44	4.35	14.49	92.70	4.83

精密度试验：取 2.2.2 项下混合对照品溶液适量，精密加入内标溶液 0.5 mL，按 2.2.1 项下试验条件连续进样测定 6 次，记录离子强度。结果 3 - 蒈烯、桉油精、β - 石竹烯、丁香酚、对甲氧基肉桂酸乙酯离子强度的 *RSD* 分别为 4.13%，4.46%，3.58%，2.98%，4.66%（$n=6$），表明仪器精密度良好。

稳定性试验：取 2.2.2 项下供试品溶液（编号为 S20）适量，精密加入内标溶液 0.5 mL，于室温放置 0，2，4，8，12，24 h 时按 2.2.1 项项下试验条件进样测定，记录离子强度。结果 3 - 蒈烯、桉油精、β - 石竹烯、丁香酚、对甲氧基肉桂酸乙酯峰离子强度的 *RSD* 分别为 4.32%，4.55%，4.03%，3.95%，4.59%（$n=6$），表明供试品溶液室温下放置 24 h 内较稳定。

重复性试验：取样品（编号为 S20）适量，共 6 份，按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液，精密加入内标溶液 0.5 mL，按 2.2.1 项下试验条件进样测定，记录离子强度。采用内标法计算，结果的平均含量分别为 1.46，1.23，3.44，12.41，4.49 μg / mL，*RSD* 分别为 4.35%，4.43%，4.14%，4.01%，4.62%（$n=6$），表明方法重复性良好。

加样回收试验：取 3 - 蒈烯、桉油精、β - 石竹烯、丁香酚、对甲氧基肉桂酸乙酯对照品各适量，精密称定，加乙酸乙酯配制成每 1 mL 含上述成分 1.12，0.95，2.60，9.35，3.40 μg 的混合对照品溶液。精密量取已知含量的样品（编号为 S20）1.5 mL，各 9 份，置 250 mL 圆底烧瓶中，分别加入内标溶液 0.5 mL 及混合对照品溶液 1，2，3 mL（各 3 份），按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液，按 2.2.1 项下试验条件进样测定，记录离子强度，并计算加样回收率。结果见表 3。

2.2.4 样品含量测定

取 20 批样品各适量，按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液，精密加入内标溶液 0.5 mL，按 2.2.1 项下试验条件进样测定，并按内标法计算含量。结果见表 4。

表 4 样品含量测定结果（μg / mL，$n=2$）

Tab. 4 Results of content determination of five indicator components in samples (μg / mL, $n=2$)

编号	3 - 蒈烯	桉油精	β - 石竹烯	丁香酚	对甲氧基肉桂酸乙酯
S1	5.21	2.74	5.09	13.05	5.81
S2	1.41	2.23	2.90	7.46	2.85
S3	1.04	2.65	2.81	4.73	2.53
S4	1.57	2.33	3.14	8.67	3.06
S5	1.05	1.88	2.52	5.04	2.26
S6	1.02	1.85	2.68	6.55	2.44
S7	1.39	2.31	3.37	8.11	4.60
S8	1.04	1.74	2.81	8.33	3.32
S9	1.13	1.64	2.87	6.88	2.48
S10	1.12	2.13	3.29	10.15	2.93
S11	1.05	1.68	2.62	6.36	2.01
S12	1.01	1.83	2.38	4.62	2.43
S13	1.13	1.65	3.11	4.72	2.41
S14	1.38	2.38	4.03	13.71	3.75
S15	1.29	2.26	3.10	11.64	4.02
S16	1.55	2.41	3.90	10.18	4.82
S17	1.51	2.01	3.48	11.15	5.47
S18	1.45	2.45	3.95	12.13	5.52
S19	1.87	2.08	3.66	10.02	4.51
S20	1.46	1.23	3.44	12.41	4.49
$\bar{X}$	1.48	2.07	3.26	8.80	3.59

3 讨论

3.1 指标成分选择

活血消痛酊药味较多，处方复杂，已有文献报道了 GC 法测定活血消痛酊中樟脑、冰片、薄荷脑的含量[7]。本研究中排除樟脑、冰片、薄荷脑原料成分，采用 GC - MS 法分析药材中的挥发性成分并进行优选，以相对峰面积 > 0.5%、峰形对称、分离度较好的成分为研究对象。因 grandlurelll、(*R*) - isocarvestrene 对照品不易购买，故待后续研究。含量测定 5 个成分中，3 - 蒈烯是自然界中少数含有三元环结构的手性源化合物，具有明显的抗炎、防腐、抑菌作用[8]；桉油精药理活性丰富且复杂，药用价值较高，具有抗炎、镇痛、抗氧化、抗肿瘤、镇静、抑菌、促渗等作用，对关节炎疼痛有良好的药理作用[9]；β - 石竹烯具有局部麻醉、抗炎、驱蚊虫、抗焦虑、抗抑郁作用[10]；丁香酚透皮吸收良好，具有明显的杀

菌、抗炎、镇痛、解热、局部麻醉作用[11-12]；对甲氧基肉桂酸乙酯为山柰中含量最高的挥发性成分，具有镇痛、抗感染、抗癌、抑菌、防晒等功效，是山柰药材质量控制的指标成分[13-14]。

3.2 提取方法选择

以可识别色谱峰的个数、峰形、分离情况和单位体积供试品色谱峰峰面积为评价指标进行分析，分别考察提取溶剂的种类及用量、样品用量、提取时间。结果表明，石油醚（60～90 ℃）、二甲苯提取的丁香酚、对甲氧基肉桂酸乙酯、β-石竹烯、桉油精、3-蒈烯的单位体积供试品色谱峰峰面积较乙酸乙酯小，且以乙酸乙酯提取时可识别色谱峰最多（37个），故优选乙酸乙酯为提取溶剂。乙酸乙酯用量从1 mL增至2 mL，可识别的色谱峰个数、单位体积供试品色谱峰峰面积均逐渐增加，用量继续增加时，上述2个指标均无明显变化，故优选乙酸乙酯用量为2 mL。活血消痛酊用量为1 mL时，可识别色谱峰为12个；随着其用量的增加，可识别色谱峰逐渐增多；超过3 mL，可识别色谱峰数量基本不再增加（稳定在37个）；增至55 mL时，乙酸乙酯提取液分层效果较差。故为节约样品和环保，优选活血消痛酊用量为3 mL。提取时间为2 h时，可识别色谱峰为23个；为4，6，8 h时，可识别色谱峰个数为37个并保持稳定，5个指标性成分的单位体积供试品色谱峰峰面积在提取4，6，8 h时较提取2 h高，但无明显差异，故优选提取时间为4 h。

3.3 方法评价

中成药疗效的发挥通常是多种成分协同作用的结果，处方中各味中药的剂量和比例会影响药效，多指标质量控制方法不仅能反映制剂的工艺水平，在一定程度上也能反映药材的质量，通过对多指标成分的分离测定可客观地反映传统中药的配伍状况，更符合中医理论[15-17]。本研究中采用GC-MS法鉴定了活血消痛酊中的37种挥发性成分，并实现了5种指标性成分的含量测定，结果准确可靠，可为活血消痛酊整体质量的评价提供参考。

参考文献

[1] LAN Y, WU Q, MAO YQ, et al. Cytotoxicity and enhancement activity of essential oil from Zanthoxylum bungeanum Maxim. as a natural transdermal penetration enhancer[J]. J Zhejiang Univ-Sci B(Biomed & Biotechnol), 2014, 15(2): 153-164.
[2] FOX LT, GERBER M, PLESSIS JD, et al. Transdermal drug delivery enhancement by compounds of natural origin [J]. Molecules, 2011, 16(12): 10507-10540.
[3] 张建林，陶 玲，管咏梅，等. 中药挥发油的促透皮吸收作用及在外用制剂研究中的问题分析[J]. 中草药，2017，48(24)：5263-5269.
[4] 黄罗生，顾燕飞，李 红. 中药挥发油及芳香性药物的研究进展[J]. 中国中药杂志，2009，34(12)：1605-1611.
[5] 李 聪，黄诗雨，陈丽华，等. 药材部位、产地及采收期对中药挥发油成分的差异性分析[J]. 中草药，2020，51(20)：5395-5404.
[6] 柳小莉，黄小英，张小飞，等. 基于GC-MS成分分析结合网络药理学预测当归挥发油质量标志物（Q-Marker）[J]. 中草药，2021，52(9)：2696-2706.
[7] 王艳伟，李桂本，代雪平. 气相色谱法测定活血消痛酊中樟脑、薄荷脑、龙脑和异龙脑的含量[J]. 西北药学杂志，2019，34(5)：612-614.
[8] 何丽芝，王 婧，赵振东，等. 3-蒈烯资源及其生物活性应用研究进展[J]. 林产化学与工业，2011，31(3)：122-126.
[9] 侯明赭，常 聪，陈林霖，等. 桉油精的药理作用研究进展[J]. 中国现代应用药学，2021，38(16)：2023-2032.
[10] 刘晓宇，陈旭冰，陈光勇. β-石竹烯及其衍生物的生物活性与合成研究进展[J]. 林产化学与工业，2012，32(1)：104-110.
[11] 王 萍，汪镇朝，刘英孟，等. 丁香挥发油的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中成药，2022，44(3)：871-878.
[12] 李莎莎，李 凡，李 芳，等. 丁香的化学成分与药理作用研究进展[J]. 西北药学杂志，2021，36(5)：863-868.
[13] 吴艳婷，陈桂添，时 军，等. 山柰醋炙前后对甲氧基肉桂酸乙酯含量与抗感染镇痛作用变化研究[J]. 广东药学院学报，2016，32(6)：679-682.
[14] 郭 焱. 祖卡木颗粒中8个成分的含量测定及聚类分析[J]. 中国药师，2022，23(5)：849-852.
[15] 南 洋，徐 鹏，丁 宏，等. 现代分析技术在中药质量评价中的应用[J]. 环球中医药，2015，8(11)：1421-1424.
[16] 王巧清. 基于指纹图谱分析和多成分同时定量的玉屏风丸质量评价[J]. 中国药业，2020，29(5)：111-116.
[17] 李友露，徐 剑，缪艳燕，等. 基于高效液相色谱指纹图谱和多成分含量的淫羊藿传统饮片、破壁粉与破壁饮片比较[J]. 中国药业，2022，31(9)：44-49.

（收稿日期：2023-04-23；修回日期：2024-02-19）

中国科技核心期刊 中国科技论文统计源期刊
《中国药业》杂志 欢迎投稿！ 欢迎订阅！
邮发代号：78-130，各地邮局均可订阅；补订、破月订可向本刊办理。电话兼传真：（023）86592565
网上投稿：http://www.zhongguoyaoye023.com或中国药业在线投稿系统

中图分类号：R917；R927　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0075－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.017

超临界流体色谱法测定吲达帕胺及其对映异构体含量

林丽琴[1]，汪　霞[1]，杨　直[1]，高丽琼[1]，彭　彦[1]，石云峰[2△]

（1. 浙江省杭州市食品药品检验科学研究院，浙江 杭州　310022；2. 浙江省食品药品检验研究院，浙江 杭州　310052）

摘要：目的　建立有效分离吲达帕胺对映异构体并测定其含量的超临界流体色谱法。**方法**　色谱柱为Daicel IB N－5柱（250 mm×4.6 mm，5 μm），流动相为二氧化碳－0.1%二乙醇胺甲醇溶液（70∶30，*V*/*V*），背压为150 bar，流速为3.0 mL/min，检测波长为243 nm，柱温为40 ℃，进样量为5 μL。**结果**　吲达帕胺及其对映异构体分离度良好，5 min内均已出峰完全。两者质量浓度均在2.48～37.10 μg/mL范围内与峰面积线性关系良好（r=0.999 9，n=6）；检测限均为0.012 μg/mL，定量限均为0.05 μg/mL；精密度、稳定性试验结果的*RSD*均小于1.0%；耐用性良好；平均回收率分别为100.75%和100.90%，*RSD*分别为1.00%和0.72%（n=9）。**结论**　建立的超临界流体色谱法结果准确、耐用性较好，能有效测定吲达帕胺片中吲达帕胺及其对映异构体的含量。

关键词：吲达帕胺；超临界流体色谱法；手性拆分；对映异构体；含量测定

Determination of Indapamide and Its Enantiomer by Supercritical Fluid Chromatography

LIN Liqin[1], WANG Xia[1], YANG Zhi[1], GAO Liqiong[1], PENG Yan[1], SHI Yunfeng[2]

(1. Hangzhou Institute for Food and Drug Control, Hangzhou, Zhejiang, China 310022; 2. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou, Zhejiang, China 310052)

Abstract: Objective　To establish a supercritical fluid chromatography (SFC) method for effectively separating the enantiomer of indapamide and determining its content. **Methods**　The chromatographic column was the Daicel IB N－5 column (250 mm×4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was carbon dioxide－0.1% diethanolamine methanol solution (70∶30, *V*/*V*), the back pressure was 150 bar, the flow rate was 3.0 mL/min, the detection wavelength was 243 nm, the column temperature was 40 ℃, and the injection volume was 5 μL. **Results**　Indapamide and its enantiomer were separated successfully in 5 min with a good resolution. The linear ranges of the two components were 2.48－37.10 μg/mL (r=0.999 9, n=6). The limits of detection for both were 0.012 μg/mL, and the limits of quantification for both were 0.05 μg/mL. The *RSD*s of precision and stability tests were lower than 1.0%. The durability was good. The average recovery rates of indapamide and its enantiomer were 100.75% and 100.90%, with *RSD*s of 1.00% and 0.72% respectively (n=9). **Conclusion**　The established SFC method is accurate and durable, which can effectively determine the contents of indapamide and its enantiomer in Indapamide Tablets.

Key words: indapamide; supercritical fluid chromatography; chiral separation; enantiomer; content determination

吲达帕胺（IND）为噻嗪类利尿药/降压药，可抑制远端肾小管皮质电解质与水的再吸收[1－3]。其分子结构式中含1个手性中心，存在1对光学异构体，目前临床使用的是其消旋体[4]。现有研究对吲达帕胺及其对映异构体的药理学报道较少，有文献报道大鼠体内两者的药物效应动力学差异明显[5]。超临界流体色谱（SFC）以超临界流体为流动相，因该流体具有较强的溶解能力及良好的传质能力，可利用其溶剂化能力分离化合物[6－7]。SFC兼具气相色谱和液相色谱的特点，比普通液相能获得更快、更好的分离效果，用于中药成分和手性药物分析优势较大[8－12]。目前已有报道采用高效液相色谱法和毛细管电泳法分离吲达帕胺对映异构体[4,13－14]，但分离时间较长且峰形欠佳，而采用SFC法对吲达帕胺进行快速手性拆分的方法尚无报道。本研究中拟采用SFC法结合手性固定相，对吲达帕胺及其对映异构体进行拆分，并测定吲达帕胺片中两者的含量。现报道如下。

1　仪器与试药

1.1　仪器

Agilentn 1260 Infinity Ⅱ SFC系统（美国Agilent公司）；XS105DU型电子天平（瑞士Mettler Toledo公司，精度为0.01 mg）；KQ600DV型超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司）；Milli－Q型超纯水机（美国Millipore公司）。

1.2　试药

吲达帕胺片（规格为每片2.5 mg，A企业，批号分别为20190802，20190803，20191102；B企业，批号分别为20191201，20190802，20191206；C企业，批号分别为1901021，1903060，1902021）及其辅料；吲达帕胺对照品（中国食品药品检定研究院，批号为100257－

第一作者：林丽琴，女，硕士，副主任药师，研究方向为药物分析及药品质量控制，（电子信箱）linliqin@aliyun.com。
△**通信作者：**石云峰，男，硕士，副主任药师，研究方向为药物分析及药品质量控制，（电子信箱）43544702@qq.com。

201204，含量 97.7%）；二氧化碳（新世纪混合气体有限公司，纯度 99.99%）；甲醇为色谱纯，二乙醇胺为分析纯，水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱：Daicel IB N - 5 柱（250 mm × 4.6 mm，5 μm）；流动相：二氧化碳 - 0.1% 二乙醇胺甲醇溶液（70∶30，*V* / *V*）；背压：150 bar；流速：3.0 mL / min；检测波长：243 nm；柱温：40 ℃；进样量：5 μL。

2.2 溶液制备

对照品溶液：取吲达帕胺对照品 50.64 mg，精密称定，置 200 mL 容量瓶中，加甲醇溶解并定容，摇匀，即得。

供试品溶液：取样品 20 片，研细，取细粉适量，精密称定，置 100 mL 容量瓶中，加甲醇适量，超声（功率 250 W、频率 40 kHz，下同）处理 30 min 使溶解，加甲醇定容，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

空白辅料溶液：按吲达帕胺片处方配比混合辅料，称取 1 片样品的量，精密称定，置 100 mL 容量瓶中，加甲醇超声处理 30 min，冷却至室温，加甲醇定容，摇匀，滤过，取续滤液，即得。

2.3 方法学考察

系统适用性试验与专属性试验：取 2.2 项下 3 种溶液各适量，按 2.1 项下色谱条件进样测定，记录色谱图。结果，吲达帕胺及其对映异构体的分离度为 2.6，基线分离良好；空白辅料溶液色谱图中，在与对照品溶液色谱相同保留时间处无干扰峰，表明专属性良好。详见图 1。

线性关系考察：分别精密量取 2.2 项下对照品溶液适量，用甲醇稀释成吲达帕胺质量浓度分别为 5.0，10.0，15.0，25.0，50.0，75.0 μg / mL 的系列对照品溶液。各量取 5 μL，按 2.1 项下色谱条件进样测定，记录峰面积。以吲达帕胺及其对映异构体质量浓度（*X*，μg / mL）为横坐标、峰面积（*Y*）为纵坐标进行线性回归，得吲达帕胺及其对映异构体回归方程分别为 $Y_1 = 4.544\ 8\ X_1 - 0.391\ 9$（$r = 0.999\ 9$，$n = 6$）、$Y_2 = 4.557\ 6\ X_2 - 0.675\ 2$（$r = 0.999\ 9$，$n = 6$）。结果表明，吲达帕胺及其对映异构体质量浓度均在 2.48 ~ 37.10 μg / mL 范围内与峰面积线性关系良好。

检测限与定量限考察：精密量取 2.2 项下对照品溶液适量，倍比稀释，并按 2.1 项下色谱条件进样测定，以信噪比（*S* / *N*）3∶1 和 10∶1 时的待测成分质量浓度分别记作检测限、定量限。结果两者的检测限均为 0.012 μg / mL，定量限均为 0.05 μg / mL。

精密度试验：取 2.2 项下对照品溶液适量，按 2.1 项下色谱条件连续进样测定 6 次，记录峰面积。结果吲达帕胺及其对映异构体峰面积的 *RSD* 分别为 0.70% 和 0.41%（$n = 6$），表明仪器精密度良好。

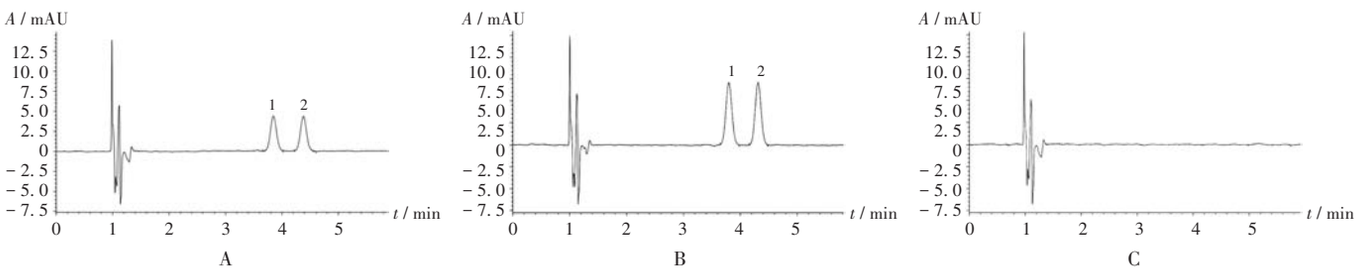
稳定性试验：取 2.2 项下供试品溶液适量，分别于室温下放置 0，1，2，4，6，8，12 h 时按 2.1 项下色谱条件进样测定，记录峰面积。结果吲达帕胺及其对映异构体峰面积的 *RSD* 分别为 0.90% 和 0.71%（$n = 6$），表明供试品溶液在室温放置 12 h 内基本稳定。

耐用性考察：取样品适量，精密称定，按 2.2 项下方法制备供试品溶液，再将 2.1 项下色谱条件分别改变流速（± 0.2 mL / min）、柱温（± 5 ℃）、背压（± 5 bar）、流动相比例（± 5%）后进样测定，记录峰面积，并计算样品含量。结果各色谱条件发生一定程度变化时，本方法能满足试验要求，耐用性良好。

回收试验：分别取已知含量的对照品溶液 8，10，12 mL，各 3 份，加入处方量的空白辅料溶液，制成供试品溶液。按 2.1 项下色谱条件进样测定，记录峰面积，并计算回收率，结果见表 1。

2.4 样品含量测定

取 3 家企业的样品各适量，分别按 2.2 项下方法制备供试品溶液，再按 2.1 项下色谱条件进样测定，平行测定 3 次，记录峰面积，并计算样品含量，结果见表 2。



1. 吲达帕胺　2. 吲达帕胺对映异构体

A. 对照品溶液　B. 供试品溶液　C. 空白辅料溶液

图 1 超临界流体色谱图

1. Indapamide　2. Enantiomer of indapamide

A. Reference solution　B. Test solution　C. Blank excipient solution

Fig. 1 SFC chromatograms

表1 回收试验结果($n=9$)

Tab. 1 Results of the recovery test ($n=9$)

取样量(mL)	吲达帕胺				吲达帕胺对映异构体			
	测得量(mg)	回收率(%)	$\bar{X}$(%)	RSD(%)	测得量(mg)	回收率(%)	$\bar{X}$(%)	RSD(%)
8	1.015	102.58			1.005	100.57		
8	1.002	101.26			1.003	101.36		
8	0.988	99.85			1.005	101.57		
10	1.255	101.46			1.252	101.22		
10	1.252	101.22	100.75	1.00	1.235	99.85	100.90	0.72
10	1.246	100.74			1.235	99.85		
12	1.473	99.24			1.501	101.13		
12	1.487	100.18			1.505	101.40		
12	1.487	100.18			1.487	100.18		

表2 样品含量测定结果(%,$n=3$)

Tab. 2 Results of content determination of indapamide and its enantiomer in samples (%, $n=3$)

批号	吲达帕胺	吲达帕胺对映异构体	批号	吲达帕胺	吲达帕胺对映异构体	批号	吲达帕胺	吲达帕胺对映异构体
20190802	51.55	51.56	20191201	49.58	50.07	1901021	47.28	47.03
20190803	50.77	51.22	20190802	50.51	50.37	1903060	47.50	47.72
20191102	51.84	51.68	20191206	49.73	49.67	1902021	47.33	46.54

3 讨论

3.1 色谱柱选择

预试验中选取手性色谱柱Chiral-V柱(100 mm×4.6 mm,2.7 μm),Daicel AGP柱(150 mm×4.0 mm,5 μm),Daicel IB N-5柱(250 mm×4.6 mm,5 μm)进行考察。结果显示,在Chiral-V柱和Daicel AGP柱上目标物质在5 min内出峰,但吲达帕胺对映异构体间仅出现M头峰或完全重叠,无法有效分离,在Daicel IB N-5柱上目标物质出峰时间较短且吲达帕胺对映异构体间能完全分离。分析后认为,Chiral-V柱共价键含有大环抗生素的球形硅胶,Daicel AGP柱共价键含有糖蛋白的球形硅胶,根据其固定相构型和固定相所引起的立体选择性,主要解决极性化合物的对映异构体分离。Daicel IB N-5柱是共价键合了纤维素-三(3,5-二甲基苯基氨基甲酸酯)的球形硅胶,苯基氨基甲酸酯基团环绕主链形成了许多手性空穴,吲达帕胺结构中氨基与固定相氨基甲酸酯残基上的羰基发生氢键作用,苯环与固定相有π-π键作用,根据立体选择性差异的因素,能较好地分离吲达帕胺对映异构体。

3.2 流动相优化

CO_2临界温度31 ℃,临界压力7.29 mPa,对温度、压力有较宽的选择范围,是较易获得的超临界流体之一,且对各类有机化合物溶解性较好。在CO_2中添加改性剂可改善分离的选择性,甲醇是最常用的改性剂,考虑到2020年版《中国药典(二部)》[15]中测定吲达帕胺片含量时以乙醇为溶剂,故预试验中尝试分别以30%乙醇和甲醇为改性剂。在其他色谱条件相同的情况下,以甲醇为改性剂时,可获得良好的分离度和更短的分析时间,选择甲醇为改性剂进一步优化比例与添加剂。尝试在改性剂中加入微量添加剂二乙醇胺,可在不影响分析效果的前提下缩短保留时间。考察了20%,30%,40%甲醇,结果20%甲醇出峰时间在10 min左右,峰形较宽;30%甲醇出峰时间在4 min左右,分离度和峰形俱佳;40%甲醇出峰时间在2 min左右,峰形较窄,但分离度有所损失。综合考虑保留时间、分离度,选择二氧化碳-0.1%二乙醇胺甲醇溶液(70∶30,V/V)作为流动相。

3.3 柱温和背压考察

预试验中考察了不同柱温对分离效果的影响(30,40,50 ℃),结果表明,柱温越高出峰越快,同时峰宽变窄。但该色谱柱最佳使用温度为0~40 ℃,故选用40 ℃作为试验温度。同时考察了背压(120,150,180 bar)对分离效果的影响,结果均无明显影响,仅对保留时间有影响,故最后确定用保留时间最短的150 bar的压力作为方法参数。

3.4 样品前处理方法优化

吲达帕胺同时可溶于乙醇和甲醇,2020年版《中国药典(二部)》[15]中以乙醇为吲达帕胺片含量测定的处理溶剂,考虑到流动相中所含改性剂为30%甲醇,为减少溶剂效应,采用甲醇替代乙醇作为提取溶剂,结果两者提取效率相当。同时考察了样品溶液超声不同时间(15,30,60 min)对提取效率的影响,结果表明,超声15 min时提取效率略低,30 min和60 min时提取效率相当,故选择甲醇超声处理30 min为样品的前处理方式。

3.5 方法评价

本研究中采用SFC法对不同企业的3批吲达帕胺片进行含量测定,结果表明,吲达帕胺片产品中的吲达帕胺均为消旋体,2个对映异构体含量构成均为1∶1,比例稳定。建立的方法可在5 min内完成吲达帕胺对映异构体间的完全拆分与测定,相比高效液相色谱法,此方法具有分离效率高,分离时间短,有机试剂用量少,样品配制与操作简便等优点,实现了SFC在分析技术领域中绿色环保的理念,可为吲达帕胺质量控制和研究提供更快更有效的选择。但由于目前吲达帕胺仅能采购到消旋体的对照品,故本研究中以对照品中2个对映异构体的占比为1∶1计算含量,下一步拟对2个异构体进行分离制备,并分别对其药理学活性进行检测,为本品的药品再评价提供数据支持。

参考文献

[1] 李 强,沈丽霞,李明春,等. 抗高血压药物噻嗪类利尿剂应用新进展[J]. 中国药业,2021,30(19):1-4.

中图分类号：R917；R927　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0078－07
doi:10.3969 / j.issn.1006－4931.2024.12.018

九味肝泰胶囊的化学成分鉴定及 10 种指标成分含量测定

谢　雪，朱　平，吕　磊，凌水花，鲍蕾蕾△

（中国人民解放军海军军医大学第三附属医院，上海　200438）

摘要：目的　鉴定九味肝泰胶囊的化学成分，同时测定制剂中 10 种指标成分的含量。**方法**　查阅 TCMSP、ChemSpider、中国知网、PubMed 等数据库中的相关文献，收集制剂的核心化学成分 181 个，采用 Agilent “formula－database generator”软件建立化学成分数据库，采用高效液相色谱－飞行时间质谱联用法鉴定制剂的化学成分；采用超高效液相色谱串联质谱法测定制剂中 10 种指标成分的含量。**结果**　共鉴定出 45 种化学成分。姜黄素在 1～50 ng / mL，大黄酚、大黄素、吉马酮、五味子醇甲、五味子甲素在 200～10 000 ng / mL，尿囊素、黄芩苷、人参皂苷 Rg_1、三七皂苷 R_1 在 1 000～50 000 ng / mL 质量浓度范围内与待测成分和内标峰面积比值线性关系良好（r 均大于 0.999 0），定量限分别为 0.05，10，0.5，10，0.05，0.05，0.05，0.5，0.5，5，10 ng / mL，检测限分别为 0.01，1，0.25，1，0.01，0.01，0.01，0.1，0.1，1 ng / mL；精密度、稳定性、重复性试验结果的 *RSD* 均小于 5.0%；平均加样回收率为 98.13%～102.64%，*RSD* 为 0.54%～4.10%（n＝6）。**结论**　该方法快速简便，可用于九味肝泰胶囊的化学成分鉴定和指标成分含量测定。

关键词：九味肝泰胶囊；成分鉴定；含量测定；质量控制；高效液相色谱－飞行时间质谱联用法；超高效液相色谱串联质谱法

Chemical Component Identification in Jiuwei Gantai Capsules and Content Determination of 10 Indicator Components

XIE Xue, ZHU Ping, LYU Lei, LING Shuihua, BAO Leilei

(The Third Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai, China　200438)

Abstract: Objective　To identify the chemical components of Jiuwei Gantai Capsules and determine the contents of 10 indicator components in the preparation. **Methods**　Based on the TCMSP, ChemSpider, CNKI and PubMed databases, 181 core chemical components of the preparation were collected, and a chemical component database was established by the Agilent "formula－database generator" software. The chemical components of the preparation were identified by the high－performance liquid chromatography time－of－flight tandem mass spectrometry (HPLC－TOF / MS) method, the contents of 10 indicator components in the preparation were determined by the ultra－high－performance liquid chromatography－tandem mass spectrometry (UPLC－MS /

第一作者：谢雪，女，大学本科，中药师，研究方向为药事管理、中药成分鉴定，（电子信箱）xx_1374@163.com。
△**通信作者：**鲍蕾蕾，女，博士，副主任药师，研究方向为个体化给药及肿瘤临床新药研发，（电子信箱）annabao212@126.com。

[2] 裴　彤，郜　丹，王春华，等. 吲达帕胺片的药动学和生物等效性研究[J]. 中国临床药理学与治疗学，2019，24(9)：1009－1014.
[3] 张政军，马永付，朱　慧，等. HPLC 法同时测定吲达帕胺中 11 种有关物质的含量[J]. 沈阳药科大学学报，2022，39(4)：380－386.
[4] 周　婕，刘　倩，闫　振，等. 纤维素键合手型柱拆分分析吲达帕胺对映体[J]. 郑州大学学报(理学版)，2013，45(2)：95－97.
[5] DU B, PANG L, LI HY, et al. Chiral liquid chromatography resolution and stereoselective pharmacokinetic study of indapamide enantiomers inrats[J]. Journal of Chromatography B, 2013, 932: 88－91.
[6] 张少敏，金　蕨，张晨晗，等. 超临界流体色谱法拆分阿托伐他汀钙及其对映异构体杂质[J]. 中国药学杂志，2018，53(21)：1856－1860.
[7] 张晨晗，金　蕨，张少敏，等. 超临界流体色谱法分析桂利嗪中的有关物质[J]. 中国药学杂志，2018，53(18)：1603－1607.
[8] 唐登峰，马临科，龚　青，等. CO_2 超临界流体色谱法同时测定莪术油中 3 个倍半萜类成分的含量[J]. 中国现代应用药学，2019，36(20)：2539－2542.
[9] 唐登峰，黄琴伟，周　颖，等. CO_2 超临界流体色谱法建立片姜黄指纹图谱检查方法的研究[J]. 中国现代应用药学，2019，36(18)：2285－2289.
[10] 陈　瀚，庾莉菊，周露妮，等. 超临界流体色谱法快速测定甲酚皂溶液中 3 个甲酚异构体含量[J]. 药物分析杂志，2022，42(5)：789－794.
[11] 李依璠，刘龙婵，李林楠，等. 手性分离方法及在中药手性成分研究中的应用[J]. 药学学报，2023，58(6)：1566－1576.
[12] 邓巧玉，江　姗，陈誉丹，等. 超临界二氧化碳萃取技术在中药领域的应用进展[J]. 中国药业，2020，29(17)：1－5.
[13] YANG WZ, ZHANG YB. Supercritical fluid chromatography for separation and preparation of tautomeric 7－epimeric spiro oxindole alkaloids from uncariamacrophylla [J]. J Pharm Biomed Anal, 2017, 134: 352－360.
[14] 滕怀凤，李尚颖，张　迪，等. 羧甲基－β－环糊精为手性剂拆分 3 种碱性药物对映体[J]. 中国药师，2012，15(6)：772－774.
[15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020：589.

（收稿日期：2023－09－25；修回日期：2024－01－27）

MS) method. **Results** A total of 45 chemical components were identified. The linear range of curcumin was 1 - 50 ng / mL, that of chrysophanol, emodin, germacrone, schisandrin and deoxyschizandrin was 200 - 10 000 ng / mL, that of allantoin, baicalin, ginsenoside Rg_1 and notoginsenoside R_1 was 1 000 - 50 000 ng / mL (r > 0.999 0). The limits of quantification of the above 10 components were 0.05, 10, 0.5, 10, 0.05, 0.05, 0.05, 0.5, 0.5, 10 ng / mL respectively, and their limits of detection were 0.01, 1, 0.25, 1, 0.01, 0.01, 0.01, 0.1, 0.1, 1 ng / mL respectively. The *RSD*s of precision, stability and repeatability tests were all lower than 5.0%. The recovery rates of the above 10 components were in the range of 98.13% to 102.64%, with the *RSD*s in the range of 0.54% to 4.10% (n = 6). **Conclusion** This method is fast and simple, which can be used for the identification of chemical components and content determination of indicator components in Jiuwei Gantai Capsules.

Key words: Jiuwei Gantai Capsules; component identification; content determination; quality control; HPLC - TOF / MS; UPLC - MS / MS

九味肝泰胶囊由三七、郁金、蒺藜、姜黄、大黄、黄芩、蜈蚣、山药、五味子9味中药组方[1]，收录于2020年版《中国药典(一部)》，有化瘀通络、疏肝健脾功效，可用于治疗气滞血瘀兼肝郁脾虚所致胁肋痛或刺痛、抑郁烦闷、食欲不振、食后腹胀脘痞、大便不调、或胁下痞块等证。该药为临床常用肝病治疗药物，单用可改善肝功能，能较好地改善慢性乙型肝炎引起的乙型肝炎病毒(HBV)标志物水平升高[1]；与其他药物联用时，可降低HBV DNA定量水平，从而减缓慢性乙型肝炎向肝纤维化和肝硬化转化，且安全性良好[2-4]。该制剂现有标准仅包括大黄素、大黄酚、五味子醇甲的高效液相色谱含量测定[5]，相对于其他保肝中药，指标较少。高效液相色谱-飞行时间质谱联用(HPLC-TOF/MS)法在中药研究领域具有分析时间短、专属性强、灵敏度高的优势。为此，本研究中运用该技术快速鉴别出九味肝泰胶囊中45种化学成分，并用超高效液相色谱串联质谱(UPLC-MS/MS)法测定了其中10种指标性成分的含量。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Agilent 1100型高效液相色谱仪、Agilent 1290型超高效液相色谱仪、Agilent 6220型高分辨飞行时间质谱仪、Agilent 6470型三重四极杆质谱仪(美国Agilent公司)；125D-1CN型电子天平(德国Sartorius公司，精度为0.1 mg)；ST-40R型低温离心机(美国Thermo Fisher Scientific公司)；Vortex-5型涡旋仪(海门其林贝尔仪器制造有限公司)；PW-UV/VF型超纯水系统(力康生物医疗科技控股有限公司)；SB3200-T型超声机(必能信超声上海有限公司)。

1.2 试药

九味肝泰胶囊(湖南新汇制药股份有限公司，批号分别为211207112，221002000，221103033)；对照品尿囊素(批号为S10A6G1)、三七皂苷R_1(批号为M29GB150096)、人参皂苷Rg_1(批号为C27N11Q132589)、黄芩苷(批号为N15GB167969)、五味子醇甲(批号为J10GB151241)、姜黄素(批号为M13GB148382)、大黄素(批号为T17011F127680)、大黄酚(批号为T12N11F130577)、吉马酮(批号为D02D11S132892)、五味子甲素(批号为J10GB151096)，均购自上海源叶生物科技有限公司，含量均大于98.0%；对照品甲苯磺丁脲(IS，上海阿拉丁生化科技股份有限公司，批号为I1820190，含量大于99%)；乙腈、甲酸为质谱纯，甲醇为色谱纯，水为实验室自制超纯水。

2 方法与结果

2.1 试验条件

色谱条件：色谱柱为Agilent InfinityLab Poroshell 120 EC-C_{18}柱(50 mm×2.1 mm，1.9 μm)；流动相为乙腈(A)-0.1%甲酸水溶液(B)，梯度洗脱(成分鉴定，0~5 min时5%A → 15%A，5~15 min时15%A → 35%A，15~30 min时35%A → 70%A，30~40 min时70%A；含量测定，0~3.5 min时10%A → 90%A，3.5~5 min时90%A)；流速为0.4 mL/min；柱温为25 ℃；进样量为2 μL。

质谱条件：1)成分鉴定。采用电喷雾离子源(ESI)，正负离子模式，毛细管电压为4 000 V(+)/3 500 V(-)，干燥气温度为350 ℃，干燥气流速为10 L/min，雾化器压力为40 psi，碎片电压为180 V，扫描范围为m/z 100~1 100。2)含量测定。采用带有安捷伦喷射流技术的电喷雾离子源(AJS-ESI)，正负离子模式，毛细管电压为4 000 V(+)/3 500 V(-)，干燥气温度为350 ℃，干燥气流速为10 L/min，雾化器压力为40 psi，鞘气温度为350 ℃，鞘气流速为11 L/min。多反应监测(MRM)模式，参数见表1。

2.2 溶液制备

对照品溶液：取尿囊素、三七皂苷R_1、人参皂苷Rg_1、黄芩苷、五味子醇甲、姜黄素、大黄素、大黄酚、吉马酮、五味子甲素对照品各2.0 mg，精密称定，分别置2 mL容量瓶中，加甲醇溶解，涡旋混匀，制成质量浓度为1.0 mg/mL的单一对照品贮备液；各取适量，混合，稀释至1，2.5，5，10，25，50倍，即得姜黄素质量浓度为50，20，10，5，2，1 ng/mL，大黄酚、大黄素、吉马酮、五味子醇甲、五味子甲素质量浓度为10 000，4 000，2 000，1 000，400，200 ng/mL，尿囊素、黄芩苷、三七皂苷R_1、人参皂苷Rg_1质量浓度为50，20，10，5，2，1 μg/mL的系列混合对照品溶液。取甲

表 1 质谱多反应监测参数

Tab. 1 Parameters of mass spectrometry with multiple reaction monitoring mode

化学成分	质荷比(m/z)	碎片电压(V)	碰撞能(eV)	化学成分	质荷比(m/z)	碎片电压(V)	碰撞能(eV)
尿囊素	159.0→79.0	60	9	IS(正)	271.0→91.0	90	37
黄芩苷	447.0→271.1	132	29	三七皂苷R_1	931.5→637.5	195	41
五味子醇甲	433.2→415.2	98	9	人参皂苷Rg_1	845.4→799.5	200	25
姜黄素	369.1→177.0	127	25	大黄素	269.0→225.0	175	29
吉马酮	219.1→91.1	94	45	大黄酚	253.0→225.0	185	33
五味子甲素	417.2→316.2	136	25	IS(负)	269.0→169.9	108	17

苯磺丁脲对照品适量，精密称定，加甲醇溶解，制成质量浓度为 1 μg / mL 的 IS 溶液。

供试品溶液：取样品内容物 1 g（过 40 目筛），精密称定，置 100 mL 烧瓶中，加 50% 甲醇 50 mL，超声（功率 2.0 kW、频率 50 kHz）处理 30 min，冷却至室温，用 50% 甲醇补足减失的质量，摇匀，经 0.22 μm 微孔滤膜滤过，取续滤液，加 50% 甲醇稀释至 10 倍，即得供试品溶液。

2.3 成分鉴定

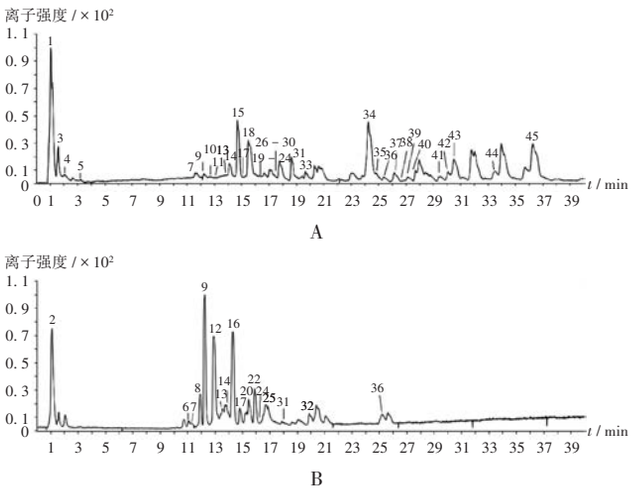
化学成分数据库建立：查阅 TCMSP 数据库（https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php）、ChemSpider 数据库（http://www.chemspider.com/），并结合中国知网、PubMed 等数据库相关文献，收集九味肝泰胶囊核心化学成分共 181 个。采用 Agilent “formula-database generator”软件，建立了包括化学成分名称、分子式、相对分子量、准分子离子峰相对分子量的数据库。

九味肝泰胶囊总离子流图：取 2.2 项下供试品溶液适量，按 2.1 项下试验条件进样测定，得制剂总离子流图。详见图 1。

化学成分鉴定：以 14 号峰原薯蓣皂苷为例说明。保留时间为 14.5 min 的色谱图中，正负离子模式下的准分子离子分别为 1 049.552 7，1 047.538 1，在 2 种模式下分别对应$[M+H]^+$和$[M-H]^-$。利用 Qualitative Analysis 数据分析软件的计算工具（calculator）计算精确质量数的可能元素组成（误差 $<5\times10^{-6}$），推算分子式为 $C_{51}H_{84}O_{22}$，与数据库中已知化学成分对比，故确定此峰为原薯蓣皂苷。详见图 2。

化学成分验证：以 14 号峰原薯蓣皂苷为例说明。色谱图中保留时间为 14.5 min 的色谱峰，其推算元素组成为 $C_{51}H_{84}O_{22}$，计算其正负 2 种模式下的同位素分布情况，与实际情况进行比对（见图 3），同位素分布的理论值（方框所示）与实际值（方框内峰所示）吻合良好，故确定此峰为原薯蓣皂苷。

鉴定结果：根据测得的精确分子量，比对所建数据库，应用 Qualitative Analysis 质谱分析软件计算分子组成及同位素分布，将理论值与实测值进行比对，结合上述同分异构体鉴定结果，对九味肝泰胶囊在正离子和负离子模式下所得色谱图中色谱峰进行分析，初步鉴定出 45 个化学成分，结果见表 2。

