中图分类号:R95;R979.5　　文献标志码:A　　文章编号:1006－4931(2025)09－0116－07
doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2025.09.026

环孢素超适应证用药情况的循证医学评价*

李杜廉,覃开羽,蓝鲜艳,万永艳,白发丽,陶晓静△

(广西壮族自治区柳州市中医医院·广西壮族自治区柳州市壮医医院,广西 柳州 545001)

摘要:目的 评价环孢素超适应证用药的合理性,为其临床合理用药提供参考。**方法** 收集医院2022年1月至2023年7月使用环孢素的门诊处方,根据最新版药品说明书筛选出超适应证用药的相关诊断。参考超药品说明书的循证医学评价流程,引用收载于Micromedex数据库Thomson分级系统中的超适应证用药进行评价,并对诊断进行分类;该系统未收载的则检索临床指南和医学文献,采用临床实践指南质量评价量表Ⅱ(AGREE Ⅱ)对临床指南进行质量评价,采用系统评价方法学质量评价2(AMSTAR 2)对纳入系统评价/Meta分析进行方法学质量评价。评价超适应证用药是否具备循证医学证据支持,并给出分级管理建议。**结果** 共收集门诊处方1 058张,其中环孢素超适应证用药处方385张(占36.39%),涉及13种超适应证诊断。质量评价结果显示,其中环孢素的10种适应证有循证医学证据。分级管理建议:环孢素应限制用于再生障碍性贫血、干燥综合征、系统性红斑狼疮、荨麻疹、骨髓增生异常综合征、瘙痒症,建议B级管理;应限制特殊用于类天疱疮、混合性结缔组织病、荨麻疹性血管炎、复发性流产,建议C级管理;判定环孢素用于抗磷脂综合征、抗体效价增高及女性不孕症均无循证医学证据,应禁止使用,建议D级管理。**结论** 临床实践中,环孢素存在超适应证使用情况,建议严格按适应证分级管理,以保证其安全、合理用药。

关键词:循证医学;环孢素;超适应证用药;合理用药;分组管理

Assessment of Off－Label Use of Cyclosporine by Evidence－Based Medical Approach

LI Dulian, QIN Kaiyu, LAN Xianyan, WAN Yongyan, BAI Fali, TAO Xiaojing

(Liuzhou Traditional Chinese Medicine Hospital · Liuzhou Zhuang Medical Hospital, Liuzhou, Guangxi, China 545001)

Abstract: Objective To evaluate the rationality of off－label use of cyclosporine, and to provide a reference for its clinical rational use. **Methods** The outpatient prescriptions for cyclosporine used in the hospital from January 2022 to July 2023 were

*基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题[Z－B20241378]。

第一作者:李杜廉,男,壮族,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)497523274@qq.com。

△通信作者:陶晓静,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药理学,(电子信箱)710456569@qq.com。

MAOUCHE Y, et al. Idiosyncratic Drug－Induced Neutropenia and Agranulocytosis in Elderly Patients[J]. J Clin Med, 2020, 9(6):1808－1820.

[3] ANDRÈS E, MALOISEL F. Antibiotic－induced agranulocytosis: a monocentric study of 21 cases[J]. Arch Intern Med, 2001, 161(21):2619－2621.

[4] PAI MP, MERCIER RC, KOSTER SA. Epidemiology of vancomycin－induced neutropenia in patients receiving home intravenous infusion therapy[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(2):224－228.

[5] 范亚新. 万古霉素治疗严重耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的治疗药物监测:2020年美国卫生系统药师协会、美国感染病学会、儿童感染性疾病学会和感染病药师学会更新修订的共识指南[J]. 中国感染与化疗杂志, 2021, 21(3):374－376.

[6] FARBER BF, MOELLERING RC. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1983, 23(1):138－141.

[7] 官东秀,俸小平,冯祚臻. 万古霉素不良反应文献分析[J]. 中国药业, 2007, 16(1):42－43.

[8] DUFF JM, MOREB JS, MUWALLA F. Severe neutropenia following a prolonged course of vancomycin that progressed to agranulocytosis with drug reexposure[J]. Ann Pharmacother, 2012, 46(1):e1.

[9] BLACK E, LAU TT, ENSOM MH. Vancomycin－induced neutropenia: is it dose－or duration－related?[J]. Ann Pharmacother, 2011, 45(5):629－638.

[10] LAI KK, KLEINJAN J, BELLIVEAU P. Vancomycin－induced neutropenia treated with granulocyte colony－stimulating factor during home intravenous infusion therapy[J]. Clin Infect Dis, 1996, 23(4):844－845.

[11] ANDRÈS E, MOUROT－COTTET R. Non－chemotherapy drug－induced neutropenia－an update[J]. Expert Opin Drug Saf, 2017, 16(11):1235－1242.

[12] GARBE E. Non－chemotherapy drug－induced agranulocytosis[J]. Expert Opin Drug Saf, 2007, 6(3):323－335.

[13] CURTIS BR. Drug－induced immune neutropenia/agranulocytosis[J]. Immunohematology, 2014, 30(2):95－101.

