

儿医 药讯

(季刊)

2020年第2期

总第74期

主办

河南省儿童医院
郑州儿童医院

主编：周崇臣

副主编：黄河湍

编辑部主任：马姝丽

本期编辑：

(按姓氏笔画排序)

刘晓玲 刘书源

乔岩岩 朱颖涛

李 燕 李依琪

张佳丽 张胜男

张 涛 张国兰

张潇月 周宇雪

赵 云 娄 鑫

段彦彦 高俊星

黄 伟 裴保方

联系电话：

0371 - 85515796

微信公众号：

今日药点

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

- 1 CDE: 儿童用药(化学药品)药学开发指导原则(征求意见稿)
- 1 全球首个新冠灭活疫苗国际临床(Ⅲ期)试验正式启动
- 2 第三批带量采购即将展开 仿制药集采进入常态化
- 4 国家卫生健康委办公厅关于做好新形势下抗菌药物临床应用管理工作的通知
- 6 2020年版《中国药典》正式颁布,12月30日起实施

前沿论坛

- 7 川崎病合并感染新冠病毒该怎么办?专家来支招
- 8 SSRI 治疗儿童青少年焦虑障碍: AACAP 临床实践指南
- 11 阻碍 DNA 修复的新途径药物与化疗相结合可以抑制卵巢癌

工作与技术研究

- 13 儿童退热药物的合理应用
- 14 抗组胺药物的合理应用
- 16 肠外营养液的规范调配

临床研究方法学

- 17 国际医学证据分级与推荐体系发展及现状
- 22 临床专病队列控制失访的几种对策

科普讲堂

- 23 孟鲁司特钠被 FDA 黑框警告了! 儿童用药时应该注意什么?

药物警戒

- 25 美国警示羟氯喹或氯喹用于 COVID-19 可能存在心律失常的风险
- 26 欧盟警示噻嗪类及类似噻嗪类利尿剂的脉络膜积液风险
- 26 加拿大提示丙硫氧嘧啶的出生缺陷潜在风险
- 27 加拿大提示卡非佐米增加乙肝病毒感染复发和进行性多灶性白质脑病风险
- 28 国家药监局关于修订硫代硫酸钠注射剂说明书的公告(2020年第68号)

药事头条

CDE：儿童用药（化学药品）药学开发指导原则 （征求意见稿）

为填补我国儿童用药药学开发指导原则的空白，配合《药品管理法》、《药品注册管理办法》中关于鼓励儿童用药品研发的相关政策贯彻实施，化药药学一部起草了《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（征求意见稿）》，旨在为儿童用药品的药学开发提供研发思路和技术指导，促进我国儿童用药品的研发，满足儿童用药需求。2020年6月12日，CDE发布公开征求《儿童用药（化学药品）药学开发指导原则（征求意见稿）》。

据征求意见稿起草说明显示，化药药学一部在儿童用药药学开发课题研究的基础上，结合国内外法律法规、技术指南、行业规范以及儿童用药品研发现状、国际发展趋势等调研信息，初步撰写了儿童用药（化学药品）药学开发指导原则。后分别于2019年9月和12月两次组织国内外二十余家儿童

用药研发代表性企业召开专家研讨会，对指导原则初稿进行了充分的讨论和交流。根据专家会议达成的共识，进一步完善相关内容后经部门技术委员会审核，形成了征求意见稿。

征求意见稿主要内容分为四部分，包括引言、总体考虑、药学开发考虑要点以及附件等内容：第一部分介绍了本指导原则的起草背景、目的和适用范围。第二部分概括了儿童用药药学开发的一般流程和关注点，为儿童用药开发提供了基本研发思路。第三部分从原料药、给药途径和剂型、辅料、包装系统和给药装置、患者可接受性、给药频率、说明书等方面详细介绍了儿童用药药学开发的考虑要点。第四部分为本指导原则的附件，提供了对正文部分内容的进一步阐述和示例，包括给药途径、剂型与年龄的关系、口服给药剂型的选择决策树、辅料安全性风险示例等。

（文章来源：健康界）

全球首个新冠灭活疫苗国际临床（Ⅲ期）试验正式启动

2020年6月23日，国药集团中国生物新冠灭活疫苗国际临床（Ⅲ期）阿拉伯联合酋长国启动仪式在中国北京、武汉、阿联酋阿布扎比三地，以视频会议方式同步举行，阿联酋卫生部长向中国生物颁发了临床试验批准文件。仪式上，中阿双方现场签署了相关临床合作协议，标志着全球首个新冠灭活疫苗国际临床试验（Ⅲ期）正式启动。

复旦大学附属华山医院感染科主任张文宏在

接受人民日报采访时曾表示，目前国内疫情控制得非常好，反而使得我们失去了在国内进行三期临床研究的机会，新冠疫苗如果要做临床研究，要到国外疫情比较高发的地方去做。

对新冠疫苗进行临床试验，所需要的受试者应该是健康人群，为什么临床试验要到国外做？

经受住病毒“考验”的疫苗才有效

“三期临床试验目的是要验证疫苗有效性，必

须要让接种过疫苗的人有机会暴露在病毒之下，才能确定疫苗是否有效。即便能检测到身体内产生了抗体，也不能代表疫苗是有效的，必须要经受住病毒的‘考验’。”美国宾夕法尼亚大学医学院副教授张洪涛向健康时报记者表示。

比如在病毒流行地区，选取生活在同一个区域的志愿者，一组接种疫苗，另外一组不接种疫苗，面对同样的被感染风险，接种疫苗的志愿者被感染数显著低于未接种疫苗的志愿者，疫苗才可能是有效的。如果没有病毒流行的条件，则无法证明疫苗的有效性。

到疫情高发地试验是必然选择

张洪涛认为，目前中国国内感染者较少，同时

比较分散，积累到一定的样本量较为困难。即便是招募海关人员或医务人员进行接种，相对比例还是比较少，需要较长时间达到足够的数量去评估效果。

一般三期临床试验得到最终结果才是疫苗批准上市的科学依据。疫苗临床试验是科学问题，在目前的情况下，为了尽快验证疫苗效果，到国外进行临床试验是必然的选择。

据悉，中国军事医学科学院院士陈薇团队研发的新冠疫苗，目前正在加拿大卫生部获批开展临床试验。此前，陈薇院士团队研发的重组埃博拉疫苗（rAd5-EBOV），在非洲塞拉利昂开展的Ⅱ期500例临床试验取得成功，该疫苗为首个在中国境外进行临床试验的中国疫苗。

（文章来源：凤凰网）

第三批带量采购即将展开 仿制药集采进入常态化

我国的带量采购已经进入了慢慢铺开的模式。2020年5月25日，山西省首批药品组团联盟集中带量采购公布拟中选结果，21个品种均为注射剂，17家企业入选。意味着对于注射剂品种，国家带量采购和地方带量采购将会同时推进，此次集采也为国家带量采购将来纳入更多的注射剂品种进行试水和探索。同日，浙江省药械采购中心发布《浙江省公立医疗机构部分医用耗材带量采购工作方案（征求意见稿）》，采购范围为冠脉介入药物支架、冠脉介入球囊、骨科髋关节3类医用耗材，采购周期为2年。值得注意的是，此次耗材带量采购强调专家审评和商务标评审的重要性，降价的同时保障医用耗材质量。此前，京津冀及黑吉辽蒙晋鲁（“3+6”联盟）人工晶体类高值耗材联合带量采购已公布拟中选结果，各省各地正在积极试水耗材带量采购，耗材集采进程有望再次提速，2020年或成为耗材集采元年。

环球网财经了解到，近日国家医保局也召开了关于第三批全国药品带量采购的视频会议，就后续相关政策的执行作了部署。主要包括：1. 所有达到充分竞争条件的产品均纳入本次集采。根据 Insight 数据库的统计信息，除去此前已参与全国集采的57个药品以后，目前至少有3家通过一致性评价（含原研）的药品共57个，这部分药品将可能被纳入本次集采目录。2. 本次集采新设节余奖励机制。例如，医药申报的采购量为100万片，要求完成报量的60%，若医院的实际采购量在60-100万片之间，节余的部分医院可获得50%的奖励；若医院采购量超过报量或使用了非中选产品则取消奖励。3. 预计正式文件将很快发布，7月3日前完成报量。4. 对于省级集采鼓励省际联合，不建议地市级进行集采。

对此，接受环球网财经采访的业内人士分析认为：“中标的重要性进一步提升，第一批和第二批

集采的药品数量分别为 25 个和 33 个，而本次集采涉及 50 多个品种，覆盖范围显著扩大。在规则方面，本次集采创新性地引入了医院奖励机制，或从多个方面对企业产生影响。首先，在此前的几次集采中，医院申报的采购量与临床实际用量差距较大，多个产品出现供应短缺的现象。在本次奖励机制的引导下，医院报量将更加合理，为药企的生产提供更准确的指引，有利于企业及时进行生产调度，保障中选产品的稳定供应。其次，医院使用非中选产品将被取消奖励资格，意味着产品丢标后有较大概率将失去全部市场，集采中标的重要性更加突出，竞价也将更加激烈，对药企的成本控制提出了更高的要求。在此背景下，大药企的规模效应、抗风险能力等优势将被进一步放大，拉大与小药企的差距，行业将呈现两极分化的局面。此外，会议指出不建议地市级进行集采，或与地市级集采的采购量较小、集采标准不一、无法与全国和省级集采较好衔接等因素有关。政策落地后将进一步统一全国的集采模式和简化流程，也在一定程度上减轻了企业的工作量。”

从 2018 年底最早的一批“4+7”带量采购涉及的 11 个试点城市 25 个品种到 2019 年 9 月第一批 25 个品种全面扩围到全国各省，再到 2020 年初第二批带量采购涉及的 33 个品种。随着带量采购流程越来越熟练，通过一致性评价的品种数量增长迅速，国家集采将成为常态。预计第三轮带量采购时间为 7 月。第二轮与第三轮集采之间仅相隔半年，可见集采频率越来越密集。目前已有大量通过一致性评价但尚未启动带量采购的品种，为带量集采提供了大量品种选择。截止 5 月 20 日，共有 843 个品种通过（或视同通过）一致性评价，涉及 275 个品种。

未来将中标的品种和降价幅度也成为各方关注的焦点。从今年 1 月公布的第二批带量采购结果公布来看，集采总金额约 21.57 亿元，32 个品种采购成功，平均降价 55%。从品种来看，本轮带量

采购共筛选出阿卡波糖、替吉奥、白蛋白紫杉醇等 33 个品种，涉及糖尿病、高血压、肿瘤、罕见病等领域，除碳酸氢钠外全部采购成功。另外，拟中选企业，100 个中选产品来自 77 家拟中选企业，其中涉及到的上市公司包括有科伦药业（5 个，阿莫西林、氟康唑、福多司坦、克林霉素、甲硝唑）、恒瑞医药（4 个，阿比特龙、曲美他嗪缓释、替吉奥、白蛋白紫杉醇）、中生制药 / 复星医药 / 石药集团 / 东阳光药（3 个）、华海药业 / 华森制药 / 华润三九 / 鲁抗医药 / 天士力（2 个）、海正药业 / 京新药业 / 华润双鹤（1 个）。从降价幅度来看，此次集采设定最高申报价，以此为参照 100 个产品平均降价 55%（最多降价了 93%），与此前 4+7 及扩面的降价幅度基本一致。

“从第二批带量集采可以看出，政策和降价幅度的一致预期正逐渐形成，未来带量采购或将‘常态化’的同时‘平淡化’。虽然过评品种多，但达到 3 家以上过评的仍然有限。”接受环球网财经采访的分析人士如此表示。

平安证券研报认为，第三轮带量采购超过 200 个品种可供选择。除去第一轮和第二轮带量采购纳入的品种，预计约有 30 个品种满足 3 家过评尚未纳入国家集采，这 30 个也是纳入集采概率最大的品种。过评企业数量较多的品种包括有二甲双胍口服常释 / 缓释剂型、卡托普利片、替格瑞洛片、氨溴索口服常释剂型、阿哌沙班片等。可能涉及本轮带量采购品种数量较多的上市公司包括恒瑞医药、复星医药、石药集团及中国生物制药等。

申万宏源也认为，集采对于市场的影响有望逐步弱化。同时，集采也在推动国内的优质药企加速向特色制剂和创新药转型，不断降低仿制药集采对于自身的影响。在以集采等为主的医改大趋势下，建议关注集采前市场份额较低、在制剂 - 原料药一体化、产品数量、技术壁垒等方面具有竞争力的大型仿制药公司。

（文章来源：环球网）

国家卫生健康委办公厅关于做好新形势下 抗菌药物临床应用管理工作的通知

(征求意见稿)

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委：

为深入贯彻落实《关于加强医疗机构药事管理促进合理用药的意见》和《遏制细菌耐药国家行动计划（2016-2020年）》，持续提高抗菌药物合理使用水平，结合当前工作新形势，现提出以下要求：