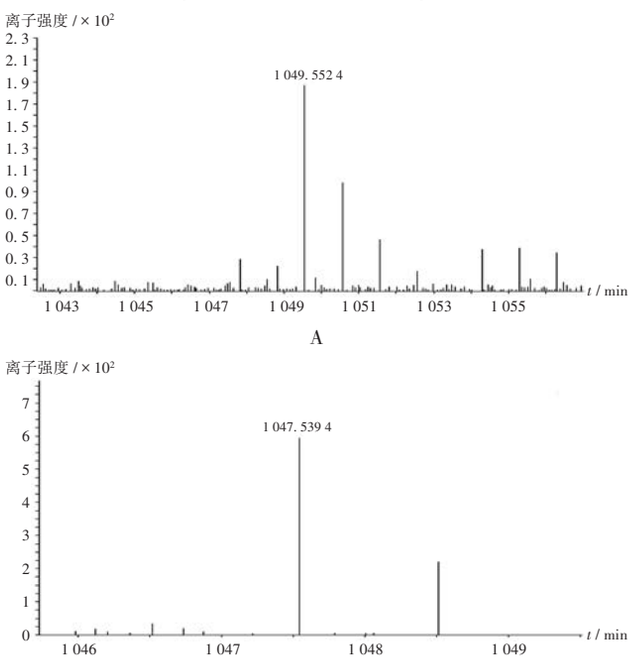


A. 正离子模式 B. 负离子模式

图 1 总离子流图

A. Positive ion mode B. Negative ion mode

Fig. 1 Total ion chromatograms



A. 正离子模式 B. 负离子模式

图 2 14 号峰的精确质量数棒图

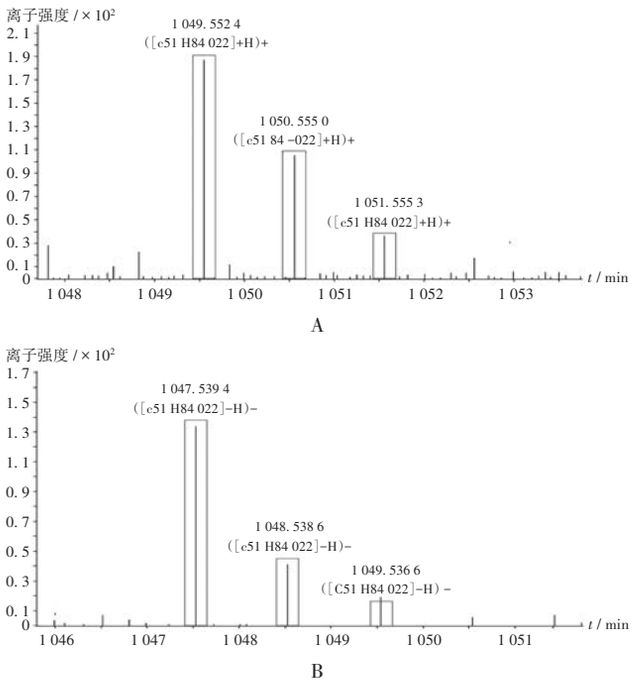
A. Positive ion mode B. Negative ion mode

Fig. 2 Bar graph of peak 14 based on accurate mass

2.4 含量测定

2.4.1 *方法学考察*

专属性考察与系统适用性试验：取 2.2 项下系列混合对照品溶液（各成分最低质量浓度）及供试品溶液各适量，按 2.1 项下试验条件进样测定，记录色谱图。按出峰顺序，九味肝泰胶囊中 10 种指标成分尿囊素、三七皂苷 R_1、人参皂苷 Rg_1、黄芩苷、五味子醇甲、姜黄素、大黄素、大黄



A. 正离子模式 B. 负离子模式

图3 14号峰的同位素分布图

A. Positive ion mode B. Negative ion mode

Fig. 3 Distribution of isotopes of peak 14

酚、吉马酮、五味子甲素和IS(负离子模式)、IS(正离子模式)的保留时间分别为0. 5,1. 5,1. 6,1. 7,2. 6,2. 7,3. 0,3. 4,3. 6,3. 7,2. 4,2. 4 min,出峰位置无杂峰干扰,专属性良好。根据色谱图中10个峰的相关参数检验系统适用性,其理论板数均大于8 000,相邻峰的分离度均大于1. 5,拖尾因子在0. 95~1. 05范围内。详见图4。

线性关系考察:取2. 2项下系列混合对照品溶液适量,按2. 1项下试验条件进样测定,记录峰面积。以待测成分质量浓度(*X*,ng / mL)为横坐标、待测成分峰面积与内标峰面积比值(*Y*)为纵坐标进行线性回归。结果见表3。

定量限和检测限考察:取2. 2项下单一对照品贮备液适量,逐级稀释,按2. 1项下试验条件进样测定,以信噪比为10∶1、3∶1时的质量浓度分别记作定量限、检测限。结果见表3。

精密度试验:取2. 2项下系列混合对照品溶液中的第4个点作为质控点,按2. 1项下试验条件在1 d内连续进样6次,以及连续3 d分别进样,记录峰面积。结果10种指标成分峰面积的*RSD*均小于5. 0%,表明日间和日内精密度良好。

稳定性试验:取供试品溶液(批号为211207112)适量,分别于室温下放置0,2,4,8,12,24 h时按2. 1项下试验条件进样测定,记录峰面积。结果尿囊素、三七皂苷R_1、人参皂苷Rg_1、黄芩苷、五味子醇甲、姜黄素、大黄素、大黄酚、吉马酮、五味子甲素的峰面积的*RSD*分别为3. 80%,2. 12%,1. 13%,0. 53%,1. 77%,3. 13%,3. 04%,3. 24%,2. 07%,2. 85%(n = 6),表明供试品溶液在室温放置24 h内基本稳定。

重复性试验:取同一批样品(批号为211207112)1 g,精密称定,共6份,按2. 2项下方法分别制备供试品溶液,再按2. 1项下试验条件进样测定,记录峰面积,并计算含量。结果尿囊素、三七皂苷R_1、人参皂苷Rg_1、黄芩苷、五味子醇甲、姜黄素、大黄素、大黄酚、吉马酮、五味子甲素的平均含量分别为4. 31 mg / g(*RSD* = 3. 80%),4. 25 mg / g(*RSD* = 1. 67%),15. 30 mg / g(*RSD* = 1. 91%),14. 65 mg / g(*RSD* = 0. 93%),2. 26 mg / g(*RSD* = 1. 24%),0. 54 mg / g(*RSD* = 3. 63%),0. 37 mg / g(*RSD* = 3. 04%),0. 37 mg / g(*RSD* = 3. 21%),0. 72 mg / g(*RSD* = 2. 36%),0. 83 mg / g(*RSD* = 1. 54%),表明方法重复性良好(n = 6)。

加样回收试验:取已知含量的同一批九味肝泰胶囊样品(批号为211207112)适量,精密称定,共6份,分别加入一定量对照品的样品,按2. 2项下方法制备供试品溶液,按2. 1项下试验条件进样测定。结果见表3。

耐用性试验:考察流速(0. 29,0. 30,0. 31 mL / min),流动相中乙腈初始比例(9%,10%,11%),柱温(24,25,26 ℃)微小改变对试验结果的影响。结果显示,10种成分的峰面积及保留时间的*RSD*均小于10%,分离度和拖尾因子等系统适用性参数均符合方法学要求,证明方法耐用性良好。

2. 4. 2 样品含量测定

取3批样品各适量,按2. 2项下方法制备供试品溶液,按2. 1项下试验条件进样测定,计算样品中10种化学成分的含量。结果见表4。

3 讨论

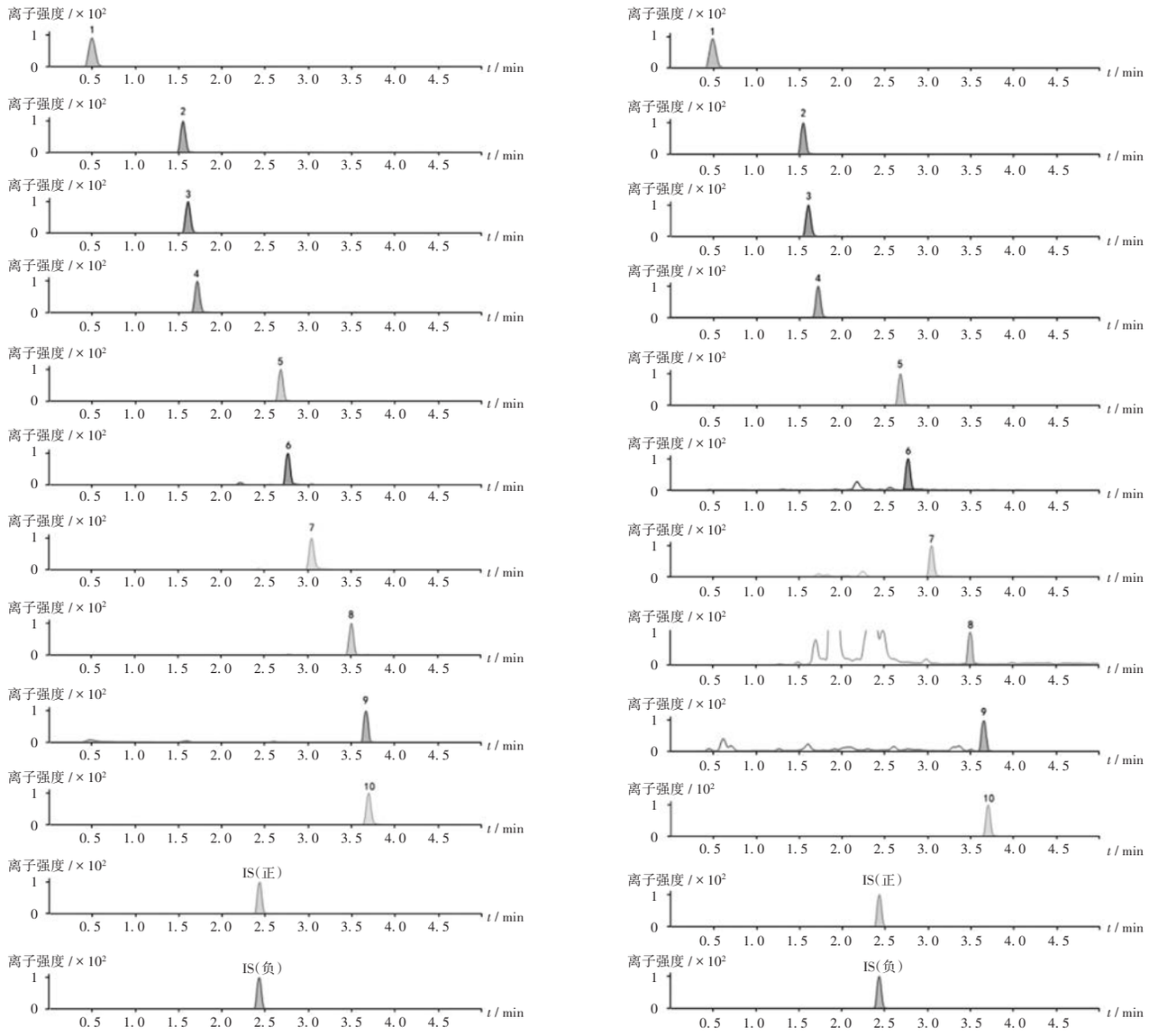
3. 1 指标性成分选择

为了更加全面控制九味肝泰胶囊质量,本研究中参考了药典与文献,确定10种化学成分作为其指标成分。山药中的尿囊素能修复上皮组织,促进皮肤溃疡和伤口愈合,具有生肌作用[6],三七中的三七皂苷R_1和人参皂苷Rg_1具有防治心脑血管系统疾病、抗肿瘤、调节新陈代谢和生理功能、抗老防衰、保护机体肝肾等功能[7],黄芩中的黄芩苷具有抗病毒、抗炎、保护脑神经及保肝等作用[8],五味子中的五味子醇甲能促进神经功能恢复[9],五味子甲素具有抗炎作用[10],郁金与姜黄中的吉马酮可抑制肺癌细胞的增殖、诱导细胞凋亡[11],姜黄素可抗肿瘤、抗氧化与抗炎[12],大黄中的大黄酚具有抗肿瘤、保护神经、改善学习认知功能障碍、保护心肌等多种药理作用[13],大黄素具有抗肿瘤、镇痛、消炎、器官保护等多重生物活性[14]。

表 2 九味肝泰胶囊化学成分鉴定结果

Tab. 2 Results of chemical component identification of Jiuwei Gantai Capsules

序号	t_R (min)	化学成分 名称	药材归属	分子式	准分子离子峰	分子量 理论值(m/z)	实测值(m/z)	误差(×10⁻⁶)
1	1.07	腺氨酸	蜈蚣	$C_5H_9NO_2$	M+Na	138.052 5	138.052 1	-3.14
					M-H	114.056 1		
2	1.10	三裂鼠尾草素	黄芩	$C_{18}H_{16}O_6$	M+H	329.102 0		
					M-H	327.087 4	327.087 9	3.39
3	1.14	姜黄素	姜黄	$C_{21}H_{20}O_6$	M+NH_4	386.159 8	386.158 9	-2.33
					M-H	367.118 7		
4	1.62	尿囊素	山药	$C_4H_6N_4O_3$	M+H	159.050 0	159.050 0	-2.51
					M-H	157.040 0		
5	3.50	β-榄香烯	郁金	$C_{15}H_{24}$	M+Na	227.177 0	227.176 1	-4.89
					M-H	203.180 5		
6	11.86	伪原薯蓣皂苷	山药	$C_{51}H_{82}O_{21}$	M+H	1 031.542 1		
					M+COOH	1 075.533 1	1 075.529 6	-1.56
7	11.91	三七皂苷R_1	三七	$C_{47}H_{80}O_{18}$	M+Na	955.523 7	955.523 3	-0.42
					M+COOH	977.532 7	977.532 4	-0.31
8	12.25	薯蓣皂苷	蒺藜	$C_{45}H_{72}O_{16}$	M+H	869.489 3		
					M+COOH	913.480 2	913.476 4	-4.17
9	12.40	人参皂苷Rc	三七	$C_{53}H_{90}O_{22}$	M+Na	1 101.581 6	1 101.580 5	-0.43
					M+COOH	1 123.590 6	1 123.587 9	-2.82
10	12.72	野黄芩苷	黄芩	$C_{21}H_{18}O_{12}$	M+H	463.087 1	463.086 9	0.47
					M-H	461.072 5		
11	13.00	金丝桃苷	五味子	$C_{21}H_{20}O_{12}$	M+H	465.102 8	465.103 8	4.08
					M-H	463.088 2		
12	13.88	番泻苷B	酒大黄	$C_{42}H_{38}O_{20}$	M+H	863.202 9		
					M-H	861.188 4	861.187 0	-3.22
13	14.31	人参皂苷Rb_1	三七	$C_{54}H_{92}O_{23}$	M+Na	1 131.592 2	1 131.591 8	-0.35
					M-H	1 107.595 7	1 107.594 8	-0.7
14	14.48	原薯蓣皂苷	蒺藜	$C_{51}H_{84}O_{22}$	M+H	1 049.552 7	1 049.556 1	3.23
					M-H	1 047.538 1	1 047.538 1	-0.51
15	14.74	缬氨酸	蜈蚣	$C_5H_{11}NO_2$	M+NH_4	135.112 8	135.112 4	-3.65
					M-H	116.071 7		
16	14.80	纤细薯蓣皂苷	蒺藜	$C_{45}H_{72}O_{17}$	M+H	885.484 2		
					M-H	883.469 7	883.466 3	-3.47
17	15.18	人参皂苷Rg_2	三七	$C_{42}H_{72}O_{13}$	M+H	785.504 6	785.503 4	-1.37
					M+Cl	819.466 7	819.466 6	-1.65
18	15.41	黄芩苷	黄芩	$C_{21}H_{18}O_{11}$	M+H	447.092 2	447.092 4	0.44
					M-H	445.077 6		
19	15.49	黄芩素	黄芩	$C_{15}H_{10}O_5$	M+H	271.060 1	271.060 8	2.46
					M-H	269.045 5		
20	15.88	人参皂苷Re	三七	$C_{48}H_{82}O_{18}$	M+Na	969.539 3	969.539 6	0.01
					M+Cl	981.519 5	981.520 0	0.08
21	16.00	粘毛黄芩素Ⅲ	黄芩	$C_{17}H_{14}O_8$	M+H	347.076 1	347.074 5	-4.5
					M-H	345.061 6		
22	16.31	二氢黄芩苷	黄芩	$C_{21}H_{20}O_{11}$	M+H	449.107 8	449.107 6	-0.41
					M+Cl	483.070 0	483.070 1	0.20
23	16.32	柚皮素	郁金	$C_{15}H_{12}O_5$	M+H	273.075 7	273.075 3	-0.71
					M-H	271.068 5		
24	16.55	人参皂苷Rh_2	三七	$C_{36}H_{62}O_8$	M+Na	645.433 7	645.435 4	3.66
					M-H	621.437 2	621.436 0	-1.93
25	16.60	大黄酚	酒大黄	$C_{15}H_{10}O_4$	M+H	255.065 2		
					M+COOH	299.056 1	299.056 8	-2.34
26	16.63	黄芩素	黄芩	$C_{15}H_{10}O_5$	M+H	271.060 1	271.060 9	3.29
					M-H	269.045 5		
27	17.03	大黄素甲醚	酒大黄	$C_{16}H_{12}O_5$	M+H	285.075 7	285.076 4	2.29
					M-H	283.061 2		
28	17.06	汉黄芩苷	黄芩	$C_{22}H_{20}O_{11}$	M+H	461.107 8	461.109 1	2.58
					M-H	459.093 3		
29	17.19	白杨素	黄芩	$C_{15}H_{10}O_4$	M+H	255.065 2	255.064 1	-3.63
					M-H	253.050 6		
30	17.87	吉马酮	郁金	$C_{15}H_{22}O$	M+H	219.174 3	219.175 1	3.65
					M-H	217.159 8		
31	18.04	人参皂苷Rg_1	三七	$C_{42}H_{72}O_{14}$	M+Na	823.481 4	823.481 4	0.19
					M-H	845.490 4	845.490 7	0.35
32	20.08	大黄酸	酒大黄	$C_{15}H_8O_6$	M+H	285.039 4		
					M-H	283.024 8	283.026 4	4.74
33	20.57	苜蓿素	蒺藜	$C_{17}H_{14}O_7$	M+H	331.081 2	331.081 5	1.70
					M-H	329.066 7		
34	24.24	五味子醇甲	五味子	$C_{24}H_{32}O_7$	M+NH_4	450.248 6	450.249 7	-2.28
					M-H	431.207 5		
35	24.41	黄芩黄酮Ⅱ	黄芩	$C_{19}H_{18}O_8$	M+H	375.107 4	375.107 5	0.75
					M-H	373.092 9		
36	25.37	戈米辛D	五味子	$C_{28}H_{34}O_{10}$	M+NH_4	548.249	548.248 0	-0.29
					M+COOH	575.213 4	575.212 7	-1.21
37	26.00	戈米辛J	五味子	$C_{22}H_{28}O_6$	M+H	389.195 9	389.196 5	1.43
					M-H	387.181 3		
38	26.17	五味子醇乙	五味子	$C_{23}H_{28}O_7$	M+NH_4	434.217 3	434.218 3	0.45
					M-H	415.176 2		
39	27.71	五味子乙素	五味子	$C_{23}H_{28}O_6$	M+H	401.195 9	401.196 7	1.89
					M-H	399.181 3		
40	27.95	当归酰戈米辛H	五味子	$C_{28}H_{36}O_8$	M+Na	523.230 2	523.231 8	1.87
					M-H	499.233 7		
41	29.41	戈米辛G	五味子	$C_{30}H_{32}O_9$	M+H	537.211 9	537.211 5	-0.27
					M-H	535.197 4		
42	30.06	五味子酯乙	五味子	$C_{28}H_{34}O_9$	M+NH_4	532.254 1	532.253 2	-0.31
					M-H	513.213 0		
43	30.07	五味子酚	五味子	$C_{23}H_{30}O_6$	M+H	403.211 5	403.212 2	0.98
					M-H	401.197 0		
44	33.96	五味子甲素	五味子	$C_{24}H_{32}O_6$	M+H	417.227 2	417.227 9	1.71
					M-H	415.212 6		
45	37.91	五味子丙素	五味子	$C_{22}H_{24}O_6$	M+Na	407.146 5	407.148 0	1.12
					M-H	383.150 0		



A. 混合对照品溶液 B. 供试品溶液

1. 尿囊素 2. 三七皂苷 R_1 3. 人参皂苷 Rg_1 4. 黄芩苷 5. 五味子醇甲 6. 姜黄素 7. 大黄素 8. 大黄酚 9. 吉马酮 10. 五味子甲素 IS. 甲苯磺丁脲

图 4 超高效液相色谱串联质谱图

A. Mixed reference solution B. Test solution

1. Allantoin 2. Notoginsenoside R_1 3. Ginsenoside Rg_1 4. Baicalin 5. Schisandrin 6. Curcumin 7. Emodin 8. Chrysophanol 9. Germacrone 10. Deoxyschizandrin IS. Tolbutamide

Fig. 4 UPLC - MS / MS spectrum

3.2 样品前处理条件优化

预试验中在考察了水、甲醇和乙醇等溶剂后，最终选择 50% 甲醇作为提取溶剂提取样品中各化学成分。对于溶剂体积、提取时间、提取次数，预试验中经正交设计，考察了 1 g 药材中加入 40，50，60 mL 溶剂，提取 15，30，45 min，提取次数为 1，2，3 次，最终选择了 50% 甲醇 50 mL，超声提取 30 min，提取 1 次的最优方法。

3.3 试验条件优化

由于中成药成分复杂，目前的质量研究不仅针对单一成分，更多需对多种成分进行控制。多指标控制的难点是需在同一色谱条件下进行有效分离，本试验中筛选了质谱测定常用的流动相甲醇 - 水和乙腈 - 水体系，水相添加剂甲酸、乙酸、乙酸铵等，结果乙腈 - 0.1% 甲酸水溶液作流动相时分离效果最好，分离度、峰形及理论板数均能达到要求，且出峰时间适中。本研究中选择的 Agilent Poroshell 120 EC - C_{18} 柱，该色谱柱内径较窄和粒径较小，流速为 0.4 mL / min 时柱压相对较低且分离度良好。

表3 线性关系考察及加样回收试验结果

Tab. 3 Results of the linear relation test and the recovery test

指标成分	回归方程	r	线性范围(ng/mL)	定量限(ng/mL)	检测限(ng/mL)	平均回收率(%)	RSD(%)
尿囊素	$Y_1 = 6.899\,4\,X_1 + 0.033\,6$	0.999 5	1 000～50 000	0.05	0.01	100.39	0.54
三七皂苷R_1	$Y_2 = 0.024\,4\,X_2 + 0.007\,1$	0.999 6	1 000～50 000	10	1	102.64	0.61
人参皂苷Rg_1	$Y_3 = 0.102\,3\,X_3 + 0.033\,5$	0.999 5	1 000～50 000	0.5	0.1	99.81	2.38
黄芩苷	$Y_4 = 2.328\,0\,X_4 + 0.441\,7$	0.999 6	1 000～50 000	0.5	0.1	98.13	1.10
五味子醇甲	$Y_5 = 6.774\,5\,X_5 + 0.692\,5$	0.999 5	200～10 000	0.05	0.01	102.04	1.97
姜黄素	$Y_6 = 4.222\,1\,X_6 + 3.023\,6\times10^{-4}$	0.999 8	1～50	0.05	0.01	100.48	4.10
大黄素	$Y_7 = 0.518\,9\,X_7 + 0.097\,5$	0.999 6	200～10 000	0.5	0.25	100.80	2.38
大黄酚	$Y_8 = 0.028\,5\,X_8 + 9.147\,0\times10^{-4}$	0.999 6	200～10 000	10	1	101.67	1.85
吉马酮	$Y_9 = 0.079\,5\,X_9 + 0.003\,7$	0.999 5	200～10 000	10	1	100.55	1.79
五味子甲素	$Y_{10} = 7.883\,4\,X_{10} + 1.323\,7$	0.999 8	200～10 000	0.05	0.01	100.69	1.63

表4 样品中10种指标成分含量测定结果($\overline{X} \pm s$,mg/g,$n=3$)

Tab. 4 Results of content determination of 10 indicator components in samples ($\overline{X} \pm s$, mg/g, $n=3$)

指标成分	211207112	221002000	221103033
尿囊素	4.29±0.007	4.32±0.011	4.33±0.012
三七皂苷R_1	4.21±0.012	4.26±0.007	4.29±0.008
人参皂苷Rg_1	15.19±0.036	15.41±0.028	15.31±0.033
黄芩苷	14.62±0.041	14.69±0.043	14.67±0.040
五味子醇甲	2.24±0.034	2.26±0.036	2.29±0.028
姜黄素	0.52±0.034	0.55±0.018	0.56±0.023
大黄素	0.36±0.026	0.36±0.035	0.37±0.034
大黄酚	0.37±0.027	0.38±0.018	0.38±0.030
吉马酮	0.68±0.014	0.71±0.011	0.73±0.012
五味子甲素	0.82±0.035	0.83±0.042	0.84±0.046

3.4 鉴定与含量测定结果分析

本研究中鉴定出的45种化学成分中以萜类和黄酮类成分为主。较已有的TOF-MS鉴定,有9种化学成分曾被报道[15-20],分别为姜黄素、黄芩苷、人参皂苷Rg_1、三七皂苷R_1、大黄素、尿囊素、人参皂苷Rb_1、五味子醇甲、大黄酚,该方法在传统植物化学分离提取基础上进一步明确了色谱峰的归属。含量测定方面,不同批号的制剂中各成分的含量略有差异,提示临床在使用中药复方时要充分考虑批号对有效成分含量的影响。

3.5 方法评价

该方法快速简便,可用于九味肝泰胶囊的化学成分鉴定和指标成分含量测定。

参考文献

[1] WS-10161(ZD-0161)-2002,国家药品监督管理局标准[S].
[2] 王洁冰,唐平阳,张晓兰,等. 九味肝泰胶囊联合恩替卡韦抗病毒治疗慢性乙型肝炎肝硬化临床观察[J]. 解放军医药杂志,2020,32(7):89-92.
[3] 何 平,黄 娟. 九味肝泰胶囊联合恩替卡韦对慢性乙型肝炎的疗效及安全性分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,26(6):147-148.
[4] 聂莹莹. 复方鳖甲软肝片联合九味肝泰胶囊治疗肝纤维化的效果及对患者血清肝纤维化指标的影响[J]. 医学理论与实践,2021,34(11):1880-1882.
[5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(一部)[M].北京:中国医药科技出版社,2020:499.
[6] 刘雪东,杨光明,李伟东,等. 山药道地药材和饮片中尿囊素的含量比较[J]. 中医药信息,2009,26(5):36-37.
[7] 庞丹清,陈 勇,刘玟君,等. 三七药理作用研究进展[J]. 大众科技,2018,20(9):49-51.
[8] 张艳丽,王 聪,朱雷蕾,等. 黄芩苷药理作用研究进展[J]. 河南中医,2019,39(9):1450-1454.
[9] 杨继苹,臧 瑞,李 正,等. 五味子醇甲对脑缺血再灌注损伤大鼠室管膜下区神经干细胞增殖分化的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(3):445-449.
[10] 许 红,陶小军,李若男,等. 五味子甲素对脂多糖诱导小鼠RAW264.7细胞的抗炎作用[J]. 儿科药学杂志,2022,28(8):1-5.
[11] 王 超,张 毅,何 平. 吉马酮对人肺癌A549细胞系增殖、凋亡的影响[J]. 实用药物与临床,2013,16(4):280-281.
[12] 张 冬,闫 军,康 君,等. 姜黄素药理作用及机制研究进展[J]. 临床医学进展,2022,12(9):8195-8201.
[13] 李东辉,王临艳,吴红伟,等. 大黄酚药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2021,39(12):66-69.
[14] 马雪萍,石宪铭,张勇洪,等. 大黄素抗肿瘤的表观遗传药理学研究进展[J]. 湖北医药学院学报,2022,41(2):199-203.
[15] 叶优苗,张建方,陈宗良. 高效液相色谱法测定九味肝泰胶囊中姜黄素含量[J]. 中国药业,2013,22(11):41-42.
[16] 郑冰珊,陈晓城. 高效液相色谱法测定九味肝泰胶囊中黄芩苷含量[J]. 浙江中医药大学学报,2008,32(5):677-678.
[17] 文 屏,王建文,蔡珊珊. UPLC法测定九味肝泰胶囊中人参皂苷Rg_1及三七皂苷R_1的含量[J]. 中国当代医药,2014,21(10):9-11.
[18] 熊建文,张 群,吴 灿. 高效液相色谱法测定九味肝泰胶囊中大黄素含量[J]. 中南药学,2003,1(4):234-236.
[19] 杨 帆,傅 琳. HPLC-DAD法同时测定九味肝泰胶囊的9种成分[J]. 中草药,2019,50(5):1117-1121.
[20] 蔡步林,王 艳,丁 野,等. 九味肝泰胶囊质量标准的研究[J]. 中国药师,2012,15(10):1442-1444.

(收稿日期:2023-05-15;修回日期:2023-12-27)

中图分类号：R969.4；R587.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0085－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.019

达格列净联合二甲双胍治疗初诊2型糖尿病临床观察*

张丽萍，袁伟芳，代丽丽△

（安徽省阜阳市阜南县人民医院，安徽 阜阳　236300）

摘要：目的　探讨达格列净联合二甲双胍治疗初诊2型糖尿病(T2DM)的临床疗效。**方法**　选取医院2021年9月至2022年7月收治的初诊T2DM患者110例，按治疗方案的不同分为对照组和观察组，各55例。两组患者均予盐酸二甲双胍片口服，观察组患者加服达格列净片。两组均治疗6个月。**结果**　观察组总有效率为90.91%，显著高于对照组的74.55%($P<0.05$)。与对照组比较，观察组患者治疗后的空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白水平及胰岛素抵抗指数均显著降低，空腹胰岛素水平及胰岛素敏感指数(ISI)均显著升高；血清血管性血友病因子、内皮素水平均显著降低；超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶水平均显著升高，丙二醛水平显著降低；健康调查简表(SF－36)评分显著升高($P<0.05$)。两组不良反应发生率无显著差异($P>0.05$)。**结论**　达格列净联合二甲双胍治疗初诊T2DM，能有效提高患者的ISI，降低其血管内皮因子和氧化应激水平。

关键词：达格列净；初诊；2型糖尿病；胰岛素敏感指数；血管内皮功能；氧化应激；临床疗效

Clinical Observation of Dapagliflozin Combined with Metformin in the Treatment of Newly－Diagnosed Diabetes Mellitus Type 2

ZHANG Liping, YUAN Weifang, DAI Lili

(Funan County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China　236300)

Abstract: Objective　To investigate the clinical efficacy of dapagliflozin combined with metformin in the treatment of newly－diagnosed diabetes mellitus type 2 (T2DM). **Methods**　A total of 110 patients with newly－diagnosed T2DM admitted to the hospital from September 2021 to July 2022 were selected and divided into the control group and the observation group based on different treatment regimens, with 55 cases in each group. The patients in the two groups were treated with Metformin Hydrochloride Tablets orally, on this basis, the patients in the observation group were treated with Dapagliflozin Tablets. Both groups were treated for six months. **Results**　The total effective rate in the observation group was 90.91%, which was significantly higher than 74.55% in the control group ($P<0.05$). Compared with those in the control group, the fasting blood glucose (FBG), 2－hour postprandial blood glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA－IR) in the observation group significantly decreased after treatment, the fasting insulin (FINS) level and insulin sensitivity index (ISI) significantly increased; the serum von Willebrand Factor (vWF) and endothelin (ET) levels significantly decreased; the superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH－Px) levels significantly increased, the malondialdehyde (MDA) level significantly decreased; the 36－item Short－Form (SF－36) score significantly increased ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**　Dapagliflozin combined with metformin can effectively improve the ISI, decrease the vascular endothelial factor and oxidative stress levels of patients with newly－diagnosed T2DM.

Key words: dapagliflozin; newly diagnosis; diabetes mellitus type 2; insulin sensitivity index; vascular endothelial function; oxidative stress; clinical efficacy

2型糖尿病(T2DM)为最常见的糖尿病类型，常需口服降血糖药物治疗[1－2]。达格列净作为新型口服降血糖药物，可通过选择性抑制钠葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制机体对葡萄糖的重吸收[3－4]。但目前关于达格列净治疗初诊T2DM的研究较少，尤其是其对患者胰岛素敏感性、血管内皮功能及氧化应激的影响仍存在较多疑惑。为此，本研究中探讨了达格列净联合二甲双胍治疗初诊T2DM的临床疗效，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料

纳入标准：符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》[5]诊断标准；年龄不小于18岁；精神状态正常；临床资料完整。本研究经医院医学伦理委员会批准(批件编号：BN2021－06005)。

*基金项目：安徽省高校自然科学研究项目[KJ2021A0855]。

第一作者：张丽萍，女，大学本科，主治医师，研究方向为糖尿病的诊治，(电子信箱)zliping202212@163.com。

△通信作者：代丽丽，女，硕士，副主任医师，研究方向为糖尿病的诊治，(电子信箱)dailili19880418@163.com。

排除标准：合并其他心血管疾病、其他严重肝肾疾病或重度高血压；恶性肿瘤。

病例选择与分组：选取医院2021年9月至2022年7月收治的初诊T2DM患者110例，按治疗方案的不同分为对照组和观察组，各55例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较（$n = 55$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n = 55$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\overline{X} \pm s$，岁）	病程（$\overline{X} \pm s$，月）
对照组	32/23	51.42±11.65	7.52±0.15
观察组	31/24	50.98±12.13	7.56±0.23
χ^2/t值	0.037	0.194	1.080
P值	0.847	0.847	0.282

1.2 方法

两组患者均接受常规治疗，包括控制饮食和运动指导等，并予盐酸二甲双胍片（中美上海施贵宝制药有限公司，国药准字H20023370，规格为每片0.5 g）口服，每日3次，每次0.5 g；观察组患者加服达格列净片（AstraZeneca Pharmaceuticals LP，国药准字J20170040，规格为每片10 mg），每日1次，每次1片。两组患者均治疗6个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：1）生活质量评分。采用健康调查简表（SF-36）[6]评估患者的健康状况及生活质量，满分100分，分数越高表明生活质量越好。2）生化指标水平。采集患者清晨空腹静脉血5 mL，3 000 r/min离心5 min，取上清液。采用全自动生化分析仪检测空腹血糖（FBG）、餐后2 h血糖（2 hPG）、糖化血红蛋白（HbA_{1C}）、空腹胰岛素水平（FINS）等血糖指标，并检测超氧化物歧化酶（SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）、丙二醛（MDA）等氧化应激指标水平。采用酶联免疫吸附试验法检测血管性血友病因子（vWF）、内皮素（ET）水平。并计算胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）、胰岛素敏感指数（ISI），HOMA-IR = FBG × FINS / 22.5，ISI = 1 /（FINS × FBG）。

疗效判定[7]：显效，血糖和血压等指标均恢复正常，临床症状完全缓解；有效，血糖血压等指标明显改善，临床症状明显好转；无效，血糖血压等指标无明显改善，甚至加重。总有效 = 显效 + 有效。

安全性：观察并记录患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示，组内比较行配对t检验，组间比较行成组t检验；计数资料以率（%）表示，行χ^2检验或秩和检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

表2 两组患者临床疗效比较[例（%），$n = 55$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case（%），$n = 55$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	19（34.55）	22（40.00）	14（25.45）	41（74.55）
观察组	33（60.00）	17（30.91）	5（9.09）	50（90.91）
χ^2值				5.153
P值				0.023

表3 两组患者血清血糖指标比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 55$）

Tab. 3 Comparison of serum blood glucose - related indexes between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 55$）

组别	FBG（mmol/L）		2 hPG（mmol/L）		HbA_{1C}（%）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	9.81±1.32	7.93±1.87*	13.25±2.68	9.09±1.58*	8.11±0.96	7.12±0.58*
观察组	9.87±1.29	6.32±1.56*	13.69±2.31	7.63±1.13*	8.16±0.89	6.37±0.41*
t值	0.241	4.903	0.922	5.574	0.283	7.831
P值	0.811	<0.001	0.365	<0.001	0.779	<0.001

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$。表4至表6同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$ (for Tab. 3 - 6).

表4 两组患者血清胰岛素指标比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 55$）

Tab. 4 Comparison of serum insulin - related indexes between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 55$）

组别	FINS（mU/L）		HOMA-IR		ISI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7.27±1.23	9.03±1.82*	3.58±1.12	3.11±0.38*	3.52±0.35	4.01±0.38*
观察组	7.28±1.33	11.89±2.01*	3.67±1.05	2.86±0.47*	3.47±0.32	4.42±0.41*
t值	0.041	7.822	0.435	3.068	0.782	5.439
P值	0.968	<0.001	0.667	0.005	0.441	<0.001

表5 两组患者内皮功能指标及SF-36评分比较（$\overline{X} \pm s$，$n = 55$）

Tab. 5 Comparison of endothelial function - related indexes and SF - 36 score between the two groups（$\overline{X} \pm s$，$n = 55$）

组别	vWF（%）		ET（pg/L）		SF-36评分（分）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	94.18±12.36	65.72±8.36*	75.13±9.12	61.04±8.09*	54.88±14.79	59.64±13.86*
观察组	94.03±12.64	53.45±7.78*	75.06±9.27	55.89±7.14*	53.42±15.01	65.57±16.25*
t值	0.063	7.968	0.040	3.540	0.514	2.059
P值	0.950	<0.001	0.968	0.001	0.611	0.049

3 讨论

初诊T2DM患者肾脏对葡萄糖的重吸收高于正常水平，是导致其高血糖的重要因素。SGLT2为存在于肾小管中的蛋白质，可促进尿液中葡萄糖的重吸收。达格列净可通过抑制SGLT2而降低肾小管对葡萄糖的重吸收，从而促使多余的葡萄糖通过尿液排出体外，降低血糖水平[8]。

表6 两组患者血清氧化应激指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 55$)

Tab. 6 Comparison of serum oxidative stress - related indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$, $n = 55$)

组别	SOD(U/mL)		GSH-Px(U/mL)		MDA(μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	79.63±7.56	85.93±9.64*	80.75±7.69	100.89±10.36*	5.48±0.59	3.78±0.35*
观察组	71.75±7.34	87.98±9.45*	69.57±7.41	108.67±10.23*	5.49±0.58	3.21±0.31*
t值	0.522	5.546	0.621	7.764	0.090	9.041
P值	0.606	<0.001	0.539	<0.001	0.929	<0.001

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 55$]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 55$]

组别	胃肠道反应	低血糖	合计
对照组	4(7.27)	2(3.64)	6(10.91)
观察组	2(3.64)	1(1.82)	3(5.45)
χ^2值	0.176	0.000	0.346
P值	0.675	1.000	0.517

血清FBG, 2 hPG, HbA_{1C}均为反映患者体内血糖水平的指标。本研究中,观察组患者治疗后的上述指标水平均明显低于对照组。表明达格列净对患者葡萄糖重吸收的抑制有效降低了其体内的血糖水平,这与田珍珍等[9]的研究结论一致。

胰岛素敏感性作为评价机体糖代谢状态的重要指标,与初诊T2DM的发病和发展密切相关[10]。血管内皮功能受损多见于糖尿病患者,会进一步加剧心血管并发症的发生风险[11]。本研究中,观察组患者治疗后的血清FINS水平及ISI均明显高于对照组,HOMA-IR明显低于对照组。考虑到达格列净主要作用为抑制葡萄糖的重吸收而并非对胰岛素的直接作用,推测胰岛素指标的改善可能与联用二甲双胍后提升了二甲双胍的疗效有关。达格列净能通过抑制葡萄糖的重吸收稳定血糖水平,可能是二甲双胍提高细胞胰岛素敏感性和胰岛素分泌水平的效果[12]。

vWF可通过与血小板表面的受体(如血小板膜糖蛋白Ibα)结合,促使血小板在受伤部位聚集和黏附,从而启动血液凝固反应。而ET能刺激平滑肌细胞的收缩,导致血管收缩,增加血管阻力,从而影响血流动力学。同时还有可能刺激炎性细胞的激活和黏附,并促进胶原沉积,导致血管内膜损伤和纤维化[13-14]。因此在初诊T2DM患者体内,vWF及ET水平的异常升高被认为是血管内皮细胞功能障碍和血栓形成的重要标志。本研究中观察组患者治疗后的血清vWF及ET水平均明显低于对照组。

SOD为抗氧化酶,能催化超氧自由基转化为较稳定的氧和过氧化氢。GSH-Px也能将过氧化氢和有机过氧化物等有害氧化物质转化为相对无害的水和醇。血清SOD及GSH-Px水平的升高通常反映机体清除氧化物质的能力加强。MDA是脂质过氧化反应产物的代表性物质,血清中MDA水平升高通常暗示着氧化应激状态的加剧[15-16]。而氧化应激的加剧则可能导致细胞损伤和炎性反应的发展,进一步影响糖尿病患者的全身健康状况[17]。本研究中,观察组患者治疗后的SOD和GSH-Px水平均明显高于对照组,MDA水平明显低于对照组。

综上所述,达格列净联合二甲双胍治疗初诊T2DM,能有效提高患者的ISI,降低其血管内皮因子和氧化应激水平,且安全性良好。

参考文献

[1] 金娜娜,陈晓薇,顾叶青,等. 天津市成年人血清免疫球蛋白浓度与2型糖尿病发病风险的前瞻性队列研究[J]. 中华预防医学杂志,2023,57(8):1186-1193.

[2] 白云瑞,苗鑫蕾,唐桂敏,等. 健康体检队列人群γ-谷氨酰转移酶发展轨迹与新发2型糖尿病的相关性研究[J]. 中华糖尿病杂志,2023,15(6):533-539.

[3] 谢有鑫,朱美飞,王晓霞,等. 生脉活血汤联合达格列净治疗冠心病合并2型糖尿病的临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2024,42(2):221-224.

[4] 吴立华,黄 达,冯青春. 利拉鲁肽联合达格列净治疗血糖控制不佳的老年2型糖尿病的疗效[J]. 中国老年学杂志,2023,43(11):2588-2592.

[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.

[6] 李 鲁,王红妹,沈 毅. SF-36健康调查量表中文版的研制及其性能测试[J]. 中华预防医学杂志,2002,36(2):38-42.

[7] 程 芳,李艳林,高 山. 甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗2型糖尿病的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析,2018,18(4):486-487.

[8] 杜婉笛,杨晓蕾,刘玉萍,等. 达格列净联合用药治疗糖尿病的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(19):2026-2030.

[9] 田珍珍,张朝普,苗曼悌,等. SGLT2抑制剂对2型糖尿病患者血糖,血尿酸水平及心脏功能的影响[J]. 现代生物医学进展,2021,21(15):2978-2981.

[10] 谭巧灵,赵昕怡,陈彦蓉,等. 钠-葡萄糖共同转运体2抑制剂对2型糖尿病患者胰岛素敏感性及血清GPC-4的影响[J]. 重庆医科大学学报,2021,46(9):1100-1105.

[11] 周小莉,路晰媗,梁海艳,等. 达格列净通过改善线粒体功能减轻2型糖尿病小鼠及高糖诱导的血管内皮细胞损伤[J]. 中国病理生理杂志,2023,39(3):425-433.