[14] LAM PW, LEIS JA, DANEMAN N. Antibiotic－Induced Neutropenia in Patients Receiving Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy: a Retrospective Cohort Study[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2023, 67(3):e0159622.

[15] 刘丽英,李 勇,古淑仪. 万古霉素致白细胞减少症38例回顾性分析[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(2):117－118.

(收稿日期:2024－06－20;修回日期:2024－12－03)

collected to screen for relevant diagnoses of off - label use according to the latest instructions. Referring to the evidence - based medicine evaluation process of the off - label drug use, the off - label indications included in the study were directly cited using the Thomson classification system of Micromedex database, and the diagnosis was classified, while those not included were searched in relevant guidelines and literature databases. The quality of clinical guidelines was evaluated by the AGREE Ⅱ scale, and the quality of systematic reviews / Meta - analyses was evaluated by the AMSTAR 2 scale. Whether the off - label drug use was supported by evidence - based medicine was evaluated and recommendations for graded management were provided. **Results** A total of 1 058 outpatient prescriptions were collected, including 385 prescriptions (36.39%) for cyclosporine with off - label drug use, involving one type of off - label drug use - related diagnosis. The quality evaluation results showed that there was evidence - based medicine for cyclosporine in 10 indications. Grade management suggested that the use of cyclosporine to aplastic anemia, Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus, urticaria, myelodysplastic syndrome should be restricted, pruritus, and these indications were recommended for grade B management; the use of cyclosporine in pemphigoid, mixed connective tissue disease, urticarial vasculitis and recurrent abortion should be strictly limited with a recommendation for grade C management. However, there was no evidence - based medical support for using cyclosporine in antiphospholipid syndrome, female infertility or increased antibody titer, therefore its usage should be prohibited with a recommended D - level management. **Conclusion** In clinical practice, the off - label use of cyclosporine exists, so it is recommended to strictly follow the hierarchical management to ensure the safe and rational use of cyclosporine.

Key words: evidence - based medicine; cyclosporine; off - label drug use; rational drug use; hierarchical management

环孢素是一种含11个氨基酸的环形多肽，可特异性地抑制辅助性T淋巴细胞的活性及其分泌的白细胞介素2、γ干扰素，亦能抑制单核巨噬细胞分泌的白细胞介素1，在明显抑制宿主细胞免疫的同时，对体液免疫亦有抑制作用，能抑制体内抗移植物抗体产生，故具有抗排斥反应作用[1]。目前广泛应用于临床实体器官移植和骨髓移植，预防和治疗排斥反应，以及移植物抗宿主病，还对多种已知的或正在研究中的自身免疫性疾病有良好疗效[2]。环孢素临床超适应证用药情况难以避免，且呈逐渐增多趋势，不仅增加药品不良反应的发生风险，还可能导致医疗纠纷。超适应证用药是指在尚无有效或更好治疗手段等特殊情况下，医师取得患者的知情同意后，可采用药品说明书中未明确但有循证医学证据的药品用法实施治疗[3]。本研究中拟运用循证医学方法评价我院门诊环孢素超适应证用药的合理性，并给出分级管理推荐意见，为环孢素超适应证用药管理提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从我院PASS临床药学管理系统调取门诊2022年1月至2023年7月的含环孢素软胶囊（杭州中美华东制药有限公司，国药准字H10960122，规格为25 mg×50粒）的所有电子处方。环孢素超适应证的判断标准参照最新的药品说明书（2021年5月17日修订版），凡超出药品说明书所列适应证者均视为超适应证用药。环孢素药品说明书中的适应证：1）移植。预防和治疗器官移植（肾、肝、心、肺、心肺联合和胰移植）和骨髓移植的排斥反应。2）非移植性适应证。内源性葡萄膜炎、银屑病、异位性皮炎、类风湿关节炎及肾病综合征。依据国际疾病分类编码第11版（ICD-11），排除主要诊断书写不规范的处方，汇总环孢素超适应证用药的相关诊断。

1.2 循证医学证据检索流程

依据《医疗机构超说明书用药管理专家共识》[4]、《山东省超药品说明书用药专家共识（2021年版）》[5]、《超说明书用药循证评价规范》[6]制订环孢素超适应证用药循证医学评价流程，详见图1。

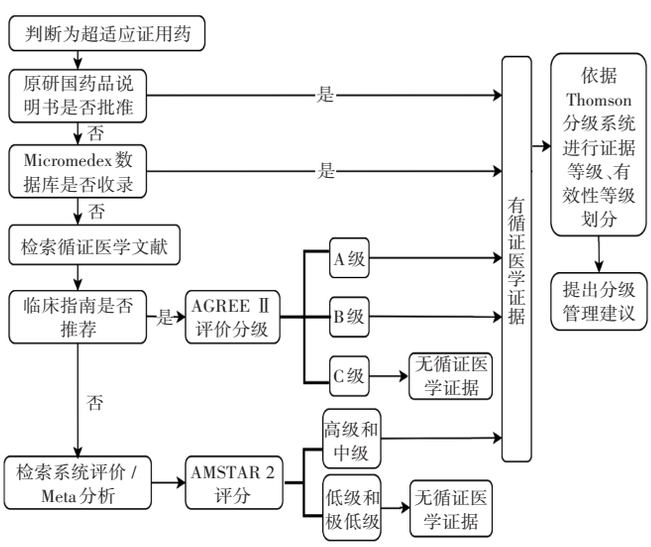


图1 超适应证用药循证医学证据评价流程

Fig. 1 Evaluation flowchart of the evidence - based medicine evidence of off - label drug use