一、充分认识做好新形势下抗菌药物临床应用管理的重要性

近年来，通过建立健全规章制度技术规范、强化医疗机构药事管理、开展医务人员培训、加强质量控制、实施科学监测和专项整治等工作，我国抗菌药物临床应用管理水平得到一定提升。但新冠肺炎全球大流行、国际社会对细菌耐药问题进一步关注、我国药品集中采购工作持续推进以及《遏制细菌耐药国家行动计划（2016-2020年）》临近收官等新形势，对我国抗菌药物临床应用管理又提出了新要求。各级卫生健康行政部门和各级各类医疗机构要进一步提高认识，以《抗菌药物临床应用管理办法》为根本遵循，以改善感染性疾病转归和提高医疗质量为目标，一如既往做好抗菌药物临床应用管理相关工作。

二、加强药事管理，持续推进抗菌药物合理使用

（一）优化抗菌药物供应目录。医疗机构要结合以基本药物为主导的“1+X”用药模式（“1”为国家基本药物目录，“X”为非基本药物），优化抗菌药物供应目录。制订本机构抗菌药物供应目录和处方集时，除按规定保证品种规格数以外，遴选同类药物时应当选用安全、有效、经济和循证证据充分的品种。

（二）提供药学专业技术服务。加强药学科建设，加大药师配备和培养力度，发挥专业技术支持作用。要将抗菌药物作为重点纳入处方审核和点评，将结果及时反馈处方医师，对临床诊疗方案进行调整，相关指标纳入公立医院绩效考核和医疗机构合理用药考核。积极开展有临床药师参与的感染性疾病多学科会诊、诊疗指南和临床路径制订工作，持续提升临床药师对抗菌药物临床应用管理的参与度和参与水平。

（三）加强重点环节管理。要持续推进重点抗菌药物专档管理，重点关注预防性使用、联合使用和静脉输注、鞘内注射、关节注射抗菌药物的情况。鼓励有条件的医疗机构开展重点抗菌药物的治疗药物浓度监测，指导临床精准用药。

三、强化感染防控，实现与抗菌药物管理有效结合

（四）加大感染防控力度。各地要将医疗机构内感染防控与抗菌药物临床应用管理统筹部署推进，持续加大对感染防控工作的投入力度。医疗机构应当强化感控工作机构能力建设，突出业务管理兼专业技术服务的功能定位，感控专兼职人员中应当配备一定比例具有感染性疾病相关临床、护理或微生物检验等知识的专业技术人员。落实感控全员培训要求，培训内容应当包括抗菌药物临床应用管理等相关知识。

（五）充分发挥感控作用。医疗机构要强化感控标准预防措施的落实，提高手卫生依从性，严格执行消毒隔离等相关规范标准，加强对长期卧床患者的护理以及重点耐药菌感染患者的感控管理，降低院内感染发生风险，减少预防性使用抗菌药物。感控部门的专业技术人员应当参与抗菌药物临床

应用管理，以及感染性疾病多学科会诊等工作。

四、做好医药统筹，提高感染性疾病诊疗水平

(六) 加强感染性疾病科建设。各地要严格落实加强感染性疾病科建设的有关要求，二级以上综合医院按照规定设立感染性疾病科，并在2020年底前设立以收治细菌真菌感染为主要疾病的感染病区或医疗组。要将收治主要细菌真菌感染性疾病的能力，以及抗菌药物临床应用管理作为感染性疾病科建设的重要内容。强化感染性疾病科医务人员培训，使其全面、深入掌握抗菌药物临床使用相关法律法规和规范标准，进一步提高专业技术技能。

(七) 提高感染性疾病诊疗水平。感染性疾病科应当发挥龙头作用，对其他临床科室抗菌药物临床应用进行指导，共同制订完善本医院适用的感染性疾病诊疗规范和临床路径。要承担院内外各类疑难感染性疾病的会诊工作，尤其是对使用新上市抗菌药物、联合使用抗菌药物及出现抗菌药物多重耐药的病例进行会诊，推进全院抗菌药物临床应用和感染性疾病诊疗能力整体提升。

五、加强检验支撑，促进抗菌药物精准使用

(八) 加强临床检验实验室建设。各地要结合新冠肺炎疫情防控，进一步加强临床检验实验室建设。要加强三级医院、传染病专科医院及有条件的县医院实验室建设，使其具备开展新冠病毒检测能力。同步加强其他二级以上医院、专科医院等实验室建设，使其逐步达到开展新冠病毒核酸检测条件。在开展核酸检测的基础上，扩大常见病毒感染血清学检验项目范围，提高病原学诊断的综合能力，并做好生物安全管理。

(九) 做好标本检测相关工作。要加大医务人员培训力度，规范检测标本采集和转运，保证标本质量。扩大细菌培养常规药敏试验涉及药物品种范围，提高标本尤其是血液、脑脊液等体液标本送检率，及时将病原鉴定及培养结果反馈临床，指导正确判读药敏结果。根据药敏试验和治疗药物浓度监测结果，合理选择抗菌药物，提升细菌真菌感染性

疾病药物治疗效果。

(十) 提高微生物检验水平。鼓励从事微生物检验工作的检验医师参与抗菌药物临床应用管理、感染性疾病多学科会诊等工作。鼓励有能力的实验室开展耐药菌的分子诊断工作。积极探索快速诊断技术，提高感染性疾病诊断效率。开展室内质量控制和室间质量评价，确保检验结果准确可靠。

六、依托信息化建设，助力抗菌药物科学管理

(十一) 持续加强信息化建设。已经建立信息系统的医疗机构要将抗菌药物管理相关要求嵌入信息系统，通过信息化手段实现对处方权限授予、处方开具、处方审核、预防用药、标本送检等重点环节的智能管理。探索感染性疾病临床路径、诊疗规范和抗菌药物临床应用指导原则等的信息化转化，进一步促进抗菌药物临床应用的科学性、规范性。加强医疗机构实验室信息系统建设，强化细菌真菌药敏试验结果报告并提升耐药监测数据质量。

(十二) 提高监测分析水平。鼓励二级以上医疗机构加入省级或国家级抗菌药物临床应用监测网、细菌耐药监测网和真菌病监测网，按规定报送相关数据。利用信息化手段对抗菌药物使用情况进行动态监测，定期开展药物使用基本情况和细菌真菌耐药情况的调查分析，为及时采取干预措施提供科学依据。

七、加强考核评价，全面推进抗菌药物管理

各级卫生健康行政部门要将抗菌药物临床应用管理作为一项重要工作持续推进。结合公立医院绩效考核和医疗机构合理用药考核，做好抗菌药物临床应用的考核评价和结果运用。要重视县医院和基层医疗机构的管理，发挥医联体、对口支援的带动帮扶作用，指导基层规范使用抗菌药物。加强药事、院感等相关专业质控中心建设，依托专业组织开展培训、指导和检查等工作。要做好抗菌药物相关监测工作的监督管理，定期开展结果分析和通报，改进抗菌药物应用与管理评价标准，提高科学管理水平。

(文章来源：国家卫生健康委医政医管局)

2020年版《中国药典》正式颁布，12月30日起实施

2020年7月2日，国家药监局、国家卫健委联合发布公告，正式颁布2020年版《中华人民共和国药典》（以下简称《中国药典》）。新版《中国药典》将于今年12月30日起正式实施。

第一版《中国药典》于1953年颁布，2020年版《中国药典》是新中国成立以来的第十一版药典。共分为四部，一部中药、二部化学药、三部生物制品、四部通用技术要求，其颁布实施将对我国药品研发、生产、检验、流通以及监督管理产生重大影响。

与2015年版《中国药典》相比，2020年版《中国药典》收载品种数增长了5.5%。具体来看，2020年版《中国药典》新增品种319种，修订3177种，不再收载10种，品种调整合并4种，共收载品种5911种。

一部中药收载2711种，其中新增117种、修订452种。二部化学药收载2712种，其中新增117种、修订2387种。三部生物制品收载153种，其中新增20种、修订126种；新增生物制品通则2个、总论4个。四部收载通用技术要求361个，其中制剂通则38个（修订35个）、检测方法及其他通则281个（新增35个、修订51个）、指导原则42个（新增12个、修订12个）；药用辅料收载335种，其中新增65种、修订212种。

《〈中国药典〉2020年版基本概况和主要特点》一文指出，2020年《中国药典》在品种收载、贯彻药品全生命周期管理理念、完善药品标准体系、加强药品安全性有效性控制、扩大成熟分析检测技术的应用、加强与国际药品标准协调等方面均取得了新进展。

此前，第十一届药典委员会主任委员、国家药品监督管理局局长焦红指出，2020年版《中国药典》稳步推进药典品种收载，进一步满足了国家基

本药物目录和基本医疗保险目录品种的需求。国家药品标准体系日趋完善，药品标准水平显著提升，药品安全性要求持续加强，导向性作用日益显著。

其颁布实施，将有利于整体提升我国药品标准水平，进一步保障公众用药安全，推动医药产业结构调整，促进我国医药产品走向国际，实现由制药大国向制药强国的跨越。焦红强调，国家药品标准是国家为保证药品质量，对药品的质量指标、检验方法等作出的强制性规定，是药品生产、流通、使用和监管所必须遵循的法定技术要求。

新修订《药品管理法》进一步强化了国家药品标准的法定性作用，要不断巩固药典的法律地位，加强药品标准体系和管理能力建设，全面提升国家药品标准整体水平，扎实做好新版药典颁布实施和贯彻执行，确保新版药典理解到位、执行到位、监督到位。

焦红要求，要抓紧启动2025年版药典编制工作，结合健康中国战略实施、两法贯彻实施、药品审评审批制度改革和“十四五”规划编制工作，提前谋划布局，科学制定2025年版《中国药典》编制工作规划，编制水平再上新台阶。

副主任委员、国家卫生健康委员会副主任曾益新对《中国药典》取得的成绩给予高度评价和充分肯定。他指出，《中国药典》是保证药品安全有效的“基准线”，药品标准工作关系到人民群众的用药安全，责任重大，使命光荣，要以满足临床需求为导向，充分发挥药品标准的技术支撑作用，不断满足群众基本用药的需求。

他表示，国家卫生健康委员会将继续一如既往地支持和配合做好《中国药典》编制工作，以实施健康中国战略为契机，健全国家药品标准体系，巩固药品供应保障制度，不断开创药品标准工作新局面。

（文章来源：医药云端信息网）

前沿论坛

川崎病合并感染新冠病毒该怎么办？专家来支招

近期美国、法国、意大利等多个国家报道很多儿童出现了类似“川崎病”症状的全身炎症反应综合征，并且在这些患儿中，很多被检测出新冠病毒（COVID-19）阳性，这一新症状让大家开始为孩子揪心不已。

The Lancet 于5月13日在线发表一篇研究论文，称 COVID-19 可能导致一种类川崎病，在 COVID-19 流行的国家中可能会暴发类川崎病，需要进行迅速和更积极的管理。对川崎病和类似综合征病因的进一步研究应该集中在对病毒诱因的免疫应答方面。



世界卫生组织总干事谭德塞于5月15日在瑞士日内瓦总部召开的记者会上指出，儿童出现的类川崎病症状可能与新冠病毒有关，有必要紧急调查这些症状产生的原因，以理解两者之间的因果关系，并找到治疗方法。

新冠病毒是否可以引起川崎病？

5月25日，知名生物学家、美国普林斯顿大学颜宁教授连线清华大学终身教授祁海、中日友好医院曹彬教授等专家，在第十一期《理解未来》科学讲座中对此话题各抒己见，共同探讨川崎病和新冠病毒之间可能存在的发病机制。

祁海教授认为，川崎病的诊断并没有真正的生物标志基础，病毒感染引发川崎病症状并不奇怪。不过，目前样本太小，不具备统计学意义。不过，成人与儿童面对新冠表现出的差异性值得关注。祁海教授指出，这种差异有两种解释，一种是儿童较少受既往感染经历的影响，能产生比较好的免疫反

应；另一种则是儿童的B细胞免疫反应较差。

曹彬教授则认为，儿童和成人临床表象确实不太一样，儿童表现为皮疹、心脏损伤还有中枢损伤，成年人因为中枢和心脏发育更成熟一些，所以临床上没有表现出心脏和脑炎的表现，但是免疫病理损伤基础只是程度的差别，而不是本质上的差别。谈起川崎病免疫基础，大家普遍关注单核细胞激活综合征。虽然成年人不提川崎病这个概念，但武汉的20多例成人重症 COVID-19 尸检表明肺的炎症细胞浸润主要是单核细胞和巨噬细胞，而不是淋巴细胞。因此，除了CD4、抗体反应外，曹彬教授认为可能需要花一些时间和精力放在单核细胞和巨噬细胞引起的免疫损伤上。

什么是川崎病？

川崎病又称粘膜皮肤淋巴结综合征，可以由多种致病菌诱发，症状表现为高烧、皮疹、颈部淋巴结肿大、结膜充血、手足肿胀、指端脱屑、口唇干裂等，严重者会引起心血管并发症。由于川崎病首发症状是高烧，身上同时伴有疹子，因此常常会被误诊为感冒、麻疹、手足口或猩红热。

川崎病主要易感人群为5岁以下儿童，如果早发现早治疗，绝大多数儿童预后良好，唯有少数患儿遗留冠状动脉瘤等心脏并发症，需要长期治疗。川崎病最大危害是损害冠状动脉，是小儿冠状动脉病变的主要原因，也是成年后发生冠心病的潜在危险因素。

