

儿医 药讯

(季刊)

2022年第4期

总第84期

主办

河南省儿童医院
郑州儿童医院

主编：周崇臣

副主编：金志鹏

编辑部主任：张胜男

本期编辑：

(按姓氏笔画排序)

马捷	吕萌
邢慧资	朱颖涛
乔岩岩	刘蕾
刘纪坤	闫聪聪
安晓霞	李燕
张涛	张潇月
周宇雪	段彦彦
高俊星	黄伟
裴保方	

联系电话：

0371 - 85515796

微信公众号：

河南省儿童医院药学部

微信二维码：



内部刊物 免费交流

欢迎指正 欢迎投稿

目 录

药事头条

- 3 新版《药品召回管理办法》11月1日起施行
- 4 国家药监局关于实施《国家中药饮片炮制规范》有关事项的公告(2022年第118号)
- 4 9个厂家、12个新冠对症治疗药物获批上市
- 5 加强医药集采领域知识产权保护

工作与技术研究

- 6 儿童解没食子酸链球菌脑膜炎系统评价
- 8 丙酸氟替卡松联合细菌溶解产物治疗咳嗽变异性哮喘的临床效果观察
- 10 儿童肾病综合征患者体内霉酚酸 AUC₁₂ 估算策略的系统综述

儿童处方审核建议

- 13 解热镇痛药在儿童发热对症治疗中处方审核建议
- 15 微生态制剂儿科处方审核建议
- 20 儿童常用雾化吸入药物处方审核建议

科普讲堂

- 27 都是红霉素，眼膏和软膏有何区别？

药物警戒

- 28 药监局关于修订多潘立酮制剂说明书的公告
- 29 国家药监局关于修订阿仑膦酸钠制剂说明书的公告
- 31 国家药监局关于修订小儿宝泰康颗粒、心可舒制剂、枫蓼肠胃康制剂、醒脾养儿颗粒药品说明书的公告
- 32 日本在甲氨蝶呤产品说明中增加进行性多灶性白质脑病提示
- 33 澳大利亚提示补充维生素 B6 (吡哆醇) 可致外周感觉神经病
- 34 欧盟警示克唑替尼在儿童用药患者中的视觉损害风险

药事头条

新版《药品召回管理办法》11月1日起施行

10月26日，国家药监局发布新修订《药品召回管理办法》（以下简称《办法》），自11月1日起施行。

为更好地贯彻落实《中华人民共和国药品管理法》《中华人民共和国疫苗管理法》，国家药监局组织对2007年发布实施的《办法》进行了修订，并在市场监管总局废止原《办法》后，以公告形式发布实施。新版《办法》结合行业发展实际，坚持风险管理、全程管控原则，围绕及时控制质量问题或者其他安全隐患，优化调查评估和召回实施程序，科学完善召回药品处理措施，压实药品上市许可持有人（以下称持有人）责任，从而督促持有人主动将可能的药品安全隐患消除在萌芽或初起阶段，更好地保障公众用药安全。

新版《办法》包括总则、调查与评估、主动召回、责令召回、附则等五章共33条。明确持有人是控制风险和消除隐患的责任主体，药品生产企业、药品经营企业、药品使用单位应当积极协助，对于中药饮片、中药配方颗粒的召回，其生产企业按照新版《办法》组织实施。新版《办法》完善了持有人对可能存在质量问题或者其他安全隐患药品的调查评估要求，细化了持有人主动召回实施程序，督促和指导持有人对存在质量问题或者其他安全隐患药品及时主动召回，切实履行药品全生命周期管理义务。

按照新版《办法》规定，持有人应当依法主动公布药品召回信息，对实施一级、二级召回的，还应当申请在所在地省级药品监管部门网站依法发布召回信息，省级药品监管部门发布的药品召回信息应当与国家药监局网站链接。药品召回信息的依法公开，有利于社会各界及时、客观、准确了解药品存在的质量问题或者其他安全隐患，协助和监督持有人依法依规实施药品召回工作。

新版《办法》科学完善召回药品处理措施，明确了召回药品标识、存放措施等应当与正常药品明显区别，防止差错、混淆；对需要销毁的，应当在持有人、药品生产企业或者储存召回药品所在地县级以上人民政府药品监管部门或者公证机构监督下销毁；对可以通过更换标签、修改并完善说明书、重新外包装等方式消除隐患的，或者对不符合药品标准但尚不影响安全性、有效性的中药饮片，且通过返工等能够解决该问题的，可以适当处理后再上市。这在坚守药品安全底线的基础上，合理减轻了企业负担。

对于境外持有人实施召回，新版《办法》予以具体规定。境外生产药品涉及在境内实施召回的，由境外持有人指定的中国境内代理人按照新版《办法》组织实施。境外持有人在境外实施药品召回，经综合评估后属于相关情形的，由其境内代理人向所在地省级药品监管部门报告，境外持有人要研判境外实施召回情况，如需在中国境内召回的，也应当由其境内代理人按照新版《办法》组织实施。

新版《办法》还对境内生产并出口药品的召回工作进行了明确。要求境内持有人发现出口药品存在质量问题或者其他安全隐患的，应当及时通报进口国（地区）药品监管机构和采购方，需要在境外实施召回的，应当按照进口国（地区）有关法律法规及采购合同的规定组织实施召回。

新版《办法》依法明确各级药品监管部门对药品召回工作的管理和指导职责。省级药品监管部门对持有人依法应当召回而未召回的，应当责令持有人召回。对持有人拒不召回的，药品生产企业、药品经营企业、药品使用单位不配合召回的，相应省级药品监管部门应当按照《药品管理法》第一百三十五条的规定进行查处。

（文章来源：央视网）

国家药监局关于实施《国家中药饮片炮制规范》有关事项的公告（2022年第118号）

为进一步规范中药饮片炮制，健全中药饮片标准体系，促进中药饮片质量提升，根据《中华人民共和国药品管理法》《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展意见》有关规定，国家药监局组织国家药典委员会制定了《国家中药饮片炮制规范》（以下简称《国家炮制规范》）。《国家炮制规范》属于中药饮片的国家药品标准。现将实施《国家炮制规范》有关事项公告如下：

一、自《国家炮制规范》颁布之日起，设置12个月的实施过渡期。自实施之日起，生产《国家炮制规范》载的中药饮片品种应当符合《中国药典》和《国家炮制规范》的要求。鼓励中药饮片生产企业在过渡期内提前实施《国家炮制规范》。

《国家炮制规范》实施之前，已按原标准生产并符合相关规定的中药饮片可以在实施之后继续流通、使用。药品监督管理部门按照产品标注的执行标准进行监督检查和抽检。

二、目前，中药饮片的《国家炮制规范》载项目主要包括来源、【炮制】、【性状】、【贮藏】项。《国家炮制规范》载的中药饮片品种，其来源、【炮制】、【性状】、【贮藏】项执行《国家炮制规范》

相应规定，质量控制的其他要求按照《中国药典》相同品种的相应规定执行。

三、按照《国家炮制规范》生产的中药饮片，其产品包装标签的【执行标准】项应当按相关规定标注所执行的《中国药典》和《国家炮制规范》。

四、各省级药品监督管理部门应当根据《国家炮制规范》及时调整各省级中药饮片炮制规范目录，废止与《国家炮制规范》中品名、来源、炮制方法、规格均相同品种的省级中药饮片炮制规范。

五、生产《国家炮制规范》载的中药饮片品种，中药饮片生产企业应当按照《国家炮制规范》及时更新工艺规程等文件，并遵照执行。各省级药品监督管理部门要做好实施《国家炮制规范》的监督和指导，全面收集相关意见和问题，及时报告国家药监局。国家药典委员会定期评估《国家炮制规范》的执行情况，不断完善《国家炮制规范》载项目，增加载品种。

各中药饮片生产经营企业和使用单位可通过国家药监局和国家药典委员会网站了解国家中药饮片炮制规范品种颁布情况。

特此公告。

（文章来源：国家药监局官网）

9个厂家、12个新冠对症治疗药物获批上市

12月30日，国家药监局通过快速审评通道，批准布洛芬混悬液等12个新冠病毒感染对症治疗药物上市。获批品种均为国家卫生健康委发布的《新冠病毒感染者居家治疗指南》中推荐的常用对症治疗药物。

这些品种都是常见药物，包括地氯雷他定口服溶液、布洛芬混悬液/滴剂、氨溴特罗口服溶液等品种。涉及9个厂家，包括哈尔滨圣泰、北京百奥、成都倍特得诺、海南万玮制药等，名单如下。

序号	药品名称	规格	剂型	上市许可持有人
1	地氯雷他定口服溶液	10ml:5mg	口服溶液剂	哈尔滨圣泰生物制药有限公司
2	布洛芬混悬滴剂	20ml:0.8g	口服混悬剂	北京百奥药业有限责任公司
3	氨溴特罗口服溶液	100ml: 盐酸氨溴索 150mg 与盐酸克仑特罗 100 μ g	口服溶液剂	成都倍特得诺药业有限公司
4	盐酸左西替利嗪口服溶液	0.05% (150ml:75mg)	口服溶液剂	浙江核力欣健药业有限公司
5	布洛芬混悬液	100ml:2g	口服混悬剂	海南万玮制药有限公司
6	布洛芬混悬液	30ml:0.6g	口服混悬剂	海南万玮制药有限公司
7	地氯雷他定口服溶液	100ml:50mg	口服溶液剂	浙江众延医药科技有限公司
8	盐酸溴己新口服溶液	40ml:80mg	口服溶液剂	江西亿友药业有限公司
9	乙酰半胱氨酸泡腾片	0.6g	片剂	海南赛立克药业有限公司
10	地氯雷他定口服溶液	120ml:60mg	口服溶液剂	海口市制药厂有限公司
11	盐酸西替利嗪口服溶液	100ml:0.1g	口服溶液剂	成都倍特得诺药业有限公司
12	盐酸西替利嗪口服溶液	200ml:0.2g	口服溶液剂	成都倍特得诺药业有限公司

(文章来源: 医药云端信息)

加强医药集采领域知识产权保护

近日,国家知识产权局、国家医保局印发《关于加强医药集中采购领域知识产权保护的意见》。《意见》明确,国家知识产权局和国家医保局建立医药领域知识产权保护协调会商机制,根据工作需要组织召开会议,对于集中带量采购和挂网采购中涉及知识产权纠纷的有关药品和医用耗材,互相通报相关医药产品信息和知识产权信息。

根据《意见》,在集中带量采购或挂网采购过程中,如出现专利侵权纠纷,医药集中采购机构可向知识产权管理部门请求处理或向人民法院起诉。医药集中采购机构根据有关部门公布的相关信息,核验挂网采购产品的资质,发现明确存在侵权行为的,要依法依规及时撤网。医疗保障部门指导医药集中采购机构根据知识产权管理部门认定侵权的

行政裁决或人民法院的生效判决,对正在申报平台挂网的涉事产品,不予挂网;对已在平台挂网或已在集中带量采购中选的涉事产品,协助配合执行裁决、判决结果,及时采取撤网、取消中选资格等措施制止侵权行为。

据了解,自2019年开展第二轮国家集采起,相关部门就明确参与集采的企业须遵循相关的法律法规,承担相应法律责任。但在集采过程中,相关部门尚未明文规定对集采品种的专利问题进行专项调查,主要依靠利益相关者提出异议进而剔除相关品种。业界反映,集采专利的处理不仅关系到专利权人的利益,关乎患者的用药疗效与安全,亦体现了创新激励与用药可及之间的平衡,应充分重视并妥善处理集采中的专利问题。

(文章来源: 新浪网)

工作与技术研究

儿童解没食子酸链球菌脑膜炎系统评价

王瑞丽, 黄诗颖, 张胜男, 李燕

解没食子酸链球菌 (SG) 属于 D 群链球菌中的牛链球菌群, 牛链球菌群的各个亚群分类在过去几十年不断变化, 目前 SG 被分为 3 个亚种: 巴氏亚种 (SGSP)、解没食子酸亚种 (SGSG) 和马其顿亚种 (SGSM), 其中 SGSP 过去被归为牛链球菌 biotype II / 2 型, 而 SGSG 被归为牛链球菌 biotype I 型。SG 脑膜炎近年来陆续有病例报告, 目前我国仅有 3 例婴幼儿病例报告, 尚无 S 所致脑膜炎的系统综述。

1 方法

1.1 检索策略

1.1.1 检索数据库和起止时间英文: PubMed、Embase 和 Web of Science; 中文: 中国知网、万方和维普数据库。检索时间均为建库至 2022 年 11 月 9 日。

1.1.2 检索词采用主题词和自由词相结合的方式。检索词、检索式和数据库检索截屏见本文附件 1 (<http://www.cjebp.net/CN/10.3969/j.issn.1673-5501.2022.05.005>)。

1.2 文献纳入和排除标准纳入报道儿童 SG 感染且致细菌性脑膜炎的病例报告文献; 排除一般综述、会议论文、仅有文献摘要不能获取全文的文献、全文非中文和英文的文献、重复发表的文献。对进入本文分析的文献中的参考文献行纳入和排除筛选。

1.3 文献筛选和资料提取由王瑞丽筛选文献、提取资料, 黄诗颖核对, 遇到分歧时与李燕协商。提取信息: ①文献特征: 作者, 国家, 发表年份, ②病例临床特征: 性别、年龄、出生体重、出生胎龄、分娩方式, 临床表现、治疗药物、治疗结局, ③实验室指标: WBC、CRP、CSF 生化和常规指标, ④ SG 药敏试验结果。

1.4 纳入文献的质量评价由王瑞丽按照病例报告及病例系列报告质量评价工具 (JBI) 表对纳入的文献进行质量评价, 黄诗颖审核, 最终对病例评价为纳入、排除和不确定。

1.5 统计分析使用 EXCEL 软件收集整理数据, 并进行统计分析, 计量资料以事件数 / 总例数和百分比表示。

2 结果

2.1 文献检索结果中英文数据库共检索出 125 篇文献, 经筛选 17 篇文献中的 21 例 S 脑膜炎患儿数据进入本文分析。

2.2 纳入文献质量评价表显示, 21 例均按照时间顺序文献筛选流程清晰描述了患儿的病史 (Q_2) 和目前临床表现 (Q_3), 2 例患儿的人口学特征描述不清楚 (Q_1), 12 例诊断或评估方法及结果描述不清楚 (Q_4), 9 例干预或治疗措施描述不清楚 (Q_5), 6 例治疗后的临床表现描述不清楚 (Q_6), 9 例不良反应或意外事件描述不清楚 (Q_7), 11 例在讨论中提供了可参考经验 (Q_8), 5 例未提供, 5 例不清楚。文献病史描述较为全面, 但干预及其不良反应描述差强人意, 干预后结果描述不佳, 但判断为可纳入病例。

2.3 文献特征美国 6 篇 9 例, 日本 4 篇 4 例, 中国 2 篇 3 例, 泰国 2 篇 2 例, 韩国、法国、澳大利亚各 1 篇 1 例; 最早于 2003 年报告 1 例。

2.4 病例临床特征 21 例 SG 脑膜炎婴幼儿中, 男 15 例, 女 4 例, 2 例未报告性别; 3 例早产儿, 16 例足月儿, 2 例未报告胎龄; 出生体重 7 例未报告, 14 例 3134 ± 727 (1861 ~ 4195) g; 21 例发病年龄 (14.5 ± 16.6) d (20 h 至 60 d), 其中新生儿期发病 17 例, 早发感染 (生后 7 日龄内) 12 例; 11 例阴道分娩, 2 例剖宫产, 8 例未报告分娩方式。