原研国环孢素说明书注册情况：以“Cyclosporine”为关键词，通过美国食品和药物管理局（FDA）、欧洲药品管理局（EMA）、日本独立行政法人医药品医疗器械综合机构（PMDA）官网检索注册的环孢素说明书。

检索指南和文献数据库：1）循证数据库。检索评价药物循证医学证据的常用工具Micromedex数据库，通

过Thomson系统，查找环孢素软胶囊的超适应证用药分级情况。2）临床指南数据库。检索美国国立临床诊疗指南数据库（NGC）、英国国家卫生与临床优化研究所（NICE）、加拿大临床实践指南数据库（CMA Infobase）、国际指南协作网（GIN）、医脉通指南网（Medlive）。3）文献数据库。分别检索中国知网、维普、万方、PubMed、The Cochrane Library、Embase、Web of Science数据库中自建库起至2023年10月有关环孢素超适应证用药的文献。

文献筛选：1）纳入标准。参照PICO原则[6]。P（participants）指研究对象，即待评价的指定病种对象；I（interventions）指干预措施，即环孢素单用或联合用药；C（comparisons）指对照措施，即安慰剂或其他该病种药物；O（outcomes）指结局指标。2）排除标准。未公开发表，未解密；重复发表；无法下载全文；研究对象为动物；结局指标无法获取。3）文献筛选。由2名研究者独立检索数据库、筛选文献，并进行循证医学证据质量评价，若有分歧则由第三名研究者仲裁[7]。

1.3 医学文献的质量评价

1.3.1 临床指南

采用临床实践指南评价量表Ⅱ（AGREE Ⅱ）[8-9]评价临床指南，该量表分为6个评价领域，共23个条目。1）临床指南/专家共识涉及范围和总目的；2）参与指南制订人员组成合理程度；3）制订的严谨性；4）内容、结构及其表现形式的清晰性；5）应用性；6）独立性。所有条目均按1～7分等级量表评分，领域得分=（实际分值－可能最低分）/（可能最高分－可能最低分）×100%。根据领域得分分为3个等级，A级为6个领域得分均≥60%；B级为领域得分≥30%的有3个及以上，但有<60%的领域；C级为领域得分<30%的有3个及以上。

1.3.2 系统评价/Meta分析

采用系统评价方法学质量评价2量表（AMSTAR 2）对纳入系统评价/Meta分析进行方法学质量评价，该工具可用于衡量其减少或避免偏倚的程度，量表分16个条目，内容涉及系统评价的注册申请、研究选题、课题设计、数据提取、统计分析、结果讨论等全过程，各条目评价结果以“是”“部分是”“否”回答[10]。根据关键条目（条目2，4，7，9，11，13，15）评价结果，划分为如下4个级别。1）高级：无或仅有1个非关键条目评价结果为否；2）中级：超过1个非关键条目评价结果为否（如果多个非关键条目为否时，可由中级调至低级[10]，本研究中规定超过3个非关键条目评价结果为否时，评价等级由中级调至低级）；3）低级：1个关键条目评价结果为否（无论非关键条目评价结果如何）；4）极低级：超过1个关键条目评价结果为否[10-11]。

1.4 环孢素超适应证用药的分级管理建议

参考国内超药品说明书用药专家共识和标准[4-6]，并参照国内外公认的证据分级系统标准即Micromedex数据库的Thomson分级系统，从有效性等级、推荐等级、证据等级3个方面对环孢素超适应证用药的循证证据进行判定，并提出相应的分级管理建议。详见表1。

2 结果

2.1 环孢素软胶囊超适应证用药情况

共收集门诊处方1 058张，原处方诊断经咨询处方医师和检索ICD－11编码后更改为规范诊断。共发现超适应证处方385张，占总处方的36.39%，涉及13种超适应证诊断。详见表2。

表2 环孢素超适应证用药分布（n = 385）

Tab. 2 Off－label use of cyclosporine（n = 385）

超适应证诊断	处方数量（张）	占比（%）	超适应证诊断	处方数量（张）	占比（%）
复发性流产	12	3.12	混合性结缔组织病	24	6.23
荨麻疹	63	16.36	再生障碍性贫血	14	3.64
系统性红斑狼疮	129	33.51	瘙痒症	6	1.56
抗磷脂综合征	29	7.53	抗体效价增高	36	9.35
骨髓增生异常综合征	12	3.12	类天疱疮	8	2.08
荨麻疹性血管炎	18	4.68	女性不孕症	20	5.19
干燥综合征	14	3.64			

