

儿医 药讯

(季刊)

2023年第3期

总第87期

主办

河南省儿童医院
郑州儿童医院

主编：王大忠

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
李依琪	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 国家卫生健康委办公厅关于印发患者安全专项行动方案（2023—2025年）的通知
- 6 国家药监局发文，多款中成药被停售、召回
- 6 国家药监局：中药说明书安全性内容“尚不明确”将不予再注册
- 8 全国首次中药饮片集采将落地
- 9 市场监管总局公布《药品经营和使用质量监督管理办法》

药师论坛

- 10 药品集中带量采购政策在儿童专科医院实施现状：以某三甲儿童专科医院为例
- 12 151例新生儿败血症临床特征、病原菌分布及耐药性

糖皮质激素临床应用

- 15 围手术期糖皮质激素医-药专家共识
- 22 糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识
- 32 鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎专家共识

科普讲堂

- 36 宝宝用药方式知多少

药物警戒

- 37 国家药监局关于修订氯化钾注射剂说明书的公告
- 38 国家药监局关于修订注射用磷霉素钠说明书的公告
- 40 国家药监局关于修订洛芬待因制剂说明书的公告
- 42 国家药监局关于修订琥珀酰明胶注射液说明书的公告
- 43 英国警示葡萄糖酸钙治疗严重高钾血症存在剂量不足潜在风险
- 44 欧盟对GLP-1受体激动剂可能导致自杀和自伤风险开展审查
- 45 欧盟建议采取新措施以避免在妊娠期接触托吡酯
- 46 英国警示甲氨蝶呤的光敏性反应风险

药事头条

国家卫生健康委办公厅关于印发 患者安全专项行动方案（2023—2025年）的通知

国卫办医政发〔2023〕13号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委：

为维护患者健康权益，保障患者安全，进一步提升医疗机构患者安全管理水平，按照《全面提升医疗质量行动计划（2023—2025年）》有关安排，我委组织制定了《患者安全专项行动方案（2023—2025年）》，现印发给你们。请认真组织实施。

国家卫生健康委办公厅

2023年9月27日

患者安全专项行动方案

（2023—2025年）

为维护患者健康权益，保障患者安全，进一步提升医疗机构患者安全管理水平，按照《全面提升医疗质量行动计划（2023—2025年）》有关安排，制定本方案。

一、行动目标

利用3年时间，进一步健全患者安全管理体系，完善制度建设，畅通工作机制，及时消除医疗过程中以及医院环境中的各类风险，尽可能减少患者在医院期间受到不必要的伤害，保障患者安全。连续3年每年至少完成1轮全院巡检排查和全院患者安全专项培训，至2025年末，患者安全管理水平进一步提升，每百出院人次主动报告不良事件年均大于2.5例次，低风险病种住院患者死亡率进一步降低。

二、行动范围

全国二级以上医疗机构。

三、行动内容

（一）确保医疗服务要素安全。

1. 加强药品耗材安全管理。加强药品耗材采购、储存、调配、使用全程管理，对高警示药品及易混淆药品，分别存放并设置警示标识，确保药品耗材存储环境符合要求并处于有效期内，及时清理过期药品耗材。特别是对机构内制剂、高警示药物、毒麻精放等重点药物类别加大管理力度。严格防止假冒伪劣、过期药品耗材流入临床，严禁重复使用一次性耗材，加强患者自带、外购药品使用管理。对可重复使用的耗材，加强洗消、检测管理，及时清除超使用寿命、性能不达标的耗材。

2. 排查医疗设备设施安全隐患。对本机构使用的医疗设备设施进行全面排查，重点关注相关设备设施定期保养检修情况、功能状态，特别是近期进行场地改造、设备设施更新换代、运行机制调整优

化的领域要进行细致排查，对变更后的设备设施运行情况进行监测分析，及时发现异常情况并予以有效干预。对事关生命安全的重点领域进行事前审查、事后检测、定期巡检，防止出现因设备设施失检、失修导致的安全问题。同时，加强实验室强酸、强碱、腐蚀、有害、易燃、易爆品的管理，防止腐蚀、灼伤、中毒、水灾、火灾和爆炸等事件的发生。

3. 规范医务人员管理。加强医务人员规范管理，明晰各个岗位职责，压实科主任、护士长、医疗团队负责人、值班人员等关键岗位人员的医疗安全责任。强化医务人员临床能力评估，严格按照有关要求对医务人员进行医疗技术、临床带教等授权管理，强化进修人员、规培人员、实习人员以及第三方外聘人员的管理，规范开展临床带教工作，做好风险把控。

（二）保障医疗服务过程安全。

4. 强化检查检验安全管理。严格把握各类检查检验项目的适应症、禁忌症，重点关注无痛检查、内镜检查、有创检查、运动平板试验、磁共振、增强显像或造影等高风险、耗时长或有特殊要求的检查检验项目。在实施检查前，核验患者情况，确保患者已按要求做好准备；检查过程中，密切观察患者状态，及时发现并处理意外情况；检查完成后，根据患者实际情况，引导或护送患者返回。

5. 严格诊疗行为安全管理。在各项诊疗服务过程中，严格把握禁忌证和适应证，严格执行查对制度，防止诊疗对象、部位、措施发生错误，重点关注孕产妇、儿童、老年人、精神或意识障碍患者等特殊人群的情况。积极开展用药全过程管理，确保给药的时间、途径、剂量等准确无误，防止发生药物使用禁忌、配伍禁忌、药物渗漏等情况，及时处理过敏、呕吐、疼痛等不良反应。

6. 落实患者日常安全管理。严格落实医疗质量安全核心制度，加强住院患者评估观察，关注患者精神心理状态，及时发现患者病情变化并予以处理，防止患者坠床、跌倒、走失、自残、自杀或伤害其他人员。加强门（急）诊候诊患者管理，建立识别高危患者并予以优先接诊的措施。严格落实医

院感染管理要求，规范实施深静脉血栓预防，减少院内感染、深静脉血栓栓塞等不良事件，对接受手术治疗、中心静脉插管、呼吸机辅助呼吸、长期卧床等高风险患者，实现全覆盖监测管理。

7. 提高急诊急救能力。按要求在院内重点区域/部门（部位）配置抢救车、除颤仪等急救药品和设备设施，保障相关药品、设备设施随时可用。加强对危急值的管理，保障各种急救绿色通道通畅，确保危急重症患者得到及时救治。鼓励有条件的医疗机构建设急救一键呼叫系统，组建相对固定的队伍负责心肺复苏、气管插管等应急处置。建立医疗安全应急响应机制，制定应对群死群伤、突发传染病等突发公共卫生事件的预案并加强演练。

8. 保障诊疗信息安全。提高对信息安全的重视程度，按要求对医疗机构内部的信息系统采取信息安全等级保护措施，加强账号信息和权限管理，定期开展文档核验、漏洞扫描、渗透测试等多种形式的自查，防止数据泄露、毁损、丢失，严禁任何人擅自向他人或其他机构提供患者诊疗信息。同时，做好信息系统容灾备份，建立信息系统应急处置预案，并制定医院信息系统局部或全部瘫痪状况下临床运行处置预案。

（三）优化患者安全管理机制。

9. 健全常态化管理体系。进一步建立健全患者安全管理相关组织架构，明确部门及其岗位职责，建立工作制度、完善工作流程并严格落实。将患者安全工作纳入院周会、质量安全月刊，督促指导各部门、各科室精准开展患者安全改进工作。探索建立长效数据动态监测平台，合理应用质量管理工具，开展回顾性分析、横断面监测、前瞻性预警，及时识别风险，及早干预，减少不良事件发生。同时，加强医院投诉管理，建立患者诉求快速响应机制，强化投诉信息闭环管理，实现“一个诉求解决一类问题”。

10. 完善不良事件报告处理机制。按照医疗质量（安全）不良事件（以下简称不良事件）分类标准（附件2），向国家医疗质量安全不良事件报告

与学习平台（<https://quality.ncis.cn/platform-home>）上报不良事件信息。加强强制上报类事件管理，倡导主动上报与积极处置并重的处理模式，形成非惩罚性报告机制和激励机制。鼓励医疗机构建立机构内部不良事件信息报告平台，重点关注医疗质量隐患问题或未造成严重不良后果的负性事件，对不良事件反映出的安全隐患开展重点整改，采取有针对性的措施预防不良事件的发生。

11. 提升全员安全意识。围绕相关法律法规、医疗质量安全核心制度、年度国家医疗质量安全改进目标、质量管理工具等内容，建立患者安全培训课程。按年度制定医院患者安全管理培训计划，实施以提升患者安全为核心的全员教育培训，加强对非医务人员和第三方服务人员的培训，特别是加强对直接服务于患者的后勤人员、护理员的培训。通过院报、学习会、专栏/刊、信息平台等多种方式提升信息获取和知识传播的持续性，并在每年世界患者安全日前后组织开展患者安全集中宣传活动，不断提升全员安全意识与管理水平。

12. 构建良好患者安全文化。充分发挥文化建设在患者安全管理工作中的导向作用。将构建患者安全文化纳入医院发展建设总体目标，统筹规划，营造人人重视安全，人人落实安全，主动报告、有效沟通，从错误中学习的非惩罚性患者安全管理文化氛围，引导全员积极参与患者安全。积极开展覆盖患者诊疗全过程的健康教育，引导患者及家属参与患者安全管理，探索为患者提供不良事件上报途径。

四、行动步骤

（一）启动阶段（2023年9月）。国家卫生健康委制定印发专项行动方案，各省级卫生健康行政部门进行工作部署和宣贯动员。各医疗机构制定本具体工作措施，并启动行动。

（二）实施阶段（2023年10月-2025年9月）。各医疗机构结合实际情况开展患者安全改进工作，按年度进行工作部署和工作总结，逐步健全和优化

患者安全管理工作体系和机制，落实管理要求，消除患者安全隐患，实现患者安全持续改进。各省级卫生健康行政部门于每年10月30日前将本年度患者安全工作汇总表（附件3）报送我委医政司。

（三）总结阶段（2025年10月-12月）。各省级卫生健康行政部门对患者安全提升专项工作进行全面总结评估，多渠道、多形式对工作成效和先进典型进行宣传，将工作中形成的具有推广价值的好经验、好做法转换为制度性安排。

五、工作要求

（一）强化组织领导，推动工作落地。各级卫生健康行政部门充分发挥行业主管部门的统筹指导作用，强化目标导向，将保障患者安全作为全面提升医疗质量行动的重要内容一并推进。医疗机构要落实患者安全管理主体责任，将患者安全纳入医疗质量管理和医院管理制度体系，加强组织领导、明确责任人员、分解工作任务、定期开展自查自纠，聚焦重点部门、重点环节和重点领域，提高风险识别能力，主动报告患者安全风险隐患，对发现的隐患与问题逐项研究，以问题为导向开展改进工作，将工作落到实处。

（二）鼓励全员参与，实现多元共治。各级卫生健康行政部门和各医疗机构要进一步巩固患者安全意识和“以患者为中心”的服务理念，从多维度、多层面挖掘先进典型，充分宣传推广，营造良好氛围，充分调动医务人员与社会各界参与行动的积极性，努力构建“政府主导-医院主体-社会协同-患者参与”的患者安全多元共建共治新格局。鼓励行业组织定期组织区域或全国性患者安全经验交流，推广优秀患者安全管理模式、案例、工具及患者安全培训课件/视频，营造良好氛围。

（三）持续改进提升，形成长效机制。各级卫生健康行政部门和各医疗机构按照“全员意识强化、全面系统优化、全程积极参与、落实预防为主、推进持续改进”的原则，运用系统管理方法，从顶层设计、管理制度、工作流程等方面积极总结先进

经验，构建长效运行管理机制，形成预防、处置、反馈、分析、改进的闭环管理模式，并将工作中形

成的好经验、好做法及时转化为政策要求，为医疗安全持续改进工作奠定更为坚实的基础。

（文章来源：国家卫生健康委员会）

国家药监局发文，多款中成药被停售、召回

国家药监局网站近日发布通告，22 批次药品不符合规定，暂停销售使用、召回。

通告显示，经海南省药品检验所等 5 家药品检验机构检验，标示为陕西海天制药有限公司等 14 家企业生产的血府逐瘀片等 22 批次药品不符合规定。现将相关情况通知如下：

一、经海南省药品检验所检验，标示为陕西海天制药有限公司生产的 7 批次血府逐瘀片不符合规定，不符合规定项目为鉴别。

经浙江省食品药品检验研究院检验，标示为河北胡氏宇博药业有限公司、哈尔滨市润禾中药饮片加工厂、安徽健怡堂中药饮片有限公司、安徽省聚参堂中药饮片有限公司、安徽省百萃金方药业有限公司、亳州市景福中药饮片有限公司、河南聚仁中药饮片有限公司、湖南荣康中药饮片有限公司、重庆众妙药业有限公司生产的 9 批次炒酸枣仁不符合规定，不符合规定项目包括水分、性状、鉴别、含量测定。

经重庆市食品药品检验检测研究院检验，标示

为河南红日康仁堂药业有限公司生产的 1 批次丹参配方颗粒不符合规定，不符合规定项目包括指纹图谱、含量测定。

经宁夏回族自治区药品检验研究院检验，标示为黑龙江旺达中药饮片科技有限公司生产的 1 批产地骨皮不符合规定，不符合规定项目为总灰分。

经中国食品药品检定研究院检验，标示为河北国仁堂药业有限公司、哈尔滨市润禾中药饮片加工厂、黑龙江旺达中药饮片科技有限公司、新疆恩泽中药饮片有限公司生产的 4 批次女贞子不符合规定，不符合规定项目为水分。

二、对上述不符合规定药品，药品监督管理部门已要求相关企业和单位采取暂停销售使用、召回等风险控制措施，对不符合规定原因开展调查并切实进行整改。

三、国家药品监督管理局要求相关省级药品监督管理部门依据《中华人民共和国药品管理法》，组织对上述企业和单位存在的涉嫌违法行为立案调查，并按规定公开查处结果。

（文章来源：国家药监局网站）

国家药监局：中药说明书安全性内容“尚不明确”将不予再注册

日前，国家药监局公布《对政协第十四届全国委员会第一次会议第 01218 号提案的答复》。针对

政协委员提出的《关于进一步规范中药说明书的提案》，国家药监局明确，中药说明书【禁忌】、【不

不良反应】、【注意事项】中任何一项在本规定施行之日满3年后申请药品再注册时仍为“尚不明确”的，依法不予再注册。

答复指出中成药说明书管理是国家药监局的重点工作之一。提案中提到的细化中药说明书中成份信息的书写规范、推进中成药说明书安全性信息修订等与国家药监局已开展和计划开展的工作相契合。

一、科学规范中药说明书管理

国家药监局高度重视中成药说明书的管理工作，新修订的《药品注册管理办法》（国家市场监督管理总局令第27号）第七十六条规定：药品批准上市后，持有人应当持续开展药品安全性和有效性研究，根据有关数据及时备案或者提出修订说明书的补充申请，不断更新完善说明书和标签。

2017年12月，国家药监局发布《中成药规格表述技术指导原则》，通过规范中成药的药品规格，标示出制成单位制剂所需处方药味的剂量。2020年12月发布的《国家药监局关于促进中药传承创新发展的实施意见》中也明确提出：加强中药说明书和标签管理，推进对已上市中药说明书中【禁忌】【不良反应】【注意事项】等相关内容的修改完善。2021年10月，国家药监局药品审评中心发布《古代经典名方中药复方制剂说明书撰写指导原则（试行）》，其中规定【处方组成】项中应当包括完整的处方药味和每味药日用饮片量。处方药味的排列顺序应当符合中医药的组方原则。同时，增设【功能主治的理论依据】项，包括方解等。

二、推进完善已上市中药说明书安全信息项内容

国家药监局积极推进药品说明书安全性内容修订工作，2022年国家药监局网站共发布了6期中成药说明书修订公告，共涉及43个中成药品种。2022年1月，印发《已上市中药说明书安全信息

项内容修订技术指导原则（试行）》，进一步指导药品上市许可持有人对已上市中成药说明书安全信息项内容的修订，加强中药全生命周期管理。2023年2月，国家药监局发布《中药注册管理专门规定》，要求持有人应当加强对药品全生命周期的管理，加强对安全性风险的监测、评价和分析，应当参照相关技术指导原则及时对中药说明书【禁忌】【不良反应】【注意事项】进行完善。中药说明书【禁忌】【不良反应】【注意事项】中任何一项在本规定施行之日满3年后申请药品再注册时仍为“尚不明确”的，依法不予再注册。同时，国家药品不良反应监测系统及时向持有人反馈所收集到的药品不良反应监测数据，以更好地促进药品上市许可持有人落实主体责任。

三、加强科普宣传工作

国家卫生健康委高度重视超说明书用药相关管理工作，在认真贯彻落实《药品管理法》《医师法》的同时，不断建立健全医疗机构药事管理的规章制度、技术指南等。注重提高临床合理用药水平。为进一步规范超药品说明书用药的管理，促进合理用药。国家卫生健康委正在组织制订医疗机构拓展性使用药品管理的规范性文件，旨在以充分的循证医学证据为基础，对药品的拓展性临床使用实行分级管理，强化医疗机构的主体责任，最大限度降低用药风险。

同时，国家卫生健康委一直以来积极配合中医药管理部门宣传普及中医药健康知识。在国家健康科普专家库中专门设立中医药组别，首批入库中医药相关专家50名。《健康中国行动（2019—2030年）》的“健康知识普及行动”中明确提出“深入实施中医治未病健康工程，推广普及中医养生保健知识和易于掌握的中医养生保健技术和方法”。国家卫生健康委联合中宣部、科技部、中国科协等部门举办的历年新时代健康科普作品征集大赛中均涌现出大量优秀的中医药健康科普作品。

（文章来源：国家药监局网站）

全国首次中药饮片集采将落地

9月1日起，全国首次中药饮片联采落地。

近日，山东、青海先后更新关于三明采购联盟省际中药（材）采购联盟中药饮片联合采购工作进展，宣布将于9月1日起正式执行中选结果，覆盖黄芪、当归、党参片、丹参等21个品种，中选产品涉及来自100家企业的782个产品。

去年3月，联盟官方首次发布中药饮片报量通知，时隔一年半，这一覆盖山东、安徽、福建等15省（含兵团）的中药饮片“集采”终于迎来落地。

此次中药饮片联采中约定采购量最大、采购金额最高的山东率先发布落地通知，按照山东要求，中选企业须在8月31日前完成中选药品挂网及配送关系建立；采购周期为2023年9月1日-2024年8月31日；9月8日起，全省参加中药饮片联采的医院、药店等按规定执行中选结果，面向患者销售中选药品。

青海则要求采购中心在8月25日前完成挂网；8月31日前签订购销协议；9月1日起全省参加首次中药饮片联采的医疗机构按规定执行中选结果。

山东是此次采购中唯一首年约定采购量超过千吨的省份，达到2373吨，占此次采购总量的45%；其次是安徽和内蒙古，分别为846吨、570吨。

本次采购总额为7.4亿元，其中，选货5.1亿元、统货2.3亿元。

分省份看，山东、安徽同样位于第一、二位，成为唯二金额过亿的省份，山东为3.34亿元，安徽为1.1亿元，两者共占全国采购总额的60%。

新疆及兵团以8638万元的采购金额位于第三；内蒙古的采购金额也超过了8000万元，为8412万元；另有山西（4877万元）、宁夏（2878万元）、青海（1520万元）和福建（1078万元）采购金额

超千万。

参与本次中药饮片联采的医疗机构超过6000家，按照此前文件要求，中选企业所选供应地区的医疗机构若填报了该企业相应中选产品，则中选产品直接获得50%的约定采购量；若医院填报的产品未中选，或者与中选产品供应地区不匹配，约定采购量就将被纳入待分配量中。

本次约定采购量分配，系统已设置功能，医疗机构仅需对待分配量进行自主选择分配。已锁定到中选产品的约定采购量，医疗机构无法调整。

02 中药饮片“集采”的首次试水

2020年7月，山东省医保局联合全国11省医保局共同发起组建全国首个省际中药（材）采购联盟，并于2021年12月加盟三明采购联盟（全国），成为三明采购联盟（全国）的中药（材）联盟采购基地。

此次中药饮片联采从发布首次发布报量通知到正式落地历时一年半，与其它类型联采、集采相比时间跨度明显更长。

由于质量难统一等诸多因素，此前业内普遍认为中药饮片不会被纳入集采。《“十四五”全民医疗保障规划》在提出“公立医疗机构通过省级集中采购平台药品金额占全部采购药品的金额比例”目标时也明确表示“中药饮片除外”。

三明中药饮片联采可以说是中药饮片领域集采的一次试水。

从规则设定上看，此次联采有别于化药等以降价为目标的带量采购，报价因素仅占15%，而主要着眼点在当前中药饮片存在的问题，力求通过市场化竞争机制，在实现以量换价的基础上做到“保质、提级、稳供”。

湘财证券在研报中指出，未来中药的集采还将继续扩围，保质仍然是重要考量因素，从已有的中成药、中药饮片联采情况来看，中药集采整体降价较为温和，入选企业尤其是市占率较高的龙头企业有望实现以价换量，行业集中度有望继续提升。

另一方面，从此次联采的各项分值设置来看，其规则或将倒逼企业走向上游，同时为中药材种植和初加工带来发展机遇。

例如，在“种植（养殖）基地”部分，多数企业因没有自有或共建基地，得分较少，该项得分的企业主要为九州方圆、津村药业等在中药材种植端具有前端布局的企业。

在“追溯体系”部分，目前行业自建追溯体系企业较少，只有少部分产品能做到全程追溯，通过追溯认证得分的主要为以岭药业、津村药业、四川新荷花等拥有自建追溯体系的企业。

作为初尝试，此次联采规则仍有可优化的空间，包括评审专家权重相对较高等问题，但总体来看，这也是对企业各项能力的一次摸底，一定程度上倒逼企业提高对原材料、质量体系等的重视程度。

