

临床药物治疗学

github

<https://github.com/scienceasdf/medical-books>

2019 年 3 月 5 日

目录

目录	5
第一部分 总论	7
第一章 绪论	9
1.1 概述	9
1.2 临床药学和临床药师	12
第二章 影响药物作用的常见因素	15
2.1 机体因素	15
2.2 药物因素	19
2.3 患者的依从性和用药指导	21
第三章 药品不良反应	25
3.1 药品不良反应的基本概念	25
3.2 药品不良反应监测方法与报告系统	30
3.3 药品不良反应的防治	32
第四章 药物相互作用	37
4.1 概述	37
4.2 体外药物相互作用	38
4.3 药动学方面的相互作用	40
4.4 药效学方面的相互作用	46
第五章 疾病对临床用药的影响	49
5.1 疾病对药动学的影响	49
5.2 疾病对药效学的影响	52
5.3 疾病状态下的临床用药	53
第六章 特殊人群用药	57

6.1 妊娠期和哺乳期妇女用药	57
6.2 老年人用药	60
6.3 儿科用药	64
第七章 合理用药	67
第八章 抗菌药物的合理应用	71
8.1 抗菌药物的相互作用	71
8.2 抗菌药物的不良反应及防治	77
8.3 抗菌药物临床应用管理	85
第二部分 各论	93
第九章 神经系统疾病的药物治疗	95
9.1 急性脑血管病	95
9.2 癫痫	99
9.3 帕金森病	103
9.4 阿尔茨海默病	106
第十章 精神障碍的药物治疗	109
10.1 精神分裂症	109
10.2 心境障碍	113
10.3 神经症	121
第十一章 心血管系统疾病的药物治疗	133
11.1 高血压	133
11.2 冠状动脉粥样硬化性心脏病	138
11.3 高脂血症	143
11.4 心力衰竭	147
第十二章 呼吸系统疾病的药物治疗	157
12.1 急性气管-支气管炎	157
12.2 肺炎	159
12.3 支气管哮喘	164
12.4 肺结核	169
第十三章 消化系统疾病的药物治疗	177
13.1 消化性溃疡	177
13.2 胃食管反流病	185

13.3 消化道出血	189
13.4 炎症性肠病	194
第十四章 血液系统疾病的药物治疗	203
14.1 缺铁性贫血	203
14.2 再生障碍性贫血	204
14.3 巨幼细胞性贫血	206
14.4 白细胞减少症、中性粒细胞减少症和粒细胞缺乏症	208
第十五章 泌尿系统疾病的药物治疗	211
15.1 慢性肾功能不全	211
15.2 肾小球肾炎	219
15.3 肾移植的免疫抑制治疗	223

第一部分

总论

第一章 绪论

1.1 概述

1.1.1 药物学和临床药物治疗学的发展简史

药物 (drug) 是指用于预防、治疗、诊断人的疾病, 有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质。药物并非现代社会所特有, 事实上, 远古时代人们为了生存, 从生活经验中得知某些天然物质可以治疗疾病与伤痛, 这就是药物的起源。公元 1 世纪前后, 我国的《神农本草经》及埃及的《埃伯斯医药籍》等这些巨著的出现, 表明药物的发展已经开始从简单的经验逐步上升到理论系统的高度。此后, 许多科学家开始从天然的动植物中提炼具有活性成分的物质, 如意大利生理学家 F. Fontana (1720—1805) 通过动物实验对千余种药物进行了毒性测试, 推断天然药物都有其活性成分。德国化学家 F. W. Serturmer (1783—1841) 首先从罂粟中分离提纯吗啡, 并用犬证明其具镇痛作用, 1823 年又在金鸡纳树皮中发现了奎宁。诸如此类的发现, 使得药物的发展越来越迅速, 药物的品种开始极大地丰富。第二次世界大战结束后, 出现了许多前所未有的药理新领域及新药, 如抗生素、抗癌药、抗精神病药、抗高血压药、抗组胺药和抗肾上腺素药等。药物的发展已经逐步形成一门学科, 即药理学。

药物的快速发展, 给药物治疗学带来极大的益处, 药物治疗也随着药物的发展, 逐步从经验治疗过渡至实验研究, 到现在人们已开始深入研究, 给临床治疗带来很大帮助。随着人们的重视, 逐步开始形成一门独立的学科, 即临床药物治疗学。

临床药物治疗学 (clinical pharmacotherapeutics) 是通过应用药物治疗的手段, 针对疾病的发生、发展情况和患者的生理病理状况, 制定和实施合理的药物治疗方案, 达到消除疾病或控制症状, 从而减轻或解除患者痛苦的一门学科。它是临床治疗中一个重要的组成部分。

虽然药理学的发展给药物治疗学带来极大帮助, 但是直到 20 世纪 70 年代末才真正独立形成一门学科进入教学系统, 至此, 临床药物治疗学开始蓬勃发展起来。1980 年, 美国为其在读药学博士 (Pharm. D) 开设药物治疗学课程; 世界著名的 “Pharmacotherapy” 杂志于 1981 年在美国创刊; 世界卫生组织于 1982 年成立了一个基本药物应用专家委员会, 对临床合理应用基本药物提出了原则性的指导意见; 1980 年 8 月, 国际药理联合会和英国药理学会在伦敦联合召开了第一届国际临床药理与治疗学会议, 以后每隔 3~4 年召开一次; 如第七届临床药理与治疗学会议于 2000 年 7 月在意大利召开, 第八届于 2004 年在澳大利亚召开, 第九届于 2008 年在加拿大召开。1996 年中国创刊了《中国临床药理学与治疗学》杂志, 表明我国也开始逐步重视并开展临床药物治疗学这门学科。

1.1.2 临床药物治疗学的目的和方法

1.1.2.1 临床药物治疗学的目的

临床药物治疗学是运用药学相关学科（如药理学、临床药理学、生物药剂学等）基础知识，针对疾病的病因和临床发展过程，结合患者的病理、生理、心理和遗传特征，研究疾病临床治疗实践中药物合理应用的策略。其目的在于对患特定疾病的特定患者，制定和实施合理的个体化药物治疗方案，以获得最佳的治疗效果并承受最低的治疗风险。

1.1.2.2 临床药物治疗学的原则和方法

临床药物治疗学的核心是合理用药（rational drug use）。随着现代科学技术的发展和药物品种的增加，合理用药需要更科学、更完整的含义。合理用药即以当代药物和疾病的系统知识和理论为基础，安全、有效、经济、适当地使用药物。

有效性是指药物的治疗效果必须确切；安全性是指药物在正常剂量下不会造成严重危害，是个相对的概念；适当性是指将适当的药物以适当的剂量，在适当的时间，经适当的途径，给适当的患者，使用适当的疗程，达到适当的治疗目标。

合理用药的判断标准包括 ① 按药物的临床用药适应证选用药物，药物的药理作用能针对疾病的病因和病理生理改变；② 所选用的药物对患者具备有效、安全、经济和适当四个方面的要素；③ 在明确遗传多态性与药物反应多态性的基础上，采用个体化给药方案，确定临床用药剂量、用法、疗程，药物调剂配伍恰当；④ 患者应无禁忌证，所用治疗药物对患者引发不良反应的可能性最低或易于控制、纠正；⑤ 患者对临床所用的药物具有良好的依从性。

药物治疗，应以“安全、经济、有效”为中心，始终贯彻预防为主、防治结合的原则，但有时病情复杂多变，有时进展迅速。因此，在这一原则下做好药物治疗工作，应对千变万化的情况，医师除了有高度的责任心外，还需要做到以下几点。

（1）以患者为中心，标本兼治。“本”是疾病的病因，是本质。如果患者有充足的时间，病情发展缓慢，医师则应全力寻找病因，力求根治疾病。“标”是疾病的症状，是表象。但这并不说明治标不重要，有些病情起病急骤，危及生命，应先迅速缓解症状，控制症状，才能赢得时间来寻找病因。如有可能，应“标”“本”同治。药师应根据病情轻重缓急，透过现象看本质，抓住矛盾的主体，又要随时注意矛盾的转化。

（2）始终贯彻个体化原则。由于患者年龄、性别、体重、生理状况、环境因素、病情程度、病变范围、病程阶段、肝肾功能、并发症、既往治疗的反应，以及对药物的吸收、代谢、排泄率的不同，治疗方案也应有所不同。如患者肾功能不全时，通过肾脏代谢排泄的药物剂量应及时调整，以避免肾功能的进一步恶化。

（3）树立发展的观点。患者的病情随时变化，现代医学对一些疾病的观点也在变化，甚至一些药物的适应证也在变化，也有一些药物在上市后因发现了严重不良反应而退出市场，药师在这些千变万化的医疗信息中，如何进行选择后树立发展的观点，这对药物治疗的未来和对临床药师的未来和发展，都有着至关重要的地位。只有树立了发展的观念，对各种医疗信息及时了解，才能在临床医学团队中占有一席之地而不被淘汰。

1.1.3 临床药物治疗学与其他相关学科的关系

1.1.3.1 药理学与临床药物治疗学的关系

药理学与临床药物治疗学都是研究药物与人体相互作用的科学，但各有侧重。药理学侧重于药物作用的理论研究；而临床药物治疗学侧重于研究药物的应用问题，着重研究在疾病防治中选择药物和用药方法以及制定药物治疗方案等实际问题。药理学是临床药物治疗学的理论基础，临床药物治疗学是药理学理论在临床的实际应用。

1.1.3.2 内科学与临床药物治疗学的关系

内科学是研究疾病的临床表现、诊断、鉴别诊断和治疗原则的一门综合学科。医师既要重视对疾病临床表现（如症状、体征、物理和生化检查的改变、疾病的分类或分型等）的诊断和分析，又要合理选择治疗手段（介入或手术治疗、物理治疗、药物治疗）。因此，对千变万化的疾病和千差万别的个体，如何正确地选择和使用药物，往往力不从心，从而出现许多不合理的用药现象。在发达国家医疗机构的医学团队中，疾病的药物治疗由临床医师和药师共同负责，医师更关注诊断和分析疾病，药师更关注合理用药。我国多数医疗机构没有设置临床药师的岗位，即使在设有临床药师的医院，无论是体制因素还是知识储备，临床药师都还不能做到与医师共同负责对患者的药物治疗，他们还需要进一步学习和发展。

1.1.4 临床药物治疗学的发展和未来

1.1.4.1 循证医学和临床药物治疗学

循证医学（evidence based medicine, EBM）是指有意识地、明确地、审慎地利用现有最好的研究证据制定关于个体患者的诊治方案。EBM 的核心思想是在临床医疗实践中，尽管有些经验可能是正确的，但对患者的诊治决策都应依赖于客观的科学证据，而不是某些个人的主观经验。EBM 为合理药物治疗提供了更加科学的证据，为评价疾病治疗的效果提供了可靠依据，但是其结论来自临床药物治疗学的研究和实践。EBM 是寻求、应用证据的医学，它更强调的是一种医学研究和疾病治疗的唯物思想。循证医学应用到临床药物治疗学中，就是尽可能应用对药物疗效和不良反应评价最佳的证据，制定对患者的用药方案。

1.1.4.2 药物基因组学与临床药物治疗学

药物基因组学（pharmacogenomics）是根据生物多样性理论，利用基因组学的技术与方法，研究药物作用相关基因，阐述药物作用相关基因的多态性造成的药动学和药效学的变化，从而在理论上指导新药研制中的优化药物设计和临床用药时的药物个体差异预测。药物基因组学可以帮助人们确定不同个体对药物的不同反应，如哪种药物对哪个患者有效，哪种药物对哪个患者无效，哪种药物对哪个患者有害，从而指导临床用药，避免用药的盲目性，减少药物不良反应，提供个体化给药方案。有些药物在使用中出现特异性反应，经诊断明确属于遗传变异，则需避免使用能引起不良反应的同种药物，或调整剂量。如黄种人的慢乙酰化发生率约为 10%~20%，故在应用异烟肼时注意调整剂量或加服维生素 B6，防止多发性神经炎；甲基结合酶缺乏者应用头孢菌素易引起低凝血酶原症。药物基因组学的迅猛发展，必定给未来的临床合理用药带来质的飞跃。

1.2 临床药学和临床药师

1.2.1 临床药学

临床药学是以患者为对象,研究药物及其剂型与病体相互作用和应用规律的综合性学科,旨在用客观科学的指标来研究具体患者的合理用药。其核心问题是最大限度地发挥药物的临床疗效,确保患者的用药合理与安全。

临床药学的工作是面向患者,以患者利益为中心。其特点在于它的临床实践性,药师在工作中始终和患者在一起,了解患者的生理、病理条件,根据患者复杂多变病情的防治需要,运用药剂学、药理学与药物治疗学等专业知识,密切结合临床患者的状况,针对性地给患者合理选药、正确用药,并监测用药过程,准确判断其疗效与不良反应,从而摸索用药规律,确保患者用药的安全性、有效性和经济性。

国外将临床药学定义为一个与合理用药有关的实践性学科领域。在这个领域里,临床药师提供的服务是有益于优化治疗、促进健康、预防疾病的药学服务。作为一个学科,临床药学的宗旨是致力于改善患者的健康状况与生命质量。

综合国内外的认识,临床药学工作就是药师要利用药学专业知识、技术、方法和药师特有的思维,针对医师、护士、患者在药物治疗各个环节中存在的问题提供具体的药学技术服务与帮助。

1.2.2 临床药师

临床药师是走进病房、来到患者床边为患者提供药学服务的药师。在国外,临床药师已有专门的职称系列,而获得临床药师的职称并不容易,要有相应的教育背景与专门的培训,拥有深厚的可以改善患者的健康状况与生命质量的药物治疗知识,拥有确保最佳治疗效果的药物治疗经验与判断能力。

临床药师为患者提供服务的场所是在病区,具有涉及生化、药学、社会行为学与临床医学等相关学科的知识。为了达到理想的治疗目标,临床药师在工作中要综合运用相关专业知识、急救知识、法律法规、伦理学、社会学、经济学等循证治疗原则与指南。因此,临床药师对患者的药物治疗负有直接与间接的(作为顾问或者与其他医务工作者合作)责任。

在医疗系统中,临床药师是药物治疗的专家,可常规提供药物治疗评估服务,并可为患者及医务工作者提供合理用药的建议。临床药师是一个可为安全、有效、适当、经济的药物治疗提供科学的、有效的信息与建议的主要资源。

1.2.2.1 临床药师的职责

在 2007 年 12 月 26 日卫生部出台的临床药师制系列文件中,对临床药师的职责进行了如下阐述:临床药师是临床医疗治疗团队成员之一,应与临床医师一样,坚持通过临床实践发挥药学专业技术人员在药物治疗过程中的作用,在临床用药实践中发现、解决、预防潜在的或实际存在的用药问题,促进药物合理使用。

临床药师的主要工作职责有以下 7 个方面。

- (1) 深入临床科室了解药物应用动态,对药物临床应用提出改进意见。
- (2) 参与查房和会诊,参加危重患者的救治和病案讨论,对药物治疗提出建议。

- (3) 进行治疗药物监测, 设计个体化给药方案。
- (4) 指导护士做好药品请领、保管和正确使用工作。
- (5) 协助临床医师做好新药上市后的临床观察, 收集、整理、分析、反馈药物的安全信息。
- (6) 提供有关药物咨询服务, 宣传合理用药知识。
- (7) 结合临床用药, 开展药物评价和药物利用研究。

1.2.2.2 国外临床药师的发展

不同国家临床药师的开展程度不同, 发展较好的国家为美国 and 英国。美国的临床药学工作始于 20 世纪 60 年代, 到了 70 年代开始评价药师参与临床服务的效果; 1990 年提出药学监护的概念, 并在 1993 年的国际药学会会议上正式得到肯定; 1997 年美国临床药学院建立了有药师参与的合作药物治疗管理制度; 2001—2003 年, 75% 的州立法确认临床药师制, 现在已有临床药学专业的专家。以下是国外临床药师发展的关键历程。

1.2.2.2.1 临床药学专家准则

美国 Veterans Administration 于 1985 年颁布临床药学专家准则。其中教育背景是其主要因素之一。多年来, 美国的药学博士 (Pharm. D) 教育已输送了无数名合格的临床药师。国外的经验说明, 临床药学专业的研究生培养是造就临床药师的重要途径。

1.2.2.2.2 确立药师为新医疗团队中的成员

2004 年在美国新奥尔良举行的第 64 届国际药学联合会 (International Pharmaceutical Federation, FIP) 上强调了药师在医疗体系中的角色与作用, 确立患者与药师为新医疗团队中的核心。

FIP 很早就明确宣布对临床药学工作的支持。为了提高医疗保健的效率, 药师应该保持与医务人员之间密切合作, 使药师能更多地在药物治疗过程中发挥作用。药师的技能在确保提供可靠的后勤供给以及在治疗过程中给患者提供药物技术服务方面, 至关重要。

1.2.2.2.3 给予药师处方权

在第 64 届 FIP 大会上, 专家的报告中提及越来越多国家的卫生当局凭着对药师的信任, 授予药师处方权, 以便他们能够随访特定的患者, 并为慢性病患者的治疗提供再配药服务。因此, 药师的作用大大超越了传统的发药的角色。

1.2.2.2.4 药师开始有医疗文书

在一些国家, 所有患者都有一个记录其保健与医疗数据的“个人医疗档案”。药师可以看到该档案的治疗部分, 并把用药方面的数据添加进去。

1.2.2.2.5 药历与临床药师的成长

建立药历是临床药师成长的关键环节之一。不同国家药历的格式有所不同, 美国推行的是 SOAP 药历。

S (subjective): 主观性资料, 包括患者的主诉、病史、药物过敏史、药品不良反应史和既往用药史等。

O (objective): 客观性资料, 包括患者的生命体征、各种临床生化检验结果、影像学检查结果、血液和尿液检测结果、粪便培养结果以及血药浓度检测结果等。

A (assessment): 临床诊断以及对药物治疗过程的分析与评价。

P (plan): 治疗方案, 包括选择具体的药品名称、给药剂量、给药途径、给药时间间隔、疗程以及用药指导的相关建议。

从美国药历的建立看, 药师着重临床化, 只有走到病床边, 亲自与患者交流, 才能了解患者的真正需求, 为患者提供更为有效的服务。

1.2.3 药学服务

药学服务 (pharmaceutical care, PC) 是药师应用药学专业知识向公众 (含医务人员、患者及其家属) 提供直接的、负责任的、与药物使用有关的服务 (包括药物选择、使用的知识和信息), 以提高药物治疗的安全性、有效性与经济性, 实现改善与提高人类生活质量的理想目标。

药学服务的概念最初是由 Mikeal 在 1975 年提出, 1990 年美国的 Hepler CD 和 Strand LM 在《美国医院药学杂志》上对药学服务作了较全面的论述。1993 年, 美国医院药师协会对药学服务的统一定义是: “药师的使命是提供药学服务, 药学服务是提供直接的、负责的与药物治疗有关的服务, 目的是获得改善患者生活质量的确定结果”。这些结果包括治愈疾病, 消除或减轻患者的症状, 阻止或延缓疾病进程, 预防疾病或症状的发生。

药学服务的目的是提高接受药物治疗患者的生活质量, 这就要求药师的工作要从以药品为中心转变为以患者为中心、药师不仅要提供安全有效的药物, 还应提供安全有效的药物治疗, 要在患者用药前、用药过程中和用药后提供全程化的药学服务。为了提供这种负责的药学服务, 就要求药师不但要掌握药学的基本知识、熟悉基础医学和临床医学的知识, 并且要将这些知识转变成为患者制定个体化要素的治疗方案和对患者合理用药的指导, 而临床药物治疗学则是为医学服务的理论和方法。