[12] WHANG A, NAGPAL R, YADAV H. Bi-directional drug-microbiome interactions of anti-diabetics[J]. EBioMedicine, 2019,39:591-602.

[13] WU QL, ZHENG T, LI SZ, et al. Effects of dapagliflozin in the

中图分类号:R969.3;R973　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2024)12－0088－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.020

替罗非班用于急性前循环大血管闭塞机械取栓术效果及预后影响因素分析*

张　宁,刘　静△,崔　涛,王　敏,黄箫琪,于创伟

(安徽省阜阳市太和县人民医院,安徽 阜阳　236600)

摘要:目的　探讨替罗非班用于急性前循环大血管闭塞患者机械取栓术的临床效果,并分析患者预后的独立影响因素。**方法**　选取医院2019年2月至2023年2月行机械取栓术的急性前循环大血管闭塞患者160例,按治疗方案的不同分为观察组(90例)和对照组(70例)。两组患者均行机械取栓术,术后均予双联抗血小板聚集(口服阿司匹林肠溶片及硫酸氢氯吡格雷片)治疗,观察组患者术中加用盐酸替罗非班注射用浓溶液静脉泵入并维持24 h。两组疗程均为3个月。采用单因素分析筛选影响观察组患者预后的指标,建立多因素Logistic线性回归模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估模型的预测价值,并采用Hosmer－Lemeshow检验判断模型的拟合优度。**结果**　两组患者治疗1,3个月后的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良Rankin量表(mRS)评分均显著降低,白细胞介素6(IL－6)、超敏C反应蛋白(hs－CRP)水平均显著降低,中枢神经特异性蛋白(S100β)、髓鞘碱性蛋白(MBP)水平均显著降低,凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均显著延长,且两组治疗3个月后上述指标的改善程度均显著优于治疗1个月后,观察组上述指标的改善程度均显著优于对照组($P<0.05$)。两组患者术后出血发生率及不良反应发生率均无显著差异($P>0.05$)。术前NIHSS评分、PT、APTT、hs－CRP、S100β均为预后的独立影响因素($P<0.05$)。ROC曲线下面积(AUC)为0.894,敏感度为83.3%,特异度为73.3%,Hosmer－Lemeshow拟合优度检验结果表明模型预测效果良好($\chi^2=8.616$,$P=0.376$)。**结论**　替罗非班联合机械取栓术治疗急性前循环大血管闭塞,能减轻患者的炎性反应,改善神经功能。PT、APTT、术前NIHSS评分、hs－CRP、S100β为术后预后的独立影响因素。

关键词:急性前循环大血管闭塞;替罗非班;机械取栓术;炎性反应;凝血功能;预后;影响因素;预测模型

Application Effect of Tirofiban in Mechanical Thrombectomy for Acute Anterior Circulation Macrovascular Occlusion and Influencing Factors of Prognosis

ZHANG Ning, LIU Jing, CUI Tao, WANG Min, HUANG Xiaoqi, YU Chuangwei

(Taihe County People's Hospital, Fuyang, Anhui, China　236600)

Abstract: Objective　To investigate the clinical effects of tirofiban used in mechanical thrombectomy for patients with acute anterior circulation macrovascular occlusion, and to analyze the independent factors affecting patients' prognosis. **Methods**　A total of 160 patients with acute anterior circulation macrovascular occlusion who underwent mechanical thrombectomy in the hospital from February 2019 to February 2023 were selected and divided into the observation group (90 cases) and the control group (70 cases) based on different treatment regimens. The patients in the two groups all underwent mechanical thrombectomy, and received dual antiplatelet aggregation (oral Aspirin Enteric－Coated Tablets and Clopidogrel Bisulfate Tablets) therapy after surgery, on this basis, the patients in the observation group received intravenous pumping of Tirofiban Hydrochloride Concentrated Solution for Injection during surgery and maintenance treatment for 24 h. Both groups had a treatment course of three months. The univariate analysis was used to screen the indicators affecting the prognosis of patients in the observation group, the multivariate Logistic

*基金项目:安徽省医学会急诊医学分会临床研究计划项目[Ky2021028]。

第一作者:张宁,女,大学本科,研究方向为急诊医学,(电子信箱)zhangn1156@163.com。

△通信作者:刘静,女,大学本科,研究方向为急诊急救,(电子信箱)thxliujing@126.com。

progression of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: a meta－analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetology Metabolic Syndrome, 2022, 14(1): 41.

[14] 毕双杰,张启伦,温文杰,等. 达格列净对2型糖尿病小鼠的肾脏保护作用及其对血管内皮生长因子表达影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志,2021,29(6):463－468.

[15] TAI S, ZHOU Y, FU L, et al. Dapagliflozin impedes endothelial cell senescence by activating the SIRT1 signaling pathway in type 2 diabetes[J]. Heliyon, 2023, 9(8): e19152.

[16] YANG H, MEI Z, CHEN W, et al. Therapeutic efficacy of dapagliflozin on diabetic kidney disease in rats [J]. International Immunopharmacology, 2022, 113(PtA): 109272.

[17] 何秀丽,邓大同. 达格列净片联合盐酸二甲双胍片及甘精胰岛素注射液治疗老年2型糖尿病的临床效果[J]. 中国老年学杂志,2022,42(21):5188－5191.

(收稿日期:2023－09－21;修回日期:2024－01－28)

linear regression model was established, the receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to evaluate the predictive value of the model, and the Hosmer - Lemeshow test was used to determine the fitting goodness of the model. **Results** After one and three months of treatment, the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale (mRS) scores in the two groups significantly decreased; the interleukin - 6 (IL - 6) and hypersensitive C - reactive protein (hs - CRP) levels significantly decreased; the central nervous system specific protein (S100β) and myelin basic protein (MBP) levels significantly decreased; the prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) significantly prolonged ($P < 0.05$). After three months of treatment, the above indicators in the two groups were significantly better than those after one month of treatment, and those in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of postoperative bleeding and adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). Preoperative NIHSS score, PT, APTT, hs - CRP and S100β were the independent factors affecting patients' prognosis ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (*AUC*) was 0.894, the sensitivity was 83.3%, and the specificity was 73.3%. The Hosmer - Lemeshow test showed a good predictive performance of the model ($\chi^2 = 8.616$, $P = 0.376$). **Conclusion** Tirofiban combined with mechanical thrombectomy can relieve the inflammatory reactions and improve neurological function in patients with acute anterior circulation macrovascular occlusion. PT, APTT, preoperative NIHSS score, hs - CRP and S100β are the independent factors affecting patients' prognosis after surgery.

Key words: acute anterior circulation macrovascular occlusion; tirofiban; mechanical thrombectomy; inflammatory reaction; coagulation function; prognosis; influencing factor; predictive model

急性前循环大血管闭塞归属急性缺血性脑卒中，由于大血管闭塞导致脑部血氧供应循环系统瘫痪，需紧急采取溶栓治疗或机械取栓术等支持性治疗，旨在尽快再通闭塞血管，并挽救缺血半暗带[1]。但取栓术为有创手术，术中易造成血管内皮损伤，患者有可能会经历再栓塞，严重影响其临床预后。替罗非班具有良好的抗血栓效果，已获得《急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2018》[2]和《替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识》[3]诊疗及用药推荐。替罗非班联合机械取栓术治疗急性前循环大血管闭塞已有相应报道，但预后分析时间跨度较短，且分析影响患者预后的因素并构建相关风险预测模型的报道也较少。为帮助行机械取栓术后急性前循环大血管闭塞患者在远期临床预后中获益，降低再栓塞风险，本研究中探讨了其术后预后不良的危险因素，并以此构建风险预测模型，为识别高危预后不良患者并及时给予针对性干预措施提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南（2018）》诊断标准[4]；年龄 18～85 岁；临床资料完整；对本研究拟用药物无禁忌证；入院时美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分≥6 分；急性发病，CT 检查或数字减影血管造影（DSA）确认属前循环大血管闭塞。本研究经医院医学伦理委员会批准，患者及其家属签署知情同意书。

排除标准：后循环大血管闭塞；大面积脑梗死；脑部恶性肿瘤或合并感染；重要脏器功能受损；免疫系统或精神系统疾病史。

病例选择与分组：选取医院 2019 年 2 月至 2023 年 2 月行机械取栓术的急性前循环大血管闭塞患者 160 例，按治疗方案的不同分为观察组（90 例）和对照组（70 例）。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性，详见表 1（其中，BMI 为体质量指数，冠心病为冠状动脉粥样硬化性心脏病）。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X} \pm s$，岁）	BMI（$\bar{X} \pm s$，kg/m²）	吸烟史[例(%)]	合并症（例）		
					高血压	糖尿病	冠心病
对照组（$n=70$）	34/36	57.51±9.74	23.92±3.28	42(60.00)	41	38	30
观察组（$n=90$）	49/41	56.37±8.71	24.36±3.15	43(47.78)	54	43	35
χ^2/t 值	0.544	0.780	0.861	2.362	0.033	0.667	0.257
P 值	0.401	0.437	0.391	0.124	0.855	0.414	0.612

1.2 方法

两组患者各项指征检查完毕后行机械取栓术，对照组患者术后予阿司匹林肠溶片（Bayer HealthCare Manufacturing S. r. l，国药准字 HJ20160684，规格为每片 100 mg）100 mg 及硫酸氢氯吡格雷片（石药集团欧意药业有限公司，国药准字 H20193160，规格为每片 75 mg）75 mg，口服，均每日 1 次。观察组患者术中予盐酸替罗非班注射用浓溶液（鲁南贝特制药有限公司，国药准字 H20090328，规格为每瓶 50 mL∶12.5 mg）0.3 mg，术后以 0.1 μg/（kg·min）的速率静脉泵入维持 24 h[3]，完成后予阿司匹林肠溶片及硫酸氢氯吡格雷片口服。两组疗程均为 3 个月，疗程中定期随访。

1.3 观察指标

量表评分：1）NIHSS评分，用于评估神经功能受损程度，评分范围0～42分，分值越高表明预后越差。2）改良Rankin量表（mRS）评分，用于判定术后功能障碍程度，评分范围0～5分，分值越高表明预后越差。

实验室指标及其他指标：治疗前和治疗1个月、3个月后于早上8:00采集患者空腹肘静脉血各5 mL，2～10 ℃下以半径7 cm、转速2 500 r/min离心10 min，取上清液，－20 ℃条件下保存。采用酶联免疫吸附试验法（ELISA）检测超敏C反应蛋白（hs－CRP）、白细胞介素6（IL－6）水平，严格按试剂盒说明书操作。采用全自动血凝仪检测凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）。采用化学免疫发光法检测中枢神经特异性蛋白（S100β）、髓鞘碱性蛋白（MBP）水平。并记录患者术后出血情况及不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。计数资料以率（%）表示，组间比较行χ^2检验或Fisher精确检验。计量资料，符合正态性分布的以$\overline{X} \pm s$表示，组间比较行独立样本t检验。采用多因素Logistic回归分析评估患者临床预后的独立影响因素，以比值比（*OR*）及其95%置信区间（*CI*）表示，并构建风险预测模型；以受试者工作特性（ROC）曲线评估风险预测模型的预测价值，并计算ROC曲线下面积（*AUC*），*AUC* < 0.6，0.6～0.75，> 0.75分别为低、中、高区分度；采用Hosmer－Lemeshow检验判断风险预测模型的拟合优度，以评分工具计算出的预期概率与实际概率的拟合程度，以$P > 0.05$为模型拟合优度较好。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。观察组（1例，1.11%）与对照组（2例，2.86%）患者术后出血发生率无显著差异（$\chi^2 = 0.652$，$P = 0.582$）。对照组发生恶心呕吐、头晕各1例，观察组发生恶心呕吐2例，头晕1例，两组患者不良反应发生率（2.86%比3.33%）无显著差异（$\chi^2 = 0.009$，$P > 0.05$）。

以观察组患者的相关资料为研究对象，治疗3个月时按mRS评分评估观察组患者的预后，并分为良好组（mRS评分为0～2分）和不良组（mRS评分＞2分）。观察组患者mRS评分为（2.02±0.44）分，其中良好组62例，不良组28例。单因素分析结果显示，两组患者的年龄、PT、APTT、术前NIHSS评分、hs－CRP、S100β之间有显著差异（$P < 0.05$），详见表6。多因素Logistic回归分析结果见表7（其中，赋值情况为，患者预后结果以良好＝0、不良＝1，影响因素均以原值输入）。结果显示，患者PT、APTT、术前NIHSS评分、hs－CRP、S100β均为预后的独立影响因素（$P < 0.05$）。

表2 两组患者NIHSS及mRS评分比较（$\overline{X} \pm s$，分）

Tab. 2 Comparison of NIHSS and mRS scores between the two groups（$\overline{X} \pm s$，point）

组别	NIHSS评分			mRS评分		
	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月
对照组（$n=70$）	16.02±3.28	10.26±2.37*	8.74±1.83*#	4.45±0.94	3.71±0.76*	2.65±0.57*#
观察组（$n=90$）	16.22±3.31	8.72±1.95*	7.06±1.02*#	4.66±0.91	2.98±0.67*	2.02±0.44*#
t值	0.381	4.508	5.761	1.427	6.445	7.892
P值	0.704	＜0.001	＜0.001	0.156	＜0.001	＜0.001

注：与本组治疗前比较，*$P < 0.05$；与本组治疗1个月比较，#$P < 0.05$。表3至表5同。

Note: Compared with those before treatment, *$P < 0.05$. Compared with those after one month of treatment, #$P < 0.05$ (for Tab. 2 – 5).

表3 两组患者炎性因子水平比较（$\overline{X} \pm s$）

Tab. 3 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups（$\overline{X} \pm s$）

组别	IL－6（ng/L）			hs－CRP（mg/L）		
	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月
对照组（$n=70$）	116.28±35.24	93.78±29.13*	81.49±20.84*#	25.42±4.35	18.72±3.61*	15.03±2.84*#
观察组（$n=90$）	120.14±28.95	81.33±25.74*	65.41±23.18*#	26.08±4.09	14.48±3.24*	10.04±2.15*#
t值	0.761	2.865	4.548	0.985	7.810	12.651
P值	0.448	0.005	＜0.001	0.326	＜0.001	＜0.001

表4 两组患者凝血功能指标比较（$\overline{X} \pm s$，s）

Tab. 4 Comparison of coagulation function－related indexes between the two groups（$\overline{X} \pm s$，s）

组别	PT			APTT		
	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月
对照组（$n=70$）	10.05±1.26	10.65±1.12*	11.28±1.06*#	23.13±3.41	25.63±2.94*	27.95±2.21*#
观察组（$n=90$）	10.11±1.33	11.23±1.18*	12.15±1.16*#	23.24±3.25	27.89±2.67*	30.67±2.18*#
t值	0.290	3.153	4.886	0.208	5.081	7.782
P值	0.773	0.002	＜0.001	0.836	＜0.001	＜0.001

表5 两组患者神经因子水平比较（$\overline{X} \pm s$，μg/L）

Tab. 5 Comparison of neurosystem－related factor levels between the two groups（$\overline{X} \pm s$，μg/L）

组别	S100β			MBP		
	治疗前	治疗1个月	治疗3个月	治疗前	治疗1个月	治疗3个月
对照组（$n=70$）	2.37±0.28	1.88±0.27*	1.52±0.21*#	13.28±5.16	8.16±2.27*	5.31±1.56*#
观察组（$n=90$）	2.41±0.23	1.43±0.16*	0.89±0.27*#	13.20±5.19	7.06±2.49*	3.22±1.13*#
t值	0.992	13.129	16.096	0.097	2.880	9.824
P值	0.323	＜0.001	＜0.001	0.923	＜0.001	＜0.001

以多因素分析结果进行模型构建：Logit（P）＝21.100－0.606×（PT值）－0.345×（APTT值）－0.124×（术前NIHSS评分值）－0.195×（hs－CRP值）－0.622×（S100β值）。*AUC*为0.894［95%*CI*（0.823，0.966）］，其敏感度为83.3%，特异度为73.3%。Hosmer－Lemeshow拟合优度检验结果表明模型预测效果良好（$\chi^2 = 8.616$，$P = 0.376$）。ROC曲线见图1。

表6 单因素分析结果

Tab. 6 Results of the univariate analysis

指标		不良组(n=28)	良好组(n=62)	χ^2/t值	P值
性别[例(%)]	男	17(60.71)	32(51.61)	0.644	0.422
	女	11(39.29)	30(48.39)		
年龄($\bar{X}\pm s$,岁)		57.67±6.34	52.47±7.03	2.059	0.043
BMI($\bar{X}\pm s$,kg/m^2)		24.03±3.06	24.42±2.95	0.574	0.567
术前NIHSS评分($\bar{X}\pm s$,分)		21.13±2.82	15.14±1.26	13.981	<0.001
合并高血压[例(%)]	是	18(64.29)	36(58.06)	0.311	0.577
	否	10(35.71)	26(41.94)		
合并糖尿病[例(%)]	是	15(53.57)	28(45.16)	0.547	0.460
	否	13(46.43)	34(54.84)		
冠心病史[例(%)]	是	11(39.29)	24(38.71)	0.003	0.957
	否	17(60.71)	38(61.29)		
吸烟史[例(%)]	是	13(42.43)	30(48.39)	0.030	0.863
	否	15(53.57)	32(51.61)		
PT($\bar{X}\pm s$,s)		10.05±0.91	12.66±0.82	13.508	<0.001
APTT($\bar{X}\pm s$,s)		26.72±1.85	31.24±1.88	10.611	<0.001
hs-CRP($\bar{X}\pm s$,mg/L)		11.04±0.42	10.16±0.11	15.458	<0.001
S100β($\bar{X}\pm s$,μg/L)		0.95±0.16	0.72±0.04	10.669	<0.001
MBP($\bar{X}\pm s$,μg/L)		3.46±0.93	3.42±0.98	0.167	0.868
IL-6($\bar{X}\pm s$,ng/L)		70.28±14.34	68.59±18.52	0.428	0.670

表7 多因素Logistic回归分析结果

Tab. 7 Results of the multivariate Logistic regression analysis

因素	β	SE	Wald χ^2值	P值	OR(95%CI)
常量	21.100	6.874	9.423	0.002	
年龄	0.066	0.051	1.645	0.200	1.068(0.966,1.182)
PT	-0.606	0.295	4.223	0.040	0.546(0.306,0.972)
APTT	-0.345	0.143	5.806	0.016	0.708(0.535,0.938)
术前NIHSS评分	-0.124	0.063	3.899	0.048	0.884(0.782,0.999)
hs-CRP	-0.195	0.078	6.257	0.012	0.823(0.707,0.959)
S100β	-0.622	0.310	4.028	0.045	0.537(0.293,0.986)

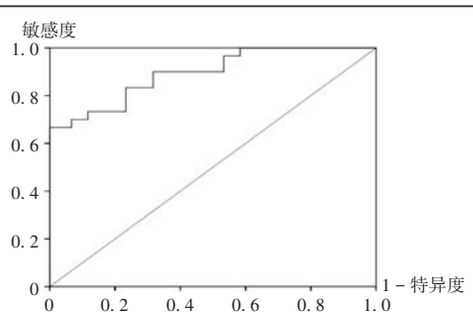


图1 ROC曲线

Fig. 1 ROC curves

3 讨论

急性前循环大血管闭塞是指患者的颈动脉或脑前动脉突然发生闭塞，导致脑部前循环功能瘫痪引发血氧供应障碍并发展为的急性缺血性脑卒中[5]。临床常采用机械取栓术（介入性血管内手术）治疗严重血管闭塞，但由于患者血管闭塞严重及梗死区域血管复杂，需多次进行取栓手术才能再通血管，若患者患慢性代谢类疾病（如糖尿病、高血压等）也有可能加剧血栓形成[6]。有研究指出，对患者行机械取栓术时应进行抗血小板聚集治疗，血小板聚集会导致血液处于高凝状态，进而加大血栓形成风险，而机械取栓术为有创手术，术中出血也会导致血小板聚集形成血栓而导致血管闭塞[7-8]。替罗非班为兼具有效性和安全性的抗血小板聚集药物，且其半衰期较短（1.5～2.0 h），可防止血管内血栓产生，已获得脑卒中学会专家共识推荐临床用药，并已逐渐成熟地应用于介入手术中[3,9]。

有研究指出，动脉粥样硬化的发生、发展与炎性反应存在密切联系，炎性反应通过炎性因子或细胞的浸润，在血管内壁形成脂质斑块，异常大量增殖并转移平滑肌细胞，造成血管壁的结构改变，形成动脉粥样硬化，引发血栓[10-11]。IL-6为炎性介质，可参与机体的多种炎性反应。TYRRELL等[12]和李金轶等[13]指出，当机体发生炎性反应时，IL-6水平会异常升高并活化血小板和凝血机制，导致血栓形成，而检测相关炎性因子的水平有助于评估机体的血栓状态。IL-6能促肝脏产生凝血蛋白（如纤维蛋白原和hs-CRP），进一步促进炎性反应的发生，炎性因子可降解斑块基质使斑块易破碎，引发血栓[14]。本研究结果显示，hs-CRP为患者预后的独立影响因素，且（预后）不良组水平显著高于（预后）良好组，提示术后降低其水平能降低血栓导致的血管再闭塞的风险。钟士红等[15]认为，替罗非班具有抑制血小板聚集的功能，能降低引发急性脑梗死溶栓后血管再闭塞相关炎性因子[如IL-6，hs-CRP，白细胞介素8（IL-8）等]水平。S100β是由星形胶质细胞产生的蛋白质，主要表达于大脑和脊髓中，在神经系统中起维持并促进神经元生长的作用，但高水平S100β会造成神经系统损伤、脑损伤和神经炎[16]。急性前循环大血管闭塞引起血氧降低时，MBP和S100β会通过血脑屏障释放进入血液并起到保护脑血管神经的作用[17]。本研究结果显示，与治疗前比较，两组患者治疗1个月、3个月后的S100β和MBP水平均显著降低，且观察组均显著低于对照组，提示替罗非班可调节神经因子水平，帮助改善和恢复患者术后的神经功能。SUN等[18]通过构建小鼠模型验证了PT和APTT延长对血栓形成具有抑制作用，且能改善凝血功能。术前NIHSS评分为患者预后的独立影响因素，（预后）不良组患者术前NIHSS评分显著高于（预后）良好组。观察组患者治疗1个月、3个月后的NIHSS评分、mRS评分均显著低于对照组，提示替罗非班抗血小板聚集疗效显著，能预防取栓术后血栓再

形成，使患者在远期的临床预后中获益，提高痊愈的可能性，与相关文献报道[19-20]相符。且观察组与对照组术后出血情况及不良反应发生情况无显著差异，提示替罗非班不会增加术后出血和不良反应发生的风险。

CHEN等[21]的研究中预测模型*AUC*为0.5～0.7、>0.7～0.9和>0.9时，分别判断为预测效果较差、中等、极好，与本研究中判断标准相似，本研究中风险预测模型的*AUC*>0.7，其敏感度为83.3%，特异度为73.3%，说明模型总体预测效果较好，能有效预测取栓术后患者预后不良的发生风险，该预测模型的敏感度和特异度与杨小庆等[22]的研究结果相似。此外，本研究中Hosmer-Lemeshow拟合优度检验结果显示所构建模型拟合度较好，该模型预测患者预后的概率与实际概率相当，表明模型预测价值高。但由于本研究为单中心的回顾性研究，所选样本量少，故仍需加大样本量并筛选出较优质的病例进一步研究，甚至需结合多中心行综合前瞻性试验，以完善模型数据及推广应用。

综上所述，替罗非班用于急性前循环大动脉闭塞机械取栓术，能减轻患者的炎性反应，改善神经功能及远期预后。PT、APTT、术前NIHSS评分、hs-CRP、S100β均为术后预后的独立影响因素，以此构建风险预测模型具有较好的预测效能。

参考文献

[1] 吴建明，马斌武，杨　平，等. 急性缺血性脑卒中机械取栓术后并发症状性颅内出血的影响因素[J]. 临床放射学杂志，2023，42(8)：1332-1336.
[2] 中国卒中学会，中国卒中学会神经介入分会，中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南2018[J]. 中国卒中杂志，2018，13(7)：706-729.
[3] 中国卒中学会，中国卒中学会神经介入分会，中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[J]. 中国卒中杂志，2019，14(10)：1034-1044.
[4] 钟　迪，张舒婷，吴　波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志，2019，19(11)：897-901.
[5] 吴康飞，孙　毅，王　昊，等. 工作时间效应对急性前循环大血管闭塞性卒中患者早期血管内治疗流程及预后的影响[J]. 中国脑血管病杂志，2022，19(9)：593-601.
[6] 黄文立，宫淑杰，吴志生，等. 急性脑梗死合并前循环大血管闭塞患者桥接治疗和机械取栓临床的效果分析[J]. 中风与神经疾病杂志，2019，36(2)：147-149.
[7] AL-MUFTI F，AMULURU K，MANNING NW，et al. Emergent carotid stenting and intra-arterial abciximab in acute ischemic stroke due to tandem occlusion[J]. Br J Neurosurg，2017，31(5)：573-579.
[8] NIU JL，DING YL，ZHAI TT. The efficacy and safety of tirofiban for patients with acute ischemic stroke：A protocol for systematic review and a meta-analysis[J]. Medicine，2019，98(9)：e14673.
[9] 杜大勇，赵莲花，李　博，等. 替罗非班治疗超时间窗急性脑梗死的临床研究[J]. 中华神经医学杂志，2020，19(5)：470-476.
[10] WOLF D，LEY K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis[J]. Circ Res，2019，124(2)：315-327.
[11] 杨　娇，王琼芝，李秋云. 丁苯酞序贯疗法联合双联抗血小板治疗脑梗死合并颈动脉粥样硬化短中期疗效观察[J]. 中国药业，2023，32(23)：107-110.
[12] TYRRELL DJ，GOLDSTEIN DR. Ageing and atherosclerosis：vascular intrinsic and extrinsic factors and potential role of IL-6[J]. Nat Rev Cardiol，2021，18(1)：58-68.
[13] 李金轶，梁桂琤，王世荣，等. 心房颤动患者左心房血清炎性因子和血管内皮损伤标志物水平变化与血栓的相关性研究[J]. 中国全科医学，2022，25(32)：4018-4022.
[14] ASADA Y，YAMASHITA A，SATO Y，et al. Thrombus Formation and Propagation in the Onset of Cardiovascular Events[J]. J Atheroscler Thromb，2018，25(8)：653-664.
[15] 钟士红，范文辉，李　浩. 替罗非班在急性脑梗死溶栓后再闭塞中的治疗价值及对vWF、sCD40L、NIHSS评分等的影响[J]. 中国医院药学杂志，2020，40(11)：1238-1241.
[16] 赵宏峰，徐　晶，熊莉君，等. 机械取栓联合低剂量替罗非班治疗急性前循环脑梗死的效果分析[J]. 重庆医学，2020，49(3)：430-434.
[17] 姜绪涛，王　栋，李雅强，等. 替罗非班联合机械取栓治疗急性前循环大动脉闭塞性脑梗死患者的效果[J]. 现代医学与健康研究电子杂志，2023，7(7)：11-13.
[18] SUN Q，SHI PQ，LIN CL，et al. Effects of Astragalus Polysaccharides Nanoparticles on Cerebral Thrombosis in SD Rats[J]. Front Bioeng Biotechnol，2020，8：616759.
[19] 何　勇，夏明万，刘　芳，等. 替罗非班联合强化降血压在急性缺血性脑卒中机械取栓术后应用的临床分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志，2022，29(4)：308-313.
[20] 刘惠莲，王　菊，王源江，等. 替罗非班治疗急性缺血性脑卒中安全性及有效性Meta分析[J]. 中国药业，2023，32(4)：106-111.
[21] CHEN Y，DU H，WEI BH，et al. Development and validation of risk-stratification delirium prediction model for critically ill patients：a prospective，observational，single-center study[J]. Medicine，2017，96(29)：e7543.
[22] 杨小庆，周星帆，殷信道，等. 基于NIHSS评分和多模MRI构建急性卒中机械取栓后预后预测模型[J]. 中国CT和MRI杂志，2023，21(2)：14-16.

（收稿日期：2023-09-05；修回日期：2023-12-10）

中图分类号：R969.3　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0093－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.021

温针灸联合复方雪莲胶囊治疗强直性脊柱炎对软骨代谢和炎性反应的影响*

王　喆，何　强，何　昊

（四川省巴中市中医院，四川 巴中　636000）

摘要：目的　探讨温针灸联合复方雪莲胶囊治疗强直性脊柱炎对软骨代谢和炎性反应的影响。**方法**　选取医院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月收治的强直性脊柱炎患者 178 例，按治疗方案的不同分为对照组和观察组，各 89 例。两组患者均予温针灸治疗，观察组患者加服复方雪莲胶囊。两组均连续治疗 2 个月。**结果**　观察组总有效率为 95.51%，显著高于对照组的 85.39%（$P<0.05$）。两组患者治疗后的巴氏强直性脊柱炎疾病活动指数（BASDAI）评分、巴氏强直性脊柱炎功能指数（BASFI）评分、视觉模拟量表（VAS）评分均显著降低，枕墙距、指地距均显著缩小，腰椎活动度均显著改善，血清软骨寡聚基质蛋白、白细胞介素 35、肿瘤坏死因子－α、C 反应蛋白、白细胞介素 2 及白细胞介素 17 的表达水平均显著降低，且观察组改善程度更显著（$P<0.05$）。观察组患者治疗后的腰背疼痛、关节水肿、关节疼痛、晨僵缓解时间均显著短于对照组（$P<0.05$）。观察组不良反应发生率为 4.49%，显著低于对照组的 10.11%（$P<0.05$）。**结论**　温针灸联合复方雪莲胶囊治疗强直性脊柱炎，能有效缓解患者的临床症状，减轻关节疼痛，抑制炎性反应，降低血清炎性因子表达水平。

关键词：强直性脊柱炎；温针灸；复方雪莲胶囊；软骨代谢；炎性反应；临床疗效

Effect of Warm Acupuncture and Moxibustion Combined with Compound Xuelian Capsules on the Cartilage Metabolism and Inflammatory Reaction in the Treatment of Ankylosing Spondylitis

WANG Zhe, HE Qiang, HE Hao

(Bazhong Traditional Chinese Medicine Hospital, Bazhong, Sichuan, China　636000)

Abstract: Objective　To investigate the effect of warm acupuncture and moxibustion combined with Compound Xuelian Capsules on the cartilage metabolism and inflammatory reaction in the treatment of ankylosing spondylitis. **Methods**　A total of 178 patients with ankylosing spondylitis admitted to the hospital from June 2020 to June 2022 were selected and divided into the control group and the observation group based on different treatment regimens, with 89 cases in each group. The patients in the two groups were treated with warm acupuncture and moxibustion, on this basis, the patients in the observation group were treated with Compound Xuelian Capsules orally. Both groups were treated continuously for two months. **Results**　The total effective rate in the observation group was 95.51%, which was significantly higher than 85.39% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the Bath ankylosing spondylitis disease activity index (BASDAI), Bath ankylosing spondylitis functional index (BASFI) and visual analogue scale (VAS) scores in the two groups significantly decreased; the distances of occipital to wall and finger to ground significantly decreased; the lumbar mobility significantly improved; the expression levels of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP), interleukin－35 (IL－35), tumor necrosis factor－α (TNF－α), C－reactive protein (CRP), interleukin－2 (IL－2) and interleukin－17 (IL－17) significantly decreased ($P<0.05$). The above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the relief time of lower back pain, joint edema, joint pain, and morning stiffness in the observation group was significantly shorter than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 4.49%, which was significantly lower than 10.11% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**　Warm acupuncture and moxibustion combined with Compound Xuelian Capsules can effectively relieve the clinical symptoms of patients with ankylosing spondylitis, alleviate joint pain, inhibit inflammatory reaction, and decrease the expression level of serum inflammatory factors.

Key words: ankylosing spondylitis; warm acupuncture and moxibustion; Compound Xuelian Capsules; cartilage metabolism; inflammatory reaction; clinical efficacy

强直性脊柱炎为累及中轴关节、脊柱和外周关节的自身免疫性疾病，多发于年轻男性[1]，主要临床症状为脊柱和下肢关节疼痛，严重时可使脊柱发生形变和强直，严重损伤脊柱功能[2]。现代医学研究尚未明确强直性脊柱炎的发病机制，部分研究认为其与遗传、内分泌、免疫功能异常等因素有关[3]。该病病程较长，病情隐

*基金项目：四川省科技计划项目[2023YFSK473]。

第一作者：王喆，男，大学本科，副主任中医师，研究方向为脊柱外科学，（电子信箱）wangzhe19792023@163.com。

匿，若未及时治疗可能导致脊柱畸形，严重影响患者的日常生活和身心健康[4]。西医治疗以抗炎镇痛类药物为主，如塞来昔布，可通过抑制前列腺素生成缓解疼痛，抑制炎性反应，但长期服用有增加肠道疾病、肝肾损伤的风险。强直性脊柱炎属中医“骨痹”范畴，病位在脊柱和四肢，与阳气虚弱，风寒湿邪入侵经络，留滞于中轴关节有关，造成筋骨寒结，经络阻痹不通，引起关节疼痛、强直变形。治疗原则应以补肾助阳，温经散寒为主，温针灸治疗强直性脊柱炎效果良好，能发挥温经通络、活血益气功效，从而缓解疼痛，恢复关节功能[5]。复方雪莲胶囊则有祛风除湿、温经通络、驱寒散结、消肿止痛功效[6]。基于此，本研究中探讨了温针灸联合复方雪莲胶囊治疗强直性脊柱炎的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《强直性脊柱炎诊断及治疗指南》[7]中相关诊断标准，并经核磁共振成像检查确诊骶髂关节急性炎症；年龄18～45岁；连续腰背疼痛时间超过3个月；生命体征平稳。本研究经医院医学伦理委员会批准（伦理批件号20200419），患者签署知情同意书。

排除标准：对本研究拟用药物过敏或不耐受；合并针刺、艾灸禁忌证；入组前服用过非甾体抗炎药、免疫抑制剂及糖皮质激素类药物；合并心、肝、肾等功能障碍及血液系统障碍；合并其他风湿免疫性疾病；合并感染或传染性疾病；合并精神疾病或认知障碍，依从性差；妊娠期或哺乳期；合并晚期脊柱畸形。

病例选择与分组：选取我院2020年6月至2022年6月收治的强直性脊柱炎患者178例，按治疗方案的不同分为观察组和对照组，各89例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较（$n = 89$）

Tab. 1 Comparison of the patients′ general data between the two groups（$n = 89$）

组别	性别（男/女，例）	年龄（$\bar{X} \pm s$，岁）	体质量指数（$\bar{X} \pm s$，kg/m^2）	病程（$\bar{X} \pm s$，年）
对照组	68/21	35.82±6.82	23.13±2.53	4.85±2.68
观察组	62/27	34.76±7.53	22.86±2.48	4.76±2.57
χ^2/t值	1.027	0.984	0.719	0.229
P值	0.311	0.326	0.473	0.819

1.2 方法

两组患者均予常规饮食管理、运动锻炼，口服塞来昔布胶囊（浙江亚太药业股份有限公司，国药准字H20223814，规格为每粒0.2 g）治疗，每次1粒，每日1次；患者取俯卧位，暴露治疗部位，选取各夹脊穴为主穴，阳关、肾俞、委中、命门、环跳穴作为配穴行针灸治疗。针刺部位消毒后采用1.5寸毫针（0.25 mm×40 mm）垂直刺入1寸，以捻转提插法行针，得气后将长艾条（2 cm）插入针柄，由下而上点燃，燃尽2支艾条后取针。以7 d为1个疗程（每个疗程相隔2 d），第1～3天针灸胸椎夹脊穴，第4～6天针灸腰椎夹脊穴与其他配穴，第7天停止针灸。观察组患者加服复方雪莲胶囊（国药集团新疆制药有限公司，国药准字Z65020059，规格为每粒0.3 g），每次2粒，每日2次。两组均连续治疗2个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标：1）记录患者治疗前后枕墙距（正常值为0 cm）、指地距（正常值为0 cm）、腰椎活动度（Schober试验正常值≥5 cm）等强直性脊柱炎体征变化。2）使用巴氏强直性脊柱炎疾病活动指数（BASDAI）评分评估关节疼痛、疲劳度、腰背疼痛、按压痛及晨僵的程度，使用巴氏强直性脊柱炎功能指数（BASFI）评分目测评估患者穿衣、转身、弯腰、直立等生理功能[8]；2种评分满分均为10分，分数越高表明疾病活动度越高，病情越严重。使用视觉模拟量表（VAS）评估患者治疗前后脊柱疼痛程度，评分范围0～10分，分值越高表明痛感越强。3）记录临床症状（腰背疼痛、关节水肿、关节疼痛、晨僵）改善时间。4）采集治疗前后的空腹外周静脉血5 mL，3 000 r/min离心10 min，取上清液，使用全自动生化分析仪通过酶联免疫吸附试验法检测血清白细胞介素35（IL-35）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素2（IL-2）、白细胞介素17（IL-17）、C反应蛋白（CRP）和血清软骨寡聚基质蛋白（COMP）的表达水平，严格按试剂盒说明书操作。

疗效判定[2]：显效，临床症状改善，BASDAI和BASFI评分改善率≥50%；有效，临床症状好转，BASDAI和BASFI评分改善率在>20%～<50%之间；无效，临床症状无改善，BASDAI和BASFI评分改善率≤20%。评分改善率（%）=（治疗前评分-治疗后评分）/治疗前评分×100%。总有效=显效+有效。

安全性：观察患者治疗过程中的过敏、发热、皮疹、肠胃异常、面部水肿等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料满足正态分布时，以$\bar{X} \pm s$表示，行t检验，3组及以上比较采用单因素方差分析；不满足时以$M(P_{25}, P_{75})$表示，组间比较行Mann-Whitney U检验，组内比较采用Wilcoxon检验。计数资料以率（%）表示，组间比较采用χ^2检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表7。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%),$n=89$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%), $n=89$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	36(40.45)	40(44.94)	13(14.61)	76(85.39)
观察组	44(49.44)	41(46.07)	4(4.49)	85(95.51)
χ^2值	1.453	0.023	5.268	5.268
P值	0.228	0.880	0.022	0.022

表3 两组患者临床症状缓解时间比较($\overline{X}\pm s$,d,$n=89$)

Tab. 3 Comparison of clinical symptom relief time between the two groups ($\overline{X}\pm s$, d, $n=89$)

组别	腰背疼痛	关节水肿	关节疼痛	晨僵
对照组	16.62±3.42	21.26±4.12	15.13±3.06	10.25±2.13
观察组	10.12±2.85	13.46±3.52	10.16±2.50	6.23±1.26
t值	13.774	13.579	11.866	15.324
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 两组患者各项评分比较[$M(P_{25},P_{75})$,分,$n=89$]

Tab. 4 Comparison of various scores between the two groups [$M(P_{25},P_{75})$, point, $n=89$]

组别	BASDAI评分		BASFI评分		VAS评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	7.00(7.00,8.00)	6.00(5.00,6.00)*	7.00(6.00,8.00)	4.00(4.00,5.00)*	7.00(7.00,9.00)	4.00(4.00,5.00)*
观察组	7.00(7.00,8.00)	3.00(3.00,4.00)*	7.00(6.00,8.00)	3.00(3.00,4.00)*	7.00(6.00,8.00)	4.00(3.00,4.00)*
Z值	0.479	10.831	0.470	8.023	0.206	6.995
P值	0.632	<0.001	0.638	<0.001	0.837	<0.001

注:与本组治疗前比较,*$P<0.05$。表5、表6同。

Note: Compared with those before treatment, *$P<0.05$ (for Tab. 4 - 6).