另外，由于中药饮片的原材料价格易受自然气候、市场供需关系等因素影响产生浮动，因此，此次联采在正式执行后依然面临挑战。

（文章来源：新浪网）

市场监管总局公布 《药品经营和使用质量监督管理办法》

市场监管总局近日公布《药品经营和使用质量监督管理办法》，将从2024年1月1日起施行。

《管理办法》明确药品批发企业、零售连锁总部、零售企业的许可条件和申请材料要求，简化药品经营许可审批程序，优化药品批发企业开办标准，并明确药品批发企业、零售企业经营范围核定标准，对申请仅从事乙类非处方药零售活动的，申请人提交申请材料和承诺书后，符合条件的，当日颁发药品经营许可证。

同时强化药品上市许可持有人、药品经营企业的质量管理责任，细化其对药品购销人员、购销行为、储存运输等的管理要求，强调药品上市许可持有人、药品经营企业委托储存、运输活动的质量管

理要求，并对药品零售连锁提出总部对所属门店统一管理的要求。

另外对医疗机构药品的质量管理部门和人员、储存和养护、药品质量问题处理和召回、药品追溯等作出规定。要求医疗机构和其他药品使用单位建立药品质量管理体系，对本单位药品购进、储存、使用全过程的药品质量管理负责。《管理办法》强化药品经营和使用全过程全环节监管。进一步明确国家、省、市、县各层级药品监管部门的职责划分，明晰跨区监管责任，丰富行政处理措施，明确行刑衔接等要求，确保监管责任全面落实。此外，还规定药品监管部门对医疗机构进行处罚，应通报卫生健康主管部门。

（文章来源：央视新闻客户端）

药师论坛

药品集中带量采购政策在儿童专科医院实施现状： 以某三甲儿童专科医院为例

马瑞娟，黄伟，段彦彦等

药品集中带量采购政策是我国药品供应保障体系的重大改革，自实施以来，中选药品价格明显降低，并倒逼同类药品价格逐步下降，不仅有效规范了药品流通秩序及药品购销行为，还控制了药品费用增长，节约了医保资金，切实保障了人民群众的合法权益。但随着药品集中带量采购政策在各省市的稳步推进，医疗机构在执行过程中也遇到了一些问题。而儿童患者作为临床的一个特殊群体，身体器官尚未发育成熟，生理机能尚未完善，对药物的耐受性差，易在使用药物过程中发生不良反应。本研究拟对儿童用药在参与集中带量采购过程中的问题进行探讨，为今后集中带量采购政策中的儿童用药提供参考。

1. 资料和方法

1.1 资料

1.1.1 中选品种来源

国家药品带量采购试点扩围至第五批全国药品集中采购中选品种供应清单。

1.1.2 数据来源

采购和销售数据来源于案例医院信息系统中国家药品带量采购试点扩围执行前（2019年）、执行后（2020 - 2021年），国家集中带量采购第三批执行前（2019年11月 - 2020年11月）、执行后（2020年12月 - 2021年12月）相关数据，包括药品名称、数量、金额等。

1.1.3 中选品种可替代药品来源

《国家组织药品集中采购品种可替代药品参考监测范围的通知》（医保价采函〔2020〕11号）、《第三批国家组织药品集中采购品种可替代药品参考监测范围的通知》（医保价采函〔2020〕79号）、

《第四批国家组织药品集中采购品种可替代药品参考监测范围》的通知（医保价采中心函〔2021〕8号）和《第五批国家组织药品集中采购品种可替代药品参考监测范围》的通知（医保价采中心函〔2021〕84号）。

1.2 方法

利用 Excel 软件对数据进行统计分析。（1）中选药品约定采购量完成率和中选药品采购占比： $\text{中选药品实际采购数量} / \text{约定采购量}$ 和 $\text{中选药品采购数量} / \text{同通用名药品采购数量}$ ；（2）所用中选药品节约药品费用： $\text{采购周期内中选药品使用金额} - \text{集中带量采购前使用相同数量同品种同规格药品金额}$ ；（3）试点扩围和国家集中带量采购第三批中选品种可替代药品费用增长率： $\text{采购周期内可替代药品使用金额} - \text{集中带量采购前同一周期该组药品使用金额} / \text{集中带量采购前同一周期该组药品使用金额}$ 。

利用 Excel 对国家药品带量采购试点扩围到第五批全国药品集中采购中选品种供应清单口服类药品进行统计，调查口服类药品详细剂型占比。

此外，依托福棠儿童医学发展研究中心，对成员单位在执行国家集中带量采购政策过程中遇到的困难和问题进行调查。

2. 结果

2.1 中选药品约定采购量完成情况

通过对案例医院信息系统中涉及中选药品的采购数据和销售数据进行统计，发现在已完成采购周期的国药品带量采购试点扩围和国家集中带量采购第三批中涉及的 17 个品种（19 个品规），虽然均完成了约定采购量，但限制了所有非中选药品

的使用。

2.2 中选药品使用金额与药品费用情况

案例医院在国家药品带量采购试点扩围的两个采购周期及国家药品集中带量采购第三批第一采购周期中涉及中选药品的使用总额约 418.90 万元，以国家药品集中带量采购实施前涉及药品的价格计算，使用相同数量的药品费用约为 1216.60 万元，节约药品费用约 797.69 万元。

2.3 中选品种可替代药品在药品集中带量采购实施后费用增长情况

通过统计发现，国家药品带量采购试点扩围的两个采购周期内和国家药品集中带量采购第三批一个采购周期内涉及的 17 个品种中，有 9 个品种不涉及可替代药品，5 个品种的可替代药品费用呈负增长，3 个品种的可替代药品费用增长。分析原因在于药品的剂型、说明书中儿童用药信息对儿童患者的影响较大，临床在使用时会优先选择适宜儿童的剂型和药品。

2.4 国家药品带量采购试点扩围到第五批全国药品集

中采购中选品种供应清单中口服类药品分类情况通过统计发现，国家药品带量采购试点扩围到第五批全国药品集中采购中选供应清单中，口服类药品共 799 种，其中片剂、胶囊剂、缓释剂类药品 773 种（96.75%），适宜儿童使用的散剂、分散片、颗粒剂和口服液类药品仅 26 种（3.25%）。

2.5 国家组织药品带量采购政策实施过程中儿童用药相关困难和问题

依托福棠儿童医学发展研究中心调查发现，案例医院及其他成员单位在执行国家组织药品集中带量采购过程中，除了一些和综合医院的共性问题外，还包括部分儿童用药特有问題，主要体现在中选药品的规格、剂型、口味、说明书中儿童用药信息及可替代药品的使用监管等。

3. 讨论

国家组织药品集中带量采购是药品招采机制的创新发展，以合同形式确保在规定时间内完成约定用量，以量换价，最终推动药品价格的降低。针对此项改革创新内容，本研究汇总了案例医院及福棠儿童医学发展研究中心其他成员单位在实施过程中遇到的相关问题，并将其分类，重点讨论在儿

童用药方面存在的困难和问题，为后续政策的完善提供参考。

3.1 案例医院及福棠儿童医学发展研究中心其他成员单位执行药品集中带量采购政策的共性问题

医疗机构在药品集中带量采购政策的推进过程中，遇到的共性的问题主要包括：（1）临床实际用药的变化导致中选药品难以精准报量；（2）部分中选药品在执行过程中短缺，不能保障供应；（3）同一生产企业多个品种中选，包装相似易混淆，易发生差错；（4）部分患者坚持“便宜没好货，好货不便宜”的固有思维，导致中选药品低价成了劣势，影响患者接受度和认可度；（5）部分中选药品的效期无法保证，医疗机构为完成任务量被迫使用

近效期药品；（6）中选药品的质量稳定性问题及中选药品价格更高等问题。

3.2 儿童用药方面存在的困难和问题

3.2.1 中选品种的剂型、规格不适宜儿童

口服制剂是临床最常用的制剂类型，针对诊疗对象为 0 ~ 18 岁这一跨度极大的患者群体，不同规格尤其是小规格药品十分重要，而国家组织药品集中带量采购试点扩围到第五批全国中选药品供应清单中，口服类药品中少有儿童专用小剂量品种，大多需分剂量服用，有时甚至要分至 1/10，给儿童患者用药增加难度和风险。适宜儿童（尤其是婴幼儿）服用的剂型如颗粒剂、滴剂、口服溶液剂、合剂、混悬剂、糖浆剂等几乎未纳入。且部分小规格品种因集中带量采购政策实施后不再挂网销售，医院采购适宜儿童尤其是适宜婴幼儿使用的规格较难。

3.2.2 中选品种说明书中儿童用药信息不全

药品说明书作为临床用药的重要指导依据，其信息标注完整性直接影响患儿用药的合理性与安全性，规范药品说明书是儿童用药安全、合理、有效的根本保障。部分中选药品说明书中儿童用药信息不全，不仅体现在适应证及儿童用法用量方面，更体现在禁忌、不良反应、注意事项、药物相互作用等方面。如在北京等地区中选的左西替利嗪片，说明书中无儿童用法用量，还有“不推荐 6 岁以下儿童使用”等表述。

3.2.3 中选品种可替代药品参考监测范围在儿童用药方面的问题

为贯彻落实《国务院办公厅关于印发国家组织药品集中采购和使用试点方案的通知》（国办发〔2019〕2号）精神，监测国家组织药品集中采购结果实施情况，国家医疗保障局研究制定了《国家组织药品集中采购品种可替代药品参考监测范围》，但由于儿童群体的特殊性，部分中选药品在实际用药过程中不能被完全替代，如枸橼酸氢钾钠颗粒完全替代枸橼酸钾颗粒，但根据药品说明书，两者适应证不同，不能完全替代；头孢曲松可完全替代头孢噻肟，从抗菌谱方面来说，头孢曲松可完全替代头孢噻肟，但头孢曲松属于高蛋白结合药物（血浆蛋白结合率95%），对于有黄疸的新生儿，头孢曲松可与血浆蛋白结合，置换出胆红素，导致高胆红素血症的风险增加，故不能完全替代头孢噻肟。

3.2.4 中选品种因口味问题影响患儿接受度

目前，用药困难是患儿在接受药物治疗过程中的棘手问题，牛振喜等探讨了儿童用药依从性及其影响因素，认为患儿对药品口感体验与成人不同，这种差异可能导致患儿用药依从性下降。如河南等

地区中选的蒙脱石散，有患儿家属向案例医院反馈患儿因口味问题接受度较差，影响治疗效果。

4. 建议

在以后的集中带量采购政策中能够针对儿童等特殊人群的用药特点，在中选结果中增加适合儿童使用的剂型和规格，体现国家政策对于该类患者的利好。完善中选药品说明书修订管理，健全儿童用药相关信息。鼓励中选企业主动开展药品上市后再评价以及循证医学数据的收集工作等，定期对药品说明书的内容进行修订和更新，以保证说明书的及时性和准确性。在集中采购中选品种可替代药品采购监测和数据报送过程中，兼顾儿童患者的特殊用药需求，细化考核指标。通过强化中选企业供应监管，健全企业信用评价，加大违规企业处罚力度，督促中选企业建立库存和停产报告制度，完善原料药政策等多种措施，保障中选药品供应。同时，建立应急预案，当中选企业不能正常供应时，及时采取惩戒、退出、备选等措施，确保患者用药安全。对中选药品的生产、流通、使用进行全方位、全周期质量管理，定期公布中选药品的不良反应监测报告，充分保障中选药品质量的长期稳定，保证药品降价不降质。

（参考文献及表格均已省略，文章来源儿科药学杂志，2023，29（6）：19-22。）

151例新生儿败血症临床特征、病原菌分布及耐药性

乔岩岩，李燕，李明超等

新生儿败血症是病原微生物侵入新生儿血液循环系统后不断生长繁殖、分泌毒素，从而导致全身性感染的疾病，其发病率和病死率均较高。全球每年约有260万新生儿死亡，其中败血症导致的死亡占全部新生儿死亡的13%~20%，已发展为继早产、窒息之后的第3位引起新生儿死亡的疾病。新生儿败血症起病隐匿，早期缺乏特异性临床表现，易被漏诊、误诊，且新生儿败血症病情进展快，致死率高。从血培养中分离出病原菌为诊断新生儿败血症的“金标准”，虽然血培养有用时较长、阳

性率较低、过于依赖血培养试验可能延误疾病等缺点，但血培养及其药物敏感性试验能够帮助医生了解菌群种类、选择针对性更强的治疗药物。

本研究回顾性分析了新生儿败血症的临床特征、病原菌分布和耐药性、临床转归情况，以为医生合理应用抗菌药物治疗新生儿败血症提供临床参考。

1. 资料与方法

1.1 病例筛选

通过医院信息系统（hospital information system，

HIS)提取某院2015年1月~2022年7月临床诊断符合《新生儿败血症诊断及治疗专家共识》(2019年版)并诊断为新生儿败血症的患儿151例作为研究对象。采用回顾性分析的方法根据发病时间,将新生儿败血症分为早发型(出生3天内发病)和晚发型(出生3天后发病)。从中分离得到153株病原菌,其中1例合并真菌感染,1例合并细菌感染。151例新生儿败血症中,早发型48例,其中男性21例,女性27例;早产儿42例,足月儿6例;出生体重950~3800g,平均出生体重(1962±513)g;剖宫产36例,阴道分娩12例。晚发型103例,其中男性47例,女性56例;早产儿23例,足月儿80例;出生体重1450~3850g,平均出生体重(3025±734)g;剖宫产61例,阴道分娩42例。

1.2 研究方法

比较早发型组和晚发型组的临床症状、非特异性指标[白细胞计数(white blood cell, WBC)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、血小板计数(platelet count, PLT)、中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, N%)、平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)、白蛋白(albumin, ALB)]、并发症、临床转归、病原菌分布情况。分析主要革兰阳性球菌和革兰阴性杆菌的耐药性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行数据统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的采用t检验,不符合正态分布采用秩和检验;计数资料以n(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为具有统计学差异。

2. 结果

2.1 两组新生儿临床症状比较早发型组皮肤硬肿、高胆红素血症、反应迟钝、喂养困难发生率高于晚发型组($P < 0.05$),发热发生率低于晚发型组($P < 0.05$)。

2.2 两组新生儿非特异性指标比较

早发型组WBC水平[(14.12±2.87)×10⁹/L]高于晚发型组[(12.86±2.49)×10⁹/L],具有统计学差异($t=2.756$, $P=0.007$);早发型组CRP水平[(9.41±1.73)mg/L]低于晚发型组[(15.50±2.97)mg/L],具有统计学差异($t=-13.187$,

$P=0.000$);早发型组PLT水平[(195.42±21.69)×10⁹/L]低于晚发型组[(207.63±23.54)×10⁹/L],具有统计学差异($t=-3.041$, 0.003)。早发型组PCT、N%、MPV、ALB水平分别为(32.61±13.54)ng/ml、(42.67±5.12)%、(11.32±1.13)fL、(22.64±5.27)g/L,与晚发型组的(31.75±13.61)ng/ml、(41.71±5.10)%、(10.95±1.09)fL、(23.41±5.16)g/L比较无统计学差异($P > 0.05$)。

2.3 两组新生儿并发症比较

151例新生儿败血症中,早发型48例,其中发生脑膜炎1例,感染性休克1例,新生儿坏死性小肠结肠炎3例,多器官功能衰竭1例;晚发型组103例,其中脑膜炎15例,弥散性血管内凝血1例,感染性休克3例,新生儿坏死性小肠结肠炎5例,多器官功能衰竭2例。晚发型组脑膜炎发生率[15例(14.56%)]高于早发型组[1例(2.08%)], $\chi^2=5.383$, $P=0.020$ 。两组新生儿其他并发症发生率比较无统计学差异($P > 0.05$)。

2.4 两组新生儿临床转归比较

151例新生儿败血症中,早发型48例,其中治愈23例(47.92%),好转19例(39.58%),死亡或放弃治疗6例(12.50%);晚发型组103例,其中治愈77例(74.76%),好转22例(21.36%),死亡或放弃治疗4例(3.88%)。晚发型组治愈好转率[99例(96.12%)]高于早发型组的[42例(87.50%)], $\chi^2=3.931$, $P=0.047$ 。治愈好转率(%)=治愈率+好转率。

2.5 两组新生儿血培养病原菌构成比较

153株病原菌中,早发型新生儿败血症病原菌48株(31.37%),晚发型新生儿败血症病原菌105株(68.63%)。早发型组革兰阳性球菌占比(25.00%)低于晚发型组(53.33%, $P < 0.05$)。2.6主要病原菌耐药性凝固酶阴性葡萄球菌和金黄色葡萄球菌对青霉素、环丙沙星、红霉素、克林霉素、苯唑西林的耐药率高(50%以上)。大肠埃希菌和肺炎克雷伯杆菌对氨苄西林、头孢噻吩、莫西沙星、头孢呋辛、诺氟沙星、头孢他啶的耐药率高(50%以上)。

3. 讨论

早发型败血症病因主要包括产妇因素(如产妇

患有绒毛膜羊膜炎)、产科因素(如胎膜早破)和医疗因素,晚发型主要病因为新生儿护理因素,因此新生儿早发型和晚发型败血症的病原菌具有一定差异性。早发型和晚发型新生儿败血症的原因、发病时间、病情进展速度、非特异性指标、危险因素、病原菌构成等具有差异性,临床表现也不同。本研究中新生儿败血症临床表现包括皮肤硬肿、高胆红素血症、反应迟钝、发热、纳差、肺炎等。早发型组皮肤硬肿、高胆红素血症、反应迟钝、喂养困难发生率高于晚发型组,且晚发型组发热发生率高于早发型组($P<0.05$)。早发型和晚发型组临床表现存在一定差异,通过对比分析其临床特点,对于疾病早期鉴别、减少误诊漏诊、及时给予精准化差异性治疗,对于降低新生儿败血症的病死率具有重要意义。

新生儿败血症无明显特异性临床表现,从血培养中分离出病原菌为诊断新生儿败血症的“金标准”,但血培养假阴性率较高。临床普遍将WBC、CRP、PCT、PLT、N%、MPV、ALB等非特异性指标用于新生儿败血症的辅助诊断、病情判定和疗效评估。本研究结果显示,晚发型组WBC水平低于早发型组,CRP和PLT水平高于早发型组。提示PLT的变化对晚发型败血症新生儿的辅助诊断具有重要意义,而WBC和CRP在晚发型组中具有更高的敏感性。对比分析早发型和晚发型败血症新生儿的非特异性指标特点,可以提高临床诊断的准确率,避免误诊漏诊导致的延误治疗。

新生儿败血症为新生儿时期常见的感染性疾病,治疗不及时可导致脑膜炎、弥散性血管内凝血、感染性多种严重并发症,也是新生儿病死的主要疾病之一。本研究结果显示,晚发型组脑膜炎的发生率高于早发型组。提示晚发型新生儿败血症出现脑膜炎的风险更高。因此,针对病情较重的晚发型新生儿败血症,需要密切监测其神经反应表现,必要时给予头颅核磁共振和脑脊液检测,对可能出现的并发症早发现、早干预。

新生儿败血症病情进展快,死亡率高。本研究结果显示,早发型组治愈好转率(87.50%)低于

晚发型组(96.12%)。提示早发型组新生儿败血症较晚发型组预后更差,临床医师应结合患儿的临床症状、血培养结果和非特异性指标,早鉴别、早治疗,以降低新生儿败血症,尤其是早发型的死亡率。

新生儿血培致病菌分布因新生儿年龄不同、地区不同、医疗条件不同而存在着一定差异。本研究对151例败血症新生儿进行血培养,分离出153株病原菌,其中152株为细菌(革兰阳性球菌68株、革兰阴性菌84株),1例为真菌。本研究血培中革兰阳性球菌居首位的为凝固酶阴性葡萄球菌,其次为金黄色葡萄球菌、链球菌、屎肠球菌,其中屎肠球菌仅在晚发型组病例中出现。血培养中革兰阴性菌居首位的为大肠埃希菌,其次为肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌、嗜麦芽寡养单胞菌和鲍曼不动杆菌,其中鲍曼不动杆菌仅在早发型病例中出现,嗜麦芽寡养单胞菌仅在晚发型组病例中出现。

相关研究提示,早发型新生儿败血症在出生7天内发病,致病菌多来自母体和生产过程,以革兰阴性杆菌最为常见。本研究中早发型革兰阴性杆菌占75.00%,这与上述文献结果相符。在致病菌耐药性试验结果出来前,对于早发型败血症新生儿结合其临床特点推荐给予抗革兰阴性杆菌药物治疗,而对于晚发型可考虑抗革兰阳性球菌药物。本研究中新生儿败血症病原菌存在多重耐药性,通过对该院早发型和晚发型败血症新生儿主要病原菌的耐药性进行分析,可协助临床医师选择高敏感性的抗菌药物。本研究也存在一些不足,如本研究仅分析该院休克、新生儿坏死性小肠结肠炎、多器官功能衰竭等新生儿败血症,且样本量较小,可能使结果出现偏倚,未来还将进一步扩大样本量,进行多中心研究。

综上,本研究回顾性分析了151例新生儿败血症病例的临床特点,旨在丰富新生儿败血症的资料库,提高社会对新生儿败血症的认识,为新生儿败血症的临床诊断、治疗及并发症的预防提供参考,以降低新生儿败血症的病死率。

(参考文献及表格均已省略,全文摘自:中国合理用药探索,2023,20(5):74-79.)