第二章 影响药物作用的常见因素

药物进入人体被吸收后发挥作用是受多种因素影响和制约的，尤其是在临床治疗过程中，影响的因素更为复杂和多变，如患者个体的因素、社会心理因素、药物因素和给药方法等，都可能增强或减弱药物的疗效，甚至还会产生不良反应。因此，了解和掌握这些影响因素，可以更好地进行个体化用药，充分发挥药物的治疗效应，减少不良反应，达到安全、有效地防治疾病的目的。

2.1 机体因素

2.1.1 生理因素

2.1.1.1 年龄

由于儿童和老年人的生理功能与成人有较大差异，因此，国家药典规定年龄在 14 岁以下患儿的用药剂量为儿童剂量，14~60 岁患者用成人剂量，60 岁以上患者用老年人剂量。儿童剂量和老年人剂量应以成人剂量为参考酌情减量。

2.1.1.1.1 儿童

儿童的各个器官和组织正处于生长、发育阶段，年龄越小器官和组织的发育越不完全。药物使用不当会造成器官和组织发育障碍，甚至会造成严重损伤，并可能产生后遗症。例如，使用吗啡、哌替啶极易出现呼吸抑制，而对尼可刹米、氨茶碱、麻黄碱等又容易出现中枢兴奋而致惊厥。氨基糖苷类抗生素对第 8 对脑神经的毒性作用极易造成听觉损害。据有关资料报道，国内聋哑患者病因调查结果表明，由此类药物应用不当所致约占 60%。氟喹诺酮类药物因含氟可影响骨骼和牙齿的发育生长，故对婴幼儿应慎重使用。儿童体液占体重比例较大而对水盐代谢的调节能力差。如高热时使用解热药不当引起出汗过多极易造成脱水。此外，儿童还对利尿药特别敏感，易致电解质平衡紊乱。

2.1.1.1.2 老年人

老年人的组织器官及其功能随年龄增长而出现生理性衰退，对药物的药效学和药动学产生影响。老年人体液相对减少，脂肪增多，蛋白质合成减少。如丙戊酸钠在老年人血液中游离药物浓度明显高于年轻人，其原因一是白蛋白含量减少，二是白蛋白对药物的亲和力明显降低，三是器官清除能力下降。肝、肾功能随着年龄增长而逐渐衰退，药物代谢和排泄速率相应减慢。因此，老年人使用抗生素时，应根据肝、肾功能状况调整给药

剂量。老年人除生理功能逐渐衰退外，多数伴有不同程度的老年性疾病，如心脑血管病、糖尿病、痴呆症、骨代谢疾病、前列腺肥大、胃肠疾病等，对作用于中枢神经系统药物、心血管系统药物等比较敏感。如有心脑血管病的老年人在拔牙时禁用含肾上腺素的局部麻醉（局麻）药。苯丙醇胺易诱发老年人卒中、心肌梗死、肾功能不全等，说明老年人有心脑血管病、肾病者不宜使用含有这类药物的复方制剂。

2.1.1.2 体重

年龄差异导致体重存在明显差别，即使在同年龄段内体重也会有一定的差别，这种差别可影响药物作用。如果服药者的体形差别不大而体重相差较大时，给予同等剂量药物则体重较轻者血药浓度明显高于重体重者。反之，当体重相近而体形差别明显时，则药物的水溶性和脂溶性在两者的体内分布情况就有差别。因此，比较科学的给药剂量应以体表面积为计算依据，它既考虑了体重因素又考虑了体形因素，如婴幼儿用药一般均采用体表面积来计算。

2.1.1.3 性别

男女性别不同对药物的反应在正常情况下无明显差别，但女性在特殊生理期间，如月经期、妊娠期和哺乳期对药物作用的反应与男性有很大差别。女性在月经期，子宫对泻药、刺激性较强的药物、引起子宫收缩的药物敏感，容易引起月经过多、痛经等反应。在妊娠期使用上述药物还容易引起流产、早产等。此外，有些药物还能通过胎盘进入胎儿体内，对胎儿的生长发育和活动造成影响，严重的可导致畸胎，故妊娠期用药应十分慎重。在分娩前用药应注意药物在母体内的维持时间，一旦胎儿离开母体，则药物无法被母体消除，引起药物在新生儿体内滞留而产生不良反应。在哺乳期的妇女，有些药物可通过乳汁被婴儿摄入体内而引起药物反应。

2.1.1.4 个体差异

有些个体对药物反应非常敏感，所需药量低于常用量，称为高敏性。反之，有些个体需使用高于常用量的药量方能出现药物效应，称为低敏性。

某些过敏体质的人用药后发生过敏反应，又称变态反应。变态反应是机体将药物视为一种外来物所发生的免疫反应。这种反应与药理效应无关，且无法预先知道，仅发生于少数个体。轻度的可引起发热、药疹、局部水肿，严重的可发生剥脱性皮炎（如磺胺药）、过敏性休克（如青霉素）。对于易产生严重过敏反应的药物用药前应做皮肤试验，阳性者禁用，即使阴性者也应小心应用。

还有一类特异体质的人对某些药物发生特异性反应，称为特异质反应。特异质反应是由于这类人的遗传异常所致。如骨骼肌松弛药琥珀胆碱引起的特异质反应是由于先天性缺乏血浆胆碱酯酶所致。

2.1.2 心理因素

心理因素主要指患者心理活动变化可对药物治疗效果产生影响。其显著特点是：① 患者受外界环境、医师和护士的语言、表情、态度、信任程度、技术操作熟练程度、工作经验、暗示性等的影响产生心理活动变化，从而影响药物治疗效果。心理因素对药物治疗效果的影响大约占 35%~40%。② 心理因素的影响主要发生在慢性病、功能性疾病及较轻的疾病中，在重症和急症治疗中影响程度很小。例如对轻微疼痛采用一般的安慰性

措施效果明显，而对剧烈疼痛无效。③ 心理因素的影响往往与患者的心理承受能力有关。对承受能力强的患者影响相对较小，对承受能力弱的患者影响则较大。④ 心理因素还有先入为主的特点。如果一个医师告诉患者某药物对其的病情治疗效果不理想时，无论其他医师反复说明也不容易被接受，从而影响该药的效果。⑤ 心理因素的影响不仅发生在人，在动物身上也存在近似的现象。

除了心理活动变化以外，患者对药物效应的反应能力、敏感程度、耐受程度也对药物治疗效果产生一定的影响。如对疼痛敏感者和不敏感者在应用镇痛药后产生的效果就有很大的差异。另外，患者与医护人员的医疗合作是否良好对药物疗效也有着重要的影响。

2.1.3 病理因素

2.1.3.1 心脏疾病

心力衰竭时药物在胃肠道的吸收下降、分布容积减少、消除速率减慢。如普鲁卡因胺的达峰时间由正常时的 1h 延长至 5h，生物利用度减少 50%，分布容积减少 25%，血药浓度相对升高。清除率由正常时的 400~600mL/min 降至 50~100mL/min，半衰期 $t_{1/2}$ 由 3h 延长至 5~7h。

2.1.3.2 肝脏疾病

有些药物需在肝脏转化成活性物质发挥疗效。肝功能不全时这种转化作用减弱，致使血药浓度降低，疗效下降。故肝功能障碍时宜选用氢化可的松或泼尼松龙而不选用可的松或泼尼松。

2.1.3.3 肾脏疾病

卡那霉素主要经肾排泄，正常人半衰期 $t_{1/2}$ 为 1.5h，而肾衰患者延长至 25h。若不改变给药剂量或给药间隔，势必会造成药物在体内的蓄积，还会造成第 8 对脑神经的损害，引起听力减退，甚至导致药源性耳聋。

2.1.3.4 胃肠疾病

胃肠道内的 pH 值改变可对弱酸性和弱碱性药物的吸收带来影响。胃排空时间延长或缩短也可使在小肠吸收的药物延长或缩短吸收时间。腹泻时常使药物吸收减少，而便秘可使药物吸收增加。

2.1.3.5 营养不良

如血浆蛋白含量下降可使血中游离药物浓度增加，引起药物效应增加。

2.1.3.6 酸碱平衡失调

主要影响药物在体内的分布。当呼吸性酸中毒时血液 pH 值下降，可使血中苯巴比妥（弱酸性药物）解离度减少，易于进入细胞内液。

2.1.3.7 电解质紊乱

Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 是细胞内、外液中的主要电解质，当发生电解质紊乱时它们在细胞内、外液的浓度将发生改变，影响药物的效应。如当细胞内缺 K^+ 时，心肌细胞最易对强心苷类药物产生心律失常的不良反应。 Ca^{2+} 在心肌细胞内减少时，使用强心苷类药物加强心肌收缩力的作用降低；若 Ca^{2+} 浓度过高时该类药易致心脏毒性。胰岛素降低血糖时也需要 K^+ 协助使血中葡萄糖易于进入细胞内。

2.1.4 遗传因素

药物作用的差异有些是由遗传因素引起的。如前述的高敏性、低敏性和特异质反应皆与遗传因素有关。许多药物如安替比林、双香豆素、保泰松、苯妥英、去甲替林、异烟肼、对氨基水杨酸、磺胺、普鲁卡因胺、硝基地西洋、胍屈嗪、甲基硫氧嘧啶、华法林、伯氨喹、阿司匹林、对乙酰氨基酚、呋喃类等其作用均受到遗传因素的影响。

2.1.5 时间因素

人体的生理生化活动往往随着不同季节及时间的改变而发生有规律的周期性变化，从而对药物疗效产生影响。很多药物如中枢神经系统药物、心血管系统药物、内分泌系统药物、抗肿瘤药物、抗菌药物、平喘药物等均有昼夜时间节律变化。例如，相同剂量的镇痛药分别于白天和夜间给人用药，其镇痛效果为白天高、夜间低。胃酸的分泌高峰在夜间，某些患胃溃疡的患者易在夜间发病，将 H_2 受体阻断药西咪替丁在夜间用药能有效抑制胃酸分泌，减少发病。根据药物的时间节律变化来调整给药方案具有重要的临床意义。如肾上腺皮质激素分泌高峰出现在清晨，血浆浓度在 08:00 左右最高，而后逐渐下降，直至 00:00 左右达最低。临床上根据这种节律变化将皮质激素药物由原来的每日分次用药改为每日 08:00 一次给药，提高了疗效，大大减轻了不良反应。

2.1.6 生活习惯与环境

饮食对药物的影响主要表现在饮食成分、饮食时间和饮食数量。一般来说，药物应在空腹时服用，有些药物因对消化道有刺激，在不影响药物吸收和药效的情况下可以饭后服用，否则应在饭前服用或改变给药途径。食物成分对药物也有影响，如高蛋白饮食可使氨茶碱和安替比林代谢加快；低蛋白饮食可使肝药酶含量降低，导致多数药物代谢速率减慢，还可使血浆蛋白含量降低，血中游离药物浓度升高。吸烟对药物的影响主要是烟叶在燃烧时产生的多种化合物可使肝药酶活性增强，使药物代谢速率加快。经常吸烟者对药物的耐受性明显增强。长期小量饮酒可使肝药酶活性增强，药物代谢速率加快；急性大量饮酒使肝药酶活性饱和或降低，导致其他药物的代谢速率减慢。饮茶主要影响药物的吸收，茶叶中的鞣酸可与药物结合减少其吸收。

2.2 药物因素

2.2.1 药物理化性质

因药物的溶解性各不相同,故根据临床需要将药物制备成不同的剂型。每种药物都有保存期限,超过期限药物性质可发生改变而失效。如青霉素 G 在干粉状态下有效期为 3 年,而在水溶液中极不稳定,需临用前配制。有些药物需在常温下干燥、密闭、避光保存;个别药物还需要在低温下保存,保存不当易挥发、潮解、氧化或光解。如乙醚易挥发、易燃;维生素 C、硝酸甘油易氧化;肾上腺素、去甲肾上腺素、硝普钠、硝苯地平易见光分解等。

2.2.2 药物剂型

每种药物都有其适宜的剂型给药以产生理想的药效。同种药物的不同剂型对药物的疗效亦有不同的影响,如片剂、胶囊、口服液等均可口服给药,但因药物崩解、溶解速率不同,吸收快慢和吸收量就会不同。注射剂中水剂、乳剂、油剂在注射部位释放速率不同,药物起效快慢和维持时间也就不同。不同厂家生产的同种药物制剂由于制剂工艺配方不同,药物的吸收情况和药效情况也有差别。随着生物制剂学的发展,近年来为临床提供了一些新的制剂,如缓释剂、控释剂。这些制剂的特点是能够缓慢持久释放药物,保持血药浓度的基本稳定,从而产生持久药效。透皮贴剂就是其中的一种,如硝酸甘油透皮贴剂、芬太尼透皮贴剂等。

2.2.3 给药方法

2.2.3.1 给药剂量

剂量指用药量。随着剂量的加大,效应逐渐增强,若超出最大治疗剂量时,便会产生药物的不良反应或毒性反应。如镇静催眠药在小剂量时出现镇静效应,随着剂量的增加,可依次出现催眠、麻醉甚至死亡。

2.2.3.2 给药途径

给药途径不同,药物的吸收和分布也就不同,药物作用效应就会产生差异。个别药物甚至出现药物效应方面的改变,如硫酸镁。

2.2.3.2.1 消化道给药

(1) 口服给药。这是最常用的给药方法,药物经胃肠黏膜吸收。其优点为方便、经济,较注射给药相对安全,无感染发生。其缺点是许多药物易受胃肠内容物影响而延缓或减少吸收,有的药物可发生首过消除,使生物利用度降低,有的药物甚至根本不能吸收。另外,口服给药不适合昏迷、呕吐、抽搐等急重症患者及不合作者。

(2) 舌下给药。药物通过口腔舌下黏膜丰富的毛细血管吸收,可避免胃肠道刺激、吸收不全和首过消除,但要求药物溶解快,无异味,用量少。如硝酸甘油片舌下给药缓解心绞痛急性发作。

(3) 直肠给药。将药栓或药液导入直肠内由直肠黏膜血管吸收,可避免胃肠道刺激及首过消除。此法较适宜小儿给药,可以避免小儿服药时的困难及胃肠刺激。目前国内适于小儿直肠给药的药物栓剂很少,限制了其使用。

2.2.3.2.2 注射给药

(1) 肌肉注射。药物在注射部位通过肌肉丰富的血管吸收入血,吸收较完全,起效迅速,其中吸收速度为水溶液>混悬液>油溶液。

(2) 皮下注射。药物经注射部位的毛细血管吸收,吸收较快且完全,但对注射容量有限制,且仅适用于水溶性药物,如肾上腺素皮下注射抢救青霉素过敏性休克。

(3) 静脉注射或静脉滴注。因药物直接进入血液循环而迅速起效,适用于急重症患者的治疗。但静脉给药对剂量、配伍禁忌和给药速度有较严格的规定。

(4) 椎管内给药。将药物注入蛛网膜下腔的脑脊液中产生局部作用,如有些外科手术需要做蛛网膜下腔麻醉(腰麻)。也可将某些药物注入脑脊液中产生疗效,如抗菌药物等。

2.2.3.2.3 呼吸道给药

即吸入给药。某些挥发性或气雾性药物常采用此种给药方法,主要是通过肺泡扩散进入血液而迅速起效。如全身麻醉药用于外科手术,异丙肾上腺素气雾剂治疗支气管哮喘急性发作等,缺点是对呼吸道有刺激性。

2.2.3.2.4 皮肤黏膜用药

将药物施放于皮肤、黏膜局部发挥局部疗效,如外用擦剂、滴眼剂、滴鼻剂等。有的药物可通过透皮吸收发挥全身疗效,如硝酸甘油贴膜剂贴敷于心前区,药物通过透皮缓慢吸收,从而起到预防心绞痛发作的作用。

2.2.3.3 给药时间

不同的药物给药时间有可能不同。有的药物对胃刺激性强,应于饭后服。催眠药应在临睡前服;胰岛素应在饭前注射;有明显生物节律变化的药物应按其节律用药,如糖皮质激素类药。

2.2.3.4 给药间隔

一般以药物的半衰期($t_{1/2}$)为参考依据。但有些药物例外,如青霉素的 $t_{1/2}$ 为30min,由于该药对人毒性极低,大剂量给药后经过数个 $t_{1/2}$ 后血药浓度仍在有效范围以内,加之抗菌药物大多都有抗菌后效应,在此期间细菌尚未恢复活力,因此其给药间隔可适当延长。另外,肝、肾功能不全者可适当调整给药间隔时间。给药间隔时间短易致累积中毒;反之,给药间隔时间延长血药浓度波动加大。

2.2.3.5 疗程

疗程指给药持续时间。对于一般疾病和急重症患者,症状消失后即可停止用药;对于某些慢性病及感染性疾病应按规定的持续时间用药,以避免疾病复发或加重。

2.2.4 药物相互作用

药物相互作用是指两种或两种以上药物同时或先后应用所出现的药物效应增强或减弱的现象。

药物在体外发生相互影响称为配伍禁忌。是指将药物混合在一起发生的物理或化学反应，尤其容易发生在几种药物合在一起静脉滴注时。如氨基糖苷类抗生素与 β 内酰胺类抗生素合用时二者不能放在同一针管或同一溶液中混合，因为 β 内酰胺可使氨基糖苷类失去抗菌活性。红霉素只能在葡萄糖溶液中静脉滴注，若在生理盐水溶液中易析出结晶和沉淀。

药物在体内发生相互影响称为相互作用。主要表现在药动学和药效学方面。药物相互作用的结果只有两种，或使原有的效应增强称为协同作用，或使原有的效应减弱称为拮抗作用。在药动学方面的影响主要发生在吸收、分布、代谢和排泄过程。如服用抗酸药改变胃液 pH 值可减少弱酸性药物吸收。吗啡、阿托品减弱肠蠕动可延长药物在肠道中停留时间而增加吸收。若食物中重金属离子 (Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Al^{3+} 、 Fe^{2+}) 较多时易与某些药物形成配合物而减少吸收。华法林和保泰松可发生血浆蛋白竞争性结合，从而使华法林血浆游离浓度增加，导致抗凝血效应加强。能改变尿液 pH 值的药物可以减少或增加弱酸性或弱碱性药物的重吸收。共同通过肾小管主动分泌排泄的药物联合用药也会发生竞争性抑制，使药效时间延长。药效学方面的影响主要发生在药物作用部位。如受体激动药和受体拮抗药可在同一受体部位产生竞争性拮抗效应。氢氯噻嗪和螺内酯均为利尿药，合用后氢氯噻嗪排钾的不良反应可以被螺内酯拮抗，利尿效应增强。磺胺嘧啶与甲氧苄啶合用后，通过对细菌叶酸代谢的双重阻断作用，使抗菌效应增强。

2.2.5 长期用药

某些疾病需要长期用药，机体会相应产生一些反应。主要表现在以下三个方面。

(1) 耐受性：即连续用药后出现的药物反应性下降。若在很短时间内产生称为急性耐受性，停药后可以恢复，如麻黄碱、硝酸甘油、垂体后叶素等。反之，若在长期用药后产生则称为慢性耐受性，如抗高血压药、降血糖药、苯巴比妥等。胰岛素既可产生急性耐受性又可产生慢性耐受性。病原体和肿瘤细胞在长期用药后产生的耐受性称为耐药性。

(2) 依赖性：指长期用药后患者对药物产生主观和客观上需要连续用药的现象。若仅产生精神上的依赖性，停药后患者只表现为主观上的不适，没有客观上的体征表现，称为习惯性，如镇静催眠药。若患者对药物不但产生精神依赖性，还有躯体依赖性，一旦停药后，患者产生精神和躯体生理功能紊乱的戒断症状，称为成瘾性，如吗啡类镇痛药。

(3) 撤药症状：指长期用药后突然停药出现的症状，又称停药症状。如长期应用肾上腺皮质激素突然停药不但产生停药症状（肌痛、关节痛、疲乏无力、情绪消沉等），还可使疾病复发或加重，称为反跳现象。可采取逐渐减量停药的方法避免发生撤药症状和反跳现象。