川崎病主要有哪些表现？

- (1) 发热持续5天以上（含经治疗5天以内）；
- (2) 双眼结膜充血；
- (3) 口唇发红、草莓舌、口腔和咽喉粘膜充血；
- (4) 多形性皮疹；
- (5) 四肢末端变化，急性期手足硬性肿胀、

掌末及指趾端充血；恢复期指趾端甲床皮肤移行处有膜状脱皮；

- (6) 急性期出现非化脓性颈部淋巴结肿胀；
- (7) 卡巴红肿是否会加入诊断标准，需进一步证实。

川崎病还牵涉哪些系统疾病？

- (1) 消化系统：腹泻、呕吐、腹痛、肠梗阻、黄疸、血清转氨酶值上升；
- (2) 血液：WBC 增多、PLT 增多、ESR 增快，CRP 阳性；
- (3) 尿：蛋白尿、沉渣中白血球增多；
- (4) 皮肤：BCG 接种部位红 / 结痂、指甲出现横沟；
- (5) 呼吸系统：咳嗽、流鼻涕
- (6) 关节：疼痛、肿胀；
- (7) 神经系统：脑脊液中单核细胞增多、惊厥、意识障碍、面神经麻痹、四肢麻痹。

有类川崎病症状的儿童，应按照川崎病正常治疗。

1. 川崎病急性期治疗方案

- (1) 首选丙种球蛋白 IVIG：治疗剂量为 2g/kg 单次应用。
- (2) 阿司匹林、氯吡格雷：常用使用阿司匹林剂量 30 ~ 50mg/kg/d，2 ~ 3 天或最晚 14 天热退后，剂量改为 3 ~ 5mg/kg/d 持续使用 2 个月直至冠状动脉内径恢复正常，防止冠状动脉瘤内血栓形成，单纯使用阿司匹林不能减低冠状动脉并发症的

发病率。

注：新研究显示，在急性期使用阿司匹林时，通过 30 ~ 50mg/kg/d 与 3 ~ 5mg/kg/d 对照研究，其并没有明显差异，在早期可使用 3 ~ 5mg/kg/d 预防。

(3) 激素：根据 Newburger 等报道，< 10 天的新发川崎病患儿，IVIG 及阿司匹林基础上加甲强龙 30mg/kg 单次冲击疗法显示，虽使用后热程短，CRP 恢复快，但很容易出现无反应型川崎病。是否使用激素，现在争议较大。

(4) Imflimb 等细胞因子阻滞剂（目前国内暂时没有）。

2. 川崎病慢性期治疗方案

- (1) 溶栓；
- (2) 介入性治疗；
- (3) 搭桥手术；
- (4) 其他：分子搭桥。

注意：关于 IVIG 无反应性川崎病，川崎病患儿在发病 10 天内接受静脉注射丙种球蛋白 2g/kg 及阿司匹林口服标准治疗，无论一次或分次注射后 48 小时患儿体温仍高于 38℃，给药 2 ~ 7d 甚至 2 周内再次发热，并符合至少一项川崎病诊断标准者，即为 IVIG 无反应型川崎病。

虽然大量流行病学和临床观察显示，川崎病是由感染所致，尤其是与病毒感染有关。但尚无充分的证据说明川崎病是新冠病毒所致，所报道的儿童目前只是疑似川崎病，并非确诊，“川崎病”症状是否为感染冠状病毒后诱发的，仍需进一步科学研究及流行病调查来论证。

（文章来源：健康界）

SSRI 治疗儿童青少年焦虑障碍：AACAP 临床实践指南

Practice Guideline > J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2020 May 18;59(5):856-867(20)30280-X. doi: 10.1016/j.jaac.2020.05.005. Online ahead of print.

Clinical Practice Guideline for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Anxiety Disorders

Heather J Walter, Oscar G Bukstein, A Reese Abright, Helene Keable, Ujjwal Ramtekkar, Jane Ripberger-Suhler, Carol Rockhill

PMID: 32439401 DOI: 10.1016/j.jaac.2020.05.005

焦虑障碍是儿童青少年最常见的精神障碍之一，对患儿、家庭及社会均造成了负担。大量实践证据显示，选择性 5-HT 再摄取抑制剂（SSRI）可安全有效地用于儿童青少年焦虑障碍的短期治疗，但临床应用时常常存在种种顾虑，如针对 SSRI 相

关自杀观念及行为风险的担忧。

在这一背景下，美国儿童与青少年精神病学会（AACAP）发布了儿童青少年焦虑障碍评估及治疗临床实践指南，旨在提高针对这一患者群体的医疗质量，并最终改善其转归。该指南近日在线发表于 J Am Acad Child Adolesc Psychiatry，以下简要介绍其中针对 SSRI 治疗儿童青少年焦虑障碍的相关建议：

核心建议

AACAP 推荐（1B）使用 SSRI 治疗 6-18 岁患者的社交焦虑、广泛性焦虑、分离焦虑及惊恐障碍。

“1B”：明显利大于弊，且 AHRQ/Mayo 综述中的六个核心转归（患儿评定的焦虑症状、父母评定的焦虑症状、医师评定的焦虑症状、有效、治愈、日常功能）的证据强度（SOE）总体为中。

利弊权衡

本指南针对治疗手段的推荐意见主要来自 AHRQ/Mayo 综述（背景详见指南全文）。该综述共纳入了 13 项比较 SSRI 与片剂安慰剂治疗儿童青少年焦虑障碍的随机对照研究，共 1,708 名患者，男性 54.1%，平均年龄 11.6 岁（范围 6-18 岁）。

结果显示，与安慰剂相比，SSRI 整体可改善作为主要转归指标的父母及医师评定的焦虑症状，以及有效率、治愈率，SOE 均为中；还可改善日常功能，SOE 为高。SSRI 未能显著改善作为主要转归指标的患儿评定的焦虑症状，以及次要转归、社会功能，SOE 均为低。

除非另有注明，SSRI 整体在短期不良反应（AE）方面与安慰剂无显著差异，SOE 均为低到中。由于证据不足，无法评估自杀观念或行为相关 AE，也无法评估神经系统及口部（口干）AE。

上述推荐另得到了三项新发表的 meta 分析结果的支持，无新发表的 meta 分析或系统综述结果与该推荐意见冲突。

解读

5-HT 能系统在大脑调节恐惧、担忧、应激及

促进上述情绪的认知处理中扮演着关键角色。SSRI 可抑制突触前膜对 5-HT 的再摄取，增加突触间隙 5-HT 利用度；持续阻断可导致 5-HT 抑制性自受体下调，最终升高 5-HT 能神经元点火率（firing rate），增加 5-HT 释放。上述进程或可解释 SSRI 的起效延迟现象。

在美国，获批上市的 SSRI 类药物包括西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林及维拉唑酮。尽管 SSRI 作为整体拥有充分的治疗儿童青少年焦虑的实证支持，但目前尚无一种 SSRI 正式获批治疗儿童焦虑。临床选药时，应综合参考药代动力学、药效动力学、耐受性、费用、医保及特定风险。遗传药理学检测在药物选择中的角色仍不明确，仍需更多的证据。

药代及药效动力学

SSRI 用于儿童青少年个体的药代动力学数据有限。大部分 SSRI（尤其是氟西汀及其活性代谢产物）拥有足够长的半衰期，允许每天单次服药。然而，对于低剂量的舍曲林及任何剂量的氟伏沙明而言，年轻患者可能需要每天两次服药。

SSRI 起效的最佳拟合模型显示，SSRI 治疗 2 周内，焦虑症状出现有统计学意义（而非有临床意义）的改善；治疗 6 周，出现有临床意义的改善；治疗 12 周，改善程度达到最大。上述药效动力学特征提示应缓慢加量，以免无意间超出最佳剂量。

耐受性及安全性

用于儿童及青少年患者时，SSRI 类药物总体耐受性良好，大部分不良事件在治疗最初几周内出现，包括（但不限于）口干、恶心、腹泻、烧心感、头痛、嗜睡、失眠、头晕、生动梦境、食欲改变、体重下降或增加、疲乏、紧张不安、震颤、磨牙及大汗。潜在的严重不良反应包括自杀观念及行为、行为激活/激越、轻躁狂/躁狂、性功能障碍、癫痫发作、异常出血及 5-HT 综合征。

自杀风险

所有 SSRI 均有黑框警告，提示用于 24 岁以下

个体时的自杀观念及行为风险。抗抑郁药用于罹患强迫症之外各种焦虑障碍的年轻患者时，自杀观念的绝对发生率为 1%，而安慰剂为 0.2%，汇总风险差为 0.7%（95%CI -0.4%~2%；P=0.21），伤害需治数（NNH）高达 143，提示风险很低；与之形成对比的是，抗抑郁药治疗达有效的需治数仅为 3，提示疗效显著。

尽管绝对风险很低，但 FDA 仍建议密切监测服药患者的自杀倾向，尤其是治疗开始后的最初几个月及调整剂量后。尽管 SSRI 的过量安全性优于其他抗抑郁药，但也有服用极大剂量 SSRI 后死亡的个案报告。

行为激活 / 激越

行为激活 / 激越（如运动或精神不安、失眠、冲动、过度健谈、行为脱抑制、攻击行为）在年龄较小的患儿中更常见（相比于青少年），且在焦虑障碍患者中更常见（相比于抑郁障碍）。这一现象常发生于 SSRI 治疗早期、加量后或联用可抑制 SSRI 代谢的药物时。

治疗早期行为激活 / 激越的发生与 SSRI 剂量相关，提示加量不宜过快且应密切监测，尤其是年龄较小的患儿，并提前就这一潜在副作用教育患儿家长 / 监护人及本人。

转躁，性功能障碍，癫痫，出血。

SSRI 也有诱发心境转躁的报告，且较难与行为激活鉴别。总体而言，行为激活更容易发生于治疗早期（第一个月）或抗抑郁药加量后，而转躁出现相对较晚。并且，行为激活通常可在 SSRI 减量或停用后迅速改善，而躁狂则可持续存在，需要更积极的药物干预。

性功能障碍也可发生于青少年人群。鉴于 SSRI 治疗期间有癫痫发作的报告，有癫痫病史的儿童青少年患者应慎用 SSRI。使用 SSRI 期间可出现异常出血，尤其是与阿司匹林或 NSAIDs 联用时，可表现为瘀斑、血肿、鼻衄、瘀点及出血。

5-HT 综合征

5-HT 综合征常发生于联用 5-HT 能药物时，

症状可出现于联用药物 24-48 小时内，主要表现为精神状态改变（意识模糊、激越、焦虑），神经肌肉活动亢进（震颤、阵挛、反射亢进、肌强直），以及自主神经活动亢进（高血压、心动过速、心律失常、呼吸加快、大汗、呕吐、腹泻）。进展期症状包括发热、癫痫、心律失常及丧失意识，严重时可死亡。治疗应在院内进行，包括停用所有 5-HT 能药物，并开展支持治疗及持续心电监测。

单胺氧化酶抑制剂（MAOI），如苯乙肼、异卡波肼、吗氯贝胺、异烟肼及抗感染药物利奈唑胺，与大部分 5-HT 综合征病例相关；此类药物应避免与其他任何 5-HT 能药物联用，包括另一种 MAOI。联用两种非 MAOI 的 5-HT 能药物时也应谨慎，包括抗抑郁药（如 SSRI、SNRI、TCA）、阿片类及其他镇痛药（如曲马多、哌替啶、美沙酮、芬太尼）、神经兴奋剂（如苯丙胺，可能也包括哌甲酯类）、感冒 / 抗过敏药（如右美沙芬、扑尔敏）、其他非处方药（如圣约翰草、L- 色氨酸、减肥药）、毒品（如致幻剂、甲基苯丙胺、可卡因、LSD）等。若必须联用，第二种药物应低剂量起始，缓慢加量，监测 5-HT 综合征症状，尤其是剂量调整后的最初 24-48 小时。

特定药物的考量

例如，帕罗西汀、氟伏沙明、舍曲林与停药综合征有关；氟伏沙明的药物相互作用风险最高；西酞普兰剂量 > 40mg/d 时可导致 QT 间期延长，后者与心律失常及猝死相关，应避免用于长 QT 综合征的患者；帕罗西汀治疗时出现自杀观念或行为的风险可能更高。

药物相互作用

任何 SSRI 均禁止与 MAOI 联用。SSRI（尤其是西酞普兰）也可能与具有延长 QT 间期效应的药物发生相互作用。氟西汀、帕罗西汀、舍曲林可与经由 CYP2D6 代谢的药物发生相互作用，而氟伏沙明可与经由 CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、CYP3A4 或 CYP2D6 代谢的药物发生相互作用。

相比于其他 SSRI，西酞普兰与艾司西酞普兰对 CYP450 同工酶系统影响较小，药物相互作用风险可能较低。

临床建议

轻中度的儿童青少年焦虑患者，可采用相对保守的加量方案，如在确保治疗依从性的基础上视耐受性情况谨慎加量，在治疗范围内以最低的幅度加量；对于半衰期较短的 SSRI 如舍曲林、西酞普兰、艾司西酞普兰，可大约 1-2 周加量一次；对于半衰期较长的 SSRI 如氟西汀，可大约 3-4 周加量一次，直至达到最佳的收益风险比及临床治愈。若焦虑症状较为严重，也可考虑酌情提高加量速度。