糖皮质激素临床应用

围手术期糖皮质激素医-药专家共识

广东省药学会

外科手术创伤可刺激机体产生一系列应激反应，引起组织损伤、缺血缺氧、炎症反应等。糖皮质激素（glucocorticoids, GCs）作为机体应激反应最重要的调节激素，在应激状态下分泌会增加。围手术期加速康复外科（enhanced recovery after surgery, ERAS）的主要目的是优化围手术期的处理措施，降低手术应激反应，减少术后并发症，缩短住院时间，促进患者快速康复。在某些特定情况下给予机体外源性 GCs 是 ERAS 主要治疗措施之一。GCs 可以抑制术后炎症反应，提高机体对缺血缺氧的耐受能力，调节心肺功能，减少呼吸系统及各脏器的并发症。但 GCs 的使用也增加术后感染风险、延缓伤口愈合、诱发应激性溃疡、高血糖、高血压等不良反应。因此，GCs 在围手术期的应用需要权衡利弊，严格把握适应证、规范用药、并注意监测不良反应。

2015 年广东省药学会提出设立外科药师，2021 年开始构建外科药师的知识体系——外科药学（surgical pharmacy），让外科药师全面管理围手术期用药。作为 ERAS 管理措施应用药物之一，GCs 的合理使用需要临床、药学等多学科共同管理。本专家共识拟通过医师、药师的共同讨论，结合最新研究进展，对 GCs 在肾上腺皮质功能正常患者的围手术期应用进行总结归纳，以期为外科医师和外科药师合理应用 GCs 提供参考，并作为药师进行合作药物治疗管理的协议样本。

1. 糖皮质激素的药理作用

GCs 的靶细胞分布于全身各个组织脏器器官，作用广泛而复杂，其影响随应用剂量不同而异。主要的药理作用包括以下几个方面。

1.1 对代谢的影响

（1）糖代谢：①促进糖原异生；②减慢葡萄

糖分解；③减少机体组织对葡萄糖的利用。（2）脂质代谢：大剂量长期应用可升高血浆胆固醇，促使皮下脂肪分解和脂肪的重新分布，表现为向心性肥胖。（3）蛋白质代谢：加速蛋白质分解代谢，造成负氮平衡。（4）水和电解质代谢：有较弱保钠排钾作用；还能促进尿钙排泄，长期用药将造成骨质脱钙。

1.2 抗炎作用

GCs 有很强的抗炎作用，在炎症早期可减轻渗出和水肿；同时减少各种炎症因子的释放，改善红、肿、热、痛等症状。炎症后期可延缓胶原蛋白、黏多糖的合成及肉芽组织增生，防止粘连及瘢痕形成，减轻后遗症。

1.3 允许作用

GCs 可增强其他激素的作用，如儿茶酚胺的收缩血管作用和胰高血糖素的升高血糖作用。

1.4 免疫抑制与抗过敏作用

（1）对免疫系统的抑制作用：对免疫过程的许多环节均有抑制作用，与移植物排斥反应、炎症等发病有关；（2）抗过敏作用：GCs 可以减少过敏介质的产生，抑制因变态反应而产生的病理变化。

1.5 抗毒素作用

GCs 有强大的抗细菌内毒素作用，可减少内源性致热原的释放，有退热作用，极大地改善中毒症状。

1.6 抗休克作用

抑制炎症因子的产生，减轻全身炎症反应综合征及组织损伤；提高机体对细菌内毒素的耐受力；改善休克状态。

1.7 其他作用

（1）血液与造血系统：GCs 可刺激骨髓造血功能，使红细胞和血红蛋白含量、中性粒细胞数增

加,大剂量可使血小板和纤维蛋白原增加,缩短凝血酶原时间;(2)中枢神经系统:能提高中枢神经系统的兴奋性,大剂量可致惊厥;(3)消化系统:能使胃蛋白酶和胃酸分泌增多,增加食欲,但大剂量应用可诱发或加重胃肠道溃疡;(4)骨骼:长期大量应用 GCs 可出现骨质疏松;(5)增强应激能力:通过维持心血管对儿茶酚胺反应性的允许作用,及其抗炎、抗过敏作用而发挥作用。

2. 术前评估

围手术期使用 GCs 前应对患者给予充分评估,主要是严格把握 GCs 的适应证、禁忌证,并严密观察药物不良反应,个体化应用。下列疾病患者一般不宜使用,特殊情况下应权衡利弊后使用,但应注意病情恶化可能:严重的精神病和癫痫、活动性消化性溃疡病、新近胃肠吻合手术、骨折、角膜溃疡、肾上腺皮质机能亢进症、青光眼、孕妇、抗菌药物不能控制的霉菌感染、较重的骨质疏松症等。如考虑患者存在肾上腺皮质功能减退症,需请内分泌科会诊评估是否需要围手术期 GCs 替代治疗。

3. 药学监护

围手术期 GCs 的不合理使用可能导致一系列不良反应,延迟患者康复。作为外科治疗团队的重要成员,外科药师应在对围手术期使用 GCs 的患者开展全程化药学监护。这不仅能促进 GCs 的合理使用、降低不良反应发生的风险,并且能显著改善患者的依从性,有助患者快速康复,达到 ERAS 的治疗目标。外科药师对 GCs 的药学监护内容包括:医嘱审核(包括配伍禁忌)、医嘱重整(包括相互作用)、监测不良反应、用药监护、用药教育等。

3.1 相互作用及配伍禁忌

3.1.1 相互作用

GCs 与其他药物的相互作用分为药动学及药效学两方面。(1)药动学:GCs 主要在肝脏分解代谢,当与肝药酶诱导剂或抑制剂合用时,可能发生相互作用。如:苯巴比妥、苯妥英、卡马西平、利福平等肝药酶诱导剂可促进 GCs 代谢,引起 GCs 血药浓度降低,作用减弱;两药合用时需适当增加 GCs 的剂量。大环内酯类抗生素、三唑类抗真菌等肝药酶抑制剂可抑制 GCs 代谢,引起 GCs 血药浓度升高,

作用增强;两药合用时需适当减少 GCs 的剂量。(2)药效学:GCs 可导致高血糖、高血压、水钠潴留、低血钾、胃黏膜损伤、中枢神经系统兴奋等,与其他药物合用时可能会诱发或加重以上不良反应。因此,应根据患者的临床实际情况谨慎考虑是否需要合并用药。

3.1.2 配伍禁忌

GCs 与部分药物在体外配伍时,可发生直接的物理性或化学性的相互作用,从而影响药物疗效或发生毒性反应,应注意避免配伍使用。GCs 发生的配伍反应主要包括:(1)pH 值改变:如甲泼尼龙呈弱碱性,环丙沙星呈弱酸性,两药配伍可因 pH 值改变而出现沉淀、变色等现象。(2)化学反应:如地塞米松具有还原性(含两个烯键),头孢呋辛、头孢曲松具有氧化性(含多个亚氨基、酰胺基、羧基等),二者混合可发生氧化还原反应或者聚合反应,出现浑浊、沉淀、有效成分降低等情况。(3)溶媒作用:乙醇可加速 β -内酰胺环水解,降低 β -内酰胺类药物的抗菌活性。因此,含乙醇溶媒的 GCs(如醋酸氢化可的松注射液)不建议与 β -内酰胺类药物配伍。

3.2 不良反应及防治

围手术期应用 GCs 除了可能引起 HPA 轴抑制外,还能延缓伤口愈合,增加切口感染、胃肠道出血或溃疡的风险,也可能引起皮肤、浅表血管及其他组织的脆性增加。研究表明,单剂量的 GCs 可能不会增加术后感染的风险,但要尽可能避免围手术期大剂量、长时间使用,以降低不良反应发生的风险。如需使用,须密切监测血压、血糖、血钾等指标及临床症状,出现不良反应时,采取相应的处理措施。

3.2.1 水钠潴留 / 高血压 / 低血钾

GCs 影响水和电解质代谢,引起电解质紊乱,导致水钠潴留、低血钾。水钠潴留是 GCs 致高血压的主要原因。合并高血压的患者应先控制好血压再使用 GCs 前;而血压控制欠佳的严重高血压患者,应避免使用 GCs,特别是大剂量。高血压患者围手术期使用 GCs 时,应密切监测血压,根据血压值调整降压药物。用药期间建议高钾、高蛋白、低钠饮食(食盐少于 $6\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$)。

3.2.2 消化道出血

活动性消化性溃疡、近期胃空肠吻合术后应尽量避免使用 GCs。使用大剂量 GCs (> 1 氢化可的松等效剂量 $250 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$) 合并使用非甾体类抗炎药 (NSAIDs) 或有消化道溃疡或出血病史的患者, 应用 GCs 时应同时给予质子泵抑制剂 (PPI)、 H_2 受体拮抗剂、抗酸药和胃黏膜保护剂, PPI 为首选。

3.3.3 高血糖

GCs 引起血糖升高的程度与手术时间长短、使用剂量有关, 应尽可能给予小剂量。糖尿病患者使用 GCs 时需要严密监测血糖, 以调整降糖药物的剂量, 非糖尿病患者也应监测是否发生类固醇性糖尿病。对于空腹血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 GCs 使用者, 胰岛素治疗为首选治疗。对于既往无糖尿病病史且服用低剂量 GCs 的患者或空腹血糖 $< 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 GCs 使用者, 可考虑使用口服降糖药物。对于短期应用 GCs 引起血糖轻度升高者, 其口服降糖药物宜选择起效迅速和降低餐后血糖为主的药物。

3.2.4 骨质疏松症

任何剂量的 GCs 都有可能诱发骨质疏松症。预防 GCs 所致的骨质疏松症方法包括生活方式的干预, 以及应用钙剂、普通或活性维生素 D 制剂的基础治疗。

3.2.5 切口延愈及感染

GCs 可以促进蛋白质分解, 抑制蛋白质合成, 造成负氮平衡, 延缓肉芽组织的形成。围手术期使用可抑制切口修复、延迟愈合, 甚至导致术后延迟性出血。尽管如此, 大多数研究仍显示, 单剂量 GCs 对手术部位感染、伤口愈合延缓及吻合口漏有明显的影 响, 也没有剂量相关性。

3.2.6 血细胞计数

GCs 可使血中红细胞、血小板含量增加, 这与 GCs 刺激性引起骨髓造血功能增强有关; 引起中性粒细胞数量增加, 这是 GCs 刺激骨髓中的中性粒细胞释放进入血液循环增多所致。对于因骨髓活检或腰椎穿刺而进行麻醉的儿科肿瘤患者, 使用 GCs 可影响细胞计数, 并干扰化疗, 或者极少数情况下可引起肿瘤溶解综合征, 因此, 对于这类儿童肿瘤患者在围手术期使用 GCs 前应请肿瘤科会诊。

3.2.7 神经精神效应

GCs 可以诱发一系列精神症状和认知症状, 具

体取决于治疗剂量和持续时间。大多数患者的症状轻微且可逆, 但是可能出现情绪不稳、轻躁狂、躁狂、抑郁、精神病性症状、谵妄、意识模糊或定向障碍, 以及认知改变。有精神病史或脑肿瘤的患者可能会出现精神病和严重的抑郁症。癫痫发作是 GCs 较罕见的不良反应, 可能与大剂量使用有关。

3.2.8 静脉血栓栓塞 (VTE)

GCs 可以使凝血因子和血纤蛋白原水平增加, 还可增加血小板计数。无论是全身用 GCs (包括静脉和口服) 还是雾化吸入性糖皮质激素 (inhaled corticosteroids, ICS) 都有增加 VTE 特别是肺栓塞 (PE) 的风险。因此, 在围手术期使用 GCs 前须评估治疗的潜在获益是否超过风险, 并做好防治血栓栓塞的准备。

3.2.9 局部用激素不良反应

鼻用激素的全身不良反应较少见, 主要为局部反应, 包括鼻出血、鼻中隔穿孔、鼻干、鼻烧灼感和刺激感、咽炎、咳嗽等, 大多较轻微。避免朝向鼻中隔喷药可减少鼻出血的发生。大多研究提示鼻用激素对 HPA 轴没有明显影响, 对儿童身高发育与安慰剂也无明显影响。鼻用激素的全身不良反应发生率可能与生物利用度有关, 需长期使用时应优先选择全身生物利用度低的制剂。雾化激素不良反应包括口咽部念珠菌感染、口咽腔黏膜干燥、发音障碍、支气管痉挛咳嗽等。使用后立即漱口漱喉, 可有效减少局部不良反应。防止雾化药物进入眼睛, 吸药后应清洗脸部, 以减少皮肤吸收药物。短期用药有较好的安全性, 长期小剂量用药亦未见对儿童生长发育、骨质疏松、HPA 轴有明显的抑制作用。长期大剂量用药, 应定期检查皮肤、骨骼、代谢等情况, 必要时检测血清皮质醇及相关激素水平、血清骨钙素水平, 以监测不良事件的发生。

3.3 用药监护

外科药师对围手术期使用 GCs 患者的全程化药学监护应强调整个体化, 应综合评估患者术前状态, 包括血糖、血压、消化道情况、相关术前实验室检查及有无感染等情况, 对有条件的患者进行用药教育。重点告知患者或家属不良反应的预防, 用药期间应控制饮食结构, 低盐、低脂、高蛋白饮食, 禁食腌制品, 以减轻 GCs 可能引起的水钠潴留、高血压等。用药期间尽可能监测血糖、血压变化情

况，观察有无消化道出血症状，如黑便等。对于有消化道病史特别是消化道出血史或联用 NSAIDs 等药物的患者，药师应评估其发生应激性溃疡的风险，及时给予外科治疗团队建议，是否需要加用胃黏膜保护剂或抑酸剂。

术后使用 ICS 如布地奈德雾化液，应避免雾化液进入眼睛。雾化完毕，应及时洗脸，以减少皮肤对药物的吸收；及时用温开水漱口，以免药物在口腔内滞留造成真菌感染。漱口时应将水含在嘴里，利用唇颊部的肌肉运动，使漱口水通过牙缝，达到充分漱口的作用。反复 3 ~ 5 次，必要时可用淡盐水含漱。最后一口温开水可吞服，将咽喉深部滞留药物冲入胃内消除。有条件者可刷牙以便达到将牙缝及口腔内滞留药物清漱的目的。

4. 围手术期的应用

根据肾上腺皮质功能正常患者在手术应激时不同的病理生理反应，GCs 在围手术期的应用主要包括防治术后恶心呕吐（postoperative nausea and vomiting, PONV）、辅助镇痛治疗、减轻水肿、降低术后炎症反应、围手术期气道管理、改善神经功能、过敏反应的治疗、抑制器官移植排斥反应等。

4.1 防治 PONV

4.1.1 背景及机制

PONV 通常是指在麻醉后苏醒室中，或者术后 24h 内发生的恶心和 / 或呕吐或干呕。持续的 PONV 可能导致进一步的不良后果，如伤口裂开、食管破裂、误吸、脱水、颅内压增高以及气胸，延迟出室时间。PONV 的发生率因患者因素和麻醉选择的不同而有所差异，也可能因手术类型不同而有所差异。GCs 抗呕吐的机制主要有：（1）抑制 5 羟色胺（5-HT）受体的表达；（2）抗炎作用；（3）作用于 GCs 受体或肾上腺素能受体；（4）调节下丘脑 - 垂体 - 肾上腺（HPA）轴；（5）其他方面：减少阿片类镇痛药物的使用，从而减少阿片类药物相关的恶心和呕吐。

4.1.2 剂量推荐

PONV 的治疗首先应减少吸入麻醉剂的使用，并使用区域阻滞技术和多模式镇痛方案以减少阿片类药物用量，减少其相关不良反应。其次在权衡利弊后选择合适的预防措施，包括 5-HT 受体拮抗剂、GCs、抗组胺药、多巴胺受体拮抗剂、丙泊

酚、神经激肽 1 受体拮抗剂、针刺、抗胆碱能药物。对于有 1 ~ 2 个高危因素的患者，通常推荐使用 5-HT 受体拮抗剂联合地塞米松；更多高危因素者根据情况选择多个措施。由于地塞米松发挥作用需要一定时间，一般麻醉诱导前使用。甲泼尼龙也被推荐用于防治 PONV，因其起效快，可手术结束前 40min ~ 1h 使用。地塞米松用于 PONV 的成人剂量为静注 4 ~ 8mg，儿童剂量为 $0.15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ （最大剂量为 5mg）；甲泼尼龙的成人推荐剂量为静注 40mg。

4.2 辅助镇痛治疗

4.2.1 背景与机制

过去的围手术期镇痛模式仅依靠阿片类药物靶向作用于痛觉相关中枢，目前更多的是选择多模式镇痛，即联合使用几种作用于不同疼痛通路的药物（包括阿片类和非阿片类镇痛药），减少对单一药物的依赖，还能减少阿片类药物的用量，减少该类药物的不良反应如恶心呕吐。围手术期疼痛的原因是组织创伤（手术切开、分离、烧灼）或神经损伤后，释放炎症介质，增强了损伤区域对刺激的敏感性或对非伤害性刺激产生疼痛感。GCs 可以减少炎症介质的释放，促进缓激肽降解，延长周围神经感觉阻滞的时间，发挥镇痛作用；还可降低毛细血管的通透性、减慢血管对局麻药的吸收速率，延长局麻药的作用时间。因此 GCs 可有效预防 PONV，也可减轻术后疼痛，是多模式镇痛的联合用药之一。

4.2.2 剂量推荐

作为围手术期多模式镇痛的联合药物之一，GCs 用于辅助镇痛的剂量为地塞米松 5 ~ 10mg 或甲泼尼龙 40mg，在骨科手术尤其是关节、四肢局麻手术中使用循证证据较多。所有的 GCs 均不推荐用于蛛网膜下腔镇痛，硬膜外镇痛选择无颗粒、无脊神经或血管刺激的地塞米松、甲泼尼龙或倍他米松。

4.3 减轻水肿

空气暴露及侵入性操作可激活手术部位炎症反应系统，释放炎性因子，同时手术引起的缺血再灌注损伤也能刺激炎性因子产生。GCs 的抗炎作用可减轻组织充血、降低毛细血管的通透性，减轻渗出和水肿，可以减少局部组织对手术压力的反应，

从而减轻术后水肿，缓解疼痛。

4.3.1 肿瘤周围水肿（peritumoral brain edema, PTBE）

4.3.1.1 背景及机制

脑肿瘤患者在血脑屏障被破坏后，富含蛋白的液体在细胞外间隙积聚，肿瘤周围存在血管源性水肿。GCs可以减少脑脊液生成，减少自由基生成，恢复血脑屏障的血管通透性。GCs控制肿瘤周围水肿的机制可能是：（1）抑制炎症反应；（2）稳定溶酶体膜；（3）改善瘤周微循环；（4）减少肿瘤组织内毛细血管的渗漏；（5）减少脑脊液的产生，减少血管密度，对抗肿瘤的血管生成效应。GCs的应用可以显著改善脑肿瘤患者症状体征，降低围手术期病死率。中华医学会神经外科学分会共识推荐GCs用于肿瘤周围水肿患者围手术期。

欧洲神经肿瘤学会指南推荐GCs为PTBE的一线治疗药物，以创造颅内手术的有利时机。基于脑肿瘤患者的使用经验，GCs也普遍应用于各种神经外科手术。

4.3.1.2 剂量推荐

治疗PTBE的一线药物为甲泼尼龙和地塞米松，当患者存在离子紊乱或水肿较重需要大剂量应用时，推荐应用甲泼尼龙。中华医学会麻醉学分会共识推荐防治PTBE的方案为首剂给予甲泼尼龙 $30\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，之后以 $20\sim 40\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 维持3~5d。中华医学会神经外科学分会推荐PTBE的治疗从低剂量开始，根据需要调整剂量。静脉用地塞米松起始剂量是 $15\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，分2~4次给予，如无效则可增加到 $25\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，14d后停药。普通水肿患者最高剂量不超过 $25\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 。甲泼尼龙初始剂量是 $80\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，治疗48h；症状未缓解可增加到 $160\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ ，分2次使用。如症状严重可以直接应用 $160\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 方案。7d后根据临床疗效逐步减少GCs用量，待症状体征缓解时，可逐步停药；如未缓解可保持最低治疗剂量。

4.3.2 慢性鼻窦炎手术

4.3.2.1 背景及机制

GCs显著的抗水肿、抗炎作用同样在慢性鼻窦炎手术的围手术期起着重要作用，GCs的使用包括整个慢性鼻窦炎手术围手术期，术前使用可以减轻鼻腔和鼻窦黏膜炎性反应，减轻水肿，减少术中出

血等；术后使用可以减少鼻窦炎复发。

4.3.2.2 剂量推荐

慢性鼻窦炎手术围手术期GCs的用药方式包括全身（口服）和局部（鼻用）用药，不推荐静脉注射或鼻内注射方式。鼻喷激素治疗剂量为每侧鼻腔至少 $100\mu\text{g}$ /次，每天1~2次，需长期持续用药，术前用药时间至少1~2周。术后在第1次清理术腔后开始用药，根据术腔恢复情况，持续用药3~6个月。除鼻喷雾剂外，鼻用滴剂、鼻腔冲洗和雾化吸入、激素支架、浸渍鼻敷料等其他给药方式也有应用报道。

4.4 减少术后炎症反应

4.4.1 背景及机制

手术创伤能刺激机体发生一系列的炎症反应，细胞因子是炎症反应的关键调节剂，在创伤后的防御和修复机制中发挥重要作用。细胞因子的表达因手术创伤的强度及麻醉药的类型和剂量而异。炎性细胞因子和抗炎因子在术后器官功能障碍中起重要作用，包括中枢神经系统、心血管、肺、肝、肾损伤。GCs可以减少炎症细胞因子的产生，增加抗炎细胞因子的释放，改变两者间的平衡，降低毛细血管通透性，稳定血流动力学，降低炎症反应引起的临床并发症，减轻术后组织/器官功能的损害。较多临床研究证实，围手术期使用GCs可以显著降低炎症因子白介素-6，白介素-8，升高抑炎因子白介素-10，降低手术相关的炎症反应。

4.4.2 剂量推荐

关于GCs用于降低术后炎症反应的剂量，根据临床的症状、反应不一而给予不同的剂量，并无统一的推荐。

4.5 围手术期气道管理

4.5.1 解除支气管痉挛

4.5.1.1 背景及机制

围手术期支气管痉挛可由气管插管等外科刺激导致平滑肌反射性收缩引起，也可能是麻醉药物、手术操作或慢性肺疾病加重，如哮喘或慢性阻塞性肺疾病（COPD）引起。吸入性麻醉药引起支气管反射性收缩导致痉挛较为常见，表现为气道持续性气流受限，炎症反应增加。GCs可抑制炎症因子释放，改善血管通透性，快速降低细胞的抑制 β_2 受体敏感性，减轻水肿，解除支气管痉挛。