2.2 超适应证用药循证医学证据检索与评价

2.2.1 原研国环孢素药品说明书

环孢素软胶囊原研为瑞士诺华制药公司（Novartis），1994年在德国上市，1995年7月获FDA批准上市。EMA批准用于实体器官移植（用于预防和治疗移植排斥反应）、骨髓移植（用于预防移植物排斥和预防或治疗移植物抗宿主病），以及用于治疗自身免疫性疾病（如内源性葡萄膜炎、肾病综合征及严重的类风湿关节炎、银屑病及特应性皮炎）。EMA不建议用于再生障碍性贫

表1 环孢素超适应证用药的分级管理建议

Tab. 1 Recommendations for the hierarchical management of off－label use of cyclosporine

有效性等级	推荐等级	证据等级	分级管理建议
Ⅰ级（疗效显著）	Ⅰ级（推荐）	A类（随机对照试验的Meta分析；多个、设计良好、大规模的随机对照试验）	A级管理（同意使用）
Ⅱa（证据支持有效）	Ⅱa（大多数情况推荐）	B类（结论冲突的随机对照试验的Meta分析；小规模或研究方法有显著缺陷的随机对照试验；非随机研究）	B级管理（限制使用）
Ⅱb（有效性具有争议）	Ⅱb（某些情况推荐）	C类（专家意见或专家共识；个别或系列案例报道）	C级管理（特殊使用）
Ⅲ（治疗无效）	Ⅲ（不推荐）	无证据	D级管理（禁止使用）

血，但在其中1个成员国（法国）获得批准。FDA批准用于预防肾、肝、心异体移植的器官排斥反应，与硫唑嘌呤和皮质类固醇联用；还适用于对甲氨蝶呤未充分反应的严重活动性类风湿关节炎及非免疫功能低下成人的严重、顽固性斑块性银屑病。

2.2.2 Micromedex数据库

Micromedex数据库的Thomson系统中收录的环孢素超适应证（未经FDA或EMA批准）包括其有效性等级、推荐等级和证据等级。详见表3。

表3 Micromedex数据库Thomson系统收录的环孢素超适应证与分级

Tab. 3 Off - label use and classification of cyclosporine included in the Thomson system of Micromedex database

超适应证	有效性等级	推荐等级	证据等级
再生障碍性贫血	Class Ⅱa	Class Ⅱa	Category B
干燥综合征	Class Ⅱa	Class Ⅱb	Category B
系统性红斑狼疮	Class Ⅱa	Class Ⅱb	Category B
荨麻疹	Class Ⅱa	Class Ⅱb	Category B

2.2.3 临床指南

美国国家综合癌症网络（NCCN）发布的《NCCN临床实践指南：骨髓增生异常综合征（2023.1）》[12]和2021年英国血液学学会发布的《成人骨髓增生异常综合征管理指南》[13]均推荐环孢素作为低风险骨髓增生异常综合征的治疗用药，可联用抗人胸腺淋巴细胞球蛋白（ATG）、来那度胺。《2019 EDF/EADV指南：慢性瘙痒》[14]建议使用环孢素、甲氨蝶呤和硫唑嘌呤治疗与炎性皮肤病和慢性痒疹相关的难治性慢性瘙痒症。《2019 JDA指南：类天疱疮的管理》[15]对中重度大疱性类天疱疮且予中/高剂量糖皮质激素治疗仍不能控制病情的患者建议加用免疫抑制剂（如环孢素、硫唑嘌呤、环磷酰胺、甲氨蝶呤等），或进行糖皮质激素冲击治疗、血浆置换等。此外，单用激素治疗后复发的病例推荐糖皮质激素联用环孢素，但应监测肾功能，注意防治肾功能损害。《未分化结缔组织病和混合性结缔组织病的诊疗规范》[16]提到，混合性结缔组织病的治疗推荐仍基于常见自身免疫性疾病的传统治疗方法，以糖皮质激素治疗为主，常与其他药物联用，包括甲氨蝶呤、环孢素A、硫唑嘌呤和霉酚酸酯。《2017 JCS指南：血管炎综合征的管理》[17]提到，对表现出严重全身症状或糖皮质激素抵抗的患者可使用环孢素、硫唑嘌呤或环磷酰胺。上述指南的AGREE Ⅱ评价情况见表4。

2.2.4 系统评价/Meta分析

文献筛选：在中国知网、万方、维普、PubMed、The Cochrane Library、Embase、Web of Science数据库中分别检索环孢素用于复发性流产、抗体效价增高、抗磷脂综合征和女性不孕症的相关文献，共获得154篇。筛选并排除重复文献83篇，再阅读题目和摘要后排除55篇，下载并阅读全文后排除14篇，最终纳入2篇与环孢素用于复发性流产相关的系统评价/Meta分析。文献筛选流程见图2。