表5 两组患者血清炎性因子水平比较($\overline{X}\pm s$,$n=89$)

Tab. 5 Comparison of serum inflammatory factor levels between the two groups ($\overline{X}\pm s$, $n=89$)

组别	COMP(ng/mL)		IL-35(pg/mL)		TNF-α(pg/mL)		CRP(mg/L)		IL-2(pg/mL)		IL-17(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	78.76±12.68	63.53±12.27*	68.76±8.69	43.62±6.75*	43.76±7.17	26.53±5.08*	32.52±6.71	20.15±4.37*	50.52±12.08	37.12±8.32*	36.42±8.31	22.13±7.06*
观察组	80.24±13.12	52.53±11.69*	70.06±9.14	36.21±5.83*	44.61±7.35	17.46±4.47*	31.34±6.36	13.82±3.28*	49.73±10.26	30.24±7.14*	37.19±7.90	18.06±5.47*
t值	0.765	6.123	0.972	7.838	0.781	12.645	1.204	10.929	0.470	5.920	0.634	4.299
P值	0.445	<0.001	0.332	<0.001	0.436	<0.001	0.230	<0.001	0.639	<0.001	0.527	<0.001

表6 两组患者强直性脊柱炎体征比较($\overline{X}\pm s$,cm,$n=89$)

Tab. 6 Comparison of physical signs of ankylosing spondylitis between the two groups ($\overline{X}\pm s$, cm, $n=89$)

组别	枕墙距		指地距		腰椎活动度	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	10.68±2.58	9.76±1.84*	16.24±2.58	13.24±2.17*	4.96±1.31	5.39±1.26*
观察组	10.26±2.30	8.61±1.67*	15.76±3.10	8.13±1.65*	4.76±1.47	6.79±1.82*
t值	1.146	4.366	1.123	17.684	0.958	5.967
P值	0.253	<0.001	0.263	<0.001	0.339	<0.001

表7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%),$n=89$]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%), $n=89$]

组别	面部水肿	过敏	皮疹	肠胃异常	发热	合计
对照组	3(3.37)	1(1.12)	2(2.25)	1(1.12)	2(2.25)	9(10.11)
观察组	1(1.12)	0(0)	1(1.12)	1(1.12)	1(1.12)	4(4.49)
χ^2值						2.075
P值						0.150

3 讨论

强直性脊柱炎病因复杂,有研究认为,遗传因素、免疫失调及成骨稳态失衡等与其发生有关[9-11]。临床治疗一般通过药物作用缓解疼痛,减轻关节炎性反应,减缓关节结构进行性损伤进程,但仅能改善患者的生活质量,并不能根治。非甾体抗炎药、糖皮质激素类药物长期服用还会产生大量副作用,加重患者负担。

传统医学认为,强直性脊柱炎发病机制与机体正气亏虚、肝肾失养、精气欠缺有关,致使风寒湿邪入体,侵袭经络,寒瘀阻滞经脉,造成筋骨痉挛,骨质破坏变形,引起脊背强直[12]。温针灸是中医治疗"骨痹"的常用手段,通过针刺穴位联合艾灸温养,能温经通络、滋养筋脉、舒筋止痛。艾灸通过针柄传送温热之气,帮助促进患者机体气血循环、扩张毛细血管,驱寒逐湿,改善微循环,促进药效更好地发挥,缓解疼痛,调节免疫功能[13]。复方雪莲胶囊是中成药,主要由天山雪莲、羌活、醋延胡索组方,有祛风通络、舒筋止痛、温经散寒、化瘀消肿功效。方中天山雪莲是民族药,具有通经活血、除湿散寒、调和阴阳功效,药理学研究表明,天山雪莲提取物有抗炎、抗肿瘤和抗氧化作用,是治疗风湿性关节炎和心脑血管疾病的有效药[14]。羌活有祛风除湿、解表散寒、止痛功效,其有效化学成分具有抗炎镇痛功效,

广泛用于治疗骨关节疾病[15]。醋制能提高延胡索镇痛抗炎功效，降低延胡索的肝毒性副作用[16]。本研究结果表明，观察组总有效率显著高于对照组，观察组患者治疗后的枕墙距、指地距、BASDAI评分、BASFI评分、VAS评分均显著低于对照组，腰椎活动度优于对照组。提示联合治疗能协同增强强直性脊柱炎的疗效，其中温针灸治疗能促进血气循环，帮助复方雪莲胶囊药理作用通达全身，继而助力温针灸温补经脉，共同发挥温经散寒、舒筋通络功效，缓解关节疼痛，增强免疫调节功能。

慢性关节炎、免疫功能异常是强直性脊柱炎的发病诱因。COMP是软骨细胞外基质的重要组成，参与软骨细胞增殖、运动和凋亡过程。强直性关节炎患者骨结构变化，软骨细胞凋亡，使COMP进入外周循环，升高血清COMP水平[6]。COMP为软骨代谢生物标志物，能用于有效评估患者的关节炎性变化[17]。CRP是急性时相反应的指标，对机体炎性反应和组织损伤敏感。本研究结果显示，观察组患者治疗后的血清COMP和CRP水平均显著降低。分析原因，雪莲提取物能特异性结合酪氨酸激酶，抑制核因子（NF）－κB信号通路，有效发挥抗炎作用[17]。IL－2，TNF－α，IL－17均为促炎细胞因子，参与免疫应答过程。IL－17相对于前两者致炎性更强，作用于破骨细胞、成纤维细胞和巨噬细胞，能诱导辅助性T细胞活化，加剧关节炎性反应，导致骨质损伤[18]。IL－35为调节性细胞因子，能调节调节性T细胞（Treg）和IL－17的表达[19]。有研究表明，风湿性疾病患者的血清IL－35表达水平显著升高，并指出相较于其他炎性因子，IL－35诊断鉴别风湿性疾病的能力更强[20]。本研究结果显示，观察组患者治疗后的血清IL－35，IL－2，TNF－α，IL－17水平均显著低于对照组，表明联合治疗能调节免疫应答，缓解炎性反应。

综上所述，温针灸联合复方雪莲胶囊治疗强直性脊柱炎，能有效缓解患者的临床症状，减轻关节疼痛，抑制炎性反应，降低血清COMP等软骨代谢生物标志物及IL－35等炎性因子表达水平。

参考文献

[1] 丁志超，熊明芝，邓秋云，等. 甘草附子汤联合温针灸治疗早期强直性脊柱炎疗效的磁共振评价及对血清白介素－35的影响[J]. 临床医药实践，2023，32(2)：83－85.
[2] 王勤俭，王　燕. 苁蓉独活散联合温针灸治疗肾阳亏虚型强直性脊柱炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(12)：126－132.
[3] 张曙琼，邵粉丽，孙　洋. 强直性脊柱炎发病机制及药物调控研究进展[J]. 中国药理学通报，2022，38(12)：1761－1766.
[4] 傅卫燕，孟庆良，靳　昊，等. 温肾健脾定脊汤联合针灸治疗强直性脊柱炎临床观察[J]. 光明中医，2022，37(18)：3336－3338.
[5] 赵全阳，时宝振，滕元平，等. 复方雪莲胶囊联合塞来昔布治疗强直性脊柱炎的临床研究[J]. 现代药物与临床，2020，35(6)：1106－1110.
[6] 陈佳丽，高锦团，梅永红. 强直性脊柱炎患者血清软骨寡聚基质蛋白水平及意义研究[J]. 福建医科大学学报，2020，54(4)：220－224.
[7] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志，2010，14(8)：557－559.
[8] 汤忠富，黄传兵，尚双双，等. 芪黄健脾滋肾颗粒治疗脾肾亏虚型强直性脊柱炎的疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 中华中医药杂志，2022，37(12)：7535－7539.
[9] 黎　风，何　梅，彭　媛，等. 司库奇尤单抗治疗强直性脊柱炎药物经济学系统评价[J]. 中国药业，2022，31(8)：117－121.
[10] MAURO D，THOMAS R，GUGGINO G，et al. Ankylosing spondylitis：an autoimmune or autoinflammatory disease[J]. Nat Rev Rheumatol，2021，17(7)：387－404.
[11] SHAO F，LIU Q，ZHU Y，et al. Targeting chondrocytes for arresting bony fusion in ankylosing spondylitis[J]. Nat Commun，2021，12(1)：1－14.
[12] 杨小纯，金　玥，蔡　悦. 羌活胜湿汤加减方对强直性脊柱炎患者脊柱功能及急性时相反应物指标的影响[J]. 实用医学杂志，2021，37(18)：2423－2427.
[13] 王歆婷，郑士立，黄海琼，等. 温针灸联合脊柱定点复位治疗对强直性脊柱炎患者躯干功能、炎性因子的影响[J]. 现代实用医学，2022，34(3)：313－315.
[14] CHEN Q，ZHOU W，HUANG Y，et al. Umbelliferone and scopoletin target tyrosine kinases on fibroblast－like synoviocytes to block NF－κB signaling to combat rheumatoid arthritis[J]. Front Pharmacol，2022，13(1)：1－16.
[15] 李　顺，莫南文，李勤勇. 羌活秦艽方对风寒湿痹型类风湿关节炎临床疗效、炎症因子及MMPs水平影响[J]. 中华中医药学刊，2023，41(1)：39－42.
[16] WU L，YANG Y，MAO Z，et al. Processing and Compatibility of Corydalis yanhusuo：Phytochemistry，Pharmacology，Pharmacokinetics，and Safety[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2021，2021(1)：1－9.
[17] 黄　远，刘日光，张　汐，等. 膝关节骨关节炎相关炎症及软骨代谢标志物的表达与临床意义[J]. 中国骨质疏松杂志，2021，27(11)：1614－1619.
[18] 邓燕群，刘翠玉，尹志华，等. 类风湿关节炎患者血清中IL－17表达及IL－17F基因位点rs763780多态性分析[J]. 中国免疫学杂志，2020，36(2)：222－225.
[19] TAN H，HUANG S，WANG T. Clinical Significance of Peripheral Blood Th1 and Th17 Cell Content and Serum IL－35 and IL－17 Expression in Patients with Ankylosing Spondylitis[J]. Evid Based Complement Alternat Med，2022，2022(1)：1－6.
[20] YE C，YANO H，WORKMAN CJ，et al. Interleukin－35：Structure，Function and Its Impact on Immune－Related Diseases[J]. J Interferon Cytokine Res，2021，41(11)：391－406.

（收稿日期：2023－08－16；修回日期：2023－12－15）

中图分类号：R969.4；R979.1　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0097－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.022

瑞马唑仑联合胸椎旁神经阻滞用于肺癌胸腔镜手术临床评价*

张懿兰[1]，王东亚[1]，何　谦[2]，绍　伟[1]，李　伟[1]，范　飒[1]，乔　丹[1]

（1. 河北省保定市第二医院，河北 保定　071000；2. 河北省石家庄市中医院，河北 石家庄　050000）

摘要：目的　探讨瑞马唑仑联合胸椎旁神经阻滞（TPVB）用于肺癌胸腔镜手术的临床效果。**方法**　选取河北省保定市第二医院 2021 年 10 月至 2023 年 6 月收治的拟行胸腔镜手术的肺癌患者 122 例，随机分为对照组和观察组，各 61 例。两组患者均行胸腔镜手术并予 TPVB，对照组患者予常规麻醉方案，观察组患者予含苯磺酸瑞马唑仑的其他常规麻醉方案。**结果**　与对照组比较，观察组患者的术毕至拔管时间、引流管留置时间、住院时间均显著缩短，总引流量和补救镇痛患者占比均显著降低（$P<0.05$）。与对照组比较，观察组患者术后 24 h、术后 72 h 时的平均动脉压（MAP）和心率（HR）及视觉模拟量表（VAS）评分均显著降低，简易智力状态检查（MMSE）量表评分均显著升高（$P<0.05$），且观察组患者术后 72 h 时的心肌肌钙蛋白 I、脂质过氧化物酶、C 反应蛋白水平均显著降低（$P<0.05$）。观察组术后不良反应发生率为 8.20%，显著低于对照组的 19.67%（$P<0.05$）。**结论**　瑞马唑仑联合 TPVB 用于肺癌胸腔镜手术，可改善患者的镇痛效果及血流动力学稳定性，减轻认知功能障碍及术后心肌损伤、脂代谢紊乱、炎性反应的程度。

关键词：肺癌；胸腔镜手术；瑞马唑仑；胸椎旁神经阻滞；镇痛效果

Clinical Evaluation of Remimazolam Combined with Thoracic Paravertebral Block in Thoracoscopic Surgery for Lung Cancer

ZHANG Yilan[1], WANG Dongya[1], HE Qian[2], SHAO Wei[1], LI Wei[1], FAN Sa[1], QIAO Dan[1]

(1. The NO. 2 Hospital of Baoding, Baoding, Hebei, China　071000; 2. Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, China　050000)

Abstract: Objective　To investigate the clinical effect of remimazolam combined with thoracic paravertebral block (TPVB) in thoracoscopic surgery for lung cancer. **Methods**　A total of 122 lung cancer patients who planned to undergo thoracoscopic surgery admitted to the NO. 2 Hospital of Baoding from October 2021 to June 2023 were selected and randomly divided into the control group and the observation group, with 61 cases in each group. The patients in the two groups all underwent the thoracoscopic surgery and TPVB, the patients in the control group received conventional anesthetic regimen, while the patients in the observation group received other conventional anesthetic regimen including remimazolam besylate. **Results**　Compared with those in the control group, the time from surgery completion to extubation, indwelling time of drainage tube and hospital stay in the observation group significantly shortened, the total drainage volume and proportion of patients receiving rescue analgesia significantly decreased ($P<0.05$). Compared with those in the control group, the mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and Visual Analogue Scale (VAS) scores at 24 h and 72 h after surgery in the observation group significantly decreased, and the Mini－Mental State Examination (MMSE) scale scores significantly increased ($P<0.05$). Compared with those in the control group, the cardiac troponin I (cTnI), lactoperoxidase (LPO) and C－reactive protein (CRP) levels at 72 h after surgery significantly decreased in the observation group ($P<0.05$). The incidence of postoperative adverse reactions in the observation group was 8.20%, which was significantly lower than 19.67% in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**　Remimazolam combined with TPVB in thoracoscopic surgery for patients with lung cancer can improve the analgesic effects and hemodynamic stability, relieve cognitive impairment, postoperative myocardial injury, lipid metabolism disorders and inflammatory reactions.

Key words: lung cancer; thoracoscopic surgery; remimazolam; thoracic paravertebral block; analgesic effect

胸腔镜手术属微创手术，用于临床治疗肺癌时可完全切除病灶，控制疾病进展[1－2]。但患者可能面临术后恢复慢、疼痛加剧的问题。手术过程中强化麻醉效果可明显减轻疼痛感，加快术后康复进程[3－4]。近年来，在胸腔镜手术中采用高位硬膜外阻滞联合全身麻醉（简称全麻）可减轻机体的应激反应，但操作较困难，易发生较严重的并发症，且部分患者硬膜外阻滞可能失败[5－6]。胸椎旁神经阻滞（TPVB）属区域神经阻滞技术，可起到镇痛与麻醉的双重作用，其穿刺路径可有效避免硬膜外穿刺引发的血肿及感染，且患者术后恢复

*基金项目：河北省保定市科技计划项目[2041ZF206]。

第一作者：张懿兰，女，硕士研究生，主治医师，研究方向为超声下双侧竖脊肌阻滞在胸腰椎手术的临床应用，（电子信箱）1092048437@qq.com。

快[7]。目前，对主要以丙泊酚或咪达唑仑作为镇静药物的手术全麻方案的研究显示，二者联用会导致术后发生不同程度的认知功能障碍及应激反应[8-9]。苯磺酸瑞马唑仑为新型苯二氮䓬类药物，疗效不劣于丙泊酚，且对循环系统和呼吸系统的影响较小[10]。本研究中探讨了苯磺酸瑞马唑仑联合TPVB用于肺癌胸腔镜手术的临床效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：经《中国原发性肺癌诊疗规范（2018年版）》确诊为肺癌；符合胸腔镜手术指征；年龄≥18岁；精神状态良好，意识清醒，可正常交流；临床资料完整。本研究方案经医院医学伦理委员会批准[院科伦审：（2021）伦审第（00023）号]，患者家属签署知情同意书。

排除标准：合并血液系统、内分泌系统、免疫系统疾病；严重心、肝、肾功能障碍；妊娠期或哺乳期；存在药物滥用、依赖及过敏史；精神、智力障碍；有长期不良嗜好如酗酒、抽烟；依从性差。

病例选择与分组：选取河北省保定市第二医院2021年10月至2023年6月收治的拟行胸腔镜手术的肺癌患者122例，随机分为对照组和观察组，各61例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表1（BMI为体质量指数，ASA为美国麻醉医师协会）。

表1 两组患者一般资料比较（$n=61$）

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups（$n=61$）

项目		对照组	观察组	χ^2/t值	P值
性别[例(%)]	男	32(52.46)	30(49.18)	0.380	0.223
	女	29(47.54)	31(50.82)		
年龄($\bar{X}\pm s$,岁)		58.37±8.11	58.24±8.04	0.788	0.125
BMI($\bar{X}\pm s$,kg/m^2)		23.44±2.17	23.40±2.65	0.560	0.107
ASA分级[例(%)]	Ⅰ级	33(54.10)	34(55.74)	0.599	0.128
	Ⅱ级	28(45.90)	27(44.26)		
病灶直径($\bar{X}\pm s$,cm)		1.21±0.54	1.18±0.50	1.227	0.095
手术类型[例(%)]	肺叶切除术	35(57.38)	35(57.38)	0.101	0.100
	肺楔形切除术	26(42.62)	26(42.62)		
病理类型[例(%)]	腺癌	35(57.38)	33(54.10)		
	鳞癌	18(29.51)	18(29.51)	1.138	0.124
	腺鳞癌	8(13.11)	10(16.39)		
病程($\bar{X}\pm s$,月)		8.90±2.11	9.12±3.19	1.125	0.121

1.2 方法[11-12]

两组患者术前均常规禁食禁饮，进入手术室后建立上肢静脉通路。监测心率（HR）、血压、心电图、血氧饱和度、脑电双频指数（BIS）等，经桡动脉穿刺检测动脉血压。行TPVB，取手术侧向上的侧卧位，在超声引导下行常规铺巾、消毒操作，标记T5棘突，将探头置T5棘突垂直于后正中线处，显示T5棘突和T6横突；向外侧移动探头，在超声图像中可见一个由胸膜、横突、肋横突上韧带形成的胸椎旁间隙；神经阻滞针进行平面内穿刺，待针尖抵达T5椎旁间隙，确认回抽无血液、无气体后，缓慢注入0.5%盐酸罗哌卡因注射液（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20060137，规格为每支10 mL∶0.1 g）30 mL。

对照组患者予常规麻醉方案。予咪达唑仑注射液（江苏恩华药业股份有限公司，国药准字H10980025，规格为每支2 mL∶10 mg）0.05 mg/kg+枸橼酸舒芬太尼注射液[宜昌人福药业有限责任公司，国药准字H20054171，规格为每支1 mL∶50 μg（按$C_{22}H_{30}N_2O_2S$计）]0.4 μg/kg+丙泊酚乳状注射液（四川国瑞药业有限责任公司，国药准字H20030114，规格为每支50 mL∶0.5 g）2.0 mg/kg+苯磺顺阿曲库铵注射液[杭州澳亚生物技术股份有限公司，国药准字H20213438，规格为每支5 mL∶10 mg（按顺阿曲库铵计）]0.2 mg/kg，均静脉注射；待肌肉松弛良好后置入双腔导气管，同时以纤维支气管镜确定位置，连接麻醉呼吸机，设置潮气量为6~8 mL/kg，呼吸频率为12~16次/分，吸入氧浓度为80%，氧流量为2 L/min。术中维持，静脉靶控输入丙泊酚乳状注射液（2 μg/mL）、注射用盐酸瑞芬太尼[江苏恩华药业股份有限公司，国药准字H20143315，规格为每支2 mg（按$C_{20}H_{28}N_2O_5$计）]4 ng/mL，定时追加苯磺顺阿曲库铵注射液。术中控制呼气末二氧化碳分压为35~45 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），BIS为40~60，平均动脉压（MAP）和HR波动幅度≤基础水平的20%，必要时酌情使用血管活性药物。在手术结束前停用麻醉药物，确定患者呼吸频率均匀，待其清醒后拔管。术后均予静脉自控镇痛（PCIA），当视觉模拟量表（VAS）评分>4分时予舒芬太尼注射液（每次5 μg）。

观察组患者予常规麻醉方案，予注射用苯磺酸瑞马唑仑[宜昌人福药业有限责任公司，国药准字H20200006，规格为每支25 mg（按$C_{21}H_{19}BrN_4O_2$计）]7 mg+枸橼酸舒芬太尼注射液（0.4 μg/kg）+丙泊酚乳状注射液（2.0 mg/kg）+苯磺顺阿曲库铵注射液（0.2 mg/kg），均静脉注射；术中维持，予注射用苯磺酸瑞马唑仑1 mg/（kg·h）静脉泵注+注射用盐酸瑞芬太尼（4 ng/mL）靶控输注。其余操作同对照组。

1.3 观察指标

1）围术期相关指标。包括手术时间、术毕至拔管时间、术中出血量、引流管留置时间、总引流量、输液量、补救镇痛患者占比、住院时间。2）血流动力学稳定性指标。分别于术前、术后24 h、术后72 h检测MAP和HR。

3)镇痛效果及认知水平。分别于各时点采用VAS评估疼痛程度，评分范围为0～10分，评分越高表明疼痛程度越重；采用简易智力状态检查(MMSE)量表评估认知水平，满分为30分，评分越高认知功能越好。4)血清生化因子。分别于术前、术后72 h，采集患者静脉血，离心，取上清液，采用酶联免疫吸附试验法测定心肌肌钙蛋白I(cTnI)、脂质过氧化物酶(LPO)、C反应蛋白(CRP)水平，严格按试剂盒说明书操作。5)安全性。观察两组患者术后不良反应发生情况，包括恶心、呕吐、呼吸抑制、苏醒延迟等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以$\overline{X} \pm s$表示，行t检验；计数资料以率(%)表示，行χ^2检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者围术期相关指标比较($n = 61$)

Tab. 2 Comparison of perioperative related indicators between the two groups ($n = 61$)

指标	对照组	观察组	t/χ^2值	P值
手术时间($\overline{X} \pm s$,min)	134.50±17.63	142.54±16.09	1.233	0.078
术毕至拔管时间($\overline{X} \pm s$,min)	20.34±5.43	11.23±2.30	9.002	0.001
术中出血量($\overline{X} \pm s$,mL)	145.66±21.34	142.09±19.23	0.113	0.280
引流管留置时间($\overline{X} \pm s$,d)	6.50±1.34	3.89±1.25	6.488	0.009
总引流量($\overline{X} \pm s$,mL)	1 388.43±94.35	1 008.34±90.23	7.190	0.021
输液量($\overline{X} \pm s$,mL)	1 435.68±430.46	1 451.27±455.63	0.233	0.212
补救镇痛患者数[例(%)]	14(22.95)	4(6.56)	12.034	0.001
住院时间($\overline{X} \pm s$,d)	15.78±3.25	12.08±2.14	6.233	0.010

表3 两组患者MAP和HR水平比较($\overline{X} \pm s$,$n = 61$)

Tab. 3 Comparison of MAP and HR between the two groups ($\overline{X} \pm s$,$n = 61$)

指标	时间	对照组	观察组	t值	P值
MAP(mmHg)	术前	89.48±10.21	88.46±10.37	0.680	0.174
	术后24 h	94.14±12.28*	86.49±11.16	6.225	0.008
	术后72 h	92.49±11.38	87.42±10.18	5.480	0.010
HR(次/分)	术前	72.50±11.34	72.16±12.24	0.830	0.211
	术后24 h	83.37±10.47*	73.63±9.78	4.335	0.018
	术后72 h	84.76±12.73*	74.68±10.65	5.187	0.012

注：与本组术前比较，*$P < 0.05$。表4、表5同。

Note: Compared with those before surgery, *$P < 0.05$ (for Tab. 3 – 5).

3 讨论

胸腔镜手术是目前临床针对肺癌患者较常用的手术方式之一，与传统的开胸手术相比出血量少、创伤小、安全性好，且术后恢复较快[13-15]。但其会对患者的呼吸系统及循环系统等造成影响，延长机体的恢复时间；部分患者因术后切口疼痛导致痰液无法排出，从而引起肺部感染，发生肺不张等。研究显示，苯磺酸瑞马唑仑为新型苯二氮䓬类药物，在多种内镜手术麻醉中的效果较好，患者术后不良反应发生率低，且对心肌损伤、机体的循环系统影响较丙泊酚小[16-17]。本研究结果显示，与对照组比较，观察组患者的术毕至拔管时间、引流管留置时间、住院时间均显著缩短，总引流量显著减少，补救镇痛患者占比显著降低；与术前比较，观察组患者术后24，72 h时的MAP和HR均无显著变化，且显著低于对照组。提示联合方案可显著改善患者的围术期指标，提升血流动力学稳定性。

表4 两组患者镇痛和认知水平比较($\overline{X} \pm s$,分,$n = 61$)

Tab. 4 Comparison of analgesic effect and cognitive level between the two groups ($\overline{X} \pm s$, point, $n = 61$)

指标	时间	对照组	观察组	t值	P值
VAS评分	术前	1.18±0.43	1.20±0.45	0.231	0.120
	术后24 h	4.50±0.62*	3.33±0.62*	5.446	0.018
	术后72 h	3.08±0.55*	2.01±0.41*	7.789	0.012
MMSE量表评分	术前	29.77±0.89	29.47±0.75	0.233	0.116
	术后24 h	25.66±0.23	27.80±0.67	4.005	0.035
	术后72 h	27.00±1.45	29.43±1.72	5.018	0.030

表5 两组患者cTnI，LPO，CRP水平比较($\overline{X} \pm s$,$n = 61$)

Tab. 5 Comparison of cTnI, LPO and CRP levels between the two groups ($\overline{X} \pm s$, $n = 61$)

项目	时间	对照组	观察组	t值	P值
cTnI(ng/mL)	术前	0.45±0.16	0.48±0.20	0.554	0.278
	术后72 h	0.89±0.35*	0.56±0.23*	8.009	0.006
LPO(nmol/mL)	术前	5.44±1.25	5.60±1.33	0.145	0.276
	术后72 h	10.35±3.40*	7.41±2.28*	7.230	0.012
CRP(mg/L)	术前	7.58±2.34	7.60±2.80	0.226	0.130
	术后72 h	36.78±11.34*	22.39±10.56*	6.475	0.019

表6 两组患者术后不良反应发生情况比较[例(%)，$n = 61$]

Tab. 6 Comparison of the incidence of postoperative adverse reactions between the two groups [case (%), $n = 61$]

组别	恶心	呕吐	呼吸抑制	苏醒延迟	合计
对照组	6(9.84)	4(6.56)	0(0)	2(3.28)	12(19.67)
观察组	3(4.92)	1(1.64)	0(0)	1(1.64)	5(8.20)
χ^2值					18.300
P值					0.000

术后认知功能障碍是一种严重且易被忽视的并发症，严重影响预后。有研究指出，其发生多与术后镇痛不足有关，患者由于机体疼痛所产生的应激反应及炎性反应易导致认知功能障碍的出现[18-19]。苯磺酸瑞马唑仑可被机体的羧酸酯酶迅速灭活且代谢物无活性。本研究结果显示，与对照组比较，观察组患者术后24，72 h时的VAS评分均显著更低，MMSE量表评分均显著

更高。可见，联合方案可提升患者胸腔镜术后的镇痛效果及减轻认知功能障碍。

手术创伤及术后疼痛易引起机体发生严重的应激反应，从而激活炎性因子，并导致脂代谢异常。脂质的过氧化反应易引起细胞损伤，从而加剧疾病的发展[20]。LPO可有效反映体内细胞膜性结构中不饱和脂肪酸被脂质过氧化的程度。CRP属人体重要的炎性蛋白，其水平越高，机体的炎性反应程度越重[21]。本研究结果显示，与术前比较，两组患者术后72 h的CRP和LPO水平均显著升高，但观察组患者较对照组更低，提示胸腔镜术后机体存在脂质代谢异常及炎性反应加重的情况，而苯磺酸瑞马唑仑可明显改善该病理特征。在胸外科手术中，多种因素协同作用可影响术后机体的心肌细胞，导致围术期发生心肌梗死的概率升高。cTnI是肌肉组织收缩的调节蛋白，在诊断心肌损伤方面具有高度特异性。本研究结果显示，与术前比较，两组患者术后72 h时的cTnI水平均显著升高，且观察组患者显著低于对照组，提示胸腔镜手术可能导致心肌损伤，瑞马唑仑可显著缓解该病症。

综上所述，瑞马唑仑联合TPVB应用于肺癌胸腔镜手术，可改善患者的镇痛效果及血流动力学稳定性，减轻认知功能障碍及术后心肌损伤、脂代谢紊乱、炎性反应的程度。

参考文献

[1] 张丽丽，吴　云，胡　阳，等. 椎旁阻滞联合竖脊肌平面阻滞对胸腔镜手术患者术后镇痛和恢复质量的影响[J]. 天津医药，2023，51(5)：544－548.
[2] 陈世雄，刘贤丰，周　建，等. 单孔胸腔镜手术治疗肺隔离症8例[J]. 中国微创外科杂志，2023，23(3)：233－236.
[3] 郭延洪，阿良德，李孔兵，等. 超声引导肋间神经阻滞与多次注射胸椎旁阻滞对老年胸腔镜手术患者术后镇痛效果的影响[J]. 中国老年学杂志，2022，42(22)：5498－5501.
[4] 张国亮，朱奇坤，翁晨刚，等. 胸腔镜手术治疗食管癌合并气管憩室9例报告[J]. 中国微创外科杂志，2022，22(8)：675－678.
[5] KOH LY，HWANG NC. Anesthesia for Nonintubated Video－Assisted Thoracoscopic Surgery[J]. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia，2023，37(7)：1275－1283.
[6] ZHANG X，WANG DX，ZHANG Q，et al. Effect of intubation in the lateral position under general anesthesia induction on the position of double－lumen tube placement in patients undergoing unilateral video－assisted thoracic surgery：study protocol for a prospective，single－center，parallel group，randomized，controlled trial[J]. Trials，2023，24(1)：67.
[7] 宋琳苑，吴国超. 胸腔镜手术应用超声引导下胸椎旁神经阻滞的镇痛效果及对患者神经功能的影响[J]. 世界复合医学，2021，7(11)：54－57.
[8] 吴　颖，刘淑红，刘亚晶，等. 咪达唑仑－丙泊酚序贯镇静在术后机械通气中的应用研究[J]. 中国地方病防治杂志，2017，32(4)：475.
[9] 张　珂，李洪图，张　娜，等. 阿芬太尼或舒芬太尼复合咪达唑仑与丙泊酚在无痛胃肠镜检查的效果[J]. 临床麻醉学杂志，2022，38(11)：1163－1166.
[10] 吴　娜，王昭敏，储惠君，等. 苯磺酸瑞马唑仑对宫腔镜手术患者麻醉苏醒质量和认知功能的影响[J]. 精准医学杂志，2022，37(1)：75－79.
[11] TAKETA Y，TAKAYANAGI Y，IRISAWA Y，et al. Programmed intermittent bolus infusion vs. continuous infusion for erector spinae plane block in video－assisted thoracoscopic surgery：A double－blinded randomised controlled trial[J]. European Journal of Anaesthesiology，2023，40(2)：130－137.
[12] QIU YW，LU XF，LIU Y，et al. Efficacy of the intraoperative opioid－sparing anesthesia on quality of patients′ recovery in video－assisted thoracoscopic surgery：a randomized trial[J]. Journal of Thoracic Disease，2022，14(7)：2544－2555.
[13] 赵松雅，卢锡华，吕帅国，等. 瑞马唑仑和丙泊酚对胸腹腔镜食管癌根治术老年患者术后恢复质量的影响[J]. 中华医学杂志，2023，103(17)：1303－1309.
[14] CHEN HX，DONG MD，XU YS，et al. Factors Affecting Pulmonary Complications after Combined Thoracolaparoscopic Radical Esophagectomy for Esophageal Cancer in Elderly Patients[J]. J Coll Physicians Surg Pak，2023，33(4)：433－437.
[15] 史　炯，王新波，李建华，等. 右美托咪定复合罗哌卡因用于腔镜术胸椎旁阻滞临床评价[J]. 中国药业，2023，32(12)：101－104.
[16] LUO WC，SUN ML，WAN J，et al. Efficacy and safety of remimazolam tosilate versus propofol in patients undergoing day surgery：a prospective randomized controlled trial[J]. BMC Anesthesiol，2023，23(1)：182.
[17] KIM EJ，KIM CH，YOON JY，et al. Comparison of postoperative nausea and vomiting between Remimazolam and Propofol in Patients undergoing oral and maxillofacial surgery：a prospective Randomized Controlled Trial[J]. BMC Anesthesiol，2023，23(1)：132.
[18] 吴　超，刘　莹，韦云婷. 纳布啡联合胸椎旁阻滞对老年胸腔镜手术镇痛和认知功能的影响[J]. 浙江实用医学，2022，27(6)：495－499.
[19] 陆阳春，邱　琼，王礼伟，等. 苯磺酸瑞马唑仑与艾司氯胺酮联合用于ERCP麻醉效果及对循环和呼吸指标的影响[J]. 中外医学研究，2023，21(1)：37－41.
[20] COSIC－MUJKANOVIC N，VALADEZ－COSMES P，MAITZ K，et al. Myeloperoxidase Alters Lung Cancer Cell Function to Benefit Their Survival[J]. Antioxidants (Basel)，2023，12(8)：1587.
[21] 陈　曦，崔丽丽，张　然，等. C反应蛋白检测与应用的研究进展[J]. 检验医学与临床，2023，20(8)：1139－1142.

（收稿日期：2023－07－12；修回日期：2023－12－08）

中图分类号：R969.3；R975　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0101－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.023

伏诺拉生用于幽门螺杆菌根除治疗的临床疗效评价*

孟雅洁，李仁冬，丁杰雯，闵　枫，杜　芸，王　敏△

（重庆市南川区人民医院，重庆　408400）

摘要：目的　优化幽门螺杆菌(HP)根除治疗的用药方案。**方法**　选取2020年1月至2022年12月在医院体检中心或门诊发现感染HP且胃镜检查无溃疡及其他胃黏膜病变的患者312例，根据根除方案用药的不同分为质子泵抑制剂(PPI)四联组(124例)、伏诺拉生(VPZ)四联组(84例)、VPZ二联组(97例)。PPI四联组予艾司奥美拉唑肠溶胶囊[每次20 mg、每日2次(bid)]＋阿莫西林胶囊(每次1 g、bid)＋克拉霉素缓释胶囊(每次500 mg、bid)＋胶体果胶铋胶囊[每次200 mg、每日3次(tid)]；VPZ四联组予富马酸伏诺拉生片(每次20 mg、bid)＋阿莫西林胶囊(每次1 g、bid)＋克拉霉素缓释胶囊(每次500 mg、bid)＋胶体果胶铋胶囊(每次200 mg、tid)；VPZ二联组予富马酸伏诺拉生片(每次20 mg、bid)＋阿莫西林胶囊(每次1 g、tid)。3组均为口服给药，疗程均为14 d。**结果**　PPI四联组、VPZ四联组及VPZ二联组HP根除成功率分别为85.48%，90.48%，88.66%，组间比较无显著差异($P>0.05$)，且仅VPZ四联组根除效果满意(根除率＞90%)；不良事件发生率分别为15.32%，16.67%，7.72%，组间比较有显著差异($P<0.05$)。**结论**　在无溃疡及胃黏膜病变人群的HP根除治疗中，含VPZ四联疗法的根除成功率及不良事件发生率均稍高于传统的含PPI四联疗法；VZP(联合高剂量阿莫西林)二联疗法HP根除成功率虽略高于PPI四联疗法，但仍欠满意。未来还需更多临床研究优化，以获得更理想的根除效果。

关键词：幽门螺杆菌；根除率；伏诺拉生；临床疗效

Evaluation of Clinical Efficacy of Vonoprazan in the Radical Treatment of *Helicobacter Pylori*

MENG Yajie, LI Rendong, DING Jiewen, MIN Feng, DU Yun, WANG Min

(People's Hospital of Nanchuan District, Chongqing, China　408400)

Abstract: Objective　To optimize the medication regimen for radical treatment of *Helicobacter pylori* (HP). **Methods**　A total of 312 patients diagnosed with HP in hospital physical examination center or outpatient and without ulcer or other gastric mucosal lesion confirmed by gastroscopy from January 2020 to December 2022 were selected. They were divided into the proton pump inhibitor (PPI) - based quadruple therapy group (124 cases), vonoprazan (VPZ) - based quadruple therapy group (84 cases) and VPZ - based dual therapy group (97 cases) based on different eradication regimens. The patients in the PPI - based quadruple therapy group were given Esomeprazole Enteric Capsules [20 mg each time, twice a day (bid)] + Amoxicillin Capsules (1 g each time, bid) + Clarithromycin Sustained Release Capsules (500 mg each time, bid) + Colloidal Bismuth Pectin Capsules [200 mg each time, three times a day (tid)]. The patients in the VPZ - based quadruple therapy group were given Vonoprazan Fumarate Tablets (20 mg each time, bid) + Amoxicillin Capsules (1 g each time, bid) + Clarithromycin Sustained Release Capsules (500 mg each time, bid) + Colloidal Bismuth Pectin Capsules (200 mg each time, tid). The patients in the VPZ - based dual therapy group were given Vonoprazan Fumarate Tablets (20 mg each time, bid) + Amoxicillin Capsules (1 g each time, tid). All three groups were treated orally with a course of 14 d. **Results**　The success rates of HP eradication in the PPI - based quadruple therapy group, VPZ - based quadruple therapy group and VPZ - based dual therapy group were 85.48%, 90.48%, 88.66% respectively, with no significant difference among the groups ($P>0.05$), and only the VPZ - based quadruple therapy group had a satisfactory eradication effect (eradication rate > 90%). The incidence rates of adverse events in the above three groups were 15.32%, 16.67%, 7.72% respectively, with significant differences among the groups ($P<0.05$). **Conclusion**　In the radical treatment of HP in the population without ulcer or gastric mucosal lesion, the success rate of HP eradication and incidence of adverse events of VPZ - based quadruple therapy are slightly higher than those of traditional PPI - based quadruple therapy. Although the success rate of HP eradication of VPZ - based dual therapy (containing high - dose amoxicillin) is slightly higher than that of PPI - based quadruple therapy, it is still unsatisfactory. More clinical researches are needed in the future to achieve more ideal eradication effects.

Key words: *Helicobacter pylori*; eradication rate; vonoprazan; clinical efficacy

幽门螺杆菌(HP)为革兰阴性细菌，从口腔进入人体后特异地定植于胃型上皮，定植后机体难以自发清除，从而造成持久或终生感染[1-3]。2022年的一项荟萃分析显示，我国人群HP感染率为44.2%，以西北地区

*基金项目：重庆市卫生健康委医学科研项目[2022WSJK080]。

第一作者：孟雅洁，女，硕士研究生，主治医师，研究方向为消化胆胰系统疾病的诊治，(电子信箱)413291909@qq.com。

△通信作者：王敏，男，硕士研究生，副主任医师，研究方向为胆胰系统疾病的诊治，(电子信箱)wangmin_0815@163.com。

最高(51.8%),其次为东部地区(47.7%),再次为西南地区(46.6%)[4]。HP感染已被公认为胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤和胃癌的主要病因,根除HP,可促进消化性溃疡愈合,降低溃疡并发症发生率,预防溃疡复发,可使约80%早期胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤获得缓解[5]。指南推荐的根除HP感染方案为三联方案,即标准剂量的质子泵抑制剂(PPI)+2种抗菌药物联用[6]。为使抗菌药物在胃中更稳定和生物可利用性更佳,以及使HP菌株对抗菌药物更敏感,加用抑酸剂很有必要[7]。伏诺拉生(VPZ)为首个临床可用的钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CAB)[8],VPZ对胃酸的抑制作用较PPI更强[9]。现有研究显示,VPZ初始给药20 mg后约3 h胃中的pH可达7,20 mg(每日2次)治疗第7天胃中pH≥4和pH≥5的持续时间占比分别为100%和99%[10]。可见,VPZ能提供理想的pH条件,可使抗菌药物拥有更好的生物利用率和稳定的工作条件,更利于根除HP。基于此,本研究中回顾性分析了HP阳性患者(无溃疡及其他胃黏膜病变)VPZ四联、二联根除及PPI四联根除治疗的效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经^{13}C或^{14}C呼气试验明确有HP感染,有根除HP意愿且接受含PPI四联及含VPZ四联或二联根除HP治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准。

排除标准:胃镜检查有淋巴瘤、胃癌等病变;肝肾功能不全;未能按期复查;临床资料不全。

病例选择与分组:选取2020年1月至2022年12月在医院体检中心或门诊行胃镜检查无溃疡及其他胃黏膜病变者312例,按治疗方案的不同分为PPI四联组(124例)、VPZ四联组(84例)、VPZ二联组(97例)。3组患者一般资料比较,除性别,吸烟史,口腔异味、口臭,其他(初始)症状外,其余指标差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1(其中7例的具体用药等临床资料缺失,分组时予以剔除)。

1.2 根除方案

PPI四联组为艾司奥美拉唑肠溶胶囊(重庆莱美药业股份有限公司,国药准字H20130095,规格为每粒20 mg)每次20 mg、每日2次(bid)+阿莫西林胶囊(山东鲁抗医药股份有限公司,国药准字H19993035,规格为每粒0.125 g)每次1 g、bid+克拉霉素缓释胶囊(广州柏赛罗药业有限公司,国药准字H20051661,规格为每粒0.25 g)每次500 mg、bid+胶体果胶铋胶囊(山西振东安欣生物制药有限公司,国药准字H20058476,规格为每粒100 mg)每次200 mg,每日3次(tid);VPZ四联组为富马酸伏诺拉生片(Takeda Pharmaceutical Company Limited,国药准字J20200015,规格为每片20 mg)每次20 mg、bid+阿莫西林胶囊每次1 g、bid+克拉霉素缓释胶囊500 mg、bid+胶体果胶铋胶囊每次200 mg,tid;VPZ二联组为富马酸伏诺拉生片每次20 mg、bid+阿莫西林胶囊每次1 g、tid;3组均为口服给药,疗程均为14 d。

1.3 观察指标

对比3组患者的HP治疗效果(分为成功和失败,且以根除率>90%为根除效果满意),以及皮疹、腹泻、头痛、乏力、恶心、黑便等不良事件发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计学软件分析。计量资料符合正态分布且方差齐性时,以$\overline{X}\pm s$表示,行t检验;反之则以$M(P_{25},P_{75})$表示,行非参数检验。计数资料以率(%)表示,行χ^2检验。采用双侧检验,检验水准$\alpha=0.05$。$P<0.05$为差异有统计学意义。

表1 3组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data among the three groups

项目		小计	组别			P值
		($n=305$)	PPI四联组($n=124$)	VPZ四联组($n=84$)	VPZ二联组($n=97$)	
性别[例(%)]	男	129(41.35)	65(52.42)	33(39.29)	31(31.96)	0.008
	女	176(56.41)	59(47.58)	51(60.71)	66(68.04)	
年龄[例(%)]	20~<40岁	78(25.00)	32(25.81)	26(30.95)	23(23.71)	
	40~<60岁	161(51.60)	64(51.61)	39(46.43)	55(56.70)	0.712
	≥60岁	66(21.15)	28(22.58)	19(22.62)	19(19.59)	
体质量指数($\overline{X}\pm s$,kg/m^2)		26.24±3.44	26.09±3.42	26.48±3.68	26.21±3.27	0.720
吸烟史[例(%)]		95(30.45)	49(39.52)	24(28.57)	21(21.65)	0.015
饮酒史[例(%)]		84(26.92)	41(33.06)	24(28.57)	20(20.62)	0.121
初始症状[例(%)]	消化不良	55(17.63)	100(80.65)	67(79.76)	75(77.32)	0.827
	腹部轻微疼痛、酸痛	26(8.33)	26(20.97)	16(19.05)	25(25.77)	0.520
	口腔异味、口臭	130(41.67)	83(66.94)	59(70.24)	79(81.44)	0.049
	其他(睡眠差、焦虑等)	65(20.83)	38(30.65)	37(44.05)	20(20.62)	0.003

2 结果

结果见表 2 和表 3。3 组患者均未出现严重不良反应，不良事件发生率分别为 15.32%，16.67%，7.72%，组间比较，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。

表 2 3 组患者 HP 根除效果比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of HP eradication effect among the three groups [case (%)]

效果	PPI 四联组（$n = 124$）	VPZ 四联组（$n = 84$）	VPZ 二联组（$n = 97$）
成功	106(85.48)	76(90.48)	86(88.66)
失败	18(14.52)	8(9.52)	11(11.37)
χ^2 值		1.254	
P 值		0.534	

表 3 3 组患者不良事件发生情况比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of the incidence of adverse events among the three groups [case (%)]

组别	皮疹	腹泻	头痛	乏力	恶心	黑便
PPI 四联组（$n = 124$）	2(1.61)	3(2.42)	2(1.61)	2(1.61)	4(3.23)	6(4.84)
VPZ 四联组（$n = 84$）	1(1.19)	2(2.38)	1(1.19)	3(3.57)	2(2.38)	5(5.95)
VPZ 二联组（$n = 97$）	2(2.06)	2(2.06)	1(1.03)	1(1.03)	2(2.06)	0(0)

3 讨论

3.1 国内外疗效报道

随着我国医疗卫生资源的不断丰富，HP 感染检测已普遍纳入健康体格检查。鉴于所有 HP 感染者均为患者，2023 年《中国幽门螺杆菌感染防控》白皮书建议在无抗衡因素的作用下均应接受根除治疗[11]。VPZ 能通过结合 H^+，K^+ - 三磷酸腺苷（ATP）酶发生可逆竞争，从而抑制胃酸分泌[12]。与 PPI 相比，VPZ 具有更大的解离常数（pKa）值，在酸性环境中较稳定，且无需酸激活。因此，VPZ 可更强烈、持久地抑制胃酸分泌。新型钾离子拮抗剂应用于根除 HP 感染治疗，极大地改变了日本的根除 HP 疗法（日本为全球首先研究伏诺拉生用于根除 HP 的国家）。在日本进行的首次临床试验中[13]，VPZ 三联疗法（联合阿莫西林 + 克拉霉素）对 HP 的根除率为 92.6%，而含兰索拉唑（PPI）方案根除率为 75.9%[13]。日本的一项荟萃分析显示，VPZ + 常规三联疗法的根除率明显高于 PPI，提出无论进行多少次治疗，VPZ 均应用于 HP 的根除治疗[14]。然而，VPZ 能否作为根除 HP 的首选方案及不同人群还有待验证。