临床表现：发热 14 例；神经系统异常 17 例，其中意识改变 12 例（嗜睡 8 例、烦躁 4 例、易激惹 4 例），抽搐 6 例，颅内压高 5 例（前囟膨 5 例、张力高 3 例、骨缝分离 1 例），脑膜刺激征 2 例（颈强直 1 例、巴氏征阳性 1 例）；有消化道症状 9 例（拒奶 7 例、腹泻和便秘各 1 例）；有呼吸系统症状 9 例（呼吸急促和血氧饱和度下降各 6 例、呼吸窘迫 2 例、呼吸暂停 1 例）；心动过速 3 例。实验室检查：11 例报告了 CRP 检测结果均升高 ($22 \sim 134$) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ，外周血 WB 计数 3 例未报告，3 例报告正常，9 例 < 4 （最低 $1.3 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ），6 例 > 10 （最高 $51 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ）。1 例未描述并发症，14 例描述无并发症，6 例描述有并发症，其中并发脑室出血 2 例（1 例为 3 级，1 例为 1 级）；并发脑室炎 2 例（1 例在入院第 22 天消失；另 1 例并发癫痫，3 月龄随访时所有并发症消失）；1 例同时并发脑积水、脑室扩张、神经运动迟缓（9 月龄时）、自主运动不良和肌张力增高；1 例出院时双侧视觉诱发电位下降、出现硬膜下积液、癫痫，9 月龄时视觉诱发电位改善，其他并发症消失。所有患儿均无听力损失。

3 讨论

国内外 SG 脑膜炎的报道相对较少。本文系统检索了儿童 SG 脑膜炎相关文献，并对人群特点、临床表现、实验室检查、SG 的药敏特点、治疗方案和临床结局等进行系统评价，结果显示，儿童 SG 脑膜炎发病人群主要为 2 月龄以下婴儿，其中新生儿占 80.9%；常见临床表现有发热、神经系统异常（包括意识改变、抽搐、颅高压和脑膜刺激征）、消化道症状和呼吸系统症状等；实验室检查结果中，CSF 呈现 WBC 计数升高、糖下降、蛋白升高的特点；SG 菌株对青霉素/氨苄西林敏感性较好；目标抗感染方案多为青霉素、氨苄西林、头孢噻肟单药治疗；所有患儿均存活，临床转归大多数良好，部分患儿发生并发症。

新生儿和婴幼儿细菌性脑膜炎临床表现缺乏特异性，可表现为体温异常（足月儿可能表现发热，早产儿体温不升更为常见或出现低体温）、惊厥、前囟饱满、激惹、意识改变等，但头痛、呕吐、颈项强直等表现不典型，脑膜炎刺激征常缺失。除体

温异常和神经系统异常表现外，还可出现反应差、厌食或呕吐、呼吸窘迫等。本系统评价结果显示，2 月龄以下婴儿 SG 脑膜炎的临床表现和实验室检查结果大体上与典型细菌性脑膜炎相似。

SG 所致感染类型与其亚种类型有关，目前报道显示，SGSG 常引起感染性心内膜炎、败血症，同时常伴发胃肠道肿瘤等恶性疾病，脑膜炎较少见，SGSP 常引起新生儿和婴幼儿败血症和脑膜炎；SGSM 通常被认为较安全，常用于乳制品和植物性食物发酵等。本文系统评价结果显示，SG 所致脑膜炎菌株主要以 SGSP 为主，仅有 1 例 SGSG，无 SGSM，与既往文献报告一致。

一项关于健康成人粪便中 SGSG 定植危险因素的监测研究发现，与动物或其排泄物接触是两个主要危险因素，本系统评价中美国文献报道的 4 例 SGSP 脑膜炎患儿中，2 例患儿母亲产前有与流浪猫和家中养的多种动物接触史和尿路感染史，或可提示作为流行病学评估因素。文献患儿母亲产后发生无症状尿路感染，中段尿培养示大肠埃希菌和 D 群链球菌菌落计数均 $> 10^5 \cdot \text{mL}^{-1}$ ，尽管 D 群链球菌菌株未做进一步分型，但药敏结果和患儿 CSF 培养出的 SGSP 菌株相同，提示垂直传播可能是 SG 脑膜炎的一个重要感染途径。

大多数链球菌通常对青霉素敏感性较好，SG 与肺炎链球菌均为链球菌属，但肺炎链球菌脑膜炎菌株耐药率较高。我国 1 项多中心临床研究显示，肺炎链球菌对青霉素耐药率达 80.4%。中国细菌耐药监测（CHINET）2021 年的草绿色链球菌整体耐药率约 6.1%，仅次于肺炎链球菌，而 A 群、B 群、C 群、F 群和 G 群链球菌对青霉素耐药率均为 0。我国 1 项多中心 SGSP 所致感染的微生物学特点和临床特征研究显示，来自多个部位标本的 45 株 SGSP 对青霉素的敏感率为 100%（MIC 敏感界值 $0.125 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ）。本文系统评价结果与之相似，SG 脑膜炎菌株中有 17 例 SGSP，对青霉素/氨苄西林的敏感性较好，达 94.1%，仅有 1 例为中度耐药菌株。

标准抗感染治疗方案主要考虑病原菌对抗菌药物的敏感性，通常在链球菌对青霉素敏感时，对于脑膜炎患者，青霉素透过血脑屏障能力较好，应首选青霉素类药物，并采用大剂量使用。抗菌药物

临床应用指导原则 2015 年版指出, 单一药物可有效治疗的感染不需联合用药。本研究中, 21 例 SG 脑膜炎患儿中, 1 例对青霉素中度耐药, 对头孢噻肟敏感, 其目标抗感染治疗方案为青霉素联合庆大霉素治疗; 余 20 例 SG 脑膜炎患儿中, 有 12 例 (57.8%) 采用青霉素或氨苄西林或头孢噻肟单药治疗, 8 例采用 2 种药物联合抗感染方案, 联合抗感染治疗比例较高, 可能的原因为临床医生对 SG 菌株了解程度较少, 担心单药不足以成功治疗或考虑

患儿有其他病原菌引起感染的可能。

本文局限性: 进入系统评价的 17 篇文献中的 21 例婴幼儿 SG 均为病例报告, 一是证据等级低, 二是病例数量少, 三是不同文献数据报告不完整, 四是仅纳入中英文文献, 因此定性描述婴幼儿 SG 特点, 可能与临床实际情况可能存在一定的偏差。有待于 SG 脑膜炎的更多报道, 更新系统评价能更全面展示婴幼儿 SG 特征。

(参考文献及表格均已省略, 文章来源: 中国循证儿科杂志. 2022,17(05):350-354.)

丙酸氟替卡松联合细菌溶解产物 治疗咳嗽变异性哮喘的临床效果观察

李静, 张胜男

咳嗽变异性哮喘 (CVA) 是一种特殊类型的哮喘, 其主要临床表现为慢性咳嗽, 该病的发病率逐年上升, 部分患儿将转变成典型哮喘, 对儿童的身心健康和成长产生不良影响。由于 CVA 病因错综复杂, 患儿家长认识不足, 误认为是呼吸道感染后的综合征, 导致就诊不及时, 往往延误其诊断; 临床上治疗 CVA 主要采取糖皮质激素、白三烯受体调节剂等药物治疗, 疗程 1~3 个月。丙酸氟替卡松气雾剂是一种吸入性糖皮质激素类药物, 对肺部有高效的抗炎作用, 可减少 CVA 患儿高气道反应; 细菌溶解产物由多种活性成分组成, 可增强 T 淋巴细胞数量, 提高儿童免疫力; 本次研究旨在讨论丙酸氟替卡松联合细菌溶解产物治疗咳嗽变异性哮喘的临床效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 10 月~2021 年 10 月于河南省儿童医院呼吸哮喘门诊就诊的 CVA 患儿 96 例。随机分为对照和观察组, 每组 48 例。对照组: 男 25 例, 女 23 例; 年龄 2~6 岁, 平均年龄 (3.93 ± 1.88) 岁; 病程 3~7 月, 平均病程 (4.56 ± 0.73) 月, 观察组: 男 28 例, 女 20 例; 年龄 2~6 岁, 平均年龄 (3.87 ± 1.62) 岁; 病程 2~8 月, 平均病程 (5.39 ± 0.65) 月, 两组患儿的年龄、性别、病程

等相关资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。纳入条件: (1) 符合儿童 CVA 诊断标准, 且经该院确诊的患儿; (2) 年龄 2~6 岁; (3) 患儿及监护人可定期来院复诊; (4) 患儿家属同意且签署知情同意书。排除标准: (1) 气管异物、急慢性呼吸道感染; (2) 心、肝、肾功能不全患儿; (3) 有精神疾病史者; (4) 有药物过敏者。

1.2 治疗方法 对照组患儿给予丙酸氟替卡松吸入气雾剂 (葛兰素史克公司, 批准文号: H20130190, 规格: 125 μg bid, 一次 125 μg; 观察组在对照组基础上给予细菌溶解产物 (瑞士欧姆制药有限公司, 批准文号: SJ20150041, 规格 3.5 mg × 10 S), 每日空腹 1 粒, 每月连用 10 d, 连续使用 3 个月。

1.3 观察指标

(1) 对比两组炎症因子水平 (TNF-α、IL-4): 分别在治疗前、治疗后 3 个月在清晨空腹状态下, 抽取 3 mL 静脉血, 静置 20 min, 3000 r · min⁻¹ 离心 10 min, 取上清液, 按照酶联免疫法对炎症因子水平 (TNF-α、IL-4) 进行检测。(2) 对比两组的肺功能指标: 治疗前、治疗后 3 个月肺功能

指标变化 (FEV1、FVC、FEV1/FVC、PEF)，检测仪器为 Master Screen 系列肺功能检测仪 (德国 Jaeger 公司)，检测时均由专业技师严格按照标准操作，反复检测 3 次，以最佳值为准。(3) 对比两组患儿的疗效，包括显效、有效、无效和总有效率。(4) 对比两组不良反应发生情况：包括皮疹、头昏、咽部念珠菌、嗜睡等。

1.4 疗效评价 具体评价标准包括：(1) 显效：用药后咳嗽症状完全缓解，偶尔咳嗽，肺功能各项指标正常，PEF 平均变异率 $> 25\%$ ；(2) 有效：用药后咳嗽症状明显改善，咳嗽频次降低，肺功能各项指标有所好转，PEF 平均变异率 $< 25\%$ ；(3) 无效：咳嗽症状未改善，症状严重，肺功能各项指标无变化或下降。总有效率 = (显效数 + 有效数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学处理方法 采用 SPSS 22.0 软件处理数据，计数资料以率 (%) 表示，行 χ^2 检验；计量资料以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，行 t 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较两组患儿治疗前后血清中的炎症因子 治疗前，两组患儿的 EOS、TNF- α 、IL-4 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，观察组患者的 EOS、TNF- α 、IL-4 均低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 比较两组患儿治疗前后的肺功能 治疗前，两组患儿的 FEV1、FVC、FEV1/FVC% 及 PEF 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，两组 FEV1、FVC、FEV1/FVC% 及 PEF 均明显高于治疗前，观察组患儿的 FEV1、FVC、FEV1/FVC% 及 PEF 均明显高于对照组，且上述差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 比较两组患儿的临床疗效

观察组患儿治疗的总有效率 (96.00%) 显著高于对照组 (82.00%)，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 比较两组患儿的不良反应

两组患儿在总不良反应发生率无显著性差异 ($P > 0.05$)。

3 讨论

目前研究认为 CVA 的病因与哮喘基本相同，是人体呼吸道黏膜上分布的咳嗽感受器受到了刺激导致支气管平滑肌收缩和气道炎症的产生，且有过敏史的患儿更易受到变应原 (螨虫、花粉、香烟) 等刺激，损害气道上的上皮细胞，从而发生气道炎症，促使气道收缩，最终引起气道慢性非特异性炎症。多数患儿在治疗期间由于反复呼吸道感染，冷空气、汽车尾气等变应原的刺激下，导致 CVA 治愈过程缓慢。

丙酸氟替卡松是治疗 CVA 的常用糖皮质激素，其可对变态反应的多个节点衍生效应，拦截各种各样病原体的演变和萌生，增强气道修复功能，使炎症因子生成的速度减慢，降低支气管平滑肌的敏感性，从而优化机体的肺功能；还可在肺部显示出强效抗炎抗过敏作用，能快速降低患儿气道炎症。但 CVA 病因繁杂，单独使用糖皮质激素不能很好地控制其症状，容易复发，临床效果也不高。

细菌溶解产物是由多种细菌的冻干溶解物组成的，是一种可供口服的调节机体免疫功能的新型制剂，适用于呼吸道的反复感染和急性、慢性支气管炎。细菌溶解产物还能激活单核细胞中的巨噬细胞和骨髓中的造血干 B 细胞，刺激淋巴因子的生成，B 细胞在淋巴因子的作用下开始增值和分化，分化后的浆细胞可产生抗体，从而抑制病原菌的产生。细菌溶解产物可进一步降低气道高反应性，其通过减少与嗜碱性粒细胞、肥大细胞表面强大亲和力介质结合的 IgE 总数以及降低支气管炎和支气管哮喘患者血清中 IgE 的浓度，从而达到降低气道高反应性的作用。

EOS 中存在着大量的 IgE 受体，IgE 受体亲和力很低，被 IgE 介导活化，可释放出碱基蛋白、嗜酸性粒细胞离子蛋白等具有毒性的颗粒蛋白，损伤靶细胞，从而参与到气道炎症反应中。IgE 是免疫球蛋白的一种，主要由呼吸道、消化道黏膜上淋巴组织中的 B 细胞合成，当机体处于正常状态下，IgE 水平较低，但当机体呼吸道受到感染、香烟等过敏介质刺激，可使血清中的 IgE 数量增加，在与肥大细胞等受体结合后，可引起机体一系列过敏反应，是鼻腔、气道等黏膜水肿，分泌物增多，引起

支气管平滑肌收缩使呼吸道狭窄,从而引发哮喘。IL-4 是炎症相关因子,能够刺激 B 细胞,增加炎症因子的活化,从而加快炎症因子的传播速度,促进一系列炎症因子的释放,使气道的反应性增高,促进哮喘病情的进一步发展。

TNF- α 是由巨噬细胞衍生的一种炎症因子,可加速 EOS 活化,提高 IgE 数量,增强其对气道上皮细胞的损害,引起气道高反应;TNF- α 、IL-4 是推动和激活哮喘的炎症因子。所以哮喘的发生与上述血清炎症因子存在密切关联。

本次研究中,观察组 EOS、TNF- α 、IL-4 水

平均低于对照组,提示丙酸氟替卡松联合细菌溶解产物能降低炎症因子的释放,促进抗体形成,提高 B 淋巴细胞识别病毒的能力,增强机体防御机制;治疗 3 个月后观察组 FEV1、FVC、FEV1/FVC%、PEF 及治疗总有效率明显高于对照组,证实丙酸氟替卡松联合细菌溶解产物还可增强 CVA 儿童的呼吸功能,增强气管重塑性,改善儿童肺功能的各项指标;两组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$),这表明两种药物联合使用不良反应未增加,安全性稳妥。综上所述,丙酸氟替卡松联合细菌溶解产物治疗 CVA 的疗效肯定,能提高患儿免疫力,减少咳嗽反复,值得临床推广使用。

(参考文献及表格均已省略,全文摘自:《今日药学》网络首发)

儿童肾病综合征患者体内霉酚酸 AUC_{12} 估算策略的系统综述

吕萌,周宇雪,张胜男,马姝丽

霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)是吗替麦考酚酯和麦考酚酸钠的活性代谢产物,常与糖皮质激素以及环孢素或他克莫司联用,治疗器官移植的排斥反应及 III ~ V 型成人狼疮性肾炎。MPA 是选择性的、非竞争性的次黄嘌呤核苷酸脱氢酶抑制剂,通过阻断鸟嘌呤核苷酸的从头合成,进而抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增殖,从而发挥免疫抑制作用。

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是由于肾小球滤过膜通透性改变,从而导致大量蛋白尿、低白蛋白血症、水肿等一系列病理生理改变的临床综合征。糖皮质激素、免疫抑制剂是其主要治疗药物。MPA 用于儿童患者 NS 治疗虽属于超说明用药,但自从 1998 年报道 MPA 成功治疗 NS 后,越来越多的研究表明其用于治疗儿童患者 NS 的有效性。最近一项 Meta 分析结果表明,在减少 1 年内复发次数和累积激素使用量方面,MPA 相比于其他二线免疫抑制剂(主要包括左旋咪唑、他克莫司和环孢素 A),具有一定优势,且不良反应的发生率并未显著升高。因此,多部指南已经推荐 MPA 作为 NS 的药物疗法。