2.3 患者的依从性和用药指导

依从性 (compliance) 也称顺从性、顺应性，是指患者按医师规定进行治疗，与医嘱一致的行为，反映了患者对其医疗行为的配合程度，是药物治疗有效性的基础。患者能遵守医师推荐的治疗方案及服从医药人

员对其进行健康指导时,就认为患者具有依从性;反之,称为非依从性。正确的药物治疗方法是治愈疾病的前提,若患者不服从治疗,不能按规定用药,则不能达到预期的目的和效果。所以,患者的依从性与患者的治疗和康复有着密切的联系,是保证药物治疗质量的一个重要条件。非依从性的危害是多种多样的,轻者贻误病情,不良反应增加,耐药性增强,导致治疗失败;重者将发生严重中毒,甚而危及生命。另外,非依从性也可能加重患者及社会的经济负担,从而使患者产生对医疗行为的不信任。

2.3.1 非依从的主要类型

- (1) 不按处方取药。如由于种种原因,患者擅自取舍处方中的药物。
- (2) 不按医嘱用药。如忘记服用;擅自更改药物剂量、用药次数、用药途径、用药时间或用药顺序及疗程等;认为疗效不好而拒服,嫌药物太贵而不服,急于求成而滥用药物等。
- (3) 不当的自行用药。如患者凭经验或直觉用药。
- (4) 重复就诊。如患者先后就诊于不同医疗机构、科室,或同时正在使用其他药物而不告知就诊医师,导致相同或者相似药物重复使用。

2.3.2 产生非依从性的主要原因

患者产生非依从性的原因较多,主要与以下因素有关。

2.3.2.1 医药人员因素

缺少与患者的沟通,对患者缺乏指导或提供的用药指导不清楚。在日常医疗工作中,常因医药人员对患者联系和指导不力而使患者出现非依从。如在用药过程中,医药人员未向患者说明药物的作用、用法用量、不良反应及注意事项,则患者可能因自我感觉疗效不佳而加大剂量,或出现不良反应而停用,也可能发生用药途径错误,如将栓剂口服或片剂当作栓剂用等。此外,医师在开具处方或书写标签时对用法说明不恰当,如“必要时服用”“遵医嘱”“同前”等均会使患者发生理解错误而造成非依从。

2.3.2.2 患者因素

患者因求治心切而盲目地超剂量用药、病情好转而中断用药、年迈残障或健忘而不能及时准确用药或重复用药、久病成医或相信他人经验而自行下药或停药、对医师缺乏信任而自行更改用药方案、担心药物不良反应或不良反应难以忍受等。同时,患者的心理因素是产生非依从性的一个重要因素。有的患者对药物治疗期望过高,健康保健要求过强,害怕受疾病折磨的痛苦,要求治疗效果快速,因而出现乱投医、乱用药,听信不规范的药品广告宣传误导,不遵医嘱,盲目自购药品服用,均会对治疗产生一定的影响。

2.3.2.3 疾病因素

有些疾病本身症状不明显,或经过一段时间治疗后症状减轻或消失,患者缺少症状提醒而导致药物漏服。

2.3.2.4 药物因素

如药片太大，使患者吞咽困难；如药片太小，使一些患者拿、掰困难；如有些药物制剂带有不良气味或颜色，使患者尤其是儿童不易接受等。

2.3.2.5 药物治疗方案因素

复杂的给药方案，如药物种类多、用药次数频繁、用药量各不相同、用药时间严格、疗程过长、用药方式不便等，均可能增加患者的非依从性。

2.3.2.6 社会和经济的影响

由于受社会上某些不良宣传广告的影响，有的患者盲目听从虚假广告的误导，乱投医，擅自乱服偏方、秘方，不但没有治好疾病，反而导致严重不良后果，致使患者对疾病治疗失去信心。有的患者家庭经济条件较差，治疗费用过高，经济上难以承受而中断或放弃治疗，或擅自换用价格低的药品，从而造成疗效较差、不良反应较多，影响治疗效果。

2.3.2.7 其他

一些特殊职业者，如驾驶员、地质勘探人员、井下作业人员、建筑施工人员等，工作和生活的不规律造成了用药的低依从性。当某些患者用药受周围人员或家属不支持的影响较大时，不按医师处方用药的情况就会增加。如儿童服药是否依从，取决于家长。另外，一般来说，门诊患者的非依从性高于住院患者。

2.3.3 提高患者依从性的措施

患者产生不依从的原因很多，改善患者的依从性应针对原因改进工作，可从以下几个方面着手。

2.3.3.1 加强对患者的用药指导

向患者提供用药指导有助于患者正确认识药物，以达到正确使用药物、发挥药物应有疗效的目的，尤其是对一些安全范围较窄、过早停用产生严重后果或需要长期使用的治疗慢性疾病的药物。在对患者进行用药指导时，应根据患者的情况，采用其容易接受的方式来提供有关药物的信息；应以患者能理解的方式进行，如使用亲切的语言、保持温和友善的态度、表现出应有的同情心等，从而使患者感到宽慰。用药指导的主要内容包括五个方面。

2.3.3.1.1 药物的作用和用途

对患者来说，由于不理解治疗的重要性而倾向于不依从是主要原因。特别是在慢性疾病治疗和预防中，或进行强迫性治疗时，患者更易不遵循医嘱。药师应告诉患者所服药物的名称和作用等，以消除患者的疑虑，使其认识到药物治疗的必要性和重要性。

2.3.3.1.2 药物的用法、用量及用药时间

可在患者的药瓶或药盒上注明每日几次及每次的用量，也可以效仿国外药师通过设计外包装、说明书，以及信息活页等多种形式，传递给患者药物的用法、用量等重要信息。对于口服药，应交代最佳服用时间；对于外用药，应注明正确的用法；对于干粉吸入剂、气雾剂、鼻喷剂等，应向患者演示正确的使用、贮存方法等。

2.3.3.1.3 药物的不良反应

有些药物在治疗的同时，不良反应也很多，降低了服药的依从性。有研究表明，药师通过清楚说明药物服用方法及药物的不良反应等举措可以改善患者的依从情况。

2.3.3.1.4 相互作用

有些患者同时患有多种疾病，联用药物品种多，有些药物联用会产生有益的作用，有些药物联用则会加重病情。

2.3.3.1.5 注意事项

说明用药的要求；如何贮藏药品及识别药品是否过期；用药期间的食物禁忌；是否需要复诊及何时复诊；复诊时需要向医师提供什么信息等。

2.3.3.2 与患者建立良好的关系，赢得患者的信任

医务人员要熟悉患者的心理，尊重患者的感受，理解患者。

2.3.3.3 简化治疗方案

治疗方案复杂是造成患者非依从的主要原因之一。因此，治疗方案应尽可能减少药品种类和用药次数，如减少一些非必需的药物，尽可能采用长效制剂或缓释制剂等。另外，药物的用法要简单、用量易掌握，方便患者的使用。

第三章 药品不良反应

3.1 药品不良反应的基本概念

药品不良反应最早可追溯到 19 世纪中叶的氯仿事件。曾广泛用于麻醉的氯仿被认为与水一样安全，但 1877 年英国医学协会经过多年调查与研究，认为氯仿是一种危险药物，小剂量会产生心脏毒性，大剂量时可抑制呼吸。随着 20 世纪初制药工业的兴起，特别是磺胺类药物及抗生素的先后问世，标志着疾病的药物治疗进入了一个新纪元。药物挽救了无数患者的健康和生命，但同时也不可避免的带来了药品不良反应。20 世纪 60 年代初，导致数千例海豹肢畸形的沙利度胺（thalidomide）事件发生后，震惊了世界各国。自此，药品不良反应开始受到各国政府管理部门和医药界的重视。此后，世界各国纷纷成立了药品不良反应监测中心或委员会，加强了对药品上市前的安全性试验和上市后的不良反应监测。

3.1.1 药品不良反应（adverse drug reaction, ADR）的定义

世界卫生组织（WHO）对药品不良反应的定义是：药品不良反应是指在预防、诊断、治疗疾病或者调节生理功能的过程中，人接受正常剂量的药物时出现的任何有伤害的和与用药目的无关的反应。这个定义排除了药物过量、药物滥用和治疗错误。2011 年 7 月 1 日起施行的《药品不良反应报告和监测管理办法》对药品不良反应的定义是：合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。例如，采用抗菌药物治疗时，抗菌药物引起的患者皮疹、腹泻等反应以及抗肿瘤药物治疗时引起的患者脱发、骨髓抑制等皆属于药品不良反应。

3.1.2 药品不良反应的危害性

药品不良反应的危害很大。从 20 世纪初至今，在全世界范围内引起很多患者死亡或重大伤残事件的药品不良反应达数十起之多。随着制药工业的飞速发展，临床应用的治疗药物品种越来越多，药品不良反应越来越常见和严重。据报道，20 世纪 70 年代美国住院患者中 28% 发生药品不良反应；据 20 世纪 90 年代末美国 150 家医院 39 项研究报告估计，美国每年有 200 多万患者由于药品不良反应导致病情恶化，其中 10.6 万人死亡。WHO 有报告指出，临床用药实践中药品不良反应发生率高达 5%~20%，在住院患者中为 10%~15%。我国每年约 250 万住院患者与药品不良反应有关，每年因药品不良反应消耗的费用超过 15 亿元。近年来，我国陆续报道的严重药品不良反应事件有酮康唑导致肝坏死、左旋咪唑导致间质性肺炎、龙胆泻肝丸导致肾功能损害等。

3.1.3 药品不良反应的分类

3.1.3.1 按病因学分类

根据病因学，WHO 将药品不良反应分为 A、B、C 三种类型。

3.1.3.1.1 A 型不良反应

A 型不良反应又称剂量相关性不良反应，是由药物本身或其代谢物所致，是药物固有药理作用的增强和持续所导致。具有明显的剂量依赖性和可预见性，且与药物常规的药理作用密切相关，发生率高而致死率相对较低。例如，镇静催眠药引起的中枢抑制不良反应随剂量增加而加重。本类型不良反应发生的频率和强度与用药者的年龄、性别、机体的生理和病理状态都有很大关系。临床表现为副作用、毒性作用、首剂效应、后遗效应、继发效应等。

3.1.3.1.2 B 型不良反应

B 型不良反应又称剂量不相关不良反应，是由于药物性质的变化或者用药者的特异体质引起。反应的性质通常与药物的常规药理作用无关，反应的强度与用药剂量无关（对不同的个体来说，本类不良反应的发生以及严重程度与剂量无关；对于同一个敏感个体来说，药物的量与反应的强度相关），难以预见，发生率较低而致死率相对较高。这类不良反应由患者的敏感性增高所引起，表现为药物反应发生质的改变，可能是遗传药理学变异引起的，大多数具有遗传药理学基础的反应一般在患者接触药物后才能发现，因而难以在首次用药时预防这类不良反应发生。例如，先天性缺乏血浆假性胆碱酯酶的患者，在应用琥珀胆碱时易出现严重骨骼肌松弛、呼吸抑制。临床表现为变态反应和特异质反应等。

3.1.3.1.3 C 型不良反应

C 型不良反应发生机制尚不十分明确，大多是发生在长期用药之后，潜伏期长，且没有明确的时间联系，难以预测。例如，长期服用避孕药导致的乳腺癌、血管栓塞；孕期服用乙烯雌酚会导致子代女婴甚至是第三代女婴发生阴道腺癌。本类型的不良反应主要包括致畸、致癌、致突变。三型药品不良反应的区别如表3-1所示。

3.1.3.2 按严重程度分类

根据发生的严重程度，药品不良反应分为轻度、中度、重度三级。

3.1.3.2.1 轻度药品不良反应

轻度药品不良反应是指患者可忍受，不影响治疗进程，对患者康复无影响。对于轻度药品不良反应患者，不需特别处理，但应注意观察。

表 3-1: 三型药品不良反应的区别

项目	A 型	B 型	C 型
计量	有关	无关	正常
潜伏期	短	不定	长
重现性	能	能	不能
遗传性	无关	显著	可能
体质	无关	有关	可能有关
家族性	无关	显著	可能有关
种族性 (民族性)	无关	有关	无关
毒理筛选	易	难	不定
预后	一般良好	不定	不定

3.1.3.2.2 中度药品不良反应

中度药品不良反应是指患者难以忍受，需要撤药或作特殊处理，对患者康复有直接影响。对于中度药品不良反应患者，应立即撤销引起不良反应的药品，并针对其临床表现和类型进行特殊治疗。

3.1.3.2.3 重度药品不良反应

重度药品不良反应是指危及患者生命，致残或致死。对于重度药品不良反应患者，需立即停药并紧急处理。

3.1.4 药品不良反应的临床表现形式

3.1.4.1 副作用 (side effect)

副作用是指在治疗量时出现的与治疗目的无关且机体感觉不适的药理反应。如局部麻醉药物引起的头昏、低血压等。随着治疗目的的不同，副作用也可转化为治疗作用。如阿托品具有抑制腺体分泌、解除平滑肌痉挛、加快心率等作用，在全身麻醉时利用它抑制腺体分泌的作用，其松弛平滑肌引起腹胀或尿潴留是副作用；在利用其解痉作用时，口干和心悸成为副作用。副作用是在治疗剂量下发生的，是药物本身固有的作用，一般较轻微并可以预料，所以可采取预防措施来避免或减轻。

3.1.4.2 毒性反应 (toxic reaction)

毒性反应是指在剂量过大或药物在体内蓄积过多时发生的危害性反应，一般比较严重，但是可以预知并应该避免。急性毒性多损害循环、呼吸及神经系统功能，慢性毒性多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能；致癌 (carcinogenesis)、致畸 (teratogenesis)、致突变 (mutagenesis) 反应，即通常所指的“三致作用”，也属于慢性毒性范畴。企图增加剂量或延长疗程以达到治疗目的是有限度的，过量用药是十分危险的。

3.1.4.3 后遗效应 (residual effect)

后遗效应是指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。例如，服用巴比妥类催眠药后，次晨出现乏力、困倦现象；长期应用肾上腺皮质激素，停药后肾上腺皮质功能低下，数月内难以恢复。

3.1.4.4 停药反应 (withdrawal reaction)

停药反应也称撤药反应，是指突然停药后原有疾病加剧，主要表现是症状反跳。例如，长期服用可乐定降血压，停药次日血压将激烈回升；癫痫患者长期服用苯妥英钠，突然停用时，诱发更严重的癫痫发作。

3.1.4.5 继发反应 (secondary reaction)

继发反应是由于药物的治疗作用所引起的不良后果，又称为治疗矛盾。如广谱抗生素可引起菌群失调而致某些维生素缺乏，进而引起出血和二重感染；免疫抑制药降低机体的抵抗力也可致二重感染；阿司匹林诱发雷耶氏综合征等。

3.1.4.6 首剂效应 (first-dose response)

某些药物在开始作用时，由于机体对药物的作用尚未适应而引起较强的反应。若一开始即按常规剂量易导致过度作用。例如，哌唑嗪按常用治疗量开始用药，易致血压骤降，故对于这些药物应从小剂量开始，逐渐加量至常用量。

3.1.4.7 变态反应 (allergic reaction)

变态反应是一类免疫反应。非肽类药物作为半抗原与机体蛋白结合为抗原后，经过接触 10d 左右的敏感化过程而发生的反应，也称为过敏反应 (hypersensitive reaction)。药物变态反应可波及全身各组织和器官，可分为全身性反应和皮肤反应两大类。

药物变态反应分为四型：Ⅰ型反应为速发反应，常见药物有青霉素、胰岛素等；Ⅱ型反应为细胞毒性反应，常见药物有青霉素、甲芬那酸等；Ⅲ型反应为免疫复合物型反应，常见药物如磺胺、巴比妥；Ⅳ型反应为迟发型反应，常见药物如磺胺、四环素等。

3.1.4.8 特异质反应 (idiosyncrasy)

特异质反应是指少数患者由于遗传因素对某些药物的反应性发生了改变。反应性质也可能与常人不同，但与药物固有药理作用基本一致，反应严重程度与剂量成比例，药理性拮抗药救治可能有效。例如，乙酰化酶缺乏患者服用肼苯达嗪时容易引起红斑狼疮样反应；红细胞内缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的患者，体内还原型谷胱甘肽不足，服用某些药物如伯氨喹后，容易发生急性溶血性贫血和高铁血红蛋白血症。

3.1.4.9 药物依赖性 (drug dependence)

连续使用某些作用于中枢神经系统的药物后, 用药者为追求快感而要求定期连续地使用该药, 为精神依赖性。一旦停药会产生严重的戒断症状, 这种反应又称为生理依赖性。

3.1.5 药品不良反应因果关系评定

药品不良反应的发生与否与所用药物有关, 怎样评价两者之间的相关性, 这是确定某些药品不良反应的重要一环。

3.1.5.1 药品不良反应报告因果关系等级评价准则

- (1) 开始用药的时间和不良反应出现的时间有无合理的先后关系。
- (2) 所怀疑的不良反应是否符合该药品已知不良反应的类型。
- (3) 停药或减量后, 反应是否减轻或消失。
- (4) 再次接触可疑药品是否再次出现同样的反应。
- (5) 所怀疑的不良反应是否可用并用药的作用、患者的临床状态或其他疗法的影响来解释。

3.1.5.2 药品不良反应报告因果关系的判定

将因果关系的确定程度分为肯定、很可能、可能、可能无关和肯定无关 5 级标准, 可参照表3-2进行判断。

表 3-2: 药品不良反应判断标准表					
标准	肯定	很可能	可能	可能无关	肯定无关
合理的时间顺序	是	是	是	是	否
属已知药物的反应类型	是	是	是	否	否
停药可以改善	是	是	是或否	是或否	否
再次给药可重复出现	是	为患者健康不宜重复给药			否
以已知疾病可以解释	否	否	是或否	是或否	是

3.1.6 中药不良反应

“是药三分毒”, 即使是服用中药, 同样有可能产生药品不良反应。在汉代以前曾有记载, 在 400 种中药中有毒者占 60 多种。《神农本草经》将中药分成上、中、下三品, “下品多毒, 不可久服”, 如大戟、莞花、甘遂、乌头、狼毒等, 后来的实践证明, 当时认为“无毒”、多服和久服不伤人的“上品”也发生了中毒死亡病例, 如人参等。而“中品”中的百合、麻黄等也被实践证明是有一定毒性的药物, 不可滥用。

3.2 药品不良反应监测方法与报告系统

3.2.1 药品不良反应监测方法

鉴于药品不良反应的严重性,许多发达国家从 20 世纪 60 年代开始,先后开展了药品不良反应的监测工作。我国卫生部于 1988 年在北京、上海两地进行了药品不良反应监测工作的试点,并在全国范围内逐步扩大。我国于 1989 年组建了国家药品不良反应监测中心。1998 年加入 WHO 国际药品监测合作中心。2001 年将药品不良反应报告制度纳入修订的《中华人民共和国药品管理法》中,且已在 31 个省级及 1 个军队系统建立药品不良反应监测中心,并逐渐完善了分支机构,还于 2003 年 9 月开始发布药品不良反应信息通报,2004 年实施《药品不良反应报告和监测管理办法》。目前,常用的药品不良反应监测方法有自愿呈报系统、集中监测系统、病例对照研究、队列研究、记录联结和记录应用等。

3.2.1.1 自愿呈报系统 (spontaneous reporting system)

自愿呈报系统是一种自愿而有组织的报告系统,国家或地区设有专门的药品不良反应登记处,成立有关药品不良反应的专门委员会或监测中心,委员会或监测中心通过监测报告单位把大量分散的不良反应病例收集起来,经加工、整理、因果关系评定后储存,并将不良反应信息及时反馈给监测报告单位以保障用药安全。目前,世界卫生组织国际药物监测合作中心的成员国大多采用这种方法。