我国根除 HP 感染治疗中抑酸药物的选择仍有许多问题（如联用方案中 VPZ 的给药频率和持续时间）有待探讨，江西省的一项随机对照试验（RCT）研究中，不同剂量阿莫西林（1 000 mg、bid / tid）和 VPZ（20 mg、bid）用药 7，10 d 的根除效果均欠佳（根除率 < 90%），研究人员认为给药持续时间应延长至 14 d，以提高根除率[15]。本研究中照此操作后，VPZ 二联组根除率仍未达到 90%，考虑原因为本研究中纳入人群年龄多为 40 ~ 60 岁甚至更大，部分患者合并有糖尿病、高血压等慢性疾病，本身可能对阿莫西林耐药，目前尚无法确定原因是否为本地区阿莫西林耐药率太高，因为抗菌药物耐药程度和耐药模式可能存在明显的地区差异和个体差异，需进行药敏试验进一步探讨其差异性。VPZ（联合高剂量阿莫西林）二联方案仍需进一步的临床研究验证。

3.2 铋剂在根除 HP 中的应用

HP 感染率上升面临的最主要问题为抗菌药物耐药性的增加，致使其根除率显著下降。且首次治疗失败后会造成抗菌药物耐药率进一步升高，使得二次根除治疗的难度增加。因此，提高 HP 首次根除率至关重要。我国 HP 感染根除治疗相关指南中多次提到，加入铋剂可提高耐药菌株的根除率，含铋剂四联方案仍为我国首选 HP 根除治疗方案。目前，VPZ 用于根除 HP 时一般推荐三联疗法和二联疗法，但基于多个国家大量研究（24 项 RCT，7 220 例患者）[16-20]发现，相对于三联方案，含铋剂四联方案可提高 HP 根除率[81.3% 比 71.3%，$RR = 1.12$，95%CI（1.09，1.15），$P \leqslant 0.05$]，且这种优势在不同抗菌药物组合的亚组分析中结果一致[21]。深圳正在进行的一项纳入 327 例患者的 RCT 研究，旨在评估 14 d 基于 VPZ 的三联方法和 VPZ 基于铋剂的四联疗法用于根除 HP 的有效性和安全性，该项研究结果可能会为我国 HP 感染的治疗建议和药品说明书的更新提供依据[22]。铋剂临床应用的安全性仍存在较大争议，故在许多欧美国家仍禁用。越来越多的 RCT 发现，服用常规剂量的铋剂所产生的不良反应表现为头晕、恶心及黑便，但多较轻微[23]。韩国的一项研究发现，VPZ + 兰索拉唑四联疗法的安全性与药物代谢动力学中发现铋全身暴露量相当，安全性与耐受性良好[24]。为获得首次成功的根除率，同时为了验证 VPZ 和 PPI 用于根除 HP 的疗效与安全性，本研究中选择了 3 种治疗方案，PPI 四联组和 VPZ 四联组中较明显的不良反应为黑便、恶心，但未造成不良影响，其他不良反应（如腹泻）则多考虑为抗菌药物引发。因此，铋剂在根除 HP 的治疗中相对安全且有效，尤其在我国 HP 耐药率逐年升高的情况下应用含铋剂四联方案后根除率明显升高。

3.3 功能性消化不良与 HP 相关

研究发现，35% ~ 87% 的功能性消化不良患者感染 HP，可认为功能性消化不良与 HP 感染有关[25]。2007 年，我国学者一项纳入了 7 项根除 HP 与消化不良症状改善临床试验的研究发现，根除 HP 后，功能性消化不良患者的消化不良症状改善[26]。一项荟萃研究中分析了 6 781 例 HP 阳性的功能性胃肠病患者（29 项 RCT），发现尽管获益不大，根除 HP 治疗可治愈和改善功能性胃肠病的症状[27]。本研究中纳入人群来我院门诊行胃镜

检查时症状多样，但均未发现有明显的消化性溃疡、严重的萎缩性胃炎或非萎缩性胃炎，因此认为该类患者存在功能性消化不良，根除后上述症状明显好转（$P < 0.000\ 1$），表明根除HP后功能性消化不良症状可明显改善。且有研究表明，功能性胃肠病与抑郁症存在显著关联[28]。但有学者在功能性消化不良患者根除HP标准药物方案外添加抗抑郁药物，结果并未改善患者的抑郁状态[29]。但本课题组的前期研究发现，睡眠差、焦虑等其他症状在根除HP后可明显好转，可能原因为睡眠质量不佳不仅会引起中枢神经系统与胃肠功能调节失衡，还会加重抑郁症状，HP影响脑－肠－微生物群轴，从而更易侵袭机体，根除后机体恢复稳定，相应症状也会消失。有研究发现，HP引起的炎性反应使细胞氧化还原系统中的硫醇－二硫化物平衡向二硫化物方向移动，通过根除HP后可恢复上述平衡，缓解机体的氧化应激[30]。但仍需设计前瞻性的RCT进一步研究这种相关性。

3.4 局限性

一是本研究为回顾性研究而非RCT，不良反应仅基于门诊病例，无法全程随访，存在缺失；二是未进行耐药性检测；三是治疗方式中阿莫西林给药频率较随意。基于以上原因，未来需开展精心设计的前瞻性RCT，以更好地优化意向根除人群的HP根除治疗方式。

3.5 小结

在无溃疡及胃黏膜病变人群的HP根除治疗中，含VPZ四联疗法的根除成功率及不良事件发生率均稍高于传统的含PPI四联疗法，虽然VZP（联合高剂量阿莫西林）二联疗法HP根除成功率略高于PPI四联疗法，但仍欠满意。未来还需更多的临床研究优化，以获得更理想的根除效果。

参考文献

[1] XIE C, LU NH. Review: clinical management of Helicobacter pylori infection in China[J]. Helicobacter, 2015, 20(1): 1－10.
[2] The team of collaboration of Helicobacter pylori research in china. Prevalence of Helicobacter pylori infection in China[J]. Modern Digestion & Intervention, 2010, 15(5): 265－270.
[3] HU Y, WAN JH, LI XY, et al. Systematic review with meta－analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 46(9): 773－779.
[4] REN S, CAI PP, LIU YQ, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in China: A systematic review and meta－analysis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2022, 37(3): 464－470.
[5] ZULLO A, HASSAN C, CRISTOFARI F, et al. Effects of Helicobacter pylori eradication on early stage gastric mucosa－associated lymphoid tissue lymphoma[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2010, 8(2): 105－110.
[6] SJOMINA O, PAVLOVA J, NIV Y, et al. Epidemiology of Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter, 2018, 23(Suppl 1): e12514.
[7] LEJA M, AXON A, BRENNER H. Epidemiology of Helicobacter pylori infection[J]. Helicobacter, 2016, 21(Suppl 1): 3－7.
[8] DOORAKKERS E, LAGERGREN J, ENGSTRAND L, et al. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of gastric adenocarcinoma in a Western population[J]. Gut, 2018, 67(12): 2092－2096.
[9] CHEY WD, LEONTIADIS GI, HOWDEN CW, et al. Acg clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(2): 212－239.
[10] SUZUKI S, GOTODA T, KUSANO C, et al. Seven－day vonoprazan and low－dose amoxicillin dual therapy as first－line *Helicobacter pylori* treatment: a multicentre randomised trial in Japan[J]. Gut, 2020, 69(6): 1019－1026.
[11] 中国疾病预防控制中心传染病预防控制所.《中国幽门螺杆菌感染防控》白皮书[A/OL]. (2023－06－03)[2023－06－26]. https://icdc.chinacdc.cn/zxxx/gzdt/202306/t20230603_266504.html.
[12] GARNOCK－JONES KP. Vonoprazan: first global approval[J]. Drugs, 2015, 75(4): 439－443.
[13] FALLONE CA, CHIBA N, VAN ZANTEN SV, et al. The Toronto consensus for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults[J]. Gastroenterology, 2016, 151(1): 51－69.
[14] KIYOTOKI S, NISHIKAWA J, SAKAIDA I. Efficacy of Vonoprazan for *Helicobacter pylori* Eradication[J]. Intern Med, 2020, 59(2): 153－161.
[15] HU Y, XU X, OUYANG YB, et al. Optimization of vonoprazan－amoxicillin dual therapy for eradicating *Helicobacter pylori* infection in China: A prospective, randomized clinical pilot study[J]. Helicobacter, 2022, 27(4): e12896.
[16] MALFERTHEINER P, BAZZOLI F, DELCHIER JC, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin－based triple therapy: a randomised, open－lalel, non－inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 377(9769): 905－913.
[17] LEOW AH, AZMI AN, LOKE MF, et al. Optimizing first line7－day standard triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: prolonging treatment or adding bismuth: which is better?[J]. J Dig Dis, 2018, 19(11): 674－677.
[18] LIAO J, ZHENG Q, LIANG X, et al. Effect of fluoroquinolone resistance on 14－day levofloxacin triple and triple plus bismuth quadruple therapy[J]. Helicobacter, 2013, 18(5): 373－377.
[19] LIOU JM, CHEN CC, CHANG CM, et al. Long－term changes of gut microbiota, antibiotic resistance, and metabolic parameters after Helicobacter pylori eradication: a multicentre, open－label, randomised trial[J]. Lancet Infect Dis, 2019, 19(10): 1109－1120.
[20] PAN J, SHI Z, LIN D, et al. Is tailored therapy based on

中图分类号：R969.4　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0105－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.024

基于 FAERS 的培唑帕尼不良事件信号挖掘*

游宏勇，李卫平，王　强△

（中国人民解放军陆军军医大学附属第二医院，重庆　400037）

摘要：目的　为临床合理使用培唑帕尼提供参考。**方法**　通过美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)获取 2009 年 1 月 1 日至 2023 年 4 月 30 日以培唑帕尼为首要怀疑药物的 ADE 报告，利用报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信递进神经网络(BCPNN)法对 ADE 信号进行挖掘。**结果**　共得到 ADE 报告 24 141 份，检测到 ADE 信号 273 个，共涉及 21 个系统器官分类(SOC)，其中各类检查(62 个，22.71%)、胃肠系统疾病(41 个，15.02%)、肝胆系统疾病(17 个，6.23%)等涉及信号数较多。首选语(PT)报告例数排前 3 的分别为腹泻(4 065 例)、食欲减退(1 648 例)、高血压(1 395 例)；ADE 信号强度排前 3 的为肛门直肠溃疡、毛发颜色改变、睫毛脱色。**结论**　培唑帕尼 ADE 信号挖掘结果与其药品说明书记载基本一致。对于培唑帕尼药品说明书中未提及的部分 ADE，如肿块(多部位)、黄视症等，目前虽尚无研究证实与使用该药有直接关联，但临床使用时也需留意。

关键词：培唑帕尼；药品不良事件；美国食品和药物管理局不良事件报告系统；信号挖掘；报告比值比法；贝叶斯置信递进神经网络法

Signal Mining of Adverse Drug Events of Pazopanib Based on FAERS

YOU Hongyong, LI Weiping, WANG Qiang

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

Abstract: Objective　To provide a reference for the rational use of pazopanib in clinical practice. **Methods**　The adverse drug event (ADE) reports with pazopanib as the primary suspicious drug in the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) from January 1, 2009 to April 30, 2023 were obtained, the ADE signals were mined by the reporting odds ratio (ROR) and Bayesian confidence propagation neural network (BCPNN) methods. **Results**　A total of 24 141 ADE reports were obtained, and 273 ADE signals were detected, involving 21 system organ classifications (SOCs), in which various examinations (22.71%), gastrointestinal

*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：游宏勇，男，大学本科，药师，研究方向为医院药学，(电子信箱)563377403@qq.com。

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

antibiotic susceptibility effective? A multicenter, open－label, randomized trial[J]. Front Med, 2020, 14(1): 43－50.

[21] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 中华消化杂志, 2022, 42(11): 745－756.

[22] HAN S, DENG Z, CHEUNG K, et al. Vonoprazan－based triple and dual therapy versus bismuth－based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: a three－arm, randomised clinical trial protocol [J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1): 231.

[23] LIOU JM, FANG YJ, CHEN CC, et al. Concomitant, bismuth quadruple, and 14－day triple therapy in the first－line treatment of *Helicobacter pylori*: a multicentre, open－label, randomised trial[J]. Lancet, 2016, 388(10058): 2355－2365.

[24] HUH KY, CHUNG H, KIM YK, et al. Evaluation of safety and pharmacokinetics of bismuth－containing quadruple therapy with either vonoprazan or lansoprazole for *Helicobacter pylori* eradication[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(1): 138－144.

[25] KANG SJ, PARK B, SHIN CM. *Helicobacter pylori* Eradication Therapy for Functional Dyspepsia: A Meta－Analysis by Region and *H. pylori* Prevalence[J]. J Clin Med, 2019, 8(9): 1324.

[26] JIN X, LI YM. Systematic review and meta－analysis from Chinese literature: the association between *Helicobacter pylori* eradication and improvement of functional dyspepsia [J]. Helicobacter, 2007, 12(5): 541－546.

[27] FORD AC, TSIPOTIS E, YUAN Y, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: updated systematic review and meta－analysis[J]. Gut, 2022. Doi: 10.1136/gutjnl－2021－326583.

[28] ESTERITA T, DEWI S, SURYATENGGARA FG, et al. Association of Functional Dyspepsia with Depression and Anxiety: A Systematic Review[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2021, 30(2): 259－266.

[29] AL QURAAN AM, BERIWAL N, SANGAY P, et al. The Psychotic Impact of Helicobacter pylori Gastritis and Functional Dyspepsia on Depression: A Systematic Review[J]. Cureus, 2019, 11(10): e5956.

[30] EBIK B, ASLAN N, EKIN N, et al. Oxidative stress and the importance of H. pylori eradication in patients with functional dyspepsia[J]. Saudi J Gastroenterol, 2022, 28(6): 434－440.

（收稿日期：2023－07－31；修回日期：2023－11－20）

disorders (15.02%) and hepatobiliary disorders (6.23%) involving more signals, with 62, 41, 17 signals respectively. The top three preferred terms (PTs) in terms of reported cases were diarrhea (4 065 cases), anorexia (1 648 cases) and hypertension (1 395 cases). The top three ADEs in terms of signal intensity were anorectal ulcers, hair color changes and eyelash discoloration. **Conclusion** The results of pazopanib - related ADE signal mining are basically consistent with those recorded in the drug instructions. For some ADEs such as lumps (multiple parts) and xanthopsia that are not mentioned in the drug instructions of pazopanib, although there is currently no research to confirm their direct association with the use of the drug, attention should also be paid in clinical use.

Key words: pazopanib; adverse drug event; FDA Adverse Event Reporting System; signal mining; reporting odds ratio; Bayesian confidence propagation neural network

自2005年索拉非尼成为首个被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于肾癌抗血管生成治疗的多靶点、多激酶抑制剂后,肾细胞癌治疗开始进入靶向时代,其后舒尼替尼、培唑帕尼等药物也相继上市。其中培唑帕尼为多靶点的酪氨酸激酶抑制剂,其靶点包括表皮生长因子受体(EGFR)、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)等。2009年,FDA批准其用于肾癌治疗;原国家食品药品监督管理总局2017年批准其用于晚期肾细胞癌的一线治疗和曾接受细胞因子治疗的晚期肾细胞癌[1]。培唑帕尼于2018年纳入国家医保目录(乙类药品),药物可及性大幅提高,但随着临床使用的增多,其严重的肝损伤、心功能不全等严重药品不良反应/药品不良事件(ADR/ADE)报道也开始多见[2-3]。目前对于培唑帕尼ADE仅有病例报道及系统评价,缺乏真实世界的大数据研究分析。在此,拟通过对美国食品和药物管理局不良事件报告系统(FAERS)中培唑帕尼的ADE信号进行挖掘与分析,为其临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据检索与清洗

提取FAERS中2009年1月1日至2023年4月30日以"pazopanib"(化学名)或"votrient"(商品名)为首要怀疑药物的ADE报告,导入SAS 9.4软件。采用监管医学活动词典(MedDRA26.0)中的首选语(PT)对检索到的ADE进行编码,去除产品问题等与ADE明显无关的信号后,按系统器官分类(SOC)标准进行归类与统计。

1.2 数据分析

采用比例失衡法(四格表见表1)中的报告比值比(ROR)法和贝叶斯置信递进神经网络(BCPNN)法对ADE信号进行挖掘。ROR法计算简单、灵敏度较高,但特异度较差;而BCPNN法特异度高,信号稳定,但计算较复杂[4]。本研究中纳入同时满足2种算法的信号,可尽量降低使用单一计算方法带来的结果偏倚,减少假阳性信号的产生[5]。2种算法的信号生成条件见表2。采用Excel 2019软件进行统计与分析。

表1 比例失衡法四格表

Tab. 1 Fourfold table of disproportionality measurement

药品类别	目标ADE报告数	其他ADE报告数	合计
目标药物	a	b	$a+b$
其他药物	c	d	$c+d$
合计	$a+c$	$b+d$	$a+b+c+d$

表2 2种算法的计算公式及信号生成条件

Tab. 2 Calculation formulas and signal generation conditions of the two algorithms

信号算法	计算公式	信号生成条件
ROR法	$ROR=\frac{ad}{bc}$ $95\%CI=e^{\ln(ROR)\pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$a\geqslant 3$ 且 ROR 95%CI下限>1
BCPNN法	$IC=\log_2\frac{P(x,y)}{P(x)P(y)}=\log_2\frac{a(a+b+c+d)}{(a+b)(a+c)}$ $IC\ 95\%CI=e^{\ln(IC)\pm 1.96\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}}$	$a\geqslant 3$ 且 IC 95%CI下限>0

2 结果

2.1 ADE报告基本情况

共检索到ADE报告86 430份,筛选获得满足ADE信号生成条件的报告24 141份,上报国家主要为美国,我国的报告例数相对较少,详见表3。报告年份主要集中在2015年,详见图1。

表3 培唑帕尼ADE报告基本信息(n = 24 141)

Tab. 3 Basic information of pazopanib - related ADE reports (n = 24 141)

项目	类别	报告例数	构成比(%)	项目	类别	报告例数	构成比(%)
性别	男	13 553	56.14	上报国家	美国	10 369	42.95
	女	8 745	36.22		日本	2 270	9.40
	不明或缺失	1 843	7.63		德国	1 255	5.20
年龄	<18岁	138	0.57		法国	1 079	4.47
	18~65岁	7 264	30.09		中国	457	1.89
	>65岁	7 047	29.19		其他	8 711	36.08
	不明或缺失	9 692	40.15				

2.2 主要ADE信号

筛选得ADE信号273个,其中报告数排前3的分别为腹泻、食欲减退、高血压,其主要(PT报告数排前30)ADE详见表4(其中ALT为丙氨酸氨基转移酶,AST为天门冬氨酸氨基转移酶,GGT为γ-谷氨酰转移酶,

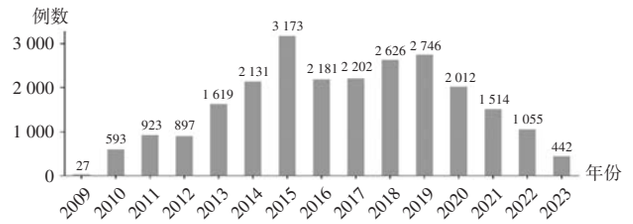


图 1　2009 年至 2023 年 ADE 报告分布

Fig. 1　Distribution of ADE reports from 2009 to 2023

ALP 为血碱性磷酸酶，TSH 为血促甲状腺激素，甲减为甲状腺功能减退症）。ROR 法信号强度（以 *ROR* 95%*CI* 下限值统计）排前 30 的 ADE 信号见表 5（其中，BASO 为嗜碱性粒细胞；EOS% 为嗜酸性粒细胞百分比；TCM 为心动过速诱发的心肌病，即心动过速性心肌病），其中排前 3 的分别为肛门直肠溃疡、毛发颜色改变及睫毛脱色。

表 4　培唑帕尼主要 ADE 报告

Tab. 4　Major ADE reports of pazopanib

PT	报告例数	*ROR* 的 95%*CI* 下限	*IC* 的 95%*CI* 下限	PT	报告例数	*ROR* 的 95%*CI* 下限	*IC* 的 95%*CI* 下限
腹泻	4 065	4.60	2.19	味觉丧失	266	6.95	2.95
食欲减退	1 648	4.90	2.33	黄疸	251	5.21	2.55
高血压	1 395	4.14	2.10	皮肤变色	232	3.11	1.82
毛发颜色改变	984	41.78	5.38	肝脏疾病	223	2.87	1.70
血压升高	870	3.34	1.82	蛋白尿	214	6.95	2.97
疾病进展	791	5.16	2.45	肝功能异常	197	3.61	2.04
味觉倒错	594	5.20	2.48	肝脏毒性	193	5.57	2.67
ALT 升高	442	4.10	2.16	气胸	186	6.71	2.94
肝酶升高	403	3.87	2.08	GGT 升高	173	3.96	2.19
口腔黏膜炎	363	3.71	2.03	ALP 升高	161	3.28	1.93
AST 升高	361	3.84	2.08	口腔疼痛	140	3.36	1.98
掌跖红肿综合征	355	9.36	3.35	黏膜炎症	137	3.05	1.84
肝功能异常	316	4.92	2.45	转氨酶升高	122	3.15	1.91
血胆红素升高	313	6.55	2.86	进食障碍	115	2.79	1.74
甲减	283	5.17	2.53	TSH 升高	112	7.15	3.09

2.3　ADE 信号涉及 SOC

273 个 ADE 信号共涉及 21 个 SOC，详见表 6（其中 PRES 为可逆性后部脑病综合征，DIC 为弥散性血管内凝血，甲亢为甲状腺功能亢进症；*为尚未见于药品说明书的 ADE）。其中，信号数排前 3 的分别为各类检查（22.71%）、胃肠系统疾病（15.02%）、肝胆系统疾病（6.23%）。

3　讨论

3.1　ADE 信号分析

腹泻 ADE 报告例数排第一。有研究显示，使用培唑帕尼过程中腹泻的发生率可达 51.7%[6]。导致腹泻的具体原因目前尚未充分阐明，有临床前研究表明其可能是由于药物导致肠道内离子转运系统失调，从而使氯离子分泌增加导致分泌性腹泻[7]。该药品说明书中指出，用药后出现的腹泻主要为轻度和中度，医务人员在用药前可做好相关患者教育，指导其合理安排饮食，如选择低脂低纤维饮食，避免使用可能导致腹泻的药物等。

表 5　培唑帕尼主要 ADE 信号强度

Tab. 5　Signal intensity of major ADEs of pazopanib

PT	报告例数	*ROR*(95%*CI*)	PT	报告例数	*ROR*(95%*CI*)
肛门直肠溃疡	7	98.47(44.69,216.97)	尿蛋白	25	17.74(11.93,26.39)
毛发颜色改变	984	44.57(41.78,47.55)	EOS%降低	7	24.14(11.37,51.28)
睫毛脱色	19	62.53(39.13,99.94)	球蛋白升高	11	19.34(10.63,35.21)
下腔静脉狭窄	5	85.40(33.79,215.87)	高肌酐血症	13	16.96(9.78,29.39)
血电解质升高	9	52.49(26.68,103.29)	掌跖红肿综合征	355	10.39(9.36,11.54)
肠道通过时间异常	4	69.99(25.07,195.40)	脊椎不稳	7	19.77(9.33,41.90)
白化病	3	79.71(24.18,262.75)	TCM	4	24.74(9.13,67.03)
肛门溃疡出血	3	69.42(21.22,227.09)	皮肤红变	5	21.74(8.93,52.92)
皮肤色素脱失	55	27.57(21.06,36.09)	红细胞增多症	31	11.79(8.27,16.82)
冠周炎	7	38.63(18.06,82.64)	急性多发性神经病	6	17.86(7.94,40.15)
BASO 计数降低	11	27.40(15.01,50.04)	肝肾衰竭	13	13.54(7.82,23.43)
糖尿病微血管病	5	36.60(14.90,89.90)	肠上皮化生	4	20.50(7.59,55.38)
蛋白质缺乏	10	26.67(14.19,50.14)	痛	7	15.74(7.44,33.29)
肾积水	3	39.13(12.24,125.08)	肾病综合征	94	9.02(7.36,11.06)
皮肤色素减退	37	16.74(12.08,23.20)	TSH 升高	112	8.62(7.15,10.38)

毛发颜色改变与皮肤色素减退的发生频次及信号强度排名均较高。一项涉及 1 871 例培唑帕尼治疗各类肿瘤患者的 Meta 分析结果显示，培唑帕尼引起全等级头发颜色改变的发生率为 29%，其亚组分析显示非肾细胞癌患者发生风险远大于肾细胞癌患者[*RR* = 14.38, 95%*CI*(6.61, 31.29), $P < 0.000\ 01$; *RR* = 3.65, 95%*CI*(1.76, 7.56), $P < 0.000\ 01$][8]。有研究显示，色素减退一般出现于治疗 1～5 个周期，并在治疗 6～10 个周期后发展至最严重程度，但治疗停止有可逆性[9]。医务人员应加强对患者的用药教育，避免引起恐慌。

各类检查在涉及的 SOC 中排第 1，其主要 PT 信号包括血压升高、肝酶（含转氨酶）升高及射血分数降低等。其中高血压为接受抗血管内皮细胞生长因子（VEGF）药物治疗患者最常观察到的心血管 ADE。有研究显示，接受培唑帕尼治疗的患者在各种试验中高血压总发生率约为 42%，部分研究中培唑帕尼诱导的高血压发生率可达 57%[10-11]。由于高血压可能引起心血管 ADE，美国国家癌症研究所（NCI）建议对培唑帕尼治疗前的患者进行心血管疾病（CVD）评估，对于存在高龄、吸烟或合并糖尿病等高血压高危因素的患者，应留意其治疗过程中出现高血压的可能，如合并多种危险因素的患者应在首个治疗周期内每周监测血压[12]。一项 Meta 分析结果显示，观察组所有级别的 ALT 与 AST

表6 培唑帕尼各SOC排前5的PT信号分析结果

Tab. 6 Results of signal analysis of the top five PTs under various SOCs involved in pazopanib

SOC	PT	报告数例	*ROR* 95%*CI* 下限值	*IC* 95%*CI* 下限值	SOC	PT	报告数例	*ROR* 95%*CI* 下限值	*IC* 95%*CI* 下限值	SOC	PT	报告数例	*ROR* 95%*CI* 下限值	*IC* 95%*CI* 下限值
各类检查	血压升高	870	3.57	1.82		坏死*	41	4.71	2.23		白细胞过多	6	5.28	2.39
（*n* = 62）	ALT升高	442	4.51	2.16		体力状态下降*	34	5.13	2.35	内分泌系统疾病	甲减	283	5.81	2.53
	肝酶升高	403	4.27	2.08		干燥病	8	4.32	2.10	（*n* = 7）	甲亢	92	4.37	2.12
	AST升高	361	4.26	2.08	感染及侵染类	痢疾	18	6.72	2.74		甲状腺疾病	81	3.40	1.76
	血胆红素升高	313	7.32	2.86	疾病（*n* = 13）	发热性感染	10	5.91	2.55		甲状腺炎	15	3.63	1.85
胃肠系统疾病	腹泻	4 065	4.75	2.19		冠周炎	7	38.63	5.20		肾上腺肿块*	5	3.38	1.75
（*n* = 41）	口腔黏膜炎	363	4.12	2.03		痈	7	15.74	3.95	各种肌肉骨骼及	腰肋疼痛*	50	3.24	1.69
	口腔疼痛*	140	3.97	1.98		伤口细菌感染	7	10.94	3.43	结缔组织疾病	脊椎不稳*	7	19.77	4.27
	肠穿孔	61	3.66	1.86	皮肤及皮下组	毛发颜色改变	984	44.57	5.38	（*n* = 5）	软组织肿块*	7	9.06	3.16
	十二指肠溃疡	46	4.18	2.06	织类疾病	掌跖红肿综合征	355	10.39	3.35		软组织坏死*	4	3.76	1.90
肝胆系统疾病	肝功能异常	316	5.50	2.45	（*n* = 13）	皮肤变色	232	3.54	1.82		肌肉衰减征*	3	8.44	3.06
（*n* = 17）	黄疸	251	5.90	2.55		皮肤色素脱失	55	27.57	4.73	心脏器官疾病	左心室功能障碍	43	4.03	2.00
	肝脏疾病	223	3.27	1.70		皮肤角化症*	53	5.85	2.54	（*n* = 5）	心功能失调	19	4.72	2.23
	肝脏毒性	193	6.42	2.67	呼吸系统、胸及	气胸	186	7.75	2.94		心室血栓形成	6	5.63	2.48
	胆汁淤积	84	3.27	1.70	纵隔疾病	肺部肿块*	89	4.09	2.03		TCM	4	24.74	4.58
代谢及营养类	食欲减退	1 648	5.15	2.33	（*n* = 11）	端坐呼吸*	19	3.58	1.84		心房增大*	3	9.00	3.15
疾病（*n* = 15）	低白蛋白血症	65	5.45	2.44		口咽水疱*	12	4.23	2.07	眼器官疾病	睫毛脱色	19	62.53	5.85
	细胞死亡*	43	15.44	3.92		卡他性炎*	8	6.95	2.78	（*n* = 4）	视网膜破裂	13	3.51	1.81
	高甘油三酯血症	34	3.98	1.99	血管与淋巴管类	高血压	1395	4.36	2.10		眼睛颜色变化	9	6.53	2.70
	食欲障碍	32	3.63	1.85	疾病（*n* = 11）	高血压危象	93	5.63	2.48		黄视症*	3	6.26	2.63
各类神经系统	味觉倒错	594	5.64	2.48		腔静脉血栓形成	26	9.77	3.27	精神疾病类	进食障碍*	115	3.35	1.74
疾病（*n* = 15）	味觉丧失	266	7.84	2.95		主动脉血栓形成	6	3.79	1.91	（*n* = 2）	神经症*	5	6.59	2.71
	味觉障碍	88	4.24	2.08		下腔静脉狭窄*	5	85.40	6.26	耳及迷路类疾病	耵聍产生过多*	3	3.22	1.68
	PRES	66	5.68	2.49	生殖系统及乳腺	睾丸疼痛*	15	3.30	1.72	（*n* = 1）				
	味觉减退	19	6.62	2.72	疾病（*n* = 10）	女性生殖道瘘	13	4.88	2.28	先天性家族性遗传	白化病	3	79.71	6.17
肾脏及泌尿	蛋白尿	214	7.95	2.97		生殖器溃疡	7	7.75	2.94	性疾病（*n* = 1）				
系统疾病	肾病综合征	94	9.02	3.16		生殖器皮疹	7	3.49	1.80	免疫系统疾病	敏感化*	6	4.64	2.21
（*n* = 15）	肾肿块*	16	4.59	2.19		阴茎红斑	6	12.93	3.67	（*n* = 1）				
	泌尿道出血	13	3.44	1.78	血液及淋巴系统	DIC	79	3.20	1.67					
	肾后性肾衰竭*	8	11.78	3.54	疾病（*n* = 10）	红细胞增多症	31	11.79	3.54					
全身性疾病及给药	黏膜炎症*	137	3.60	1.84		纵隔淋巴结病	23	7.57	2.91					
部位反应（*n* = 14）	伴随疾病恶化*	48	4.50	2.16		肺门淋巴结病	11	7.81	2.95					

升高的发生率明显高于对照组[*RR* = 3.56, 95%*CI*（1.76, 7.19），*P* < 0.01; *RR* = 4.17, 95%*CI*（2.48, 7.00），*P* < 0.01][13]。培唑帕尼药品说明书中建议中度肝损害患者减小剂量，且不建议重度肝损伤的患者使用。2015年版《中国肾癌靶向治疗药物不良反应管理专家共识》推荐在使用培唑帕尼治疗的过程中监测患者肝功能指标。治疗期间ALT大于8倍正常值上限时应及时停药，待肝功能恢复正常后可继续服药；若肝功能恢复后ALT再次大于3倍正常值上限，应永久停用该药[14]。

PT信号排名中也发现了出血及血栓形成等相关信号。包括肛门溃疡出血、泌尿道出血及血栓形成等。培唑帕尼药品说明书中提及，13%的患者在药物临床对照试验中经受过至少1次出血事件，常见的为血尿、咯血和直肠出血，与本研究中挖掘出的信号类似。培唑帕尼导致出血的具体原因尚不清楚，有研究显示，部分酪氨酸激酶能促进血小板的活化而止血，而培唑帕尼可抑制该过程而引起出血[15]。所以在选择治疗方案时应注意其抗血小板作用，特别是对于既往有出血史或正在服用抗血小板药物（如阿司匹林）的患者，尤其需注

意其引发的出血风险。在一项针对转移性肾细胞癌的Ⅲ期对照试验中，接受的培唑帕尼治疗患者有3%发生动脉血栓事件，其中2%的患者出现心肌梗死/缺血，小于1%的患者出现短暂性脑缺血发作[16]。因此，有冠状动脉疾病或既往出现血栓栓塞事件的患者应慎用。

本研究中也挖掘出药品说明书未记载的部分ADE，如肿块（多部位）、黄视症等。目前尚无研究证实培唑帕尼可直接导致该类ADE，且部分ADE本身可能由于疾病进展引起，故临床需留意相关症状。

3.2 局限性

本研究也存在一定的局限性。首先，由于FAERS的主要数据来源于为欧美国家，对于亚洲人群可能会存在差异。对COMPARZ研究中我国肾癌患者的亚组分析显示，与总体人群结果相比，我国人群血液毒性、肝胆事件、疲劳发生率较低，高血压、手足综合征、头发颜色变化发生率更高[17]。其次，该数据库是基于真实世界的自发呈报系统，报告人员可能包括了非专业人员，因而存在错报、漏报的可能，其结果可能存在一定偏倚，且由于其数据来源的特殊性，无法计算发生率。此外，开放的不良反应数据可能导致患者对服药依从性产生影响，从而对医护人员的患者教育工作提出挑战[18]。

3.3 小结

本研究中通过挖掘和分析FAERS中的培唑帕尼ADE信号，发现其ADE信号与其药品说明书的记载基本一致[19]。其中腹泻、高血压报告频次高，提醒医务人员做好相关患者教育，以降低服药风险。服药前应提醒患者服药后可能导致的皮肤及毛发颜色改变。ADE信号中也出现多个肝脏损害相关信号，主要表现为肝功能指标异常等。应警惕该药可能引发的严重肝脏问题，做好定期监测。药品说明书未提及的ADE信号如肿块（多部位）、黄视症等，目前尚无研究证实与该药直接相关，也可能由患者自身疾病进展引起。

参考文献

[1] 周　莉，盛锡楠. 晚期肾癌的治疗规范——《CSCO 肾癌诊疗指南 2020》解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2020，6(4)：1－6.
[2] 王直滔，何玲芳，楼永海. 1 例培唑帕尼片致重度肝损伤的病例分析与药学监护[J]. 药物流行病学杂志，2023，32(1)：116－120.
[3] 刘　芬，尹　月，陈素华，等. 培唑帕尼致严重心功能不全 1 例[J]. 中国药物应用与监测，2022，19(6)：416－418.
[4] 李苑雅，张　艳，沈爱宗. 基于自发呈报系统药品不良反应信号检测方法的研究进展[J]. 安徽医药，2015，19(7)：1233－1236.
[5] 潘辛梅，马　攀. 基于 FAERS 数据库对玛巴洛沙韦安全警戒信号的挖掘与分析[J]. 中国抗生素杂志，2023，48(4)：466－472.
[6] SANTONI M, CONTI A, DE GIORGI U, et al. Risk of gastrointestinal events with sorafenib, sunitinib and pazopanib in patients with solid tumors: A systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. International Journal of Cancer, 2014, 135(4): 763－773.
[7] RUGO HS, DI PALMA JA, TRIPATHY D, et al. The characterization, management, and future considerations for ErbB－family TKI－associated diarrhea[J]. Breast Cancer Research and treatment, 2019, 175(1): 5－15.
[8] ELHALAWANI H, HEIBA M, ABDEL－RAHMAN O. Risk of distinctive hair changes associated with pazopanib in patients with renal cell carcinoma (RCC) versus patients without RCC: A comparative systematic review and meta－analysis[J]. Clinical Genitourinary Cancer, 2017, 15(3): e325－e335.
[9] ŠEPAROVIĆ R, PAVLOVIĆ M, SILOVSKI T, et al. Rapid hair depigmentation in patient treated with pazopanib[J]. BMJ Case Reports, 2018, 2018: bcr2018224209.
[10] CHANG HM, OKWUOSA TM, SCARABELLI T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 70(20): 2552－2565.
[11] PINKHAS D, HO T, SMITH S. Assessment of pazopanib－related hypertension, cardiac dysfunction and identification of clinical risk factors for their development[J]. Cardiooncology, 2017, 3: 5.
[12] AGARWAL M, THAREJA N, BENJAMIN M, et al. Tyrosine kinase inhibitor－induced hypertension[J]. Current Oncology Reports, 2018, 20(8): 65.
[13] 王　芳，杨　杰，黄　茂. 帕唑帕尼治疗肿瘤疾病所致高血压和肝毒性的 Meta 分析[J]. 西南国防医药，2018，28(12)：1257－1259.
[14] 叶定伟，郭　军，施国海，等. 中国晚期肾癌靶向治疗不良反应管理专家共识(2015 年版)[J]. 中国癌症杂志，2015，25(8)：561－565.
[15] TULLEMANS BME, NAGY M, SABRKHANY S, et al. Tyrosine kinase inhibitor pazopanib inhibits platelet procoagulant activity in renal cell carcinoma patients[J]. Atherosclerosis and Vascular Medicine, 2018, 5: 142.
[16] STERNBERG CN, DAVIS ID, MARDIAK J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase Ⅲ trial[J]. Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(6): 1061－1068.
[17] SHENG X, JIN J, HE Z, et al. Pazopanib versus sunitinib in Chinese patients with locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: pooled subgroup analysis from the randomized, COMPARZ studies[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 1－8.
[18] 吴文宇，唐碧雨，吴建茹，等. FAERS 数据库建设与应用启示[J]. 中国药业，2023，32(17)：1－4.
[19] Food and Drug Administration. Prescribing information for pazopanib[EB/OL]. (2021－12－23)[2023－05－22]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/022465Orig1s033lbl.pdf.

（收稿日期：2023－06－10；修回日期：2023－12－15）

中图分类号:R969.4 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2024)12-0110-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.12.025

胸腺五肽治疗带状疱疹有效性和安全性Meta分析*

王 雨,刘 宇,杨佳丹,王红梅,宋 捷△

(重庆医科大学附属第一医院,重庆 400010)

摘要:目的 为临床使用胸腺五肽治疗带状疱疹提供证据支持。**方法** 收集中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普(VIP)、万方(WanFang)、PubMed、Embase、The Cochrane Library数据库中有关胸腺五肽治疗带状疱疹的随机对照试验,检索时限为各数据库起自建库至2023年11月。采用Cochrane手册中的RoB 2.0工具对文献进行质量评价,采用RevMan 5.4软件进行Meta分析,并采用GRADE工具评价结局指标的证据等级。**结果** 共纳入文献7篇,均为中文文献,涉及患者471例。Meta分析结果显示,试验组疼痛缓解时间[*MD* = -1.62,95%*CI*(-2.29,-0.96),*P* < 0.001],疼痛消退时间[*MD* = -3.07,95%*CI*(-3.74,-2.39),*P* < 0.001],有效率[*RR* = 1.13,95%*CI*(1.04,1.22),*P* = 0.002],不良反应发生率[*RR* = 0.41,95%*CI*(0.19,0.91),*P* = 0.03]均显著优于对照组,但两组结痂时间无显著差异[*MD* = -1.12,95%*CI*(-2.44,0.20),*P* = 0.10]。结局指标的证据等级均为低质量或极低质量。**结论** 胸腺五肽治疗带状疱疹的有效性和安全性均优于单纯抗病毒治疗,但目前结论证据等级均较低,对临床实践缺乏强有力的支撑,需要更多高质量研究证实。

关键词:胸腺五肽;带状疱疹;有效性;安全性;Meta分析;证据质量

Effectiveness and Safety of Thymopentin in the Treatment of Herpes Zoster: A Meta-Analysis

WANG Yu, LIU Yu, YANG Jiadan, WANG Hongmei, SONG Jie

(The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010)

Abstract: Objective To provide evidence for the clinical use of thymopentin in the treatment of herpes zoster. **Methods** Randomized controlled trials of thymopentin in the treatment of herpes zoster in the CNKI, CBM, VIP, WanFang, PubMed, Embase and The Cochrane Library from the inception of each database to November 2023 were collected. The RoB 2.0 tool of the Cochrane manual was used to evaluate the quality of studies, the RevMan 5.4 software was used for Meta-analysis, and the GRADE tool was used for evidence quality assessment of outcome indicators. **Results** A total of seven studies were included, all in Chinese, involving 471 patients. The Meta-analysis showed that the pain relief time [*MD* = -1.62, 95%*CI* (-2.29, -0.96), *P* < 0.001], pain disappearance time [*MD* = -3.07, 95%*CI* (-3.74, -2.39), *P* < 0.001], effective rate [*RR* = 1.13, 95%*CI* (1.04, 1.22), *P* = 0.002], and incidence of adverse reactions [*RR* = 0.41, 95%*CI* (0.19, 0.91), *P* = 0.03] in the test group were significantly better than those in the control group, but the scabbing time in the test group was similar to that in the control group [*MD* = -1.12, 95%*CI* (-2.44, 0.20), *P* = 0.10]. The quality of evidence was low or very low. **Conclusion** Thymopentin therapy is more effective and safer than simple antiviral therapy for herpes zoster, but the evidence for current conclusion is relatively low, lacking robust support for clinical practice and requiring more high-quality researches to confirm.