药动学-药效学研究表明,MPA 临床疗

效与其 12 小时药时曲线下面积(area under the concentration-time curve from 0 to 12 h, AUC_{12})密切相关。然而,肾功能、白蛋白水平以及联合用药等导致 MPA 个体间变异较大,MPA 需要通过治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)计算 AUC_{12} 。此外,MPA 谷浓度与其 AUC_{12} 相关性较差,通过谷浓度去预测 AUC_{12} 的策略存在较大的误差,通常采用有限采样策略(limited sampling strategy,

LSS)及群体药物动力学策略(population pharmacokinetics)对 MPA- AUC_{12} 进行估算。目前,已有文献对移植患者中 MPA 药动学及 AUC_{12} 的估算进行系统综述,然而儿童 NS 患者中类似研究较为缺乏。因此,本文对儿童 NS 患者 MPA- AUC_{12} 估算策略进行系统综述,旨在为临床对使用 MPA 的儿童 NS 患者合理进行 TDM 和估算 AUC_{12} 提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略以“霉酚酸”“肾病综合征”为关键词在中国知网、万方医学网 2 个中文数据库进行检索。以“mycophenolic acid”“nephrotic

syndrome”为关键词在 PubMed、Embase、Web of Science 数据库进行检索。检索时间自数据库建库至 2021 年 11 月 30 日。

1.2 文献纳入与排除标准纳入标准：(1) 年龄 0 ~ 18 岁儿童 NS 患者；(2) 接受 MPA 治疗，且对 AUC_{12} 进行计算。排除标准：(1) 重复发表的研究（数据重复的）；(2) 非中、英文文献。

1.3 文献筛选和资料提取明确和统一文献的纳入及排除标准后，由 2 名研究者进行文献筛选，交叉核对纳入的文献，独立提取资料信息，包括第一作者、发表年份、患者国家、最佳模型等。

2 结果

2.1 文献检索及筛选结果 文献检索共获得中文文献 117 篇，英文文献 234 篇，经过查看题目及摘要筛选排除不相关文献 335 篇，剩余 16 篇文献。排除含重复报道的 AUC_{12} 估算公式的 10 篇文献，最终纳入 6 篇符合入排标准的文献进行分析。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的 6 项研究，共涉及 193 名儿童 NS 患者，服用的均为吗替麦考酚酯，未有麦考酚酸钠相关研究。除 1 篇文献指出具体剂型为胶囊或混悬液外，其余均未报道具体剂型。其中 3 篇为回顾性研究，1 篇为前瞻性研究，2 篇未报道研究类型。治疗方案仅有 1 项研究联合环孢素，3 项研究联合使用糖皮质激素。4 项研究采用液相色谱法进行 MPA 血药浓度监测，2 项研究采用酶放大免疫法和均相颗粒增强比浊抑制免疫分析法。

2.3 单时间点浓度与 AUC_{12} 的关系 3 项研究对不同的时间点浓度与 AUC_{12} 关系相关性进行了研究， AUC_{12} 采用梯形法计算。不同时间点浓度与 AUC_{12} 相关性系数 (r^2) 在 0.22 到 0.80 之间，其中谷浓度与 MPA- AUC_{12} 相关性分别为 0.59、0.45 和 0.80。不同研究报道与 MPA- AUC_{12} 相关性最强的点是 C_1 、 C_2 及 C_0/C_6 ，相关性系数分别是 0.77、0.64 及 0.80/0.80。

2.4 建立的 LSS 采样策略 纳入分析的 6 项研究，5 项研究建立了 AUC_{12} 的估算模型。通过相关性系数 (r^2)、偏倚和预测准确度对模型的预测能力进行评价。

其中 2 项研究采用了多元回归分析法 (multiple linear regression, MLR) 建立了 LSS 模型，1 项研究采用简单的线性回归建立了 LSS 模型。Marcus R. Benz 等将 24 例儿童 NS 患者分为建模组 (18 例) 和测试组 (6 例)，从而建立 LSS 模型并进行模

型验证。采用 1 个时间点建立估算模型时， AUC_{12} 与 C_1 时间点相关性最强；采用多个时间点建立估算模型时， C_0 、 $C_{0.5}$ 、 C_2 组合、 C_0 、 C_1 、 C_2 组合、 C_1 、 C_4 、 C_8 组合及 C_0 、 C_1 、 C_2 、 C_4 组合拟合效果及预测能力均较好。对 C_0 、 C_1 、 C_2 组合建立的模型进行外部验证，预测能力最佳 [$r^2 = 0.95$ ，偏倚为 5.57%，95% CI 为 (-164%，55.2%)]，推荐在临床中使用。Joanna Sobiak 等在 31 例儿童 NS 患者中建立 MPA- AUC_{12} 估算模型，结果发现，当采用 3 个时间点浓度建模时， C_1 、 C_3 、 C_6 组合、 C_1 、 C_2 、 C_6 组合、 C_0 、 C_1 、 C_2 组合及 C_0 、 C_1 、 C_3 组合建立的估算模型最佳，但考虑到临床的适用性，最终推荐采用 C_0 、 C_1 、 C_2 组合及 C_0 、 C_1 、 C_3 组合建立的 MPA- AUC_{12} 估算模型。Satoshi Hibino 等在 32 例儿童 NS 患者中建立了基于 C_2 单点的估算模型 ($r^2 = 0.64$)，然而并未对模型预测能力进行验证。

另外 2 项研究采用群体药物动力学的方法建立了儿童 NS 患者的 MPA 群体药物动力学模型，且通过贝叶斯反馈方法进行 AUC_{12} 计算。Saint-Marcoux 等采用 γ 吸收、一级消除的一室模型建立了 MPA- AUC_{12} 估算模型，并对模型进行外部验证。MPA- AUC_{12} 估算模型的最佳时间点组合为 $C_{0.3}$ 、 C_1 、 C_3 组合。Zhao 等采用 NONMEM 软件建立一级吸收及滞后吸收的二室模型建立了 MPA- AUC_{12} 估算模型，对模型进行内部验证，结果表明， AUC_{12} 估算模型的最佳时间点为 C_0 、 C_1 、 C_4 组合。

3 讨论

吗替麦考酚酯和麦考酚酸钠在体内均代谢为 MPA 发挥作用，然而其药动学过程存在较大差异。本文通过检索并最终纳入分析的 6 项研究，使用药物均为吗替麦考酚酯，因此本文主要对吗替麦考酚酯在儿童 NS 患者的药动学及 AUC_{12} 估算进行讨论。

吗替麦考酚酯在体内通过羧酸酯酶水解为 MPA，经门静脉进入肝脏，经过首过消除后进入体循环。需要注意的是，肝脏将 MPA 代谢为霉酚酸葡萄糖苷酸 (mycophenolic acid glucuronide, MPAG) 后，多药耐药蛋白 2、肠道微生物将其转运、分解进入胆汁，进行肝肠循环。因此，临床上可以观察到 MPA 的药时曲线会出现第二个波峰，从而导致单时间点药物浓度与 AUC_{12} 相关性变异较大 (r^2 范围为 0.22 ~ 0.80)，临床无法使用 C_0 对 MPA- AUC_{12} 进行估算。

已经上市的吗替麦考酚酯的药品剂型有片剂、分散片、胶囊、干混悬剂、冻干粉针。最新

的一项系统评价结果显示,儿童患者中吗替麦考酚酯的吸收速率常数存在较大的个体间变异(43.1%~308.4%),年龄是其重要影响因素,但是剂型对吸收的影响仍需要进一步研究。本研究纳入文献中仅有1篇指出了吗替麦考酚酯的药品剂型为胶囊或混悬液,且未报道药动学参数,因此剂型因素对儿童NS患者中吗替麦考酚酯药动学影响仍需要进一步研究。

梯形法是一种简单的计算 AUC_{12} 的方法,然而采用梯形法测定一个完整的12h给药间隔内的AUC需要较多的采血点,对于儿童患者来说不符合伦理。且儿童NS患者往往在院外使用MPA,过多的时间点采血会使患者依从性变差,给临床诊疗带来较大的困难。此外,LSS及群体药物动力学模型策略已经越来越广泛的应用于 AUC_{12} 的估算。纳入分析的5项研究均采用了多点采血(7~9个时间点),4篇研究采用了梯形法计算真实的 AUC_{12} ,另外1篇研究采用群体药物动力学模型策略计算 AUC_{12} 。在 AUC_{12} 的估算方面,3项研究采用MLR建立LSS模型估算 AUC_{12} ,2项研究采用贝叶斯反馈估算 AUC_{12} 。尽管纳入给药4h后的时间点或者4个及以上时间点的 AUC_{12} 估算模型可以提高提高相关性系数,但考虑到临床的接受度并减轻患儿的频繁采样的痛苦,且基于给药4h后的3个时间点的 AUC_{12} 估算模型预测能力稍差,但在可接受的范围内。因此,研究推荐临床使用给药4h后3个采样点的最佳 AUC_{12} 估算模型,这与移植患者 AUC_{12} 估算存在一定的差异。陈琳等对中国实体器官移植患者中MPA的暴露量估算的研究进展进行了综述。研究共纳入了32篇文献,涉及25个吗替麦考酚酯的 AUC_{12} 的估算公式,公式建立的方法均为MLR,其中包含3个时间点的公式有15个,4个时间点的公式9个,其余1个为包含2个时间点的公式;25个公式中共有13个公式包含服药后6h及其以后的时间点,可能与移植患者服用霉酚酸治疗时通常与环孢素、他克莫司合用,影响MPA的肝肠循环,为提高模型的预测准确度,需要纳入覆盖MPA肝肠循环的时间点有关。

移植患者中MPA- AUC_{12} 有效治疗范围通常为30~60 $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$,往往外推至儿童NS患者中使用。但是为避免复发,研究表明儿童NS患者MPA- AUC_{12} 需要维持在 $>45\sim50\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

而本研究纳入文献MPA- AUC_{12} 中位数或者均值在44.3~59.2 $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ 之间,且缓解组MPA- AUC_{12} (63.2 \pm 27.2 $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$)显著高于部分缓解组(30.5 \pm 6.0 $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$)和复发组(21.3 \pm 9.7 $\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$)($P<0.05$),这与儿童NS患者所需要较高的MPA- AUC_{12} 靶值范围一致。

此外,为提高模型预测的准确度,需要目标人群与建立药动学模型的人群特点、浓度测定方法等一致或者较为接近。纳入的6项研究均测定了血清/血浆总的MPA浓度,其中4项研究采用的是高效液相色谱法,另外2项研究分别采用的是酶放大免疫法和均相颗粒增强比浊抑制免疫分析法。值得注意的是,与高效液相色谱方法相比,采用酶放大免疫法测得MPA浓度高15%~20%,均相颗粒增强比浊抑制免疫分析法测得MPA浓度高30%。因此,基于不同分析测定方法获得MPA- AUC_{12} 估算模型之间不可直接转换使用。Joanna Sobiak等将通过高效液相色谱方法测定的MPA浓度乘以1.175后代入到基于免疫法建立的 AUC_{12} 估算模型,从而实现了不同的模型之间的转换。

综上所述,本文通过文献检索发现儿童NS患者MPA- AUC_{12} 估算主要集中在吗替麦考酚酯的研究,尚缺乏其他剂型例如麦考酚酸钠的相关研究。此外,建立的 AUC_{12} 估算模型均为国外人群,中国儿童NS患者中该研究较为缺乏,亟待建立中国儿童NS患者中MPA- AUC_{12} 估算模型。不同的研究建立的 AUC_{12} 估算模型时纳入的样本较少(建模例数为23~45例),提示模型的质量还需提高,未来需要开展更大规模的研究获得更好的 AUC_{12} 预测模型。在保证模型估算准确度的基础上,为临床的可操作性和减轻儿童患者采血的痛苦,不同的研究推荐使用基于给药后4h内建立3个采样时间点的模型进行 AUC_{12} 估算,但是不同研究使用的时间点存在一定的差异。MPA的浓度测定多基于液相色谱法,但也有研究使用免疫法进行MPA浓度测定,而不同的检测方法导致结果存在差异,在使用已经建立的检测方法时应该使用基于本检测方法建立的估算模型。在今后的研究中,应该建立中国儿童NS患者中MPA- AUC_{12} 估算模型,并且对 AUC_{12} 的靶值范围进行研究,从而推动儿童NS患者中MPA的治疗药物监测,并根据治疗药物监测结果进行个体化方案调整,从而使儿童NS患者受益。

(参考文献及表格均已省略,文章来源:中国医院药学杂志.2022,42(16):1720-1724.)

儿童处方审核建议

解热镇痛药在儿童发热对症治疗中处方审核建议

首都医科大学附属北京儿童医院药学部，南京医科大学附属儿童医院药学部，
重庆医科大学附属儿童医院药学部等

2019年12月1日起执行的《中华人民共和国药品管理法》第七十二条指出，医疗机构应当坚持安全有效、经济合理的用药原则，遵循药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等合理用药，对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核。国家卫生健康委员会办公厅、国家中医药管理局办公室、中央军委后勤保障部联合发布的《医疗机构处方审核规范》指出，处方适宜性审核主要包括处方用药与诊断是否相符；处方剂量、用法是否正确；单次处方总量是否符合规定；选用剂型与给药途径是否适宜；是否有重复给药和相互作用情况；是否有用药禁忌等。若经审核判定为不适宜处方，由药师负责联系处方医师，请其确认或重新开具处方。2022年3月1日起施行的《中华人民共和国医师法》指出，医师应当坚持安全有效、经济合理的用药原则，遵循药品临床应用指导原则、临床诊疗指南和药品说明书等合理用药。在尚无有效或更好治疗手段等特殊情况下，医师取得患者明确知情同意后，可以采用药品说明书中未明确但具有循证医学证据的药品用法实施治疗。医疗机构应当建立管理制度，对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核，严格规范医师用药行为。

解热镇痛药是目前儿科处方量较大的药品，约占总处方量20%。我国儿童解热镇痛药临床多用于发热的对症治疗，目前临床应用中仍然存在不合理用药现象，如为腹泻患儿开具退热栓剂，单方退热药与含相同成分的复方感冒药合用，两种退热药交替使用等现象。为进一步规范儿童解热镇痛药处方审核工作，促进临床安全、合理用药，结合《解热镇痛药在儿童发热对症治疗中的合理用药专家共识》（2020版）制定本建议，以供广大药师参

考（清热解毒类中成药不在本建议的范围）。

1 解热镇痛药介绍

1.1 儿童常用解热镇痛药

对乙酰氨基酚（Acetaminophen）1955年首次在美国上市，2001年在中国上市；布洛芬（Ibuprofen）1969年首次在英国上市，1999年在中国上市。二者是世界卫生组织和多国临床指南推荐用于儿童发热对症处理的治疗药物。前者为乙酰苯胺类，是非那西丁的体内代谢产物，后者为丙酸衍生物，二者均有很好的解热镇痛作用，具体差异见表1。两药均抑制环氧酶（cyclooxygenase, Cox）而减少前列腺素的合成，通过下丘脑体温调节中心而起解热作用。给药剂量适当时，布洛芬和对乙酰氨基酚不良反应较少。对乙酰氨基酚对胃无刺激性，不引起胃出血，偶见皮疹、荨麻疹、药物热及白细胞减少等不良反应。布洛芬一般为轻度的胃、肠部不适，偶有皮疹、耳鸣、头痛及转氨酶升高等。

1.2 儿童不宜使用的解热镇痛药

解热镇痛药种类繁多、应用广泛，部分药物尚未建立在儿童应用中的安全性和有效性，甚至会对儿童机体造成一定风险。为了儿童安全合理的应用这类药物，本建议汇总了国内目前不推荐用于儿童的解热镇痛药。