哮喘患者在急性发作，支气管痉挛尚未消除时，应推迟择期手术，直至哮喘得到有效控制。未有效控制而需紧急手术的患者，应权衡利弊评估风险。中国支气管哮喘防治指南指出，所有哮喘患者应在术前 5 ~ 7d 至术后 7 ~ 12d 进行肺康复训练以达到良好的哮喘控制。哮喘患者术前使用 ICS 可降低肺阻力，提高肺功能，预防支气管痉挛，ICS 与支气管舒张剂（ β_2 受体激动剂）联合能协同增效。COPD 患者术前应进行积极治疗至最佳的基线肺功能水平，如有症状或体征提示 COPD 急性发作，应推迟择期手术，治疗直到肺功能恢复到基线水平。

COPD 患者术前使用长效 β_2 受体激动剂（LABA）和长效抗胆碱能药物（LAMA），可以缓解气道痉挛状态，降低气道阻力，有利于气道分泌物排出，提高肺功能和生活质量。肺癌合并 COPD 患者围手术期使用三联（ICS+LABA+LAMA）比二联（LABA+LAMA）可以更好地改善的肺功能和术后结局。

4.5.1.2 剂量推荐

围手术期支气管痉挛的处理包括治疗基础疾病、去除潜在诱因以及药物治疗。一线药物治疗为吸入性支气管扩张剂，包括短效吸入性 β_2 受体激动剂（SABA）和短效吸入性抗胆碱能药（SAMA）。对于接受 1 ~ 2 剂吸入性支气管扩张剂后病情无改善的患者，可联合使用全身性 GCs。单用 GCs 可能无效。为了预防术中气道痉挛，气管插管前及拔管前可以给予 ICS 及支气管舒张剂，常用布地奈德 1 ~ 2mg+ 特布他林 5mg 插管前雾化吸入。当因手术麻醉操作刺激、迷走神经兴奋、药物引起组胺释放等诱发支气管痉挛时，加强麻醉和呼吸管理至关重要。包括除诱发因素、加深麻醉（如增大七氟醚吸入浓度）、高流量纯氧通气和改变机械通气等。此外，应尽早使用静脉用 GCs 如甲泼尼龙 40 ~ 200mg、静脉注射氨茶碱（负荷剂量 5 ~ 6mg · kg⁻¹），或联合 ICS 及支气管舒张剂。布地奈德和特布他林可间隔每 30min、1 或 2h 给予。连续雾化吸入时应根据患者心率调整 β_2 受体激动剂的使用，气道高度痉挛时提高吸入的频率优于提高每次吸入的剂量。

4.5.2 术后气道并发症管理

4.5.2.1 背景及机制

麻醉喉镜和插管对气管黏膜造成机械性压迫或损伤，可导致咽喉局部组织缺血水肿甚至溃疡，引起术后气道不适症状，包括咽痛、气道干燥、声音嘶哑、咳嗽咳痰、气短等。全麻术后气道并发症十分常见，其发生的高危因素有：年龄 > 70 岁、吸烟指数 > 400 年支、哮喘、COPD、气道高反应性、肥胖或体表面积 > 1.68m²、低肺功能、呼气峰值流量 < 300L · min⁻¹、致病性气道定植菌、营养代谢紊乱、既往放疗史及手术史等。GCs 可以抑制炎症因子释放，改善血管通透性，减轻咽喉部水肿。雾化吸入方式可使药物直接作用于气道黏膜，避免或减少全身给药的不良反应，是术后气道管理的推荐给药方式。ICS 是首选的咽喉及气道局部抗炎药物。

4.5.2.2 剂量推荐

多个专家共识对 ICS 用于术后气道并发症管理进行了推荐：对于合并危险因素的患者，在术前和术后 3 ~ 7d 雾化吸入布地奈德 2mg，每日 2 ~ 3 次，必要时联合支气管舒张剂。对于气管插管导致的喉头水肿，拔管前后使用 ICS 可显著降低拔管后喉水肿发生风险，推荐拔管前 0.5 ~ 1h 和拔管后给予雾化吸入布地奈德混悬液 0.5 ~ 2.0mg/ 次，拔管后每 12h 1 次，连续 2d。对于气管插管术的儿童患者，根据患儿年龄，分别于插管前 30min 雾化吸入布地奈德 1 次，拔管后吸入 1 次后每隔 30min 1 次，持续 4 ~ 6 次，每次 0.5 ~ 1.0mg；依据病情及拔管后喉部水肿恢复情况而定，一般气管插管术中和术后使用 3 ~ 5d。

4.6 改善神经功能

4.6.1 背景与机制

GCs 可有效抑制脂质过氧化反应并改善神经功能，常用于防治急性脊髓损伤（acute spinal cord injury, ASCI）。研究认为大剂量甲泼尼龙对 ASCI 的运动恢复具有良好效果，但发生感染、消化道出血等不良反应的风险会增加。美国指南及中国共识均建议对于创伤后 8h 内的 ASCI 可使用大剂量甲泼尼龙冲击治疗，创伤 8h 以后则不推荐使用。而英国和法国麻醉 / 重症医学学会则不推荐 ASCI 早期或急性期应用 GCs。因此，GCs 用于 ASCI 应充分权衡利弊，谨慎使用，相关的指南、共识推荐意

见需要进一步的临床试验验证。

4.6.2 剂量推荐

FDA 未批准甲泼尼龙用于 ASCI，中国国家药品监督管理局（NMPA）已批准甲泼尼龙用于 ASCI。关于 GCs 用于 ASCI 的剂量，美国指南、中国共识及 NMPA 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠说明书均推荐先使用负荷剂量甲泼尼龙 $30\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 在 15min 内输注完毕，之后以 $5.4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 输注 45min，此后维持同一给药速度 23h。此用法大大超出冲击剂量，应在心电监护并能提供除颤仪的情况下进行。短时间内静脉注射大剂量甲泼尼龙（10min 内给予甲泼尼龙超过 500mg）发生不良反应风险非常高，可能引起心律失常、循环性虚脱及心脏停搏，应权衡利弊，谨慎使用。

4.7 过敏反应的治疗

4.7.1 背景和机制

全身性过敏反应是由肥大细胞及嗜碱性粒细胞源性介质突然释放进入循环引起的一种急性、可致死的多系统综合征。围手术期全身性过敏反应往往较严重，其死亡率高于其他情况下发生的全身性过敏反应。静脉给予或吸入性麻醉剂造成的低血压、脊麻/硬膜外麻醉引起的交感神经阻滞、麻醉患者不能表达其早期症状（如瘙痒），以及手术洞巾覆盖导致遗漏皮肤征象等，均可增加麻醉期间发生全身过敏反应的识别难度。发生围手术期全身性过敏反应的因素包括：（1）抗菌药物，尤其是青霉素类和头孢菌素类的使用；（2）神经肌肉阻滞剂的使用，如：维库溴铵、罗库溴铵、筒箭毒碱、琥珀胆碱；（3）乳胶物品过敏，如：手套、引流管、导尿管等；（4）对手术区域擦洗剂氯己定过敏。麻醉期间全身性过敏反应的基础治疗是肾上腺素（立即给予）和液体复苏等。GCs 起效慢，不能迅速缓解全身性过敏反应的初始症状和体征，并非严重过敏抢救首选用药，但可用作基础治疗的补充，用于预防严重过敏反应的迟发相反应。

4.7.2 推荐剂量

GCs 作为围手术期全身过敏反应救治补充治疗的药物，首选的品种应是无需代谢直接作用于受体的氢化可的松或甲泼尼龙。中国国家卫生健康委推荐的方案是静注琥珀酸氢化可的松 100 ~ 200mg；或甲泼尼龙 40mg。中华医学会麻醉学分会推

荐按公斤体质量使用：静注琥珀酸氢化可的松 1 ~ $2\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，可 6h 后重复给予，24h 不超过 300mg；或甲泼尼龙 $1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，最大不超过 1g。

4.8 抑制器官移植排斥反应

4.8.1 背景及机制

GCs 是非特异性抗炎药，能阻断免疫激活过程中的多个步骤，包括抗原提呈、细胞因子生成，以及淋巴细胞的增殖。GCs 在实体器官移植中主要用于排斥反应的预防及治疗。对于实体器官移植后排斥反应的预防用药，GCs 的用法包括：围手术期免疫抑制的诱导疗法、术后长期免疫抑制的维持疗法。前者一般采用大剂量，后者采用小剂量长期维持。在不同的实体器官移植领域，诱导剂量及维持剂量均有所不同。

4.8.2 剂量推荐

肾移植术围手术期应用：（1）为预防肾脏移植后早期强烈排斥反应，通常在移植手术中大剂量静脉滴注 GCs，术后逐渐减量。常规的给药方案：肾移植术中（手术当日）静脉给予甲泼尼龙 250 ~ 1000mg（5 ~ $15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ）；术后次日每日 250 ~ 500mg，共 2d，随后改为口服，并快速减量至维持剂量（泼尼松 5 ~ 10mg 或甲泼尼龙 4 ~ 8mg），用药 1 个月。（2）术后急性排斥反应通常用大剂量 GCs 冲击治疗：甲泼尼龙 $250 \sim 500\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 或 $6\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 在 30 ~ 60min 内静脉滴注完，连续 3 ~ 5d。排斥反应较轻者也可酌情减少剂量，合并糖尿病患者冲击剂量不宜过大。冲击治疗后 GCs 改为口服，逐渐递减至冲击前用量。

肝移植围手术期应用：（1）移植术中给予甲泼尼龙 500mg 静脉推注，术后第 1 天 240mg，后每日递减 40mg。术后第 7 天改为泼尼松或甲泼尼龙口服给药。必要时，术后 1 个月后泼尼松 $5 \sim 10\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ （或甲泼尼龙 $4 \sim 8\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ）口服维持。

（2）急性排斥反应治疗：目前各移植中心对急性排斥反应治疗无明确的冲击疗法标准。建议第 1 天甲泼尼龙 500 ~ 1000mg 静脉推注冲击，第 2 天始剂量递减，至第 5 ~ 7 天改为口服泼尼松 $20\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 维持，维持时间视病情而定。

儿童肝移植术中无肝期甲泼尼龙的使用剂量为 $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，术后第 1 天静脉注射糖皮质激素剂量为 $4\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ，每日递减至术后 1 周更换为口服制剂，尽早撤除糖皮质激素。儿童急性排斥反应的处理原则与成人相似，患儿尤需避免反复多个疗程的激素冲击治疗，以降低感染的发生率。肺移植围手术期应用：（1）早期（肺移植围手术期）应用：予以大剂量 GCs 进行诱导治疗，之后小剂量长期维持治疗。用法如下：在术中恢复移植肺灌注前，静脉给予甲泼尼龙 $10\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，如果双肺移植，在第二侧肺植入时，再次予以相同剂量静滴。移植术后的几天内，甲强龙的剂量逐渐降阶梯，大约于术后 7 ~ 10d 内剂量降低至维持剂量。长期维持剂量推荐 $0.25\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 长期维持；肺移植术后 5 年内，不建议 GCs 完全撤除。（2）急性

排斥反应的治疗：GCs 是急性细胞介导的排斥反应治疗的一线用药，同时也是抗体介导的排斥反应的重要用药之一。但 GCs 的最佳给药方案尚不统一，治疗选择依赖于临床具体情况。总体用法为：治疗初期予以大剂量 GCs 冲击治疗，疗程一般为 3d：前 3d，予以甲泼尼龙（每日 $10 \sim 15\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $0.5 \sim 1\text{g}$ ）进行冲击治疗，之后减少剂量。可以直接恢复至冲击治疗前的基线糖皮质激素剂量，也可以逐渐降低剂量，剂量减少为口服糖皮质激素（泼尼松 $0.75 \sim 1\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ），之后在数周内逐渐减量至基线糖皮质激素剂量。具体剂量及方案根据移植术后的时间、排斥反应的类型，严重程度、患者是否合并感染及感染的类型、GCs 是否联合其它免疫抑制剂等，激素的用量及撤退方案不同，临床医师应根据实际情况进行个体化调整。

（参考文献及表格均已省略，文章来源：今日药学. 2021, 31 (10): 721-732）

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）

1. 首都医科大学附属北京儿童医院（北京 100045）；
2. 广州市妇女儿童医疗中心（广东广州 510120）；
3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院等

吸入型糖皮质激素（inhaled corticosteroids, ICS）是治疗气道急、慢性炎症的常用药物。ICS 不同剂型的药物，如压力定量气雾剂、干粉剂和雾化吸入混悬液，在临床应用中均显示出良好的疗效，其中雾化吸入糖皮质激素以其可靠疗效、良好安全性和易操作性，在我国儿科临床获得了广泛应用，尤其是在年幼儿童，包括各级医疗机构以及家庭；不仅用于支气管哮喘的长期控制和急性发作，也用于其他呼吸系统疾病。

糖皮质激素雾化吸入疗法作为一项新的呼吸治疗技术，对其应用及存在的问题，早在 2011 年《临床儿科杂志》编辑部即组织国内儿科专家，制定了《糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家

共识》，并于 2014 年进行了修订，用于指导临床实践。

近年来，雾化吸入疗法在我国儿科临床应用迅速增加，很多医疗机构建立了专门的雾化治疗中心或雾化室，个人购置雾化器进行家庭雾化吸入治疗亦日渐增多，雾化装置新的产品不断涌现，种类繁多。但是在雾化吸入糖皮质激素疗法的实际应用中尚存在一些亟待解决的问题，突出表现在：①普通儿科或非呼吸专业儿科医生、基层医疗机构医务人员对雾化的认识和了解不够全面；②不能正确掌握雾化吸入治疗的适应证，例如对近年发生的较多的疾病，如闭塞性细支气管炎（bronchiolitis obliterans, BO）、间质性肺疾病等是否以及如何

应用并不明确；③在特定疾病，如何结合其临床病情，选择不同的药物进行配伍，以及如何确定剂量和疗程；④对各种雾化设备，应如何正确选择使用；⑤家庭雾化吸入的正确使用，引导和管理等。

针对上述目前糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科领域中存在的问题，经征询意见，《临床儿科杂志》编辑部组织儿科呼吸领域专家对共识进行了再次修订，用以指导广大儿科医务工作者和家庭正确选择和使用雾化吸入糖皮质激素，从而规范和完善糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科临床的应用。本共识制定遵循循证医学基本原则，参考了国内外最新相关研究数据和相关指南文件。（刘传合；申昆玲；陈育智）

一、糖皮质激素雾化吸入疗法概述

1. 基本概念

吸入疗法是目前哮喘治疗中首选的给药方法。采用吸入疗法时，药物以气溶胶的形式输出，随呼吸气流进入体内。由于气溶胶具有很大的接触面，有利于药物与气道表面黏膜上皮细胞接触而发挥药效。其中，直径 $1 \sim 5 \mu\text{m}$ 的药雾微粒最为适宜， $>5 \mu\text{m}$ 的微粒，则绝大多数被截留在口咽部，最终经吞咽进入体内；而 $<0.5 \mu\text{m}$ 的微粒虽能达到下呼吸道，但在潮气呼吸时，90%药雾微粒又可随呼气而排出体外。吸入药雾微粒的形态也影响药物在气道内的分布。

2. 糖皮质激素雾化吸入疗法的特点及临床地位

2.1 给药技术

2.1.1 射流雾化

以压缩泵或氧气驱动的雾化器是目前临床最常用的雾化吸入器具，其原理是高速运动的压缩气体通过狭小开口后突然减压，在局部产生负压将药液吸出，并通过高速运动的持续气流形成药雾微粒，其中大药雾微粒通过挡板回落至贮药池，小药雾微粒则随气流输出。药雾微粒的大小与气流的压力和流速有关，增加气流速度可使雾化输出量增加，减小药雾微粒，缩短雾化时间，可使患儿的依从性更好。在应用射流雾化吸入器时，药池的液量要充足，一般用量为 $3 \sim 4\text{mL}$ ，可在 $5 \sim 10\text{min}$ 内输出全部药液。对处于喘息急性发作状态、呼吸困难

的同时提供氧气。氧驱动雾化吸入时的氧气流量以 $6 \sim 8 \text{L/min}$ 为宜。

2.1.2 滤网式（mesh）雾化

通过振动等方式使药液透过网孔进行雾化。与射流雾化相比，滤网式雾化输出的可吸入微颗粒比例略低，但是装置体积小、重量轻、便于携带，且使用时噪音小，还可以倾斜使用是其优点。目前滤网式雾化器的种类有限，国内主要使用被动式装置，不能外接延长吸气管，使用混悬液时网眼容易堵塞，滤网耐久性能较低是它的最大缺点。

2.1.3 超声雾化

通过压电晶片产生 $1 \sim 2\text{MHz}$ 的高频超声，从而在储药池的顶层液面形成雾粒，但对于混悬液而言，药雾微粒并不能完全到达能形成雾粒的液面顶层；同时，超声雾化的气雾水粒密度大，有效药物颗粒少，并可增加气道阻力；超声雾化器的高频还可以转化成热能，可能影响糖皮质激素类药物的活性。使用超声雾化器时，药物容量大，药雾微粒输出效能较低，大部分药物最终留存在残留液中，不适用于哮喘等喘息性疾病的治疗。由于不同雾化器输出微颗粒的效能差异较大，并可以直接影响到治疗效果，建议避免选用不能提供确切空气动力学数据及有关临床疗效证据的雾化器。

2.2 雾化吸入的给药特点

雾化吸入局部给药的治疗指数高、安全性好。吸入药物可以直接作用于气道黏膜，局部作用强，且局部药物浓度愈高、疗效亦愈好。雾化吸入是最不需要患儿刻意配合的吸入疗法，适用于任何年龄的儿童。同时，一般雾化吸入治疗的药量仅为全身用药量的几十分之一，由此可避免或减少全身给药（如糖皮质激素）可能产生的潜在不良反应。

2.3 临床地位

《儿童支气管哮喘诊断与防治指南（2016年版）》及2017版GINA（The Global Initiative for Asthma）均指出，糖皮质激素是控制气道炎症最有效的药物，推荐吸入疗法为哮喘防治的主要途径，并强调ICS是哮喘长期控制的优选一线药物。此外，在咳嗽变异性哮喘（cough variant asthma, CVA）、上气道咳嗽综合征（upper airway cough syndrome, UACS）、感染后咳嗽（postinfectious cough, PIC）以及非哮喘性嗜酸性粒细胞性支气管

炎 (non-asthma eosinophilic bronchitis, NAEB) 等儿童慢性咳嗽疾病中, ICS 亦是临床主要治疗手段之一。

雾化吸入 ICS 可以有效减轻气道炎症和气道高反应性、控制哮喘症状、改善生命质量、改善肺功能、减少哮喘发作、降低哮喘死亡率。吸入 ICS 的同时还可以联合吸入其他具有协同作用的药物, 如受体激动剂 (β_2 receptor agonist, β_2 RA) 等。联合吸入 ICS 和 β_2 RA 可以既抗炎、又解痉, 能更好地治疗哮喘急性发作、婴幼儿喘息等疾病。研究表明, 口服糖皮质激素联合吸入布地奈德混悬液比单用泼尼松龙能更有效地缓解哮喘急性发作期的症状。

对于雾化吸入 ICS 在哮喘患儿长期管理中的疗效已有多项研究。一项 meta 分析结果表明, ICS 可使哮喘患儿发生需要使用全身激素的急性发作的风险降低 17%。另一项为期 52 周的开放、随机、对照的多中心研究纳入 202 例 2 ~ 4 岁轻度持续性哮喘患儿, 雾化吸入布地奈德混悬液可显著减少需口服激素治疗的哮喘急性发作的风险。使用不同吸入方法治疗药物在肺内分布有所不同, 有研究显示幼龄儿童使用布地奈德混悬液吸入治疗的临床疗效更优于使用其他方法吸入 ICS 的疗效。

3. 雾化 ICS 简介

雾化吸入 ICS 主要用于气道炎症性疾病的治疗, 可有效改善病情, 既可作为医院内缓解急性期发作的合并治疗手段, 也适用于家庭的长期控制治疗。目前国内有三种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 dipropionate, FP)。布地奈德是世界卫生组织 (WHO) 儿童基药目录 (适用于 12 岁以下儿童) 中唯一推荐的抗哮喘 ICS; 是唯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), 也是目前批准的唯一可用于 ≤ 4 岁儿童的雾化 ICS。丙酸氟替卡松目前仅适用于 4 ~ 16 岁儿童轻度至中度哮喘急性发作的治疗。

3.1 作用机制

ICS 抗炎作用的基本机制是基因效应 (基因途径), 其作为一种脂溶性分子, 易通过细胞膜进

入细胞, 与细胞浆内的激素受体 (浆受体) 结合, 并转运进入细胞核后影响参与炎症的一些基因转录而缓慢地发挥抗炎作用。近年来发现, 快速效应 (非基因途径, 数分钟起效) 是糖皮质激素发挥作用的另一重要机制。研究表明, 除浆受体外, 尚存在细胞膜激素受体 (膜受体), 这是糖皮质激素产生快速效应的原因之一。膜受体的数量仅占受体总量的 10% ~ 25% 左右, 而且它的解离常数远高于浆受体的解离常数。因此, 只有更高剂量的 ICS 才能有效启动数量少 / 亲和力低的膜受体, 从而保证疗效。此外, 糖皮质激素还对细胞膜的理化特性等产生影响发挥其快速效应。

3.2 药理学特性

ICS 经吸入装置后, 大部分停留于口咽部, 仅有小部分沉积于肺内。沉积在口咽部的药物经吞咽进入胃肠道从而被吸收, 经肝脏首过代谢后进入血液循环。吸入肺部的药物沉积在各级支气管而发挥其局部抗炎作用, 其中直径 $< 2 \mu\text{m}$ 的药物颗粒可进入终末肺组织, 透过气液屏障直接吸收进入血液循环。故 ICS 潜在的全身不良反应取决于由消化道及肺组织吸收入血的药物总量。