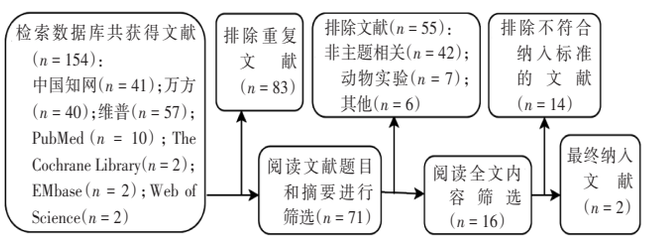


图2 文献筛选流程

Fig. 2 Flowchart of literature screening

文献质量评价：经AMSTAR 2评价，结果纳入2篇文献均超过1个关键条目的评价结果为否，故文献质量评价均为极低级。2篇文献均未提供排除清单，仅在文献纳入的流程图中标明每个步骤排除的文献数量及排除理由。在发表偏倚方面，房卓璠等[18]未调查发表偏倚，也未讨论其对研究结果的可能影响；MA等[19]因只纳入了5篇文章（＜10篇），故未检验发表偏倚的风险。此外，房卓璠等[18]未提及是否在实施前就已确定系统评价研究方法并报告与计划书一致，亦未声明是否存在潜在的利益冲突。纳入2篇文献的AMSTAR 2方法学质量评价结果见表5。

表4 AGREE Ⅱ评价结果

Tab. 4 Results of AGREE Ⅱ evaluation scale

指南	各领域标准化得分（%）						推荐等级
	范围和目的	参与人员	严谨性	清晰性	应用性	独立性	
NCCN临床实践指南：骨髓增生异常综合征（2023.1）	80.56	38.89	86.46	100.00	68.75	100.00	B级
2021年英国血液学学会《成人骨髓增生异常综合征管理指南》	91.67	86.11	97.92	100.00	62.50	79.17	A级
2019 EDF/EADV指南：慢性瘙痒	86.11	66.67	59.38	91.67	54.17	79.17	B级
2019 JDA指南：类天疱疮的管理	94.44	38.89	69.79	94.44	62.50	91.67	B级
未分化结缔组织病和混合性结缔组织病的诊疗规范	88.89	55.56	35.42	61.11	43.75	100.00	B级
2017 JCS指南：血管炎综合征的管理	83.33	66.67	83.33	97.22	50.00	66.67	B级

表5 纳入2篇文献AMSTAR 2方法学质量评价结果

Tab. 5 Quality assessment results of AMSTAR 2 methodology (included two references)

第一作者	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	文献质量等级
房卓璠[18]	Y	N	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	N	极低级
MA[19]	Y	Y	Y	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	N	Y	极低级

注：AMSTAR 2方法学质量评价量表的关键条目为2,4,7,9,11,13,15；Y为是，PY为部分是，N为否。

Note: The key items of AMSTAR 2 methodological quality assessment scale are 2,4,7,9,11,13,15; Y refers to yes, PY refers to partly yes, and N refers to no.

2.3 环孢素超适应证用药的分级管理建议

经循证医学证据评价，环孢素超适应证用药的合理性分析与分级管理建议见表6。A级管理为全院临床医师均可开具；B级管理为仅限部分科室及中级职称以上临床医师开具，并设置信息系统弹框提醒；C级管理为仅限少部分科室及高级职称临床医师开具，并设置信息系统弹框提醒；D级管理为禁止使用并维护进处方审核系统中，拒绝调配此类处方，并与处方医师沟通。

表6 环孢素超适应证用药合理性分析与分级管理建议

Tab. 6 Analysis of the rationality of off - label use of cyclosporine and suggestions for hierarchical management

超适应证诊断	有效性等级	推荐等级	证据等级	合理性评价	分级管理建议
再生障碍性贫血	Class Ⅱa	Class Ⅱa	Category B	合理	B级
干燥综合征	Class Ⅱa	Class Ⅱb	Category B	合理	B级
系统性红斑狼疮	Class Ⅱa	Class Ⅱb	Category B	合理	B级
荨麻疹	Class Ⅱa	Class Ⅱb	Category B	合理	B级
骨髓增生异常综合征	Class Ⅱa	Class Ⅱa	Category B	合理	B级
瘙痒症	Class Ⅱa	Class Ⅱb	Category B	合理	B级
类天疱疮	Class Ⅱb	Class Ⅱb	Category C	合理	C级
荨麻疹性血管炎	Class Ⅱb	Class Ⅱb	Category C	合理	C级
混合性结缔组织病	Class Ⅱb	Class Ⅱb	Category C	合理	C级
复发性流产	Class Ⅱb	Class Ⅱb	Category B	合理	C级
抗磷脂综合征	Class Ⅲ	Class Ⅲ	No evidence	不合理	D级
抗体效价增高	Class Ⅲ	Class Ⅲ	No evidence	不合理	D级
女性不孕症	Class Ⅲ	Class Ⅲ	No evidence	不合理	D级