1.2.1 阿司匹林与赖氨匹林

阿司匹林在儿科不用于发热的处理，只用于一些特殊的疾病，如川崎病等的治疗。儿童病毒感染合并发热时服用阿司匹林，会引发瑞氏综合征。其特征是线粒体损伤导致脑病和肝脏脂肪变性。赖氨匹林是阿司匹林与赖氨酸的复盐，同样有引发儿童瑞氏综合征的风险，因此2018年1月25日，原国

家食品药品监督管理局发布《关于修订注射用赖氨匹林说明书的公告（2018年第11号）》，明确规定16岁以下儿童慎用，3个月以下婴儿禁用。

1.2.2 尼美舒利

尼美舒利是1985年上市的解热镇痛药，临床使用过程中发现存在严重肝损害甚至致死的病例报道。2011年国家药品监督管理局已通告尼美舒利口服制剂禁止用于12岁以下儿童，只作为12岁以上抗炎镇痛的二线用药，疗程不超过15d，最大单次剂量不超过100mg。

1.2.3 其他

安乃近由于存在严重过敏反应、粒细胞缺乏症、再生障碍性贫血等严重不良反应，目前我国已注销安乃近注射液品种，安乃近片剂18岁以下儿童禁用。贝诺酯（阿司匹林与对乙酰氨基酚的酯化产物）、氨基比林等药物均不推荐用于儿童发热的治疗。

2 解热镇痛药的处方审核要点

2.1 适应证的合理性

≥2月龄儿童腋温≥38.2℃或伴明显不适时，可采用退热药对症处理。发热有3种病理生理基础：

（1）提高下丘脑体温中枢的设定值，如感染、恶性肿瘤等；（2）产热超过机体散热能力，如甲状腺功能亢进、环境温度过高、全麻术后恶性高热等；（3）散热缺陷，如中暑、中枢性发热、抗胆碱能药物中毒及外胚层发育不良（无汗为典型症状）等。退热药对（2）和（3）疾病类型引起的发热无效，不推荐开具退热药治疗。

2.2 选用剂型与给药途径的合理性

药物剂型和给药途径与疗效密切相关。同一种药物，若剂型不同或给药途径不同，在体内可能产生不同的疗效或不良反应。在临床选用解热镇痛药时，应综合考虑患儿年龄、疾病性质和药物特点等多种因素。

2.3 剂量、频次的正确性

超量使用退热药可能导致严重的肝损害、肾损害或严重的心脏毒性，应注意给予患儿正确的药物

剂量，以保证治疗效果。由于儿童生长发育阶段不同，药物的吸收代谢有所差异，所以需要根据年龄、体质量调整剂量。当年龄和体质量的推荐剂量出现矛盾时，优先按照体质量计算给药剂量。对于开具对乙酰氨基酚和布洛芬的处方，在审核时要关注以下3点：（1）药物剂型、规格、含量多样，用法用量有所差别，因此具体制剂的用法用量应参照其说明书。（2）解热镇痛药必要时可重复使用，应关注用药间隔，如持续发热使用不宜过频，对乙酰氨基酚最短间隔时间为4h。布洛芬最短间隔6~8h，24h内用药不超过4次。（3）日剂量，每日用量不能超过最大限制剂量，超剂量使用可能会导致严重的肝肾功能损害、胃肠道出血等。

2.4 是否存在重复用药

同类药物重复使用可能导致用药剂量超出合理范围，药物不良反应风险增大，处方审核中应特别关注。例如，常见复方感冒药（包括某些中西药复方制剂）中多含有退热成分对乙酰氨基酚或布洛芬，与单一成分的解热镇痛药联合使用时，存在药物过量中毒风险，故应避免这两类药物联用。目前我国上市的复方感冒药品种、规格复杂多样，复方感冒药与解热镇痛单方药联用，可能出现药物过量，美国毒物控制中心有毒接触监测系统2004年度报告近90000次电话咨询和3个意外死亡与复方感冒药有关。如1例1岁，12kg患儿若同时使用小儿氨酚黄那敏颗粒和对乙酰氨基酚口服混悬液（32mg/mL），根据药品说明书推荐剂量，两药的用量分别为1袋/次和3mL/次，单次服用对乙酰氨基酚剂量达到221mg，其单位体质量剂量将超过15mg/kg。国家药品监督管理局2021年就儿童常用的14个品种的复方感冒药发出修改说明书的公告，该公告中也强调了感冒药“应避免合并使用含有相同或相似活性成分”。

2.5 是否存在联合或交替用药

对乙酰氨基酚和布洛芬均通过调节下丘脑体温调节中枢而起到退热的作用，虽然有文献报道对乙酰氨基酚联合布洛芬降低体温较单用其中任一药物效果要好，但其临床意义尚不明确，且关于联合或交替使用退热剂治疗安全性的研究较少，有可能造成肝、肾损伤。此外，两药联合或交替使用有可能导致剂量错误或混淆给药间隔时间，导致药物

过量或中毒，交替使用退热药还会加强患儿的发热恐惧。因此，不推荐两药联合或交替用于退热治疗。

2.6 是否存在用药禁忌

对乙酰氨基酚应禁用于严重肝肾功能不全者或失代偿的活动性肝病患儿。布洛芬对以下患儿应禁用：（1）服用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药后诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应的患儿；（2）有应用非甾体抗炎药后发生胃肠道出血或穿孔病史的患儿；（3）有活动性消化道溃疡/出血，或既往曾复发溃疡/出血的患儿；（4）重度心力衰竭患儿；（5）心脏围术期患儿。

2.7 是否存在药物相互作用

药物相互作用分级只是根据现有文献证据汇总，是否会发生相互作用需根据患儿的个体具体判断。在特殊情况必须合用时，优先选择相互作用小的药物，并做好药物不良反应监测和药物剂量的调整。

3 特殊疾病状态下解热镇痛药的审核要点

儿童在特殊疾病状态时，药物在体内的代谢和作用会发生变化，甚至会发生严重的不良反应，应

当根据患儿的个体情况选择影响更小的药物。

4 小结

解热镇痛药处方在审核中要重点注意：（1） ≥ 2 月龄儿童体温 $\geq 38.2^{\circ}\text{C}$ 或伴明显不适时，可采用退热药对症处理，避免退热药在无效的疾病中使用；（2）应综合考虑患儿年龄、疾病的性质和药物特点等选择适宜的药物剂型和给药途径；（3）用药剂量推荐遵循药品说明书，必要时使用，注意给药间隔；（4）注意有无重复用药，尤其是应避免与含相同成分的复方感冒药联用；（5）不推荐布洛芬、对乙酰氨基酚联合或交替用于退热治疗；（6）注意用药禁忌，如严重肝肾功能不全者或失代偿的活动性肝病患儿禁用对乙酰氨基酚；（7）关注合并用药之间的相互作用，优先选择相互作用较小的药物。布洛芬和对乙酰氨基酚推荐用于儿童发热对症处理。解热镇痛药不合理使用会影响治疗效果，甚至造成患儿伤害，处方审核时要重点关注临床诊断的适宜性、剂型/给药途径的适宜性、用药剂量的适宜性、患儿个体差异以及合并用药的合理性。

（参考文献及表格均已省略，文章来源：中华实用儿科临床杂志. 2022,37(9):653-658）

微生物制剂儿科处方审核建议

国家儿童医学中心（北京）《中国实用儿科杂志》编辑委员会

2022年3月1日施行的《中华人民共和国医师法》第二十九条指出，医疗机构应当建立管理制度，对医师处方、用药医嘱的适宜性进行审核，严格规范医师用药行为。2018年6月，国家卫生健康委员会等三部门联合制定发布《医疗机构处方审核规范》，规范指出：处方审核内容包括处方开具的药品品种、剂量、用法是否正确，选用剂型与给药途径是否适宜，是否存在相互作用、配伍禁忌等；处方审核的临床用药依据通常包括国家药品管理相关法律法规和规范性文件，临床诊疗规范、指南、临床路径、药品说明书、国家处方集等。此外，

处方审核时应优先考虑使用基本药物，并在儿童用药审核中充分考虑安全性信息，原则上应使用疗效和安全性已获得儿童临床研究证实的药物。

微生物制剂又称微生态调节剂，是根据微生态学原理，将对宿主有益的正常微生物或其促进物质制备而成的制剂，具有维持或调节微生态平衡、防治疾病和增进宿主健康的作用。近年来，微生物制剂在儿科胃肠道疾病、新生儿疾病、过敏性疾病等治疗中有了越来越广泛的应用。但我国微生物制剂药品说明书中儿童用药信息相对缺乏，其中标注有儿童用法用量的仅占55.56%，导儿科临床存在较

多的超说明书用药现象。问卷调查研究显示：覆盖全国 36 家医院的调查问卷中，存在微生态制剂超说明书用药情况的问卷占比为 97.18%。处方分析研究显示：5 家三级甲等儿童医院的微生态制剂超说明书用药处方占比达到 26.32%。建立微生态制剂儿科处方审核建议对临床合理用药有重要意义。

中华预防医学会微生态学分会组织微生态基础研究专家、制剂专家、临床应用专家制定了多部微生态制剂临床指南和共识，如《微生态制剂儿科应用专家共识》、《益生菌儿科临床应用循证指南》、《中国微生态调节剂临床应用专家共识》等，但尚缺少专门针对儿童群体的微生态制剂处方审核指导性文件。为了进一步规范儿童微生态制剂处方审核工作，促进临床合理用药，保障患者用药安全，国家儿童医学中心（北京）和《中国实用儿科杂志》编辑委员会组织全国儿科学、消化、呼吸、新生儿等领域的知名专家，参考国家文件及临床指南共识，查阅循证文献，结合我国临床特点制定本建议，以供广大药师参考。

1 微生态制剂介绍

1.1 微生态制剂简介

微生态制剂的内涵较广，包括了活菌体、死菌体、菌体成分、代谢物及生长促进物质。目前国内外较为一致的意见是把微生态制剂分为益生菌（probiotics）、益生元（prebiotics）和合生素（synbiotics）三部分。益生菌是在适量摄入时对宿主（人类）健康有益的活性微生物，主要功能是改善宿主的微生态平衡；益生元是能促进益生菌生长繁殖的物质；合生素是益生菌和益生元的组合。

益生菌是儿科临床最常用的微生态制剂。目前国内外益生菌所采用的菌种主要来源于宿主正常菌群中的生理性优势细菌（乳酸杆菌、双歧杆菌等）、非常驻的共生菌（芽孢杆菌、枯草杆菌等）和生理性真菌（酵母菌属）三大类。在我国，通过国家卫生健康委员会批准应用于人体的益生菌菌属有乳酸杆菌属、双歧杆菌属、肠球菌属、链球菌属、芽孢杆菌属、梭菌属和酵母菌属。

1.2 国内常用的微生态制剂

我国上市的微生态制剂中，单一菌种成分的主要为地衣芽孢杆菌、蜡样芽孢杆菌、凝结芽孢杆菌、酪酸梭菌、双歧杆菌、枯草杆菌和布拉氏酵母菌；二联菌种成分的主要为芽孢杆菌和双歧杆菌二联，以及枯草杆菌和屎肠球菌二联；三联菌种成分的主要为双歧杆菌、乳杆菌和链球菌属或粪肠球菌三联，以及肠球菌、酪酸梭菌和糖化菌三联等；四联菌种成分的为双歧杆菌、粪肠球菌和蜡样芽孢杆菌四联。

2 微生态制剂处方审核注意事项

结合国家卫生健康委员会制定的《处方管理办法》、《医疗机构处方审核规范》等权威文件及《药师处方审核培训教材》中对处方审核的建议及微生态制剂相关的指南共识，对儿童微生态制剂处方审核注意事项作出以下建议。

2.1 处方用药与临床诊断的相符性

处方用药与临床诊断是否相符是指评估处方药物是否为所诊断疾病需要使用的药物。处方上的每种药物均应与临床诊断相符，如不相符，应建议医师做适当调整，以符合药品使用适应证。

2.2 剂量及疗程的正确性

正确的给药剂量和疗程能保证临床治疗安全有效。需要注意的是，微生态制剂需要一定的活菌数量满足体内定植条件，某些菌种国内与国外推荐剂量存在较大差别，剂量和疗程应根据患儿的不同年龄及不同疾病的特点个体化给药。

2.3 是否存在重复用药

开具含 2 种及以上相同菌株成分的微生态制剂即为重复用药，同菌株药物重复使用，会导致某一种或几种成分剂量增大。目前关于同菌株微生态制剂重复使用的安全性循证依据较少，尚不能确定其安全性。需要注意的是，微生态制剂包括单菌种、二联、三联及四联菌种成分，不同的微生态制剂可能含有相同的菌种成分。

2.4 是否存在用药禁忌

处方审核时应注意是否有食物及药物过敏史、

禁忌证等。免疫缺陷及肠黏膜屏障严重破坏的人群慎用益生菌。对于乳糖、果糖不耐受以及牛奶蛋白过敏的患儿，选择微生态制剂时需注意辅料成分中是否含有乳糖、果糖或牛奶蛋白，应谨慎使用。布拉氏酵母菌散禁用于中央静脉导管输液的患儿，以及对果糖不耐受或患有先天性半乳糖血症和葡萄糖、半乳糖吸收障碍综合症的患儿。

2.5 是否存在药物相互作用

审核微生态制剂处方需要关注患儿同时使用的其他药品，注意可能发生的药物相互作用。微生态制剂中的益生菌为活的微生物，应避免与抗菌药物同时服用，若需同时应用抗菌药物，应间隔 2h 以上。布拉氏酵母菌、酪酸梭菌和芽孢杆菌对抗菌药物不敏感，可以与抗菌药物同时使用。铋剂、鞣酸、药用炭、酹剂等能抑制、吸附或杀灭活菌，不应和活菌制剂联合应用。蒙脱石散可选择性固定、吸附消化系统疾病患儿的病原微生物而发挥治疗作用，当蒙脱石散与微生态制剂联用时，应先服用蒙脱石散，再服用微生态制剂，两者的用药间隔至少 2h，以便蒙脱石散先行吸附胃肠道内的细菌、病毒或毒素，再服用微生态制剂促使其在肠黏膜上定植，帮助恢复肠道的菌群平衡。

2.6 品种选择应考虑儿童用药的特殊性

儿童属于特殊人群，用药具有特殊性，应选用安全性良好、指南共识广泛推荐且易于服用的微生态制剂。在剂型、规格方面也应充分考虑儿童使用的适宜性，例如难溶性片剂、肠溶胶囊不适用于无法吞服药物的年龄段婴幼儿。

3 各类疾病微生态制剂处方审核要点

微生态制剂合理用药的一般原则为：合适的药物、合适的剂量、合适的用法、合适的时间和合适的疗程。如前文所述，目前已有多个微生态制剂相关的指南和共识，为了方便处方审核的具体操作，基于目前国内外最新的指南共识及文献报道，本文总结了常用微生态制剂在不同疾病中的审核要点以供参考。随着医学的进步及微生态制剂新药的研发，药物使用方法可能会发生变化，药师可结合本处方审核建议及最新的指南共识和临床诊疗需求进行审核。

3.1 消化系统疾病

3.1.1 儿童腹泻病

3.1.1.1 急性腹泻病主要治疗原则是预防和治疗脱水、继续进食以及合理使用药物等，使用益生菌可以缩短腹泻病程，减少住院时间。药品选择：优先选择布拉氏酵母菌，其次是双歧杆菌三联活菌散、双歧杆菌四联活菌片、枯草杆菌二联活菌颗粒、酪酸梭菌活菌散剂、酪酸梭菌二联活菌散、地衣芽孢杆菌活菌颗粒、复合乳酸菌胶囊、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片和双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊等。

3.1.1.2 迁延性及慢性腹泻

迁延性及慢性腹泻病因复杂，需要积极寻找病因并去除病因。在综合治疗的同时使用益生菌可以减轻症状、缩短病程。

药品选择：布拉氏酵母菌散、双歧杆菌三联活菌散、双歧杆菌三联活菌肠溶胶囊、双歧杆菌四联活菌片、枯草杆菌二联活菌颗粒、酪酸梭菌活菌散剂、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片和复合乳酸菌胶囊等。