自愿呈报系统的优点是监测覆盖面大、监测范围广、时间长、简单易行。药品上市后自然地加入被监测行列,且没有时间限制。药品不良反应能够得到早期警告。由于报告者及时得到反馈信息,可以调整治疗计划,合理用药。缺点是存在资料偏差和漏报现象。

3.2.1.2 集中监测系统

集中监测系统即在一定时间、一定范围内详细记录药品不良反应的发生情况。根据研究目的分为病源性和药源性监测。病源性监测是以患者为线索,了解患者用药及药品不良反应情况。药源性监测是以药品为线索,对某一种或几种药品的不良反应进行监测。

集中监测系统通过对资料的收集和整理,对药品不良反应的全貌有所了解,如药品不良反应出现的缓急和轻重程度,不良反应出现的部位和持续时间,是否因不良反应而停药,是否延长住院期限,各种药品引起的不良反应发生率及转归等。

3.2.1.3 病例-对照研究 (case control studies)

病例-对照研究是对比有某病的患者组与未患病的对照组的研究,其目的是为了找出两组对先前药物暴露的差异。即在人群中患有拟研究的疾病——患者组(病例组)与未有患那种疾病的人群(对照组)相比较,研究前者拥有假说因素是否更高。在药品不良反应监测中,拟研究的疾病为怀疑药品引起的不良反应,假说因素则是可疑药品。可疑药品在病例组的暴露率与对照组比较,如果两者在统计学上有意义,说明它们的相关性成立。Herbst 等发现母亲孕期服用己烯雌酚与女儿阴道腺癌的关系,就是采用病例-对照法研究的。

3.2.1.4 队列研究 (cohort studies)

队列研究是将样本分为两个组进行观察，一组为暴露于某一药品的患者，另一组为不暴露于该药品的患者，验证两组间结果的差异，即不良事件的发生率或疗效。一般分为前瞻性队列研究、回顾性队列研究和双向性队列研究。前瞻性队列研究在药品不良反应监察中较常用。前瞻性调查是从现在时点起，对固定人群的观察。优点主要有①可收集到所有的资料；②患者的随访可持续进行；③可以估计相对和绝对危险度；④假设可产生，亦可得到检验。缺点主要有①资料可能偏性；②容易漏查；③假若药品不良反应发生率低，为了得到经得起统计学检验的病例数，就得扩大对象人群或延长观察时间，但有时不易做到；④费用较高。英国西咪替丁的上市后监测就是采用队列研究进行的。

3.2.1.5 记录联结 (record linkage)

记录联结是指通过独特方式把各种信息联结起来，可能会发现与药品有关的事件。通过分析提示药品与疾病间和其他异常行为之间的关系，从而发现某些药品的不良反应。如通过研究发现安定类药与交通事故之间存在相关性，证实安定类药有嗜睡、精力不集中的不良反应，因此建议驾驶员、机器操作者慎用。阿司匹林与脑出血间也存在统计学关系。记录联结是一种较好地监测药品不良反应的方法，计算机的广泛应用将大大有利于记录联结的实施。

3.2.1.6 记录应用

是指在一定范围内通过记录使用研究药品的每例患者的所有相关资料，以提供没有偏性的抽样人群，从而了解药品不良反应在不同人群的发生情况，计算药品不良反应发生率，寻找药品不良反应的易发因素。根据研究的内容不同，记录应用规模可大可小。

3.2.2 药品不良反应的报告系统

各国情况不同，监测系统各不相同。我国药品不良反应监测报告工作由国家食品药品监督管理局主管，监测报告系统由国家药品不良反应监测中心和专家咨询委员会、省市级中心监测报告单位组成。

3.2.2.1 药品不良反应报告要求

2011年7月1日起施行的《药品不良反应报告和监测管理办法》明确指出：药品生产、经营企业和医疗机构应当主动收集药品不良反应，获知或者发现药品不良反应后应当详细记录、分析和处理，填写《药品不良反应/事件报告表》并报告。

3.2.2.2 药品不良反应报告范围

(1) 新药监测期内的国产药品应当报告该药品的所有不良反应；其他国产药品，报告新的和严重的不良反应。

(2) 进口药品自首次获准进口之日起 5 年内, 报告该进口药品的所有不良反应; 满 5 年的, 报告新的和严重的不良反应。

(3) 药品生产、经营企业和医疗机构发现或者获知新的、严重的药品不良反应应当在 15d 内报告, 其中死亡病例须立即报告; 其他药品不良反应应当在 30d 内报告。有随访信息的, 应当及时报告。

3.2.2.3 严重药品不良反应的定义

严重药品不良反应是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应: ① 导致死亡; ② 危及生命; ③ 致癌、致畸、致出生缺陷; ④ 导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤; ⑤ 导致住院或者住院时间延长; ⑥ 导致其他重要医学事件, 如不进行治疗可能出现上述所列情况的。

3.2.2.4 新的药品不良反应定义

新的药品不良反应是指药品说明书中未载明的不良反应。说明书中已有描述, 但不良反应发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的, 按照新的药品不良反应处理。对上市 5 年以上的药品, 对已知的比较轻微的不良反应该不要求报告, 如三环类抗抑郁药引起的口干、阿片类药物所致便秘, 地高辛引起的恶心等。

3.3 药品不良反应的防治

对医师和药师来说, 药物治疗所带来的不良反应是个几乎天天面临的课题。药物治疗在取得疗效的同时也伴随着药品不良反应的风险。因此, 只有充分认识药品不良反应产生的各种影响因素, 才能合理有效地防止药品不良反应。理想的药物治疗是以最小的药品不良反应风险取得最佳的药物治疗效果。

3.3.1 引起药品不良反应的常见因素

临床应用的药品种类繁多, 用药途径不同, 体质又因人而异, 因此药品不良反应发生的原因也是复杂的。引起药品不良反应的常见因素主要有三大类, 即药物因素、机体因素和其他因素。

3.3.1.1 药物因素

3.3.1.1.1 药物作用的性质

药物在体内的作用具有选择性, 当一种药物对机体的组织和器官有多种作用时, 若其中一项为治疗作用, 其他作用就成为不良反应。如麻黄碱兼有平喘和兴奋中枢作用, 当用于防治支气管哮喘时, 兴奋中枢神经引起的失眠便为不良反应。这类不良反应常常是难以避免的。

3.3.1.1.2 药物剂量与剂型

用药的剂量过大,或者连续用药时间过长发生不良反应的可能性大。同一药物剂型不同,由于制造工艺和用药方法的不同,可以改变药物的生物利用度,影响药物的吸收与血中药物的浓度,如不注意掌握,即会引起不良反应。

3.3.1.1.3 药物杂质

由于技术原因,药物在生产过程中常残留微量中间产物或杂质,这些物质虽有限量,但也可引起不良反应。青霉素引起的过敏性休克就是由于发酵生产过程中,由极少量青霉素降解产生的青霉烯酸和酸性环境中部分青霉素分解产生的青霉噻唑酸所引起。另外,由于药物在储存过程中有效成分分解生成的某些物质也会对机体产生不良反应。例如,四环素在温暖条件下保存可以发生降解,生成棕色黏性物质 4-差向脱水四环素,该降解产物可以引起肾脏近曲小管弥漫性损害,称为范科尼综合征。

3.3.1.1.4 药物添加剂

药物生产过程中加入的溶剂、赋形剂、稳定剂、增溶剂、着色剂等也可引起各种不良反应。例如 20 世纪 60 年代,澳大利亚某制药公司将苯妥英钠的赋形剂碳酸钙改为乳糖,结果导致癫痫患者用药后出现共济失调、精神障碍和复视等神经系统症状。其原因是碳酸钙能与苯妥英钠形成可溶性复盐减少苯妥英钠的吸收,乳糖则不与苯妥英钠发生相互作用,因而使苯妥英钠吸收率增加 20%~30%,服药后产生不良反应。苯妥英钠注射液静脉注射后,出现的低血压与其溶剂丙二醇有一定关联。防腐剂对羟基苯甲酸酯则可以引起荨麻疹。

3.3.1.2 机体因素

3.3.1.2.1 生理因素

(1) 特殊人群。少年、儿童对药物反应与成年人不同,药品不良反应发生率较成年人高。小儿特别是新生儿和婴幼儿各系统器官功能不健全,肝脏对药物的解毒作用与肾脏对药物的排泄能力低下,肝酶系统发育尚未完善,因而易发生药品不良反应。例如,新生儿应用氯霉素后易出现灰婴综合征,这是由于新生儿肝酶发育不完善,葡萄糖醛酸的结合力差,以及肾脏排泄能力降低致使氯霉素在体内蓄积而引起循环衰竭。又如四环素和新形成的骨整合,产生四环素-钙正磷酸盐络合物,在新生儿可引起骨生长抑制及幼儿牙齿变色和畸形,但对成人则无影响。老年人不良反应发生率随年龄增加而升高,50~60 岁药品不良反应发生率为 14.4%,61~70 岁为 15.7%,71~80 岁为 18.3%,81 岁以上为 24%。老年人不良反应发生率高与多种因素有关。老年人肝肾功能减退,药物的代谢和排泄能力降低;此外,老年人组织器官功能改变,靶器官对某些药物敏感性增高。这些因素均能促进药品不良反应的发生。例如,地西洋在青年人体内的平均半衰期为 40h,在老年人体内则可延长至 80h。

(2) 性别。一般而言,药品不良反应的发生率女性高于男性。例如,保泰松引起的粒细胞减少及氯霉素引起的再生障碍性贫血,女性的发生率分别比男性高 3 倍和 2 倍。女性也较男性容易发生药物性红斑狼疮。由于男女生理功能不同,妇女在月经期和妊娠期对泻药及其他刺激性强烈的药物敏感,有引起月经过多、流产及早产的危害。女性在妊娠期间应用某些药物还有导致胎儿发育异常的不良反应。

3.3.1.2.2 遗传因素

(1) 个体差异。不同个体对同一剂量的相同药物有不同反应,这种生物学差异普遍存在。例如,水杨酸钠在男性患者中引起不良反应的剂量可相差 10 倍,75%的患者在服用水杨酸总量为 6.5~13.0g 时出现不良反应,少数患者在总量为 3.25g 时出现不良反应,个别患者在总量达 30.0g 左右时才出现反应。遗传基因的多态性是导致不同个体之间药品不良反应发生差异的重要原因。例如,编码药物代谢酶、药物转运体、药物受体或离子通道的基因发生突变,导致由这些基因编码的蛋白功能改变,进而影响药物的代谢或药物的效应。乙酰化是许多药物,如磺胺类、异烟肼等在体内灭活的重要代谢途径,乙酰化的速度也受遗传基因的控制而表现为快型和慢型两种。慢型乙酰化者可能因体内缺乏乙酰化酶,因此,消除药物的速度比其他人慢。例如,慢型乙酰化者长期服用异烟肼,约有 23% 的患者患多发性外周神经炎;而对快型乙酰化者,其发生率只有 3% 左右。

(2) 种族。如果人群的种族不同,发生的药品不良反应也有所不同。日本人和因纽特人群中有不少人是快型乙酰化者,使用异烟肼易产生肝功能损害;而英国人和犹太人群中慢型乙酰化者达 60%~70%,这些人使用异烟肼易产生周围神经炎。在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)缺乏者中,非洲黑人主要缺乏 G-6-PD-A,在服用伯氨喹、磺胺等药物出现溶血性贫血时,红细胞的损害不太严重;而高加索人主要缺乏 G-6-PD-B,使用上述药物时,红细胞的损害就比较严重。

(3) 特异质反应和变态反应。少数患者的特异性遗传素质使机体产生特异质反应,这种反应是有害的,甚至是致命的,但只在极少数患者中出现。例如,某些患者体内缺乏 G-6-PD,患者的红细胞易受氧化性药物(如伯氨喹、氨苯砒、阿霉素等)的损害,最终导致溶血性贫血。卡马西平引起的特异质反应主要表现为肝脏损害、恶血质、多器官超敏反应,主要由卡马西平代谢产物作为半抗原或全抗原刺激机体而发生的非正常免疫反应,有时也称过敏反应。药物引起的变态反应占全部药品不良反应的 6%~10%,其发生与剂量无关,而与患者的特异体质和免疫机制有关。

(4) 病理因素。疾病可以造成机体器官功能改变,继而影响药物在体内的药效学和药动学改变,诱发药品不良反应。例如,对于便秘患者来说,口服药物在消化道内停留时间长,吸收量多,易发生不良反应。慢性肝病由于蛋白合成作用减弱,血浆蛋白含量减少,使血中游离药物浓度升高,易引起不良反应。肝硬化患者服用地西洋,其 $t_{1/2}$ 可达 105h (一般患者 $t_{1/2}$ 为 46h),从而易致不良反应。肾病患者因肾功能减退,使许多药物的排泄受到影响,导致药物蓄积而诱发不良反应。如对于多黏菌素,患者的肾功能正常时,其神经系统的不良反应发生率约为 7%,而肾功能不良时可达 80%。因此,肝肾病患者不宜使用与一般患者相同的剂量和用药间隔时间,否则就易发生不良反应。支气管哮喘患者因气道的高反应性,使用普萘洛尔可导致哮喘发作,但普萘洛尔并不明显增加正常人的气道阻力。

(5) 营养状态。饮食的不平衡亦可影响药物的作用。如异烟肼引起的神经损伤,当处于维生素 B6 缺乏状态时则较正常情况更严重;对缺乏烟酸饲养的动物,当用硫喷妥钠麻醉时,作用增强。

3.3.1.3 其他因素

3.3.1.3.1 给药方法

注射药物配伍使用是临床上最常用的给药方法之一。在实际应用、操作过程中,由于药物配伍不当、溶媒选择不合理等原因,使药物发生沉淀、浑浊、结晶、变色等理化反应,不仅可使药效降低,还可对人体造成损害。万古霉素与美洛西林配伍连续静脉滴注,两药可以相互反应,在输液管中生成白色浑浊乳状液,两者连续

使用时存在配伍禁忌。氯化钾用于低血钾者，只宜口服或缓慢静脉滴注给药，若静脉推注可导致心搏骤停，应绝对避免。

给药途径不同关系到药物的吸收、分布，也影响药物发挥作用的快慢、强弱及持续时间。例如静脉给药直接进入血液循环，立即发生效应，较易发生不良反应；口服刺激性药物可引起恶心、呕吐等。

3.3.1.3.2 联合用药

当多种药物不适当联合应用后，不良反应的发生率亦随之增高。据报告：5 种药物合用，其不良反应的发生率为 4.2%，6~10 种为 7.4%，11~15 种为 24.2%，16~20 种为 40%，21 种以上达 45%。联合用药增加不良反应发生概率的原因是多方面的，其中最常见的原因是药物在体内的相互作用影响了药物在体内的代谢过程，造成血药浓度显著升高，导致不良反应的发生。例如，苯妥英、华法林在体内主要经细胞色素 P450 酶（CYP450）2C9 代谢，氟尿嘧啶可以抑制 CYP450 2C9，当氟尿嘧啶与苯妥英或华法林合用时，可以使后两种药物代谢减少，血药浓度增高，易诱发不良反应。有些药物长期使用后能加速肝药酶的合成并增强其活性，使机体对另一些药物的代谢加速。在临床上酶诱导作用常可使药物稳态血药浓度降低，为了达到和维持疗效，必须加大剂量。一旦停用诱导剂，原来的血药浓度即升高，从而产生不良反应。

3.3.2 药品不良反应的预防

3.3.2.1 新药上市前严格审查

为了确保药物的安全有效，新药上市前必须进行严格、全面的审查。新药的临床试验必须遵循临床前试验和临床试验的指导原则，完成试验后应提供完整的试验研究报告和相关的临床试验观察资料。新药评审专家本着实事求是的原则对每个申报的资料进行全面、翔实、严格的审查，以确保新药的安全性。

3.3.2.2 新药上市后的监测

由于临床前研究和临床试验存在一定的局限性，故为了确保药物的安全性和有效性，必须进行新药上市后的监测。

3.3.2.3 询问用药史

用药前应仔细询问患者是否有药物过敏史或家族药品不良反应史。

3.3.2.4 合理用药

医师不合理使用药物也可能造成药品不良反应的发生。因此，提高医师合理用药的水平，同样能够避免不必要的药品不良反应的发生。

3.3.3 药品不良反应的处理

一旦发生不良反应，医护人员必须迅速采取有效措施，积极进行治疗。

(1) 及时停药，及时救治。在药物治疗过程中，若怀疑出现的病症是由于药物所引起而又不能确定为哪种药物时，如果治疗允许，最可靠的方法是首先停用可疑药物甚至全部药物，这样处理不仅可及时终止致病药物对机体的继续损害，而且有助于药品不良反应的识别。若治疗不允许中断，对于 A 型药品不良反应往往可通过减量，或者换用一种选择性更高的同类药物；对于 B 型药品不良反应则必须更换药物。

(2) 加强药物排泄，延缓药物吸收。如口服给药，可经洗胃（1：1000~1：5000 高锰酸钾溶液、稀过氧化氢溶液、浓茶或淡盐水反复洗胃）、催吐等方法加强药物的排泄；有些药物在胃内尚未被吸收而又不能洗胃排空时，可给予解毒剂，常用的解毒剂为活性炭，在必要及有条件时进行人工透析，以排除体内滞留的药物。

(3) 利用药物的相互作用来降低药理活性，减轻不良反应的发生。如阿托品对抗毛果芸香碱的毒性反应，纳洛酮解救吗啡中毒等。

(4) 药物过敏的救治。当发生药物过敏时，可应用抗组胺药、皮质激素、皮肤局部治疗药或抗感染药物进行及时治疗。

第四章 药物相互作用

4.1 概述

药物相互作用 (Drug-Drug Interaction, DDI) 是指同时或相继使用两种或两种以上药物时, 由于药物之间的相互影响而导致其中一种或几种药物作用的强弱、持续时间甚至性质发生不同程度改变的现象。

药物相互作用有广义和狭义之分。广义药物相互作用是指联合用药时所发生的疗效变化。疗效变化虽然有多种多样表现, 但结果只有两种可能, 即作用加强或作用减弱。从临床角度考虑, 作用加强可表现为疗效提高, 也可表现为毒性加大; 作用减弱可表现为疗效降低, 也可表现为毒性减轻。虽然多药联用的情况非常普遍, 但药物相互作用常常只在对患者造成有害影响时才引起充分注意。狭义的药物相互作用通常是指两种或两种以上药物同时或相继使用时产生的不良影响, 可以是药效降低甚至治疗失败, 也可以是毒性增加, 这种不良影响是单一药物应用时所没有的。

一个典型的药物相互作用对 (interaction pair) 由两个药物组成: 药效发生变化的药物称为目标药 (object drug 或 index drug), 引起这种变化的药物称为相互作用药或促发药 (interacting drug 或 precipitating drug)。一个药物可以在某一相互作用对中是目标药 (如苯妥英钠-西咪替丁), 而在另一相互作用对是相互作用药 (如多西环素-苯妥英钠)。

4.1.1 按发生机制分类

4.1.1.1 体外药物相互作用

体外药物相互作用是指在患者用药之前 (即药物尚未进入机体以前), 药物相互间发生化学或物理性相互作用, 使药性发生变化。即一般所称化学配伍禁忌或物理配伍禁忌, 故又称之为物理化学性相互作用。

4.1.1.2 药动学相互作用

药物在其吸收、分布、代谢和排泄过程的任一环节发生相互作用, 均可影响药物在血浆或其作用靶位的浓度, 最终使其药效或不良反应发生相应改变。

4.1.1.3 药效学相互作用

两种或两种以上的药物作用于同一受体或不同受体, 产生疗效的协同、相加或拮抗作用, 而对药物的血浆或作用靶位的浓度可无明显影响。

应当注意的是，有时药物相互作用的发生可以是几种机制并存。

4.1.2 按严重程度分类

4.1.2.1 轻度药物相互作用

造成的影响临床意义不大，无须改变治疗方案。如对乙酰氨基酚能减弱呋塞米的利尿作用，但并不会显著影响临床疗效，也无须改变剂量。

4.1.2.2 中度药物相互作用

药物联用虽会造成确切的不良后果，但临床上仍会在密切观察下使用。如异烟肼与利福平合用，利福平是肝药酶诱导剂，会促进异烟肼转化为具有肝毒性的代谢物乙酰异烟肼，而利福平本身也有肝功能损害作用，两者合用会增强肝毒性作用，但两药联用对结核杆菌有协同抗菌作用，所以这一联合用药对肝功能正常的结核病患者仍是首选用药方案之一，但在治疗过程中应定期检查肝功能。