不同的 ICS 具有不同的分子结构及药代动力学 (pharmacokinetics, PK) 和药效动力学 (pharmacodynamics, PD) 特点。影响 ICS 的 PK 和 PD 因素主要包括受体亲和力、生物利用度、肺部滞留时间、半衰期、清除率、颗粒大小等 ICS 本身的特性, 吸入装置以及在肺内的沉积等因素。由于不同年龄患儿的生理解剖特点和吸药方式不同, 其吸入体内的 ICS 的 PK 和 PD 也有所不同。一般而言, 儿童年龄越小潮气量和吸气流速越低, 肺部沉积的绝对药量也越少; 同时, 儿童对 ICS 的清除率也高于成人。研究表明, 儿童和成人吸入相同剂量的 ICS 后, 两者的药时曲线下面积相似, 因此一般无需按公斤体重计算用量。不同 ICS 的肝脏首过代谢率不同, 丙酸氟替卡松、布地奈德和二丙酸倍氯米松的首过代谢率分别为 99%、90% 和 60% ~ 70%。对于肝脏首过代谢率较低的 ICS 如二丙酸倍氯米松, 药物口咽部沉积量是其潜在全身性不良反应的决定因素; 而对于肝脏首过代谢率高的 ICS 如丙酸氟替卡松和布地奈德, 其全身性不良反应取决于经过终末肺组织进入血液循环的 ICS 量。

糖皮质激素受体广泛地分布于肺组织，在气道上皮细胞和支气管血管细胞均有丰富的激素受体。ICS 与肺部受体结合产生有益效应，而与肺外受体结合则产生有害效应。通常采用引起等效反应的相对剂量（或浓度）评价受体亲和力不同的 ICS。气道缩血管实验显示，在健康受试者中，引起等效缩血管作用的强度为：丙酸氟替卡松 > 布地奈德 > 二丙酸倍氯米松；而在哮喘患者中，则为布地奈德 > 丙酸氟替卡松 > 二丙酸倍氯米松，表明布地奈德有更强的抗炎作用和肺组织靶向性。药物的亲脂性和脂质结合能力是影响 ICS 通过肺组织及肺内滞留时间的两个特殊的 PK 参数。高亲脂性的 ICS 能够有效地穿过靶细胞膜，与胞浆内受体结合。但是，亲脂性过大，不利于 ICS 在水 / 脂相间的组织转运，使得药物平均吸收时间延长。因此要求 ICS 既有适度脂溶性又有适当水溶性。布地奈德在保留较高亲脂性的同时，具有高亲水性，更易透过气道黏液层，发挥快速抗炎作用。部分 ICS 的 C 21 位羟基，如布地奈德可与肺组织中的脂肪酸发生可逆性的酯化反应。具有酯化作用的 ICS 肺内滞留时间延长，不但产生持久的肺部抗炎作用，而且还增强了 ICS 的肺部 / 系统作用比值，使抗炎效果更具肺部特异性。

ICS 主要在肝脏清除，清除率高的 ICS 其系统性风险发生率相对亦低。布地奈德和丙酸氟替卡松的清除率分别是 84 L/h 和 66 L/h。二丙酸倍氯米松及其活性代谢物 17- 单丙酸倍氯米松（17-BMP）的清除率分别是 150 L/h 和 120 L/h，高于肝脏的血流量，表明存在肝外活化与代谢。药物的半衰期依赖于药物的清除率，也与分布容积和机体器官（肝、肾）的消除功能有关。就安全性而言，半衰期长的药物在体循环中的滞留时间也长，潜在的风险也大。

高分布容积的 ICS，肺内的清除减慢，有利于 ICS 在肺内发挥其药理作用。但从安全性方面看，高容积分布的 ICS 从体内清除的速度也慢，有可能产生更强的全身性作用。丙酸氟替卡松是高亲脂性 ICS，其表观分布容积大、半衰期长，在相同剂量和相同吸入装置条件下其全身性不良反应的潜在危险较布地奈德和二丙酸倍氯米松大。

理想的 ICS 应该是有效性和安全性的完美结

合。了解 ICS 的 PK/PD 特性，对预测 ICS 的有效性和安全性、指导临床用药具有重要的参考价值。

3.3 常用 ICS 的理化、PK 及 PD 特点比较

常用 ICS 的理化、PK 和 PD 特点比较见表。

3.4 安全性

雾化吸入 ICS 的不良反应发生率低，安全性好。不良反应的发生与药物的 PK/PD、吸入装置及患儿的依从性等因素有关。个别患儿使用不当可出现口腔真菌感染，通过吸药后漱口或暂时停药（1 ~ 2d）和局部抗真菌治疗即可缓解。其他还有声音嘶哑等，但停药后可自行消失。吸药后清水漱口也可减少局部不良反应的发生。ICS 的剂量因病情需要可以增加（尤其是急性期的治疗），但即使增加数倍，相对于全身糖皮质激素的应用量而言也是小而安全的，在病情缓解后，推荐以中、小剂量维持治疗。长期雾化吸入 ICS 时，应及时调整药物至最小有效维持剂量以进一步提高安全性，减少全身不良反应。2017 GINA 指出，长期低剂量 ICS 对儿童生长发育和骨骼代谢无显著影响。研究表明，与安慰剂相比，ICS 长期维持治疗所致全身不良反应（生长迟缓、肾上腺抑制、白内障、骨密度下降和骨折）的风险未见升高，即使采用 ICS 治疗 7 ~ 11 年后，哮喘儿童仍可达到正常的成人身高。

3.5 注意事项

雾化吸入过程中要防止药物进入眼睛，使用面罩吸药时，在吸药前不能涂抹油性面膏，吸药后立即清洗脸部，以减少经皮肤吸收的药量。此外，在采用射流雾化时，应尽可能使用口器吸入（年幼者应使用面罩吸入器），如使用面罩则以密闭式面罩优于开放式面罩，远离面部的开放式面罩会减少吸入肺内的药雾微粒量。呼吸节律对吸入药雾微粒量亦有影响，儿童哭吵时吸气短促，药雾微粒主要以惯性运动方式留存在口咽部，而且烦躁不安也使面罩不易固定，因此最好在安静状态下吸入。（崔永耀；洪建国；鲍一笑）

二、糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科呼吸系统疾病中的应用

1. 支气管哮喘

支气管哮喘（以下简称哮喘）是以慢性气道炎症和气道高反应性为特征的异质性疾病。临床表

现为反复发作的喘息、咳嗽、气促、胸闷等症状，常在夜间及凌晨发作或加重，多数患者可自行缓解或经治疗后缓解，同时伴有可逆性呼气气流受限。支气管哮喘的治疗分为急性发作期的快速缓解治疗和非急性发作期的长期控制治疗。

1.1 急性发作期的快速缓解治疗

1.1.1 哮喘急性发作期的治疗原则 哮喘急性发作可危及生命。哮喘急性发作的治疗取决于患儿病情的严重程度以及对治疗反应。哮喘急性发作时，必须尽快缓解气流受限，首选吸入速效 β_2 RA，同时可使用ICS缓解气道炎症。早期应用大剂量ICS不仅有助于哮喘急性发作的缓解，同时有助于防止进行性加重。在非危及生命的哮喘急性发作时，速效支气管舒张剂与高剂量ICS雾化吸入联用可作为急性发作起始治疗选择，能替代或部分替代全身糖皮质激素以减少不良反应。如起始治疗后症状未得到明显缓解或病情加重危及生命，应尽早应用全身糖皮质激素治疗。哮喘急性发作时，气道炎症加剧的同时肺功能明显恶化，需至少10天左右才能初步恢复；少数患儿经急诊治疗7天后症状仍有反复，建议急性期治疗的总疗程需至少维持7~10天。急性发作期治疗中，应密切观察并连续评估治疗反应，及时根据患儿的病情变化调整用药，必要时及时加用全身激素和其他缓解类治疗用药（包括硫酸镁以及茶碱类药物）或辅助通气。

1.1.2 雾化吸入布地奈德混悬液治疗哮喘急性发作的剂量和疗程

有明显呼吸困难和血氧饱和度 $<92\%$ 的急性发作期患儿，首先应及时吸氧或以氧气作为驱动力做雾化吸入治疗。轻中度哮喘急性发作时，在吸入速效 β_2 RA的基础上联用雾化吸入高剂量布地奈德混悬液（1mg/次）作为起始治疗，2次/d，或必要时可4~6h重复给药1次，根据病情恢复情况酌情延长给药间隔时间，维持7~10天。对于部分中度急性发作患儿起始治疗后反应不佳者和重度哮喘急性发作，在第1~2小时起始治疗中，在吸入速效支气管舒张剂同时联用高剂量雾化吸入布地奈德（1mg/次，每30分钟雾化吸入1次，连用3次）能显著减少住院治疗率和口服激素的使用，并有效改善肺功能。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（1mg/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。

1.2 非急性发作期的长期控制治疗

1.2.1 长期控制治疗的原则 哮喘管理是一个长期、持续、规范、个体化的过程。哮喘长期管理不仅包括哮喘症状的控制、维持正常活动能力，同时需要尽可能减少或避免未来风险的发生，包括预防哮喘急性发作、不可逆肺功能损害及药物相关不良反应。《儿童支气管哮喘诊断与防治指南（2016年版）》指出：哮喘控制治疗应尽早开始，这对于取得最佳疗效至关重要。国外研究显示，哮喘急性发作缓解出院时常规处方ICS长期控制治疗较传统方案（门诊复诊时再开始长期ICS治疗）可降低出院30天内急诊及再入院率，降低治疗花费。

1.2.2 雾化吸入布地奈德混悬液作为哮喘长期控制治疗的用法

哮喘长期控制治疗应根据患儿目前哮喘控制水平评估情况选择相应级别的控制治疗方案。ICS是目前首选的哮喘长期控制药物。雾化吸入要求患儿主动配合程度最低，尤其适合婴幼儿及无法良好掌握其他吸入装置的患儿。可选用雾化吸入布地奈德混悬液作为长期控制治疗，可用0.5~1.0mg/次，2次/d作为起始治疗。1~3个月后进行评估，如控制不良应考虑升级治疗，如起始剂量为0.5mg/次，2次/d的患儿可将剂量上调至1mg/次，2次/d；而起始剂量为1mg/次，2次/d的患儿建议加用其他控制药物进行联合治疗，必要时可根据患儿的年龄增长以及吸入装置的配合度的改善选用其他适宜的吸入装置和剂型。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。哮喘达到控制并维持至少3个月可考虑降级治疗，每次下调ICS剂量25%~50%至最低维持剂量（雾化吸入布地奈德的最低维持剂量为0.25mg/d）。有相当比例的 <6 岁哮喘患儿的症状会自然缓解，因此对此年龄儿童的控制治疗方案，每年至少要进行2次评估以决定是否需要继续治疗，ICS下调至最低维持剂量哮喘症状仍能维持良好控制，并且6个月~1年内无症状反复，可考虑停药。但是要重视停药后的管理和

随访。

1.2.3 应用儿童哮喘行动计划制定和执行个性化的长期控制治疗和管理方案

2017年，中国首版儿童哮喘行动计划（China Children Asthma Action Plan）正式发表。医生与患儿家长一起制定个性化的、行之有效的哮喘行动计划对预防哮喘急性发作恶化、实现哮喘良好控制、提升预后十分关键。哮喘行动计划以交通信号灯“红黄绿区”形象、清晰地描述症状严重程度，绿区表示哮喘控制良好，黄区表示患儿出现哮喘加重的先兆，红区表示患儿出现严重的哮喘发作。“红黄绿区”均列出了缓解用药的剂型和剂量（包括雾化给药方式），具体剂量需要医生结合患儿病情，与家长一起共同制定，便于患儿及其家长早期识别哮喘急性发作的先兆并及时给药处理，提高哮喘患儿的哮喘控制水平和自我管理水平。

1.3 支气管哮喘急性发作先兆的预先干预治疗
呼吸道感染是儿童支气管哮喘急性发作的主要诱发因素之一。急性喘息发作前常先有喷嚏、流涕等鼻部症状和明显咳嗽等先兆征象，尽早给予吸入高剂量ICS进行预先干预，可有效预防后续可能发生的哮喘急性发作。研究显示，高剂量布地奈德雾化吸入作为预先干预治疗可明显改善哮喘急性期症状，尤其是哮喘预测指数（asthma prediction index, API）阳性患儿。可选用MIST（Maintenance 对 Intermittent Inhaled Steroids in Wheezing Toddlers）研究中所采用的布地奈德混悬液1 mg/次，2次/d，连用7天的治疗方案。

2. 喘息相关性呼吸道疾病

儿童呼吸道喘息相关性疾病是一组以“喘息”为特征的呼吸道综合征。儿童喘息原因诸多，主要包括支气管哮喘、哮喘性支气管炎、毛细支气管炎、哮喘性肺炎等。广义的概念包含了引起喘息的所有疾病。三分之一的婴幼儿在3岁前会经历喘息发作的情况，其中一半将会持续到5~6岁。本文章节所指主要是毛细支气管炎和以哮喘性支气管炎为代表的反复喘息。具有哮喘家族史，过敏原、烟雾、PM_{2.5}高暴露等危险因素的喘息患儿，其喘息可能会持续反复发作，发展为哮喘的风险更高。

2.1 毛细支气管炎

毛细支气管炎即急性感染性细支气管炎，主

要发生于2岁以下的婴幼儿，峰值发病年龄为2~6月龄。1岁以内第1次主要由病毒感染引起的喘息最易被诊断为毛细支气管炎。感染累及直径75~300 μm的毛细支气管，病理改变包括上皮细胞坏死、黏膜水肿、黏液分泌增多、细支气管狭窄与阻塞。发作以流涕、咳嗽、阵发性喘息、气促、胸壁吸气性凹陷（三凹征）、听诊呼气相延长、可闻及哮鸣音及细湿啰音为主要临床表现。最常见的病因是病毒感染，尤其是呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus, RSV）感染。<6月龄以及有先天性心脏病、免疫缺陷、营养不良等因素的高危婴儿有较高的病死率。气道上皮细胞、炎症细胞及其相关炎症因子分泌是引起气道炎症反应和气道高反应的主要机制。治疗原则以支持、维护内环境稳定，改善通气，抗气道炎症反应，防治并发症及合并症为主。因此，在使用β₂RA及抗胆碱能药物解除痉挛、舒张支气管的同时，吸入布地奈德混悬液以消除非特异性气道炎症、改善通气、恢复肺功能是重要的治疗措施。布地奈德混悬液雾化吸入遵循足剂量、足疗程和规范用药的原则。

2.1.1 毛细支气管炎急性期雾化吸入治疗

布地奈德混悬液（1 mg/次）和支气管舒张剂[短效β₂受体激动剂（short-acting beta₂-agonist, SABA）或/和短效抗胆碱能药物（short-acting muscarinic antagonist, SAMA）]联合雾化吸入，雾化吸入对于特应性体质患儿效果可能更好。对于轻度喘息患儿，一般每日2~3次，可以有效缓解喘息症状。对于中-重度喘息患儿，如病情需要，联合雾化吸入可每30分钟1次，连续3次，以有效减轻喘息症状，同时可给予全身使用糖皮质激素。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小时再重复。喘息进一步缓解可2次/d，建议门诊治疗继续维持3~5天，住院治疗可以继续维持5~7天。

2.1.2 毛细支气管炎缓解期雾化吸入治疗

毛细支气管炎临床症状明显缓解，则可进一步减量治疗，尤其是对于过敏体质及具有家族过敏性疾病的患儿。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。

2.2 哮喘性肺炎

哮喘性肺炎或支气管肺炎（喘息型）在病因、病原、病理生理、临床表现等方面与毛细支气管炎非常相似，临床也难以鉴别。有可能不同的是毛细支气管炎更多以间质性炎症为主，而哮喘性肺炎伴有更严重的肺泡性渗出。雾化吸入治疗方法在急性期与缓解期基本与毛细支气管炎治疗方法相同。

2.3 哮喘性支气管炎

哮喘性支气管炎指急性气管-支气管炎伴有喘息发作，具有与毛细支气管炎相似的炎症性病理改变，主要累及气管、支气管及细支气管。临床以咳嗽、喘息、气促、两肺哮鸣音为主要表现，常可反复发作。临床出现3次及以上喘息症状则可称为反复喘息。非哮喘儿童也可能发生反复喘息。早期起病的持续性喘息（指3岁前起病），主要表现为与急性呼吸道病毒感染相关的反复喘息；患儿无明显特应质表现，也无家族过敏性疾病史；喘息症状一般持续至学龄期，部分患儿在12岁时仍有症状。此类与病毒感染相关的急性喘息有可能发展为哮喘。以哮喘性支气管炎为代表的反复喘息患儿存在程度不同的气道炎症反应和气道高反应性，因此，糖皮质激素雾化吸入是最为重要的治疗方法之一。

2.3.1 哮喘性支气管炎急性发作雾化吸入治疗

其治疗方法与哮喘急性发作期雾化吸入治疗相似。

2.3.2 哮喘性支气管炎缓解期雾化吸入治疗

不考虑年龄因素，儿童API阴性患儿，雾化吸入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（布地奈德剂量0.25 mg/d），建议疗程为4~8周。对于API阳性的高危儿，需较长时间的布地奈德混悬液雾化吸入，剂量从1 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（布地奈德剂量0.25 mg/d）。疗程个体化，酌情给予3、6、9或12个月吸入。如怀疑哮喘诊断，可尽早参照哮喘治疗方案开始诊断性治疗，并定期评估治疗的反应。

2.4 闭塞性细支气管炎（BO）

BO是指小气道损伤后炎症及纤维化引起的慢性气流阻塞的临床综合征，可由多种原因所致，儿童多发生在重症呼吸道感染后，表现为反复持续咳嗽、气促、喘息、呼吸困难及活动不耐受。目前尚没有公认的BO治疗准则。多数采取持续使用糖皮质激素，同时联合其他支持治疗，强调多学科协同治疗。早期阶段是临床治疗的关键时期。早期治疗可阻断疾病的进程。

糖皮质激素治疗可抑制气道炎症和纤维化形成，阻止BO的发展，同时能减少继发病毒感染和过敏原触发的气道高反应性。目前糖皮质激素在BO中的应用包括口服和静脉用药以及吸入治疗。病情较重及病程早期常使用全身型糖皮质激素，有研究显示采用静脉激素冲击治疗，后期病情稳定时予以ICS，可以减少长期口服激素的不良反应。少数文献指出对于临床症状轻微、病情稳定的患儿可直接采用ICS疗法。严重BO患儿呼吸道阻塞明显，气溶胶吸入困难，则需要加大ICS的吸入剂量，同时加用全身型糖皮质激素。ICS的参考用法：布地奈德混悬液（0.5~1.0 mg/次，2次/d）雾化吸入，或采用其他吸入剂型，如定量压力气雾剂、干粉吸入剂等。可与全身型糖皮质激素联合使用，或同时结合其他治疗手段。具体疗程需依据病情变化、定期评估结果而定。（张建华；钟礼立；尚云晓；盛锦云）

3. 咳嗽相关性呼吸系统疾病

咳嗽是儿童就诊的最常见症状之一，根据咳嗽持续的时间，可以分为急性咳嗽（<2周）、迁延性咳嗽（持续2~4周）、慢性咳嗽（持续>4周）。急性咳嗽主要为感染因素引起，迁延性咳嗽的病因也多为感染或异物吸入等，慢性咳嗽病因复杂。慢性咳嗽根据原因可分为特异性咳嗽（咳嗽为特定疾病的症状，如百日咳、肺结核、呼吸道感染等）和非特异性咳嗽（通常所指的慢性咳嗽）。引起儿童慢性咳嗽的原因复杂多样，不同年龄儿童慢性咳嗽的原因也有差异。儿童非特异性慢性咳嗽的病因主要包括：CVA、UACS、PIC、嗜酸粒细胞性支气管炎（eosinophilic bronchitis, EB）及变应性咳嗽（atopic cough, AC）等。不同病因慢性咳嗽的病理机制不同，其中气道炎症是CVA、EB和AC共同的病理

机制,三种疾病均对糖皮质激素治疗有效,被统称为激素敏感性咳嗽(corticosteroids sensitive cough, CSC)。咳嗽高敏感性和气道高反应性是儿童感染后咳嗽的病理生理机制。ICS治疗慢性咳嗽主要机制是抑制气道炎症,降低气道高反应性,减少气道上皮受体中TRPV 1(transient receptor potential cation channel subfamily V member 1)过度表达,以及咳嗽中枢的易化有关。

儿童慢性咳嗽的处理原则是明确病因,针对病因进行治疗。病因不明或没有条件做检查或不愿接受检查者,可进行诊断性治疗;按CVA、UACS、PIC进行诊断性治疗。干性咳嗽初始可给予ICS(雾化布地奈德1mg/次,2次/d),治疗2~3周后再次评估,如果反应良好考虑为CSC,可继续予ICS治疗(如雾化布地奈德,0.5~1.0mg/次,2次/d,4~8周)。对抗生素及止咳治疗无效的湿性咳嗽,如果对SABA有反应或支气管舒张试验阳性,可考虑ICS诊断性治疗(如雾化布地奈德,1mg/次,2次/d,2周)。

3.1 咳嗽变异性哮喘(CVA)

CVA是引起我国儿童慢性咳嗽的最常见病因,是哮喘的一种不典型类型。其以咳嗽为唯一或主要表现,不伴喘息和气促等典型哮喘的症状和体征,具有气道高反应性,抗哮喘药物治疗有效。其治疗原则和典型哮喘相同。咳嗽时间越长,进展为典型哮喘的可能性就越大,且若不及时干预,54%的患儿会进展为典型哮喘。未接受ICS治疗的CVA患儿即使咳嗽缓解,其支气管高反应性并未得到根本改变。因此,CVA患儿及早规范治疗尤为重要。