Key words: thymopentin; herpes zoster; effectiveness; safety; Meta-analysis; evidence quality

带状疱疹为水痘-带状疱疹病毒(VZV)引起的常见感染性皮肤病。首次感染多发生于儿童时期,发病后病毒潜伏在神经节中,在年龄增长、免疫功能减退或其他因素影响下可再次被激活,沿外周神经扩散,导致再次发病[1]。国内带状疱疹发病率为1.90‰~6.42‰,多发生于年龄≥50岁的人群,女性发病率高于男性,且总体发病率呈逐年上升趋势[2]。潜伏病毒再次激活的机制尚不清楚,但可确定体内CD_4^+与CD_8^+ T淋巴细胞及辅助性T淋巴细胞亚群等的免疫过程在其中发挥了重要作用[3]。胸腺五肽为免疫调节剂,已有研究证实其可影响体内上述淋巴细胞亚群等免疫细胞的生理活性[4-8]。虽然该药临床应用广泛,但包括治疗带状疱疹在内的多数使用均属超药品说明书用药,缺乏循证证据支持[9]。本研究旨在探讨胸腺五肽治疗带状疱疹的有效性与安全性,为带状疱疹的临床治疗提供证据,为重点监控超药品说明书用药管理提供支持。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普(VIP)、万方(WanFang)、PubMed、

*基金项目:重庆医科大学未来医学青年创新团队发展支持计划[W0014]。

第一作者:王雨,女,大学本科,药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)378957997@qq.com。

△通信作者:宋捷,男,硕士,主管药师,研究方向为循证药学,(电子信箱)songjiejs@sina.com。

Embase、The Cochrane Library数据库有关胸腺五肽治疗带状疱疹的相关研究，检索时限为各数据库自建库起至2023年11月。中文检索词为“胸腺五肽”“带状疱疹”等，英文检索词为“thymopentin”“herpes zoster”等，配合医学主题词（MeSH）进行检索。由于预检索发现相关研究文献量较少，故将检索字段设为全字段检索。同时在研究中途补充检索已纳入研究的参考文献，以获得原始检索未能发现的相关临床研究文献。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准：语种限中文或英文；研究类型为期刊公开发表的胸腺五肽治疗带状疱疹的随机对照试验（RCT）。研究对象为临床确诊带状疱疹的患者，年龄、性别、种族不限。干预措施，对照组予常规抗病毒及止痛治疗，用药及剂量、支持治疗措施均不限；试验组在对照组干预措施基础上加用胸腺五肽，用药剂量、频次均不限。结局指标包括①疼痛缓解（疼痛明显减轻，不影响睡眠等正常生活）时间；②结痂（皮肤症状消退，开始结痂）时间；③疼痛消退（痛感完全消失）时间；④有效率；⑤不良反应发生率。

排除标准：严重脏器功能不全或其他全身严重疾病；恶性肿瘤、糖尿病、器官移植、免疫缺陷和近期使用过糖皮质激素；患者资料不完整，诊断和疗效判定标准不统一；无法提取所需数据；文献中涉及使用其他影响结局指标的药物（如其他免疫相关制剂）；无法获取全文。

1.3 文献筛选与资料提取

阅读文献的题目和摘要进行初步筛选，排除不相关文献后，进一步阅读全文进行二次筛选，以确定文献最终是否纳入。按预先设计好的资料提取表提取文献资料，提取内容包括文献的题目、第一作者、发表年份，对照组和试验组的样本量、患者年龄、各组用药情况，各结局指标及其具体数值，以及文献质量评价所需关键信息。以上工作均由2名研究者独立完成，如遇分歧，与第3名研究者讨论后解决。

1.4 文献质量与证据等级评价

采用Cochrane手册中的RoB 2.0（2019修订版）工具，从随机化过程、偏离既定干预措施、结局数据缺失、结局测量、选择性报告结果、整体偏倚6个方面评价纳入RCT的偏倚风险[10]。对纳入文献的结局指标进行Meta分析，采用GRADE工具评价证据等级[11]。以上评价工作由2名经培训的评价人员独立完成，如遇分歧，与第3名评价人员讨论后解决。

1.5 统计学处理

采用RevMan 5.4软件分析。计量资料、计数资料分别以均数差（*MD*）和相对危险度（*RR*）为效应指标，以其点估计值和95%置信区间（*CI*）表示。采用χ^2检验判断各研究间的统计学异质性，结合I^2定量判断其异质性的大小。若$I^2 \leqslant 50\%$和$P > 0.05$，表明无统计学异质性，则采用固定效应模型进行合并分析；若$I^2 > 50\%$和$P < 0.05$，有统计学异质性，则采用随机效应模型进行合并分析，并采用逐一剔除法进行敏感性分析，找出异质性来源。检验水准为$\alpha = 0.05$，$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究特征

检索到文献264篇，筛选后最终纳入7篇[12-18]，筛选流程见图1。共涉及471例患者，其中对照组229例，试验组242例。两组使用的抗病毒药物包括阿昔洛韦、利巴韦林、泛昔洛韦、伐昔洛韦和更昔洛韦。其余治疗措施包括维生素及糖皮质激素。纳入研究的基本特征见表1。

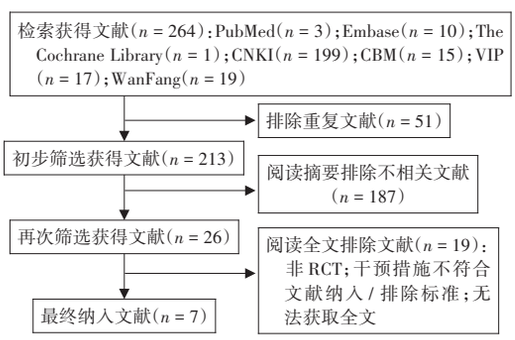


图1 文献筛选流程

Fig. 1 Flowchart of study screening

2.2 文献质量评价

结果见图2和图3。纳入研究的质量普遍较低，主要体现在未采用盲法及未能详细阐述其随机化过程。且部分研究结果指标报告与方法预设的不同，存在明显的选择性报告结果，其中5个维度总体评价结果显示，所有研究整体均存在高偏倚风险。

2.3 Meta分析结果

疼痛缓解时间：有4篇文献[12,15-16,18]报道。各研究间有统计学异质性（$I^2 = 90\%$，$P < 0.000\ 01$），采用随机效应模型分析。结果显示，试验组疼痛缓解时间显著短于对照组[$MD = -1.62$，95%CI（-2.29，-0.96），$P < 0.000\ 01$]。详见图4。敏感性分析中，剔除韩雪[12]及郑立运[18]的研究后，其余研究间无统计学异质性（$I^2 = 48\%$，$P = 0.17$），采用固定效应模型分析。结果显示，试验组疼痛缓解时间显著短于对照组[$MD = -1.43$，95%CI（-1.96，-0.89），$P < 0.000\ 01$]。

结痂时间：有4篇文献[12,15-16,18]报道。各研究间有统计学异质性（$I^2 = 91\%$，$P < 0.000\ 01$），采用随机效应模型分析。结果显示，两组结痂时间的差异无统计学意义[$MD = -1.12$，95%CI（-2.44，0.20），$P = 0.10$]。详

表1 纳入研究的基本特征

Tab. 1 Basic characteristics of included studies

第一作者及发表年份	病例数（C/T，例）	年龄（C/T，岁）	干预措施		结局指标
			对照组	试验组	
韩雪[12] 2012	18/18	(61.7±6.3)/(63.2±5.8)	阿昔洛韦800 mg、fid+维生素B_1 20 mg、tid+维生素B_{12} 50 mg、tid，或者利巴韦林200 mg、qd+维生素B_1 100 mg、qd+维生素B_{12} 500 μg、qd（疗程7 d）	对照组基础上增加胸腺五肽1 mg、qd（疗程7 d）	①②
廖燕龙[13] 2022	25/25	(42.36±8.51)/(43.28±9.06)	氟比洛芬酯50 mg、qd或bid（疗程5～7 d）	对照组基础上增加胸腺五肽30 mg、qd（疗程5～7 d）	⑤
王增文[14] 2014	22/26	65.25±8.42	泛昔洛韦250 mg、tid+维生素B_1 100 mg+甲钴胺0.5 mg（疗程14 d）	对照组基础上增加胸腺五肽2 mg、qod（疗程14 d）	④
吴小粉[15] 2015	39/38	平均63.25	伐昔洛韦300 mg、bid（疗程14 d）	对照组基础上增加胸腺五肽1 mg、qd（疗程14 d）	①②④⑤
于冬英[16] 2010	50/52	平均49.8	阿昔洛韦500 mg、qd+地塞米松5 mg、qd+维生素B_1 20 mg、tid（疗程7 d）	对照组基础上增加胸腺五肽1 mg、qd（疗程7 d）	①②③
张晓蕊[17] 2020	45/45	(46.2±3.3)/(46.5±3.2)	更昔洛韦250 mg、bid（疗程10 d）	对照组基础上增加胸腺五肽1 mg、qd（疗程10 d）	④⑤
郑立运[18] 2014	30/38	27～61	更昔洛韦5 mg/(kg·d)（疗程10 d）	对照组基础上增加胸腺五肽1 mg、bid（疗程10 d）	①②③④

注：C为对照组，T为试验组。fid，tid，qd，bid分别为每天5次、3次、1次、2次；qod为隔天1次。

Note: C refers to the control group, and T refers to the test group. fid, tid, qd, bid refer to five times, three times, once, twice per day, respectively; qod refers to once every other day.

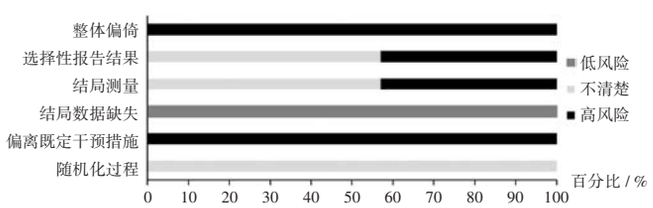


图2 偏倚风险项目比例

Fig. 2 Proportion of bias risks

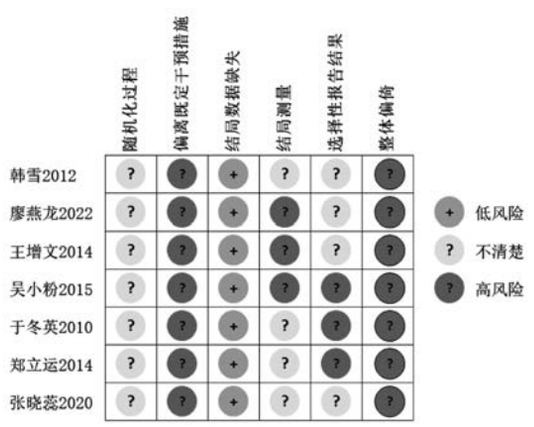


图3 偏倚风险评价结果

Fig. 3 Results of bias risk assessment

见图5。敏感性分析中，剔除郑立运[18]的研究后，其余研究间无统计学异质性（$I^2=44\%$，$P=0.17$），采用固定效应模型分析。结果显示，试验组结痂时间显著短于对照组[$MD=-1.69$，95%$CI(-2.34,-1.03)$，$P<0.000\,01$]。

疼痛消退时间：有2篇文献[16,18]报道。各研究间无统计学异质性（$I^2=0$，$P=0.84$），采用固定效应模型分析。结果显示，试验组疼痛消退时间显著短于对照组[$MD=-3.07$，95%$CI(-3.74,-2.39)$，$P<0.000\,01$]。详见图6。

有效率：有4篇文献[14-15,17-18]报道。各研究间无统计学异质性（$I^2=0$，$P=0.95$），采用固定效应模型分析。结果显示，试验组有效率显著高于对照组[$RR=1.13$，95%$CI(1.04,1.22)$，$P=0.002$]。详见图7。

不良反应发生率：有3篇文献[13,15,17]报道。各研究间无统计学异质性（$I^2=15\%$，$P=0.31$），采用固定效应模型分析。结果显示，试验组不良反应发生率显著低于对照组[$RR=0.41$，95%$CI(0.19,0.91)$，$P=0.03$]。详见图8。

2.4 结果证据等级评价

结果显示，疼痛缓解时间和疼痛消退时间的Meta分析结果为低质量证据，结痂时间、有效率和不良反应发生率的Meta分析结果为极低质量证据。详见表2。

3 讨论

本研究结果显示，5个结局指标的Meta分析结果除结痂时间两组间无明显差异外。其余指标均提示试验组明显优于对照组，其中疼痛缓解时间和结痂时间由于存在统计学异质性而采用了随机效应模型进行分析，行敏感性分析剔除异质性较大的研究后，采用固定效应模型重新进行Meta分析，结果均提示试验组优于对

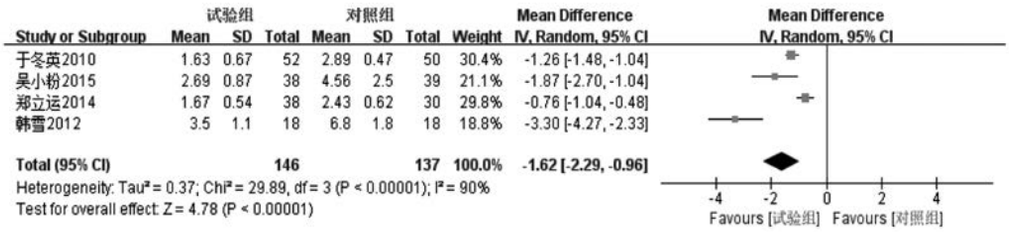


图4 两组患者疼痛缓解时间的Meta分析森林图

Fig. 4 Meta - analysis forest plot of pain relief time in the two groups

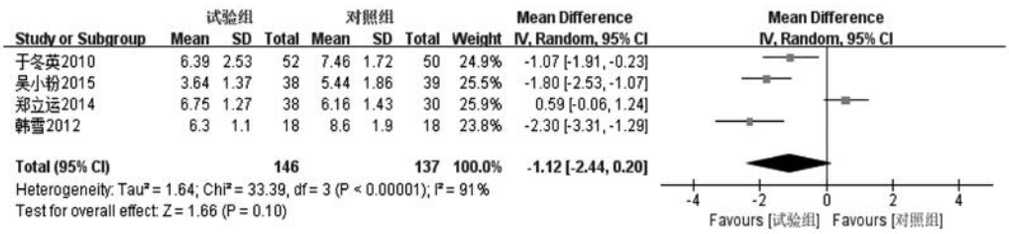


图5 两组患者结痂时间的Meta分析森林图

Fig. 5 Meta - analysis forest plot of scabbing time in the two groups

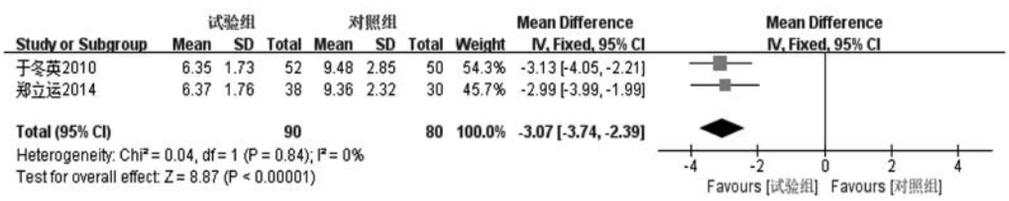


图6 两组患者疼痛消退时间的Meta分析森林图

Fig. 6 Meta - analysis forest plot of pain disappearance time in the two groups

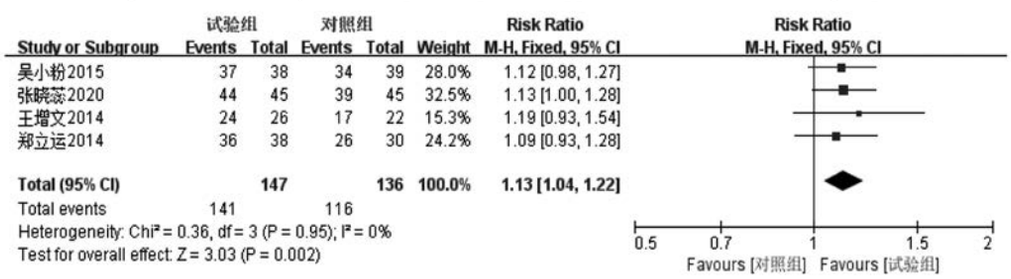


图7 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig. 7 Meta - analysis forest plot of effective rate in the two groups

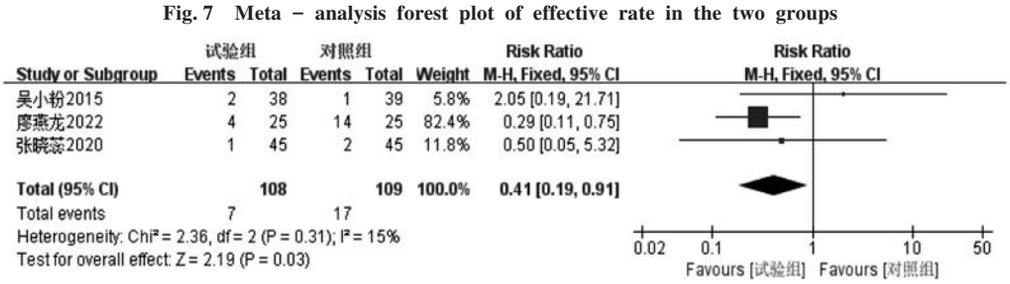


图8 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig. 8 Meta - analysis forest plot of adverse reactions in the two groups

照组($P < 0.05$)。

由于本研究纳入文献不足10篇,采用倒漏斗图的方式展现发表偏倚,从循证方法学上一般认为其意义有限,且GRADE评价工具已包含发表偏倚评价,故未再使用倒漏斗图展示发表偏倚。对每个结局指标的Meta分析结果进行GRADE评价,也由于单个研究的偏倚风险较高,且部分结局指标在不一致性和不精确性上存在降级因素,导致结果无高质量证据支持,因此对临床实践的参考意义有较大局限性。

胸腺五肽为由人工合成的含有胸腺生成素32-36位5个氨基酸的寡肽[19],其通过促进淋巴细胞转化,增加免疫球蛋白(IgM,IgG,IgA)抗体形成细胞,增强巨噬细

表2 胸腺五肽治疗带状疱疹的GRADE证据概要表

Tab. 2 GRADE evidence profile of thymopentin in the treatment of herpes zoster

结局指标	质量评价						结果总结			证据质量
	研究数量	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	试验组病例数	对照组病例数	*MD* / *RR*(95%*CI*)	
疼痛缓解时间	4	非常严重	无	无	无	无	146	137	-1.62(-2.29,-0.96)	低质量
结痂时间	4	非常严重	非常严重	无	严重	无	146	137	-1.12(-2.44,0.20)	极低质量
疼痛消退时间	2	非常严重	无	无	无	无	90	80	-3.07(-3.74,-2.39)	低质量
有效率	4	非常严重	无	无	严重	无	141/147(95.92%)	116/136(85.29%)	1.13(1.04,1.22)	极低质量
不良反应发生率	3	非常严重	严重	无	严重	无	7/108(6.48%)	17/109(15.60%)	0.41(0.19,0.91)	极低质量

胞功能等多种机制免疫调节[20]。该药1985年首次于意大利上市,1997年于我国上市,但由于其缺乏强有力的临床有效性证据,至今未在美国及欧盟获批上市。国外相关临床研究极少,当前无法检索到较新的文献[21-23]。该药目前临床使用广泛,应用于肿瘤、感染及各种免疫性疾病,也包括非严重疾病状态但免疫功能可能低下的患者,但同时又因为缺乏强有力的证据,存在较大争议(其中不乏利益驱动因素)。因此,该药2019年被国家卫生健康委员会及国家中医药管理局列入《第一批国家重点监控合理用药药品目录》,要求加强用药管理和监控,鼓励对纳入目录中的药品制订用药指南或技术规范。在2023年1月发布的《第二批国家重点监控合理用药药品目录》中,该药已被删除,但文件仍要求持续监控至少满1年。因此,对该类重点监控药品临床有效性及安全性相关证据的研究,有较大意义,可为临床使用和相关政策的制订提供重要的循证证据支撑,促进合理用药管理。

综上所述,胸腺五肽联合抗病毒药治疗带状疱疹,能有效缩短患者疼痛缓解和消失的时间,且总体治疗有效率高于单独抗病毒治疗。但由于当前纳入研究均存在较大偏倚,该结论的证据质量较低,对临床常规使用该药治疗带状疱疹缺乏强力支撑,尚有待开展高水平的临床对照试验或大样本的真实世界研究,以提供高质量的循证医学证据。

参考文献

[1] KENNEDY PGE, MOGENSEN TH. Varicella - Zoster Virus Infection of Neurons Derived from Neural Stem Cells [J]. Viruses, 2021, 13(3): 485.

[2] 邓慧杰,刘芳勋. 我国带状疱疹流行病学特征及疫苗免疫规划研究进展[J]. 中国继续医学教育,2021,13(19):135-138.

[3] 邵丹玥,张 雯,孟艳丽. 水痘-带状疱疹病毒免疫机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2023,43(22):5619-5622.

[4] 肖 溢,李 伟. 胸腺五肽联合常规药物治疗对老年慢性阻塞性肺疾病患者血清白细胞介素-17A、CXCL12水平及TRPC1表达的影响[J]. 实用医院临床杂志,2017,14(5):180-183.

[5] 王赤华,曾 勇. 高效抗逆转录病毒联合免疫调节对艾滋病患者炎性因子及免疫功能的影响[J]. 热带医学杂志,2016,16(9):1115-1118.

[6] 蒋一雅,仇铁峰,庄志方. 血必净联合胸腺五肽辅助抗生素治疗老年重症肺炎对免疫功能及炎症因子的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(11):1471-1473.

[7] 华 鹏,林 召,杨秀莲,等. 胸腺五肽联合干扰素治疗复发性尖锐湿疣疗效分析及对T细胞亚群影响的研究[J]. 中国性科学,2014,23(8):42-44.

[8] KANG K, COOPER KD, HANIFIN JM. Thymopoietin pentapeptide (TP-5) improves clinical parameters and lymphocyte subpopulations in atopic dermatitis[J]. J Am Acad Dermatol, 1983, 8(3): 372-377.

[9] 柯玲玲,孙景环,郑 杨,等. 免疫增强剂胸腺五肽临床超说明书用药调查分析[J]. 现代医药卫生,2022,38(18):3135-3137.

[10] 刘津池,刘 畅,华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具RoB2(2019修订版)解读[J]. 中国循证医学杂志,2021,21(6):737-744.

[11] GUYATT G, OXMAN AD, AKL E, 等. GRADE指南:Ⅰ. 导论—GRADE证据概要表和结果总结表[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(4):437-445.

[12] 韩 雪. 注射用胸腺五肽治疗带状疱疹的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(15):62.

[13] 廖燕龙,程 耀,钟鸿涛. 胸腺五肽注射液治疗带状疱疹神经痛效果分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2022,22(24):37-40.

[14] 王增文,朱怀宇,郝慧泉. 胸腺五肽治疗老年带状疱疹临床疗效观察[J]. 中外医学研究,2014(15):37-38.

[15] 吴小粉,周金凤,卞桂芳,等. 伐昔洛韦分散片联合胸腺五肽治疗中老年带状疱疹疗效观察[J]. 皮肤病与性病,2015(5):299-300.

[16] 于冬英,付赣民. 胸腺五肽治疗带状疱疹疗效观察[J]. 基层医学论坛,2010,14(7):215-216.

[17] 张晓蕊,拓占斌. 更昔洛韦联合胸腺五肽治疗带状疱疹效果评价[J]. 养生保健指南,2020(7):67-68.

[18] 郑立运. 注射用胸腺五肽辅助治疗带状疱疹的疗效观察[J]. 中国社区医师,2014(16):72-74.

[19] 孙 露,张 召. 胸腺肽类药物在新型冠状病毒肺炎应用中的思考[J]. 临床药物治疗杂志,2020,18(3):63-67.

中图分类号：R969.4　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0115－05
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.026

1 例创伤弧菌感染致坏死性筋膜炎的诊疗实践并文献分析*

陶　春，范昔庚，周　琳，石　敏，胡功利，田　塬，王仲书△

（四川省自贡市第四人民医院，四川 自贡　643000）

摘要：目的　提高创伤弧菌感染的治疗效果。**方法**　回顾性分析 1 例创伤弧菌感染致坏死性筋膜炎的诊疗过程。该患者因“烹饪生蚝时被刺伤致右手肿胀、疼痛 1 d”入院，予注射用头孢呋辛钠抗感染及降血糖等对症支持治疗 3 d，感染仍呈加重趋势，请临床药师会诊。临床药师通过查阅文献，并根据患者的流行病学史、糖尿病史、临床表现、病程特点，考虑为创伤弧菌感染，建议使用注射用头孢曲松钠＋左氧氟沙星氯化钠注射液静脉滴注，联合外科手术清创进行抢先治疗，医师采纳。入院第 5 天，患者脓液细菌培养结果示创伤弧菌，且头孢曲松和左氧氟沙星对其敏感。入院第 18 天，患者感染症状及体征明显好转，血糖控制稳定，疗程足够，临床药师建议停用抗菌药物，医师采纳。**结果**　入院第 30 天，患者伤口完全愈合，未诉特殊不适，治愈出院；随访 6 个月，未见复发。**结论**　创伤弧菌感染致坏死性筋膜炎进展迅速，死亡率高，医务工作者应加强对创伤弧菌感染的认识，及时进行针对性治疗。采用政策干预，对大众进行预防性宣教，可减少创伤弧菌感染的发病率。

关键词：创伤弧菌；坏死性筋膜炎；诊疗实践；文献分析；药学监护

Diagnosis and Treatment Practice and Literature Analysis of Necrotizing Fasciitis Induced by *Vibrio Vulnificus* Infection: A Case Report

TAO Chun, FAN Xigeng, ZHOU Lin, SHI Min, HU Gongli, TIAN Yuan, WANG Zhongshu

(The Fourth People's Hospital of Zigong, Zigong, Sichuan, China　643000)

Abstract: Objective　To improve the therapeutic effect of *Vibrio vulnificus* infection. **Methods**　The diagnosis and treatment process of a case of necrotizing fasciitis induced by *Vibrio vulnificus* infection was retrospectively analyzed. The patient was admitted to the hospital for 1 d of swelling and pain in the right hand due to being stabbed while cooking oysters. The physicians provided the patient with symptomatic supportive treatment such as Cefuroxime Sodium for Injection and hypoglycemic drugs for 3 d, but the infection continued to worsen. Therefore, clinical pharmacists were invited for consultation. Based on literature analysis, clinical pharmacists considered that the patient was infected by *Vibrio vulnificus* according to her epidemiological history, history of diabetes mellitus, clinical manifestations and characteristics of disease course, and suggested using intravenous drip of Ceftriaxone Sodium for Injection and Levofloxacin and Sodium Chloride Injection combined with surgical debridement for preemptive treatment, which were adopted by the physicians. On the 5th day of admission, the bacterial culture of the patient's pus showed *Vibrio vulnificus*, and ceftriaxone and levofloxacin were sensitive to it. On the 18th day of admission, the patient's infection symptoms and signs improved obviously, blood sugar was stable, and the treatment course was sufficient. The clinical pharmacists suggested discontinuing the use of antibiotics, which was adopted by the physicians. **Results**　On the 30th day of admission, the patient's wound completely healed without any special discomfort, she were cured and discharged, and no recurrence occurred during six months of follow up. **Conclusion**　Necrotizing fasciitis induced by *Vibrio vulnificus* progresses rapidly with high mortality. Medical personnel should strengthen their knowledge of *Vibrio vulnificus* infection and provide targeted treatment in a timely manner. Policy intervention and preventive education can decrease the incidence of *Vibrio vulnificus* infection.

Key words: *Vibrio vulnificus*; necrotizing fasciitis; diagnosis and treatment practice; literature analysis; pharmaceutical care

*基金项目：四川省自贡市卫生健康委员会科研课题[21yb053]。

第一作者：陶春，男，硕士研究生，主管药师，研究方向为抗感染临床药学，(电子信箱)825361356@qq.com。

△通信作者：王仲书，女，大学本科，副主任药师，研究方向为药事管理学、临床药理学，(电子信箱)421946404@qq.com。

[20] 胡雪敏. 注射用胸腺五肽在我院的应用[J]. 基层医学论坛，2012，16(28)：3786－3787.

[21] SUNDAL E, BERTELLETTI D. Management of viral infections with thymopentin[J]. Arzneimittelforschung, 1994, 44(7): 866－871.

[22] MARTIN－DU PAN RC, ROTH A, STAMENKOVIC AR, et al. Acquired immunodeficiency syndrome, chronic coccidiosis and Salmonella typhimurium septicemia in a couple from Zaire. Immunological functions and attempt at immunostimulation by thymopentin [J]. Schweiz Med Wochenschr, 1984, 114(46): 1645－1650.

[23] CARCÒ F, GILI C, GOBBER M, et al. Therapeutic indications in herpes zoster[J]. Clin Ter, 1991, 136(5): 327－332.

（收稿日期：2024－01－31；修回日期：2024－05－16）

创伤弧菌为弧菌属嗜盐革兰阴性杆菌，在该属中毒性最强。该菌主要寄生于中等盐度、温暖水域的海洋动物体内，沿海地区发病率较高，内陆地区极少见[1]。主要引起伤口感染、原发性脓毒症、肠道感染，且发病急、进展迅速，短时间内可进展为多器官功能障碍综合征（MODS），进而危及生命[1]。但目前由于对创伤弧菌的认识不足，临床易误诊而延误治疗，导致其感染病死率极高[2]。又由于发病率低，国内外相关文献及指南较少，且主要为个案报道，难以实现早期识别及针对性治疗。为此，本研究中报道了临床药师参与1例创伤弧菌感染致坏死性筋膜炎患者诊疗的过程，以期为创伤弧菌感染的临床诊治提供参考。现报道如下。

1 临床资料

患者，女，67岁，因“烹饪生蚝时被刺伤致右手肿胀、疼痛1 d”于2022年9月11日入院。患者1 d前烹饪生蚝时右手不慎被铁丝刺伤，伤后稍疼痛，不伴肢体麻木、功能障碍，随后右手开始出现肿胀、疼痛并呈进行性加重，伴右手各指活动稍受限，右手前臂开始出现肿胀、疼痛，无瘙痒、畏寒、发热、胸闷、心慌、气促、发绀等临床表现，为求进一步诊治收入我院，以“右手及前臂肿胀、疼痛待查”收住普外科。自受伤以来，患者精神、睡眠欠佳，饮食正常，小便正常，大便未解，体质量无明显改变。既往有2型糖尿病史5+年，未规律治疗，血糖控制情况不详（最高时26.3 mmol/L）；高血压史5+年，最高血压186/126 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa），间断偶尔服用利尿剂，药品名称、用法用量不详。近期无住院史及抗菌药物使用史。其余病史无特殊。

入院体格检查示，右手、右上肢肿胀明显，肌张力1级，可见张力性水疱及瘀斑。右上肢皮温高，掌心压痛，掌指关节活动稍受限，掌心浅感觉稍减退，肢端血供正常，手指牵拉试验阴性。余无特殊。

辅助检查结果如下。右手磁共振（MR）平扫示，右腕骨、右手掌骨及各手指骨周围软组织、肌间隙及皮下脂肪层见斑片状、片絮状密度增高影，边界不清，以掌骨背侧明显。右手第4、第5掌骨远端斑片状长T1、短T2信号，抑脂像呈高信号，边界清楚；手、腕关节CT，右手及右腕软组织肿胀，软组织内未见确切阳性异物影。右手及右腕诸骨骨质结构完整，未见确切骨折征象。右手及右腕各关节未见脱位；超声探查示，右上肢皮下探及约46.8 mm × 43.4 mm × 13.4 mm的稍强回声区，边界欠清，形态欠规则，其内未探及血流信号；其余部位未见明显异常。

实验室检查结果如下。血糖指标，随机血糖12 mmol/L，糖化血红蛋白7.4%；血常规，白细胞计数（WBC）14.68 × 10^9/L，淋巴细胞百分比（LYM）5.1%，中性粒细胞百分比90.9%，中性粒细胞计数（NEU）13.34 × 10^9/L；炎性因子，超敏C反应蛋白（hs-CRP）51.21 mg/L，降钙素原（PCT）14.74 ng/mL；凝血常规，凝血酶原时间（PT）27.8 s，国际标准化比值（INR）2.44，活化部分凝血活酶时间（APTT）38.0 s；血气分析、肾功能、尿常规、电解质、血栓弹力图试验无明显异常。

入院诊断：1）右手、右上肢蜂窝织炎；2）2型糖尿病；3）高血压3级（极高危）。

患者住院期间的抗感染治疗方案见表1（ivgtt为静脉滴注），感染指标监测数据见表2。

表1 患者住院期间抗感染治疗方案

Tab. 1 Anti-infective treatment regimen for the patient during hospitalization

药品名称	剂量（g）	频率	途径	时间
注射用头孢呋辛钠	1.5	q8 h	ivgtt	d_1
注射用亚胺培南西司他丁钠	1.0	q6 h	ivgtt	d_2
注射用盐酸万古霉素	1.0	q12 h	ivgtt	d_2
注射用头孢曲松钠	2.0	q12 h	ivgtt	d_3-d_{17}
左氧氟沙星氯化钠注射液	0.75	qd	ivgtt	d_3-d_{17}

表2 患者住院期间感染指标监测结果

Tab. 2 Results of infectious indicator monitoring for the patient during hospitalization

时间	T_{max}（℃）	hs-CRP（mg/L）	PCT（ng/mL）	WBC（× 10^9/L）	NEU（× 10^9/L）
2022-09-11	36.6	51.2	14.740	14.68	13.34
2022-09-13	39.1				
2022-09-14	37.1	82.30	14.130	8.47	7.52
2022-09-17	37.2	88.8	4.060	9.95	8.39
2022-09-23	36.8	58.3	0.178	7.93	6.27
2022-09-26	36.8	63.1	0.103	7.21	5.21
2022-10-07	36.5	6.9	0.027	4.53	2.84

2 诊疗经过

入院当天予注射用头孢呋辛钠静脉滴注抗感染；甘精胰岛素注射液皮下注射（每次10 IU，每晚1次）+米格列醇片口服（每次50 mg，每日3次）降血糖；并予脱水消肿、补液、镇痛等对症治疗。次日，患者呼吸急促，诉右手及前臂疼痛较昨日加重。体格检查示右手肿胀明显，掌心及前臂内侧可见大量水疱及瘀斑形成，右上肢皮温稍高，皮肤张力稍高，掌心压痛及前臂掌侧压痛，掌指关节活动稍受限，掌心浅感觉减退，肢端血供正常。手指牵拉试验可疑阳性。考虑坏死性筋膜炎，故调整给药方案为注射用亚胺培南西司他丁钠及注射用盐酸万古霉素，静脉滴注。

入院第3天，患者感染仍呈加重趋势，请临床药师会诊，临床药师结合患者病史、临床表现及文献资料，

考虑创伤弧菌感染，建议调整抗感染方案为注射用头孢曲松钠及左氧氟沙星氯化钠注射液静脉滴注，同时建议尽快行外科手术清创，临床医师采纳，当日患者在全身麻醉下行右手背及右前臂皮肤筋膜切开减张引流＋针刺减压＋皮瓣修整术，并送右上肢脓液标本进行细菌培养。术中见右手背、手掌、右前臂肿胀明显，肌张力3级，可见散在张力性水疱，切开皮肤、皮下组织、深筋膜较多见淡黄色渗液，肌肉颜色由暗红色转变为鲜红色，未见缺血坏死改变。患者术后出现发热，最高体温达39.1 ℃，予布洛芬混悬液退热后体温恢复正常。

入院第4天，患者诉术区伤口疼痛，患肢肿胀、疼痛较前有缓解，无恶心、呕吐，无咳嗽、咳痰。右上肢敷料包扎在位，少许渗液。体格检查示，右上肢肿胀，以右手背、右前臂为主，较昨日消退，伤口周围皮肤发红，伤口无活动性出血，右腕部、右手各指因肿胀疼痛活动受限。实验室检查示，感染指标（hs－CRP，PCT，WBC，NEU；下同）较前无明显变化；凝血常规示PT 14.9 s，INR 1.34，凝血酶原时间比值（$PT_{实测值}$ / $PT_{正常值}$）1.31，APTT 32.8 s，纤维蛋白原（Fib）8.60 g / L；其余指标无明显异常。

入院第5天，脓液细菌培养结果示创伤弧菌，头孢曲松、头孢吡肟、哌拉西林他唑巴坦、氨苄西林舒巴坦、氨曲南、亚胺培南、环丙沙星、左氧氟沙星、阿米卡星、复方磺胺甲噁唑对其敏感，头孢唑林对其耐药性为中介，未见药物对其耐药。

入院第7天，患者无发热，诉术区伤口疼痛，伴患肢肿胀，肿胀及疼痛程度较前缓解。右上肢敷料包扎在位，少许渗液。体格检查示，右上肢肿胀，以右手背、右前臂为主，较前消退，患肢散在水疱，伤口周围皮肤发红，伤口无活动性出血，右手背及手掌皮肤呈灰白色，右腕部、右手各指因肿胀疼痛活动受限。肢端感觉减退、伴轻微麻木不适。实验室检查示，部分感染指标较前下降；凝血常规示PT 19.6 s，INR 1.81，凝血酶原时间比值1.72，APTT 29.6 s，Fib 7.65 g / L；其余指标无明显异常。

入院第12天，患者一般情况可，诉右上肢肿胀疼痛较前明显好转，渗液较前明显减少，右上肢肿胀消退明显。体格检查示，右上肢肿胀，以右手背、右前臂为主，右前臂、右手见多处切开减张切口，手背散在皮肤苍白坏死，第4，5指乌紫，血运差，第1～3指散在皮肤坏死，手掌皮肤坏死，右上肢肿胀，伴臭味，右腕部、右手各指因肿胀疼痛活动受限。实验室检查示，感染指标较前进一步下降，凝血常规示PT 14.1 s，INR 1.26，凝血酶原时间比值1.24，APTT 27.2 s，Fib 3.04 g / L，提示凝血功能基本恢复正常。临床医师考虑坏死性病变，遂行右上臂中段截断术＋带蒂肌瓣成形术＋带蒂皮瓣成形术＋右上肢血管神经探查术＋清创术，术中见右手背、手掌心大片皮肤软组织苍白坏死，探查见右手皮肤、皮下脂肪、掌腱膜、指屈肌腱、蚓状肌、指伸肌腱骨间背侧肌、大小鱼际肌群全部失活坏死，肌肉水肿，皮下脂肪广泛积液，右手第4，5指皮温冰凉，右手其余3指皮温相对稍好。前臂大片皮肤发红，组织肿胀，皮下层广泛积液，少许脓性分泌物，脂肪部分坏死，肌肉水肿，但有活力。上臂皮下广泛积液，无脓性分泌物，肌肉活力可。上臂可见少许皮肤发红。术后继续使用头孢曲松联合左氧氟沙星抗感染治疗。

入院第15天，患者术后右手背病理检验结果为炎性坏死组织伴化脓性炎，显微图见图1（红色箭头所指为坏死和化脓性组织）。

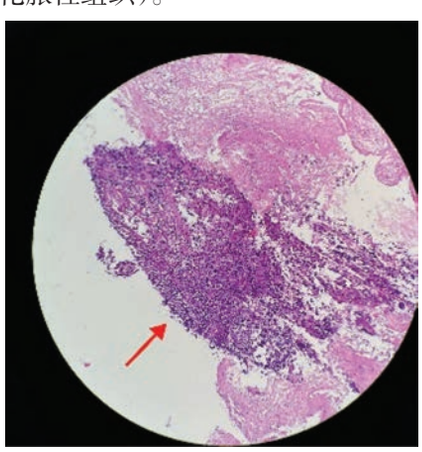


图1 患者术后右手背坏死组织病理检验结果（×400）

Fig. 1 Results of postoperative pathological examination of the necrotic tissue in the patient′ right hand dorsum (×400)

入院第18天，患者一般情况可，生命体征平稳，血糖控制可，诉右上肢术区伤口偶有隐痛不适，切口对合可，无畏寒、发热等不适。临床药师认为患者感染症状及体征明显好转，血糖控制稳定，疗程足够，建议停用抗菌药物，临床医师采纳。入院第30天，患者伤口完全愈合，未诉特殊不适，予以出院。临床药师告知患者避免接触海水及海产品，积极控制血糖，以防二次感染。截至2023年4月24日，患者伤口恢复良好，未复发。

3 讨论

3.1 高危因素与临床表现

创伤弧菌感染呈常年散发，近年来发病率有升高趋势，主要通过2种途径引起感染，一种是开放性伤口暴露于含病菌的海水或海鲜中；另一种是生食海产品后病原体通过肠道入血，引起原发性血流感染[3]。创伤弧菌具有嗜温性和嗜盐性，感染病例主要集中在温暖

的沿海地区，国内主要发生在东南沿海等城市及台湾、香港地区，发病时间通常为每年3月至11月，海面温度为23～29 ℃时为发病高峰[4-6]，季节性和区域性明显。创伤弧菌在人体内的存活率与血清转铁蛋白饱和度及血清铁蛋白浓度呈正相关，铁能促进其快速生长并入侵组织。宿主免疫功能缺陷也会增加感染风险[2]。肝病会导致血清铁含量升高，大多数患者合并肝病，尤其是酒精性肝病、肝硬化，其他危险因素还包括糖尿病，行血液透析的慢性肾病，静脉使用含铁药物，长期使用糖皮质激素，感染艾滋病病毒等[5,7]。

创伤弧菌感染包括原发性脓毒症、创伤感染、胃肠道感染3个类型。原发性脓毒症主要临床表现为急性高热、寒战、休克及典型的出血性水疱，多于发病后48 h内进展为MODS和休克，死亡率超过50%；创伤感染主要表现为蜂窝织炎、水疱、瘀斑，受累肢体最开始出现肿胀、疼痛，并迅速发展为坏死性筋膜炎和脓毒症，危及生命，实验室检查结果主要表现为感染指标升高，凝血功能、肝功能异常；胃肠道感染主要以轻症的消化道症状为主，如腹痛、腹泻等[6-7]。

本例患者有糖尿病基础疾病，烹饪生蚝时被钢丝刺伤，发病时间为9月，以上均为创伤弧菌感染的高危因素。入院时，患者右手及右手前臂呈蜂窝织炎临床表现，进展迅速，发病3～4 d即进展为坏死性筋膜炎，体格检查掌心及前臂内侧可见大量水疱形成，并可见瘀斑，具有典型的创伤弧菌感染临床表现。同时，感染指标、凝血功能异常，也符合创伤弧菌实验室检查结果。因此，临床药师高度怀疑患者为创伤弧菌感染。

3.2 治疗时机与抗菌药物选择

既往报道显示，创伤弧菌感染死亡率高，且与未能早期识别及治疗有关[3,7-8]。研究表明，创伤弧菌感染入院后24 h内使用抗菌药物病例的病死率为33.3%，入院后超过72 h再用抗菌药物或未使用抗菌药物时则为100%[9]。可见，创伤弧菌感染患者抗菌药物使用越早，死亡风险越低。《创伤弧菌脓毒症诊疗方案(2018)》(下文简称《诊疗方案》)[6]建议，确诊后1 h内应尽快静脉使用抗菌药物进行针对性治疗，且联合用药效果优于单药。但药物品种选择存在争议，体外试验表明，第3代头孢菌素类、碳青霉烯类、氟喹诺酮类、四环素类抗菌药物均有良好活性[10-11]。其中，四环素类和头孢噻肟在模型动物中活性较好[12]。创伤弧菌有鞭毛、菌毛和荚膜，鞭毛会增加其游走性，荚膜可逃避宿主免疫清除，故应选择穿透荚膜较好的脂溶性抗菌药物(如氟喹诺酮类、四环素类)[13]。因此，针对创伤弧菌感染，美国外科协会感染指南推荐首选四环素类联合头孢噻肟[3]；《热病：桑福德抗微生物治疗指南》(新译第50版)推荐首选治疗方案是多西环素联合头孢曲松，左氧氟沙星单用次之。但不同国家创伤弧菌耐药性不同[14]，不同海域耐药性也存在较大差异[15]。TANG等[16]的研究显示，喹诺酮类药物疗效优于四环素类。TRINH等[17]的研究显示，第3代头孢菌素类联合喹诺酮类药物治疗创伤弧菌感染疗效最优，为此，《诊疗方案》推荐首选第3代头孢菌素类联合喹诺酮类，疗程7～14 d。创伤弧菌感染较重时，使用四环素类疗效欠佳，因此不推荐使用。

为彻底清除病原菌，抑制细菌再次繁殖，除使用抗菌药物外，还需进行外科手术干预，并扩大清创范围，必要时需行截肢手术。薛乔升等[18]报道了1例入院当天即怀疑为创伤弧菌感染的患者，及时使用头孢曲松联合左氧氟沙星抗感染治疗，同时进行创面消毒，未作外科干预，16 d后患者病情好转出院。PARK等[19]报道了1例糖尿病患者生吃海鲜后引起创伤弧菌感染，发病2 d后予外科紧急清创，第3代头孢菌素类+氟喹诺酮类抗感染治疗，尽管治疗恰当，皮肤病变仍进展为深层坏死性溃疡，清创25 d后行截肢手术，术后恢复良好。窦燕等[20]报道了1例被螃蟹刺伤导致四肢肿痛的患者，发病2 d后予头孢哌酮舒巴坦+环丙沙星+多西环素三联抗感染治疗，并予手术干预，1.5个月后痊愈出院。