3 讨论

3.1 环孢素超适应证用药原因分析

超药品说明书用药现象在世界各国普遍存在[20]。药品上市前研究通常有一定局限性，新适应证多在上市后的临床使用过程中才被发现或逐步研究发现，对特殊人群如孕妇、儿童、老年人、肝肾功能不全等患者的研究不足，故药品说明书的更新速度难以保持与临床实践同步。药品上市后，随着临床医学实践经验的积累，会发现药品说明书中未载明但已在临床专科治疗指南与诊疗规范中明确可以使用的新用法[21]。但药品说明书的修改审批程序严格，药品生产厂家需耗费大量财力和时间，导致药品说明书更新滞后。临床有些罕见病、部分肿瘤等疾病的诊疗中，无明确的治疗药物，而某些药物超药品说明书之外的用法在临床实践中被证实对治疗上述疾病有效。医师为挽救患者生命，降低患者的疾病痛苦，提高其生活质量，往往在无其他药物可替代使用或治疗效果不理想的情况下，根据临床指南、实践经验或文献资料使用药品说明书之外的用法[22]。

本研究中分析超适应证用药点评后的处方医师反馈意见发现，我院环孢素超适应证用药的原因主要如下：1）部分医师对循证医学证据的质量评价方法、体系不熟悉，有专家共识推荐即认为其开具的环孢素超适应证用药处方有高质量的循证医学证据支持，甚至认为1篇常规的临床疗效观察研究论文就是高质量的循证医学证据，对循证医学证据质量的认识存在一定误区；2）在无其他药物可替代使用或治疗效果不理想的情况下，医师根据临床经验认为环孢素超药品说明书用药治疗有效；3）医师进修或外出交流、学习后，根据带教老师或同行分享的案例和经验超药品说明书应用环孢素。

3.2 环孢素超适应证用药合理性分析

Micromedex数据库Thomson系统收录的环孢素超药品说明书适应证包括再生障碍性贫血、干燥综合征、系统性红斑狼疮、荨麻疹，推荐等级为Class Ⅱb或Class Ⅱa。采用AGREE Ⅱ评价临床指南的质量，结果表明环孢素用于治疗骨髓增生异常综合征、瘙痒症、类天疱疮、混合性结缔组织病、荨麻疹性血管炎均有循证医学证据，推荐等级为B级或C级。循证医学证据的重要来源之一是高质量的系统评价/Meta分析，故本研究对Micromedex数据库Thomson系统和相关指南未推荐的4个环孢素超药品说明书适应证（复发性流产、抗磷脂综合征、抗体效价增高、女性不孕症）进行了循证医学文献检索，最终纳入了2篇涉及复发性流产的系统评价/Meta分析，但AMSTAR 2方法学质量评价结果表明，纳入2篇文献的质量较低，证据级别均为极低级。此外，未检索到环孢素治疗抗磷脂综合征、抗体效价增高及女性不孕症的系统评价/Meta分析。

根据《复发性流产诊治专家共识》，由于缺乏足够证据，不推荐常规使用环孢素、糖皮质激素、静脉注射免疫球蛋白、抗凝、粒细胞集落刺激因子等药物治疗原因不明的复发性流产[23]。目前仅有小样本量研究提示，环孢素可使辅助性T细胞1/辅助性T细胞2（Th1/Th2）比例增高的原因不明复发性流产患者获益，仍缺乏随机对照试验（RCT）研究证实[24]。但复发性流产患者明确合并自身免疫性疾病（如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、系统性硬化症、未分化结缔组织病）的情况下，

《复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识》指出，可安全使用免疫抑制剂，包括小剂量环孢素、不含氟的糖皮质激素、羟氯喹、柳氮磺吡啶、硫唑嘌呤、他克莫司等[25]。本研究中认为，评价复发性流产合并自身免疫性疾病使用环孢素是否有循证医学证据，应以所合并的自身免疫性疾病使用环孢素是否有循证医学证据为主，只需考虑妊娠期的安全性问题，权衡利弊，并做到患者知情同意。故本研究中将复发性流产合并自身免疫性疾病的情况纳入相应自身免疫性疾病病例中，而本研究中涉及复发性流产病例均为排除合并自身免疫性疾病的原因不明的复发性流产。纳入系统评价/Meta分析的分析结果表明，口服环孢素可改善原因不明的复发性流产患者的妊娠结局，提高活产率和持续妊娠率，降低流产率，但文献和样本量有限，尚需更多的临床试验来证实[18-19]。