目前尚不明确，SSRI 剂量是否与抗焦虑疗效密切相关，以及更高剂量或更高的血药浓度是否会带来更多的副作用。考虑到 SSRI 最初的副作用可能是焦虑或激越，可考虑以低于治疗剂量的“测试”剂量开始。标准化的症状评定量表也可作为临床晤谈的辅助工具。

治疗过程中，若患儿主动报告或被观察到出现值得关注的、可能与药物有关的副作用，一般会考虑减量；若仍持续存在，则可考虑停药。对于所有 SSRI 而言，针对儿童青少年患者的医学监测可包括身高及体重，不推荐开展特定的实验室检查（no specific laboratory tests are recommended）。

焦虑症状达到治愈后，最佳的药物维持治疗时

长仍不明确。目前一般建议维持治疗约 12 个月，此后继续监测数月，以观察症状有无反复；停药通常应在压力相对较小的时间段内进行。严重及慢性儿童青少年焦虑患者可能需要更长时间的维持治疗。

很多因素可导致儿童青少年焦虑障碍患者对药物治疗不依从，包括社会 / 经济因素、医疗系统因素、疾病因素、患者个人因素及治疗相关因素等。目前认为，行为干预、教育、综合治疗、自我管理、风险沟通、提醒工具等或有助于改善这一人群的依从性，而家长的监督至关重要。

SSRI 停药综合征的常见表现包括头晕、疲乏、萎靡不振、肌肉疼痛、战栗、头痛、恶心、呕吐、腹泻、失眠、失去平衡、眩晕、感觉紊乱、感觉异常、焦虑、易激惹、激越等，漏服药物或骤停半衰期较短的 SSRI 时可能发生，尤其是帕罗西汀；氟伏沙明及舍曲林也可出现，但相对较少。这些药物需要遵医嘱缓慢减停。与之形成对比的是，氟西汀的活性代谢产物半衰期很长，无论停药还是漏服，发生停药综合征的风险均很低。

关于如何从一种 SSRI 换用另一种 SSRI，目前尚无定论。相对保守的方式是，缓慢减停前一种 SSRI，然后再加用后一种 SSRI；若前一种 SSRI 是氟西汀，则需要一个洗脱期。然而，这种方法可能恶化原有症状，或诱发停药症状。交叉换药有助于避免上述问题，但换药过程中应密切监测。

（文章来源：医脉通）

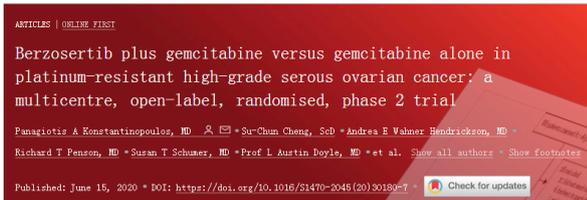
阻碍 DNA 修复的新途径药物与化疗相结合 可以抑制卵巢癌

高级别浆液性卵巢癌（HGSOC）是卵巢上皮性癌中最常见的一种，恶性程度较高，容易出现转移，因此大多数患者就诊时已属晚期。当然也有少

部分患者由于偶然的因素被早期发现，治愈率接近 100%。近日，一项针对 HGSOC 的新研究表明，在其第一个随机临床试验中，一种针对维持癌细胞顽

强生长和分裂所需的一种蛋白质——ATR 的药物在与常见卵巢癌患者的化疗联合应用中显示出相当大的优势。

这项研究在美国达纳法伯妇科肿瘤转化研究主任，医学博士康斯坦蒂诺普洛斯（Panagiotis A Konstantinopoulos）的领导下，并于6月15日发表在《柳叶刀·肿瘤学》上。题目为“Berzosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in platinum-resistant high-grade serous ovarian cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial”



在这项多中心、开放标签、随机的第2阶段研究中，研究人员在美国实验治疗学临床试验网络的11个中心招募了患有复发性、铂耐药的高级别浆液性卵巢癌的女性，并在东方肿瘤合作组招募了在铂敏感的环境中接受过无限的细胞毒性治疗，但在铂耐药的环境中接受超过一种细胞毒性治疗的女性。在2017年2月14日至2018年9月7日期间，他们对招募到的88名患者进行了评估，并选择了70名患者作为受试对象，并将她们随机分配到单独使用吉西他滨（36名患者）和吉西他滨联合贝佐塞提布（34名患者）治疗。

受试患者被随机分配为两组后，在第1天和第8天接受静脉注射吉西他滨（1000mg/m²），或在21天周期的第2天和第9天接受吉西他滨加静脉注射贝佐塞提布（210mg/m²），直到病情恶化或出现不可耐受的毒性。使用Theradex交互式网络响应系统集中进行随机分组，按无铂间隔分层，排列块大小为6。在中心随机分组之后，患者和研究者对治疗任务已知情。研究的主要重点是评估无进

展生存率，并对所有接受了研究药物的患者进行分析。

研究显示：吉西他滨联合贝佐塞提布组的中位随访时间为53.2周，单独使用吉西他滨组为43.0周。吉西他滨联合贝佐西汀组的中位无进展生存期为22.9周，单独使用吉西他滨组为14.7周。最常见的与治疗相关的3级或4级不良反应是中粒细胞计数下降（单独使用吉西他滨组的36例患者中有14例[39%]，而吉西他滨联合贝佐西汀组的34例患者中有16例[47%]）和血小板计数下降（2例[6%]比8例[24%]）。单独使用吉西他滨组有10例（28%）出现严重不良反应，吉西他滨联合贝佐塞提布组有9例（26%）出现严重不良反应。单独使用吉西他滨治疗组有1例因败血症而死亡，而吉西他滨联合贝佐塞提布治疗组有1例因肺炎而死亡。

结果表明：单用吉西他滨治疗的患者中位无进展生存期估计为14.7周。接受吉西他滨和贝佐塞提布联合治疗的患者为22.9周。在铂类耐药率最高的肿瘤患者（即那些在铂类药物化疗后3个月内进展的患者）中，差异甚至更大：吉西他滨组为9周，吉西他滨联合贝佐塞提布组为27.7周。两组治疗的副作用大体相似。然而，接受联合治疗的患者更容易或产生血小板水平低的情况。

康斯坦蒂诺普洛斯解释说：“癌细胞肆无忌惮的增殖给DNA复制过程带来了巨大的压力。”ATR可以帮助他们克服这种压力：它的作用是协调细胞周期的停止，以检查DNA是否完整或是否需要修复。抑制ATR的药物剥夺了肿瘤细胞的这种修复能力，因此在某些癌症的治疗中可能特别有效。”

研究人员表示，这是首次针对任意种类肿瘤的ATR抑制剂进行的随机研究。本研究表明，在治疗铂耐药的高级别浆液性卵巢癌时，将贝佐塞提布联合吉西他滨进行治疗是有益的。基于以上情况，这一组合的治疗值得进一步的研究。

（文章来源：转化医学网）

工作与技术研究

儿童退热药物的合理应用

发热是小儿疾病最常见的症状之一，退热药物品种繁多。小儿处于生长发育的过程中，肝肾功能尚不完善，因此小儿退热药物的使用应当精确、严谨。作为一名药师，进行合理的用药指导意义重大，本文就如何合理选用退热药物进行简要讨论，希望为小儿合理用药做出努力和贡献。

1. 发热的概念

发热是指机体在致热原的作用下或各种引起体温调节中枢障碍时，体温升高，超出正常范围。临床工作中通常将肛温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ，腋温 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ 定义为发热。

需要注意的是，发热并不是一种疾病，发热只是一种抵御反应，是一种症状。但不是所有的体温升高都属于发热，比如：小儿在饱食、剧烈活动、哭闹、穿衣过厚、室温过高、情绪激动等情况造成的体温升高，主要是由于小儿体温调节能力较差，体温易随自身活动及外界环境温度而变化，造成暂时性体温升高。

2. 小儿发热的类型

短期发热：发热时间小于两周，多由于外界感染所致，经过常规治疗后很快就可以康复且康复效果比较好，这种情况在临床上较常见。

长期发热：发热超过两周，这种现象的原因主要为感染和非感染的情况。患儿的呼吸系统、局部感染等属于感染性发热，风湿性疾病、下丘脑体温调节障碍等属于非感染性发热^[1]。

慢性低热：患儿的体温若持续4周以上都超过 37.5°C ，且不超过 38°C ，则患儿的发热现象属于慢性低热。这种发热原因既包括了感染发热，也包括了非感染发热^[2]。

3. 小儿发热的处理

发热指南（2016版）指出：年龄小于3个月婴儿，由于可以使用的药物有限，建议采用物理降温的方法退热，比如温水浸浴、温水擦浴等。温水

浸浴是指将患儿放入水温低于体温 1°C 的热水，浸洗除头部以外的其他身体部位5-10min，稍微用力按摩体表的大血管处以增加散热，浸泡结束后用毛巾擦干并迅速穿好衣物；温水擦浴是指用 32°C - 36°C 的温水擦拭患儿身体表面，擦拭过程中稍加按摩以加速散热，擦拭结束后迅速用毛巾擦干并穿好衣物。需要注意的是，婴儿的皮肤娇嫩，采用冰敷降温可能会导致体表局部冻伤，此外，婴儿的体表面积相对较大，存在丰富的毛细血管，酒精擦浴后会容易引起酒精中毒，从而引发惊厥等不良情况，所以物理降温应该慎之又慎。

年龄大于3个月的患儿虽然在退热药退热基础上联合温水擦浴短时间内退热效果更好些，但会明显增加患儿不适感。因此不推荐使用温水擦浴退热，更不推荐冰水或乙醇擦浴方法退热。此外，各种指南及最新的专用教材《尼尔森儿科学第19版》均不鼓励以温水（冷水、酒精）进行物理降温擦拭。主要原因为会增加患者的不适，同时并没有有力证据证明可以改善降温效果，除非出现超高热（ 41°C 以上），否则也不推荐使用冰水进行灌肠。

无论发热是由哪种原因引起的，都可以将外层衣物脱去，适当散热，并适当地调低室温，控制在 25°C 即可，同时保持室内空气新鲜、通风，但要注意避免患儿受凉。此外，多喝温热水很有必要，这样可以加快患儿的代谢，同时要注意营养补给，多吃清淡易消化的食物。

4. 儿童退热药物的合理选用

2016年版《中国0至5岁儿童病因不明急性发热诊断和处理若干问题循证指南》指出：肛温 $\geq 39.0^{\circ}\text{C}$ （口温 38.5°C ，腋温 $\geq 38.2^{\circ}\text{C}$ ），或因发热出现了不舒适和情绪低落的发热儿童，推荐口服对乙酰氨基酚或者布洛芬退热。我院目前常用的退热品种包括布洛芬混悬滴剂、布洛芬混悬液和对乙酰氨基酚混悬滴剂。

布洛芬属于芳基丙酸类解热镇痛药，在炎症反

应中,种类很多的细胞因子促进下丘脑产生一种前列腺素 PGE₂,此为致热原,PGE₂使得下丘脑体温调节点上调,增加产热,使体温升高。而布洛芬能够抑制了环氧酶(COX)的释放,减少前列腺素 PGE₂合成,这就是布洛芬解热的原理。布洛芬起效时间较慢,大约为 1h,但作用持久,维持时间平均约 6h-8h,作用强度较大,适用于 6 个月以上的幼儿。布洛芬具有潜在肾毒性,长期或过量服用可造成肾功能损伤,对肾功能不全、脱水或同时服用肾毒性药物的儿童更是如此。此外,布洛芬容易引起胃肠道反应,不过在给药剂量适当并与食物同时服用的情况下,布洛芬通常是安全的。

对乙酰氨基酚为苯胺类解热镇痛药,作用机制与布洛芬相差不大,都是通过抑制前列腺素的合成而调节体温。对乙酰氨基酚起效时间短,约 30min,维持时间约 4h-6h,作用温和,适用于 3 个月以上的幼儿。相对于布洛芬来说,对乙酰氨基酚胃肠道刺激性较小,偶见皮疹、荨麻疹等过敏反应。然而值得注意的是,长期过量服用对乙酰氨基酚是一种危险行径,会导致肝功能不可逆性损伤。

除了上述两种退热药物之外,还可以通过激素药物退热,比如地塞米松针,此药的作用机制是抗炎、抗毒、抗过敏以及免疫抑制,解热作用迅速,持续时间长。但激素退热只是一种假象,在退热同时也掩盖了病情,由于炎症抑制作用,小儿机体抵抗力下降使体内感染扩大、播散,反而会加重病情。2016 版《中国 0-5 岁儿童病因不明急性发热

诊断和处理若干问题循证指南》指出:糖皮质激素不能作为退热剂用于儿童退热;2017 年版《发热待查诊治专家共识》指出:原则上不建议在病因未明的发热患者中使用激素,尤其不应作为退热药物使用。

此外,本院有时会使用精氨酸阿司匹林注射液进行退热,注射用精氨酸阿司匹林能抑制环氧合酶,减少前列腺素的合成,具有解热、镇痛、抗炎作用,但 12 岁以下儿童应用本品可能发生瑞氏综合征,即表现为开始有短期发热等类似急性感染症状,惊厥、频繁呕吐、颅内压增高与昏迷等。此种情况虽少见,但有生命危险,故而本药 12 岁以下儿童慎用,3 个月以下婴儿禁用。

目前我国患儿家长对退热药合理使用的整体认知不足,作为一名药师,在日常工作中,我们必须保持高度责任心,结合自身专业知识,全心全意为患儿服务,做出应有的贡献,这样才能体现药师的自身价值。

参考文献

- [1] 王芊霖,张路,朱铁楠.粒细胞缺乏伴非感染性发热一例[J].中华医学杂志,2017,97(36):2869-2870.
- [2] 尹利红.小儿发热行布洛芬混悬液治疗的效果与安全性[J].World Latest Medicine Information (Electronic Version),2019,19(99):242-244.
- [3] 张娜,劳文芹,袁宝莉.小儿退热药过量使用风险调查及分析[J].中国实用医药,2019,14(21):130-131.