3.1.2 抗生素相关性腹泻（antibiotic-associated diarrhea, AAD）的预防

AAD 的发生与使用的抗菌药物种类及疗程，患儿的年龄、住院时间以及并发症等因素有关，益生菌降低 AAD 风险的作用机制可能是通过纠正肠道菌群失调、改善肠道中碳水化合物和胆汁酸代谢、抑制肠道中条件致病菌的过度生长、增强肠屏障功能及刺激免疫系统实现的。在使用抗菌药物的同时使用益生菌能够明显减少 AAD 的发生率，并且减轻 AAD 的程度。根据循证指南及文献推荐，微生态制剂用于 AAD 预防的审核要点如下。

药品选择：布拉氏酵母菌；芽孢杆菌属、双歧杆菌属、丁酸梭菌属、乳酸杆菌属、乳球菌属、链球菌属的单菌制剂或复合菌制剂；酪酸梭菌二联活菌散、双歧杆菌三联活菌散 / 胶囊、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片、枯草杆菌二联活菌颗粒等。

给药剂量：布拉氏酵母菌：有文献研究推荐每日剂量不少于 250mg，但不超过 500mg，与国内药品说明书推荐一致。国外指南及欧洲小儿胃肠病、肝病和营养学会推荐剂量 ≥ 50 亿菌落形成单

位 (CFU) /d。

酪酸梭菌二联活菌散、双歧杆菌三联活菌散 / 胶囊、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片、枯草杆菌二联活菌颗粒的药品说明书推荐剂量见参考表。益生菌的效果具有剂量依赖性特点，国内专家共识推荐剂量 ≥ 50 亿 CFU/d 效果更优。

疗程：布拉氏酵母菌推荐干预疗程为 7 ~ 21d，其他菌株（包括国内制剂）未形成推荐意见。

3.1.3 功能性便秘

对于儿童功能性便秘，微生态制剂可缩短粪便肠道运输时间，增强肠道的运动频率，使排便次数和粪便黏稠度明显改善，并且可以缓解排便疼痛和困难症状，降低功能性便秘的复发率。根据循证指南及文献推荐，微生态制剂用于功能性便秘的审核要点如下。

药品选择：双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌等；双歧杆菌三联活菌散等；凝结芽孢杆菌。

给药剂量：双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌： 10^9 CFU/d。

双歧杆菌三联活菌散：参考表 2。凝结芽孢杆菌： 10^9 CFU/d。

3.1.4 乳糖不耐受

乳糖不耐受是指因乳糖酶数量不足或活性低下引起乳糖吸收不良，继而引发一系列消化道系统症状。国外研究表明，动物双歧杆菌辅助治疗乳糖不耐受的证据较充分。国内循证指南推荐用于乳糖不耐受的微生态制剂，包括双歧杆菌乳杆菌三联活菌片、枯草杆菌二联活菌颗粒、双歧杆菌三联活菌散和酪酸梭菌二联活菌散，但并未明确剂量和疗程。

3.1.5 功能性消化不良

目前关于微生态制剂治疗儿童功能性消化不良的研究不足，建议参考国内药品说明书中适应证和儿童用法用量审核处方。

药品说明书中有消化不良适应证，且有儿童用法用量的微生态制剂，包括酪酸梭菌活菌散 / 片、酪酸梭菌二联活菌散 / 胶囊、枯草杆菌二联活菌颗

粒。

3.1.6 幽门螺杆菌感染

质子泵抑制剂为基础的三联疗法联合益生菌治疗能够提高儿童幽门螺杆菌根除率，降低不良反应发生率。

药品选择：优先推荐布拉氏酵母菌，其次是酪酸梭菌二联活菌胶囊、双歧杆菌四联活菌片、枯草杆菌二联活菌颗粒、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片和双歧杆菌三联活菌散 / 胶囊 / 肠溶胶囊。

疗程：儿科临床常用的根除幽门螺杆菌三联方案疗程通常为 14d。文献研究中推荐的微生态制剂辅助治疗疗程为 10 ~ 28 d。

3.1.7 炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD)

目前没有符合纳入标准的益生菌在儿童 IBD 中应用的随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究，难以形成推荐意见。现有证据在克罗恩病的治疗中无法推荐使用益生菌。在溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC 中，对于防止轻中度 UC 和接受结肠炎切除术后患者出现结肠炎，有一些多菌株制剂治疗有效的临床证据。

提高 UC 临床疗效，有循证指南推荐双歧杆菌三联活菌散 / 胶囊、双歧杆菌四联活菌片、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片和双歧杆菌活菌胶囊，但并未明确剂量和疗程。

3.1.8 肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS)

有国外研究表明微生态制剂如鼠李糖乳杆菌对儿童 IBS 治疗有效。但目前缺乏国内微生态制剂在儿童 IBS 中应用的报道，难以形成推荐意见。成人研究表明，在 IBS 常规对症治疗基础上添加益生菌可以提高临床疗效，推荐使用双歧杆菌三联活菌胶囊、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊、双歧杆菌四联活菌片和酪酸梭菌活菌胶囊。微生态制剂在成人 IBS 中的应用可以为儿童 IBS 的研究提供一些参考。

3.2 新生儿疾病

微生态制剂可降低某些新生儿疾病的发生率和病死率，例如新生儿黄疸、新生儿坏死性小肠

结肠炎（necrotizing enterocolitis in neonates, NEC）等。但是关于药品选择、给药剂量及疗程等临床问题并无统一建议。虽证明使用有益处，但早产儿应用益生菌仍需格外谨慎，应选用疗效确切且安全的菌株，不应一味追求多种属菌株的联用，且应避免使用可转移抗生素耐药基因质粒的菌株。

3.2.1 新生儿黄疸

在综合治疗的基础上辅助应用微生态制剂可降低患儿胆红素浓度，缩短黄疸持续时间。根据循证指南及文献推荐，微生态制剂用于新生儿黄疸的审核要点如下。

药品选择：枯草杆菌二联活菌颗粒、双歧杆菌三联活菌散/胶囊、布拉氏酵母菌散、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片和酪酸梭菌二联活菌散。在疗程方面尚无确切循证证据参考。

3.2.2 NEC

研究显示，微生态制剂有益于 NEC 的预防及治疗，可降低早产儿 NEC 的发生率、病死率和疾病严重程度，并可缩短病程及腹胀时间。根据循证指南及文献推荐，微生态制剂用于 NEC 的审核要点如下。

药品选择：双歧杆菌三联活菌散、双歧杆菌乳杆菌三联活菌片、酪酸梭菌活菌散剂、酪酸梭菌二联活菌散。

给药剂量：双歧杆菌三联活菌散：药品说明书中 0 ~ 1 岁建议每次 0.5 g（半包），每日 3 次；国内研究多为 $(0.5 \sim 1.0) \times 10^7$ CFU（半包至 1 包），每日 2 次。双歧杆菌乳杆菌三联活菌片：药品说明书中 6 月龄内婴儿每次 0.5 g（1 片），每日 2 ~ 3 次；国内研究多为每次 0.25 ~ 0.50 g，每日 1 ~ 2 次。酪酸梭菌活菌散剂：药品说明书中 1 次 500 mg，每天 2 ~ 3 次；国内研究多为每次 500 mg，每日 2 次。酪酸梭菌二联活菌散：药品说明书中儿童每次 0.50 g（1 包），每日 2 次；文献报道新生儿多为每次 0.25 ~ 0.50 g，每日 2 次。

3.2.3 早产儿喂养不耐受

早产儿喂养不耐受是指在肠内喂养后出现的奶汁消化障碍，导致腹胀、呕吐、胃潴留等情况。益生菌可缩短喂养不耐受的早产儿达全肠内营养

的时间，减少喂养过程中呕吐、胃潴留、腹胀的发生。在药物选择上，目前国内外推荐较多的是鼠李糖杆菌、乳酸双歧杆菌、婴儿双歧杆菌、嗜热链球菌等，但在置有中心静脉导管、危重症患儿或有真菌血症风险的免疫功能低下早产儿中应避免使用含布拉氏酵母菌制剂。在药物剂量方面尚无明确推荐，一般建议参照 RCT 给予的剂量或实行个体化给药。药物使用起始时间和疗程等尚无定论。故用于早产儿喂养不耐受仍有一些争议，仍需在国内进行大样本 RCT 研究来进一步论证。

3.3 呼吸系统疾病

肠道菌群对肠道免疫系统的调控发挥了重要作用，其通过多种途径激活人体的体液免疫和细胞免疫，从而影响到呼吸系统。婴幼儿免疫力较低，易发生呼吸道感染，有研究发现益生菌对呼吸道感染有一定预防和缓解作用。在呼吸系统疾病中，反复呼吸道感染是近年来的研究热点，且已有一定进展。

反复呼吸道感染的预防：反复呼吸道感染指 1 年以内发生上、下呼吸道感染的次数频繁，超出正常范围（7 ~ 10 次以上），临床表现为反复不断地发生感冒、扁桃体炎、支气管炎、肺炎等。国外专家共识指出，益生菌对预防儿童反复呼吸道感染有一定帮助，特别是乳酸菌属和双歧杆菌属被反复推荐，但不同菌株的疗效和最佳用量及给药时间无定论。国内研究显示，双歧杆菌、布拉氏酵母菌、酪酸梭菌对儿童反复呼吸道感染的预防有较好疗效和安全性。

根据目前研究资料，建议使用含有双歧杆菌、乳酸菌、布拉氏酵母菌、酪酸梭菌菌种成分的微生态制剂预防儿童反复呼吸道感染。因最佳用量及给药时间无定论，建议剂量参考表 2。疗程 2 ~ 3 个月。

3.4 过敏性疾病

过敏性疾病是具有遗传特异性、由免疫系统介导的一类疾病，儿童免疫类疾病主要包括支气管哮喘、过敏性鼻炎、湿疹等。这类疾病在儿童中发生率比成年人更高，可能与婴幼儿期免疫机制尚未完全建立有关，婴幼儿肠道菌群的组成尚不稳定，肠道菌群紊乱可能会影响免疫成熟的能力，继而引发

免疫相关性疾病。儿童湿疹、特异性皮炎等过敏性疾病的微生态制剂治疗和预防是近年来的研究热点。

3.4.1 过敏性疾病的治疗

目前，益生菌辅助治疗过敏性疾病的研究结论不一致。有荟萃分析指出益生菌治疗婴儿特异性皮炎有一定的疗效。但一项国内针对益生菌治疗低龄儿童湿疹的 Meta 分析指出，添加益生菌并不能明显降低湿疹患儿的特应性皮炎评分（SCORAD）指数（SCORAD 指数是儿童湿疹的主要定量评分指标）。国内还有研究显示微生态制剂对婴幼儿湿疹有一定疗效，但证据级别均较低。故益生菌治疗过敏性疾病的证据不充分，需要进一步研究。

3.4.2 过敏性疾病的预防

关于微生态制剂预防过敏性疾病的证据还处于不断完善和研究中。2015，世界过敏组织（World Allergy Organization, WAO）关于益生菌应用于过敏性疾病预防的共识指，在过敏高风险（父母一方

或双方有过敏史，或者兄姊有过敏史）的婴儿，其母亲在孕期、哺乳期使用益生菌可能带来预防湿疹方面的益处。但是证据级别较低，并且需要进行针对性的研究来支持特定菌株产生的益处。耶鲁 / 哈佛研讨会益生菌的应用共识意见推荐“双歧杆菌、鼠李糖乳杆菌应用于牛奶蛋白过敏引起的湿疹”的预防。2020 年日本变态反应学会食物过敏指南显示，益生菌预防过敏的证据不充分。我国关于儿童过敏性疾病的相关专家共识中对益生菌应用于儿童过敏性疾病的治疗和预防也未予推荐，建议进一步研究。

综上所述，微生态制剂在儿科疾病的临床应用较广泛，处方审核中重点关注不同疾病的菌属选择、剂量及疗程，同时注意联用药物的合理性和药物相互作用。儿童用药需要有充分循证证据支持，避免盲目扩大微生态制剂适应证。

（参考文献及表格均已省略，文章来源：中国实用儿科杂志 . 2022,37(6):415-422）

儿童常用雾化吸入药物处方审核建议

国家儿童医学中心（北京）《中国实用儿科杂志》编辑委员会

2018 年 6 月，国家卫生健康委员会等三部门联合制定发布《医疗机构处方审核规范》，规范指出：处方审核是指药学专业技术人员运用专业知识与实践技能，根据相关法律法规、规章制度与技术规范等，对医师在诊疗活动中为患者开具的处方，进行合法性、规范性和适宜性审核，并作出是否同意调配发药决定的药学技术服务。药师是处方审核工作的第一责任人，所有处方均应当经审核通过后方可进入划价收费和调配环节，未经审核通过的处方不得收费和调配。

处方审核内容包括处方开具的药品品种、剂量、用法是否正确，选用剂型与给药途径是否适宜，

是否存在相互作用、配伍禁忌等。处方审核的临床用药依据通常包括国家药品管理相关法律法规和规范性文件，临床诊疗规范、指南，临床路径，药品说明书，国家处方集等。此外，处方审核临床用药时，应优先考虑使用基本药物，并在儿童用药审核中充分考虑安全性信息，原则上应使用疗效和安全性已获得儿童临床研究证实的药物。

雾化吸入疗法是一种通过雾化装置将药物分散为可悬浮于气体中的微小雾滴或微粒，使药物可随着患者吸气气流进入呼吸道和肺的直接给药方法，其直接作用于气道黏膜，靶向性强、疗效好、安全性高、操作简便，且与其他吸入方法相比，

雾化吸入具有剂量可灵活调节、应用方便等特点，且对患者协同性无要求，尤其适于儿科患者，因而在儿科得到广泛的临床应用。目前多个学科的临床专家们已制定了多部雾化吸入治疗相关的临床指南和共识，包括《糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识（2018年修订版）》《雾化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》、《儿童喘息性疾病合理用药指南》、《基于快速康复的小儿外科围手术期气道管理专家共识》、《雾化吸入在咽喉科疾病药物治疗中应用专家共识》、《雾化吸入疗法急诊临床应用专家共识》、《雾化吸入疗法合理用药专家共识（2019年版）》等，但目前仍缺乏一个专门针对儿童雾化吸入治疗处方审核相关的指导文件。为了进一步规范儿童雾化吸入药物处方审核工作、促进临床合理用药、保障患者用药安全，国家儿童医学中心（北京）和《中国实用儿科杂志》编辑委员会组织全国儿科药学领域及儿科呼吸领域知名专家，参考《医疗机构处方审核规范》、《国家基本药物目录（2018年版）》、《国务院办公厅关于完善国家基本药物制度的意见》、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》等国家文件及上述临床指南共识，结合我国临床特点制定本建议，以供广大药师参考。更为详尽的雾化治疗方法及各疾病介绍，可参考相应的临床指南和共识。

1 常用雾化吸入药物

1.1 常用雾化吸入药物介绍

1.1.1 吸入性糖皮质激素（inhaled corticosteroid, ICS）雾化吸入糖皮质激素通过作用于多个抗炎通路对炎症反应中一系列细胞和分子产生影响而发挥抗炎作用，是目前最强的气道局部抗炎药物，主要用于气道炎症性疾病的治疗。

1.1.1.1 作用机制与药学特性

糖皮质激素抗炎作用基本机制可分为经典途径（基因途径）和非经典途径（非基因途径）。ICS与细胞浆内的激素受体结合并转运进入细胞核后，影响炎症介质的基因转录过程而缓慢地发挥抗炎作用，这种抗炎机制称为基因途径。此外，高剂

量糖皮质激素还可通过非基因途径发挥快速效应，数分钟起效。理想的ICS应包括以下几个特点：空气动力学粒径 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ ，适度的亲水性和亲脂性，口服生物利用度低，受体亲和力高，肺内滞留时间长，蛋白结合率高，系统清除快等。