CVA的患儿治疗以吸入糖皮质激素或口服白三烯受体调节剂或两者联合治疗为主,疗程至少8周。临床针对不同年龄组患儿可以选择不同剂型,如≤5岁CVA患儿可采用布地奈德混悬液雾化吸入治疗。一项纳入了914例≤5岁CVA患儿的开放性、多中心、非干预性的国内临床研究结果显示,雾化吸入布地奈德混悬液7周,能显著改善CVA患儿的症状评分,减少支气管舒张剂的应用,患儿依从性和安全性良好,值得临床借鉴。布地奈德混悬液按其咳嗽的严重程度,分别给予0.5~1.0mg/次,2次/d,不少于8周。

3.2 感染后咳嗽(PIC)

PIC是儿童慢性咳嗽的常见原因之一,尤其多见于≤5岁的学龄前儿童。急性呼吸道感染、咳嗽持续时间>4周,排除其他慢性咳嗽疾病可考虑PIC。PIC的发生可能与气道炎症和气道上皮完整性受到破坏有关,导致气道黏液分泌过多、气道和(或)咳嗽受体高反应性。PIC通常有自限性,如果咳嗽>8周需考虑其他病因。有近3/4的PIC患者初期出现气道高反应,因此临床上咳嗽症状严重或顽固性咳嗽建议采取糖皮质激素吸入治疗。长期ICS治疗有助于气道上皮细胞功能恢复。雾化吸入布地奈德混悬液治疗PIC的推荐剂量为0.5~1.0mg/次,使用频次依病情而定,疗程2~3周。可显著改善咳嗽症状,减少急性复发,改善肺功能和气道高反应性。

3.3 嗜酸性粒细胞性支气管炎(EB)

EB主要表现为慢性刺激性咳嗽,干咳或咳少许白色黏液痰,多为白天咳嗽,少数伴有夜间咳嗽。EB以慢性气道嗜酸粒细胞性炎症为特征,痰嗜酸性粒细胞>3%,无气道高反应,炎症范围较局限,炎症程度、氧化应激水平均不同程度低于CVA患儿。EB对口服或吸入糖皮质激素治疗有效,而对支气管舒张剂治疗无效。EB患儿吸入布地奈德1mg/次,2次/d,治疗4周后,咳嗽症状明显减轻,痰嗜酸粒细胞水平大幅下降。建议首选ICS治疗,如布地奈德雾化溶液0.5~1.0mg/次,2次/d,持续时间不少于8周。

3.4 变应性咳嗽(AC)

临床上某些慢性咳嗽患儿,具有特应质,无气道高反应性,糖皮质激素和抗组胺治疗能有效缓解症状,但又非哮喘、CVA或EB等,将此类咳嗽定义为AC。AC常为刺激性干咳,无气道高反应性,无气道嗜酸性细胞浸润,咳嗽感受器敏感性明显升高。AC的治疗主要应用抗组胺药和糖皮质激素。初期可短期口服糖皮质激素3~5天。有研究使用布地奈德混悬液雾化吸入治疗,1mg/次,2次/d,5天为一个疗程,共治疗1~2个疗程,可显著改善咳嗽症状。如ICS治疗有效,推荐布地奈德治疗,0.5~1.0mg/次,2次/d,持续4周以上。

3.5 百日咳/类百日咳样综合征

百日咳 (pertussis) 是由百日咳鲍特菌感染引起的一种具有高度传染性的急性呼吸道疾病, 其特征性临床症状为阵发性痉挛性咳嗽伴吸气“鸡鸣”样回声, 病程可迁延数月。类百日咳综合征指由支原体、衣原体、腺病毒等其他病原引起, 临床难以与百日咳区别的症候群。近年来, 国内外百日咳感染都呈上升趋势, 出现了“百日咳再现”。

目前, 百日咳或类百日咳综合征的治疗仍然以早期 (尤其卡他期) 采用大环内酯类抗生素治疗和对症治疗等为主。痉咳期最大的困扰是频繁剧烈的咳嗽与黏液痰, 目前尚无特别有效的治疗措施。治疗药物主要包括糖皮质激素 (全身使用)、支气管舒张剂、抗组胺药等, 由于缺乏严谨的临床研究证据, 目前没有公认的推荐意见。国外一项研究结果表明, 在常规治疗百日咳的基础上雾化吸入布地奈德 (≤ 2 岁 0.5 mg/次, 2 次/d; > 2 岁 1 mg/次, 2 次/d), 可明显改善咳嗽症状。国内也有临床观察性研究报告, 在给予抗感染和其他一般治疗的基础上, 使用布地奈德雾化吸入对于缓解痉挛性咳嗽症状效果明显, 可避免或减少使用全身型糖皮质激素, 尤其适用于小年龄儿童。对于百日咳或类百日咳综合征, 建议在痉咳期 (2 ~ 6 周) 雾化吸入布地奈德 (0.5 ~ 1.0 mg/次, 2 次/d)。同时, 可与 SAMA 或 / 和 SABA 联合雾化吸入, 以减轻气道炎症渗出、黏膜水肿与黏液分泌, 达到缓解临床症状的目的。(郝创利; 张建华; 殷勇; 俞善昌; 李昌崇; 何庆南)

4. 肺炎支原体肺炎

肺炎支原体肺炎 (Mycoplasma pneumoniae pneumonia, MPP) 是由肺炎支原体 (Mycoplasma pneumoniae, MP) 感染引起的肺部炎症。多见于年长儿, 咳嗽剧烈, 疾病早期肺部体征少, 仅少数肺部可闻及细湿啰音及喘鸣音, 肺部 X 线病变明显, 部分患儿合并胸腔积液或出现肺外并发症。多数 MPP 患儿预后良好, 部分在急性期后可出现反复呼吸道感染、慢性咳嗽及哮喘。MP 感染引起哮喘发病及发作的机制主要与气道上皮损伤、固有免疫作用活化、Th2 细胞过度活化有关, 同时伴有气道高反应性及气道重塑。

在应用大环内酯类药物治疗 MP 感染的同时,

给予 ICS 雾化吸入辅助治疗, 可减轻气道炎症反应。促进纤毛上皮细胞功能的恢复, 对减轻气道高反应性和非特异性炎症有较好的疗效。同时, ICS 还有助于 MP 的清除。对处于 MPP 急性期患儿, 如有明显咳嗽、喘息, X 线胸片肺部有明显炎症反应及肺不张, 应用布地奈德混悬液 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。对处于 MP 感染后恢复期患儿, 如有气道高反应性或小气道病变, 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, 持续使用 1 ~ 3 个月后复查。(赵德育; 刘瀚旻)

5. 急性喉气管支气管炎

急性喉气管支气管炎 (Croup) 是引起儿童喉梗阻最常见的原因, 6 个月 ~ 6 岁儿童最易发生, 临床上表现为声嘶、犬吠样咳嗽和吸气性喉鸣伴呼吸困难, 其中约 2% ~ 15% 的患儿需住院治疗, 约 0.5% ~ 1.5% 可能需要气管插管治疗。多数 Croup 患儿由病毒感染引起, 尤其是副流感病毒 III 型, 其他如 RSV、流感病毒、MP 也可引起。循证依据表明, ICS 和口服或肌注地塞米松、吸入肾上腺素对中重度 Croup 有肯定的治疗效果。因而多数专家建议常规使用雾化吸入布地奈德混悬液治疗, 并可在雾化吸入布地奈德混悬液中加入肾上腺素。

ICS 雾化治疗能显著减轻喉部水肿和炎症, 有助于缓解病情。系统综述表明, 地塞米松和布地奈德吸入均可有效缓解症状, 用药后 1 ~ 2 小时即可起效。雾化吸入布地奈德治疗中重度喉气管支气管炎, 与安慰剂相比, 能明显减轻症状, 减少再就诊和再住院次数。曾有双盲双模拟研究比较口服地塞米松 0.6mg/kg 和雾化吸入布地奈德混悬液 2mg 的疗效, 发现两组在急诊室留院时间及降低严重度评分方面并无差异。但是雾化吸入布地奈德混悬液比口服地塞米松的不良反应更小, 起效可能更快, 可能更适合急性喉炎患者, 但对严重喉梗阻者则应同时使用全身型糖皮质激素。多数研究选择雾化吸入布地奈德混悬液的初始剂量为 2mg/次, 此后可每 12 小时雾化吸入 1 次, 最多用 4 次。(陈志敏; 陈强)

6. 支气管肺发育不良

支气管肺发育不良 (bronchopulmonary dysplasia,

BPD)是早产儿呼吸窘迫综合征治疗过程中由于支气管、肺损伤而产生的最为常见的肺部慢性疾病。BPD患儿需要长期的氧疗,并维持血氧饱和度在89%~94%。一般认为,应用 β_2 RA可改善气道通气,但对BPD患儿存活率、机械通气时间,以及此后的氧气依赖度并无明显影响。对于应用机械通气的早产儿,全身型糖皮质激素和吸入ICS可减轻因机械通气所致的气道炎症,防止BPD的发生。人胎肺体外实验发现,布地奈德相对于地塞米松有更好的抗炎效果,能快速使全肺的趋化因子基因表达下降。已有越来越多的证据显示,极低出生体重早产儿早期使用ICS可有效减少校正胎龄36周时BPD和死亡的发生。一项863名早产儿参与的随机对照试验发现,生后24h内吸入布地奈德直至校正胎龄32周,与安慰剂相比,显著减少校正胎龄36周时BPD的发生及再插管率。但全身型糖皮质激素和出生7d后吸入ICS预防早产儿BPD的临床疗效尚不肯定。考虑到ICS的不良反应用明显少于全身型糖皮质激素,因而有必要对ICS的有效性和治疗方案进行深入探讨。其他治疗方法可选用利尿剂,维生素A、E等。

欧洲、北美、东亚都有在早产儿中应用ICS,尤其是布地奈德混悬液防治BPD的文献报道。有研究采用雾化吸入布地奈德混悬液0.5 mg/次,2次/d,共14天,也有推荐治疗1个月。有关雾化吸入布地奈德混悬液不良反应的报道很少。如应用剂量较大,应适当控制疗程,避免不良反应的发生。(陈志敏;陈强)

三、雾化吸入布地奈德混悬液在气管插管术及支气管镜前后的应用

需要气管插管的危重症患儿雾化吸入布地奈德可预防拔管后并发症,减少呼吸窘迫发生及降低再插管率。根据患儿年龄,分别于插管前30分钟雾化吸入布地奈德混悬液1次,0.5~1.0mg,拔管后每30分钟雾化吸入布地奈德混悬液,0.5~1.0 mg/次,2~3次/d;依据患儿病情及拔管后喉部水肿恢复情况而定,一般气管插管术中和术后使用ICS3~5d。

雾化吸入布地奈德混悬液的疗效明显优于吸

入地塞米松。在雾化吸入过程中需要密切观察患儿呼吸道梗阻情况,及时调整合适的ICS剂量,次数及疗程,一般情况下无不良反应。

雾化吸入疗法在儿童支气管镜操作中也有应用。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。在支气管镜操作前雾化吸入布地奈德混悬液(0.5~1.0 mg)联合支气管舒张剂可减少围术期并发症的发生。(刘恩梅;邓力)

四、家庭ICS雾化治疗的应用与管理

随着临床上需要长期ICS雾化治疗患儿的增多,家庭雾化吸入治疗模式日益受到关注。家庭雾化吸入治疗不仅是治疗场所的转变,更是个体化治疗、自我管理理念的提升和治疗模式的突破。目前哮喘等慢性气道炎症性疾病长期治疗状况并不理想,科学管理可提高长期治疗的依从性及改善患儿疾病的预后。

在家庭中开展雾化吸入治疗,可大大提高给药的及时性、方便性和舒适度。与大部分医院采用空气压缩泵雾化器一样,在家庭中实施雾化吸入治疗,其疗效与在医院雾化治疗一致。吸入装置操作简单,给药方式简便易行,患儿家长易于接受。可避免交叉感染;患儿在熟悉的环境中进行治疗,能更好地配合吸入,避免因恐惧造成的哭闹。喘息出现时,能在第一时间给予雾化治疗,避免病情进一步加重。

需要长期ICS治疗的儿科患者均可考虑家庭雾化治疗,家庭雾化吸入治疗可适用于各年龄组儿童,最常见的适应证是儿童哮喘,尤其适用于年幼哮喘患儿的长期维持期治疗。

家庭雾化吸入方便家长根据患儿病情变化及时调整吸入药物的剂量,应用更为灵活,有利于控制病情进展。当哮喘患儿出现喘息的先兆症状时,就可以在家中提前作药物剂量调整,有利于预防哮喘症状加重。有研究显示,当患儿出现呼吸道症状,如明显咳嗽时,采用高剂量糖皮质激素(布地奈德混悬液1mg/次,2次/d,连用7天)雾化吸入,即可达到较好的疗效。已经逐步减量进入缓解期的哮喘患儿,如果出现喘息发作和呼吸困难等症状时,家长可在第一时间增加用药剂量,可有效降

低喘息发作的严重程度；喘息缓解后，再根据病情逐渐降低剂量，直至恢复到原先剂量。但是对于哮喘持续未能控制的患儿以及需要雾化治疗的其他

中重度呼吸系统疾病的患儿，病因复杂，需要在专科医师指导下综合治疗，不推荐在家中自行增加剂量。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：临床儿科杂志. 2018, 36(2): 95-107)

鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎专家共识

1. 概述

变应性鼻炎是一种常见的鼻黏膜非感染性炎症。全球范围内变应性鼻炎的平均患病率高达 20% 左右，中国患病率为 4% ~ 38%。变应性鼻炎是变应原诱发的由特异性免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 主导的、多种炎性细胞参与的鼻黏膜慢性炎性疾病。引起变应性鼻炎的变应原包括尘螨、真菌等常年性变应原，以及花粉等季节性变应原。变应性鼻炎的治疗包括环境控制、药物治疗和免疫治疗等手段，其中药物治疗能够快速、有效、安全地控制变应性鼻炎患者的鼻痒、喷嚏、流涕等鼻部症状，是目前治疗变应性鼻炎的最主要手段。指南推荐临床上治疗变应性鼻炎的一线药物包括：鼻用糖皮质激素、口服二代抗组胺药、鼻用抗组胺药、白三烯受体拮抗剂等。鼻用糖皮质激素在变应性鼻炎的治疗中具有重要地位，是目前治疗变应性鼻炎的一线用药，但目前临床使用过程中还存在一些不明点和不规范之处，有鉴于此，中国鼻病研究协作组召集国内青年鼻科专家总结撰写了鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎专家共识。本共识旨在进一步明确鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎的临床地位和注意事项，以指导医师进行合理用药，提高变应性鼻炎的治疗疗效和患者的就医满意度。

2. 鼻黏膜结构、生理和生物受体概述

人的鼻腔双侧黏膜的总面积约为 150cm²，由上皮层、基底膜及固有层组成。根据其组织结构和生理功能不同，鼻黏膜可分为嗅区和呼吸区两部分。其中呼吸区黏膜占鼻腔的大部分，前 1/3 部分为假复层柱状上皮；后 2/3 部分为假复层纤毛柱状上皮。

黏膜下层有黏液腺和浆液腺，其分泌物使黏膜表面覆有一层黏液毯。鼻黏膜的大部分上皮细胞表面具有纤毛结构，与黏液毯相互配合，可将分泌物中的异物排向鼻咽部，以清除外来的致病微生物及其他颗粒性物质。鼻黏膜组织中含有大量的分泌腺和杯状细胞，其分泌的浆液性或黏液性分泌物除含有糖蛋白以外，还有各种免疫球蛋白 (IgA 最多)、白蛋白、乳铁酸和溶菌酶等物质，对维持正常的鼻腔功能起着重要的作用。鼻黏膜分泌功能主要由植物神经系统调节。副交感神经兴奋，可增强腺体的分泌功能。一些炎性介质 (如组胺、激肽或缓激肽、P 物质) 和一些刺激性物质 (如辣椒) 等，均可直接作用于分泌细胞或黏膜下血管，而造成腺体分泌增加或血管漏出增加等。

鼻黏膜含有多种生物受体，主要包括糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR)、组胺受体、肾上腺素能受体、胆碱能受体等。GR 主要集中分布于鼻黏膜上皮细胞、黏膜下腺体及炎性细胞中，分别表达于细胞膜、细胞浆内和细胞核内。鼻用糖皮质激素是治疗鼻部炎性疾病的最常见和有效的药物，脂溶性的糖皮质激素分子穿过靶细胞膜进入细胞浆，与 GR 结合而发挥生物学效应。人类已确定的 2 种 GR 亚型是 GR β 和 GR β ，这 2 种亚型起源于同一种基因，通过选择性剪切 GR 的初始转录产物而得到。脂溶性的糖皮质激素通过与 GR α 结合而启动增强抗炎或抑制促炎基因的转录过程。GR β 亚型并不与脂溶性的糖皮质激素直接结合，但有研究表明其可干扰 GR α 功能。在变应性鼻炎患者，长期接触变应原可能会诱导产生对脂溶性的糖皮质激素的不敏感或抵抗。Fakhri 等发现豚草

可诱发变应性鼻炎患者下鼻甲组织中 GR β 表达增加。Barnes 等报道, 变应性鼻炎患者激素不敏感组鼻黏膜中 GR β mRNA 表达水平显著高于激素敏感组和对照组。以上研究结果表明, 变应性鼻炎中 GR β 的过度表达可能在脂溶性的糖皮质激素治疗不敏感中发挥重要作用。

3. 鼻用糖皮质激素的作用原理

鼻用糖皮质激素喷射在鼻腔后, 约有 70% 被自然咽下或吐出, 30% 可以停留在鼻腔局部形成高浓度发挥抗炎作用。总体来说, 脂溶性的糖皮质激素的作用原理可分为以下 3 个方面: ①基因组效应: 脂溶性的糖皮质激素的经典作用途径是“基因组机制”, 脂溶性的糖皮质激素-GR 复合物转移到细胞核内, 以同型二聚体的形式与脂溶性的糖皮质激素应答元件 (glucocorticoid response element, GRE) 结合, 通过直接或间接调节基因转录和翻译发挥作用, 编码许多特定的炎性介质基因, 包括炎症反应相关的细胞因子、趋化因子、酶类以及黏附因子等。一般在 7 ~ 8h 后发挥作用, 最大作用时间可长达 2 周。该效应主要依靠细胞浆和细胞核内的 GR 发挥其调节基因活性作用; ②非基因组效应: 脂溶性的糖皮质激素-GR 复合物不直接与 GRE 结合, 而是通过作用于转录因子来抑制炎症基因的表达以及进行转录后调控, 大致通过 3 种途径激活多种细胞信号转导通路, 快速发挥“非基因组效应”, 可能有多种受体、激酶、信号分子的参与: 首先通过与特异性的脂溶性的糖皮质激素膜受体的作用, 激活细胞内的第二信使系统, 与离子通道蛋白 (G 偶联蛋白) 相互作用, 调控细胞内蛋白磷酸化水平, 引起细胞对外界刺激的快速反应; 其次通过与细胞膜的物理化学作用, 分为非特异性和特异性的非基因组效应; 最后通过与细胞浆中经典 GR 的特异性作用, 快速发生免疫抑制作用。以上 3 种途径之间不是相互孤立的, 而是在某些水平上存在一定的交互调节。该效应要求脂溶性的糖皮质激素大剂量使用, 在极短的时间内发生 (数分钟甚至数秒钟), 并且由于其发挥不需要通过基因的转录和蛋白质的合成, 转录抑制剂或蛋白质合成抑制剂均不能阻断脂溶性的糖皮质激素的这种快速效应; ③总效应: 基因组效应和非基因组效应间存在许多不同

点, 但他们之间存在交互调节, 所以两者并不总是可以被直接区分。

4. 鼻用糖皮质激素的药理特点

4.1 药理特点

鼻用糖皮质激素的抗炎作用主要通过减轻嗜酸性粒细胞和肥大细胞对鼻黏膜上皮的浸润, 影响花生四烯酸的代谢, 显著减少炎性介质和细胞因子的生成和释放, 抑制细胞因子的效应; 显著抑制嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞和单核细胞向鼻黏膜局部募集; 抑制鼻黏膜和息肉上皮细胞合成趋化因子或黏附分子, 从而间接干预嗜酸性粒细胞功能; 通过非基因组机制发挥免疫调节作用, 快速抑制中性粒细胞脱颗粒; 降低血管内皮生长因子表达, 减少鼻腔充血; 此外, 还可降低鼻黏膜对抗原和组胺的高反应, 减轻鼻黏膜的炎性水肿和血管扩张, 发挥直接的抗炎作用。

4.2 药代动力学

①肝脏首过代谢: 不同鼻用糖皮质激素的肝脏首过代谢存在一定差异, 理论上肝脏首过代谢越高的药物, 其全身生物利用度应越低, 药物发生全身性副作用的可能性也会越小。但事实上肝脏首过代谢并不是决定全身生物利用度的唯一因素, 从鼻腔局部吸收的药物所占给药量的比例虽小 (约 30%), 但因没有首过代谢却成为体循环中鼻用糖皮质激素的主要来源, 其对于全身生物利用度的重要性反倒超过了从胃肠道吸收的药物; ②脂溶性: 脂溶性是决定药物局部吸收程度的重要指标之一。通常脂溶性高的鼻用糖皮质激素, 更易被鼻黏膜吸收, 从而更长时间地在鼻腔局部滞留, 并进入靶细胞与 GR 结合而发挥其药理作用。鼻用糖皮质激素的脂溶性由高到低依次为: 糠酸莫米松 > 丙酸氟替卡松 > 布地奈德 > 曲安奈德。脂溶性过高或过低的药物均不易被吸收, 亲脂性的不同是造成鼻用糖皮质激素药理学特性差异的主要原因。高亲脂性鼻用糖皮质激素如丙酸氟替卡松、糠酸莫米松具有受体亲和力大、鼻黏膜滞留时间长、首关代谢率高、生物利用度低、咽部药量较多、起效较慢、体内分布广泛、半衰期长、反复用药后全身效应较强等特点; ③生物利用度: 生物利用度是决定鼻用糖皮质激素安全性的关键指标, 它取决于经过肝脏首过代