4.1.2.3 重度药物相互作用

药物联用会造成严重的毒性反应，需要重新选择药物，或须改变用药剂量及给药方案。如特非那定与许多药物（大环内酯类、咪唑类、H₂受体阻断药、口服避孕药等）合用时代谢过程受阻，其原形对心脏毒性较大，可致患者室性心动过速而死亡。骨骼肌松弛药与氨基糖苷类抗生素庆大霉素等合用，可能增强及延长骨骼肌松弛作用，甚至引起呼吸肌麻痹。

此外，按药物相互作用发生的概率大小可分为：肯定、很可能、可能、可疑、不可能等几个等级。这主要是根据已发表的临床研究或体外研究、病例报告、临床前研究等文献结果进行判断。按发生的时间过程，有的药物相互作用可立即发生，如四环素类抗生素与含钙、铝、镁的抗酸药发生络合反应，可使四环素的吸收立即下降。另一些药物相互作用的影响可能需要数小时或几天后才表现出来，如华法林的抗凝作用可被合用的维生素 K 逐渐减弱。

4.2 体外药物相互作用

体外药物相互作用是指在患者用药之前（即药物尚未进入机体以前），药物相互间发生化学或物理性相互作用，使药性发生变化。即一般所称化学配伍禁忌或物理配伍禁忌。

4.2.1 分类

4.2.1.1 可见配伍变化

包括溶液混浊、产气、沉淀、结晶及变色。可见配伍变化，应在混合后仔细观察，大多数是可以避免的。有些可见配伍变化不是立即发生的，而是在使用过程中逐渐出现的，更应该引起足够重视。如 20% 磺胺嘧啶

钠注射液 (pH 值为 9.5~11) 加入 10% 的葡萄糖注射液 (pH 值为 3.2~5.5) 中, 由于 pH 值的改变, 可使磺胺嘧啶微结晶析出, 这种结晶输入血管可造成栓塞。

4.2.1.2 不可见配伍变化

包括水解反应、效价下降、聚合变化及肉眼不能直接观察到的直径 $50\mu\text{m}$ 以下的微粒等, 潜在的影响药物对人体的安全性和有效性。如在氨基酸注射液中不能加入对酸不稳定的药物, 因为该类药物在氨基酸营养液中容易降解; 维生素 C (pH 值为 5.8~6.9) 与偏碱性的氨茶碱 (pH 值为 9.0~9.5) 溶液混合时, 外观无变化, 但效价降低。

4.2.2 常见注射剂配伍变化产生的原因

4.2.2.1 沉淀

4.2.2.1.1 注射液溶媒组成改变

因改变溶媒的性质而析出沉淀。某些注射剂内含非水溶剂, 目的是使药物溶解或制剂稳定, 若把这类药物加入水溶液中, 由于溶媒性质的改变而析出药物产生沉淀。如氯霉素注射液 (含乙醇、甘油等) 加入 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液中, 可析出氯霉素沉淀。

4.2.2.1.2 电解质的盐析作用

主要是对亲水胶体或蛋白质药物自液体中被脱水或因电解质的影响而凝集析出。如氟罗沙星注射剂与 0.9% 氯化钠注射液合用可发生盐析作用而出现沉淀。

4.2.2.1.3 pH 值改变

pH 值发生改变时, 药物的溶解性也会发生改变, 会导致药物的析出。5% 硫喷妥钠 10mL 加入 5% 葡萄糖注射液 500mL 中, 由于溶液 pH 值下降导致产生沉淀。

4.2.2.1.4 形成配合物

如米诺环素与 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等金属离子形成难溶性配合物而析出沉淀。

4.2.2.2 变色

出现新的颜色, 或原有颜色消失。酚类化合物、水杨酸及其衍生物以及含酚羟基的药物如肾上腺素与铁盐发生配合反应, 或受空气氧化, 都能产生有色物质。

4.2.2.3 产气

碳酸盐、碳酸氢盐与酸类药物配伍, 铵盐与碱类药物配伍, 均可产生气体。

4.2.2.4 效价下降

某些药物在水溶液中不稳定,易分解失效,与其他药物合用,可加速分解,致药物活性下降。如氨苄西林在含乳酸根的复方氯化钠注射液中,由于乳酸根可加速氨苄西林的水解,4h 效价损失 20%。

4.2.2.5 聚合反应

氨苄西林 1%(w/v) 的储备液在放置期间,会发生变色、溶液变黏稠、形成沉淀,这是由于形成聚合物所致。

4.2.3 注射剂配伍变化的预测

根据注射药物的理化性质,将预测符号分为 7 类。

AI 类为水不溶性的酸性物质制成的盐,与 pH 值较低的注射液配伍时易产生沉淀。如青霉素类、头孢菌素类、苯妥英钠等。

BI 类为水不溶性的碱性物质制成的盐,与 pH 值较高的注射液配伍时易产生沉淀。如红霉素乳糖酸盐、盐酸氯丙嗪、盐酸普鲁卡因等。

AS 类为水溶性的酸性物质制成的盐,其本身不因 pH 值变化而析出沉淀。如维生素 C、氨茶碱、葡萄糖酸钙、甲氨蝶呤(MTX)等。

BS 类为水溶性的碱性物质制成的盐,其本身不因 pH 值变化而析出沉淀。如硫酸阿托品、硫酸多巴胺、硫酸庆大霉素、盐酸林可霉素等。

N 类为水溶性无机盐或水溶性不成盐的有机物,其本身不因 pH 值变化而析出沉淀,但可导致 AS、BI 类药物产生沉淀。如氯化钾、葡萄糖、碳酸氢钠、氯化钠等。

C 类为有机溶媒或增溶剂制成不溶性注射液(如氢化可的松),与水溶性注射剂配伍时,常由于溶解度改变而析出沉淀。如氯霉素、维生素 K₁、地西洋等。

P 类为水溶性的具有生理活性的蛋白质(如胰岛素),pH 值变化、重金属盐、乙醇等均可影响其活性或使其产生沉淀。如抗利尿激素、透明质酸酶、催产素、肝素等。

4.3 药动学方面的相互作用

药物代谢动力学(pharmacokinetics, PK)简称药动学,是研究药物在体内变化规律的一门学科。药动学的研究内容主要包括:一是药物的体内过程,包括吸收、分布、代谢和排泄;二是药物在体内随时间变化的速率过程。前者主要描述药物在体内变化过程的一般特点;后者主要以数学公式定量地描述药物随时间改变的变化过程。

机体对药物的处理是药物与机体相互作用的一个重要组成部分,药动学过程包括药物在其吸收、分布、代谢和排泄过程的任一环节发生相互作用,均可影响药物在血浆或其作用靶位的浓度,最终使其药效或不良反应发生相应改变。

4.3.1 影响药物吸收的相互作用

药物由给药部位进入血液循环的过程称为吸收。除静脉注射和静脉滴注给药外，其他血管外给药途径都存在吸收过程。临床常用的血管外给药途径可分为消化道给药、注射给药、呼吸道给药及皮肤黏膜给药，口服是最常用的给药途径。药物在胃肠道吸收时相互影响的因素有如下几个方面。

4.3.1.1 pH 值的影响

药物在胃肠道的吸收主要通过被动转运。药物的脂溶性愈大、非解离型比值越大，越易吸收。胃肠道的 pH 值可通过影响药物的溶解度和解离度，进而影响药物的吸收。如酸性药物在酸性环境以及碱性药物在碱性环境下解离度低，非解离型药物占大多数，因而药物脂溶性较高，较易透过生物膜被吸收；反之，酸性药物在碱性环境或碱性药物在酸性环境下解离度高，因而药物脂溶性低，扩散透过生物膜的能力差，吸收减少。药物与能改变胃肠道 pH 值的其他药物合用，其吸收将会受到影响。如水杨酸类药物在酸性环境下吸收较好，若同时服用抗酸药碳酸氢钠，将减少水杨酸类药物的吸收。

4.3.1.2 配合作用与吸附作用的影响

含有 2、3 价的阳离子（ Ca^{2+} 、 Al^{3+} 、 Mg^{2+} 等）能与四环素类抗生素、异烟肼、喹诺酮类抗菌药物等形成不溶性或难以吸收的配合物，从而影响药物吸收。如口服的四环素与金属离子（ Ca^{2+} 、 Al^{3+} 、 Mg^{2+} 等）配合，使其吸收减少。

阴离子交换树脂如考来烯胺、考来替泊，对酸性分子如阿司匹林、地高辛、华法林、环孢素、甲状腺素等有很强的亲和力，妨碍了这些药物的吸收。药用炭、白陶土等吸附剂也可使一些与其一同服用的药物吸收减少，如林可霉素与白陶土同服，其血药浓度只有单独服用时的 10%。

这些药物相互作用可采用增加给药时间间隔的方法来避免。

4.3.1.3 胃肠运动的影响

大多数口服药物主要在小肠上部吸收，因此改变胃排空和肠蠕动速度的药物能影响目标药物到达小肠吸收部位的时间和在小肠滞留的时间，从而影响目标药物吸收程度和起效时间。

一般而言，胃肠蠕动加快，药物起效快，但在小肠滞留时间短，可能吸收不完全；胃肠蠕动减慢，药物起效慢，吸收可能完全。这在溶解度低和难吸收的药物中表现得比较明显。如地高辛片剂在肠道内溶解度较低，与促进胃肠蠕动的甲氧氯普胺等合用，地高辛的血药浓度可降低约 30%，有可能导致治疗失败；而与抑制胃肠蠕动的溴丙胺太林合用，地高辛的血药浓度可提高 30% 左右，如不调整地高辛剂量，就可能中毒；而口服快速溶解的地高辛溶液或胶囊，则溴丙胺太林对其吸收的影响相对较小。但是，对那些在胃的酸性环境中会被灭活的药物如左旋多巴，抑制胃肠蠕动的药物可增加其在胃黏膜脱羧酶的作用下转化为多巴胺（DA），从而降低其口服生物利用度。

4.3.1.4 肠吸收功能的影响

抗肿瘤药物如环磷酰胺、长春碱以及对氨基水杨酸、新霉素等能破坏肠壁黏膜，引起吸收不良。如环磷酰胺可使合用的地高辛吸收减少，血药浓度降低，疗效下降。

4.3.1.5 食物的影响

一般情况下食物可减少药物的吸收。如利福平、异烟肼等可因进食而吸收缓慢，但对药物吸收总量未有影响。但某些脂溶性药物，如灰黄霉素与高脂肪的食物同服，可明显增加吸收量。

4.3.1.6 肠道菌群的影响

消化道的菌群主要位于大肠内，胃和小肠内数量极少。因此，主要在小肠内吸收的药物较少受到肠道菌群的影响。口服地高辛后，在部分患者的肠道中，地高辛能被肠道菌群大量代谢灭活，如同时服用红霉素等能抑制这些肠道菌群的抗生素，可使地高辛血浆浓度增加一倍。

部分药物结合物经胆汁分泌，在肠道细菌的作用下可水解为有活性的原药而重吸收，形成肠肝循环。抗菌药物通过抑制细菌可抑制这些药物的肠肝循环。如抗生素可抑制口服避孕药中炔雌醇的肠肝循环，导致循环血中雌激素水平下降。

4.3.1.7 其他因素的影响

消化液是某些药物重要的吸收条件。硝酸甘油片舌下含服，需要充分的唾液帮助其崩解和吸收，如同服抗胆碱药，则由于唾液分泌减少而使之降效。

某些药物合并用药可影响胃肠道黏膜内外酶和酶系统，从而影响药物的吸收。如秋水仙碱能抑制肠黏膜中多种酶系统（如蔗糖酶、麦芽糖酶、乳酸酶等），导致维生素 B12 的吸收不良。

另外，口服以外的给药途径也有可能因相互作用而影响吸收。如应用局麻药时，常加入微量肾上腺素以收缩血管，延缓局麻药的吸收，达到延长局麻药作用时间、减少不良反应的效果。

4.3.2 影响药物分布的相互作用

药物吸收后，通过各种生理屏障经血液转运到组织器官的过程称为分布（distribution）。分布过程中的药物相互作用方式，可表现为相互竞争血浆蛋白结合部位，改变游离型药物的比例，或改变药物在某些组织的分布量，从而影响它们在靶部位的浓度。

4.3.2.1 竞争血浆蛋白结合部位

药物经吸收进入血液循环后，大部分药物或其代谢产物均不同程度地与血浆蛋白发生可逆性结合，称结合型药物；另一部分为游离型药物。

当药物合用时，它们可在蛋白结合部位发生竞争，结果是与蛋白亲和力较强的药物可将另一种亲和力较弱的药物从血浆蛋白结合部位上置换出来，使后一种药物的游离型增多。由于游离型的药物分子才能跨膜转运，

产生生物活性，并能被分布、代谢与排泄，因此这种蛋白结合的置换可对被置换药物的药动学和药效学产生一定的影响。

通过体外试验很容易证明，许多药物间均存在这种蛋白结合的置换现象。因此，过去一度认为它是临床上许多药物相互作用的一个重要机制。但近年来，更严谨的研究得出结论：大多数置换性相互作用并不产生严重的临床后果，因为置换使游离型药物增多的同时，相应分布、消除的比例也增加，仅引起血药浓度的短暂波动。

保泰松与华法林的相互作用研究是对蛋白结合置换现象的临床意义进行重新认识的典型例子。保泰松可以增强华法林的抗凝作用而致出血不止。过去一直认为，保泰松将华法林从其血浆蛋白结合部位置换出来，游离型华法林浓度升高导致出血。并据此认为任何非甾体抗炎药（NSAID）均以这种方式增强华法林的抗凝作用。现在的研究认识到，华法林是 R 和 S 两种异构体的混合物，S 异构体的活性较 R 强 5 倍；保泰松除了竞争置换出华法林外，还可抑制 S-华法林的代谢（由 CYP2C9/18 催化）而促进 R-华法林代谢（由 CYP1A2、CYP3A4 催化），这样表面上药物总的半衰期不变，但血浆中活性高的 S-华法林的比例增大，因而抗凝作用增强。

药物在蛋白结合部位的置换反应能否产生明显的临床后果，取决于目标药的药理学特性，那些蛋白结合率高、分布容积小、半衰期长和安全范围小的药物被置换下来后，往往发生药物作用的显著增强而导致不良的临床后果。表4-1列出了一些常见的通过血浆蛋白置换而发生药物相互作用的实例。

表 4-1：血浆蛋白置换引起的药物相互作用

目标药（被置换药物）	相互作用药	临床后果
甲苯磺丁脲	水杨酸、保泰松、磺胺药	低血糖
华法林	水杨酸、水合氯醛	出血倾向
MTX	水杨酸、呋塞米、磺胺药	粒细胞缺乏症
硫喷妥钠	磺胺药	麻醉时间延长
卡马西平、苯妥英钠	维拉帕米	两药毒性增强

4.3.2.2 改变组织分布

4.3.2.2.1 改变组织血流量

某些作用于心血管系统的药物可通过改变组织血流而影响与其合用药物的组织分布。如去甲肾上腺素减少肝脏血流量，使得利多卡因在肝脏的分布量减少，导致代谢减慢、血药浓度增高；而异丙肾上腺素增加肝脏血流量，增加利多卡因在肝脏中的分布及代谢，使其血药浓度降低。

4.3.2.2.2 组织结合位点上的竞争置换

与药物在血浆蛋白上的置换一样，类似的反应也可发生于组织结合位点上，而且置换下来的游离型药物可返回到血液中，使血药浓度升高。由于组织结合位点的容量一般都很大，通常对血药浓度影响不大，但有时也能产生有临床意义的药效变化。例如奎尼丁能将地高辛从骨骼肌的结合位点上置换下来，可使 90% 患者的地高辛血药浓度升高约 1 倍，两药合用时，地高辛用量应减少 30%~50%。

4.3.3 影响药物代谢的相互作用

药物在体内发生化学结构的改变称为代谢，或称为生物转化。药物代谢的主要场所是肝脏，肝脏进行药物代谢主要依赖于微粒体中的多种酶系。药物经代谢后可转化为无活性物质；或使原来无药理活性的药物转变为有活性的代谢产物；或将活性药物转化为其他活性物质；或产生有毒物质。影响药物代谢的相互作用占药动学相互作用的 40%，是一种具有重要临床意义的药动学相互作用。

4.3.3.1 酶诱导

某些药物能增加肝药酶的合成或提高肝药酶的活性，称之为酶诱导。酶诱导使目标药的代谢加快，一般是导致作用减弱或作用时间缩短。具有酶诱导作用的常见药物如表4-2所示。如口服抗凝血药双香豆素期间加服苯巴比妥，后者使血中双香豆素的浓度下降，抗凝作用减弱，表现为凝血酶原时间缩短。因此，如果这两类药物合用，必须应用较大剂量才能维持其治疗效应。

表 4-2: 常见的酶诱导及相互作用

药物种类	受影响药物	相互作用结果
巴比妥类	巴比妥类、洋地黄毒苷、类固醇激素	血药浓度下降、药效减弱或不良反应减轻
保泰松、苯妥英钠	口服降血糖药、氢化可的松、茶碱	
利福霉素	口服抗凝药、地高辛、普萘洛尔、美托洛尔等	
灰黄霉素	口服抗凝药	

需要指出的是，酶诱导促使药物代谢增加，但不一定均导致药物疗效下降，因为有些药物的药效是由其活性代谢物引起的。如环磷酰胺在体外无活性，只有经肝药酶代谢活化生成磷酰胺氮芥，才能与 DNA 烷化发挥药理作用，抑制肿瘤细胞的生长增殖。另外，如果药物经代谢生成毒性代谢产物，与酶诱导剂合用就可能会导致不良反应增加。如异烟肼产生肝毒性代谢物乙酰异烟肼，若与利福平合用，后者的酶诱导作用将加重异烟肼的肝毒性。

4.3.3.2 酶抑制

一些药物能减少肝药酶的合成或者降低肝药酶的活性，称之为酶抑制。临床上因肝药酶的抑制而引起的药物相互作用较肝药酶诱导所引起的药物相互作用常见。肝药酶被抑制，将使另一药物的代谢减少，因而加强或延长其作用。具有酶抑制作用的常见药物如表4-3所示。如氯霉素与双香豆素合用，明显加强双香豆素的抗凝血作用，这是由于氯霉素抑制肝药酶，使双香豆素的半衰期延长 2~4 倍。

表 4-3: 常见的酶抑制及相互作用

药物种类	受影响药物	相互作用结果
西咪替丁、阿司匹林	苯二氮草类药物	血药浓度上升、药效增强或出现毒性反应

氯霉素、异烟肼	苯妥英钠、口服降血糖药
别嘌醇	口服抗凝药、AZA ¹
肾上腺皮质激素	三环类抗抑郁药、环磷酰胺

有些药物在体内通过各自的灭活酶而被代谢，若这些酶被抑制，将加强相应药物的作用。食物中的酪胺在吸收过程中被肠壁和肝脏的单胺氧化酶所灭活，因而不呈现作用。但在服用单胺氧化酶抑制剂期间，若食用酪胺含量高的食物如奶酪、红葡萄酒等，由于肠壁及肝脏的单胺氧化酶已被抑制，被吸收的酪胺不经破坏，大量到达去甲肾上腺素能神经末梢，引起末梢中的去甲肾上腺素大量释放出来，使动脉血压急剧升高，产生高血压危象，危及患者生命。