1.1.1.2 国内常用药物

目前国内有3种可用于儿童雾化吸入的ICS混悬液，包括布地奈德（budesonide, BUD）、二丙酸倍氯米松（beclomethasone dipropionate, BDP）和丙酸氟替卡松（fluticasone propionate, FP）。布地奈德是我国《国家基本药物目录（2018年版）》中惟一推荐的雾化ICS；是世界卫生组织（WHO）儿童基本药物目录（适用于12岁以下儿童）中惟一推荐的抗哮喘ICS；是惟一被美国食品药品监督管理局（FDA）定为妊娠安全分级为B类的糖皮质激素（包括鼻用和吸入制剂）。丙酸氟替卡松仅适用于4~16岁儿童轻度至中度哮喘急性发作的治疗。

1.1.1.3 禁忌和不良反应

雾化吸入ICS的不良反应发生率低，安全性好。ICS的局部不良反应包括声音嘶哑、咽部不适和口腔念珠菌感染，通过吸药后清水漱口可减少其发生。长期研究未显示低剂量ICS治疗对儿童生长发育、骨质代谢、下丘脑-垂体-肾上腺轴有明显的抑制作用。如长期高剂量使用，也可出现影响骨质代谢、下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制等全身不良反应。现有雾化ICS中，布地奈德的安全性相对更好，为妊娠期惟一B类ICS，在口腔念珠菌感染、下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制等方面的不良反应也相对更少。

1.1.2 短效 β_2 受体激动剂（short-acting beta 2 receptor agonists, SABA） β_2 受体激动剂是临床最常用的支气管舒张剂。短效 β_2 受体激动剂药物的共同特点是起效迅速、维持时间短。

1.1.2.1 作用机制与药学特性 SABA通过兴奋气道平滑肌和肥大细胞膜表面的 β_2 受体，活化腺苷酸环化酶，增加细胞内环磷酸腺苷的合成，舒张气道平滑肌，稳定肥大细胞膜而发挥作用。ICS与SABA联合应用时具有协同作用。SABA主要用于缓解症状，按需使用，特布他林雾化溶液经吸入后，在数分钟内起效，1.0h达到峰值，疗效持续4~6

h; 沙丁胺醇数分钟内起效, 1.0 ~ 1.5 h 达到峰值, 疗效持续 3 ~ 6 h。

1.1.2.2 国内常用药物目前中国已上市的 SABA 雾化制剂有特布他林和沙丁胺醇。

1.1.2.3 禁忌和不良反应不良反应主要有骨骼肌震颤、头痛、外周血管舒张及轻微的心率加速。

1.1.3 短效胆碱能 M 受体拮抗剂 (short-acting muscarinic antagonist, SAMA) SAMA 具有支气管舒张作用, 起效时间是 15 min 左右, 通常能够满足喘息、咳嗽和有痰患儿的治疗需求。SAMA 比 SABA 起效慢 5 ~ 10 min, 但持续时间相对 SABA 更为长久, 因而常与 SABA 联合使用, 互补长短。哮喘急性发作时可联合 SAMA 吸入。

1.1.3.1 作用机制与药学特性

SAMA 是短效抗胆碱能药物, 主要通过和乙酰胆碱竞争性地与毒蕈碱受体 (M 受体) 结合, 从而达到舒张气道平滑肌和减少黏膜腺体的黏液分泌作用。

1.1.3.2 国内常用药物国内上市的 SAMA 雾化制剂仅有异丙托溴铵及其与沙丁胺醇的复方制剂。

1.1.3.3 禁忌和不良反应

SAMA 的常见不良反应包括头晕、头痛, 咽喉刺激、咳嗽、口干、恶心、胃肠动力障碍等。复方异丙托溴铵雾化溶液的不良反应包括 SAMA 及 SABA 两类药物的不良反应。复方异丙托溴铵雾化溶液禁用于肥厚型梗阻性心肌病、快速性心律失常的患者。

1.1.4 祛痰药

祛痰药是一类能使痰液变稀、黏稠度降低而易于咳出, 或者能加速呼吸道黏膜纤毛运动、改善痰液转运功能的药物。祛痰药促进呼吸道管腔内积痰的排出, 减少对呼吸道黏膜的刺激, 间接起到镇咳和平喘的作用, 也有利于控制继发感染。

1.1.4.1 作用机制与药学特性

乙酰半胱氨酸结构中含有巯基 (-SH), 可直接打断痰液中黏蛋白及 DNA 碎片的双硫键 (-S-S), 使分子裂解, 从而降低痰液的黏稠度, 使痰容易咳出。

盐酸氨溴索通过作用于黏液分泌细胞, 增加浆液分泌, 从而稀释痰液, 使痰易于咳出。此外, 这两种药物也都有促进纤毛运动、促进痰液排出的作用。

1.1.4.2 国内常用药物

目前国内上市的雾化吸入祛痰药有两种, 吸入用乙酰半胱氨酸溶液和吸入用盐酸氨溴索溶液。

1.1.4.3 禁忌和不良反应

吸入用乙酰半胱氨酸溶液对鼻咽和胃肠道有刺激, 可出现鼻液溢、胃肠道刺激, 如口腔炎、恶心和呕吐的情况。吸入用盐酸氨溴索溶液常见不良反应包括味觉紊乱、恶心、口腔麻木、咽喉麻木等。

2 儿童雾化吸入药物处方审核注意事项

结合《处方管理办法》、《医疗机构处方审核规范》等权威文件及《药师处方审核培训教材》中对处方审核的建议及雾化治疗相关的指南共识, 对儿童雾化吸入药物处方审核注意事项做出以下建议。

2.1 处方用药与临床诊断的相符性

处方用药与临床诊断是否相符是指评估处方药物是否为所诊断疾病需要使用的药物。审核的关键在于了解所诊断疾病的临床治疗原则, 包括对因治疗、对症治疗、辅助治疗、预防治疗等, 根据临床诊断疾病的病因、临床表现、并发症、药物的药理学、药动学、禁忌证等判断两者是否相符或适宜。处方上的每一种药物均应与临床诊断相符, 如不相符, 应建议医师更换药品。如诊断不全, 应补全诊断。

2.2 剂量、用法的正确性

正确的给药剂量能保证治疗有效, 剂量过大过小均不适宜。此外, 由于发育阶段不同, 儿童应用部分雾化吸入药物 (如硫酸特布他林、异丙托溴铵) 时需要根据年龄及体重进行分段调整。给药间隔时间应根据药物的药动学参数、消除半衰期及临床治疗需求来定。各雾化吸入药物的具体用法可参考说明书及附录中具体疾病中的推荐。

2.3 选用剂型与给药途径的合理性

药物剂型必须与给药途径相适应, 不同给药途

径对药物的吸收、分布、代谢和排泄都有较大影响。儿童雾化吸入药物处方中常出现的问题为将非雾化吸入制剂用作雾化吸入制剂使用，即药品的给药途径不在药监部门批准的说明书范围之内，属于“超说明书用药”。非雾化吸入制剂用于雾化吸入治疗存在较大的安全隐患。非雾化吸入制剂的药物无法达到有效雾化颗粒要求，无法经呼吸道清除，可能沉积在肺部，从而增加肺部感染的发生率，甚至可能存在对肺组织的刺激导致损伤，故不推荐使用。不推荐雾化吸入的药物包括中成药、传统“呼三联”方案（地塞米松、庆大霉素、 α -糜蛋白酶）以及用静脉制剂替代雾化吸入制剂使用的情况。

2.4 是否存在重复用药

同类药物重复使用会导致同类药物剂量增大，当超出合理的剂量范围时可能发生不良反应。处方审核中应注意重复用药的审核。例如，SABA类药物包括多种剂型，如雾化剂型、气雾剂、口服剂、静脉剂、透皮贴剂等，应根据患者的病情合理地选择给药途径，避免多种途径重复给药。

2.5 是否有配伍禁忌

临床上常有将多种雾化药液放入同一雾化器中同时雾化的情况。由于不同药液的药品本身及辅料不同，不同药液混合后可能发生药物相互作用或影响药物的稳定性，导致发生配伍问题。临床使用时应根据药品特性合理配伍使用。雾化吸入药物的配伍规范见本建议前述。

2.6 是否存在用药禁忌

注意是否有禁忌使用的药物，是否有食物及药物过敏史禁忌证、疾病史禁忌证等。关注药物儿童年龄的限制使用、慎用和禁用。例如丙酸氟替卡松雾化吸入用混悬液仅适用于4~16岁儿童轻度至中度哮喘急性发作的治疗。

2.7 品种选择应充分考虑儿童用药的特殊性

儿童患者属于特殊人群，用药具有特殊性，应选用安全性良好、指南共识广泛推荐的药物。雾化吸入ICS中，布地奈德安全性佳，被多项儿童呼吸疾病、耳鼻喉科疾病、围手术期气道管理及支气管

镜相关的指南共识推荐，是临床应用最广泛的雾化ICS。此外， β_2 受体激动剂是临床最常用的支气管舒张剂，其中特布他林对 β_2 受体选择性较沙丁胺醇更强，心血管方面的副反应较沙丁胺醇更少，肥大细胞膜稳定作用大于沙丁胺醇。SAMA也是一个重要类别，临床应用中常将SAMA和SABA联合使用。

3 各疾病雾化吸入药物的审核要点

雾化吸入合理用药的一般原则为合适的患者、合适的药物、合适的剂量、合适的疗程。如前文所述，目前已有多个学科的雾化吸入治疗相关的指南和共识，为了方便处方审核的具体操作，基于目前国际国内最新的指南共识及文献报道，本建议总结了可予雾化治疗的常见疾病的药物使用方法，供广大同仁参考。随着医学的进步及雾化新药的研发，治疗方案可能会发生变化，药师可参考最新的指南共识及具体临床诊疗需求进行审核。

3.1 常用雾化吸入药物用法用量

3.1.1 SABA

3.1.1.1 硫酸特布他林雾化液 20 kg 以上儿童：每日可给药3次，每次5 mg；20 kg 以下的儿童：每日最多可给药4次，每次2.5 mg。

3.1.1.2 吸入用硫酸沙丁胺醇雾化溶液 12 岁以下儿童的最小起始剂量为2.5 mg。某些儿童需要达5.0 mg。每日可重复4次。

3.1.2 SAMA 吸入用异丙托溴铵溶液：12 岁以下儿童每次0.25 mg，病情稳定前可重复给药，给药间隔可由医师决定。

3.1.3 祛痰药

3.1.3.1 吸入用盐酸氨溴索溶液 > 12 岁儿童及成人：每次2~3 mL，每日吸入1~2次（15~45 mg/d）；> 2~12 岁儿童：每次2 mL，每日吸入1~2次（15~30 mg/d）；> 6月龄~2岁儿童：每次1 mL，每日吸入1~2次（7.5~15.0 mg/d）；推荐用药周期为7 d。

3.1.3.2 吸入用乙酰半胱氨酸溶液 0.3 g/次，1~2次/d。

3.2 常见疾病雾化吸入药物用法用量

3.2.1 呼吸系统疾病

3.2.1.1 支气管哮喘 (1) 支气管哮喘中雾化吸入 ICS 的应用: ①急性发作期: a. 轻度急性发作: 雾化吸入 β_2 受体激动剂联合布地奈德混悬液: 0.5 ~ 1.0 mg/次, 2次/d, 每次间隔 4 ~ 6 h; 雾化吸入丙酸氟替卡松混悬液: 4 ~ 16 岁儿童 1 mg/次, 2次/d; 雾化吸入丙酸倍氯米松混悬液: 儿童 0.4 mg/次, 1 ~ 2次/d, 总疗程需至少维持 7 ~ 10 d. b. 中 - 重度急性发作: 雾化吸入速效支气管舒张剂联合布地奈德: 1 mg/次, 初始治疗每次间隔 30 min, 可连用 3 次; 之后维持治疗 2次/d; 雾化吸入丙酸氟替卡松混悬液: 4 ~ 16 岁儿童 1 mg/次, 2次/d; 雾化吸入丙酸倍氯米松混悬液: 儿童 0.4 mg/次, 1 ~ 2次/d, 大剂量可至 0.8 mg/次, 6 ~ 8 h/次, 总疗程需至少维持 7 ~ 10 d. c. 重度 - 危重急性发作或近期曾口服糖皮质激素: 病情严重的哮喘急性发作不能以吸入治疗替代全身糖皮质激素治疗, 以免延误病情。对于危及生命的重度哮喘急性发作, 在使用速效支气管舒张剂和全身用糖皮质激素的初始治疗基础上, 联合高剂量雾化吸入布地奈德 (1 mg/次, 2次/d), 可缩短患儿的住院时间, 若患儿喘息状态持续, 可适当缩短雾化给药的间隔时间并增加频次, 总疗程需至少维持 7 ~ 10 d. ②慢性持续期或临床缓解期: 可选用雾化吸入布地奈德混悬液作为长期控制治疗, 起始治疗剂量 0.25 ~ 0.50 mg/次, 2次/d, 1 ~ 3 个月后进行评估。如控制不良应考虑升级治疗, 如增加雾化吸入药物的起始剂量或加用其他控制药物进行联合治疗。调整剂量后每 4 ~ 6 周应再次评估以指导方案的调整直至达到哮喘控制, 并维持每 3 个月 1 次评估。③急性发作先兆期: 雾化吸入布地奈德混悬液: 1 mg/次, 2次/d, 连用 7 d. (2) 支气管哮喘中雾化吸入支气管舒张剂的应用: ①急性发作期: 首选雾化吸入 SABA。重度哮喘急性发作推荐联合应用

SAMA 和 SABA。中重度急性发作初始治疗可在第 1 小时每 20 分钟 1 次, 以后根据治疗反应逐渐延长给药间隔, 根据病情每 1 ~ 4 小时重复。②慢性持续期或临床缓解期: 按需使用 SABA 以缓解症状。临床上部分哮喘患者以咳嗽为主要症状, 这类咳嗽变异性哮喘患者的治疗参考以上“支气管哮喘”治疗。

3.2.1.2 毛细支气管炎 (1) 毛细支气管炎中雾化吸入支气管舒张剂的应用 支气管舒张剂在毛细支气管炎中的应用存在争议。对于有哮喘高危因素 (哮喘家族史或个人史) 或有早产儿肺部疾病史的毛细支气管炎患儿, 或重症患儿, 可以试用支气管舒张剂。可以试验性雾化吸入 SABA 或联合 SAMA, 尤其是当有过敏性疾病, 如哮喘、过敏性鼻炎等疾病家族史时。用法可参见支气管哮喘章节。(2) 毛细支气管炎中雾化吸入 ICS 的应用: ①急性期: 使用布地奈德混悬液 (1 mg/次) 和支气管舒张剂 [SABA 和 (或) SAMA] 联合雾化吸入。对于轻度喘息患儿, 一般 2次/d。对于中、重度喘息患儿, 如病情需要, 联合雾化吸入可每 20 分钟 1 次, 连续 3 次。随病情缓解, 雾化吸入药物与剂量不变, 但雾化吸入的间隔时间可逐渐延长, 可按需 4 ~ 8 h 再重复。喘息进一步缓解可 2次/d, 建议门诊治疗继续维持 3 ~ 5d, 住院治疗可以继续维持 5 ~ 7 d. ②缓解期: 即毛细支气管炎临床症状明显缓解后的进一步减量治疗, 尤其是对于过敏体质及具有家族过敏性疾病的患儿。如: 布地奈德混悬液 0.5 mg/次, 2次/d。以后视病情逐渐减量, 整个雾化吸入治疗时间建议不少于 3 周。喘息性肺炎可参考以上“毛细支气管炎”治疗。

3.2.1.3 喘息性支气管炎 (1) 喘息性支气管炎中雾化吸入 ICS 的应用: ①喘息急性发作期: 建议雾化吸入布地奈德混悬液 1.0 mg/次, 可与 SABA、SAMA 联合使用, 具体用法可参考哮喘急性发作期雾化吸入治疗。②缓解期: 对于哮喘预测