谢后，仍要具备药理活性的残余药物和经鼻腔黏膜吸收进入血液循环避开肝脏代谢的药物。鼻内给药后，进入体循环的鼻用糖皮质激素来自两部分：一部分约 30% 是在鼻部通过毛细血管直接吸收的鼻用糖皮质激素发挥药理学作用，并经鼻腔静脉系统吸收进入血液循环；另一部分约 70% 是被鼻纤毛清除、吞咽后经胃肠道吸收的鼻用糖皮质激素进入血液循环。前者所占给药量的比例虽小（约 30%），但因没有首过代谢，却是体循环中鼻用糖皮质激素的主要来源。二者吸收量上差别不大，这主要因为第二部分鼻用糖皮质激素的肝脏首过代谢更高（99%），因此其较高的鼻纤毛清除率虽然增加了吞咽进入肠道的药量，却不会增加总吸收药量，反而还减少从鼻部毛细血管直接吸收入血液的药量，其生物利用度较低。当前使用的第二代鼻用糖皮质激素具有良好的药动学特征，进一步减少系统生物利用度（< 1%）；④效价强度：目前评价鼻用糖皮质激素药物效价强度的最佳指标就是不同鼻用糖皮质激素与 GR 的亲合力。受体亲合力也与鼻用糖皮质激素的亲脂性呈正相关，受体亲合力高的药物可用较小剂量产生与受体亲合力低的药物相同强度的药效。临床试验证明：受体亲合力较低，但局部滞留更持久的布地奈德鼻腔喷射后，治疗变应性鼻炎的效果与受体亲合力更高的糠酸莫米松喷鼻疗效相同。但需要明确的是，药物体外试验结果并不能完全代表药物在体内的作用状况。

5. 鼻用糖皮质激素临床效应

鼻用糖皮质激素具有强大的抗炎效应，是目前治疗变应性鼻炎的一线药物选择。临床上使用较广泛的鼻用糖皮质激素有布地奈德、丙酸氟替卡松、糠酸莫米松等。多项临床对照试验表明，鼻用糖皮质激素可有效改善患者变应性鼻炎患者的鼻部症状，包括喷嚏、鼻痒、流涕和鼻塞。一旦改善鼻部症状，睡眠和生活质量即随之提高。大部分鼻用糖皮质激素对变应性结膜炎的症状也有改善，包括眼痒、流泪、结膜充血和眼睑水肿。一些研究表明，鼻用糖皮质激素还可有效地改善变应性鼻炎伴哮喘患者的症状。在多个临床研究中，鼻用糖皮质激素在控制包括鼻塞、流涕、喷嚏、鼻痒、鼻后滴漏等鼻部症状方面优于抗组胺药物和白三烯受体拮

抗剂。对于鼻用糖皮质激素的不良反应，目前文献报告的多为轻度或中度的局部反应，包括局部刺激症状、鼻干燥、鼻烧灼感、鼻痒、鼻出血、咽炎、味觉改变、恶心或腹泻等。其中较罕见的严重并发症是鼻中隔穿孔。可以明确的是，使用鼻用糖皮质激素不增加普通细菌感染或念珠菌感染的发病率，治疗剂量的鼻用糖皮质激素对肾上腺皮质功能、骨代谢与生长、鼻黏膜萎缩等均无明显影响。

6. 鼻用糖皮质激素的应用原则

鉴于鼻用糖皮质激素可以有效改善变应性鼻炎患者喷嚏、鼻痒、流涕和鼻塞等鼻部症状和部分眼部症状，本共识推荐鼻用糖皮质激素作为目前治疗变应性鼻炎的一线用药。

鼻用糖皮质激素临床上可用于所有类型（包括轻度和中重度，间歇性和持续性）变应性鼻炎的治疗。

鼻用糖皮质激素治疗变应性鼻炎的使用疗程通常不少于 4 周，治疗过程中，原则上应根据症状控制情况逐渐减少用药的次数和剂量，最终调整为控制临床症状所需的最小剂量予以维持或可短期停药，但一旦症状再起、病情复发时需继续用药。

为方便临床操作，本共识将常年性变应性鼻炎的治疗分为发作期和维持期，引入化学上的“滴定（titration）”理念。①在发作期推荐持续治疗，对于轻度变应性鼻炎，可单独使用鼻用糖皮质激素，按推荐剂量每日喷鼻 1 ~ 2 次，疗程不少于 2 周，以鼻用糖皮质激素能否控制鼻部症状为标准决定是否增加其他类型抗炎药物（药物类型滴定）；对于中重度变应性鼻炎，可单独使用鼻用糖皮质激素，或者鼻用糖皮质激素与其他抗炎药物联合使用，鼻用糖皮质激素按推荐剂量每日喷鼻 1 ~ 2 次，疗程不少于 2 周；然后减至 1/2 量或 1/4 量使用，以药量足够控制鼻部症状为标准进行剂量微调（药物剂量滴定），疗程不少于 2 周，即总疗程 4 周以上；②在维持期推荐按需治疗，可单独使用鼻用糖皮质激素，或者鼻用糖皮质激素与其他抗炎药物联合使用，鼻用糖皮质激素按推荐剂量每日喷鼻 1 ~ 2 次，疗程 1 周左右，以药量足够控制鼻部症状为标准进行疗程微调（药物疗程滴定）；对于季节性变应性鼻炎，建议在季节到来之前提前 1 ~ 2 周进行预防

性使用，可有效减轻甚至避免临床症状的发作。

用药时间：在1d只需要使用1次时，鼻用糖皮质激素最好在早晨使用，因为早晨用药与内源性激素分泌时间相对一致，这样即使长期反复使用对患者自身激素分泌也不至于产生抑制，可大大减少副作用。合并有哮喘的孩子症状易在夜间发作，因夜间体内自身激素水平最低，这时喷入或吸入激素对预防哮喘发作有很大作用。

用药方法：掌握鼻用糖皮质激素的正确使用方法不仅有助于提高疗效，还可以减少不良反应的发生。每次喷药前，应先将药液摇匀，确保喷出有效喷雾。使用时，患者头部取直立位稍向后倾斜，将喷口略朝向鼻腔外侧，避免直接将药物喷至鼻中隔。一般用左手喷右鼻，右手喷左鼻。喷药后，可头部仰起2~3min，让药液向鼻腔后倒流，最后吐出进入咽部的药水。喷鼻时避免用力吸气。掌握正确的喷鼻方法可以减少鼻黏膜糜烂、出血、溃疡甚至鼻中隔穿孔的可能。

7. 鼻用糖皮质激素在特殊人群中的应用

7.1 鼻用糖皮质激素在儿童变应性鼻炎患者中的应用

总体来看，鼻用糖皮质激素临床上短期（数周）按推荐剂量使用对儿童生长影响不大，但长期大剂量吸入糖皮质激素可能抑制儿童生长，但此抑制作用在治疗的第1年最显著，随着治疗的延长而呈减弱趋势，提示局部糖皮质激素治疗对儿童生长的抑制作用可能是一过性的。目前长期研究的结果未发现鼻用糖皮质激素可影响患儿的最终身高。2010版变应性鼻炎及其对哮喘的影响（allergic rhinitis and its impact on asthma, ARIA）指南修订版给予了鼻用糖皮质激素高力度的推荐，这一推荐同样适用于儿童患者，且对生长发育无不良反应。但本共识建议，儿童患者的用药时间尽量控制在6周内。对长期使用鼻用糖皮质激素的儿童，应在治疗的第1年，每4个月评估生长状况1次，从第2年起每6个月随访1次。

7.2 鼻用糖皮质激素在老年变应性鼻炎患者中

的应用

相对于儿童变应性鼻炎患者而言，目前学界对于老年变应性鼻炎患者未给与足够重视。但实际上，老年变应性鼻炎患者，特别是60~75岁，比通常预计的要多，有文献提示其发病率在3%~12%。鼻用糖皮质激素对于超过60岁的老年患者也是一线的药物，老年人对其耐受性很好。鼻用糖皮质激素局部喷射后产生广泛而强效的抗炎效果，对鼻黏膜的炎症反应起到“全面撒网”的作用，能够快速控制过敏症状，长期使用可以通畅鼻腔和改善嗅觉，对改善老年人生活质量起到重要作用。目前没有长期使用后副作用的报道，但考虑到老年的生理特点，本共识推荐使用生物利用度低的鼻用激素，如莫米松和环索奈德。

7.3 鼻用糖皮质激素在妊娠期变应性鼻炎患者中的应用

对妊娠期变应性鼻炎患者，鼻用糖皮质激素的使用方面缺乏足够的临床试验，目前只有布地奈德是美国食品和药物管理局认可的B类药物。研究表明，经鼻给药比口服吸入布地奈德的全身吸收剂量要低得多，表明其安全性至少与口服吸入布地奈德相当。本共识认为，妊娠中后期如果在充分的医学评估后按推荐的治疗剂量使用糠酸氟替卡松、莫米松和布地奈德，鼻内使用应该是安全的。但在孕期，临床医生在处方任何鼻用糖皮质激素前，都应该考虑到风险效益比并与患者进行有效的沟通。

8. 小结

鼻用糖皮质激素具有强大的抗炎效应，是目前治疗变应性鼻炎的一线药物。鼻用糖皮质激素可有效缓解变应性鼻炎患者的鼻部症状，包括喷嚏、鼻痒、流涕、鼻塞及部分眼部症状，提高睡眠和生活质量。鼻用糖皮质激素临床上可用于所有类型的（包括轻度和中重度，间歇性和持续性）变应性鼻炎的治疗。鼻用糖皮质激素的不良反应，多为轻度或中度的局部反应。儿童、老年人和妊娠期变应性鼻炎患者使用鼻用糖皮质激素治疗时应予以适当注意。

（参考文献及表格均已省略，文章来源：中国耳鼻咽喉颅底外科杂志，2021，27（4）：365-371）

科普讲堂

宝宝用药方式知多少

“宝宝一直哭，给小孩喂药太纠结了……”。给孩子喂药是很多家长面临的共同难题，其实给小孩喂药掌握正确的给药方式最关键。给药方式一般有哪些呢？

口服法

口服是最常用的给药方法，幼儿用糖浆、水剂、冲剂等较合适，也可将药片捣碎后加糖水吞服。

年长儿可用片剂或者药丸，小婴儿喂药时最好将小孩抱起或者头略抬高，以免呛咳时将药物吐出，病情需要时可采用鼻饲给药。

对婴儿及不会吞服药片、胶囊的小儿，可以选用水剂、冲剂、滴剂或干糖浆制剂，或临时将药片压碎加水溶化后再喂服（注意有些肠溶片及缓释制剂不可用此法）。有特殊味道的药物不可和食物放在一起喂。

注射法

注射给药时一般药物起作用比口服快，重症、急症或有呕吐者多用此法；

有些药物不能口服，或为增加疗效，需用注射法。此法虽然奏效快，但对小孩刺激大，如果肌肉注射次数过多，还可造成臀肌挛缩，影响下肢功能。

对于有一些疾病比较重的患儿，可以采用静脉推注或者静脉滴注使用，静脉推注多在抢救时应用，静脉滴注应根据年龄大小、病情严重程度控制滴速。

需要注意的是注射法对小儿精神刺激较大，可造成一定的局部损伤，静脉注射较易出现反应，故应尽量减少不必要的注射用药。

吸入法

对于一些呼吸道疾病如支气管哮喘、喉炎、肺炎等，可以用这个方法使药物应用于需要的部位。

局部表面给药法

如滴眼、滴鼻、滴耳、敷伤口、涂擦于皮肤等，主要是利用药物的局部治疗作用。

给小儿使用外用药物时须注意避免患儿用手抹入眼中或吃入口内，并注意适应证、用法等问题，不能因为是外用药物而粗心大意。

舌下含服、含漱等给药方法只用于能合作的较大患儿。对昏迷患儿必须用口服的药物时，可用鼻饲法注入。

灌肠法

灌肠法会导致药物吸收不稳定，小婴儿又难以保留药液，所以一般较少使用，必要时可用缓释栓剂替代。

末语

在选择给药方法时，应该尽量选用患儿和家长都可以接受的方式给药。

在能有效控制病情的前提下，能口服就不肌注，能肌注就不打点滴。以上内容仅为参考，如有医疗需求，请务必到正规医疗机构就诊。

特别注意

家长应特别关注儿童用药不良反应，儿童用药后，家长应记录孩子用药情况。

由于儿童常常无法清楚表述自己的感受，如果家长疏忽观察，一旦发生不良反应不及时处理，可能会给孩子健康带来伤害。

即使是年龄较大的小儿服药时，家长应对用药过程进行监督，不应将药发给患儿本人自行掌握，以免发生误服或隐瞒不服等情况。

如果发现情况异常，应该第一时间带患儿和使用的药品（包装盒等）及时到医院找专业医生就诊，由医师和药师进一步分析判断、指导处理。

（药学部 周甜 供稿）

药物警戒

国家药监局关于修订氯化钾注射剂说明书的公告

(2023 年第 98 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，国家药监局决定对氯化钾注射剂（包括氯化钾注射液、注射用氯化钾）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当依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照氯化钾注射剂说明书修订要求（见附件），于 2023 年 11 月 14 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。

氯化钾注射剂说明书修订要求

(包括氯化钾注射液、注射用氯化钾)

一、【不良反应】项应包含且不限于以下内容

上市后监测中发现本品有以下不良反应 / 事件报告（发生率未知）

全身性反应：畏寒、寒战、发热、乏力、不适等。

心血管系统：胸部不适、胸痛、紫绀、心悸、心律失常、血压下降等。

皮肤及附件：潮红、皮疹、瘙痒、红斑、多汗、皮肤反应、肿胀等。

胃肠系统：恶心、呕吐、腹部不适、腹痛、腹胀、腹泻、胃肠道反应等。

神经精神系统：头晕、头痛、烦躁、感觉减退、震颤、抽动、精神障碍等。

呼吸系统：胸闷、呼吸困难、呼吸急促、咳嗽等。

免疫系统：过敏反应、过敏样反应、过敏性休克等。

血管与淋巴管类：静脉炎、血管性疼痛、血管炎、血管痉挛等。

局部反应：注射部位反应（疼痛、肿胀）等。

其他：肢体疼痛、肌痛、高钾血症、视物模糊等。

二、【禁忌】项应包含且不限于以下内容

1. 对本品及所含成份过敏者禁用。

2. 高钾血症患者禁用。

三、【注意事项】项在保留现有内容基础上补充“不得静脉推注”

(注：如原批准说明书的安全性内容较本修订

建议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注射用磷霉素钠说明书的公告

(2023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，国家药监局决定对注射用磷霉素钠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当依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照注射用磷霉素钠说明书修订要求（见附件），于2023年11月14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。

注射用磷霉素钠说明书修订要求

一、【不良反应】项下修订为以下内容

治疗过程中最常见的不良反应是红斑、电解质失衡、注射部位反应、味觉倒错和胃肠紊乱。其他重要不良反应包括过敏性休克、抗生素相关性结肠炎和白细胞减少。

按照系统器官类别和不良反应发生列示不良反应。发生频率定义如下：非常常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$ 至 $<1/10$ ）、偶见（ $\geq 1/1000$ 至 $<1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10000$ 至 $<1/1000$ ）、非常罕见（ $<1/10000$ ）和未知（无法根据现有数据进行估算）。

器官系统分类	发生频率	不良反应
血液系统	未知	粒细胞缺乏症（一过性）、白细胞减少症、血小板减少、中性粒细胞减少
免疫系统	非常罕见	过敏反应，包括过敏性休克和超敏反应
各类检查	常见	高钠血症、低钾血症*
神经系统	常见	味觉倒错
	偶见	头痛
胃肠系统	偶见	恶心、呕吐、腹泻
	未知	抗生素相关性结肠炎
肝胆系统	偶见	血清碱性磷酸酶（ALP）升高（一过性）、转氨酶（ALT，AST）升高、 γ -谷氨酰转氨酶（ γ 氨酰转）升高
	未知	肝炎
皮肤及皮下组织	常见	红斑
	偶见	皮疹
	未知	血管性水肿、瘙痒、荨麻疹
全身及给药部位反应	常见	注射部位静脉炎
	偶见	乏力

* 低钾血症可能导致全身性症状，如乏力、疲倦或水肿和 / 或肌肉抽搐，严重者可能导致反射减退和心律失常。高钠血症可能引起口渴、血压升高和水钠潴留（如水肿）（见注意事项），严重者可能会导致意识模糊、反射亢进、惊厥发作和昏迷。

我国上市后监测中发现本品还有以下不良反应报告（发生率未知）：

胃肠系统：腹痛、腹胀、腹部不适、口干、口唇麻木、胃食管反流病。

全身及给药部位反应：胸部不适、发热、水肿、注射部位反应，包括疼痛、肿胀、皮疹、瘙痒等。

神经系统：头晕、感觉减退、震颤、嗜睡。

呼吸系统：呼吸困难、窒息感、呼吸急促、咳嗽、喉水肿、哮喘发作。

心血管系统：心悸、心动过速、潮红、苍白、发绀、血管性疼痛、低血压。

眼部：眼睑水肿、眼眶周围水肿、视觉损害、视物模糊、结膜充血。

肌肉骨骼：肌无力、肌痛、肌痉挛。

肝胆系统：肝功能异常、黄疸、胆红素上升。

泌尿系统：血尿、肾功能异常、BUN 上升、蛋白尿。

其他：斑丘疹、多汗、眩晕、耳鸣、食欲减退、嗜酸性粒细胞增多、贫血、抽动、烦躁不安。

二、【注意事项】项下修订为以下内容

1. 本品静脉滴注速度宜缓慢，每次静脉滴注时间应在 1 ~ 2 小时以上。

2. 肝、肾功能减退者慎用。应用较大剂量时应监测肝功能。

3. 选择性耐药的风险和联合治疗的必要性

在体外，已经发现磷霉素可以快速筛选耐药突变体。在临床研究中，单独静脉给予磷霉素与选择性耐药有关。建议尽可能将磷霉素联合其他抗菌药物使用，以降低选择性耐药的风险。

4. 过敏反应

磷霉素治疗期间可能会发生严重的过敏反应，

包括过敏性休克，严重者可导致死亡。如果发生此类反应，应立即停药，并采取适当的紧急救治措施。

5. 艰难梭菌相关性腹泻

几乎使用所有抗菌药（包括本品）时均有报告显示艰难梭菌相关性腹泻（CDAD），严重程度为轻度腹泻至致死性肠炎。使用抗菌药治疗改变了结肠的正常菌群，导致艰难梭菌过度生长。

艰难梭菌产生毒素 A 和 B，导致 CDAD 的发生。艰难梭菌菌株产生的剧毒毒素导致发病率和死亡率增加，由于这些感染是抗微生物药治疗难以治愈的，可能需要行结肠切除术。使用抗生素后出现腹泻的患者必须考虑 CDAD。详细的病史是必要的，因为报告 CDAD 在给予抗菌药后 2 个月内发生。

如果怀疑或确定为 CDAD，正在使用的不直接针对艰难梭菌的抗生素需停止使用。对艰难梭菌应给予适当的体液和电解质调节，蛋白质补充、针对艰难梭菌的抗生素治疗，并根据临床指征进行手术评估。

6. 对血钠、血钾的影响

1 克磷霉素（相当于 1.32 克磷霉素二钠）含有 14 mmol（320 mg）钠，相当于世界卫生组织建议成人每日最大摄入量 2 克钠的 16%。

在开始治疗前应评估高钠血症和水钠潴留的风险，尤其是有充血性心力衰竭病史或伴有肾病综合征、肝硬化、高血压、醛固酮增多症、肺水肿或低蛋白血症的患者。

对于接受磷霉素治疗（尤其是长期治疗）的患者，应定期监测其血钠和血钾水平。治疗期间建议低钠饮食，也可以考虑延长输注时长和 / 或减少单次使用剂量（同时增加给药频次）。

磷霉素可能会降低血钾浓度，因此应考虑补钾。

7. 粒细胞缺乏症

在使用磷霉素静脉注射的患者中，有发生中性粒细胞减少症或粒细胞缺乏症的情况，因此应定期监测白细胞计数，如果出现此类情况，应采取适当的治疗措施。

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订洛芬待因制剂说明书的公告

(2023 年第 111 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,国家药监局决定对洛芬待因制剂(包括洛芬待因片、洛芬待因缓释片)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当依据《药品注册管理办法》等有关规定,按照洛芬待因制剂说明书修订要求(见附件),于2023年11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。

洛芬待因制剂说明书修订要求

(包括洛芬待因片、洛芬待因缓释片)

一、【不良反应】项下应包含以下内容:

上市后监测中发现本品有以下不良反应/事件报告(发生率未知):

消化系统:恶心、呕吐、消化不良、胃炎、腹痛、腹部不适、腹胀、腹泻、消化道出血、呕血、黑便、便秘、肝酶(如丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶等)升高、肝损伤。

皮肤及皮下组织:皮疹、荨麻疹、红斑、瘙痒、多汗、皮肤肿胀、潮红。

神经系统及精神类反应:头晕、头痛、感觉减退、震颤、嗜睡、失眠、幻觉。

全身性疾病及给药部位各种反应:乏力、胸部不适、疼痛、水肿。

呼吸系统:呃逆、哮喘、呼吸急促、呼吸困难、呼吸抑制。

心血管系统:心悸、心律失常、高血压、血压降低。

免疫系统:过敏反应、过敏性休克。

眼器官:眼睑水肿、眶周水肿、视物模糊。

其他:食欲减退、眩晕、耳鸣、肾功能损害。

二、【禁忌】项下应包含以下内容:

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者。

2. 禁用于冠状动脉搭桥手术(CABG)围手术期疼痛的治疗。

3. 有应用非甾体抗炎药后发生胃肠道出血或穿

孔病史的患者。

4. 有活动性消化道溃疡 / 出血，或者既往曾复发溃疡 / 出血的患者。

5. 重度心力衰竭、重度肾衰竭或呼吸衰竭患者。

6. 孕妇及哺乳期妇女禁用。

三、【注意事项】项下应包含以下内容：

1. 避免与其它非甾体抗炎药，包括选择性 COX-2 抑制剂合并用药。

2. 根据控制症状的需要，在最短治疗时间内使用最低有效剂量，可以使不良反应降到最低。

3. 在使用所有非甾体抗炎药治疗过程中的任何时候，都可能出现胃肠道出血、溃疡和穿孔的不良反应，其风险可能是致命的。这些不良反应可能伴有或不伴有警示症状，也无论患者是否有胃肠道不良反应史或严重的胃肠事件病史。既往有胃肠道病史（溃疡性大肠炎，克隆氏病）的患者应谨慎使用非甾体抗炎药，以免使病情恶化。当患者服用该药发生胃肠道出血或溃疡时，应停药。老年患者使用非甾体抗炎药出现不良反应的频率增加，尤其是胃肠道出血和穿孔，其风险可能是致命的。

4. 针对多种 COX-2 选择性或非选择性 NSAIDs 药物持续时间达 3 年的临床试验显示，本品可能引起严重心血管血栓性不良事件、心肌梗塞和中风的风险增加，其风险可能是致命的。所有的 NSAIDs，包括 COX-2 选择性或非选择性药物，可能有相似的风险。有心血管疾病或心血管疾病危险因素的患者，其风险更大。即使既往没有心血管症状，医生和患者也应对此类事件的发生保持警惕。应告知患者严重心血管安全性的症状和 / 或体征以及如果发生应采取的步骤。

患者应该警惕诸如胸痛、气短、无力、言语含糊等症状和体征，而且当有任何上述症状或体征发

生后应该马上寻求医生帮助。

5. 和所有非甾体抗炎药（NSAIDs）一样，本品可导致新发高血压或使已有的高血压症状加重，其中的任何一种都可导致心血管事件的发生率增加。服用噻嗪类或髓祥利尿剂的患者服用非甾体抗炎药（NSAIDs）时，可能会影响这些药物的疗效。高血压病患者应慎用非甾体抗炎药（NSAIDs），包括本品。在开始本品治疗和整个治疗过程中应密切监测血压。

6. 有高血压和 / 或心力衰竭（如液体潴留和水肿）病史的患者应慎用。

7. NSAIDs，包括本品可能引起致命的、严重的皮肤不良反应，例如剥脱性皮炎、Stevens Johnson 综合征（SJS）和中毒性表皮坏死溶解症（TEN）。这些严重事件可在没有征兆的情况下出现。应告知患者严重皮肤反应的症状和体征，在第一次出现皮肤皮疹或过敏反应的其他征象时，应停用本品。

8. 发热和疼痛有时有可能是某种严重疾病的潜在征兆。当使用洛芬待因制剂来缓解与疼痛等有关的症状时，如症状持续或恶化，或出现新的症状，患者应停用本品并咨询医生。

四、【孕妇及哺乳期妇女用药】项下应包含以下内容：

孕妇及哺乳期妇女禁用。

五、【老年用药】项下应包含以下内容：

如有消化道疾病史（特别是溃疡史）、肝功能损伤或肾功能损伤等既往史，应单独个体化评估，且密切监测患者用药反应。

（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。）

（文章来源：国家药品监督管理局）

国家药监局关于修订琥珀酰明胶注射液说明书的公告

(2023 年第 113 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,国家药监局决定对琥珀酰明胶注射液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当依据《药品注册管理办法》等有关规定,按照琥珀酰明胶注射液说明书修订要求(见附件),于 2023 年 11 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。

琥珀酰明胶注射液说明书修订要求

一、【不良反应】项下应包含以下内容

上市后监测到琥珀酰明胶注射液以下药品不良反应/事件报告(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率):

皮肤及皮下组织:皮疹、荨麻疹、红斑、斑丘疹、瘙痒、潮红。

全身性疾病及给药部位反应:寒战、发热、胸部不适。

免疫系统:超敏反应、过敏样反应、过敏性休克。

胃肠系统:恶心、呕吐、腹部不适、腹痛。

呼吸系统、胸及纵膈:咳嗽、呼吸急促、呼吸困难。

神经系统:头晕、头痛、震颤。

心脏器官:血压下降、低血压、心慌、心动过速、心律失常。

二、【注意事项】项下应包括以下内容

1. 上市后监测到本品有过敏性休克的严重不良反应报告,建议在有抢救条件的医疗机构使用,用药前应仔细询问患者用药史和过敏史,在输注产品过程中,特别是最初的 20 ~ 30ml 时,应对患者进行密切观察;一旦出现皮疹、瘙痒、呼吸困难、血压下降等症状和体征,应立即停止输注并及时治疗;有用药超过 60 分钟后发生过敏性休克的病例报告。

2. 有文献报道,去甲万古霉素与琥珀酰明胶注射液混合后易产生配伍变化,出现乳白色浑浊。

3. 在没有进行相容性研究时,本品不能与其他药品经同一管路混合输注。

三、【禁忌】项下应包括以下内容

1. 对本品任何组成成份过敏者禁用。
2. 对红肉（哺乳动物肉）或内脏过敏者禁用。
3. 对半乳糖- α -1, 3-半乳糖过敏者禁用。

（注：如原批准说明书的安全性内容较本修订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）

英国警示葡萄糖酸钙治疗严重高钾血症 存在剂量不足潜在风险

英国药品和医疗保健产品监管局（MHRA）网站6月27日发布有关信息，钙盐（氯化钙或葡萄糖酸钙）用于稳定心肌并预防严重高钾血症患者的心脏骤停。然而，这两种盐在钙剂量方面并不相同。确保给予正确的剂量，以避免钙剂量不足。如果治疗效果不佳，对高钾血症患者可能是致命的。

为了达到6.8毫摩尔的推荐钙剂量：必须使用30毫升10%的葡萄糖酸钙或10毫升10%的氯化钙。葡萄糖酸钙和氯化钙制剂均以10ml小瓶提供，因此需要3瓶葡萄糖酸钙才能达到仅相当于1瓶氯化钙的剂量。对非心脏骤停患者的药方法为缓慢静脉注射（intravenous injection），在心脏骤停时建议推注（bolus injection）。可能需要重复给药。

（一）给医疗保健专业人员的建议

钙盐（氯化钙或葡萄糖酸钙）用于稳定心肌和预防心脏骤停，但这两种产品不是等效剂量。如果使用葡萄糖酸钙代替氯化钙，请注意剂量不足的意外风险，并在给药前验证钙盐的详细信息：30毫升10%葡萄糖酸钙提供6.8毫摩尔的钙（相当于10毫升10%氯化钙），应在10分钟内缓慢静脉注射全部剂量，可能需要重复给药，因为钙的作用是暂时的，持续时间是30至60分钟。

目前已经发布国家患者安全警报（National Patient Safety Alert），要求提供者审查当地指南，包括电子移动应用程序、快速参考指南和临床医生

的支持材料。通过黄卡报告与葡萄糖酸钙相关的可疑不良反应；通过当地的风险管理系统报告用药错误或未遂事故，当用药错误导致患者伤害时通过黄卡报告。

（二）钙盐与严重高钾血症患者的治疗

严重高钾血症（血浆浓度 ≥ 6.5 mmol/l）的治疗属于医疗紧急情况，不得延误治疗。葡萄糖酸钙用于稳定心肌，预防心律失常和心脏骤停。

钙盐以前曾被用于严重高钾血症的心肌兴奋性的治疗，但MHRA最近授权在急性严重高钾症和严重高钾引起的心脏复苏中使用葡萄糖酸钙。仅在确诊严重高钾血症的情况下开始葡萄糖酸钙治疗。不应在心脏骤停期间进行常规给药。

《成人急性高钾血症治疗的最新临床实践指南》于2020年出版。钙盐不会降低血清钾，但用于保护心脏。该指南建议使用氯化钙或葡萄糖酸钙。然而，就钙剂量而言，这些盐是不等效的。为了达到6.8毫摩尔的推荐钙剂量，必须使用30毫升10%的葡萄糖酸钙或10毫升10%的氯化钙。葡萄糖酸钙和氯化钙制剂均装在10毫升小瓶中，浓度为10%（w/v），因此需要3小瓶葡萄糖酸钙才能达到相当1小瓶氯化钙的剂量。给药方法应该是缓慢的静脉注射，可能需要重复给药。

心电图改变可能提供钾中毒的证据，但最初并不总是存在。建议对钾水平高于6.0毫摩尔/升进

行心电图监测，葡萄糖酸钙应在给药后 3 分钟内对心电图异常产生影响，其作用预计将持续 30 至 60 分钟。应在 10 分钟内静脉注射 30 毫升剂量的 10% 葡萄糖酸钙。钙盐的作用是暂时的，因此如果初始剂量完成后 5 至 10 分钟内仍有心电图异常，则考虑重复给药。

钙盐不会降低钾含量。心律失常和心脏骤停的风险与高钾血症的严重程度成正比。必须立即采取措施降低血钾水平并解决高钾血症的根本原因。

（三）葡萄糖酸钙剂量不足的研究进展

MHRA 审查了英国现有的与葡萄糖酸钙不当使用有关的数据，并识别了发生用药错误的单个病例，包括一例在心肺复苏期间使用 10 毫升葡萄糖酸钙的死亡报告（黄卡文献报告）。自指南更新以来，国家报告学习系统（National Reporting Learning System, NRLS）收到的报告（2020 年 8 月 1 日至 2022 年 8 月 31 日）表明，有 6 起事件显

示在严重高钾血症和心脏骤停情况下，葡萄糖酸钙给药和监测不正确（5 例死亡，1 例结局未知）。这些事件中的安全问题与葡萄糖酸钙剂量不足有关，缺乏重复给药、缺乏降钾治疗、缺乏心电图监测或监测不当。

根据 MHRA 的审查以及人用药品委员会的建议，将更新这些药物的产品信息，更明确地界定安全有效使用葡萄糖酸钙治疗严重高钾血症的方法，并警告可能出现的给药不足。

MHRA 最近授权使用葡萄糖酸钙用于严重高钾血症的心肌兴奋性的治疗，这在以前是超说明书内容。提醒医疗保健专业人员，通常不建议使用葡萄糖酸钙治疗心脏骤停，除非伴有严重的高钾血症。在这种情况下，建议推注。

在与英国国家医疗服务体系、苏格兰、威尔士和北爱尔兰的机构以及英国肾脏协会协商后，MHRA 还发布了国家患者安全警报（National Patient Safety Alert）。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）

欧盟对 GLP-1 受体激动剂可能导致自杀和自伤风险开展审查

欧洲药品管理局药物警戒风险评估委员会（PRAC）正在审查包括司美格鲁肽（商品名 Ozempic 和商品名 Wegovy）、利拉鲁肽（商品名 Saxenda）在内的 GLP-1 受体激动剂引起自杀和自伤想法的相关风险数据。这类药用于减肥和 2 型糖尿病的治疗。

冰岛药品监管机构在接到使用利拉鲁肽和司美格鲁肽的患者有自杀想法和自伤的报告后启动了此次审查。有关部门目前已经检索到约 150 份自伤和自杀想法相关报告，并正在进行分析。

利拉鲁肽和司美格鲁肽使用广泛，迄今药物暴露量约 2000 万患者年。目前尚不清楚报告病例是

否与药物本身有关，还是与患者的基础疾病或其他因素有关。

此次审查是在药品安全性信号相关程序指导下进行的。信号是指某种药物可能引起新的不良事件或已知不良事件中有值得进一步调查的新信息。出现信号并不一定意味着怀疑药物导致了该不良事件。

Saxenda 和 Wegovy 获准在饮食控制和运动基础上用于存在至少一种体重相关合并症的超重或肥胖患者的体重管理。Ozempic 获准在饮食控制和运动基础上用于治疗血糖控制不佳的成人 2 型糖尿病患者，但已经超适应症用于减肥。自杀行为暂未

列为任何一种欧盟 GLP-1 受体激动剂产品信息中的副作用。

2023 年 7 月 3 日开始对 Ozempic、Saxenda 和 Wegovy 进行审查，现在已经扩大到所有 GLP-1 受

体激动剂。这项审查预计于 2023 年 11 月结束，审查结果将在网站上公布。

PRAC 建议患者和医疗保健专业人员应根据产品获批适应症合理使用 GLP-1 受体激动剂。

(文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心)

欧盟建议采取新措施以避免在妊娠期接触托吡酯

欧洲药品管理局 (EMA) 药物警戒风险评估委员会 (PRAC) 建议采取新措施，避免胎儿在子宫内接触含有托吡酯的药物，因为该药物可能会增加怀孕期间接触后胎儿神经发育问题的风险。已知托吡酯在怀孕期间使用会导致严重的出生缺陷。

在欧盟，含托吡酯的药物用于治疗癫痫和预防偏头痛。在一些欧盟国家，该药还与芬特明一起用于减肥。目前，托吡酯不能在怀孕期间用于预防偏头痛或控制体重，可能怀孕的患者在使用托吡酯时必须采取有效的避孕措施。

对于使用托吡酯治疗癫痫的患者，PRAC 现在建议除非没有其他合适的治疗方法，否则不应在怀孕期间使用该药。

PRAC 还建议实施预防怀孕方案外的额外措施，以避免胎儿在子宫内接触托吡酯。这些措施将告知所有能够生育的妇女在怀孕期间服用托吡酯的风险，以及在服用托吡酯期间避免怀孕的必要性。

医务人员应确保所有可能怀孕的患者充分了解怀孕期间服用托吡酯的风险。应考虑替代治疗方案，并至少每年重新评估使用托吡酯治疗的必要性。

EMA 将更新含托吡酯类药物的产品信息，以进一步强调风险和应采取的措施。将向患者和医务人员提供怀孕期间使用托吡酯相关风险的教育材料，并将在每个药品包装内向患者提供患者卡，药品的外包装上也会有明显的警告。

这些建议源于 PRAC 对现有数据的审查，包括最近的三项观察性研究。其中使用了基于相同的数据集的两项研究表明，与未服用抗癫痫药物的癫痫母亲所生的孩子相比，在妊娠期间服用托吡酯的母亲所生的孩子患神经发育障碍的风险可能高出两到三倍，尤其是孤独症谱系障碍、智力残疾或注意力缺陷多动障碍 (ADHD)。另一项研究则未显示出这些风险增加。

PRAC 在其审查中证实，母亲在怀孕期间服用托吡酯会增加出生缺陷的风险，并会降低未出生胎儿的发育水平。在怀孕期间服用托吡酯的母亲所生的孩子中，每 100 个有 4 到 9 个会出现出生缺陷，而不采取此治疗方法的妇女所生的孩子中每 100 个有 1 到 3 个会出现出生缺陷。此外，怀孕期间服用托吡酯的母亲所生的孩子中，每 100 个约有 18 个比预期体格小、体重更低，而没有服用抗癫痫药物和未患癫痫的母亲所生的孩子中，每 100 个有 5 个比预期体格小、体重更低。

审查期间，PRAC 还咨询了专家、患者代表和专业人士。

PRAC 要求销售托吡酯的公司必须进行药物使用研究，并对医务人员和患者进行调查，以评估新措施的有效性。

给患者的信息

孕期服用托吡酯可导致儿童出生缺陷，新生儿可能比出生时预期的体格更小，体重更轻，也可能

增加大脑功能发育问题的风险，如孤独症谱系障碍、智力残疾或注意力缺陷多动障碍（ADHD）。

如果你已经怀孕或可能怀孕，使用托吡酯有以下重要限制：

如果你怀孕了，不能使用托吡酯来预防偏头痛或控制体重。如果你可能怀孕，除非你正在使用高效的避孕措施，否则不能使用托吡酯。

如果你患有癫痫，并且怀孕了，你就不能使用托吡酯，除非没有其他治疗方法能让你充分控制癫痫发作。

如果你有癫痫并且可能怀孕，你不能使用托吡酯，除非你正在使用非常高效的避孕措施。如果你计划怀孕，而托吡酯是唯一能充分控制癫痫发作的治疗方法，你应该咨询你的医生，他会告诉你在怀孕期间服用托吡酯的风险以及怀孕期间癫痫发作的风险。

如果你是一个可能怀孕的病人，你的医生会向你提供信息，以便你了解在怀孕期间服用托吡酯的风险。这将在你开始服用托吡酯之前完成，并且在治疗期间每年至少完成一次。

如果可能怀孕，在服用托吡酯的同时，你应该咨询你的医生哪种避孕方法适合你，并始终使用有效的避孕方法。

如果你打算怀孕，请咨询你的医生。不要停止使用有效的避孕措施，直到你和你的医生讨论出另一种可选择的治疗方法。如果你正在服用托吡酯治疗癫痫，不要在没有咨询医生的情况下停止服用药物，因为这可能会对你或未出生的孩子造成伤害。

如果你怀孕了或认为你可能已经怀孕了，请立即告诉你的医生。

如果你有任何问题或担忧，请咨询你的医生。

给医务人员的信息

众所周知，在怀孕期间使用托吡酯会导致严重的先天性畸形和胎儿生长受限。最近的数据还表明，怀孕期间使用托吡酯可能增加神经发育障碍的风险。

托吡酯禁止在怀孕期间用于预防偏头痛和控制体重。如果患者怀孕或计划怀孕，必须停用托吡酯。有生育潜力的患者应在治疗期间和停止托吡酯治疗后至少4周内使用有效避孕措施。

在治疗癫痫方面，除非没有合适的替代药物，禁止在怀孕期间使用托吡酯，托吡酯也禁用于没有采用高效避孕的有生育潜力的妇女。唯一的例外是，可用于没有合适的替代药物，但正在计划怀孕，并已充分了解怀孕期间服用托吡酯的风险的妇女。

无论何种适应症，托吡酯只有在满足下列预防怀孕方案的条件时才可用于有生育潜力的妇女：

在开始治疗前，进行妊娠试验检查。

就托吡酯治疗的风险和在整个治疗过程中需要采取高度有效的避孕措施提供咨询。

至少每年通过填写风险意识表格，对正在进行的治疗进行审查。如果患者计划怀孕或已经怀孕，患者和处方医生将在治疗开始时和每次年度检查时，都要填写这份表格。以确保患者充分了解风险和应采取的措施。

有生育能力的患者使用托吡酯，应由有癫痫或偏头痛治疗经验的医生开始处方并监督治疗过程。使用托吡酯/芬特明联合治疗应由有体重管理经验的医生进行。应考虑其他治疗方案，并至少每年与患者一起重新评估治疗的必要性。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）

英国警示甲氨蝶呤的光敏性反应风险

英国药品和健康产品管理局（Medicines and

Healthcare products Regulatory Agency, MHRA）近

期发布信息，提醒甲氨蝶呤用药患者在阳光下应采取防护措施，避免发生光敏性反应（photosensitivity reaction）。

给医务人员的建议：

光敏性反应（包括光毒性 [phototoxicity]，即药品暴露于紫外线 [UV] 后被激活，导致皮肤出现晒伤样的病变或皮疹）是甲氨蝶呤的已知不良反应，无论剂量高低，均有可能发生。

光敏性反应多表现为类似严重晒伤的丘疹样、水疱样皮疹，部分患者还可能发生肿胀。极少数情况下，光敏性反应的继发感染可导致死亡。

处方和配药甲氨蝶呤的医务人员均应提醒患者，注意采取防护措施、避免日晒和紫外线暴露。

向黄卡（Yellow Card）系统报告与甲氨蝶呤有关的疑似药品不良反应。

建议医务人员提供给患者及其护理人员的信息：

甲氨蝶呤可能让用药患者的皮肤变得对阳光更加敏感。

甲氨蝶呤用药期间如果暴露在阳光下，可能发生非常严重的皮肤反应，类似于晒伤的外观和感觉。

甲氨蝶呤用药期间应避免强烈日晒（尤其是上午 11 点到下午 3 点之间）或接触紫外线（如使用日光浴床或晒黑设备）。

接触阳光时使用高防护系数的防晒产品。

阳光下戴帽子，穿能够遮住胳膊和腿的衣服。

用药期间如果出现可疑的皮肤反应，请咨询医生。

甲氨蝶呤光敏性反应评估

甲氨蝶呤是一种免疫抑制剂，用于治疗类风湿关节炎、银屑病、克罗恩氏病等炎症疾病。也用于肿瘤治疗。

MHRA 近期收到了一份法医报告，一名甲氨

蝶呤用药患者发生了光敏性反应，反应引发的继发感染被认为与死亡有关。鉴于此，MHRA 分析了医务人员和患者目前能够获得的有关该反应的信息，并咨询了人用药品委员会的药物警戒专家咨询组（Pharmacovigilance Expert Advisory Group, PEAG）。

光敏性反应是甲氨蝶呤的已知不良反应，在包括患者信息折页（Patient Information Leaflet）在内的产品说明中均对其有所说明。但，PEAG 担心这一反应的认知度不高，很多患者可能并不知道在甲氨蝶呤用药期间需采取额外的防晒措施。

提醒医生和药师告知患者光敏性反应的风险，建议患者在阳光下使用高防护系数的防晒产品、穿戴能遮住身体的衣物。MHRA 正与上市许可持有人合作，对产品信息进行必要的更新。

风险特征

光敏性反应的外观和感觉多类似于晒伤。光敏性反应可在暴露于阳光的皮肤上引起皮疹、发红、肿胀、水疱、红肿、渗出样病变，重者可引起继发感染。光敏性反应分为两类：光毒性反应（phototoxic reactions）、光变态反应（photoallergic reactions）。

光毒性反应是药物暴露于紫外线后被激活，引起类似晒伤和皮疹的皮肤病变。这类反应可发生在暴露后数分钟至数小时，通常仅局限于被照射的皮肤部位。

当紫外线与直接涂抹在皮肤上的药物或其他产品的成分产生相互作用时，则引起光变态反应。此时人体免疫系统将日晒引起的变化视为外来威胁，产生抗体、发起攻击，从而引起反应 [1-2]。

上述反应与“回忆反应”（recall reactions）不同。回忆反应是指辐射引起的皮肤炎症和晒伤，在使用甲氨蝶呤期间如果再次接受了辐射和日晒，可能会复发。

（文章来源：国家药品监督管理局药品评价中心）