虽然酶抑制可导致相应目标药自机体的清除减慢，体内药物浓度升高，但酶抑制能否引起有临床意义的药物相互作用取决于多种因素。

4.3.3.2.1 目标药的毒性及治疗窗的大小

药物相互作用能产生临床意义的药物通常其治疗窗很窄，即治疗剂量和中毒剂量之间的范围很小；或其剂量-反应曲线陡峭，药物浓度虽然只有轻微改变，但是其效果差异变化显著。如抗过敏药阿司咪唑具有心脏毒性，与酮康唑、红霉素等酶抑制剂合用时，由于代谢受阻血药浓度显著上升，可出现致死性的心脏毒性。而酮康唑抑制舍曲林的代谢则不会引起严重的心血管不良反应。

4.3.3.2.2 是否存在其他代谢途径

如果目标药可由多种肝药酶催化代谢，当其中一种酶受到抑制时，药物可代偿性经由其他途径消除，药物代谢速率所受影响可不大。但对主要由某一种肝药酶代谢的药物，如果代谢酶受到抑制，则容易产生明显的药物浓度和效应的变化。

4.3.3.2.3 与能抑制多种肝药酶的药物合用

有些药物能抑制多种肝药酶，在临床上容易发生与其他药物的相互作用。如 H₂ 受体阻断剂西咪替丁，其结构中的咪唑环可与肝药酶中的血红素部分紧密结合，故能抑制多种肝药酶而影响许多药物在体内的代谢。目前已报道有 70 多种药物的肝清除率在与西咪替丁合用后，出现不同程度的下降。临床上当药物与西咪替丁合用时，应注意调整剂量，必要时可用雷尼替丁代替西咪替丁。

酶抑制引起的药物相互作用常常导致药物作用的增强及不良反应的发生，但也有例外。如奎尼丁是酶抑制剂，而可待因须经肝药酶代谢生成吗啡产生镇痛作用，两者合用可使可待因的镇痛作用明显减弱，药效降低。

4.3.4 影响药物排泄的相互作用

药物及其代谢产物经机体的排泄器官或分泌器官排出体外的过程称为排泄。大多数影响药物排泄的相互作用发生在肾脏。当一种药物改变肾小管液的 pH 值、干扰肾小管的主动转运过程或重吸收过程或影响到肾脏

¹AZA 表示硫唑嘌呤 (azathioprine)

的血流量时，就能影响一些其他药物的排泄，尤其对以原形排出的药物影响较大。

4.3.4.1 改变尿液 pH 值

尿液的 pH 值通过影响解离型/非解离型药物的比例，改变进入肾小管内药物的重吸收。这主要是因为大多数药物为有机弱电解质，在酸性尿液中，弱酸性药物（pKa 为 3.0~7.5）大部分以非解离型存在，脂溶性高，易通过肾小管上皮细胞重吸收；而弱碱性药物（pKa 为 7.5~10）的情况相反，大部分以解离型存在，随尿液排出多。临床上可通过碱化尿液增加弱酸性药物的肾清除率，如苯巴比妥多以原形自肾脏排泄，当过量中毒时，可用碳酸氢钠碱化尿液，减少重吸收，促进苯巴比妥的排泄而解毒。同理，酸化尿液可促进碱性药物的排泄。

但在药物的相互作用中，尿液 pH 值改变的临床意义甚小，因为除小部分药物直接以原形排出，大多数药物经代谢失活后，最终从肾脏消除；同时能大幅度改变尿液 pH 值的药物在临床上也很少使用。

4.3.4.2 干扰肾小管分泌

肾小管分泌是一种主动转运过程，要通过肾小管的特殊转运载体，包括酸性药物载体和碱性药物载体。当两种酸性药物合用时（或两种碱性药物合用），可相互竞争酸性（或碱性）载体，竞争力弱的药物，经由肾小管分泌的量减少，肾脏排泄减慢，有可能增强其疗效或毒性。如痛风患者合用丙磺舒和吡罗美辛，两者竞争酸性载体，可使吡罗美辛的分泌减少，排泄减慢，不良反应发生率明显增加。

但是有些药物间的这种竞争可被用于产生有益的治疗目的。如丙磺舒和青霉素竞争肾小管上的酸性转运系统，可延缓青霉素的经肾排泄过程，使其发挥持久的治疗作用。

4.3.4.3 改变肾脏血流量

减少肾脏血流量的药物可妨碍药物的经肾排泄，但这种情况在临床上并不多见。肾脏的血流量部分受到肾组织中扩血管的前列腺素生成量的调控。有报道指出，如果这些前列腺素的合成被吡罗美辛等药物抑制，则锂的肾排泄量会降低，并伴有血清锂水平的升高。这提示合用锂盐和 NSAIDs 的患者，应密切监测血清锂水平。

4.4 药效学方面的相互作用

药效学方面的药物相互作用是指不同药物通过与疾病相关药物靶点的影响，使一种药物增强或减弱另一种药物的效应或不良反应的现象。相互作用结果可分为药物效应的相加、协同和拮抗。

4.4.1 相加或协同作用

相加作用（addition effect）或协同作用（synergistic effect）是指作用于疾病相关靶点的两种药物合用的效果等于（相加）或大于（协同）单用效果之和。相加或协同作用是临床用药的主要目的。

4.4.1.1 表现为药理作用的增强

如磺胺甲噁唑（SMZ）和甲氧苄啶（TMP）通过双重阻断机制（SMZ 抑制二氢叶酸合成酶，TMP 抑制二氢叶酸还原酶），协同阻断敏感菌的四氢叶酸合成，抗菌活性是两药单独等量应用时的数倍至数十倍，甚至呈现杀菌作用，且抗菌谱扩大，并减少细菌耐药性的产生。常将 SMZ 与 TMP 按 5：1 的比例制成复方磺胺甲噁唑（SMZco）用于临床。另外，临床上常用青霉素和庆大霉素联用抗感染、异烟肼和利福平联用抗结核，这些联用都表现为治疗效应的增强。

4.4.1.2 表现为药理作用的相加

如应用一般治疗剂量的巴比妥类药物或其他具有中枢神经系统抑制作用的药物时，饮用少量酒即可引起昏睡，因为乙醇具有非特异性中枢神经系统的抑制作用，致使药理作用的相加。

4.4.1.3 表现为增加药物不良反应的风险

如治疗帕金森病的抗胆碱药物，与具有抗胆碱作用的其他药物（如氯丙嗪、H1 受体阻断药、三环类抗抑郁药）合用时可产生性质协同的相互作用，常可出现过度的抗胆碱能效应，在老年患者甚至可能出现抗胆碱危象。口服广谱抗生素抑制肠道菌群后，可使维生素 K 合成减少，从而增加香豆素类抗凝药的活性，应适当减少抗凝药的剂量。临床常见的药物相加或协同作用如表4-4所示。

表 4-4: 临床常见的药物相加或协同作用

相互作用药物	药理效应
NSAIDs 和华法林	增加出血的风险
血管紧张素转换酶抑制剂和氨苯蝶啶	增加高血钾的风险
维拉帕米和 β 受体拮抗剂	心动过缓和停搏
氨基糖苷类和呋塞米	增加耳、肾毒性
骨骼肌松弛药和氨基糖苷类	增加骨骼肌松弛作用
乙醇与苯二氮草类	增强镇静作用
MTX 与复方磺胺甲噁唑	骨髓巨幼红细胞症

4.4.2 拮抗作用

拮抗作用是指两种或两种以上药物合用所产生的效应小于其中一种药物单用的效应。在临床上，通常要尽量避免药物治疗作用的相互拮抗。根据作用机制，可将药物的拮抗作用分为两类。

4.4.2.1 竞争性拮抗

两种药物在共同的作用部位或受体上产生了拮抗作用。本类相互拮抗作用可发挥治疗作用，如在治疗虹膜炎时，交替使用毛果芸香碱和阿托品，可防止虹膜粘连；也可产生药理性拮抗作用，在药物中毒时抢救患者的生命。如用苯二氮草类受体拮抗剂氟马西尼抢救苯二氮草类过量中毒；用 α -肾上腺素受体激动剂去甲肾上腺素对抗氯丙嗪过量引起的低血压。

4.4.2.2 非竞争性拮抗

作用物与拮抗物不是作用于同一受体或同一部位，也可出现拮抗作用。如较大剂量的氯丙嗪用于治疗精神分裂症时，因阻断黑质-纹状体通路的多巴胺受体，使中枢乙酰胆碱作用相对增强，可引起锥体外系反应，而苯海索具有中枢抗胆碱作用，可减轻锥体外系反应；氨茶碱可因兴奋中枢而引起失眠，常合用催眠药加以对抗；维生素 B6 能增加外周多巴脱羧酶活性，加速左旋多巴在外周部位脱羧，减少左旋多巴进入中枢的量，降低左旋多巴的疗效，产生对抗左旋多巴的作用。

第五章 疾病对临床用药的影响

疾病是影响临床用药的重要因素，其通过改变药物在体内的吸收、分布、生物转化及排泄过程，导致药物代谢动力学的改变；同时也通过改变某些组织器官受体数目和功能，导致药效动力学的改变。因此，只有充分认识在治疗过程中病理状态对临床用药的影响，及时调整药物剂量、给药途径及给药间隔，才能达到对患者实施合理性、个体化药物治疗的方案，获得最佳治疗效果和最低治疗风险的目的。

5.1 疾病对药动学的影响

5.1.1 疾病对药物吸收的影响

5.1.1.1 改变胃排空时间

延长胃排空时间的疾病如胃溃疡、抑郁症、帕金森病、创伤或手术恢复期等，能推迟药物的吸收时间，使得药物达峰时间延长，药物起效时间变慢；而缩短胃排空时间的疾病如甲状腺功能亢进、胃酸过多及处于焦虑兴奋状态等则相反。

5.1.1.2 改变小肠的药物吸收

小肠是药物吸收的主要部位，能改变小肠吸收功能的疾病，如节段性回肠炎，可减慢克林霉素、甲氧苄啶及磺胺类药物的吸收；慢性胰腺炎或胆囊纤维化的患者，可明显减少头孢氨苄、头孢噻肟的吸收。

5.1.1.3 胆汁分泌减少

胆汁缺乏的患者可发生脂肪泻及并发吸收障碍综合征，而对一些脂溶性高的药物如脂溶性维生素、地高辛等，一般难以吸收。

5.1.1.4 慢性疾病

慢性肝功能不全、肾功能不全、肾病综合征、心力衰竭、营养不良伴有低蛋白血症的患者，血浆中游离型药物浓度升高，降低了药物透过肠黏膜的浓度梯度，使口服药物吸收减少。肾功能减退者维生素 D 羟化不足，导致肠道 Ca^{2+} 吸收减少；慢性尿毒症患者常伴有胃肠功能紊乱，如腹泻、肠黏膜水肿等，能减少药物吸收，同时由于胃内氨的含量增高，使 pH 值升高，可减少弱酸性药物在胃内的吸收。

5.1.1.5 心力衰竭

心力衰竭患者由于胃肠道瘀血，影响药物吸收，药物生物利用度可减少达 50%。

5.1.1.6 营养不良

营养不良、恶性贫血、糜烂性胃炎的患者，由于内因子分泌减少，可造成 B12 缺乏。

5.1.1.7 药物吸收量与注射部位血流量有关

当患者处于休克状态时，由于周围循环衰竭，皮下或肌肉注射药物吸收受阻，应采取静脉给药的方式才能达到抢救目的。

5.1.2 疾病对药物分布的影响

药物的体内分布主要受血浆蛋白含量、体液 pH 值、药物脂溶性等多种因素影响。其中血浆蛋白含量及其与药物结合能力是影响药物体内分布的最重要因素之一，药物与血浆蛋白结合率稍有改变，就可能明显改变药物的药理作用。

5.1.2.1 疾病对药物血浆蛋白结合率的影响

肝脏疾病时，蛋白合成减少，从而使血浆蛋白结合率降低，游离型药物增加，可使药物的组织分布范围扩大。血浆蛋白含量低的患者，按常规剂量用药时，有可能发生不良反应。低白蛋白血症患者使用地西泮、泼尼松等药物，可出现明显毒性反应，使用苯妥英钠、华法林及洋地黄等蛋白结合率高的药物也可出现此种现象。故此类患者用药应注意减少用量，从最小有效剂量开始，必要时做血药浓度监测。

5.1.2.2 疾病对血液 pH 的影响

肾病可引起血液 pH 值的变化，影响药物解离度及药物向组织的分布，如肾病伴酸中毒可使水杨酸和苯巴比妥等弱酸性药物分布到中枢组织，可能增加中枢毒性。

5.1.3 疾病对药物代谢的影响

5.1.3.1 影响肝脏功能的疾病

肝脏在药物的代谢中起着重要的作用，大多数药物在肝脏内经过生物转化后转变为无活性的代谢产物而排出体外。肝脏功能减退时，肝药酶数量减少、活性下降，药物在肝脏的代谢灭活减少，可使药物效应增强，甚至毒性反应增加。如肝硬化患者的地西泮半衰期可显著延长，药效也随之延长，这时常规剂量的药物也可导致昏迷。此外，能影响肝血流量的疾病对药物代谢也有一定的影响，如甲状腺功能亢进的患者交感神经兴奋，心率加快，肝血流量随心输出量增加而增加，利多卡因、维拉帕米、普萘洛尔、吗啡、哌替啶等药物在肝脏代谢

加快，半衰期缩短；而充血性心力衰竭的患者，上述药物在肝脏代谢则减慢。有些药物须经肝脏活化才具有药理作用，如泼尼松等，故肝功能不全的患者，血液中活化的泼尼松龙浓度下降，因而药理作用降低。

5.1.3.2 影响肾脏功能的疾病

肾脏是仅次于肝脏的药物代谢器官。肾脏能代谢很多药物。近曲小管含有高浓度的葡萄糖醛酸转移酶，使药物大量与葡萄糖醛酸结合。例如，静脉注射呋塞米，20%在肾脏葡萄糖醛酸化，50%胰岛素的消除是通过肾脏代谢。肾脏疾病时，药物在体内的转化速度和途径均可以发生改变，如尿毒症患者对苯妥英钠的氧化代谢加快，表现为常规剂量下难以控制癫痫发作。

5.1.3.3 呼吸系统疾病

呼吸系统疾病也可以影响药物的代谢，如慢性呼吸功能不全患者对普鲁卡因的代谢减慢；慢性哮喘对甲苯磺丁脲的代谢加快；急性肺水肿患者，因肺血气交换减少，影响肝内血供，使氨茶碱代谢减慢，半衰期延长。

5.1.4 疾病对药物排泄的影响

药物有多种排泄途径，如尿液、胆汁、肠液、唾液、汗腺等，其中最主要的排泄器官是肾脏。肾功能不全的患者，主要是经肾脏排泄的药物容易在体内蓄积，药物半衰期延长，药理效应增强，甚至发生毒性反应。许多药物的不良反应发生率明显高于肾功能正常者，而且与肾功能损害程度密切相关。

5.1.4.1 肾小球滤过率（GFR）改变

急性肾小球肾炎及严重肾功能减退患者的 GFR 下降，主要经肾小球滤过而排出体外的药物如地高辛、氨基糖苷类等排泄减慢，半衰期延长，药效增强。因此，肾功能减退患者使用上述药物时，应根据肾功能调节剂量。肾病综合征时，肾小球毛细血管通透性增加，致使药物排除增多，药效降低。

5.1.4.2 肾小管分泌的改变

肾小管分泌是主动转运过程，需要有载体参加，一般不受血浆蛋白结合的影响。弱酸性或弱碱性药物从肾小管主动分泌，各自的分泌通道并不相同，但同类分泌通道却缺乏特异性。如弱酸类利尿药呋塞米及氢氯噻嗪一般通过有机酸转运机制分泌进入肾小管管腔达到作用部位，但在尿毒症时，体内积蓄的内源性有机酸阻止其达到作用部位，以致要增大药物剂量才能在管腔内达到有效浓度，发挥利尿作用。

5.1.4.3 肾小管和集合小管的重吸收改变

尿液 pH 值能影响非解离型药物的比例，从而影响药物的被动重吸收。弱酸性药物在碱性环境中易解离，当患者 pH 值升高时，排泄增多。弱碱性药物（吗啡、可待因、氨茶碱）在碱性环境中难解离，当 pH 值升高时排泄减少。故临床上可通过调节尿液 pH 值的方法来治疗药物中毒，如碳酸氢钠碱化尿液治疗苯巴比妥中毒。

5.1.4.4 肾血流量减少

休克、心力衰竭、肾动脉病变均可使肾血流量减少，肾小球滤过、肾小管分泌和肾小管重吸收等功能均可发生障碍，从而影响药物的经肾排泄。

5.1.4.5 肝脏疾病影响药物经胆汁排泄

某些药物以原型或其代谢产物的形式按主动转运经胆汁排泄，如红霉素。当肝功能减退时，由于肝血流量减少，进入肝细胞的药物减少，同时药物从肝细胞到胆汁的主动转运过程发生障碍，可使药物经胆汁排出减少，药物的肝肠循环减弱。如肝功能正常者服用地高辛后 7d 内从胆汁中的排出量为给药量的 30%；而肝功能减退者服用同等剂量后，7d 内的排出量仅为 8%。任何影响肝血流量、肝细胞对药物的摄取、药物在肝内的代谢、药物向胆汁的转运、胆汁形成的速度等因素，均可影响药物自胆汁的排泄。

5.2 疾病对药效学的影响

5.2.1 疾病引起受体数目改变

大多数药物与靶细胞上的受体结合，激动或阻断受体，产生药理效应。而组织细胞内受体的数目、亲和力及内在活性可因疾病的影响而产生改变。研究发现，某些疾病产生针对自身受体的抗体，可阻断受体与药物的正常结合，某些疾病还可以引起体内 cAMP、IP₃/DG 和 G 蛋白等细胞内信使的活性产生改变，此种状态下用药，药物效应必然发生改变。例如，甲状腺功能亢进患者的 β 受体比正常人多 1 倍，用了 β 受体激动剂很容易引起心律失常。因此，疾病对药物靶受体的影响是改变药物效应的一个重要因素。

5.2.1.1 高血压病

高血压病患者交感神经活性增高，使 β 受体暴露于高浓度的肾上腺素和去甲肾上腺素中，致使 β 受体下调。普萘洛尔的降压作用是通过阻断 β 受体数目实现的，有利于 β 受体数目的向上调节。对于内源性儿茶酚胺高的患者，其减慢心率、降低血压的作用相当显著，而对体内儿茶酚胺浓度不高的患者，其治疗效果较差。

5.2.1.2 支气管哮喘

哮喘患者支气管平滑肌上的 β 受体数目减少，且与腺苷酸环化酶的偶联有缺陷，体内 cAMP 含量降低，使 α 受体的功能相对占优势，引起支气管收缩，诱发哮喘。治疗时应用 β 受体激动剂如沙丁胺醇等舒张支气管平滑肌的同时，加用 α 受体阻断药或糖皮质激素后可出现良好的治疗效果，因为糖皮质激素能使 cAMP 含量升高，哮喘得以缓解。而大剂量 β 受体激动剂可拮抗机体内源性糖皮质激素的功能，对哮喘产生不良效果，故目前临床不主张大剂量使用 β 受体激动剂。

5.2.2 疾病引起机体对药物的敏感性改变

5.2.2.1 肝脏疾病

肝病患者体内氨及短链脂肪酸等代谢异常,使脑功能处于非正常状态,对较常用的镇静催眠药、镇痛药和麻醉药的敏感性几乎都增强,甚至诱发肝性脑病。如慢性肝炎患者,尤其是发生肝性脑病的患者,在使用氯丙嗪和地西泮镇静时,使用常规剂量就会使患者产生木僵和脑电波减慢,宜选用奥沙西泮,但仍需慎重给药,宜从小剂量开始。肝硬化水肿和腹腔积液的患者使用过强的利尿剂治疗,由于过度失钾,能加重肝性脑病症状,诱发肝昏迷,应用保钾利尿剂治疗。