指数 (API) 阴性患儿, 建议雾化吸入药物如布地奈德混悬液, 剂量从 0.5 ~ 1.0 mg/d 开始, 逐渐减量, 直至最小有效维持量 (0.25 mg/d), 建议疗程为 4 ~ 8 周。对于 API 阳性患儿, 建议雾化吸入药物如布地奈德混悬液, 剂量从 0.5 ~ 1.0 mg/d 开始, 逐渐减量, 每 1 ~ 3 个月调整一次治疗方案, 直至最小有效维持量, 酌情给予 3、6、9、12 个月的个体化吸入治疗。(2) 喘息性支气管炎中雾化吸入支气管舒张剂的应用: ①喘息急性发作期: 可参考“哮喘急性发作期”部分。②缓解期: 按需使用 SABA 以缓解症状。

3.2.1.4 感染后咳嗽雾化吸入布地奈德 0.5 ~ 1.0 mg/次, 使用频次依病情而定, 疗程 2 ~ 3 周。

3.2.1.5 嗜酸性粒细胞性支气管炎雾化吸入布地奈德 0.5 ~ 1.0 mg/次, 2 次/d, 持续应用 \geq 8 周。

3.2.1.6 变应性咳嗽雾化吸入布地奈德 0.5 ~ 1.0 mg/次, 2 次/d, 持续治疗需 > 4 周。

3.2.1.7 百日咳及类百日咳综合征痉咳期 (2 ~ 6 周) 雾化吸入布地奈德 0.5 ~ 1.0 mg/次, 2 次/d。可与 SAMA 和 (或) SABA 联合雾化吸入。对于痰液黏稠的患儿, 可使用祛痰药物 (例如乙酰半胱氨酸雾化) 治疗, 疗程 5 ~ 10 d。

3.2.1.8 急性喉气管支气管炎多数选择雾化吸入布地奈德的初始剂量为 1.0 ~ 2.0 mg, 此后每 12 小时雾化吸入 1.0 mg。也有研究应用 2 mg/次、每次间隔 12 h、每天最多 4 次的方法应用。合并喘息症状及支气管痉挛的患儿可酌情加用短效抗胆碱能药物如异丙托溴铵, β 2 受体激动剂如特布他林、沙丁胺醇。疗程: 视病情情况逐渐减量, 整个雾化吸入治疗时间建议一般不超过 10 d。急性喉气管支气管炎患者也可就诊于耳鼻喉科, 也参考以上治疗。

3.2.1.9 迁延性细菌性支气管炎对症治疗, 雾化吸入祛痰药物乙酰半胱氨酸溶液或吸入用盐酸氨溴索溶液, 持续 5 ~ 7 d。

3.2.1.10 肺炎支原体肺炎 (1) 肺炎支原体肺炎中雾化吸入 ICS 的应用: ①急性期: 如患儿有明显咳嗽喘息、X 线胸片肺部有明显炎症反应及伴有肺不张者, 推荐应用 ICS, 如布地奈德混悬液 0.5 ~ 1.0 mg/次, 同时联合使用支气管舒张剂雾化吸入, 2 次/d, 用 1 ~ 3 周。②恢复期: 如有气道高反应性或胸部影像学有小气道炎症病变, 或肺不张未完全恢复, 可以用布地奈德混悬液雾化吸入, 0.5 ~ 1.0 mg/d, 1 ~ 3 个月后复查。(2) 肺炎支原体肺炎中雾化吸入支气管舒张剂的应用: ①急性期: 有干咳“痉挛性”咳嗽、喘息时可使用布地奈德联用支气管舒张剂雾化吸入, 2 次/d, 用 1 ~ 3 周。

3.2.1.11 迁延性肺炎 / 慢性肺炎可考虑联合吸入 SAMA、SABA 对症治疗, 并雾化吸入乙酰半胱氨酸溶解痰液或吸入用盐酸氨溴索溶液。

3.2.1.12 儿童慢性化脓性肺疾病可对症治疗使用雾化吸入祛痰药物乙酰半胱氨酸, 续 5~7 d。

3.2.1.13 支气管扩张症除使用抗菌药物外, 可对症按需使用支气管舒张剂和 ICS 雾化治疗。如果同时是哮喘患儿, 初始治疗方案可选择 SABA 联合或不联合 SAMA, 中重度患儿推荐联合应用 SABA 和 SAMA。对症治疗雾化吸入祛痰药物如乙酰半胱氨酸。

3.2.1.14 支气管肺发育不良 (BPD) 雾化吸入布地奈德 0.5 mg/次, 2 次/d, 共 14 d, 部分患儿也可治疗 1 个月。然而, 仍需大规模临床研究以证实 ICS 治疗 BPD 的有效性和安全性。对于有支气管痉挛表现的临床急性期患儿, 雾化吸入特布他林或沙丁胺醇 2.5 ~ 5.0 mg, 6 ~ 8 h/次。部分新生儿呼吸窘迫综合症的患儿可能合并 BPD, 对于此类患儿可予以雾化吸入布地奈德治疗。

3.2.1.15 闭塞性毛细支气管炎临床症状轻微且病情平稳的患儿可直接应用 ICS; 临床喘息症状明显, 则可作为全身应用激素的维持治疗。ICS 的参考用法: 布地奈德混悬液 0.5 ~ 1.0 mg/次, 雾化

吸入，2次/d。

3.2.1.16 囊性纤维化可采用雾化吸入支气管舒张剂、祛痰药物。

3.2.1.17 原发性纤毛运动障碍可采用雾化吸入乙酰半胱氨酸。

3.2.2 耳鼻喉科疾病

3.2.2.1 慢性鼻窦炎可予以布地奈德混悬液雾化吸入治疗，1 mg/2mL 经鼻雾化吸入1~2次/d可有效改善症状。对于<6岁伴有腺样体肥大和(或)渗出性中耳炎的患儿建议经鼻雾化吸入布地奈德混悬液。在伴有大量脓涕时可使用祛痰药物，疗程不少于2周。

3.2.2.2 急性会厌炎急性会厌炎为急重症，一旦疑诊，应请耳鼻喉科医师会诊，并准备气管切开或气管插管。药物治疗以缓解病变区域的水肿。选择适当抗生素抗感染。雾化吸入布地奈德1~2 mg，此后1 mg/12 h；或采用布地奈德2 mg/次，此后每12小时雾化1次，最多不超过4次/d。患者病情进展迅速、出现不同程度的呼吸困难时，布地奈德用量可增加至3~4 mg，每半小时重复1次，重复2~3次。若呼吸困难不能缓解，必要时做气管切开。急性会厌炎患者如有喉内分泌物或痰液黏稠时，可雾化吸入乙酰半胱氨酸，疗程5~10 d。

3.2.2.3 急性喉炎急性喉炎治疗的重点是解除喉梗阻，应及早使用有效、足量的抗生素和激素以控制感染、消除水肿、减轻喉梗阻症状。重度喉梗阻或经药物治疗后喉梗阻症状未缓解者，应及时行气管切开术。雾化吸入布地奈德混悬液：儿童吸入0.5~1.0 mg/次，2次/d，疗程视病情逐渐减量，整个雾化吸入治疗时间建议不超过10 d。

3.2.2.4 喉水肿可予雾化ICS及SABA，以缓解喉部充血水肿，舒张气道，增大通气量。伴有较多气道分泌物的患者，可联用雾化吸入乙酰半胱氨酸5~10 d。

3.2.3 外科围手术期气道管理

3.2.3.1 外科围手术期气道管理中雾化吸入ICS的应用对于存在气道高反应性、肺功能不足的高危患儿，建议术前1周内雾化吸入糖皮质激素。雾化吸入布地奈德混悬液0.5~1.0 mg/次。拔管后出现呼吸窘迫、咯血、胸部X线提示肺水肿等，考虑气道阻塞的患儿，可予以雾化ICS。雾化吸入布地奈德混悬液0.5~1.0 mg/次，根据病情调整雾化剂量和疗程。

3.2.3.2 外科围手术期气道管理中雾化吸入支气管舒张剂的应用哮喘患儿外科手术前可选择使用支气管舒张剂预防围手术期支气管痉挛。6岁以下的上呼吸道感染患儿在麻醉诱导前10~30 min予雾化吸入支气管舒张剂。术后哮喘急性发作，可用 β_2 受体激动剂等支气管舒张剂。药物用法用量同“支气管哮喘”部分。

3.2.3.3 外科围手术期气道管理中雾化吸入祛痰药物的应用对于术后可能发生肺部并发症的高危患儿，可在术前预防性给予祛痰药。麻醉插管时间长或者术中严重肺损伤患儿，可雾化吸入乙酰半胱氨酸。使用祛痰药后，应及时为患儿拍背排痰，尤其是不能自主咳嗽的患儿。

3.2.4 操作及检查

3.2.4.1 支气管镜检查中雾化吸入药物的应用支气管镜诊疗刺激强度大，低氧血症发生率高，患儿不适感强烈。支气管镜操作前可雾化吸入布地奈德混悬液(0.5~1.0 mg)和支气管舒张剂。支气管镜术后，可雾化吸入支气管舒张剂和糖皮质激素(如布地奈德混悬液1 mg/次，根据病情调整雾化次数)。

3.2.4.2 支气管舒张试验特布他林的雾化吸入剂量：体重<20 kg，2.5 mg/次；体重 \geq 20 kg，5.0 mg/次。沙丁胺醇的雾化吸入剂量：0.5%硫酸沙丁胺醇溶液，<6岁0.5 mL；6~12岁0.75 mL，12岁以上1 mL，加生理盐水至总量为3~4 mL进行雾化吸入。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：中国实用儿科杂志. 2020,35(2):81-87)

科普讲堂

都是红霉素，眼膏和软膏有何区别？

提起红霉素眼膏和红霉素软膏大家都不陌生，也正因为太常见，且仅一字之差，生活中经常误用。要想有效治病就要了解区别，对症用药。

“眼膏”顾名思义点眼的，可软膏呢？软膏能点眼么？软膏可以用于皮肤感染、轻微创伤、轻度烧烫伤、口角炎等，那眼膏可以代替软膏使用么？

一表看区别

对比项		红霉素眼膏	红霉素软膏
要成分及浓度	同	红霉素、液体石蜡	红霉素、液体石蜡
	异	黄凡士林，红霉素浓度 0.5%	白凡士林，红霉素浓度 1%
使用部位	异	眼用	皮肤外用
开启后使用时限	异	最多使用 4 周	室温最多可保存 2 月
质量要求	异	中国药典规定，眼膏基质更纯净，对细菌、PH 值等要求更高。	
价格	异	由质量要求可知，眼膏工艺要求高，因此眼膏价格相对来说较软膏稍微贵那么一丢丢。	

由表中红霉素浓度和辅料不同，说明眼膏的刺激性小，人的眼睛较为娇嫩，使用软膏会刺激眼睛，不仅不能缓解眼睛不适，相反会使眼睛更加红肿，甚至引起严重的不良反应。

因此，软膏不能代替眼膏点眼。

红霉素软膏是皮肤科常用非处方药，按上表所述，红霉素眼膏在质量要求方面无论是颗粒大小还是无菌程度更胜一筹，那是不是眼膏可以代替软膏使用呢？

仅从质量要求看，眼膏比软膏要求更严格，似乎部分是可以代替的，并且临床上也经常用于鼻出血，鼻前庭炎，口角炎（与维生素 B 联合应用），

压疮等皮肤病，以及肛管炎、肛裂等相关肛门疾病，但使用之前最好还是咨询一下专业医师或药师，因为有时候药物浓度是有所欠缺的。

简而言之：软膏不能代替眼膏，因达不到眼部用药的无菌、无刺激要求；眼膏似乎有时可以代替软膏，但可能药效欠缺。

无论眼膏或软膏哪些情况不能用或谨慎使用？

红霉素是抗生素药物，既能抗菌消炎，又能预防感染，但药效会随患者使用次数增多而降低甚至耐药。因此下列几种情况不能用或需慎用：

1. 对红霉素及其他大环内酯类药物过敏者不能使用。

2. 红霉素属于抗生素药物，对真菌感染无效，因此真菌感染时不能使用。

3. 大面积创伤不能使用，只能用作小面积创伤，对于比较严重的创口也作用不大。

4. 祛除青春痘需谨慎使用。针对经常复发的青春痘，长期使用会促使细菌产生耐药性，其中的一些化学成分还会使皮肤变得干燥，并增加皮肤癌的发生率。有些患者刚开始使用觉得效果挺好，但过段时间后就觉得效果不理想，其实就是耐药性的表现。

有的宝妈看到孩子身上有个红点什么的就赶紧给孩子抹点红霉素眼膏或软膏预防感染。

有的青春期孩子叛逆，偷偷打耳洞戴耳环或耳钉，甚至每天换花样的戴，每次戴之前先戳下眼膏或软膏，美其名曰：既戴得顺滑，又预防炎症。有没有戳中你？？？

切记：是药三分毒，不可过度使用药物，尤其抗生素，否则无药可用的危机离我们不远矣！

（药学部 毛艳婷 供稿）

药物警戒

药监局关于修订多潘立酮制剂说明书的公告

(2022年第93号)

根据药品不良反应评估结果,为进一步保障公众用药安全,国家药品监督管理局决定对多潘立酮制剂(包括多潘立酮片、多潘立酮分散片、多潘立酮口腔崩解片、多潘立酮胶囊、多潘立酮混悬液、马来酸多潘立酮片)说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下:

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定,按照多潘立酮制剂修订要求(见附件1、2),于2023年1月24日前报国家药品监督管理局药品审评中心或省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的,应当一并进行修订,说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品,不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

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

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

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书,使用处方药的,应严格遵医嘱用药。

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

特此公告。

多潘立酮制剂处方药说明书修订要求

注:此次修订包括多潘立酮片、多潘立酮分散片、多潘立酮口腔崩解片、多潘立酮胶囊、多潘立酮混悬液、马来酸多潘立酮片。

一、【不良反应】应包含以下内容

上市后监测到多潘立酮制剂(含马来酸多潘立酮)以下不良反应/事件(这些不良反应/事件来自于无法确定样本量的自发报告,难以准确估计其发生频率):

胃肠系统:口干、恶心、呕吐、嗝气、胃灼热、消化不良、胃食道反流、腹痛、腹胀、腹部不适、腹泻、便秘。

神经系统:头晕、头痛、眩晕、嗜睡、震颤、锥体外系反应。

皮肤及皮下组织:皮疹、瘙痒、红斑疹、斑丘疹、荨麻疹、多汗。

精神疾病:失眠、倦怠、神经紧张不安。

全身性疾病:乏力、口渴、发热、疼痛、水肿。

免疫系统:超敏反应、过敏性休克。

心脏器官:心悸、心律失常、心动过速。

生殖系统及乳腺:溢乳、乳房疼痛、乳房肿胀、月经不调、男性乳腺发育。

呼吸系统、胸及纵隔:胸闷、呼吸困难。

泌尿系统:尿频、排尿困难。

肌肉、骨骼:肌痉挛。

代谢及营养类疾病:食欲减退。

二、【注意事项】应包含以下内容

12岁以下儿童(尤其是婴儿)、体重小于35千克的青少年和成人慎用,且用药时密切监测不良反应。

(注:如原批准说明书的安全性内容较本修订

要求内容更全面或更严格的，应保留原批准内容。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

多潘立酮制剂非处方药说明书修订要求

注：此次修订包括多潘立酮片、多潘立酮分散片、多潘立酮口腔崩解片、多潘立酮混悬液。

一、【不良反应】应包含以下内容：

上市后监测到多潘立酮制剂（含马来酸多潘立酮）以下不良反应/事件（这些不良反应/事件来自于无法确定样本量的自发报告，难以准确估计其发生频率）：

胃肠系统：口干、恶心、呕吐、嗝气、胃灼热、消化不良、胃食道反流、腹痛、腹胀、腹部不适、腹泻、便秘。

神经系统：头晕、头痛、眩晕、嗜睡、震颤、锥体外系反应。

皮肤及皮下组织：皮疹、瘙痒、红斑疹、斑丘疹、

荨麻疹、多汗。

精神疾病：失眠、倦怠、神经紧张不安。

全身性疾病：乏力、口渴、发热、疼痛、水肿。

免疫系统：超敏反应、过敏性休克。

心脏器官：心悸、心律失常、心动过速。

生殖系统及乳腺：溢乳、乳房疼痛、乳房肿胀、月经失调、男性乳腺发育。

呼吸系统、胸及纵隔：胸闷、呼吸困难。

泌尿系统：尿频、排尿困难。

肌肉、骨骼：肌痉挛。

代谢及营养类疾病：食欲减退。

二、【注意事项】应包含以下内容：

本品不适用于 12 岁以下儿童（尤其是婴儿）、体重小于 35 千克的青少年和成人。

（注：如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的，应保留原批准内容。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订阿仑膦酸钠制剂说明书的公告