(东区门诊药房 张满月 供稿)

抗组胺药物的合理应用

抗组胺药物是通过与组胺受体结合而拮抗组胺作用的药物,即组胺受体拮抗剂,临床应用已有 60 余年历史。抗组胺药将被组胺激活的受体下调至未激活的状态,又称为组胺受体反向激动剂,是皮肤科常用药[1]。抗组胺药共有三代,一代代表药物有苯海拉明、氯苯那敏、赛庚啶、异丙嗪、羟嗪、去氯羟嗪、曲普利啶等。二代代表药物有氯雷他定、西替利嗪、阿伐斯汀、咪唑斯汀、奥洛他

定、卢帕他定等。三代或新型抗组胺药多为二代的活性代谢产物如左西替利嗪、地氯雷他定、非索非那定等。

1. 药物特点

一代抗组胺药于 20 世纪 40 年代进入临床,H₁受体选择性差,有部分抗胆碱能作用,为传统抗组胺药物。药物多为亲脂性,易透过血脑屏障,

能产生不同程度的中枢抑制,因此又被称为镇静性抗组胺药。二代或新型抗组胺药于20世纪80年代问世,不易透过血脑屏障,又称为非镇静性或低镇静性抗组胺药。近年研究发现,镇静类抗组胺药可影响患儿认知功能,《中国荨麻疹诊疗指南》(2018版)明确提出要关注镇静类抗组胺药给患儿学习等带来的影响,二代或新型抗组胺药成为儿童过敏的首选用药。

2. 适应症

抗组胺药物临床最佳适应症是I型变态反应引发的荨麻疹、血管性水肿、特应性皮炎、速发型接触性反应,严重全身过敏反应(既往称为过敏性休克)及药物变态反应等。II、III型变态反应由于有C3a、C5a等过敏毒素参与,可导致肥大细胞脱颗粒、释放组胺,因此也有一定疗效。对IV型变态反应的疗效尚有争议。对于假性变态反应(如由组胺释放剂引起的荨麻疹),可诱导性荨麻疹、肥大细胞增多症以及虫咬反应也有明显疗效。

3. 用药原则

在使用时对于已经发生的临床症状起作用较小,在症状出现前规律用药较好。用药剂量的话应以控制症状为度,开始应足量,见效后渐减量维持,待病情完全控制后再服用一段时间以减少复发^[1]。临床多数需要长期给药的皮肤病,首选二代或新型抗组胺药。联合用药时,一般镇静类抗组胺药物建议晚上服用,非镇静类白天服用。

可降低皮肤过敏测试的灵敏度,在做相关测试前2-3日应停药。有些抗组胺药有心脏毒性的不良反应,使用时禁止与大环内酯类抗生素如红霉素、阿奇霉素、罗红霉素、克拉霉素,唑类抗真菌药如酮康唑、伊曲康唑、氟康唑一同服用;同时也应该避免与对中枢有抑制作用的饮料、镇静催眠抗惊厥药(如安定)、抗精神失常药(如氯丙嗪)合用。

4. 儿童用药

儿童因为血脑屏障发育未成熟首选二代或新型抗组胺药。多数二代或新型抗组胺药提示只能用于≥2岁儿童,但是西替利嗪滴剂和地氯雷他定干混悬剂可用于1-2岁儿童;新生儿和早产儿、<6个月婴儿用抗组胺药尚缺乏循证医学证据;一代如氯苯那敏、苯海拉明无明显年龄限制,充分评估风

险后可在儿童使用。临床上经肝脏代谢的药物如地氯雷他定、氯雷他定、伊巴斯汀、咪唑斯汀肝功能受损者使用时应减量;严重肾功能损害者禁用西替利嗪。

儿童临床常用药物如地氯雷他定是氯雷他定的活性代谢物,为非镇静性的长效三环类抗组胺药,大多为一天一次服药。干混悬剂:6-11月每次1mg;1-5岁每次1.25mg;6-11岁每次2.5mg;≥12岁每次5mg;糖浆剂用法用量无1岁以下儿童用药,1岁以上同干混悬剂。氯雷他定片:2-12岁:<30kg一次5mg;>30kg一次10mg,>12岁一次10mg;地氯雷他定的普通片剂、分散片、胶囊剂和枸地氯雷他定常用于12岁以上儿童。同时注意与其他抗交感神经药或有中枢神经系统镇静作用的药合用会增强睡眠。

西替利嗪是选择性组胺H1受体拮抗药,一般用法可为一天两次用药,早晚各一次或一天一次,用法用量为:1-2岁,1日2次,一次2.5mg,2-6岁,1日2次,一次2.5mg或1日1次,一次5mg。>6岁,1日2次,一次5mg或1日1次,一次10mg。服药时若出现胃部不适可与食物同服,同服时可使其吸收延缓1h,在用药期间尽量避免饮酒或含酒精的饮料。

5. 结语

抗组胺药物在临床应用时间长、范围广,使用时也要注意药物的不良反应,如常表现出的中枢抑制效应嗜睡、警觉性下降等,抗胆碱能效应口干、眼干、便秘等,并且因一代药物潜在的致死性呼吸抑制不良反应,澳大利亚禁止2岁以下儿童使用。因此临床上使用抗组胺药物时要综合考虑各种因素,结合患儿特殊的生理、病理特点选择最佳的用药方案,为患儿健康保驾护航。

参考文献

- [1] 抗组胺H1受体药在儿童常见过敏性疾病中应用的专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(03): 161-170.
- [2] 温禾, 姚煦. 抗组胺药在特殊人群荨麻疹中的应用[J]. 皮肤科学通报, 2019, 36(06): 647-652+5.
- [3] 许政敏, 谷庆隆, 刘大波, 等. 抗组胺药治疗婴幼儿过敏性鼻炎的临床应用专家共识[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(09): 721-728.

(东区门诊药房 娄鑫 供稿)

肠外营养液的规范调配

1. 肠外营养液的概念

肠外营养液的调配指医师开具的肠外营养处方经药师审核后，在静脉用药调配中心将处方中的碳水化合物、氨基酸、脂肪乳、电解质、微量元素、维生素等成分，由经过培训的药学和护理专业技术人员按规定的操作规程混合于一个输液袋中。

进行肠外营养液配制之前，肠外营养处方必须经药师审核，推荐制定适合医疗机构的配制操作规范。

2. 肠外营养液主要成分



3. 配制环境及人员要求

3.1 配制环境及洁净度要求

(1) 肠外营养液应集中调配与供应。(2) 各功能室洁净度应满足配液需求并定期验证。(3) 肠外营养液的配制操作应在 B 级 (ISO5) 环境中完成。(4) 推荐采用尘埃粒子计数器测定悬浮粒子。

3.2 微生物限度

(1) 推荐采用测定沉降菌监测微生物限度。(2) 在测定沉降菌基础上，有条件的可定期测定浮游菌。(3) 各功能室微生物限度应满足配液需求。

3.3 人员要求

(1) 配制肠外营养液的操作人员必须掌握无菌操作技术，定期参加培训与考核。(2) 推荐根据实际条件利用培养基灌装测试对人员的无菌操

作进行验证。(3) 参与配制肠外营养液的人员，健康状况应满足配制需求。

4. 配制顺序

(1) 将磷酸盐加入氨基酸或高浓度葡萄糖中；

(2) 将其他电解质、微量元素加入葡萄糖液 (或氨基酸中)，不能与磷酸盐加入到同一稀释液中；电解质注射液也可加入到 0.9% 氯化钠注射液或葡萄糖氯化钠注射液中；

(3) 用 5% 葡萄糖或脂肪乳溶解并稀释脂溶性维生素和可溶性维生素后加入脂肪乳剂中。如处方中不含脂肪乳，可直接加入到葡萄糖溶液中 (不同制剂的配制操作需参照说明书)；

(4) 将氨基酸先加入一次性肠外营养输液袋内，后将葡萄糖、0.9% 氯化钠、葡萄糖氯化钠等液体加入到肠外营养输液袋内；

(5) 将含钙盐的溶液加入到肠外营养袋内；

(6) 目视检查肠外营养袋内有无浑浊、异物、变色以及沉淀生成；

(7) 完成上述操作后，将脂肪乳剂加入到肠外营养袋内。

(8) 应一次性不间断地完成配置操作，并不断轻摇肠外营养，使其混合均匀；配制完毕后，尽可能排净袋中空气，悬挂以观察是否出现开裂、渗漏、沉淀、异物、变色等异常情况。

(9) 推荐配制完成的营养液配方用标签标明：总容量、成分、建议输注时间和有效期等。

5. 调配注意事项

(1) 室温下肠外营养液在 24h 内脂肪颗粒不被破坏，但主张现配现用。

(2) 不推荐在肠外营养液中额外补充维生素 C 注射液以免生成草酸钙沉淀；使用碳酸氢盐时需警惕碳酸钙沉淀的生成。

(3) 不推荐在肠外营养液输注过程中使用避光输液袋和装置，但应避免阳光对肠外营养的直接照射。

(4) 保证混合液中物质的稳定性和相容性，肠外营养的调配顺序非常重要。

(东区静配中心 黄伟 供稿)

临床研究方法学

国际医学证据分级与推荐体系发展及现状

张 薇 许 吉 邓宏勇

证据分级与推荐是指根据证据的内、外部真实性等对证据进行评价分级,并根据评价结果形成不同推荐意见以指导决策者进行实践。20世纪60年代的美国社会学家Campbell和Stanley首次提出证据分级,并最初应用于教育领域。1979年,加拿大定期健康体检工作组(Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, CTFPHE)据此提出了首个医学领域的证据分级体系。随后40年,不同国家及组织机构对证据分级体系进行不断地探索,相继发布了50多个证据分级体系。然而,当前存在研究证据众多、证据质量参差不齐、证据分级体系多样且分级标准不统一等问题。本文回顾了国际医学证据分级体系的发展历史及演变过程,对其中具有代表性和国际影响力的证据分级体系进行分析,对其分级情况、特点等进行归纳总结,阐述证据分级体系发展的特点和证据分级体系发展趋势,为探索当代医学领域证据分级体系提供参考。

1. 常见证据分级与推荐体系

1979年,CTFPHE在其发布的一份工作报告中,首次提出了医学证据分级体系。该分级体系根据医学试验的类型将证据分为3级,其中设计良好的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)为最高等级,专家意见为最低等级。同时,该报告给出了5个等级的证据推荐强度,但与其证据分级体系无关联。该分级体系依据研究设计类型判定,简单明了,易于被临床医生理解和应用。但仍存在一些问题尚未明确,如小型、设计不良的RCT是否为I级证据;结果矛盾的RCT是否为I级证据;高质量的观察性研究是否始终仅为II级证据等。

1986年,David Sackett基于以上问题提出另一

分级体系,将证据分为5个等级,又称“老五级证据”。该分级体系对RCT又进行了细分:有确定结果的大样本RCT为I级证据;结果不确定的小样本RCT为II级证据。此外,该体系根据分级结果提出3个等级的推荐强度,并随后进行了5次更新,形成了一套较完整的证据评价和推荐系统,供美国胸科医师学会(the American College of Chest Physicians, ACCP)指导抗血栓药物的使用^[4]。上述两个证据评价体系均较早提出“研究证据优于专家意见”的理念,成为了循证医学发展的基础之一。

1986年,David Sackett基于以上问题提出另一分级体系,将证据分为5个等级,又称“老五级证据”。该分级体系对RCT又进行了细分:有确定结果的大样本RCT为I级证据;结果不确定的小样本RCT为II级证据。此外,该体系根据分级结果提出3个等级的推荐强度,并随后进行了5次更新,形成了一套较完整的证据评价和推荐系统,供美国胸科医师学会(the American College of Chest Physicians, ACCP)指导抗血栓药物的使用。上述两个证据评价体系均较早提出“研究证据优于专家意见”的理念,成为了循证医学发展的基础之一。

1996年,英格兰北部循证指南制定项目(North of England Evidence Based Guidelines Development Project, NEEBGDP)发布了证据分级标准,将证据分为3个等级。其中,RCT、Meta分析和系统评价被共同列为最高等级证据;基于非对照研究或共识的建议被列为最低级证据。