近年来，免疫因素对生殖的影响备受关注，部分学者认为生殖过程中的自身抗体（如抗精子抗体、抗磷脂抗体等）、细胞因子、自然杀伤细胞等是导致不孕和流产的原因。随着自身抗体检测方法的日益普及，针对自身抗体的免疫抑制剂的临床应用也逐渐增多，但抗体效价增高与女性不孕症的相关性、检测方法的建立和检测结果的判断、免疫抑制剂的选择仍有较大争议。本研究中未检索到环孢素用于抗体效价增高相关的指南、系统评价/Meta分析等循证医学证据。根据相关指南，抗磷脂综合征的治疗以阿司匹林、低分子肝素、羟氯喹、小剂量泼尼松为主，而大剂量糖皮质激素和其他细胞毒性药物（如环孢素A等）等治疗均被证实无效，且有副作用，对抗体滴度水平的改变影响小[26-28]。对于女性不孕症，相关指南推荐以促性腺激素、芳香化酶抑制剂、氯米芬等药物治疗为主，并未推荐环孢素等免疫抑制剂[29]。此外，一项回顾性队列研究表明，辅助生殖技术中，环孢素对有不明原因胚胎转移失败史患者的临床妊娠结局无有益影响，其在辅助妊娠治疗的临床应用需慎重[30]。可见，环孢素用于抗体效价增高、女性不孕症及抗磷脂综合征的治疗尚缺乏循证医学证据。

3.3 超适应证用药的规范化管理

药品说明书更新滞后于医学实践已是全球问题，故基于循证医学证据的超适应证用药区别于不合理用药、违法用药或试验性用药体现的是临床诊疗需求和患者的治疗权益，具有一定临床价值；但部分超适应证用药情况未进行临床试验，其有效性和安全性尚未得到充分验证，存在未知风险，由此可能引发药品的安全性、有效性、医疗责任和伦理等一系列问题。故为保障患者的最佳治疗权益，规范临床用药行为，降低医疗风险，探索超适应证用药的科学化、规范化管理方法具有重要意义。目前，美国、德国、意大利、荷兰、新西兰、印度、日本已有超适应证用药相关立法，除印度禁止外，其余六国均允许合理的超适应证用药，并发布了与之相关的指南或建议[31-32]。2021年8月21日，我国通过的《中华人民共和国医师法》首次明确授权医师在尚无有效或更好治疗手段等特殊情况下，取得患者明确知情同意后，可采用药品说明书中未明确但有循证医学证据的药品用法实施治疗[3]。但我国的超适应证用药管理仍不完善，还面临诸多现实困境。

为此，本研究中提出以下建议：1）国家应加快制定、完善相关法律法规，明确超药品说明书用药的原则，出台超适应证用药管理规范；2）国家药品监督管理部门应督促医药企业及时修订、更新药品说明书内容，精简药品说明书修订审批流程；完善超适应证用药循证医学评价体系，统一循证医学证据的评价标准；3）鼓励医药企业积极开展对罕见病、难治性疾病的新药研发，鼓励医疗机构对药品的超适应证用药进行临床试验、有效性及安全性评价；4）医疗机构应建立超适应证用药管理制度，加强备案管理，并根据超适应证用药的循证医学证据评价等级进行分级管理；5）药学监护作为医疗机构超适应证用药管理中的关键环节，临床药师应密切关注行业内的最新研究进展与诊疗指南，切实做好本院超适应证用药的循证医学证据检索、评价工作，可将超适应证用药纳入临床药师的专项处方点评内容，督促科室进行备案或纠正不合理的超适应证用药情况；6）医师应严格按规定备案，审核通过并在患者知情同意的情况下方可进行超适应证用药；7）采用多种形式对患者或普通群众进行超适应证用药宣教，如科普文章、官方权威公众号推文、宣传册、宣传视频、义诊等，提高全社会对超适应证用药的安全、合理用药意识。

3.4 局限性

1）纳入处方使用人群为本院门诊患者，不包括住院、急诊患者及其他医疗单位的相关用药情况，数据样本量有限，无法全面反映目前临床有关环孢素超适应证用药的总体情况；2）只评价了环孢素超适应证用药是否有循证医学证据支持，未涉及超剂量、超用药频次、超给药途径等其他类别，也未进行相关安全性评价；3）因相关研究不多，纳入系统评价/Meta分析的质量评价等级较低，且未对数据库中相关的RCT进行检索和质量评价，故循证医学证据的收集可能还不够全面。有待开展多中心的调查研究，同时将住院医嘱中环孢素超适应证用药的情况纳入调查，并对用药后的不良反应等进行更深入、广泛地研究，为充分反映环孢素超适应证用药的现状及临床合理应用提供参考。