5.2.2.2 肾脏疾病

肾功能衰竭引起尿毒症时,引起电解质和酸碱平衡紊乱,导致机体内各种生物膜的电位及平衡机制改变,以致改变机体对药物的敏感性。由于血脑屏障有效性降低,对镇静催眠药的中枢神经系统抑制效应更敏感。由于凝血机制的改变,使机体对抗凝血药更敏感,使用阿司匹林和其他非甾体类抗炎药(NSAIDs)更易引起胃肠出血。

5.2.2.3 心脏疾病

心脏自律性紊乱与心肌损害相伴,并会被药物增强。地高辛的心脏毒性会被低钾血症和高钙血症所增强,低钾血症还能明显减弱许多抗心律失常药的效应,故在治疗心律失常时要注意电解质的平衡,同时药物的剂量需要适当调整。有严重缺氧疾患者,地高辛更易引发心律失常。对药物敏感性的显著改变也可由治疗的终止而诱发。如冠心病患者长期使用 β 受体阻断药治疗停止后,会持续数日对肾上腺素有高敏性。此类患者必须缓慢地减少 β 受体阻断药的治疗剂量,以免引起反跳。

5.2.3 疾病引起受体后效应机制改变

疾病引起受体后效应机制改变可以地高辛对不同类型心力衰竭的效应为例。不同原因所致的心力衰竭,其 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶后效应机制受到抑制或损害的程度也不一致,使用强心苷的临床疗效也不一样。对低心输出量型心力衰竭,如高血压、心瓣膜病、先天性心脏病等心脏长期负荷过重引起的心力衰竭,应用强心苷治疗效果较好,药物强心苷受体后效应机制没有受损,它能增加心肌收缩力,降低前后负荷,增加心输出量;而高心输出量型心力衰竭,如甲状腺功能亢进、贫血继发的心力衰竭、肺源性心脏病所致心力衰竭,由于存在心肌缺氧或能量代谢障碍,使强心苷受体后效应机制受到严重影响,因而应用强心苷治疗效果较差,易引发毒性反应,应治疗原发病。

5.3 疾病状态下的临床用药

肝脏是药物代谢的主要场所,肾脏是药物排泄的主要器官,肝肾疾病或其他脏器的病变引起肝肾功能减退时,药物代谢排泄必然受到影响,从而影响药物的药理效应,甚至造成药物在体内的蓄积,引起严重毒性反应。

5.3.1 肝脏疾病的临床用药

5.3.1.1 肝脏疾病对临床用药的影响

肝脏疾病可引起肝血流量减少或肝药酶活性降低,使药物的肝清除率减少,药物在体内蓄积。如钙通道阻滞药非洛地平、硝苯地平、尼莫地平等在肝硬化患者的血浆清除率和首过消除明显降低,半衰期显著延长。肝硬化患者口服这些药物时,剂量仅为正常剂量的 25%~50%。

急性病毒性肝炎或肝硬化时,许多药物的血浆蛋白结合率降低,血浆中游离型药物浓度增高,这与肝病时血浆蛋白合成减少、血浆蛋白结合部位减少或内源性抑制物蓄积有关。为确保肝病时用药安全,肝硬化患者应从小剂量开始用药,并随时观察临床反应以便及时调整剂量及给药间隔,必要时可进行血药浓度监测。

口服给药存在首过消除,肝病患者首过消除减少,药物的生物利用度增加,药物的血药浓度升高,故对肝病患者使用普萘洛尔、美托洛尔、拉贝洛尔、阿司匹林、利多卡因、氯丙嗪、吗啡、哌替啶等具有明显首过消除效应的药物时,应减少给药剂量、并延长给药间隔时间。

5.3.1.2 肝功能不全时用药注意事项

肝脏疾病时,药物的消除速率减慢,血药浓度升高,药物的半衰期延长,但只要血药浓度的变化不超出 2~3 倍,且机体没有受体敏感性的改变,则该血药浓度的变化并没有太大的临床意义。但据统计,药物引起肝功能损害占药物不良反应的 10%~15%,而多数药物都能引起不同程度的肝功能损害。肝脏疾病用药应注意以下几点:① 禁用或慎用具有肝功能损害作用的药物,如必须应用,应进行生化监护;② 慎用经肝脏代谢且不良反应多的药物;③ 禁用或慎用可诱发肝性脑病的药物。

5.3.2 肾脏疾病时的临床用药

5.3.2.1 肾脏疾病对临床用药的影响

肾脏是药物排泄的主要器官,肾功能减退时,药物的吸收、分布、生物代谢、排泄以及机体对药物的敏感性均可能受到影响。肾功能不全患者,药物易在体内蓄积,药物半衰期延长,药效提高,甚至发生毒性反应。例如,肌酐清除率近似正常值的患者($Q_c = 83\text{mL/min}$)肌内注射卡那霉素 7mg/kg , $t_{1/2}$ 为 1.5h,而肾功能衰竭患者($Q_c = 8\text{mL/min}$) $t_{1/2}$ 可达 25h。

5.3.2.2 肾功能不全时选药原则

肾功能不全的患者在选择治疗药物及制定用药方案时,应遵循以下几点原则:① 尽可能选用肾毒性较低或无肾毒性的药物;② 选择那些在较低浓度即可生效且不良反应容易辨认的药物;③ 评估患者的肾功能,确定适当的给药剂量及给药间隔时间。

5.3.2.3 肾功能减退时给药方案调整

肾功能减退时，如仍按照常规方案给药，可因药物在体内蓄积而引起毒性反应。故对肾功能不全的患者使用主要经肾排泄且毒性较大的药物，应先评估患者的肾功能，然后根据患者的肾功能减退程度调整给药方案，确定适当的给药剂量及间隔时间。

第六章 特殊人群用药

6.1 妊娠期和哺乳期妇女用药

6.1.1 妊娠期临床用药

妊娠期由于母体变化、胎儿胎盘的存在及激素的影响，药物代谢和转运与非妊娠时期有很大差别。在全妊娠过程中，母体、胎盘、胎儿三者相互关联组成一个生物学、药物代谢动力学的组合单位。除极少数药物（例如胰岛素、肝素）不通过胎盘到胎儿，大多数药物均能通过胎盘进入胎儿体内。因此，孕妇用药必须了解药物的药代动力学，了解药物经胎盘到胎儿体内对胎儿及新生儿的药理作用，选择安全有效的药物，适时、适量地用药。

6.1.1.1 药物在胎盘的转运与代谢

胎盘由羊膜、属于子体部分的绒毛膜和属于母体部分的底蜕膜构成，将母血与胎儿血分开，称“胎盘屏障”。胎盘通透性与一般的血管生物膜相似，相当多的药物能够通过“胎盘屏障”进入胎儿体内。感染、缺氧常能破坏“胎盘屏障”，能使正常情况下不易通过“胎盘屏障”的抗生素容易通过。

6.1.1.1.1 影响药物通过胎盘的因素

药物多以被动转运方式经胎盘转运，其速度受以下因素影响。① 药物脂溶性高低。脂溶性药物，如安替比林及硫喷妥钠，能很快地以扩散方式通过胎盘。② 药物分子的大小。较小分子量药物比大分子量药物扩散速度快。③ 药物离子化程度。④ 与蛋白结合能力。药物与蛋白质结合能力的高低与通过胎盘的药量成反比。⑤ 胎盘血流量。合并先兆子痫、糖尿病等全身性疾病的孕妇，麻醉或脐带受压迫时引起子宫胎盘血流量的改变，也可以使胎盘输送功能受到不同程度的影响，减缓药物转运。

6.1.1.1.2 药物在胎盘的代谢

有些药物需要在胎盘经过代谢转化，才能成为容易输送的物质。胎盘有无数有活力的酶系统，具有生物合成及降解药物的功能。有些药物通过胎盘代谢降低活性，有些药物则增加活性。如天然或人工合成的肾上腺皮质激素，皮质醇及泼尼松通过胎盘转化为失活的 11-酮衍化物；地塞米松通过胎盘则不需要经过代谢就能进入胎儿体内。因此，为了治疗孕妇疾病可用泼尼松，治疗胎儿疾病宜应用地塞米松。胎盘能代谢的仅限于几类酶所作用的物质，主要承担甾体类及多环碳氢化合物的代谢。

6.1.1.2 母体药代动力学

6.1.1.2.1 药物吸收

妊娠期因孕激素影响胃肠系统的张力及活动力减弱,胃酸分泌减少,使口服药物的吸收延缓,达峰时间延长。但难溶性药物(如地高辛)因药物通过肠道的时间延长而生物利用度提高。

妊娠妇女由于肺潮气量和每分通气量明显增加,心排出量和肺血流量也增加,可使呼吸道吸入给药经肺泡摄取的药物量增加。在妊娠妇女吸入麻醉时麻醉药的剂量通常应减少。

6.1.1.2.2 药物分布作用

药物吸收后进入较非孕期增多的血浆、体液及脂肪组织中,使药物的分布容积增大,血药浓度低于非妊娠期。

6.1.1.2.3 药物与蛋白结合

妊娠期虽然生成白蛋白的速度加快,但因血浆容积增加,形成生理性血浆蛋白低下。同时妊娠期很多蛋白结合部位被内分泌素等物质所占据,所以使妊娠期药物蛋白结合能力下降,游离药物增多,药效和不良反应增强。

6.1.1.2.4 肝的代谢作用

肝微粒体酶降解的药物可能减少,妊娠期雌激素水平使胆汁在肝脏郁积,药物从胆汁排出减慢,从而使药物在肝脏清除减慢。

6.1.1.2.5 药物排出

肾血流量及肾小球滤过率均增加,肾排泄药物或代谢产物加快,使主要以原形从尿中排出的药物消除加快,血药浓度不同程度降低(妊娠征除外)。晚期妊娠期仰卧位时肾血流量减少而使由肾排出的药物作用延长,孕妇可采用侧卧位以促进药物的消除。

6.1.1.3 药物在胎儿体内的转运与代谢

胎儿体内的药物大部分经胎盘转运而来,也有少量药物经羊膜转运进入羊水中,而被胎儿吞饮经胃肠道吸收,或直接经皮肤吸收。

6.1.1.3.1 肝脏中的代谢

药物通过胎盘经脐静脉进入胎儿血循环中。胎儿肝脏中酶的水平为成年人的30%~50%,胎儿对药物代谢能力较成年人低,所以胎儿体内药物浓度较母体高。因胎儿肝细胞缺乏催化葡萄糖醛酸苷类生成的酶,对药物解毒能力很差,如巴比妥、水杨酸类和激素等,易在胎儿体内达到毒性浓度。

6.1.1.3.2 肝外的代谢

胎儿肝脏以外的代谢部位为肾上腺，胎儿肾上腺有很高活性的细胞色素 P-450，在胎儿肾上腺内代谢的酶作用物质可能与肝脏是相同的。

6.1.1.3.3 排泄

胎儿的肾小球滤过率甚低，肾排泄药物功能极差。许多药物在胎儿体内排泄缓慢，容易造成蓄积，如氯霉素、四环素等药物在胎儿体内排泄速度较母体明显减慢。胎儿进行药物消除的主要方式是将药物或其代谢物经胎盘返运回母体，由母体消除。

6.1.1.4 胎儿治疗学

胎儿治疗学指妊娠期孕妇用药，其目的不为治疗孕妇，而是为了给胎儿用药。胎儿治疗学所选用药物应注意其药代动力学，必须是经胎盘转运到胎儿，未经胎盘代谢，保持原有药效作用。已证实有效的治疗药物，如预计要早产的孕妇，妊娠期用肾上腺皮质类固醇促使胎儿肺提前成熟，选用肾上腺皮质类固醇时用地塞米松而不用泼尼松。

6.1.1.5 妊娠期合理用药的条件

鉴于许多药物可以通过胎盘，故在用药前应考虑以下几点。

- (1) 采用疗效肯定、不良反应小且对于药物代谢有清楚说明的药物，避免使用尚难确定有无不良影响的新药。
- (2) 已证明药物对灵长目动物胚胎是无害的。但没有任何一种药物对胎儿的发育是绝对安全的。
- (3) 用药时需清楚地了解妊娠周期。因为很难确定何时是胚胎器官形成的最终时刻，所以用药最好能在妊娠足 4 个月以后开始，在怀孕的前 3 个月内应避免应用任何药物。
- (4) 用药需有明确指征。用可能对胎儿有影响的药物时，要权衡利弊后给药，只有药物对母亲的益处多于对胎儿的危险时才考虑在孕期用药。

6.1.1.6 FDA 颁布的药物对妊娠的危害等级标准

- (1) A 级：在有对照组的研究中，妊娠 3 个月的妇女未见到对胎儿有危害的迹象（并也没有在其后的 6 个月有危害性的证据），可能对胎儿的影响甚微。
- (2) B 级：在动物繁殖性研究中（并未进行孕妇的对照研究），未见到对胎儿的不良影响。在动物繁殖性研究中发现有不良反应，但这些不良反应并未在妊娠 3 个月的妇女得到证实（也没有对其后 6 个月的危害性证据）。
- (3) C 级：动物研究证明对胎儿有危害性（致畸或杀死胚胎），但并未对对照组妇女进行研究，或没有对妇女和动物平行地进行研究。本类药物只有在权衡了对孕妇的好处大于对胎儿的危害后方可应用。
- (4) D 级：对胎儿的危害性有明确的证据，尽管有危害性，但孕妇用药后有绝对好处。例如孕妇受到死亡的威胁或患有严重疾病，应用其他药物虽然安全但无效，因此需要用此类药物。

(5) X 级：在动物或人的研究中均表明它可造成胎儿异常，或根据经验认为对人或动物是有危害性的，给孕妇应用这类药显然无益。本类药物禁用于妊娠或即将妊娠的患者。

6.1.2 哺乳期临床用药

大部分药物均能从乳汁排出并能测出药物浓度，一般药物由乳汁排出的浓度低，不超过母体 1d 内药量的 1%。如果哺乳期需要用药，而且是一种比较安全的药，应在婴儿哺乳后（即下次哺乳前 3~4h）用药。个别药物在乳汁中可达到较高浓度，如甲硝唑、异烟肼、红霉素及磺胺类等药物，它们在乳汁中的浓度可达到乳母血药浓度的 50%。有时也可利用药物进入乳汁来治疗乳儿疾病。如用苯海拉明治疗婴儿皮肤过敏性疾患时，可让母亲服用常用量（25~50mg），通过哺乳，乳儿可获得治疗量的药物。

6.2 老年人用药

老年人由于年龄的增长，其生理功能处于逐渐衰退的状况，肌体对于药物的吸收、生物转化和排泄功能等各项指标都在下降，对药物处置能力及药物的反应性相应降低。在用药过程中由于多种疾病的存在使药物的体内过程复杂化，且多种疾病的并存往往需要同时使用多种药物治疗，由此产生的药物相互作用不仅影响老年人的药物治疗效果，同时药物不良反应所带来的用药风险性也随之增加。

6.2.1 老年人药代动力学改变

6.2.1.1 吸收

老年人胃肠吸收功能减退，药物吸收减少。但由于胃肠蠕动减慢，药物在胃肠中停留时间及与肠道吸收表面接触时间均延长，故对大多数药物（被动转运吸收的药物）总吸收的影响不明显，老年人和成年人相比无明显差异。但对靠主动转运来吸收的药物（如铁、木糖、钙以及维生素 B₁、B₂、B₁₂、C 等），由于老年人吸收这些药物所需的酶和糖蛋白等载体分泌减少，故吸收机能减弱。由于药物在胃肠内滞留时间延长，对胃肠道刺激增加，胃肠道反应增加。

6.2.1.2 分布

老年人机体组成成分发生改变，细胞内液减少，身体总水量减少，脂肪组织增加。故水溶性药物分布容积减少，血药浓度增加，如吗啡、乙醇、水杨酸盐、青霉素等；脂溶性药物分布容积增大，作用持续较久，半衰期延长，易在体内蓄积中毒。如老年人使用利多卡因时毒性反应明显增加，70 岁以上者发病率为 80%。

老年人血浆白蛋白含量减少，病情严重或极度虚弱的老年人下降尤为明显。应用血浆白蛋白结合率高的药物时，血中游离型药物浓度增大，易出现不良反应。如华法林，老年人用成人剂量时不良反应大，有引起出血的危险。此类药物还有普萘洛尔、苯妥英钠、安定、保泰松、地高辛和水杨酸盐，用时应注意减量。

6.2.1.3 代谢

老年人肝细胞减少，肝微粒酶的活性降低，肝血流量减少，使代谢能力下降，药物代谢减慢，造成药物蓄积，引起不良反应。对肝清除率高、首过效应明显的药物影响尤为显著。如老年人服用利多卡因、咖啡因、氨基比林、普萘洛尔等，要注意减少用量，或延长服药的间隔时间。

6.2.1.4 排泄

老龄所致的最大药代动力学改变在于药物的排泄，是老年人发生药物中毒反应的最重要因素。人的年龄达到 40 岁后，肾小球滤过率和肾小管排泄能力按每年 1% 的速度降低。因此，老年人药物清除率降低，即使无肾脏疾病，使用主要经肾排泄的药物时，易在体内蓄积而造成中毒。如地高辛、氨基糖苷类抗生素、青霉素 G、苯巴比妥、西咪替丁及磺酰脲类降糖药等，都可因肾功能减退而排泄减少，半衰期显著延长，并有蓄积中毒的危险，均应相应减少用量或延长给药间隔时间。

6.2.2 与增龄相关的系统改变

6.2.2.1 药物的相互作用

老年人多病，常多药并用，药物的相互作用不仅影响老年人的药物治疗效果，同时使不良反应发生率上升，用药风险性随之增加。

6.2.2.2 疾病因素

老年人某些疾病的发病率亦迅速增加，使药物在体内过程复杂化。

(1) 神经系统：衰老时中枢神经有某种病理变化的缓慢发展，对用药的影响表现在：① 因记忆力差，引起服药的差错增多，对需要有稳态血药浓度的药物易因漏服而出现症状或因过量而出现不良反应；② 应慎用对神经有毒性的药物，以防毒性叠加；③ 对药物的反应性有变化，如服用地西洋有引起脑功能失调的报道。

(2) 心血管系统：老年人应激时调节最大心律的能力下降；平均收缩压较高，对血压调节功能降低，易出现体位性低血压。应慎用降压药和利尿药，避免引起体位性低血压；应注意控制甲状腺功能亢进、感染（特别是肺部）等疾病和输液用量，避免加重充血性心力衰竭。

(3) 肾脏：主要由肾脏消除的药物应调整剂量，同时应关注体液和电解质平衡的紊乱。

(4) 消化系统：肝脏清除药物减慢，主要经肝脏消除的药物必要时需调整剂量；慎用易引起便秘的药物。

(5) 血液系统：造血组织的总量有所减少，但血液成分的变化不明显。对用药的影响主要为慎用有骨髓抑制不良反应的药物。

6.2.3 老年人在临床治疗中需特别注意的常用药物

6.2.3.1 抗菌药物

(1) 青霉素类：主要经肾清除，老年人肾功能减退引起其消除半衰期延长，血药浓度增高，易出现神经精神症状，如幻觉、抽搐、昏睡、知觉障碍等。当控制感染需较大剂量青霉素类时，必须减少剂量或延长给药间隔时间。肌酐清除率可以作为其可靠的衡量指标。老年人处理电解质平衡的能力低，要注意避免处方含钠青霉素类而致钠过多，而处方羧苄西林或替卡西林时应注意有无血钾过低。

(2) 头孢菌素类：所有头孢菌素都会抑制肠道菌群产生维生素 K，因此具有潜在的致出血作用。服用阿司匹林、华法林等抗凝药物的老年人在给予头孢菌素类药物抗感染时，尤其需密切监测凝血酶原时间的变化，以免发生出血等严重不良反应。