1998年,美国预防服务工作组(U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF)发布了证据分级和推荐强度标准,该分级充分考虑了证据的质量。其中,适用于目标人群的设计良好、结果一致的研究证据为“优”;样本量、质量、一致性、适

用性及间接性有缺陷的证据为“中”；样本量小、研究设计与方法有严重缺陷、研究结果不一致、适用性差、缺少重要结局指标的证据为“劣”。该标准于 2012 年进行了更新，根据研究质量和研究结

果分为高、中、低 3 级，并重新定义了 C 级推荐；并针对证据不同设计类型，如系统评价、RCT、病例对照研究和诊断性研究等，分别给出了证据分级标准。

表 1 常见医学证据分级及推荐体系

制定者	发布年份	分级	描述	特点			
CTFPHE	1979	I	至少一项设计良好的 RCT	第一个医学领域的证据分级体系；首次根据研究设计类型进行证据分级			
		II-1	设计良好的队列或病例对照研究，尤其来自多个中心或研究组				
		II-2	比较了不同时间、地点的研究证据；或重大结果的非对照研究				
Sackett	1986	III	基于临床研究、描述性研究或专家委员会的报告，权威专家意见	首次将证据质量纳入分级考量			
		I	有确定结果的大样本 RCT (I、II 型错误都较低)				
		II	结果不确定的小样本 RCT (I、II 型错误都较高)				
		III	非随机的同期对照试验				
		IV	非随机的历史对照试验				
AH CPR (AHRQ)	1992	V	无对照的系列病例报道	首次将 RCT 的 Meta 分析列为最高等级证据			
		I a	RCT 的 Meta 分析				
		I b	至少 1 项 RCT				
		II a	至少 1 项设计良好的非 RCT				
		II b	至少 1 项设计良好的准实验性研究				
NEEBGDP	1996	III	设计良好的非实验性研究	首次将系统评价纳入分级，与 RCT、Meta 分析共为最高级证据			
		IV	专家委员会报告、权威意见或临床经验				
		I	基于设计良好的 RCT、Meta 分析或系统评价				
		II	基于设计良好的队列研究或病例对照研究				
USPSTF	1998	III	基于非对照研究或共识的建议	对证据质量作出规定，将样本量、研究设计质量、结果一致性等纳入分级考量			
		优	直接适用于目标人群的设计良好结果一致的研究，且结论不太可能被未来研究推翻				
		中	可充分确定效果，但样本量、质量、一致性、适用性及直接性方面有缺陷，且结论有可能随未来证据的增多而改变				
NHMRC	2000	劣	无法确定效果，样本量太小、方法学或实施上有严重缺陷、研究之间缺乏一致性、适用性差、缺少重要结局指标	将病例系列视为最低等级证据，未纳入临床经验和专家意见			
		I	证据来源于所有相关 RCT 的系统综述				
		II	证据来源于至少一篇设计良好的 RCT				
		III-1	证据来源于设计良好的半随机对照试验(交替分组或其它方法)				
		III-2	证据来源于非随机对照的比较性研究和此类研究的系统综述，包括设立同期对照的队列研究、病例对照研究或有对照组的间断时间序列研究				
SIGN	2001	III-3	证据来源于历史对照的比较性研究、非同期的两组或多组研究、或没有平行对照的间断时间序列研究	将系统评价、Meta 分析和 RCT 作为最高证据，较 NEEBGDP 分级更细化			
		IV	证据来源于病例系列，包括治疗后和前后对比				
		1++	高质量 RCT 的 Meta 分析、系统评价、偏倚可能性很小的 RCT				
		1+	较高质量 RCT 的 Meta 分析、系统评价、出现偏倚可能性小的 RCT				
		1-	RCT 的 Meta 分析、系统评价、出现偏倚可能性大的 RCT				
		2++	高质量的病例对照或队列研究的系统评价；高质量病例对照或队列研究(混杂因素或偏倚风险非常低且有大概率能说明研究对象与结果的因果关系)				
		2+	质量较好的病例对照或队列研究(混杂因素或偏倚风险较低且提示因果关系的概率适中)				
		2-	病例对照或队列研究(混杂因素或偏倚风险较高且反应因素间关联可能性明显不足)				
美国纽约州立大学下州医学中心	2001	3	非分析性研究(病例报告、病例系列)	将动物实验和体外研究纳入分级；以证据金字塔图形形式表达			
		4	专家意见				
		九级	图形形式“证据金字塔”				
		OCEBM*	2001		1a	同质 RCT 的系统评价	提出证据分类概念，拓展证据分级应用领域，涉及除治疗外 7 大领域；首次将特定病案系列视为高级证据(以治疗部分为例)
					1b	单个 RCT (可信区间窄)	
1c	全或无病例系列						
2a	同质队列研究的系统评价						
2b	单个队列研究(包括低质量 RCT)						
2c	结果研究、生态学研究						

续表 1

制定者	发布年份	分级	描述	特点
GRADE	2004	3a	同质病例对照研究的系统评价	从使用者角度制定标准；针对证据总体进行质量分级；综合考虑研究设计、研究质量、结果的一致性和证据的直接性；使用广泛，超过 100 个国际组织应用
		3b	单个病例对照	
		4	病例系列研究（包括低质量队列和病例对照研究）	
		5	基于经验未经严格论证的专家意见	
		高	未来研究几乎不可能改变现有疗效评价结果的可信度	
		中	未来研究可能对现有疗效评估有重要影响，可能改变评价结果的可信度	
		低	未来研究很有可能对现有疗效评估有重要影响，改变评估结果可信度的可能性较大	
极低	任何疗效的评估都很不确定			

表 2 部分医学证据分级推荐体系更新表

制定者	更新时间	证据分级	描述	特点
OCEBM*	2011	1	基于 RCT 的系统评价、全或无研究、效应量大的观察性研究	简化原有证据分级，调整证据分类类别，能让使用者应用该体系流程快速回答临床问题
		2	单个 RCT、效应量大的观察性研究	
		3	非随机对照的队列研究、随访研究	
		4	病例系列、病例对照研究、回顾性对照研究	
		5	机理研究	
USPSTF	2012	高	适用于目标人群的设计良好、结果一致的研究，且结论不太可能被未来的研究结果推翻	针对不同证据类型，如系统评价、RCT、病例对照研究和诊断性研究等，分别给出质量分级标准
		中	效果明确，但样本量、质量、一致性、适用性及间接性有缺陷，结论可能随着证据增多而改变	
		低	效果不明确，样本量小、研究设计与方法有严重缺陷、结果不一致、适用性差、缺少重要结局指标	
AHRQ	2014	高	效果的估计接近真实；证据主体的不足之处很少或没有；研究结果稳定，更多的研究不会改变这一结论	从根据研究设计类型及其质量进行分级，到根据证据体进行质量分级
		中	效果的估计接近真实效果；证据主体有一些不足之处；研究结果可能稳定，但仍有可疑之处	
		低	对效果估计是否接近真实的信心有限；证据主体有重大或众多不足；还需更多证据证实研究结果的稳定性	
		不充分	无法估计效果，或对效果估计没有信心；或证据本身存在不可接受的缺陷，无法得出结论	

*：疗效评价部分。

2000 年，澳大利亚国家健康与医疗研究委员会（National Health and Medical Research Council, NHMRC）发布了其制定的证据分级标准，该标准仅针对 RCT、非 RCT 和病例报告，并未纳入临床经验 and 专家意见。其中，源自 RCT 的系统评价被列为最高级证据。同年，由 Bob Phillips 和 Chris Ball 领导的英国循证医学和临床流行病学专家组与 Cochrane 中心联合在英国牛津循证医学中心（Oxford Centre for Evidence-based Medicine, OCEBM）网站上发布了新的证据分级标准，又称“牛津标准”，是目前证据分级体系中的较经典且广泛使用的标准。该体系首次提出证据的分类根据治疗、预防、病因、伤害、诊断、鉴别诊断、预后、经济学和决策分析等研究方面不同，并对每个分类

提出了证据分级标准，使其具有更强的针对性和适用性。如在涉及疗效评价中，将证据分为 5 个等级并根据质量进行了细化，且首次将“全或无”病例系列研究与 RCT 一起列为最高等级。OCEBM 证据分级体系于 2011 年完成更新，此次更新将原有的证据分级进行了简化和修改，不再对原来的前三级进行细化，并且提升了基于 RCT 的系统评价的证据等级。此外，该体系在更新后增加了筛查试验的研究证据等级评价，同时删去了经济学和决策分析评价板块。2011 版 OCEBM 体系能使临床医生更加快速、方便地判断证据质量分级。

2001 年，苏格兰院际指南网络（The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN）发布了更加详细的证据分级标准和相应的推荐强度。SIGN

将证据等级和推荐强度均分为4个等级，其中RCT、Meta分析和系统评价共同为最高等级证据，并根据其质量将其分为三个亚级；专家意见被列为最低等级。同年，美国纽约州立大学下州医学中心发布了证据金字塔（又称“新九级证据”），首次纳入动物研究和体外研究。金字塔图形简洁而直观，但未涉及证据总体评价和等级标准，仅根据证据研究类型进行等级排序。

此外，Alejandro R. Jadad 医生于1996年提出Jadad量表，通过该量表对不同的临床试验进行评分，独立评价RCT的质量。Jadad量表首次将RCT质量评价细化到临床试验是否随机、双盲以及有无对退出和失访进行处理，主要针对单个RCT研究进行评价。

2. GRADE 体系

鉴于国际上证据分级体系多样且各有缺陷，导致临床医生无法在应用证据时迅速做出决策，19个国家和国际组织于2000年共同建立了GRADE工作组。多位临床指南专家、循证医学专家、权威标准的制定者和证据研究者共同合作，系统分析当时的六大权威标准，力求制定出国际统一的证据分级和推荐意见强度标准。GRADE于2004年正式推出，将证据分为高、中、低和极低4个等级：疗效评价结果可信度高的证据总体为最高级证据；疗效评估非常不确定的为极低级证据。GRADE系统针对不同研究类型的证据预设证据等级，如针对干预性研究证据，将RCT等级预设为高级，观察性研究等级预设为低级，个案报道等级预设为极低级；针对预后研究证据评价时，因其最适合的设计类型是前瞻性队列研究和大量样本的RCT，将RCT和观察性研究等级均预设为高级。在预设证据等级后，通过评估研究实施和结果是否存在特定因素及其程度将研究总体进行降级（如高偏倚风险、高异质性、间接证据、低精确性和高发表偏倚等）或升级（如较大效应量、能改变疗效的混杂因素以及存在效应-剂量关系等），最终个体化确认该研究的

证据分级。

GRADE在以下几方面区别于其他标准：第一，GRADE对于证据质量的评价综合了研究设计类型、研究质量（偏倚风险等）、研究结果（精确性和一致性等）以及是否为直接性证据，而并非只关注研究设计类型；第二，GRADE针对“证据总体”进行评价分级，而不主张对单个研究进行质量分级，即需要研究者评价某个问题所有研究的证据质量等级；第三，GRADE对于证据质量和推荐强度进行了明确的定义：证据质量是指能够把握疗效评估正确性的程度，推荐强度是指能够确信推荐意见利大于弊的程度；第四，GRADE将推荐强度简化为“强”和“弱”两级，证据质量分级与推荐强度不再一一对应，即有些低质量的证据也可得到强推荐；第五，GRADE提供了一套透明、具体、结构化的分级和推荐流程，对预设级别不同的证据升、降级有明确、综合的标准，并开发了GRADEpro软件帮助使用者进行证据评价及相关结果生成；第六，分别从临床医生、患者和政策制定者的角度解释推荐意见；第七，GRADE解决了如何根据不同等级证据得出合适的推荐意见的问题，打通了从证据到应用的关键环节，从而使GRADE适用于系统评价、指南制定和卫生技术评估等各个方面。

从2004年GRADE发布至今，包括WHO、Cochrane协作网等100多个国际重要组织采用了GRADE进行系统评价、指南制定等工作，一些组织如美国职业与环境医学学会、美国神经病学学会和血管外科学会等，则根据各自需求使用GRADE的改编版^[17-19]。但GRADE系统的研究者们意识到该系统仍存在局限性，如目前使用GRADE系统的绝大多数是和预防、治疗相关的评价，而在诊断、预后、经济学效益等方面有所欠缺；对证据质量的升、降级，可能因研究者的主观判断而导致结果存在差异。

GRADE系统发布之后，成为国际上权威的证据分级体系之一，不仅促进了其他证据分级标准的更新和完善，也促进研究者们针对不同领域问题对

GRADE 系统进行探索应用和更新。一些证据分级系统在 GRADE 基础上细化了证据质量的要求,如 2007 年 Cochrane 骨骼肌组制定的证据分级,提出对 RCT 的样本量、盲法的应用、随访率和随机方案隐藏等方面进行 RCT 质量界定,并将证据分为“白金、黄金、银、铜”4 个等级。