本例患者入院第3天，临床药师怀疑其为创伤弧菌感染。因此，建议停用亚胺培南和万古霉素，及时调整给药方案为头孢曲松+左氧氟沙星，新方案有指南推荐，且有治疗成功的案例，疗效确切。虽然体外研究显示碳青霉烯类对创伤弧菌有活性，但脂溶性差，临床证据不足，不能保证其疗效。此外，患者入院第3天(发病第4天)感染加重，进展为坏死性筋膜炎，使用抗菌药物联合外科手术清创可降低病死率[3,6]。经过15 d的针对性抗感染治疗，期间联合2次外科手术干预后，患者感染症状、体征明显好转，感染指标恢复正常，疗程足够，血糖控制平稳，故临床药师建议停用抗菌药物。

3.3 预防措施

创伤弧菌感染临床诊断较困难，往往在出现典型症状之后，故其预防十分重要。目前可对海产品进行高压、辐照、速冻和巴氏杀菌，减少弧菌载量，并对海水和高风险食物(如海鲜)进行微生物监测，以确保食用安全[7]。2003年4月，美国加利福尼亚州颁布了一项法规，要求限制销售4月1日至10月31日从墨西哥湾捕获的生蚝，除非其加工后创伤弧菌水平低至无法检测。该法

规实施后，州内与生蚝相关的创伤弧菌感染人数和死亡人数大幅下降[21]。

同时，还应向大众开展减少创伤弧菌感染风险的教育工作，加强宣教生食海产品或接触海水对肝病、糖尿病等患者的危害，提倡安全饮食。处理海产品时，建议采取隔离措施，如佩戴手套等，并避免直接接触。特别提醒高危人群，不生食海鲜，有新鲜伤口不能接触海鲜和海水，接触海鲜相关产品后，如伤口出现红、肿、热、痛等感染症状，须及时就医[21-22]。对于既往有创伤弧菌感染史的患者，应提高对创伤弧菌感染的警惕性，控制基础疾病，避免再次接触海鲜或海水。本研究中患者出院时，临床药师建议其加强血糖控制，避免与海产品或海水接触，并进行定期随访，减少感染复发风险。

3.4 小结

创伤弧菌感染发病急、进展迅速，短时间内就能危及生命，早发现、早治疗是关键。本研究中，临床药师结合患者流行病学史、既往病史、感染部位及临床表现、实验室检查指标，高度怀疑创伤弧菌感染，并制订了有效的抗感染方案，同时建议外科手术清创，最终患者痊愈出院。同时，医务人员应加强对创伤弧菌感染的认识，并对大众进行预防宣教，注意询问患者病史，密切关注慢性肝病、慢性肾病、糖尿病、长期使用糖皮质激素和艾滋病病毒易感人群，对于有海水、海产品接触史或被海产品刺伤史的患者，如出现感染症状应及时诊治。

参考文献

[1] VINH DONALD C, EMBIL JOHN M. Rapidly progressive soft tissue infections[J]. Lancet Infect Dis, 2005, 5(8): 501-513.
[2] JONES MK, OLIVER JD. *Vibrio vulnificus*: disease and pathogenesis[J]. Infect Immun, 2009, 77(5): 1723-1733.
[3] DUANE TM, HUSTON JM, COLLOM M, et al. Surgical Infection Society 2020 Updated Guidelines on the Management of Complicated Skin and Soft Tissue Infections[J]. Surg Infect (Larchmt), 2021, 22(4): 383-399.
[4] 卢中秋，李秉熙，黄唯佳，等. 创伤弧菌败血症的临床和流行病学特点[J]. 中国急救医学，2003，23(7)：470-471.
[5] BLAKE PA, MERSON MH, WEAVER RE, et al. Disease caused by a marine Vibrio. Clinical characteristics and epidemiology[J]. N Engl J Med, 1979, 300(1): 1-5.
[6] 洪广亮，卢才教，赵光举，等. 创伤弧菌脓毒症诊疗方案(2018)[J]. 中华急诊医学杂志，2018，27(6)：594-598.
[7] BAKER-AUSTIN C, OLIVER JD, ALAM M, et al. *Vibrio* spp. infections[J]. Nat Rev Dis Primers, 2018, 4(1): 8.
[8] 陈 珊，方俊杰，郑文颖. 创伤弧菌脓毒症的临床分析[J]. 浙江临床医学，2019，21(5)：703-704.
[9] KLONTZ KC, LIEB S, SCHREIBER M, et al. Syndromes of *Vibrio vulnificus* infections. Clinical and epidemiologic features in Florida cases, 1981-1987[J]. Ann Intern Med, 1988, 109(4): 318-323.
[10] VASEEHARAN B, RAMASAMY P, MURUGAN T, et al. In vitro susceptibility of antibiotics against *Vibrio* spp. and *Aeromonas* spp. isolated from *Penaeus monodon* hatcheries and ponds[J]. Int J Antimicrob Agents, 2005, 26(4): 285-291.
[11] YALCINKAYA F, ERGIN C, AGALAR C, et al. The presence and antimicrobial susceptibilities of human-pathogen Vibrio spp. isolated from blue crab (*Callinectes sapidus*) in Belek tourism coast, Turkey[J]. Int J Environ Health Res, 2003, 13(1): 95-98.
[12] BOWDRE JH, HULL JH, COCCHETTO DM. Antibiotic efficacy against Vibrio vulnificus in the mouse: superiority of tetracycline[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1983, 225(3): 595-598.
[13] 邱妍川，刘 阳，钟 玲，等. 超高效液相色谱法测定大鼠血浆中左氧氟沙星质量浓度[J]. 中国药业，2019，28(14)：14-16.
[14] ELMAHDI S, DASILVA LV, PARVEEN S. Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus* in various countries: A review[J]. Food Microbiol, 2016, 57: 128-134.
[15] SERRATORE P, ZAVATTA E, FIOCCHI E, et al. Preliminary study on the antimicrobial susceptibility pattern related to the genotype of *Vibrio vulnificus* strains isolated in the north-western Adriatic Sea coastal area[J]. Ital J Food Saf, 2017, 6(4): 6843.
[16] TANG HJ, CHANG MC, KO WC, et al. In vitro and in vivo activities of newer fluoroquinolones against *Vibrio vulnificus*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(11): 3580-3584.
[17] TRINH SA, GAVIN HE, SATCHELL KJF. Efficacy of Ceftriaxone, Cefepime, Doxycycline, Ciprofloxacin, and Combination Therapy for *Vibrio vulnificus* Foodborne Septicemia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(12): e01106-17.
[18] 薛乔升，王 波，陈庆军，等. 抗生素联合碘伏湿敷保肢治疗创伤弧菌感染1例[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志，2021，16(2)：214-216.
[19] PARK J, LEE CS. *Vibrio vulnificus* Infection[J]. N Engl J Med, 2018, 379(4): 375.
[20] 窦 燕，郭以河，孔晓飞，等. 创伤弧菌脓毒症1例报道并文献复习[J]. 东南国防医药，2018，20(1)：76-79.
[21] VUGIA DJ, TABNAK F, NEWTON AE, et al. Impact of 2003 state regulation on raw oyster-associated Vibrio vulnificus illnesses and deaths, California, USA[J]. Emerg Infect Dis, 2013, 19(8): 1276-1280.
[22] WALTER K. What to Know About *Vibrio vulnificus*[J]. JAMA, 2023, 329(9): 772.

（收稿日期：2023-06-20；修回日期：2023-11-17）

中图分类号：R969.4；R973.2　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0120－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.027

某院骨科手术患者抗凝药物使用合理性分析*

曾于桦[1]，顾　平[1,2△]，张　鹏[1]，陈　平[1]，邵　英[3]

（1. 四川省遂宁市中心医院，四川 遂宁　629000；2. 四川省遂宁市第一人民医院，四川 遂宁　629000；3. 成都医学院附属第一医院，四川 成都　610500）

摘要：目的　促进临床合理使用抗凝药物。**方法**　采用回顾性研究方法，利用医院信息系统提取四川省遂宁市中心医院2022年1月至6月骨科手术患者的病历，收集患者的性别、年龄、体质量、手术类型、抗凝药物使用等信息；以药品说明书为基础，参考相关指南和专家共识制订医院抗凝药物合理性用药评价标准，并对患者抗凝药物使用合理性进行评价。**结果**　共收集患者411例，其中393例（609例次）存在不合理用药情况。不合理用药情况发生率排前3的依次为给药时机不适宜（255例次、41.87%），适应证不适宜（114例次、18.72%），用法用量不适宜（113例次、18.56%）。给药时机不适宜主要表现为术后启动抗凝时间过早（245例次），包括使用依诺肝素钠233例次（95.10%），阿哌沙班11例次（4.49%），磺达肝癸钠1例次（0.41%）；适应证不适宜主要表现为超药品说明书用药（106例次、92.98%）；用法用量不适宜主要表现为预防剂量偏高（56例次、49.56%）和治疗剂量偏低（51例次、45.13%）。**结论**　该院骨科手术患者抗凝药物使用不合理问题较明显，应加强对临床医师及临床药师抗凝相关指南及药品说明书等专业知识的培训，提升临床合理用药意识，保障患者用药安全。

关键词：抗凝药物；骨科手术；围术期；住院患者；合理用药；用药评价

Rationality Analysis of Anticoagulant Drug Use Among Patients Undergoing Orthopedic Surgery in a Hospital

ZENG Yuhua[1], GU Ping[1,2], ZHANG Peng[1], CHEN Ping[1], SHAO Ying[3]

(1. Suining Central Hospital, Suining, Sichuan, China　629000; 2. Suining First People's Hospital, Suining, Sichuan, China　629000; 3. The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China　610500)

Abstract: Objective　To promote the rational use of anticoagulant drugs in clinical practice. **Methods**　The medical records of patients underwent orthopedic surgery in the Suining Central Hospital from January to June 2022 were extracted retrospectively from the hospital information system, the information on the patients' gender, age, body mass, surgical type and anticoagulant drug use was collected. Based on the drug instructions, the evaluation criteria for the rationality of anticoagulant drug use in hospital were formulated according to the relevant guidelines and expert consensuses to evaluate the rationality of anticoagulant drug use in patients. **Results**　A total of 411 patients were collected, including 393 cases (609 case times) of irrational drug use. The top three types of irrational drug use in terms of incidence were inappropriate medication timing (255 case times, 41.87%), inappropriate indications (114 case times, 18.72%), inappropriate usage and dosage (113 case times, 18.56%). The inappropriate medication timing was mainly induced by early initiation of anticoagulation after surgery (245 case times), including 233 case times of using enoxaparin sodium (95.10%), 11 case times of using apixaban (4.49%), one case time of using fondaparinux sodium (0.41%). The inappropriate indication was mainly induced by off－label drug use (106 case times, 92.98%). Inappropriate usage and dosage were mainly induced by high preventive doses (56 case times, 49.56%) and low treatment dose (51 case times, 45.13%). **Conclusion**　The irrational use of anticoagulant drugs among patients undergoing orthopedic surgery in this hospital is serious. It is necessary to strengthen the professional knowledge training for clinical physicians and pharmacists on anticoagulation－related guidelines and drug instructions to improve clinical awareness of rational drug use, and ensure the medication safety of patients.

Key words: anticoagulant drug; orthopedic surgery; perioperative period; inpatient; rational drug use; medication evaluation

静脉血栓栓塞症（VTE）包括肺栓塞（PTE）及深静脉血栓形成（DVT），为骨科手术患者常见并发症，也是患者围术期死亡的重要原因[1]。研究显示，药物及物理预防可明显降低VTE的发生率，自2009版《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》（简称《大手术预防指南》）推广以来，我国相关骨科大手术后DVT发生率均已明显降低，其中人工全髋关节置换术（THA）后仅为2.4%～6.49%[2－3]，人工全膝关节置换术（TKA）后为

*基金项目：四川省医院协会青年药师科研专项资金项目[22019]。

第一作者：曾于桦，女，硕士，药师，研究方向为临床药学，（电子信箱）214981529@qq.com。

△通信作者：顾平，男，硕士，主任药师，研究方向为临床药学，（电话）0825－2292542。

3.19%[4]，髋部骨折手术（HFS）后为3.77%～16.10%[1]，创伤骨科患者为6.4%～12.4%[5]。然而，抗凝药物临床不合理使用时有发生，如围术期低分子肝素桥接不规范造成的术中出血风险增加及术后心脑血管不良事件[6-7]，肝素钠使用过程中未监测血小板导致肝素诱导的血小板减少症（HIT）并发全身多处血栓[8]。围术期合理规范地使用抗凝药物可显著提高治疗的有效性和安全性，不仅能降低VTE及出血事件的发生率[9]，还能降低患者的治疗成本[10-11]。在此，回顾性分析四川省遂宁市中心医院骨科手术住院患者抗凝药物的使用情况，评价药物使用的合理性，以促进临床抗凝药物的规范使用。现报道如下。

1 资料与方法

利用医院信息系统检索四川省遂宁市中心医院2022年1月至6月骨科手术患者的病历，收集患者的性别、年龄、体质量、手术类型、抗凝药使用等信息，录入Excel 2019软件进行分类统计。以药品说明书为基础，参考《大手术预防指南》（2016年修订版）[1]、《中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南（2021）》[12]、《创伤骨科患者围手术期下肢静脉血栓形成诊断及防治专家共识（2022年）》[5]、《医院内静脉血栓栓塞症防治与管理建议》[13]、《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南（第三版）》[14]等制订用药合理性评价标准，详见表1（ih为皮下注射，po为口服；q12 h为每12 h 1次，qd为每日1次，bid为每日2次）。主要从适应证、药物选择、给药时机、用法用量、用药疗程等方面点评。由2名药师独立进行用药合理性评价，对不合理处方注明具体原因，若意见不一致，则由第3名药师判断。

2 结果

2.1 患者基本情况

共收集411例患者的病历。其中，男223例（54.26%），女188例（45.74%）；年龄20～94岁，平均（58.94±14.60）岁，<60岁208例（50.61%），60～74岁148例（30.01%），≥75岁55例（13.38%）。

2.2 抗凝药物不合理使用情况

411例患者中有393例（609例次）存在不合理用药情况，其中109例患者存在2种，64例患者存在3种及以上；不合理用药发生率排名前3的依次为给药时机不适宜、适应证不适宜、用法用量不适宜。详见表2。

给药时机不适宜共255例次，包括术后启动抗凝时间过早245例次[其中使用依诺肝素钠233例次（95.10%），阿哌沙班11例次（4.49%），磺达肝癸钠1例次（0.41%）]；术后启动抗凝时间太晚5例次，中途无特殊情况间歇性暂停抗凝4例次，术前停药太早1例次。适应证不适宜共114例次，其中不具有抗凝药物使用指征8例次，包括Caprini评分等级为低危2例次及出血风险高6例次。其余106例次均为超药品说明书用药，以阿哌沙班超说明书用药为主（86例次），13例次为磺达肝癸钠及阿哌沙班2种药物超药品说明书用药。用法用量不适宜共113例次，其中预防剂量偏低5例次（4.42%），预防剂量偏高56例次（49.56%），治疗剂量偏低51例次（45.13%），频繁更换剂量1例次（0.88%）。选药不适宜57例次，均为无特殊情况未首选LMWH而选择磺达肝

表1 抗凝药物用药合理性评价标准

Tab. 1 Evaluation criteria for the rationality of anticoagulant drug use

评价项目	评价标准
适应证	Caprini评分等级为中、高危及以上且出血风险较低患者的预防用药及已确诊血栓形成且无用药禁忌证患者的治疗用药。具体为，低分子肝素（LMWH）用于外科手术中VTE的预防及治疗；磺达肝癸钠用于重大下肢骨科手术患者VTE的预防；阿哌沙班用于髋（或膝）关节置换术成年患者VTE的预防；利伐沙班用于髋（或膝）关节置换术成年患者VTE的预防及治疗
禁忌证	活动性出血、过敏及终末期肾病等（参考对应药品说明书）
药物选择	对于接受骨科大手术患者，通常建议优选LMWH预防
给药时机	创伤患者应于伤后24 h内尽早开始药物预防，不推荐术前、术后4 h内应用抗凝药物。低分子肝素钙及依诺肝素钠，术前12 h停用，术后12 h后（硬膜外腔导管拔除后4 h可应用依诺肝素钠）继续应用；磺达肝癸钠，术后6～24 h（硬膜外腔导管拔除后4 h）给药；阿哌沙班，术后12～24 h（硬膜外腔导管拔除后5 h）给药；利伐沙班，术后6～10 h（硬膜外腔导管拔除后6 h）给药
用法用量	低分子肝素钙：预防，术前至术后3 d 40 AXaIU/kg、ih，术后第4天起每天给药60 AXaIU/kg、ih；治疗，92～100 AXaIU/kg、ih、q12 h；依诺肝素钠：预防，2 000或4 000 AXaIU、ih、qd；治疗，150 AXaIU/kg、ih、qd或100 AXaIU/kg、ih、bid；磺达肝癸钠：预防，2.5 mg、ih、qd；阿哌沙班：预防，2.5 mg、po、bid；利伐沙班：预防，10 mg、po、qd；治疗，前3周15 mg、po、bid，后续20 mg、po、qd
用药疗程	预防，THA，TKA，HFS患者，疗程最少10～14 d，THA术后患者可延长至35 d，其余手术推荐7～14 d；治疗，手术等一过性危险因素诱发的VTE治疗3个月，永久性危险因素诱发的VTE建议长期治疗
其他	不同种类、同品种不同规格及生产厂家的药物之间，无特殊情况不得随意换用

表2 患者抗凝药物不合理使用情况（n=609）

Tab. 2 Irrational use of anticoagulant drugs in patients (n = 609)

不合理用药情况	例次	占比（%）
给药时机不适宜	255	41.87
适应证不适宜	114	18.72
用法用量不适宜	113	18.56
药物选择不适宜	57	9.36
用药疗程不适宜	23	3.78
禁忌证用药	19	3.12
其他	28	4.60

癸钠预防VTE。用药疗程不适宜共23例次，均为疗程过短。主要表现为确诊血栓患者出院未见继续服用抗凝药物医嘱，抗凝治疗疗程不足。禁忌证用药共19例次，其中蛛网膜下腔出血、消化道出血1例次，肌酐清除率（CCr）< 15 mL / min使用依诺肝素钠1例次，大便隐血阳性17例次。其他，共28例次主要表现为无合理原因在磺达肝癸钠、低分子肝素钙之间及2种不同规格及生产厂家的依诺肝素钠之间频繁更换。

3 讨论

3.1 适应证、禁忌证与药物选择不适宜分析

本研究中发现，阿哌沙班超药品说明书用药较普遍，其药品说明书及各大指南均推荐其用于THA和TKA患者的VTE预防，HFS患者推荐使用LMWH及磺达肝癸钠，其余类型骨科手术均推荐首选LMWH[1,12,15]。故阿哌沙班用于除THA和TKA外的骨科手术患者的VTE预防属超药品说明书用药，适应证不适宜。本研究中还发现，Caprini评分等级为低危、出血风险高、活动性出血及大便隐血阳性的患者采取药物预防，根据Caprini评分[16-17]，VTE风险低危或出血风险高或有活动性出血时，建议采用物理预防，而非药物预防。根据文献[15]，对于行重大骨科手术的患者，建议优选LMWH而非推荐的其他替代药物。因此无特殊情况下选择磺达肝癸钠属药物选择不适宜。严重肾功能不全（CCr < 15 mL / min）的患者依诺肝素钠清除率降低，血药浓度升高，出血风险增加[18-19]，故CCr < 15 mL / min为依诺肝素钠禁忌证，此类患者建议使用普通肝素。

3.2 给药时机不适宜分析

行骨科大手术及创伤患者，术后或创伤后的24 h是VTE形成的高发期，故预防应尽早进行，但骨科大手术后初级血小板血栓形成稳定血凝块的时间约为8 h[20]，过早进行药物预防可能增加出血风险。因此，确定术后启动药物预防的时机时应充分权衡风险与获益。根据《大手术预防指南》（2016年修订版），不同抗凝药物术后给药时机也不同，如LMWH推荐术后12 h启用。本研究中发现，绝大部分骨科手术患者术后6 h即启用依诺肝素钠，术后启用时间较早。对于LMWH术后给药时机问题，有多项研究比较了LMWH不同给药时机的VTE发生率及出血风险，发现术前2 h及术后2～4 h给药预防VTE更有效，但术前2 h及术后6 h给药与出血并发症风险增加有关，且前者与出血并发症风险增加显著相关（$P < 0.05$）[21]。目前尚无充足的证据支持术后6 h启用LMWH的安全性。而本研究中术后6 h给药的患者中未见相关出血事件报告，术后6 h给药的安全性仍有待进一步研究。

3.3 用法用量不适宜分析

本研究中用法用量不适宜主要表现为依诺肝素钠预防剂量偏高及治疗剂量偏低，少数表现为低剂量预防DVT。依诺肝素钠预防DVT推荐剂量为2 000或4 000 AXaIU，治疗DVT推荐剂量为100 AXaIU / kg、每日2次或150 AXaIU / kg、每日1次。预防剂量偏高，可能增加出血风险，本研究中预防剂量偏高的患者中，给药后大小便隐血阳性2例次，术后血红蛋白较术前下降27例次，但血红蛋白下降是否为依诺肝素钠引起尚不明确（不能排除为术中失血所致）。治疗剂量偏低的患者主要表现为以预防剂量抗凝，ROMERA-VILLEGAS等[22]研究了不同剂量LMWH与维生素K拮抗剂治疗VTE的复发风险，结果显示，标准剂量LMWH组VTE复发率明显低于中剂量组及低剂量组，表明针对已确诊血栓的患者使用标准治疗剂量抗凝可能为最佳选择。

3.4 用药疗程不适宜分析

本研究中用药疗程不合理大部分为疗程不足，少部分表现为预防疗程不足，主要表现为院内已停用抗凝药物，出院时未见继续使用抗凝药物的医嘱。骨科手术后患者通常需卧床或制动几日甚至数月，此阶段血流常呈淤滞高凝状态，极易发生VTE。根据文献[15]，骨科大手术后患者35 d内发生VTE的基线风险约为4.3%。根据《大手术预防指南》（2016年修订版），骨科大手术后凝血过程持续激活可达4周，术后DVT形成的危险性可持续3个月。对于行THA，TKA，HFS的患者，药物预防最少10～14 d，行THA手术患者药物预防推荐延长至35 d。对于已形成血栓的患者，若为手术或一过性非手术因素所引起的腿部近端或腿部孤立性远端的DVT或PTE，建议抗凝治疗3个月。若为无诱因的腿部近端或腿部孤立性远端的DVT或PTE患者，则建议抗凝治疗3个月后评估延长抗凝治疗的风险获益比，再决定是否继续抗凝治疗。

3.5 其他

本研究结果显示，存在低分子肝素钙与磺达肝癸钠之间、2种不同规格及生产厂家的依诺肝素钠之间无明显原因相互转换情况，不同品种药物抗凝活性特点及药物代谢动力学（简称药动学）数据不同，同一品种不同规格及生产厂家的药物之间，由于生产工艺不同，其药动学数据也有差异，故同一疗程中无特殊原因相互换用不合理。

3.6 局限性

本研究因采用回顾性分析方法，具有以下局限性：病历信息中未见药品不良反应相关记录及报告，可能存在其发生但未记录的情况；患者抗血小板等口服药

的术前具体停药时间不详，导致无法评估术前停药时机是否合理；样本量较小，无法比较围术期抗凝药物的不合理使用与VTE发生率及不良出血事件的关系。因此，仍需设计更科学合理的大样本量前瞻性研究证实。

3.7 小结

虽然我院骨科手术患者已常规行VTE风险评估，术后根据评分予药物预防抗凝，但仍存在药物预防指征把握不当、禁忌证用药、药物选择不适宜、给药时机不适宜、药物剂量不适宜、用药疗程不足、药物转换不合理等诸多问题，反映出临床医师及药师对各类抗凝药物及相关指南的了解不够仔细和深入，临床决策过多依赖经验而缺乏循证证据支持。因此，需加强对临床医师及药师的抗凝药物相关知识培训，建立抗凝药物应用规范，促进其合理使用，保障患者的用药安全。

参考文献

[1] 中华医学会骨科学分会. 中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南[J]. 中华骨科杂志，2016，36(2)：65－71.
[2] 钱文伟，翁习生，常 晓，等. 人工髋关节置换后深静脉血栓形成影响因素的回顾分析[J]. 中国组织工程研究，2012，16(4)：622－625.
[3] 尹知训，余楠生，卢伟杰，等. 初始全髋关节置换术静脉血栓栓塞症预防的临床研究[J]. 中国骨与关节外科，2013，6(z1)：57－60.
[4] 彭慧明，翁习生，翟吉良，等. 初次全膝关节成形术后常规抗凝患者静脉血栓症发生率的调查研究[J]. 中国骨与关节外科，2014，7(2)：101－104.
[5] 周 武，曹发奇，曾睿寅，等. 创伤骨科患者围手术期下肢静脉血栓形成诊断及防治专家共识(2022年)[J]. 中华创伤杂志，2022，38(1)：23－31.
[6] CAPODANNO D，MUSUMECI G，LETTIERI C，et al. Impact of bridging with perioperative low－molecular－weight heparin on cardiac and bleeding outcomes of stented patients undergoing non－cardiac surgery[J]. Thromb Haemost，2015，114(2)：423－431.
[7] 汤博睿，王子惠，王华光，等. 长期应用抗血小板药物骨科患者围手术期抗栓药物的使用合理性评价[J]. 药物流行病学杂志，2021，30(7)：477－481.
[8] 蒋冰洁，毛丹丹，吴华勇，等. 肝素诱导血小板减少导致横窦血栓形成脑出血一例报道并文献复习[J]. 中华脑科疾病与康复杂志：电子版，2019，9(6)：380－381.
[9] 徐红青，管晓敏，陈 霞，等. 综合干预措施对骨科围手术期预防抗凝药物合理使用的效果评价[J]. 药学与临床研究，2020，28(2)：145－148.
[10] BEYER－WESTENDORF J，MOURET P，TURPIE AG. Rivaroxaban for venous thromboembolism prevention after major orthopedic surgery：translating trial data into routine clinical practice[J]. Orthop Res Rev，2017，9：1－11.
[11] 张雪柏，李闻新. 某三级骨专科医院骨科大手术患者抗凝药物使用分析[J]. 中国药师，2020，23(1)：113－116.
[12] 中华医学会骨科学分会创伤骨科学组. 中国创伤骨科患者围手术期静脉血栓栓塞症预防指南(2021)[J]. 中华创伤骨科杂志，2021，23(3)：185－192.
[13] 中国健康促进基金会血栓与血管专项基金专家委员会，中华医学会呼吸病学分会肺栓塞与肺血管病学组，中国医师协会呼吸医师分会肺栓塞与肺血管病工作委员会. 医院内静脉血栓栓塞症的防治与管理建议[J]. 中华医学杂志，2018，98(18)：1383－1388.
[14] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中华普通外科杂志，2017，32(9)：807－812.
[15] FALCK－YTTER Y，FRANCIS CW，JOHANSON NA，et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients：Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis，9th ed：American College of Chest Physicians Evidence－Based Clinical Practice Guidelines[J]. Chest，2012，141(Suppl 2)：e278s－e325s.
[16] CRONIN M，DENGLER N，KRAUSS ES，et al. Completion of the Updated Caprini Risk Assessment Model (2013 Version)[J]. Clin Appl Thromb Hemost，2019，25：1076029619838052.
[17] GOLEMI I，SALAZAR ADUM JP，TAFUR A，et al. Venous thromboembolism prophylaxis using the Caprini score[J]. Dis Mon，2019，65(8)：249－298.
[18] WANG D，FAN G，LEI J，et al. LMWHs dosage and outcomes in acute pulmonary embolism with renal insufficiency，an analysis from a large real－world study[J]. Thromb J，2022，20(1)：26.
[19] VAN DEN BROEK MPH，VERSCHUEREN MV，KNIBBE CAJ. Critical appraisal of evidence for anti－Xa monitoring and dosing of low－molecular－weight heparin in renal insufficiency[J]. Expert Rev Clin Pharmacol，2022，15(10)：1155－1163.
[20] ROSENCHER N，BONNET MP，SESSLER DI. Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery：management strategies[J]. Anaesthesia，2007，62(11)：1154－1160.
[21] PAPAKOSTIDIS C，HARWOOD PJ，KARADIMAS EJ，et al. The timing of drug administration for thromboprophylaxis following orthopaedic surgery：evidence and controversies related to treatment initiation and duration[J]. Curr Vasc Pharmacol，2011，9(1)：11－18.
[22] ROMERA－VILLEGAS A，CAIROLS－CASTELLOTE MA，VILA－COLL R，et al. Long－term use of different doses of low－molecular－weight heparin versus vitamin K antagonists in the treatment of venous thromboembolism[J]. Ann Vasc Surg，2010，24(5)：628－639.

（收稿日期：2023－08－14；修回日期：2023－12－02）

中图分类号:R969.4 文献标志码:A 文章编号:1006－4931(2024)12－0124－06
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.028

纳武利尤单抗药品不良反应文献分析*

赵士清[1],杨双宁[2],郭 青[1]

(1. 北京语言大学医院,北京 100083; 2. 郑州大学第一附属医院,河南 郑州 450000)

摘要:目的 为及时识别与处理纳武利尤单抗所致药品不良反应(ADR)提供参考。**方法** 检索PubMed、中国知网、万方、维普数据库中有关纳武利尤单抗ADR的个案报道,检索时限为各数据库自建库起至2021年12月。汇总分析出现ADR患者的临床信息(包括患者的一般情况、原患疾病,纳武利尤单抗使用剂量,ADR出现时间、累及系统/器官、临床表现、最终结局等)。**结果** 共纳入文献600篇,涉及患者649例(发生ADR 679例次),其中男444例(68.41%),女205例(31.59%);患者年龄(63.41±12.63)岁;涉及原患疾病以非小细胞肺癌最多(219例、33.74%),其次为黑色素瘤(203例、31.28%)。纳武利尤单抗单药治疗505例(77.81%),用量高于或低于药品说明书要求的分别有4例和59例;联合用药144例(22.19%)。ADR主要发生在用药后6个月内,主要累及内分泌系统(105例次)、神经系统(95例次)、皮肤及其附件(84例次)等。临床症状自行缓解8例次(1.18%),对症处理后改善576例次(84.83%),发生致死性ADR 72例次(10.60%,主要累及心血管系统、神经系统、肌肉骨骼系统等)。**结论** 纳武利尤单抗ADR发生以男性、60～79岁患者居多,多发生在用药后6个月内。其ADR累及多个系统,多数程度较轻,经临床治疗后可改善,但应特别注意心肌炎、重症肌无力、肌炎、移植排斥反应、免疫相关性肺炎等ADR,防止发生致死性ADR。

关键词:纳武利尤单抗;药品不良反应;文献分析;程序性死亡受体－1抑制剂

Literature Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Nivolumab

ZHAO Shiqing[1], YANG Shuangning[2], GUO Qing[1]

(1. Beijing Language and Culture University Hospital, Beijing, China 100083; 2. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan, China 450000)

Abstract: Objective To provide a reference for timely identification and response of adverse drug reactions (ADRs) induced by nivolumab. **Methods** The case reports of ADRs induced by nivolumab in the PubMed, CNKI, WanFang and VIP from the inception of these databases to December 2021 were searched. The clinical information on patients with ADRs (including patients' general data, primary disease, dosage of nivolumab, occurrence time of ADRs, involved systems / organs, clinical manifestations, final outcomes) was summarized and analyzed. **Results** A total of 600 studies were included, involving 649 patients (679 case times of ADRs), including 444 males (68.41%) and 205 females (31.59%), with the mean age of (63.41 ± 12.63) years. The primary disease of patients was mainly non－small cell lung cancer (219 cases, 33.74%), followed by melanoma (203 cases, 31.28%). A total of 505 cases (77.81%) were treated with nivolumab monotherapy, with four and 59 cases receiving the higher and lower dosages than requirements of the drug instructions respectively, and 144 cases (22.19%) were treated with nivolumab combined with other drugs. ADRs mainly occurred within six months after medication, mainly involving the endocrine system (105 case times), nervous system (95 case times), skin and its appendages (84 case times). Eight case times of ADRs (1.18%) showed the clinical symptoms that relieved spontaneously, 576 case times (84.83%) showed improved clinical symptoms after symptomatic treatment, 72 case times were fatal (10.60%, mainly involving the cardiovascular system, neural system, musculoskeletal system). **Conclusion** Males and patients aged 60 to 79 years are more likely to suffer from ADRs after using nivolumab, and most of ADRs occur within six months after medication. The ADRs involve many systems and are mostly mild, which can improved after clinical treatment. However, myocarditis, myasthenia gravis, myositis, transplantation rejection and immune－associated pneumonia should be paid more attention to prevent fatal ADRs.

Key words: nivolumab; adverse drug reaction; literature analysis; programmed death－1 inhibitor

癌症为全球四大慢性疾病之一,给社会带来巨大的经济负担[1]。近年来免疫检查点阻断成为肿瘤免疫疗法的重要突破口,目前已获批的免疫检查点抑制剂(ICI)主要有细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA－4)、程序性死亡受体－1(PD－1)和程序性死亡配体－1(PD－L1)。研究表明,与PD－L1和CTLA－4抑制剂相

*基金项目:北京语言大学校级项目[22YJXZ0002]。

第一作者:赵士清,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为医药政策及合理用药,(电子信箱)453718315@qq.com。

△通信作者:郭青,女,大学本科,副主任药师,研究方向为医药政策及合理用药,(电子信箱)guoqing@blcu.edu.cn。

比，PD－1抑制剂的药品不良反应（ADR）发生率虽较低[2－3]，但随着其使用的增多及与联合检查点阻断治疗，其ADR发生率也进一步升高[4]。纳武利尤单抗为我国首个获批上市的PD－1抑制剂代表药物，适用于转移性黑色素瘤、头颈部鳞状细胞癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌、霍奇金淋巴瘤等多种肿瘤疾病的治疗。目前国内对纳武利尤单抗所致ADR的相关研究较少，需进一步完善认识。为此，本研究中对纳武利尤单抗单药及联合治疗所致ADR的国内外个案报道进行回顾性分析，为相关ADR的及时识别与处理提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“nivolumab”“case report”为英文检索词，以“纳武单抗”“纳武利尤单抗”为中文检索词，检索PubMed、中国知网、万方、维普数据库中有关纳武利尤单抗ADR的个案报道。检索时限为各数据库自建库起至2021年12月。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准：个案报道文献为原始病例，且相关临床资料完整；ADR在使用纳武利尤单抗治疗期间或治疗后出现，且与纳武利尤单抗的使用（含单药或联合治疗）相关。

排除标准：重复发表，临床试验研究、动物实验研究、系统综述等；药物使用剂量、使用时间、ADR出现时间、最终结局等信息记录不完整；无法获取全文。

1.3 文献质量评价

由2名研究者依据国际病例报告指南（CARE指南）[5]信息清单条目标准对纳入文献进行质量评价，分为“报告充分”及“报告不充分”。

1.4 研究方法

纳入“报告充分”的文献，提取文献题目，患者一般情况（性别、年龄、原患疾病），是否合用其他治疗（及治疗名称），纳武利尤单抗使用剂量，ADR出现的时间、典型症状、最终结局，录入Excel 2019软件以建立病例报道数据库，并进行分类统计与分析。

2 结果

2.1 文献纳入基本情况

共检索到文献2 199篇，筛选后最终纳入文献600篇，其中PubMed 566篇，中文数据库34篇。

2.2 患者性别、年龄与原患疾病

600篇文献涉及患者649例。其中男444例（68.41%），女205例（31.59%）；年龄9～98岁，平均（63.41±12.63）岁。性别与年龄分布见表1。原患疾病以非小细胞肺癌最多见，其次为黑色素瘤，详见表2。

表1 患者的性别与年龄分布（n = 649）

Tab. 1 Distribution of patients′ gender and age（n = 649）

年龄	男（例）	女（例）	合计[例（%）]	年龄	男（例）	女（例）	合计[例（%）]
≤49岁	51	35	86（13.25）	70～79岁	128	54	182（28.04）
50～59岁	83	40	123（18.95）	80～89岁	25	17	42（6.47）
60～69岁	155	59	214（32.97）	≥90岁	2	0	2（0.31）

表2 患者原患疾病分布（n = 649）

Tab. 2 Distribution of primary diseases of patients（n = 649）

原患疾病	例数	构成比（%）	原患疾病	例数	构成比（%）	原患疾病	例数	构成比（%）
非小细胞肺癌	219	33.74	霍奇金淋巴瘤	11	1.69	大肠癌	6	0.92
黑色素瘤	203	31.28	尿路上皮癌	11	1.69	胶质母细胞瘤	5	0.77
肾细胞癌	91	14.02	肝细胞癌	10	1.54	恶性间皮瘤	5	0.77
头颈癌	22	3.39	小细胞肺癌	9	1.39	其他	32	4.93
胃癌	19	2.93	膀胱癌	6	0.92			

2.3 患者用药情况

649例患者中，纳武利尤单抗单药治疗505例（77.81%），其使用剂量与药品说明书推荐剂量（3 mg/kg、每2周1次，240 mg、每2周1次，480 mg、每4周1次）比较，符合、偏低、偏高的分别有334例、52例、4例，其余115例因未给出使用间隔时间，或仅给出单次用量而无法评估。剂量最小为0.36 mg/kg（2周1次），最大为10 mg/kg（2周1次）。详见表3。纳武利尤单抗联合用药治疗144例（22.19%），联合伊匹木单抗115例（有11例为两药序贯治疗），联合其他药物29例。

表3 纳武利尤单抗单药所致ADR发生的给药方案（n = 505）

Tab. 3 Medication regimen for ADRs induced by nivolumab monotherapy（n = 505）

给药方案	例数	构成比（%）	给药方案	例数	构成比（%）
3 mg/kg，2周1次	255	50.50	6 mg/kg，4周1次	2	0.40
240 mg，2周1次	65	12.87	10 mg/kg，2周1次	2	0.40
3 mg/kg	41	8.12	1 mg/kg，2周1次	1	0.20
2 mg/kg，3周1次	38	7.52	3.2 mg/kg，3周1次	1	0.20
480 mg，4周1次	14	2.77	0.36 mg/kg，2周1次	1	0.20
3 mg/kg，3周1次	5	0.99	0.5 mg/kg	1	0.20
2 mg/kg	5	0.99	2.4 mg/kg	1	0.20
2 mg/kg，2周1次	4	0.79	仅给出单次使用总量	67	13.27
240 mg，3周1次	2	0.40			

2.4 ADR发生时间

649例患者共发生ADR 679例次，涉及679个ADR发生时间，其中12个仅记录治疗周期，详见表4。ADR最早发生于输液后10 min，为输液反应；免疫相关ADR[6]最早发生于治疗后8 h，最晚为用药50周期（即200周，约46个月）后。延迟性ADR最晚发生于停药后8个月。34例患者于修改治疗方案后出现ADR，其中27例为初始纳武利尤单抗单药治疗换为联合给药或纳武利尤单抗与其他药物序贯给药后出现，7例为初始联

表4 ADR发生时间分布（n = 679）

Tab. 4 Distribution of occurrence time of ADRs（n = 679）

发生时间	例次	构成比(%)	发生时间	例次	构成比(%)	发生时间	例次	构成比(%)
用药后 <1个月	231	34.02	>6~12个月	62	9.13	调整为联合或序贯治疗后	27	3.98
1~3个月	156	22.97	>12个月	40	5.89	调整为单药治疗后	7	1.03
>3~6个月	110	16.20	停药后	34	5.01	仅记录治疗周期	12	1.77

合给药换为纳武利尤单抗单药治疗后出现。

2.5 ADR累及系统/器官与主要临床表现

根据《世界卫生组织不良反应》术语集（WHO-ART）与《ICH国际医学用语词典》（MedDRA）术语集对ADR进行分类。679例次ADR主要累及内分泌系统、神经系统、皮肤及其附件。其中内分泌系统中以甲状腺疾病（35例次）最多，其次为肾上腺疾病（28例次），再次为脑垂体ADR（24例次）。详见表5。

2.6 ADR转归及致死性ADR发生特点

679例次ADR中，临床症状自行缓解8例次（1.18%）；通过停药，使用皮质类固醇、英夫利昔单抗、吗替麦考酚酯或其他对症治疗后临床症状改善576例次（84.83%），15例次（2.21%）经规范治疗后无改善，8例次（1.18%）病情持续恶化，72例次（10.60%）发生致死性ADR。