（2022 年第 99 号）

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对阿仑膦酸钠制剂（包括阿仑膦酸钠片、阿仑膦酸钠肠溶片、阿仑膦酸钠维 D3 片和阿仑膦酸钠维 D3 片（II））说明书内容进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照阿仑膦酸钠制剂说明书修订要求（见附件），于 2023 年 1 月 27 日前报国家药品监督管理局药品审评中心或省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修

订，说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后 9 个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

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

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

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使

用处方药的，应严格遵医嘱用药。

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

特此公告。

阿仑膦酸钠制剂说明书修订要求

一、【不良反应】项下应包含以下内容

上市后经验

上市后监测到本品的下列不良反应/事件（发生率未知）：

全身反应：外周性水肿。

肌肉骨骼：关节痛、背痛、股骨干非典型骨折。

神经系统：头晕、眩晕、失眠。

呼吸系统、胸部：胸部痛、胸部不适、呼吸困难、急性哮喘加重。

心血管：心悸。

免疫系统：超敏反应。

消化系统：食欲减退。

泌尿系统：血尿症、尿频、肾功能损害。

皮肤：脱发。

眼部症状：眼葡萄膜炎、巩膜炎或表层巩膜炎。

耳部疾病：罕见外耳道胆脂瘤（病灶骨坏死）的报道。

二、【注意事项】项下应包含以下内容

颌骨坏死

接受双膦酸盐治疗的癌症患者中有发生颌骨坏死的报告，通常与拔牙和/或局部感染伴愈合延迟相关。颌骨坏死的已知风险因素包括侵入性牙齿治疗（如拔牙、种植牙、骨科手术）、癌症诊断、伴随治疗（如化疗、放疗、皮质类固醇类药物、血管生成抑制剂、吸烟）、口腔卫生差、伴随疾病（如牙周病和/或先前存在的牙齿疾病、贫血、凝血病、

感染、假牙不合）。接触双膦酸盐的时间越长，颌骨坏死的风险也会随之提高。

对于需要接受侵入性牙科手术的患者，停用双膦酸盐治疗可以降低颌骨坏死的风险。治疗医生和/或口腔外科医生的临床判断应基于个体的获益/风险评估，指导每个患者的治疗计划。

在接受双膦酸盐治疗时发生颌骨坏死的患者应接受口腔外科医生的医治。在这些患者中，治疗颌骨坏死的大型牙科手术会加重该情况。基于个体获益/风险评估，应考虑是否终止双膦酸盐的治疗。

在接受双膦酸盐治疗时，鼓励患者保持良好的口腔卫生，接受常规的口腔检查，并报告任何口腔症状，如牙齿松动、疼痛或肿胀。

非典型性股骨干骨折

在接受双膦酸盐治疗的患者中，曾报告出现非典型的股骨干骨折。这些骨折可以出现在小转子以下到髌上的任一处股骨干，且这些骨折的方向为横向或短斜，无明显的粉碎现象。由于这些骨折也出现在未接受双膦酸盐治疗的骨质疏松患者中，因此这些骨折与双膦酸盐并无一定的因果关系。

有双膦酸盐用药史的患者，如表现出大腿疼或腹股沟疼，则有可能出现了非典型性骨折，应接受评估，以排除不完全股骨骨折。表现出非典型性骨折的患者也应该评估对侧肢体的骨折症状和体征。应依据个体获益/风险评估来判断是否终止双膦酸盐治疗。

三、【药物相互作用】项下应包含以下内容

阿司匹林

在临床研究中，同时接受日剂量高于 10 mg 的阿仑膦酸钠和含阿司匹林药物治疗的患者，上消化道不良事件发生率增加。

（注：如原批准说明书的安全性内容较本修订要求内容更全面或更严格的，应保留原批准内容。说明书其他内容如与上述修订要求不一致的，应当一并进行修订。）

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订小儿宝泰康颗粒、心可舒制剂、枫蓼肠胃康制剂、醒脾养儿颗粒药品说明书的公告

(2022年第105号)

根据药品不良反应评估结果，为进一步保障公众用药安全，国家药品监督管理局决定对小儿宝泰康颗粒、心可舒制剂、枫蓼肠胃康制剂、醒脾养儿颗粒药品说明书中的【不良反应】、【禁忌】和【注意事项】项进行统一修订。现将有关事项公告如下：

一、上述药品的上市许可持有人均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照相应附件要求修订说明书，于2023年3月27日前报省级药品监督管理部门备案。

修订内容涉及药品标签的，应当一并进行修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在备案之日起生产的药品，不得继续使用原药品说明书。药品上市许可持有人应当在备案后9个月内对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

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

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

四、患者用药前应当仔细阅读药品说明书，使用处方药的，应严格遵医嘱用药。

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

特此公告。

小儿宝泰康药品说明书修订要求

一、【不良反应】项应当增加：

监测数据显示，本品有腹泻、呕吐、恶心、腹痛、皮疹、瘙痒、潮红、过敏反应等不良反应报告。

二、【禁忌】项应当增加：

对本品及所含成份过敏者禁用。

三、【注意事项】项应当增加：

1. 高血压、心脏病、肝病、肾病等患者应当在医师指导下服用。

2. 发热体温超过38.5℃的患者，应当去医院就诊。

心可舒制剂药品说明书修订要求

一、【不良反应】项应当增加

监测数据显示，本品有以下不良反应报告：恶心、呕吐、腹胀、腹痛、腹泻、腹部不适、口干、消化不良、嗝气、皮疹、瘙痒、潮红、多汗、乏力、过敏反应等。

二、【禁忌】项应当增加

对本品及所含成份过敏者禁用。

三、【注意事项】项应当增加

1. 孕妇慎用。

2. 不宜与藜芦或含有藜芦的制剂同用。

枫蓼肠胃康制剂药品说明书修订要求

一、【不良反应】项应包含以下内容

监测数据显示，枫蓼肠胃康制剂有皮疹、瘙痒、

头晕、头痛、心悸、乏力、过敏反应等不良反应报告。

二、【禁忌】项应包含以下内容

对本品及所含成份过敏者禁用。

三、【注意事项】项应包含以下内容

1. 服药期间，忌食生冷、辛辣刺激性食物。
2. 过敏体质者慎用。

醒脾养儿颗粒药品说明书修订要求

一、【不良反应】项应当增加：

监测数据显示，本品有恶心、呕吐、口干、腹胀、腹痛、腹泻、便秘、皮疹、瘙痒、头晕、过敏反应等不良反应报告。

二、【禁忌】项应当增加：

对本品及所含成份过敏者禁用。

三、【注意事项】项应当增加：

肝病、肾病等患者应当在医师指导下服用。

（文章来源：国家药品监督管理局）

日本在甲氨蝶呤产品说明中 增加进行性多灶性白质脑病提示

近期，日本药品和医疗器械管理局（PMDA）在《药物及医疗器械安全性信息》的“重要安全性信息”栏目中，就甲氨蝶呤产品说明中增加的进行性多灶性白质脑病（progressive multifocal leukoencephalopathy, PML）有关内容进行了阐释。

日本上市的甲氨蝶呤有胶囊、片剂、注射剂等多种剂型。不同剂型的获批适应症不同，总体涵盖了类风湿关节炎、银屑病、幼年特发性关节炎等风湿免疫疾病，白血病、乳腺癌、肉瘤（骨肉瘤、软组织肉瘤等）等恶性肿瘤，以及滋养细胞疾病（绒毛膜癌、侵蚀性葡萄胎和葡萄胎）。各剂型的具体获批适应症、在日本的上市时间以及最近1年的估计用药人数可参见原文。

PMDA 最近3年内共收到6例可能与使用甲氨蝶呤有关的PML病例报告（无死亡）。2022年10

月，PMDA 要求修改甲氨蝶呤产品说明（package insert），在注意事项（precautions）部分新增信息如下（带下划线的为新增内容）：

具有临床意义的不良反应（Clinically Significant Adverse Reactions）

进行性多灶性白质脑病（PML）

可能发生进行性多灶性白质脑病（PML）。本品给药期间及给药后均应密切监测患者。如出现意识障碍、认知障碍、麻痹症状（偏瘫或四肢瘫痪）、言语困难或失语等症状，应通过磁共振成像（MRI）进行影像学诊断并开展脑脊液检查，停止给药并采取适当的措施。

日本的甲氨蝶呤产品说明有两种格式，以上为老格式的新增内容，新格式的新增内容除不含“可能发生进行性多灶性白质脑病（PML）”外，其余同。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）

澳大利亚提示补充维生素 B6（吡哆醇） 可致外周感觉神经病

澳大利亚药品监管局（TGA）收到的不良事件报告提示，目前人们缺乏对维生素 B6 的认识，维生素 B6 存在于多种维生素和矿物质补充剂中，能引起周围神经病变。作为回应，TGA 加强了药品标签提示要求，日剂量超过 10 毫克的维生素 B6 的产品必须警示外周感觉神经病。

新增信息

通常只有维生素 B 日剂量超过 50 毫克的产品才被要求对上述风险发出警告。然而，目前 TGA 的一项评估发现，当日剂量小于 50 毫克时，以及当人们服用含有维生素 B6 的多种维生素产品时，会发生外周感觉神经病。该风险呈现个体差异，没有确定的最低剂量、使用时间或特定患者等风险因素。

为提高风险认知，TGA 已经更新了相关安全性提示，所有日剂量超过 10 毫克维生素 B6 的产品都需要对外周感觉神经病发出警告。为限制过量使用，产品中维生素 B6 的成人最大日剂量从 200 毫克减少到 100 毫克，儿童日剂量也根据相关年龄而有所降低。

专业建议

建议医疗保健专业人员应在患者出现外周感觉神经病症状时考虑维生素 B6 的毒性。建议对患者的维生素 B6 摄入量进行回顾，联合用药时请密切关注多种维生素、镁和锌制品等潜在摄入来源。

维生素 B6 基本信息

外周感觉神经病是维生素 B6 的一种已知不良反应，主要表现为刺痛、灼热或麻木，通常出现在手或脚部位。延迟就诊和持续用药可导致神经病变的进展。

基于此风险，维生素 B6 日剂量超过 50 毫克或等效剂量的药品需要载明以下内容：“警告 -

如果您感到刺痛、灼热或麻木，请停止服用本药品（含维生素 B6），并尽快就医。”

维生素 B6 是一种水溶性的必需的膳食营养素，它存在于日常食品中并与外周感觉神经病无关。维生素 B6 通常存在于上架销售产品（上市药品）中，如多种维生素和矿物质制剂以及维生素 B 复合物，通常与镁或锌结合使用。

目前产品中的维生素 B6 包括三种化学成分：盐酸吡哆醇、5-磷酸吡哆醛、5-磷酸吡哆醛一水合物。药品生产企业必须在包含这些活性成分的药品标签中列出具体成分名称，在警示其外周感觉神经病内容时可以选择使用“维生素 B6”这个通用名称。

不良事件报告信息

TGA 收到的不良事件报告提示，目前人们缺乏对维生素 B6 可致外周感觉神经病的认识。有报告显示当患者服用一种或多种未提示警示信息的产品（维生素 B6 含量低于 50 毫克）后会出现相关症状。

截至 2022 年 8 月 5 日，TGA 已收到 32 例不良事件报告，相关信息充分，可以建立外周感觉神经病与含有维生素 B6 的产品之间可能的因果关系。

在许多报告中，人们报告说他们服用的产品是镁补充剂，而没有意识到摄入了维生素 B6。

32 例报告信息如下：22 例（占 69%）报告维生素 B6 血液浓度水平升高并伴有外周感觉神经病症状，21 例（占 66%）每天摄入 50 毫克或更少剂量的维生素 B6，9 例（占 28%）涉及使用多种含有维生素 B6 的药品，其中一些药品因含有少于 50 毫克的维生素 B6 而没有相关警示信息。

标签警示信息

公共咨询外部网站强调，没有确定地引起外周感觉神经病的最低剂量、最短使用时间、维生素

B6 的化学形式或相关的患者风险因素。风险似乎因人而异，一些外周感觉神经病相关的报告与维生素 B6 过量摄入或同时服用多种含有维生素 B6 的药品有关。

TGA 开展以下监管：日剂量超过 10 毫克的维生素 B6 产品需要在标签中警示外周感觉神经病的风险。相关产品每天为成人提供的维生素 B6 不得超过 100 毫克（以前为 200 毫克），儿童的每日剂

量限值根据年龄组而定。

产品过渡期至 2023 年 3 月 1 日，所有含有维生素 B6 的上市药品必须在该日期后遵守相关新要求。

TGA 将继续监测与该问题相关的任何新证据和不良事件报告，包括新的监管措施是否可降低外周感觉神经病的风险。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）

欧盟警示克唑替尼在儿童用药患者中的视觉损害风险

《世界卫生组织药物通讯》2022 年第 1 期中，日本厚生劳动省（MHLW）和药品和医疗器械管理局（PMDA）发布消息，要求同时含有头孢哌酮和舒巴坦药品的产品信息进行修订，以包括过敏反应相关的急性冠状动脉综合征的风险。头孢哌酮钠和舒巴坦钠用于治疗对这些成分敏感的感染性疾病。

欧洲药品管理局（EMA）药物警戒风险评估委员会（PRAC）近期对克唑替尼（crizotinib，商品名：赛可瑞 Xalkori）的视觉损害风险进行了讨论。PRAC 建议针对这一重要风险发布直接面向医务人员的沟通材料（direct healthcare professional communications, DHPC），告知医务人员克唑替尼的眼毒性可导致严重视觉减退，应对儿童用药患者进行监测。

克唑替尼是一种抗肿瘤药，获批用于治疗成人晚期非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）。克唑替尼在 6-18 岁儿童中开展了研究，作为单一疗法治疗间变性淋巴瘤激酶（anaplastic Lymphoma kinase, ALK）阳性的复发或难治的系统性间变性大细胞淋巴瘤（anaplastic large cell lymphoma, ALCL），以及 ALK 阳性的不可切除、复发或难治的炎性肌纤维母细胞瘤（inflammatory myofibroblastic tumour, IMT）。

在针对以上疾病的儿童临床试验中，61% 的受试患者报告了视觉损害。

相对成人而言，儿童的视觉损害和眼毒性更难发现。如果没有特别的问诊和检查，年幼的患者可能不会报告或注意到视觉的变化。因此，对儿童用药患者须监测眼毒性，包括严重视觉减退的风险。开始使用克唑替尼前，儿童患者应接受眼科基线检查，并在随后进行复查。PRAC 建议医务人员告知患者及其监护人眼毒性的有关症状，并告知他们一旦出现这些症状应立即与医生联系。患者如出现任何视觉有关的症状，均应眼科专科就诊。

PRAC 还建议医务人员，如果患者出现 2 级眼功能异常，应考虑克唑替尼减量。如出现 3 级和 4 级眼功能异常，应永久停止使用克唑替尼，除非能够明确眼功能异常是由其他原因导致的。

克唑替尼的产品信息和患者教育材料已进行更新，纳入了有关儿童患者眼毒性（包括严重视觉减退）的处理指导和建议。

PRAC 有关克唑替尼 DHPC 的建议将提交给 EMA 人用药品委员会（CHMP）。CHMP 批准之后，DHPC 将由上市许可持有人按照既定的沟通方案，分发给医务人员，并公布在 EMA 和欧盟成员国的网站上。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）