2010 年, GRADE 工作组开发了针对定性系统评价的证据分级工具 CERQual,从方法学的局限性、相关性、结果的一致性和数据的充分性四个方面对定性研究进行评价,并给出高、中、低和极低 4 个分级,但该工具不涉及推荐意见强度。2013 年, GRADE 工作组推出了在线工具 GRADE pro GDT,致力于整合制定干预性和诊断性临床实践指南过程中的数据与流程。经数次更新后,该工具更加智能化和透明化,完善了其应用的证据分级过程并促进了指南制定的体系化。2016 年, GRADE 工作组在旧表基础上经过合并、增加和删减条目,研发出了新版结果总结表,以更加贴合使用者的需求,促进重要信息的快速检索。

3. 总结

纵观国际证据分级推荐体系的历史与现状,其发展大致有以下几个特点:

第一,局部到整体,即从重视研究设计类型到重视证据总体。最初的证据分级体系主要基于研究设计类型,如 CTFPHE 等,将 RCT 或 RCT 的 Meta 分析列为最高级证据;而后兼顾证据设计类型和证据质量,如 NEEBGDP 和 USPSFT 等;到 GRADE 的重视证据总体,综合研究设计类型、研究质量、结果一致性和证据直接性等对证据进行分级。

第二,证据的多源化。从第一个证据分级 CTFPHE 将专家意见纳入, AHCPR 将 RCT 的 Meta 分析和临床经验纳入, NEEBGDP 将系统评价纳入,到“证据金字塔”将动物研究和体外研究作为最低级别证据纳入分级,体现了分级体系证据的多源

化。

第三,研究问题及适用领域的扩大。从最初重点关注干预性临床研究,到 OCEBM 提出涉及预防、病因、伤害、预后、诊断和鉴别诊断、经济学和决策分析等方面的分级标准,而 GRADE 发布之后其他卫生保健领域也尝试引入 GRADE 系统,如 WHO 在卫生政策文件中应用 GRADE 系统形成推荐意见。

第四,分散到趋向统一。从各组织机构制定各自的分级标准,到 GRADE 工作组领导制定国际统一标准,尽管目前仍存在较多的分级体系,各组织机构的应用各有差异,但目前有 100 多个国际组织或机构均公认使用 GRADE 系统或 GRADE 改编版。

当前, GRADE 系统在治疗和预后研究领域得到广泛应用,但在病因及经济学评价方面, OCEBM 标准仍处于权威地位, GRADE 系统能否在病因研究或其他领域应用正处于积极探索阶段。此外,同为当前权威标准之一的 OCEBM 标准,尽管其涉及领域较全面,但缺少对推荐意见的强度分级。同时,也因 OCEBM 标准的复杂性、缺少简洁的应用工具令初学者难以掌握,故与已经开发出线上线下应用软件且易于理解和操作的 GRADE 系统相比, GRADE 系统更具应用优势。相信在未来的更新发展中, GRADE 系统的涉及面将会更广,应用范围也将扩大。

总之,医学干预性研究相关的证据分级发展日渐成熟。其他领域的分级体系也在不断探索、研究及完善。传统医学以及其他非医药领域的证据分级体系正处于探索阶段,如建立具有中医特色的证据分级体系,需考虑中医古籍文献、典籍医案和名家经验等证据,如何将这些特色证据合理纳入分级标准是研究者们探讨的重点之一。循证医学的证据分级和推荐体系将随着循证科学的发展拓展至更广的领域,未来会出现更加全面合理、应用范围更广的证据分级和推荐体系。

(参考文献已省略,全文摘自:中国循证医学杂志,2019,19(11):1373-1378)

临床专病队列控制失访的几种对策

曾琳 卓琳 赵一鸣

随着临床病例注册研究的发展以及临床专病队列的推进,越来越多的临床研究者通过收集临床既往或正在诊疗的患者信息来构建研究队列。这个方法可高效、便捷地把临床资源转化为研究资源,可为临床研究者创造更多的研究机会,支撑更多研究成果产出。队列研究最大的挑战是失访的控制,这同时也是令经验不足的研究者束手无策的关键环节。在临床专病队列研究中如何控制失访,有哪些行之有效的对策呢?

首先,建议在构建临床专病队列前针对随访计划进行深入的策划和讨论。制定既满足研究需要,又在临床上切实可行的随访计划将大大降低失访率。此外,还应注意选择恰当的随访问隔,间隔过短易出现大量不符合研究计划的情况,间隔过长患者可能由于缺少研究者的关注而脱落。

其次,建议在研究对象招募阶段就排除失访可能性高的患者,例如外地患者、健康状况很差或与研究问题无关的危重疾病者。这些研究对象失访的风险高,可设置排除标准使其不进入队列。但这不能一概而论,应根据研究需要具体分析。例如,如果研究随访所需要采集的信息可以通过电话、网络等途径收集,那么外地患者也可纳入作为研究对象。

第三,建议收集研究对象完整的个人信息和联系方式。为了方便随访,除了患者的通信地址、联系电话外,还可以进一步收集患者亲属的联系方式,尤其是儿科领域的队列研究,同时记录患儿父

亲和母亲的联系方式是非常必要的。如果可行,建议同时收集患者的个体识别号如就诊卡号、医保号等,方便通过检索来获知患者的临床结局。当然,收集到的患者个人信息和联系方式,一定要符合伦理的要求,应注意保护患者隐私。

第四,建立专门的随访门诊。如果专病队列的随访期仅包括住院阶段,失访率一般会非常低;但是如果需要长期随访,那么不同研究失访率差异会很大,失访率除了与研究疾病本身相关外,还和研究机构是否设置了随访门诊相关。随着队列研究对象数量的积累,设置随访门诊对于维持研究对象按计划随访至关重要。专门的随访门诊便于患者根据病情或研究的需要挂号就诊,而研究者也可基于随访门诊做好研究对象的管理。

第五,建立研究对象管理系统。该系统应包括负责研究对象管理的人员和信息系统。尤其针对需要展开长期随访的队列,应有专人负责研究对象的管理,梳理随访计划,做好随访安排,并与研究对象以及研究者沟通协调具体的随访工作。而相关的信息系统也是必不可少的,可以协助管理人员快速筛选需要开展随访的人员,了解每次随访应收集的信息和应完成的检查,从而制定随访具体工作安排。

综上,控制失访的重点在于加强对研究对象的全程管理,尊重研究对象,为其提供便利,从研究条件和环境设置上为随访做好准备,以上措施均可以有效降低失访率,研究者可以根据研究的特点以及可行性进行选择。

(参考文献已省略,文章来源:中华儿科杂志,2020,58(03):235-235.)

科普讲堂

孟鲁司特钠被 FDA 黑框警告了！ 儿童用药时应该注意什么？

孟鲁司特钠不仅可以治疗过敏性鼻炎（AR），还可以控制不同时期哮喘的症状，是除了吸入性糖皮质激素（ICS）外唯一可单独使用的长效哮喘控制药。目前，孟鲁司特钠在儿童哮喘治疗中的应用也很普遍。



网站链接: [https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug)

[about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug](#)

2020年3月4日美国FDA发布安全警告称，孟鲁司特钠（商品名：顺尔宁）及其仿制药可诱发兴奋、睡眠障碍和抑郁症等严重神经精神不良事件，甚至可导致自杀意念和行为。

一时间，各大医药学公众号纷纷对此转载、解读。很多家长也被这个熟悉的药物闹得心烦意乱：因为新冠肺炎的防控管制，为了避免多次出门，医生刚给孩子开了一个多月的孟鲁司特……我们还能继续吃吗？怎么吃？

1. 首先，我们再来回顾一下孟鲁司特钠在儿童中的应用（见下表）。

应用	孟鲁司特钠的疗程
哮喘的预防	短程服用孟鲁司特钠7~20天，可有效减少哮喘加重的风险并改善后续可能发生的哮喘急性发作症状。
哮喘的治疗	急性发作症状控制后可作为控制治疗药物长期维持；中至重度持续性哮喘：孟鲁司特钠与ICS联用，一般不少于1个月。
咳嗽变异性哮喘	按哮喘长期规范治疗，孟鲁司特钠或吸入糖皮质激素或二者联合，疗程至少8周。
毛细支气管炎	急性发作期：在综合治疗的基础上服用孟鲁司特钠2-4周； 恢复期：存在反复咳嗽，特别是有过敏体质或家族遗传倾向易发展为哮喘者，建议持续孟鲁司特钠4-12周。
过敏性鼻炎（AR）	孟鲁司特钠联合鼻用激素2-4周，有效需维持治疗1个月。
腺样体肥大	孟鲁司特钠和/或鼻用激素治疗，疗程不少于12周

值得注意的是，孟鲁司特钠并不是治疗哮喘的一线药物，不管是在哮喘急性发作还是长期控制，吸入激素和支气管舒张剂均是首选；基础治疗不能有效控制症状时才考虑联合使用孟鲁司特钠。治疗

AR时孟鲁司特钠仍为次选药物（首选二代抗组胺药），对于中重度AR和AR合并哮喘的患儿，可考虑孟鲁司特钠联用鼻用糖皮质激素。所以，孩子要不要吃、能不能吃孟鲁司特钠还得根据其自身的

疾病情况由医生来判断。

2. 儿童如何正确服用孟鲁司特钠?

选择合适的剂型和剂量。孟鲁司特钠在我国有三种剂型，分别是孟鲁司特钠片，孟鲁司特钠咀嚼片和孟鲁司特钠颗粒。

根据孩子的年龄选择合适的剂型和剂量（见下表），只有在正确的用法用量下才能最大程度的避免不良反应的发生。

	孟鲁司特钠片	孟鲁司特钠咀嚼片		孟鲁司特钠颗粒
规格	10mg/片	5mg/片	4mg/片	4mg/袋
适用年龄	≥15岁	6~14岁	2~5岁	1~2岁
用法用量	每日一次，每次一片，睡前服用	每日一次，每次一片，睡前嚼服		每日一次，每次一袋，睡前服用。

注意：孟鲁司特钠见光不稳定，颗粒应选用不透光的溶媒来帮助孩子服用，比如牛奶、配方奶、果汁等等，唯独不能使用白开水溶解，但服药后可以饮水。

3. 孟鲁司特钠的安全性

其实，孟鲁司特钠是一种相对来说比较安全的非激素类抗炎药，而关于孟鲁司特钠神经/精神相关的不良反应早已不是“新闻”。此前，澳大利亚、英国等多个国家也对孟鲁司特钠的精神事件风险提出过警告。孟鲁司特钠的说明书中的不良反应中也有提及：

精神系统紊乱：包括攻击性行为或敌对性的兴奋、焦虑、抑郁、方向知觉丧失、注意力不集中、夜梦异常、幻觉、失眠、记忆损伤、精神运动过激（包括易激惹、烦躁不安和震颤 1、梦游、自杀的想法和行为（自杀）。
神经系统紊乱：眩晕、嗜睡、感觉异常/触觉减退及十分罕见的癫痫发作。

（孟鲁司特钠说明书中不良反应项信息）

而此次 FDA 对孟鲁司特钠的黑框警告，并不是说其不能用，而提醒患者、家长、护理者对于孟鲁司特钠的不良反应，尤其是可能出现的对神经/精神系统不良反应的风险有足够的、合理的认知。

美国 FDA 通过这次警告升级来确保患者和医生获得相关风险信息，以便做出知情治疗决定，引起大家的足够的重视。

4. 对于被黑框警告的孟鲁司特钠，我们应该注意什么?

作为医师：要“冷静”使用孟鲁司特钠。给予孟鲁司特钠处方时，需要确认是否为适用症，尽量不要给轻症患者，尤其是轻症过敏性鼻炎患者使用。询问是否为出现副作用风险更高的人群（既往存在精神、神经系统疾病或长期使用），主动告知神经系统副作用的可能性并积极随访。

作为药师：要做好用药交待。告知患者或患者家属，初始服用孟鲁司特钠或增加剂量时，需要注意观察是否出现神经和

精神异常，特别是儿童患者。必要时进行随访，上报怀疑与孟鲁司特钠有关的不良反应。

作为家长：要做好监测，莫要恐慌。“是药三分毒”，这种“毒”也不是每个人都有。我们不要因为某一不良反应而陷入恐慌，私自停药；也不要因为服药后一时有效而后凭“经验”私自购买和使用；应当在医师和药师的指导下使用。使用过程中配合医师药师监测孩子的精神症状：如激动、易怒、幻觉、注意力不集中等。如果怀疑服用孟鲁司特钠后有严重的不良反应，请及时咨询专业的医师和药师。

参考文献

- [1] <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/singulair-montelukast-and-all-montelukast-generics-strengthened-boxed-warning-due-restricting-use>
- [2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 白三烯受体拮抗剂在儿童常见呼吸系统疾病中的临床应用专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31 (13): 973-977.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南 (2016年版) [J]. 中华儿科杂志, 2016, 54 (3): 167-181.
- [4] 儿童过敏性鼻炎诊疗——临床实践指南 [J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34 (03): 169-175.
- [5] 孟鲁司特钠说明书.