致死性ADR较常累及心血管系统及神经系统，详见表6。其中，12例患者的ADR同时累及多个系统，其中7例并发心肌炎、重症肌无力、肌炎或横纹肌溶解。

3 讨论

3.1 ADR与患者性别、年龄

一项来自意大利药物警戒数据库2002年1月至2019年2月的数据分析结果显示，与纳武利尤单抗相关

表5 ADR累及系统/器官与临床表现

Tab. 5 Systems / organs involved in ADRs and clinical manifestations

累及系统/器官	例次	临床表现及例次
内分泌系统	105	肾上腺功能不全(27)，孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症(24)，垂体炎(18)，甲状腺功能减退(13)，甲状腺炎(11)，甲状腺功能亢进(5)，Graves病(4)，甲状旁腺功能减退(2)，库欣综合征(1)
神经系统	95	重症肌无力(27)，自身免疫性脑炎(15)，吉兰-巴雷综合征(8)，周围神经病变(5)，脑膜炎(4)，边缘性脑炎(4)，视神经炎(3)，多发性单神经病变(3)，慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病(3)，中枢神经系统脱髓鞘疾病(3)，共济失调(2)，放射性坏死(2)，颅神经病变(2)，贝尔氏麻痹(2)，神经病-肌炎-肌无力样综合征(2)，带状疱疹膝状神经节综合征(1)，脊髓神经根病(1)，神经结节病(1)，假性脑膜炎(1)，进行性多灶性白质脑病(1)，可逆性后部脑病综合征(1)，桥本脑病(1)，手术部位免疫反应(1)，肌阵挛-共济失调综合征(1)，急性运动轴索神经疾病(1)
皮肤及其附件	84	银屑病(17)，类天疱疮(16)，白癜风(8)，中毒性表皮坏死松解症(6)，Stevens-Johnson综合征(6)，扁平苔藓(6)，多形红斑(4)，免疫相关性皮疹(3)，苔藓样皮炎(3)，放射性皮炎(2)，手足综合征(1)，接触性皮炎(1)，化脓性汗腺炎(1)，皮肤结节病(1)，离心性环状红斑(1)，斑秃(1)，毛孔角化症(1)，肉芽肿性皮炎(1)，湿疹(1)，过敏性皮炎(1)，角化棘皮瘤(1)，苔藓样糠疹(1)，指甲蓝灰色变(1)
呼吸系统	71	免疫相关性肺炎(60)，嗜酸性粒细胞肺炎(3)，鼻窦炎(3)，弥漫性肺泡出血(1)，胸膜肉芽肿(1)，哮喘(1)，气管食管瘘(1)，肺结节(1)
胃肠系统	65	免疫性肠炎(38)，胰腺炎(6)，胃炎(3)，肠穿孔(3)，口腔溃疡(2)，口腔黏膜炎(2)，唾液腺炎(1)，弥漫性肠麻痹(1)，口腔苔藓样病变(1)，阑尾炎(1)，食管狭窄(1)，黏膜扁平苔藓(1)，假性肠梗阻(1)，乳糜泻(1)，小肠溃疡(1)，胃穿孔(1)，克罗恩病(1)
心血管系统	58	心肌炎(36)，心包积液(5)，心包填塞(4)，急性冠脉综合征(3)，心包炎(3)，房室传导阻滞(3)，心力衰竭(2)，心肌坏死(1)，心功能损伤(1)
代谢和营养	57	糖尿病(46)，高钙血症(4)，脂膜炎(2)，乳酸酸中毒(1)，冷球蛋白血症(1)，胸腺增生(1)，低钙血症(1)，低钠血症(1)
血液系统	49	自身免疫性血小板减少(11)，血小板减少性紫癜(6)，粒细胞减少(6)，噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(5)，溶血性贫血(5)，再生障碍性贫血(4)，血细胞减少(3)，纯红细胞再生障碍性贫血(3)，血友病(2)，嗜酸性粒细胞增多症(2)，冷凝集素综合征(1)，白细胞增多症(1)
肌肉骨骼	43	肌炎(17)，横纹肌溶解(6)，嗜关节炎(6)，RS3PE综合征(4)，坏死性肌病(3)，酸性筋膜炎(2)，滑膜炎(2)，风湿性多肌痛(1)，肌筋膜炎(1)，下颌骨坏死(1)
泌尿系统	42	间质性肾炎(23)，急性肾损伤(6)，IgA肾病(4)，免疫相关性肾炎(2)，系膜增生性肾小球肾炎(1)，远端肾小管酸中毒(1)，膀胱炎(1)，抗肾小球基底膜肾小球肾炎(1)，原发性膜性肾病复发(1)，局灶性和节段性肾小球硬化(1)，肾病综合征(1)
免疫系统	26	移植排斥反应(9)，皮肌炎(7)，类风湿关节炎(3)，多发性肌炎(2)，局限性硬皮病(2)，嗜酸性肉芽肿多血管炎(1)，抗磷脂抗体综合征(1)，硬皮病样综合征(1)
肝胆系统	24	免疫相关性肝炎(13)，胆管炎(4)，急性肝损伤(3)，胆管梗阻(1)，大胆管病变(1)，病毒性肝炎加重(1)，脂肪性肝炎(1)
眼器官系统	21	葡萄膜炎(7)，浆液性视网膜色素上皮脱离(5)，VKH综合征(5)，角膜溃疡(1)，角膜穿孔(1)，干眼症(1)，渗出性视网膜脱离(1)
血管与淋巴管	6	肢端发绀(1)，肢端血管综合征(1)，血栓栓塞(1)，自发性血肿(1)，补体介导的血栓性微血管病(1)，小血管炎(1)
生殖系统	5	硬化性苔藓(3)，孤立性阴茎溃疡(1)，免疫相关性外阴炎(1)
耳及迷路类疾病	2	感音神经性耳鸣(2)
肿瘤及其并发症	10	疾病恶性进展(8)，肿瘤溶解综合征(1)，CD_8^+外周T细胞淋巴瘤(1)
其他	22	输液反应(5)，肉芽肿损害(4)，细胞因子释放综合征(4)，多器官功能衰竭(2)，发热(2)，肺出血肾炎综合征(1)，静坐不能(1)，DRESS综合征(1)，系统性结节病(1)，药物性血管水肿(1)

表 6 致死性 ADR 累及系统 / 器官与临床表现（n = 72）

Tab. 6 Systems / organs involved in fatal ADRs and clinical manifestations（n = 72）

累及系统 / 器官	例次	构成比(%)	临床表现及例次
心血管系统	14	19.44	心肌炎(11),心肌坏死(1),心力衰竭(1),心功能损伤(1)
神经系统	12	16.67	重症肌无力(5),自身免疫性脑炎(3),急性运动轴索神经病变(1),吉兰 - 巴雷综合征(1),神经病 - 肌炎 - 肌无力样综合征(1),边缘性脑炎(1)
肌肉骨骼	7	9.72	肌炎(5),横纹肌溶解(2)
呼吸系统	5	6.94	免疫相关性肺炎(4),气管食管瘘(1)
血液系统	5	6.94	自身免疫性血小板减少(1),再生障碍性贫血(1),自身免疫性溶血性贫血(1),血细胞减少(1),噬血细胞性淋巴组织细胞增多症(1)
免疫系统	5	6.94	移植排斥反应(3),抗磷脂抗体综合征(1),皮肌炎(1)
肿瘤及其并发症	5	6.94	疾病恶性进展(3),肿瘤溶解综合征(1),CD_8^+外周T细胞淋巴瘤(1)
胃肠系统	4	5.56	胰腺炎(1),肠穿孔(1),弥漫性肠麻痹(1),结肠炎(1)
内分泌系统	4	5.56	垂体炎(3),肾上腺功能不全(1)
肝胆系统	4	5.56	免疫相关性肝炎(2),急性肝损伤(1),胆管炎(1)
皮肤及其附件	2	2.78	中毒性表皮坏死松解症(2)
泌尿系统	2	2.78	局灶性和节段性肾小球硬化(1),急性肾损伤(1)
其他	3	4.17	多器官功能衰竭(2),肺出血肾炎综合征(1)

的 ADR 患者中男性多于女性（约为 2.2∶1），年龄主要分布在 ≥ 66 岁（平均年龄 64 岁）人群[7]，本研究结果与之相似。有学者指出，ADR 患者的性别差异一定程度上与药物推荐的适应证（存在性别差异）有关，如男性患者肺癌、黑色素瘤的发病率明显高于女性[8-9]，故相关统计中男性 ADR 发生率更高。此外，性别、ADR 发生、免疫治疗效果三者间也存在一定关联。研究指出，女性通常较男性具有更强的先天免疫反应和适应性免疫反应，由于这种较强的免疫系统，可能导致女性发生肿瘤后癌细胞具有更强的免疫逃逸及对 ICI 治疗更强的抗药性，相反，尽管男性会发生更多的 ADR，但其对 ICI 治疗的反应更好[10]。且已有研究证实，非小细胞肺癌患者免疫相关 ADR 的发生与更好的临床效果相关[11]。但目前，性别导致的免疫功能差异与 ADR 发生的关联性及潜在作用机制仍有待进一步探索。

3.2 ADR 与用药剂量

研究发现，PD - 1 分子的高利用率与使用剂量无关，0.3 ~ 10 mg / kg 剂量范围均不能使 PD - 1 分子的利用率达到 100%[12]，且与 CTLA - 4 抑制剂具有剂量依赖性不同，纳武利尤单抗的暴露量及首次给药后的药物浓度均不能预测患者对药物的使用反应、严重（≥ 3 级）ADR / 药品不良事件的发生情况及停药风险[13]，而与清除率相关的因素，如性别、体质量、血清白蛋白等对药物的有效性和安全性有一定影响[14]。本研究结果也显示，纳武利尤单抗用量超药品说明书要求的患者并未出现致死性 ADR。提示该药临床应用过程中需提高对清除率相关临床指标的关注，以早期评估发生 ADR 的可能性。

3.3 ADR 发生时间

纳武利尤单抗 ADR 包括输液反应及免疫相关不良反应，综合分析，ADR 主要发生在用药后 6 个月内，其中又以用药后 1 个月内较多见。输液反应发生于输液后 10 min 至数天，可于用药数分钟内出现面部潮红、呼吸急促、胸闷、咽痒、咳嗽、腹部、四肢肌肉抽搐等临床症状，亦可在用药数天内出现发热、面部水肿、皮肤潮红、红斑疹伴瘙痒或小水疱；免疫相关 ADR 出现于用药后 8 h 至 46 个月，可见呼吸急促症状，间质性肺病影像表现，或有疲劳、意识混乱、肢体感觉异常等非特异性临床表现。需要注意，纳武利尤单抗即使停药后仍可出现延迟性 ADR。因此初始使用纳武利尤单抗，应严密监测患者生命体征与临床反应，积极应对早期可能出现的输液反应；同时停药后应做好定期随访，提高对 ADR 延迟发生的认识，及时处理；在更换治疗方案后更要随时关注患者的状态，以及早识别并干预可能出现的 ADR。

3.4 ADR 累及系统 / 器官与临床表现

内分泌系统：本研究中 ADR 累及内分泌系统更多见，这与 XU 等[15]的系统评价和网络荟萃分析研究结果一致。内分泌系统 ADR 为 ICI 诱发的常见毒性反应，可影响近 40% 的治疗人群，较常影响的器官为甲状腺、垂体、肾上腺[16]。根据既往研究及本次文献分析，尽管内分泌系统 ADR 发生率较高，但其程度较轻，死亡风险相对较低。PD - 1 / CTLA - 4 抑制剂联合治疗会大幅增加内分泌系统毒性[17]。ADR 发生时间多在治疗开始后的 10 周内[18]，但也发现用药后约 46 个月出现免疫相关性垂体炎的病例。本次文献分析提示，乏力、疲惫、厌食或恶心呕吐、反复低血糖是孤立性促肾上腺皮质激素缺乏症、肾上腺功能不全较早出现的临床症状，或伴有低钠血症，也有促肾上腺皮质激素缺乏症患者以呼吸困难起病。药物所致甲状腺 ADR 多数起病隐匿，无特异性的临床表现，通常在常规检查中被发现，故治疗期间有针对性地进行随访检查很有必要。

神经系统：本研究中，纳武利尤单抗用药后神经系统损伤发生率较高，这可能与纳入文献的局限性有关。尽管神经系统不良事件被认为是 ICI 治疗相对罕见的并发症，但其与 ICI 治疗具有高度相关性，有一定的致死率和致残率[19]，特别是重症肌无力、脑炎、吉兰 - 巴雷综合征患者常需呼吸支持，严重者会导致呼吸衰竭而死亡。本次文献分析发现，重症肌无力常与肌炎同

时出现，导致ADR更明显，死亡率升高。近年来报道的神经系统ADR仍在增多，其中高龄是重症肌无力、致命神经系统损伤的危险因素，性别为女性则是脑膜炎、脑炎/脊髓炎、脱髓鞘疾病的危险因素，PD－1抑制剂与CTLA4抑制剂联用同样会增加脑膜炎、脑炎/脊髓炎的发生风险[20－21]，需警惕。

皮肤及其附件：纳武利尤单抗所致皮肤及其附件损伤主要包括类天疱疮、银屑病、白癜风，有银屑病史者使用该药易引起复发。皮肤系统毒性是免疫治疗常见的损伤[22]，一般出现时间较早，在接受PD－1抑制剂治疗的患者中发生率为30%～40%，大多数皮肤ADR属低等级，如本研究统计的8例无需临床药物治疗的ADR病例中，有3例累及皮肤系统，均为白癜风。白癜风与免疫治疗的相关性证据水平最高，且目前有明确证据表明，接受PD－1抑制剂治疗期间患者白癜风进展预示良好的治疗反应和生存预后[23]。尽管如此，在致死性ADR病例统计中，有2例患者最终因中毒性表皮坏死松解症（TEN）死亡，死亡直接原因均为多器官功能衰竭。因此在治疗中发现Stevens－Johnson综合征（SJS）/TEN时应提高警惕。

呼吸系统：免疫相关性肺炎为本研究中使用纳武利尤单抗后呼吸系统损伤的最主要临床表现。研究显示，纳武利尤单抗呼吸系统不良事件发生率在2016年至2019年逐步上升[24]。吸烟、合并肺部基础疾病的患者更易出现对激素反应不佳的免疫相关性肺炎[25]，既往有间质性肺病史的非小细胞肺癌患者更易在纳武利尤单抗使用期间复发[26]。PD－1/PD－L1抑制剂免疫相关性肺炎发生率约为3%[27]，而使用纳武利尤单抗的非小细胞肺癌患者免疫相关性肺炎发生率为4.6%～6.4%[28]，通常在PD－1抑制剂治疗后数月发生。本次文献分析中发现，免疫相关性肺炎最早发生于用药后8 h，表明免疫相关性肺病也可早期发生[29]。有研究表明，治疗期间血清白蛋白的减少可能与纳武利尤单抗所致免疫相关性肺炎有一定相关性[26]，白蛋白指标变化可为早期应对免疫相关性肺炎提供参考。

致死性ADR：尽管绝大多数ADR临床程度轻微，且属低等级，但纳武利尤单抗使用后诱发的疾病恶性进展通常较致命。本研究中发生的致死性ADR涉及多个系统，心肌炎、重症肌无力、肌炎、横纹肌溶解等表现常同时发生，增加临床死亡的风险[30－31]，器官移植前后使用纳武利尤单抗更要高度警惕致死性移植排斥反应，必要时应用免疫抑制剂。联合抗肿瘤治疗会增加ADR发生的可能性，其他药物如质子泵抑制剂（包括兰索拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑）的使用史会增加急性肾炎的发生，这与KATO等[32]的调查结果一致。因此临床医师在使用纳武利尤单抗前应结合患者的基础病、用药情况权衡潜在风险与收益，必要时停用可能协同增加ADR发生的药物。针对可能进展为致死性ADR的情况，如心肌炎、重症肌无力、肌炎、移植排斥反应、免疫相关性肺炎等，要有预防意识，及早干预，防止进展为致死性ADR。

3.5 小结

PD－1作为免疫检查点蛋白，在肿瘤微环境中显著表达，并能抑制T淋巴细胞信号，参与肿瘤免疫逃逸。纳武利尤单抗主要靶向PD－1，阻断PD－1与PD－L1结合，重建肿瘤微环境中T淋巴细胞对肿瘤细胞的破坏作用。尽管相比于其他免疫治疗，纳武利尤单抗耐受性好，严重ADR发生率较低[6]，对其ADR仍应引起足够重视，对于致死性ADR更应及早识别和预防。但本研究中仅以公开发表的纳武利尤单抗ADR的个案报道为研究对象，文献报道的ADR相对较严重且典型，但大量一般ADR可能未被报道，因此所得结论有一定局限性。待今后搜集更全面的该药ADR监测资料进行分析，使其能更安全地应用于临床。

参考文献

[1] 郭晓斐，喻　达．健康中国战略背景下对癌症防控策略的思考与探究[J]．中国癌症防治杂志，2021，13(4)：339－343.
[2] DUAN J，CUI L，ZHAO X，et al. Use of Immunotherapy With Programmed Cell Death 1 vs Programmed Cell Death Ligand 1 Inhibitors in Patients With Cancer：A Systematic Review and Meta－analysis[J]. JAMA Oncol，2020，6(3)：375－384.
[3] WEINMANN SC，PISETSKY DS. Mechanisms of immune－related adverse events during the treatment of cancer with immune checkpoint inhibitors[J]. Rheumatology（Oxford），2019，58(Suppl 7)：vii59－vii67.
[4] CAPPELLI LC，BRAHMER JR，FORDE PM，et al. Clinical presentation of immune checkpoint inhibitor－induced inflammatory arthritis differs by immunotherapy regimen[J]. Semin Arthritis Rheum，2018，48(3)：553－557.
[5] RILEY DS，BARBER MS，KIENLE GS，et al. CARE guidelines for casereports：explanation and elaboration document[J]. J Clin Epidemiol，2017，89：218－235.
[6] DARNELL EP，MOORADIAN MJ，BARUCH EN，et al. Immune－Related Adverse Events（irAEs）：Diagnosis，Management，and Clinical Pearls[J]. Curr Oncol Rep，2020，22(4)：39.
[7] RUGGIERO R，FRAENZA F，SCAVONE C，et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Immune－Related Adverse Drug Reactions：Data From Italian Pharmacovigilance Database[J].

Front Pharmacol, 2020, 11: 830.
[8] 金美华, 唐 娟, 秦家丽, 等. 2002 - 2020 年间的肺癌流行病学分析[J]. 华夏医学, 2021, 34(6): 34 - 38.
[9] SMALLEY KS. Why do women with melanoma do better than men?[J]. Elife, 2018, 7: e33511.
[10] VAVALÀ T, CATINO A, PIZZUTILO P, et al. Gender Differences and Immunotherapy Outcome in Advanced Lung Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11942.
[11] HARATANI K, HAYASHI H, CHIBA Y, et al. Association of Immune - Related Adverse Events With Nivolumab Efficacy in Non - Small - Cell Lung Cancer[J]. JAMA Oncol, 2018, 4(3): 374 - 378.
[12] DESNOYER A, BROUTIN S, DELAHOUSSE J, et al. Pharmacokinetic / pharmacodynamic relationship of therapeutic monoclonal antibodies used in oncology: Part 2, immune checkpoint inhibitor antibodies[J]. Eur J Cancer, 2020, 128: 119 - 128.
[13] BAJAJ G, GUPTA M, FENG Y, et al. Exposure - Response Analysis of Nivolumab in Patients With Previously Treated or Untreated Advanced Melanoma[J]. J Clin Pharmacol, 2017, 57(12): 1527 - 1533.
[14] WANG X, FENG Y, BAJAJ G, et al. Quantitative Characterization of the Exposure - Response Relationship for Cancer Immunotherapy: A Case Study of Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma[J]. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol, 2017, 6(1): 40 - 48.
[15] XU C, CHEN YP, DU XJ, et al. Comparative safety of immune checkpoint inhibitors in cancer: systematic review and network meta - analysis[J]. BMJ, 2018, 363: k4226.
[16] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS GP, et al. Adverse effects of immune - checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(9): 563 - 580.
[17] WRIGHT JJ, POWERS AC, JOHNSON DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(7): 389 - 399.
[18] WEBER JS, KÄHLER KC, HAUSCHILD A. Management of immune - related adverse events and kinetics of response with ipilimumab[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(21): 2691 - 2697.
[19] MÖHN N, BEUTEL G, GUTZMER R, et al. Neurological Immune Related Adverse Events Associated with Nivolumab, Ipilimumab, and Pembrolizumab Therapy - Review of the Literature and Future Outlook[J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1777.
[20] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group[J]. J Immunother Cancer, 2017, 5(1): 95.
[21] MIKAMI T, LIAW B, ASADA M, et al. Neuroimmunological adverse events associated with immune checkpoint inhibitor: a retrospective, pharmacovigilance study using FAERS database[J]. J Neurooncol, 2021, 152(1): 135 - 144.
[22] APALLA Z, RAPOPORT B, SIBAUD V. Dermatologic immune - related adverse events: The toxicity spectrum and recommendations for management[J]. Int J Womens Dermatol, 2021, 7(5 Part A): 625 - 635.
[23] MATSUYA T, NAKAMURA Y, MATSUSHITA S, et al. Vitiligo expansion and extent correlate with durable response in anti - programmed death 1 antibody treatment for advanced melanoma: A multi - institutional retrospective study[J]. J Dermatol, 2020, 47(6): 629 - 635.
[24] 胡方圆, 翟映红, 许金芳, 等. 免疫抑制剂纳武单抗的呼吸系统药物毒性: 基于 2016 - 2019 年 FARES 数据库的回顾性研究[J]. 上海预防医学, 2021, 33(4): 319 - 326.
[25] NAIDOO J, WANG X, WOO KM, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti - Programmed Death - 1 / Programmed Death Ligand 1 Therapy[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(7): 709 - 717.
[26] HATA H, MIO T, YAMASHITA D, et al. Factors Associated With Efficacy and Nivolumab - Related Interstitial Pneumonia in Non - Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Survey[J]. Cancer Control, 2020, 27(4): 1073274820977200.
[27] WANG PF, CHEN Y, SONG SY, et al. Immune - Related Adverse Events Associated with Anti - PD - 1 / PD - L1 Treatment for Malignancies: A Meta - Analysis[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 730.
[28] YAMAMOTO N, NAKANISHI Y, GEMMA A, et al. Real - world safety of nivolumab in patients with non - small - cell lung cancer in Japan: Postmarketing surveillance[J]. Cancer Sci, 2021, 112(11): 4692 - 4701.
[29] NAKAHAMA K, TAMIYA A, TANIGUCHI Y, et al. Severe acute interstitial lung disease after nivolumab in three non - small cell lung cancer patients with imaging findings of airway obstruction adjacent to lung tumors[J]. J Infect Chemother, 2017, 23(12): 826 - 829.
[30] KIMURA T, FUKUSHIMA S, MIYASHITA A. Myasthenic crisis and polymyositis induced by one dose of nivolumab[J]. Canc Sci, 2016, 107(7): 1055 - 1058.
[31] JOHNSON DB, MANOUCHEHRI A, HAUGH AM, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 134.
[32] KATO K, MIZUNO T, KOSEKI T, et al. Concomitant Proton Pump Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors Increase Nephritis Frequency[J]. In Vivo, 2021, 35(5): 2831 - 2840.

（收稿日期：2023 - 08 - 24；修回日期：2023 - 11 - 16）

中国药业
China Pharmaceuticals

2024年6月20日 第33卷第12期
Vol. 33, No. 12, June 20, 2024

中图分类号：R975；R576　　文献标志码：A　　文章编号：1006－4931(2024)12－0130－04
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2024.12.029

胰腺外分泌功能不全诊断和治疗相关用药研究进展*

郑云华[1]，仇　滔[1]，黄　玥[1]，张丽娜[2]，陈　俐[1△]

（1. 西南交通大学附属医院·四川省成都市第三人民医院，四川 成都　610014；2. 中国人民解放军西部战区总医院，四川 成都　610083）

摘要：目的　为胰腺外分泌功能不全（PEI）的诊断和胰酶替代治疗（PERT）提供参考。**方法**　检索PubMed、中国知网、万方数据库2009年1月至2022年6月的PEI相关文献，分析PEI的流行病学与病因、临床特点、诊断及外分泌功能评估方法、PERT治疗时机与用药选择，总结已批准上市的胰酶制剂及其成分和使用注意事项。**结果**　胰腺的分泌功能受神经和激素两方面调节，PEI发生机制包括胰腺实质丧失、胰腺分泌抑制或失活和术后胰腺分泌不协调，成人常见病因为慢性胰腺炎和胰腺癌，儿童为囊性纤维化。PEI诊断的“金标准”是72 h粪便脂肪测试，但已逐渐被粪便弹性蛋白酶1（FE－1）检测取代，且需运用多学科方法评估胰腺外分泌功能。PERT为相关诊疗规范推荐的PEI首选治疗方案，可显著提高患者的生存率和生活质量。美国、中国、英国及欧盟批准上市的常用胰酶制剂共有18种，其中我国有8种（国产5种，进口3种），以释放稳定、对酸稳定性高、可高剂量使用的肠涂层制剂为首选。涉及胰酶与其他药物相互作用的文献较少，临床用药中应予以关注。**结论**　开发更精准的PEI诊断方法，以及作用更稳定持久的胰酶制剂，对于PEI的治疗有重要意义。该研究加深了对PEI的认知，完善了临床诊疗方案，推进了PERT药物的利用，可为临床个体化用药提供参考。

关键词：胰腺外分泌功能不全；诊断方法；胰酶替代治疗；胰酶制剂；肠涂层制剂

Research Progress in the Diagnosis and Treatment Drugs of Pancreatic Exocrine Insufficiency

ZHENG Yunhua[1], QIU Tao[1], HUANG Yue[1], ZHANG Lina[2], CHEN Li[1]

(1. The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University · The Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan, China　610014;
2. The General Hospital of Western Theater Command of PLA, Chengdu, Sichuan, China　610083)

Abstract: Objective　To provide a reference for the diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency (PEI) and pancreatic enzyme replacement therapy (PERT). **Methods**　The PEI－related studies in the PubMed, CNKI and WanFang databases from January 2009 to June 2022 were searched to analyze the epidemiological characteristics, etiology, clinical characteristics, diagnosis of PEI, exocrine function evaluation methods, the treatment timing and medication selection of PERT. The approved pancreatic enzyme preparations, relevant ingredients and the attentions for their use were summarized. **Results**　The secretion function of the pancreas was regulated by nerves and hormones. The mechanisms of PEI included loss of pancreatic parenchyma, inhibition or inactivation of pancreatic secretion function and imbalance of postoperative pancreatic secretion function. The common etiologies of PEI were chronic pancreatitis and pancreatic cancer in adults, and cystic fibrosis in children. The gold standard for PEI diagnosis was the 72－hour fecal fat test, but it had gradually been replaced by the fecal elastase－1 (FE－1) test, and the pancreatic exocrine function was evaluated by multidisciplinary methods. PERT was the preferred option for PEI recommended by relevant diagnostic and treatment standards, which can significantly improve the survival rate and quality of life of patients. A total of 18 commonly－used pancreatic enzyme preparations were approved by the United States, China, the United Kingdom and the European Union, including eight in China (five domestic and three imported drugs), in which the intestinal coating preparations with stable release, high stability to acids and ability to be used at high doses were the preferred drugs. There were limited studies involving the interaction between pancreatic enzymes and other drugs, which should be given attention in clinical medication. **Conclusion**　Developing more accurate diagnostic methods for PEI and more stable and long－acting pancreatic enzyme preparations is of great significance for the treatment of PEI. This study expands the knowledge of PEI, improves clinical diagnosis and treatment regimens, promotes the utilization of PERT drugs, which can provide a reference for individualized clinical medication.

Key words: pancreatic exocrine insufficiency; diagnostic method; pancreatic enzyme replacement therapy; pancreatic enzyme preparation; intestinal coating preparation

*基金项目：四川省卫生和计划生育委员会科研项目[18PJ392]；四川省医院协会医院管理科研专项资金项目[YG2342]；四川省成都市第三人民医院院内科研项目[CSY－YN－01－2023－052]。

第一作者：郑云华，男，硕士，药师，研究方向为药品不良反应发生机制、合理用药及临床药学，(电子信箱)13125549713@163.com。

△通信作者：陈俐，女，大学本科，副研究员，研究方向为药事管理、医院管理、合理用药，(电子信箱)1669816367@qq.com。

胰腺为人体重要的消化器官，由外分泌腺和内分泌腺组成。外分泌腺分泌脂肪酶、淀粉酶、蛋白酶等重要的消化酶，起消化人体所需营养物质的作用；内分泌腺主要分泌胰高血糖素和胰岛素，起控制血糖的作用[1]。外分泌腺中，腺泡细胞占近85%，其合成及分泌具有消化蛋白质、脂肪、碳水化合物等活性的酶[2]，在消化过程中起重要作用，一旦外分泌功能受损，且其他途径不能及时、有效地补充相关消化酶时，会造成营养物质吸收障碍，严重时可导致消化道症状。该类疾病即胰腺外分泌功能不全（PEI）[3]，临床表现包括脂肪漏、体质量减轻、过度胀气、腹部不适、脂溶性维生素（A，D，E，K）和白蛋白缺乏等，常在胰酶活性低于10%时发生。在此，检索PubMed、中国知网、万方数据库2009年1月至2022年6月的相关文献，对PEI的流行病学、临床综合评估和治疗存在的问题进行思考，并提出建议，旨在为PEI的诊疗和合理用药提供参考。

1 流行病学与病因

PEI的流行病学目前尚不清楚，其常发生于慢性胰腺炎晚期，也可由炎性肠病、糖尿病、乳糜泻等胰腺外疾病及高龄导致[4]，囊性纤维化等原因也可引起此病。慢性胰腺炎、胰腺癌及囊性纤维化分别为成人、儿童常见病因[5]。重症急性胰腺炎术后早期PEI发生率约为70%；约1/3的慢性胰腺炎患者接受胰管空肠吻合术和胰头切除术后会出现脂肪泻等症状，其中80%以上的患者胰腺功能检测（PFT）时会发现胰腺功能改变。胰十二指肠切除（PD）术后PEI发生率为35%～100%，胰腺肿瘤患者PD术后PEI发生率为64%～100%。既往研究认为，PEI仅在慢性胰腺炎中出现，但3项外分泌性胰腺功能不全的病因Meta分析[6-8]指出，首次发作的急性胰腺炎患者入院和随访期间PEI患病率也很高。PEI发生的机制有胰腺实质丧失，胰腺分泌抑制或失活，以及术后胰腺分泌不协调，由于胰腺的分泌功能受神经和激素两方面调节，故认为PEI的病因错综复杂，难以确诊。

2 诊断与功能评估

PEI常伴多种胰腺疾病和非胰腺疾病，因其病因复杂，误诊率较高，故探寻PEI的诊断方法有重要意义。目前PEI的诊断方法包括间接性和直接性测试法，如内镜下PFT、粪便检查、血清检查、^{13}C呼气试验等，其中PFT的指标主要包括症状、遗传因素、胰酶替代疗法（PERT）结果等[9]。PEI诊断的“金标准”为72 h粪便脂肪测试[10]，但由于其耗时较长和患者依从性较差，逐渐被粪便弹性蛋白酶1（FE－1）检测取代。FE－1是由胰腺腺泡细胞产生的蛋白水解酶，其与胆盐结合，在肠道中轻微降解。FE－1在粪便中的质量分数（< 200 μg/g为异常）为胰液中的5倍，该现象不仅反映了胰腺的输出量水平，也与其他胰腺酶的输出量相关。因此，FE－1对重度PEI的敏感度高，特异性好[4]。通常采用酶联免疫吸附试验（ELISA）法检测FE－1水平，不受补充酶的影响，也可为胰腺的功能评估提供基础[11]。虽然FE－1对轻度胰腺功能障碍的敏感性及对水样便的特异性有限，但其用于评估胰腺和非胰腺疾病患者的胰腺功能较可靠[12]，可能成为筛查此疾病风险的有效检测方法。由于患者营养不良症状的出现一般早于临床症状[13]，当胰酶的分泌量降低至生理量的5%～10%时，患者才会出现临床症状[14]。因此，仅靠症状评估并不足以确诊或排除PEI，必须结合腹部症状、营养状况和PFT评估胰腺外分泌功能。且需运用多学科方法全面评估PEI[15]，如加入专科营养师会诊，结合体格检查和饮食因素共同评估胰腺外分泌功能。

3 治疗药物

无论何种原因导致的PEI，相关诊疗规范[16]首先推荐PERT，通过在进食时补充胰酶，促进营养物质消化，从而提高生活质量和改善营养不良状态。但采用PERT需重点考虑胰酶制剂剂量及其类别的选择[17]。

治疗时机及剂量选择：一项Meta分析[18]显示，PERT（尤其是标准的PERT）用于PEI患者安全有效，但相关指南或综述推荐的标准PERT的起始剂量（本段剂量单位均指欧洲药典单位）和最高剂量不统一，导致PEI临床治疗困难。2021年，英国的相关指南[19]提出，由于PERT的治疗时机和最佳服药剂量仍存在争议，建议根据疾病的严重程度和患者的需求采取个体化用药方案，具体为，PERT剂量至少为50 000 U（餐时）和每小时25 000 U（1A级证据），若无效，应鼓励患者调整剂量（2C级证据），而对于婴幼儿和儿童，推荐最大剂量为10 000 U/（kg·d）。同时，不建议限制脂肪摄入，但应避免摄入高纤维饮食（1C级证据）。且相关研究表明，PERT的治疗无明显不良反应[19]。

制剂选择：目前已有胰酶制剂主要有3种，包括肠涂层制剂、非肠涂层制剂和脂肪酶酶盒制剂[20]，美国食品和药物管理局（FDA）已批准上市的胰酶制剂在物理性质、溶出度和释放行为方面存在较大差异，常影响其临床疗效[21]，故选择合适的胰酶制剂十分重要。FDA批准的胰酶制剂主要为肠涂层制剂，且均为肠溶胶囊剂型，国产剂型还增加了散剂和普通片剂[22]。常用的上市胰酶制剂见表1[其中，美国的批准机构为FDA，我国为原国家食品药品监督管理局（CFDA）]。研究表明，肠涂层制剂在强酸性条件下可保护胰酶安全达到小肠，故相对于非肠涂层制剂，能更好地促进营养物质吸收。一项体外研究比较了欧洲上市胰酶制剂的粒径分布及表

表1 美国、中国、英国与欧盟批准上市的常用胰酶制剂

Tab. 1 Commonly-used pancreatic enzyme preparations approved by the United States, China, the United Kingdom and the European Union

	上市制剂	剂型	有效成分
美国	PERTZYE 8000	肠溶胶囊	脂肪酶8 000 U*，蛋白酶28 750 U*，淀粉酶30 250 U*
	VIOKACE 20800	肠溶胶囊	脂肪酶20 880 U*，蛋白酶78 300 U*，淀粉酶78 300 U*
	PANCREAZE 2600	肠溶胶囊	脂肪酶2 600 U*，蛋白酶8 800 U*，淀粉酶15 200 U*
	ZENPEP 3000	肠溶胶囊	脂肪酶3 000 U*，蛋白酶10 000 U*，淀粉酶14 000 U*
	CREON 3000	肠溶胶囊	脂肪酶3 000 U*，蛋白酶9 500 U*，淀粉酶15 000 U*
中国	复方阿嗪米特肠溶片	(肠溶)片剂	胰酶0.1 g，阿嗪米特0.75 g
	胰酶肠溶胶囊(0.3 g)	胶囊剂	脂肪酶20 000 U*，蛋白酶1 200 U*，淀粉酶16 000 U*
	胰酶肠溶片(0.3 g)	(肠溶)片剂	胰酶0.3 g
	复方胰酶散	散剂	胰酶、乳酶生、淀粉酶各0.1 g
	复方消化酶胶囊(Ⅱ)	胶囊剂	脂肪酶≥3 000 U#，蛋白酶≥480 U#，淀粉酶≥5 700 U#
	胰酶肠溶胶囊(进口)	肠溶胶囊	脂肪酶20 000 U*，蛋白酶1 200 U*，淀粉酶16 000 U*
	米曲菌胰酶片(进口)	片剂	米曲菌酶提取物24 mg，胰酶220 mg
	复方消化酶片(进口)	片剂	脂肪酶15 mg，蛋白酶20 mg，淀粉酶50 mg
英国	Creon 20000	肠溶胶囊	脂肪酶20 000 U*，蛋白酶1 200 U*，淀粉酶16 000 U*
	Creon 25000	肠溶胶囊	脂肪酶25 000 U*，蛋白酶1 000 U*，淀粉酶18 000 U*
	Creon 10000	肠溶胶囊	脂肪酶10 000 U*，蛋白酶600 U*，淀粉酶8 000 U*
欧盟	Pancrin 20000	耐胃硬胶囊	脂肪酶20 000 U*，蛋白酶1 200 U*，淀粉酶16 000 U*
	Pancrin 35000	耐胃硬胶囊	脂肪酶35 000 U*，蛋白酶1 400 U*，淀粉酶25 200 U*

注：*为欧洲药典单位，#为国际药学联合会单位(即酶实际活性单位)。

Note: * refers to the unit specified in the European Pharmacopoeia, while # refers to the unit specified by the International Pharmaceutical Federation (i. e. the actual enzyme activity unit).

面积，胰酶组成及其活性，对酸的稳定性，以及释放动力学等参数，结果表明，虽然各制剂中脂肪酶活性接近，但其药物代谢动力学(简称药动学)仍有较大差异[23]。虽有研究表明，粒径小于2 mm的微粒在通过十二指肠和改善消化不良等方面有较大优势[24]，但胰酶制剂的微粒粒径并非临床选药时关注的重点。肠溶包衣制剂因可高剂量使用和无需抑酸联合治疗的优点，常被认为优于常规酶[25]。选择脂肪酶时，常以环境适应性强、活性持久、不易被蛋白酶水解为关键因素[26]。综上所述，临床治疗PEI宜首选肠涂层胰酶制剂，疗效不佳时加服质子泵抑制剂(PPI)、组胺H_2受体拮抗剂等抑酸剂。

用药注意事项：PEI治疗药物进入十二指肠后即对脂肪、碳水化合物、蛋白质进行水解。作为胃肠道疾病常用联合药物，胰酶制剂联用其他药物在治疗功能性消化不良，调节内分泌功能，改善胃容受性，促进胃排空等方面有显著疗效。该药相关不良反应发生率低于1%[19]，但偶有便秘、腹泻、胃不适、恶心、皮疹等不良反应/不良事件报道[27]。此外，胰酶分泌不足时也常伴其他临床症状，故PEI治疗药物联用其他药物时，药物相关反应与胰酶的相关性尚无文献报道，临床均需关注这些问题。同时，健康的生活方式和合理饮食对于PEI的预后也至关重要。因此，要对患者开展用药教育，嘱其加强饮食管理，建议尽可能正常饮食，坚持少食多餐，保证人体的营养需求。餐前或随餐服用胰酶制剂，同时定期评估，及时调整用量，实施个体化治疗。PERT治疗无效时，可采用肠内营养[28]，也可寻求安全有效的新的治疗技术和制剂[29]。

4 结语

PEI的发生造成相关消化酶不能及时、有效地补充，导致患者出现消化吸收障碍和营养不良等症状。目前认为，FE-1检测是PEI较可靠的无创检查法，PERT是PEI的首选治疗方案。但PEI治疗仍存在疾病早期患者症状不明显及检测手段欠灵敏而致诊断不及时，以及胰酶制剂的剂量、服用时间及成本选择较困难等问题。因此认为，对于PEI高发患者(如慢性胰腺炎患者)应尽早治疗，而不局限于症状和FE-1检测结果，尤其是对于不同原发疾病的治疗应做到精细化和个体化。并尽量采取多学科的方法综合评估胰腺外分泌功能。肠涂层制剂为首选胰酶制剂，若效果不佳，可联用抑酸剂等辅助治疗。由于胰酶的生物特性，单用胰酶制剂疗效不佳时，即使加量疗效可能仍不佳。为防止脂肪酶变性，给药前给予抑制胃酸分泌的PPI和组胺H_2受体拮抗剂可能为有效治疗策略。而对于PERT最终疗效不佳的患者，可加用肠内营养支持以恢复其营养吸收，避免脂肪泻等症状的出现。未来，开发更精准的PEI诊断方法，以及更稳定持久的胰酶制剂，仍是PEI治疗的研究方向。因此，亟须积极开展高质量的临床研究，为PEI的诊断、评估、预防与用药治疗提供有力的临床证据。

参考文献

[1] ZHOU Q, MELTON DA. Pancreas regeneration[J]. Nature, 2018, 557(7705): 351 - 358.
[2] ATKINSON MA, CAMPBELL - THOMPSON M, KUSMARTSEVA I, et al. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes[J]. Diabetologia, 2020, 63(10): 1966 - 1973.
[3] RADLINGER B, RAMOSER G, KASER S. Exocrine Pancreatic Insufficiency in Type 1 and Type 2 Diabetes[J]. Curr Diab Rep, 2020, 20(6): 18.
[4] ALKAADE S, VAREEDAYAH AA. A primer on exocrine pancreatic insufficiency, fat malabsorption, and fatty acid abnormalities[J]. Am J Manag Care, 2017, 23(12 Suppl): S203 - S209.
[5] DIÉGUEZ - CASTILLO C, JIMÉNEZ - LUNA C, PRADOS J, et al. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency[J]. Medicina (Kaunas), 2020, 56(10): 523.
[6] HUANG W, DE LA IGLESIA - GARCÍA D, BASTON - REY I, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency Following Acute Pancreatitis: Systematic Review and Meta - Analysis[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(7): 1985 - 2005.
[7] KUNOVSKÝ L, DÍTĚ P, JABANDŽIEV P, et al. Causes of Exocrine Pancreatic Insufficiency Other Than Chronic Pancreatitis[J]. J Clin Med, 2021, 10(24): 5779.
[8] SINGH VK, HAUPT ME, GELLER DE, et al. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(39): 7059 - 7076.
[9] HOPSON P, SMADI Y, MEHTA V, et al. Assessment of exocrine pancreatic function in children and adolescents with direct and indirect testing[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 908542.
[10] PERBTANI Y, FORSMARK CE. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency[J]. F1000Res, 2019, 8: F1000.
[11] VANGA RR, TANSEL A, SIDIQ S, et al. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase - 1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta - analysis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(8): 1220 - 1228.
[12] DOMINGUEZ - MUÑOZ JE, HARDT PD, LERCH MM, et al. Potential for Screening for Pancreatic Exocrine Insufficiency Using the Fecal Elastase - 1 Test[J]. Dig Dis Sci, 2017, 62(5): 1119 - 1130.
[13] SHANDRO BM, NAGARAJAH R, POULLIS A. Challenges in the management of pancreatic exocrine insufficiency[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2018, 9(5): 39 - 46.
[14] DOMINGUEZ - MUÑOZ JE, NIETO L, VILARINO M, et al. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis[J]. Pancreas, 2016, 45(2): 241 - 247.
[15] PHILLIPS ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection[J]. Pancreatology, 2015, 15(5): 449 - 455.
[16] 中国医师协会胰腺病专业委员会慢性胰腺炎专委会. 胰腺外分泌功能不全诊治规范(2018, 广州)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(2): 294 - 298.
[17] BERRY AJ. Pancreatic enzyme replacement therapy during pancreatic insufficiency[J]. Nutr Clin Pract, 2014, 29(3): 312 - 321.
[18] GAN C, CHEN YH, LIU L, et al. Efficacy and safety of pancreatic enzyme replacement therapy on exocrine pancreatic insufficiency: a meta - analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(55): 94920 - 94931.
[19] PHILLIPS ME, HOPPER AD, LEEDS JS, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines[J]. BMJ Open Gastroenterol, 2021, 8(1): e000643.
[20] BRENNAN GT, SAIF MW. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: A Concise Review[J]. JOP, 2019, 20(5): 121 - 125.
[21] SHRIKHANDE SV, PRASAD VGM, DOMINGUEZ - MUÑOZ JE, et al. *In vitro* Comparison of Pancreatic Enzyme Preparations Available in the Indian Market[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 15: 3835 - 3843.
[22] BOROWITZ D, BROOKS J F, ALIAJ E, et al. Community Perspective on Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Cystic Fibrosis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2022, 75(5): e94 - e97.
[23] NAIKWADE SR, MESHRAM RN, BAJAJ AN. Preparation and in vivo efficacy study of pancreatin microparticles as an enzyme replacement therapy for pancreatitis[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2009, 35(4): 417 - 432.
[24] BROCK A, ALDAG I, EDSKES S, et al. Novel ciliate lipases for enzyme replacement during exocrine pancreatic insufficiency[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2016, 28(11): 1305 - 1312.
[25] LOHR JM, HUMMEL FM, PIRILIS KT, et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2009, 21(9): 1024 - 1031.
[26] PETERSEN KU, MALFERTHEINER P, MOSSNER J. The Role of Sphere Size in the Context of Pancreatin Therapy for Exocrine Pancreatic Insufficiency: A Systematic Review[J]. J Gastrointestin Liver Dis, 2021, 30(1): 132 - 141.
[27] PONGPRASOBCHAI S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(Suppl 4): 99 - 102.
[28] LOWE ME, WHITCOMB DC. Next Generation of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy: Recombinant Microbial Enzymes and Finding the Perfect Lipase[J]. Gastroenterology, 2015, 149(7): 1678 - 1681.
[29] 沈嘉昕. 胰酶治疗慢性胰腺炎外分泌功能不全的疗效和安全性: Meta 分析[D]. 福州: 福建医科大学, 2017.

(收稿日期: 2023 - 07 - 26; 修回日期: 2023 - 11 - 26)