参考文献

[1] AMBER T, TABASSUM S. Cyclosporin in dermatology: A practical compendium [J]. Dermatologic Therapy, 2020, 33(6): e13934.
[2] RAJAGOPALAN M, SARASWAT A, CHANDRASHEKAR BS, et al. Role of Cyclosporine in Immuno - dermatological Conditions[J]. Indian Dermatology Online Journal, 2022, 13(5): 585.
[3] 全国人民代表大会. 中华人民共和国医师法[A/OL]. (2021-08-20)[2025-03-27]. https://www.gov.cn/xinwen/2021-08/20/content_5632496.htm.
[4] 杨 敏, 劳海燕, 曾英彤. 医疗机构超药品说明书用药管理专家共识[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(3): 436-438.
[5] 侯 宁. 山东省超药品说明书用药专家共识(2021年版)[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(6): 9-40.
[6] 邱凯锋, 何志超, 陈泽鹏, 等. 《超说明书用药循证评价规范》团体标准解读[J]. 今日药学, 2021, 31(11): 811-814.
[7] FAN MY. Research on high quality evidence acquisition and application of evidence - based medicine[J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2023, 14(1): 39-43.
[8] WAYANT C, COOPER C, TURNER D, et al. Evaluation of the NCCN guidelines using the RIGHT Statement and AGREE - Ⅱ instrument: a cross sectional review[J]. BMJ Evid Based Med, 2019, 24(6): 219-226.
[9] 韦 当, 王聪尧, 肖晓娟, 等. 指南研究与评价(AGREEⅡ)工具实例解读[J]. 中国循证儿科杂志, 2013, 8(4): 316-319.
[10] LECLERCQ V, HILIGSMANN M, PARISI G, et al. Best - worst scaling identified adequate statistical methods and literature search as the most important items of AMSTAR2 (a measurement tool to assess systematic reviews)[J]. J Clin Epidemiol, 2020, 128: 74-82.
[11] 陶 欢, 杨乐天, 平 安, 等. 随机或非随机防治性研究系统评价的质量评价工具AMSTAR 2解读[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(1): 101-108.
[12] 美国国家综合癌症网络. NCCN临床实践指南: 骨髓增生异常综合征(版本2023.1)[EB/OL]. (2022-09-12)[2024-03-11]. https://nccn.medlive.cn/guide/detail/410.
[13] KILLICK SB, INGRAM W, CULLIGAN D, et al. British Society for Haematology guidelines for the management of adult myelodysplastic syndromes[J]. Br J Haematol, 2021, 194(2): 267-281.
[14] WEISSHAAR E, SZEPIETOWSKI JC, DALGARD FJ, et al. European S2k Guideline on Chronic Pruritus[J]. Acta Dermato - venereologica, 2019, 99(5): 469-506.
[15] UJIIE H, IWATA H, YAMAGAMI J, et al. Japanese guidelines for the management of pemphigoid (including epidermolysis bullosa acquisita)[J]. The Journal of Dermatology, 2019, 46(12): 1102-1135.
[16] 莫颖倩, 严 青, 叶 霜, 等. 未分化结缔组织病和混合性结缔组织病的诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(10): 1119-1127.
[17] ISOBE M, AMANO K, ARIMURA Y, et al. JCS 2017 Guideline on Management of Vasculitis Syndrome - Digest Version[J]. Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society, 2020, 84(2): 299-359.
[18] 房卓璠, 张 健, 陈 哲, 等. 环孢素A治疗复发性流产有效性和安全性的Meta分析[J]. 妇产与遗传: 电子版, 2021, 11(3): 20-25.
[19] MA NN, QIN RY, QIN WL, et al. Oral immunosuppressants improve pregnancy outcomes in women with idiopathic recurrent miscarriage: A meta - analysis[J]. J Clin Pharm Ther, 2022, 47(7): 870-878.
[20] RADLEY DC, FINKELSTEIN SN, STAFFORD RS. Off - label prescribing among office - based physicians[J]. Arch Intern Med, 2006, 166(9): 1021-1026.
[21] 薛逸非, 李光耀, 张 召. 临床超说明书用药的分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(17): 2360-2363.
[22] 许宇彪. 超说明书用药的法律风险及防范策略[J]. 法制博览, 2020(36): 174-176.
[23] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 复发性流产诊治专家共识编写组. 复发性流产诊治专家共识(2022)[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(9): 653-667.
[24] AZIZI R, AHMADI M, DANAII S, et al. Cyclosporine A improves pregnancy outcomes in women with recurrent pregnancy loss and elevated Th1/Th2 ratio[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(10): 19039-19047.
[25] 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识编写组. 复发性流产合并风湿免疫病免疫抑制剂应用中国专家共识.[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(7): 527-534.
[26] 中华医学会围产医学分会. 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. 中华围产医学杂志, 2020, 23(8): 517-522.
[27] 赵久良, 沈海丽, 柴克霞, 等. 抗磷脂综合征诊疗规范[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(9): 1000-1007.
[28] TEKTONIDOU MG, ANDREOLI L, LIMPER M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults[J]. Annals of the Rheumatic Diseases, 2019, 78(10): 1296-1304.
[29] PENZIAS A, BENDIKSON K, FALCONE T, et al. Evidence - based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline[J]. Fertility and Sterility, 2020, 113(2): 305-322.
[30] QU D, TIAN X, DING L, et al. Impacts of Cyclosporin A on clinical pregnancy outcomes of patients with a history of unexplained transfer failure: a retrospective cohort study[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2021, 19(1): 1-8.
[31] 容 吉, 牛子冉, 左 玮, 等. 国外对超说明书用药的态度和医保覆盖情况及其启示[J]. 中华医院管理杂志, 2021, 37(10): 838-842.
[32] 郭卓瑶, 梅 枚, 王立波, 等. 国内外超说明书用药政策评价[J]. 世界临床药物, 2018, 39(8): 579-582.

(收稿日期: 2024-06-11; 修回日期: 2025-03-27)