（药库 刘书源 供稿）

药物警戒

美国警示羟氯喹或氯喹用于 COVID-19 可能存在心律失常的风险

2020年4月24日，美国食品药品监督管理局（FDA）网站发布消息称，FDA对羟氯喹和氯喹被不适当地用于治疗非住院的新型冠状病毒肺炎（COVID-19）患者或预防该疾病感到担忧，因上述药品有多种副作用，包括可能危及生命的严重心律失常问题。FDA通过紧急使用许可（EUA），批准了羟氯喹和氯喹仅用于无法进行临床试验或无法参与临床试验的COVID-19住院患者的临时使用。FDA正在审查在获准使用的住院病人之外使用以上药品的安全性。

羟氯喹和氯喹已被FDA批准用于治疗或预防疟疾。羟氯喹也被FDA批准用于治疗自身免疫性疾病，如慢性盘状红斑狼疮、成人系统性红斑狼疮和类风湿关节炎。

FDA回顾了不良事件报告系统数据库、已发表的医学文献和美国毒物控制中心协会的国家毒物数据系统中，单独使用羟氯喹和氯喹治疗，或与抗生素阿奇霉素或其他可致QT间期延长的药物联合使用治疗COVID-19患者的严重心脏相关不良事件和死亡病例。这些不良事件包括QT间期延长，室性心动过速、室颤及死亡。FDA正继续调查COVID-19患者的这些安全性风险，并将在获得更多信息时与公众沟通。

给患者的建议：

服用羟氯喹或氯喹的患者，用于FDA批准的治疗疟疾或自身免疫性疾病等适应症的，应继续按处方服药。

对于以上适应症，按推荐剂量使用，其获益大于风险。

如果有任何问题或顾虑，不要在未经与主管医务人员交谈的情况下停止服药。

请注意，目前没有已经证明对COVID-19有效

的药品和疫苗。如果正在接受羟氯喹或氯喹治疗COVID-19，并出现不规则的心跳、头晕或晕倒，请立即拨打电话就医。

给消费者的建议：

不要在没有医生处方的情况下，从网上药店购买以上药品。

在没有医生处方的情况下，不要服用任何形式的羟氯喹或氯喹。据报道，在误用一种非人用氯喹产品后，发生了消费者严重中毒和死亡的情况。

如果家里有这些药品，把它们放在儿童接触不到的防儿童开启的药瓶里，以防止意外中毒。

给医务人员的建议：

FDA建议在EUA方式下或临床试验中使用羟氯喹或氯喹治疗或预防COVID-19时，应对患者进行初步评估和监测。监测指标包括基线心电图、电解质、肾功能和肝脏检查。

注意羟氯喹或氯喹：

可引起QT间期延长；

可使肾功能不全或肾衰竭患者QT间期延长的风险增加；

可使胰岛素水平增高和胰岛素作用增强，导致严重低血糖风险增加；

可导致葡萄糖-6-磷酸脱氢酶（G6PD）缺乏患者出现溶血；

可由于羟氯喹或氯喹的半衰期长约30-60天，即使停止使用，也可能与其他导致QT间期延长的药物发生相互作用。

如果医务人员正在考虑使用羟氯喹或氯喹治疗或预防COVID-19，建议查阅相关网站（www.clinicaltrials.gov），并考虑将患者纳入研究，以进行适当的临床试验。考虑使用可获得的资源来评估患者QT间期延长和死亡的风险。

（文章来源：国家药品监督管理局）

欧盟警示噻嗪类及类似噻嗪类利尿剂的脉络膜积液风险

2020年4月6日，欧洲药品管理局（EMA）药物警戒风险评估委员会（PRAC）发布信息，警示噻嗪类及类似噻嗪类利尿剂和其复方制剂的脉络膜积液风险。

根据欧洲药品不良反应监测数据库及文献中所获得的证据，PRAC已同意上市许可持有人应在信息发布2个月之内提交含噻嗪类及类似噻嗪类利尿剂药品（单方和固定剂量复方）的说明书修订版本，修订内容参照下文中的下划线部分。在噻嗪类和类似噻嗪类利尿剂药品说明书的4.4节关于急性近视和继发性闭角型青光眼的警示信息中，应增加脉络膜积液的风险。若当前说明书中没有包含该警示信息，则应添加完整。消费者包装说明书的第2节和第4节中应加上“在眼睛血管层有液体积聚（脉络膜积液）”的警示信息。若当前包装说明书中没有包含该警示信息，则应添加完整。

药品说明书修订内容（下划线部分）：

4.4 使用时的特别警告和注意事项

脉络膜积液，急性近视，继发闭角型青光眼：

磺胺或磺胺衍生物药物可引起特异质反应，这会导致脉络膜积液合并视野缺损、短暂性近视和急性闭角型青光眼。症状包括急性视力下降或眼痛，通常在开始用药后数小时至数周内发生。急性闭角型青光眼未经治疗可导致永久性视力丧失。首要的治疗方法是尽快停止使用药物，如果眼压仍然无法控制，可考虑立即进行内科或外科治疗。急性闭角型青光眼的风险

因素可能包括磺胺或青霉素药物过敏史。

4.8 不良反应

含氢氯噻嗪、氯噻酮和呋达帕胺的产品：

眼部疾病：脉络膜积液（发生率未知）。

含苄氟噻嗪、西氯他宁、氯帕胺、环戊噻嗪、氢氟噻嗪、美托拉宗、西帕胺的产品（脉络膜积液尚未报道，但被认为是一个类反应）：

C. 特定不良反应的描述：

使用噻嗪类及类似噻嗪类利尿剂后，已经有脉络膜积液合并视野缺损的病例报告。

如果将来有这类产品的病例报告产生，应适时更新药品说明书信息。

消费者包装说明书修订内容（下划线部分）：

2. 使用该药品之前患者需获知：

警告和注意事项：

服用该药品前请咨询相关医务人员。

若感到视力下降或眼睛疼痛，这可能是在眼血管层有液体积聚（脉络膜积液）或眼内压力增加的症状，可在服用该药品后数小时至数周内发生。如果不治疗，可能导致永久性视力丧失。若患者有青霉素或磺胺类药物过敏史，则发生此类不良反应的风险会更高。

4. 可能的不良反应

由于眼压过大，会出现视力下降或眼睛疼痛（眼血管层积液（脉络膜积液）或者急性闭角型青光眼的可能症状）。

（文章来源：EMA 网站）

加拿大提示丙硫氧嘧啶的出生缺陷潜在风险

2020年4月3日，加拿大卫生部发布对丙硫氧嘧啶的安全性评价总结，提示其出生缺陷的潜在风险。

丙硫氧嘧啶（PTU）自1945年起在加拿大以商品名 Propyl-Thyracil 上市，有 50mg 和 100mg 规格

口服片剂在售。丙硫氧嘧啶的仿制药（Apo-PTU）于2010年被许可销售，但从未在加拿大上市。2018年，在加拿大约开出36,000张PTU处方。PTU在加拿大是一种被许可销售的处方药，用于治疗甲状腺激素分泌过多的各种疾病，包括：1. 治疗甲状腺功能亢进症（一种在体内生成过多甲状腺激素的病症）；2. 对接受放射性碘治疗的患者，在等待放射性效应起效前进行治疗；3. 在等待手术期间，控制以生成过多甲状腺激素为特征的甲状腺过度活跃（甲状腺毒症）；4. 治疗甲状腺危象，这是一种危及生命的甲状腺疾病，其心率、体温和血压可能远远高于正常值。

加拿大卫生部在发现提示母亲妊娠期内使用PTU出现婴儿出生缺陷的国际报告后，对这一潜在风险开展了评估，加拿大卫生部收到了12例（4例加拿大和8例国际）涉及母亲妊娠期内接受PTU治

疗后婴儿出现出生缺陷的报告。在这12例报告中，有7例报告与PTU的使用可能有关；4例报告可能无关；1例报告无充分信息用于评估。未发现这些病例中的出生缺陷与妊娠女性中使用PTU间存在肯定关联。加拿大卫生部还查阅了已发表文献，发现共有22项在妊娠期间使用PTU的相关研究。其中，18项研究在人类中进行，4项研究在动物中进行。这些研究在PTU是否与出生缺陷相关方面的结果存在对立。对以上研究的审查，未发现充分证据表明在妊娠期间使用PTU会带来出生缺陷的风险。

综上，加拿大卫生部对现有信息的评估，不能确认或排除婴儿出生缺陷风险与妊娠女性使用PTU间的关联。但是，医务人员与患者应了解这一潜在风险。加拿大卫生部正在与生产企业合作，更新在加拿大上市的PTU产品的安全性信息，将这一潜在风险告知医务人员和患者。

（文章来源：国家药品监督管理局）

加拿大提示卡非佐米增加乙肝病毒感染复发和进行性多灶性白质脑病风险

2020年3月，加拿大卫生部（Health Canada）发布信息称，对卡非佐米（商品名Kyprolis）产品说明书的安全性信息进行更新，增加了有关乙肝病毒感染复发和进行性多灶性白质脑病（PML）的风险提示。

卡非佐米在加拿大的获批适应症为：与来那度胺和地塞米松联合使用、或单独与地塞米松联合使用，治疗复发性多发性骨髓瘤患者。此次在产品说明书的“警告和注意事项”、“不良反应（上市后药品不良反应）”以及“患者用药信息”中，增加了有关乙肝病毒感染复发和进行性多灶性白质脑病的风险提示。

致医务人员的关键信息：

乙肝病毒感染复发：

在卡非佐米用药患者中，已有乙肝病毒感染复发报告。

在开始卡非佐米治疗前，应检测患者的乙肝病毒感染状态。对于携带乙肝病毒的患者，在用药前、用药期间、用药结束后6个月内，应考虑给予抗病毒药进行预防。

对于需使用卡非佐米的乙肝病毒携带者，用药期间和用药结束后应密切监测活动性乙肝病毒感染的症状和体征（黄疸、腹痛、关节痛、无力和疲乏、恶心、呕吐）。

乙肝病毒感染复发得到充分控制后，恢复卡非佐米治疗的安全性尚不明确。因此，在这种情况下，医生应权衡恢复卡非佐米治疗的风险和获益。

进行性多灶性白质脑病：

在曾接受过免疫抑制治疗，或正在接受免疫抑制治疗的卡非佐米用药患者中，已有进行性多灶性白质脑病（视物模糊或复视、失明、失语、肌无力、协调和步态困难、持续性麻木、感觉缺乏、认知功

能障碍)的病例报告。

作为中枢神经系统疾病鉴别诊断的一部分,应密切监测卡非佐米用药患者是否出现任何新的或恶化的神经、认知、行为症状和体征,这些症状和

体征可能提示进行性多灶性白质脑病。如果怀疑可能为进行性多灶性白质脑病,应立即将患者转诊至专科医生处,并进行诊断性检测。如果确诊为进行性多灶性白质脑病,应停止使用卡非佐米。

(文章来源:国家药品监督管理局)

国家药监局关于修订硫代硫酸钠注射剂说明书的公告 (2020年第68号)

为进一步保障公众用药安全,国家药品监督管理局决定对硫代硫酸钠注射剂说明书【不良反应】、【注意事项】等项进行修订。现将有关事项公告如下:

一、所有硫代硫酸钠注射剂生产企业均应按照附件要求见修订说明书,于2020年9月3日前报省级药品监管部门备案。

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。在补充申请备案后9个月内对所有已出厂的药品说明书及标签予以更换。

上述硫代硫酸钠注射剂生产企业应当对新增不良反应发生机制开展深入研究,采取有效措施做好使用和安全性问题的宣传培训,涉及用药安全的内容变更要立即以适当方式通知药品经营和使用单位,指导医师、药师合理用药。

二、临床医师、药师应当仔细阅读硫代硫酸钠注射剂说明书的修订内容,在选择用药时,应当根据新修订说明书进行充分的效益/风险分析。

三、患者应严格遵医嘱用药,用药前应当仔细阅读说明书。

硫代硫酸钠注射剂说明书修订要求

注射用硫代硫酸钠和硫代硫酸钠注射液说明书须按下列要求修改:

一、【不良反应】项修订为:

上市后不良反应监测数据显示本品可见以下

不良反应/事件:

1. 全身性损害:苍白、乏力、晕厥、水肿等。
2. 神经系统损害:头晕、眩晕、头痛等。
3. 胃肠系统损害:恶心、呕吐等。
4. 皮肤及其附件损害:瘙痒、皮疹、多汗等。
5. 呼吸系统损害:胸闷、憋气等。
6. 心血管系统损害:心悸、血压降低等。
7. 免疫功能紊乱和感染:过敏样反应、过敏性休克等。
8. 其他损害:潮红、局部麻木、注射部位疼痛、暂时性渗透压改变等。

二、【注意事项】项修订为:

1. 静脉一次量容积较大,应注意一般的静注反应;在静脉滴注过程中应密切监测血压,若提示低血压应调慢滴注速度。
2. 本品与亚硝酸钠从不同解毒机制治疗氰化物中毒,应先后作静脉注射,不能混合后同时静注。本品继亚硝酸钠静注后,立即由原针头注射本品。口服中毒者,须用5%溶液洗胃,并保留适量于胃中。
3. 肾功能不全患者慎用;必须使用时应注意选择剂量,并监测肾功能。
4. 硫代硫酸钠主要由肾脏排出,由于老年患者肾功能下降的可能性较大,在剂量选择上应注意,并应监测肾功能。

(注: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)