(3) 氨基糖苷类：均有不可逆的耳毒性和不同程度的肾毒性，肌酐清除率降低，使药物排泄受到一定限制；对耳毒药物更为敏感，更易发生上述毒性反应。65 岁以上老年人应慎用此类药物，临床上对确需使用氨基糖苷类药物的老年患者应考虑采用每日 1 次的给药方案，以减小其耳肾毒性。同时注意避免与呋塞米、依他尼酸、顺铂等其他耳、肾毒性药物联合应用。

(4) 喹诺酮类：该类药物具有脂溶性，脑脊髓中浓度高，并抑制脑内抑制性递质 γ -氨基丁酸与其受体的结合，从而增加中枢神经系统的兴奋性。老年人存在不同程度的脑萎缩或脑动脉硬化，且肾清除药物的能力降低，因此老年人静脉滴注喹诺酮类药物，引起精神紊乱或中枢神经系统兴奋等不良反应的发生率较年轻人高。

6.2.3.2 地高辛

地高辛是临床上治疗充血性心力衰竭的常用药物，但治疗窗窄，中毒反应严重。地高辛中毒的发生率随年龄增加而增高，因此，老年人使用地高辛时，需监测地高辛血药浓度，且老年人的地高辛血药浓度的治疗范围可适当降低 ($< 2.0\text{ng/mL}$)。

6.2.3.3 镇静催眠药

老年人感觉较为迟钝，智力反应减低，应用镇静催眠药更易发生不良反应。老年人使用巴比妥类药物会发生兴奋激动，不宜常规应用。老年人对地西洋的中枢抑制作用比年轻人更敏感，应用时需谨慎，给药的时间间隔要加长。

6.2.3.4 氨茶碱

氨茶碱是慢性支气管炎和心源性哮喘患者的常用药，被肝脏的混合功能酶代谢。老年人肝功能都有不同程度的降低，半衰期因此延长。所以老年人服用氨茶碱后容易出现氨茶碱中毒，表现出烦躁、呕吐、忧郁、记忆力减退、定向力差、心律失常、血压急剧下降等现象乃至死亡。静脉注射速度过快或浓度太高可引起心悸、惊厥等严重反应。因此，对于急性心肌梗死、低血压、甲状腺功能亢进的患者禁用。老年人应用氨茶碱一定要慎重，开始用药要小剂量试用，询问氨茶碱的用药史。一旦发现有胃部不适或兴奋失眠，可用安定、复方氢氧化铝等药物来对抗或停药。氨茶碱主要通过肝药酶 CYP1A2 代谢，当与 CYP1A2 酶抑制剂（如环丙沙星等喹

诺酮类抗菌药物)联合用药时,适当减少茶碱给药剂量或调整给药间隔,并密切监测茶碱血药浓度,以避免茶碱血药浓度过高而引起不良反应。

6.2.3.5 HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀类)

他汀类药物是目前最强有力的调脂药物,肌病和横纹肌溶解是他汀类的最严重不良反应。他汀类通过 CYP3A4 药酶代谢(普伐他汀类除外),如果联用 CYP3A4 抑制剂,如大环内酯类的红霉素或克拉霉素、唑类抗真菌药(伊曲康唑、氟康唑、酮康唑等)、贝特类调脂药,可潜在地引起肌病和随后的横纹肌溶解。应控制剂量,对高龄老人慎用或减量,尽量避免与 CYP3A4 酶抑制剂或贝特类药物联用,如必须与 CYP3A4 酶抑制剂合用可选择普伐他汀。用药期间定期检测肝肾功能及血清肌酸激酶,他汀类药物也是可以安全使用的。

6.2.4 老年人临床合理用药原则

6.2.4.1 不应当随意加服药物

如因情绪不稳定、过度紧张、过度疲劳、睡前用脑过度而影响睡眠,出现失眠的情况,可以通过改变生活方式、心理慰藉来改善睡眠障碍,不应滥用安眠药。

6.2.4.2 减少用药数量和剂量

《中国药典》规定 60 岁以上老年人用药剂量为成年人的 3/4,中枢神经系统抑制药应当以成年剂量的 1/2 或 1/3 作为起始剂量。

6.2.4.3 加强宣传教育

加强对老年人合理用药的宣传教育,应告知其按医师嘱咐合理用药。

6.2.4.4 必要的血药浓度监测指导用药

一些安全范围很窄的药物,应当做血药浓度监测,以调整用药剂量或更换药物治疗,并做到给药方案的个体化,如抗心律失常药普鲁卡因胺。

6.2.4.5 合理使用抗生素

老年人抗生素应用频率很高,但由于老年人肾功能呈生理性退行性改变,药物排出减少,血药浓度易在体内增高,易产生不良反应,一般用正常治疗剂量的 2/3~1/2 为宜,包括头孢菌素、青霉素等 β -内酰胺类,应尽量减少用毒性大的抗菌药物如万古霉素及氨基糖苷类等品种。

6.2.4.6 传统医药的应用

老年人常服用补虚扶正中成药,但也不应太过或随意服用,一般提倡应用调补药品。但所用补药剂量不应过大。老年人用中药也宜从小剂量开始,因人、因时、因地不同而辨证论治。

6.2.4.7 中西药的相互作用问题

临床配合应用中西药物的现象很多,但对其相互作用研究不多。如在中药汤药中,习惯用甘草调和诸药,如果患者同时用呋塞米等利尿药,血钾浓度可能下降;并用降糖药者,其效用可能减低。

6.3 儿科用药

从胎儿到青春期(14岁)为儿科范围,药物治疗是儿科防病治病的主要手段。因小儿正处于生长发育的重要时期,所以用药时须特别注意。小儿时期具体包括新生儿期(出生至生后28d)、婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期和少年期,应注意不同年龄分期,结合儿童的具体情况,如营养状况、体质等,根据药物的性质、用药方式作调整,才能取得满意效果。给药途径取决于病情的轻重缓急、用药目的及药物本身性质。一般情况下,有小儿剂型的药物不使用成人剂量分成几等份后服用。

6.3.1 小儿药代动力学特点

小儿时期,其器官和组织均处在不断发育和成熟的过程,新生儿期尤其是一个特殊阶段。为保证用药安全,应根据小儿生理的特征及药物在体内的药动学和药效学特点合理选择药物。

6.3.1.1 吸收

新生儿胃排空时间长,通过胃肠道吸收的药物比成人慢,肠壁相对长而薄,通透性高,可使一些药物的吸收增加。各种消化液分泌量少,胃液及酶的浓度小,消化能力弱。胃酸pH值较高,对遇酸不稳定的青霉素分解少,吸收好;对弱酸性药物,由于在胃液中解离增加,吸收少。

6.3.1.2 分布

小儿的体液总量和细胞外液量较成人比例高,可影响药物的分布。新生儿体脂含量低,脂溶性药物不能充分与之结合,因而分布容积小,游离药物浓度高,易出现中毒。同时,新生儿脑组织占身体比重较大,血脑屏障发育不完善,使脂溶性药物易进入大脑,出现神经系统反应。新生儿药物血浆蛋白的结合力低于成年人,营养不良和低蛋白血症的新生儿更低,对某些药物的敏感性增加。因此,在成人被认为是安全的、很低的血浆药物浓度,对新生儿可能引起不良反应。

6.3.1.3 代谢

新生儿肝容积与体重的比例较成人大，部分酶类较成人多，使一些完全在肝脏代谢的药物血浆半衰期缩短。同时，新生儿肝内混合功能氧化酶和化合酶代谢药物的活性比成人低得多，又使很多药物代谢缓慢，血浆半衰期延长。除了代谢程度，新生儿药物代谢与成人相比还有本质上的差别，如新生儿使用茶碱，将有一部分代谢为咖啡因，还需考虑咖啡因的药理作用。所以，对新生儿用药时，应考虑品种和剂量的选择，以防药物蓄积中毒。

6.3.1.4 排泄

新生儿的肾小球滤过功能和肾小管的分泌功能均不足，对主要在肾脏排泄的药物清除慢，引起中毒的危险，药物剂量需进行调整。

6.3.2 小儿用药的特殊反应

6.3.2.1 药物敏感性和耐受性改变

新生儿对酸、碱和水电解质平衡的调节能力差，过量水杨酸类药物可致酸中毒，利尿剂可致缺钠或缺钾，氯丙嗪易引起麻痹性肠梗死，氯霉素致灰婴综合征和再生障碍性贫血，长期使用皮质激素易引起胰腺炎等。

儿童对铁盐耐受性很差，成年人可耐受 50g 之多，而婴儿口服 1g 即可引起严重中毒反应，2g 以上可致死，原因是可溶性铁盐引起婴幼儿肠道黏膜的损伤，甚至严重呕吐、腹泻、胃肠出血导致失水、休克。

小儿应用解热镇痛药后，可因体温骤降、出汗引起虚脱。应注意的是，阿司匹林、吲哚美辛可收缩血管，使新生儿动脉导管迅速关闭，致肺动脉高压，使新生儿病死率增加。解热镇痛药之间有交叉过敏反应，如对阿司匹林过敏，应用吲哚美辛、萘普生等也可能过敏。所以，在用药的过程中，要密切观察，防止少数患儿因过敏致死。

儿童因苯巴比妥过敏反应较多，故很少用。使用苯妥英钠常见的不良反应是癫痫发作频率增加，如果此时未检测血药浓度，则往往认为是剂量不足，再增加剂量则症状更显著，所以使用也相对较少。通常用丙戊酸钠，其不良反应发生率较低，但有肝毒性，2 岁以下儿童在合用其他抗癫痫药时较易发生，用药期间应注意监测肝功能。

6.3.2.2 溶血反应

主要发生在红细胞 G-6-PD 缺乏的新生儿，使用维生素 K、磺胺类、噻嗪类、利尿类、茶碱类、呋喃唑酮等有氧化性的药物时，可使红细胞膜发生破裂，引起溶血。

已知在妊娠后期，临床应用容易引起新生儿溶血或黄疸的药物包括较大剂量的解热镇痛药，如非那西丁、阿司匹林、氨基比林、安替比林、辛克芬；抗疟疾药，如奎宁、伯氨喹等；抗微生物药物，如头孢菌素类、青霉素、新生霉素、金霉素、氯霉素、四环素；中枢神经系统抑制剂，如吩噻嗪类、地西泮、苯巴比妥、苯妥英、乙醇、氯仿、水合氯醛；洋地黄毒苷类；性激素类等。其中，可引起免疫性溶血的药物包括青霉素、头孢菌素、磺胺药、异烟肼、奎宁、甲基多巴、非那西丁等。

6.3.2.3 核黄疸

新生儿本来就有黄疸的因素，在使用一些与胆红素竞争血浆蛋白的药物时，血中游离的胆红素升高，进入脑内与基底核结合导致胆红素脑病或核黄疸。维生素 K3、磺胺类、新生霉素都能影响胆红素代谢，加重新生儿黄疸，故慎用。

6.3.2.4 神经系统反应

新生儿血脑屏障发育不成熟，药物易透过血脑屏障直接作用于脆弱的中枢神经系统，引起神经系统反应。如阿片类药物易引起呼吸抑制；抗组胺药、苯丙胺、氨茶碱、阿托品可致昏迷及惊厥；皮质激素易引起手足抽搐；氨基糖苷类抗生素易引起听神经损伤等。

6.3.2.5 牙色素沉着

四环素、多西环素、米诺环素等可沉积于骨组织和牙齿，引起永久性色素沉着，如牙齿发黄，四环素还可抑制骨的生长发育。故妊娠 4 个月后，哺乳期妇女和 8 岁以下儿童除眼科局部用药外，不得应用四环素。

第七章 合理用药

长久以来，合理用药都是临床需要解决又无法圆满解决的一大难题，这主要是因为合理用药无客观准确的评价标准，完全取决于医师的学识、经验和道德。药物数量的激增，诊疗任务的繁重，临床医师很难有足够的时间去全面深入地了解每一种治疗药物，同时，复杂的临床情况，如患者的个体差异、病理生理的改变、心理因素及依从性等，无时不在干扰着医师的治疗决策和用药效果，从而使得药物疗效下降，药品不良反应和药物滥用现象越来越多。因此，在明确诊断的前提下，详细了解患者的个体情况，做到安全、有效、经济、方便地选用药物，对提高药物疗效、减少药品不良反应、减轻患者经济负担、节约社会资源，具有非常重要的现实意义。

7.0.1 临床用药不合理的常见表现

7.0.1.1 忽视循证医学证实的用药方法

为了追求用药的“新”与“贵”，临床上常忽视一些已经循证医学证明有价值的用药方法，使其得不到充分应用。例如，急性心肌梗死患者选用 β 受体阻断药防止病情恶化，急性支气管哮喘患者选用吸入性糖皮质激素治疗，儿童急性腹泻时使用有效、安全、经济的口服补盐液以防失水等。

7.0.1.2 无明显用药指征时使用抗生素及激素类药物

据调查，国内抗生素的合理应用率不到40%。滥用抗生素的情况无处不在，主要表现为：①无细菌或抗生素敏感病原体感染的疾病，如发热未明的患者，或已明确为病毒感染而又无合并细菌感染的患者，使用抗生素。②无感染指征的预防性应用抗生素。如外科病例几乎常规地将抗生素用于无菌手术前，甚至开始于手术前的好几天。③局部使用抗生素等。

7.0.1.3 应用药物种类过多或过杂

目前，临床治疗中合并应用多种药物日益普遍。合并用药的目的是提高疗效、扩大治疗范围或减少不良反应，因此，合并用药不当，可使药效减弱、毒性增高或出现严重不良反应，甚至引起药源性死亡。例如，磺酰脲类降糖药与氯噻酮合用时，可使降血糖的效果降低。然而，临床上合并用药更常见的是药品不良反应的增加。据调查，合并应用药物的种类愈多，不良反应的发生率也愈高。

7.0.1.4 选药对患者缺乏安全性

医师选用药物时，不仅要考虑用药的适应证，同时也要注意药物的禁忌证及易引起不良反应的生理或病理因素等。例如，新生儿易发生药物性溶血性贫血，因而不宜使用磺胺及呋喃类抗菌药物；老年人因生理性肾功能减退，肾小球滤过率降低，连续反复应用氨基糖苷类或与第一代头孢菌素合用，则易发生听力损害及肾功能衰竭；妊娠妇女如选药不当可导致畸胎等，这些现象都是因年龄不同或生理变化而选药不当导致的结果。病理状态下，特别是肝、肾疾患时的选药问题更不容忽视。此外，患者的用药史、药物过敏史等都是选药时必须注意的问题，否则将会引起药物的过敏反应或其他不良反应。

7.0.1.5 给药方案的不合理

给药方案是指给药途径、给药剂量和用药间隔时间的方案。许多医师认为，疾病一旦确诊，治疗用药只需“按章”执行而已，因此，“协定处方”等就应运而生。据了解，不合理用药产生的不良后果中，不合理的用药方案仍占重要比例。例如：① 药物配伍不合理，产生体外的药物相互作用，使药物产生理化性质变化或疗效降低。如庆大霉素与青霉素类药物混合进行静脉滴注时，庆大霉素可被灭活。② 剂量未个体化。患者的生理或病理状态不同，药物在体内的药动学参数可能发生变化，医师必须根据患者的情况来调整剂量或用药间隔时间，这对于治疗范围较窄的药物来说尤为重要，如地高辛、苯妥英钠等；否则，将会出现药理作用过强，甚至严重中毒。③ 忽视用药途径的药动学特征。不同的给药途径能使剂量相同的药物达到不同的血药浓度，甚至达到不同的治疗目的。例如，硫酸镁口服给药时，因为不吸收而仅作为容积性泻剂使用；但注射用药时，则可使神经-肌肉传导阻滞而具有抗惊厥效果。因此，正确选择给药途径，对保证疗效非常重要。

7.0.2 合理用药的益处

7.0.2.1 合理用药可提高药物疗效

临床治疗中常可以看到，对某一疾病，若选用的药物不同，或所选药物的剂量、给药方法及疗程不同，其疗效会出现明显差异。例如，使用青霉素 G 时，现主张分次给药，即在每日总给药量不变的情况下，分次将青霉素 G 加入到 50~100mL 葡萄糖溶液中，并于 30min 内静脉滴注完毕。这一给药方案更符合青霉素的杀菌作用特点，即在短时间内大量杀灭进入繁殖期的细菌，从而提高了疗效。又如，对需要中长期用药的患者，糖皮质激素（泼尼松、泼尼松龙）采用隔日早晨一次顿服法，更符合人体内分泌激素的时辰规律，既提高了疗效，又降低了药品不良反应。

7.0.2.2 合理用药可降低药品不良反应，减少药源性疾病的发生

临床医师不合理用药导致药品不良反应增加，主要源于以下两个方面：① 对疾病的认识不正确，以致盲目选药。如对病毒感染者使用抗生素，或对发热未明者进行抗菌治疗，结果易引起细菌耐药性或产生其他不良反应。② 对药物的药理学知识了解不够，不能正确合理地使用药物。如对肝、肾功能减退患者选用具有肝、肾毒性的药物，必然会加重患者的肝肾功能损害。因此，如果医师具有扎实的专业知识和药理学与药物治疗学知识，以及丰富的临床治疗经验，就能较好地做到合理用药，大大降低药品不良反应的发生率或不良反应的严重

度。

7.0.2.3 合理用药可降低医疗费用，减轻患者经济负担，节约社会资源

随着大量新药的不断上市，临床治疗可供选择的药物品种越来越多。但新药因研究和开发费用高，故价格一般比老药贵。因此，所选药物除了安全有效外，还应考虑药物价格，后者对低收入患者来说不能忽视。例如，对可选用青霉素或广谱青霉素治疗有效的感染，就不必使用价格昂贵的第三代头孢菌素；大多数细菌感染用一种抗菌药物即可控制，就无须采用二联或三联疗法，这样，不仅降低了医疗费用，避免不必要的资源浪费，又可降低药品不良反应及细菌耐药性。同时，合理用药可加速疾病愈合，缩短住院或治疗时间，大大减轻了患者的经济负担，节约了社会资源。

7.0.3 合理用药的基本原则

合理用药的重要性如此明确，然而临床医师要真正做到合理用药却并非易事。特别是在病情诊断不明确，用药指征不足而又必须迅速做出决定的情况下，医师用药往往要冒极大的风险，这需要医师的学识、经验和智慧。近年来，循证医学的兴起以及临床药学服务的开展，为临床合理用药提高了依据和保障，极大地促进了临床治疗水平的提高。尽管目前合理用药没有具体客观的评价指标，但一般应符合以下一些基本原则。

7.0.3.1 合理选药

合理选药是根据患者的具体情况，安全、有效、经济、方便、及时地选用药物。药物都会有不良反应，特别在某些情况下，如年老体弱者、婴幼儿、病情严重者，药品不良反应会更严重。因此，临床用药时优先考虑的是药物的安全性。对同时患有多种疾病的患者选用药物时需要慎重考虑，所选药物既要对该病有效，又要不影响其他疾病的疗效。选用药物时，还应考虑到所选药物使用是否方便。使用方便的药物，患者的依从性好，其疗效也会较好，特别是对同时服用多种药物的患者尤为重要。药物价格高低也是衡量选药是否合理的一个重要指标。

7.0.3.2 联合用药

联合用药在临床治疗中已十分普遍，合理的联合可提高药物疗效，减少不良反应的发生。例如，在抗高血压、抗肿瘤及抗感染治疗中，有很多有效的联合用药方案，取得了较为满意的临床效果。反之，不合理的联合用药就会降低药物疗效，增加药品不良反应。因此，在联合用药时一定要注意以下几点：①详细了解病情，确定联合用药指征；②应熟知所用药物的作用特点及不良反应；③联合用药时各药物剂量、用法、疗程是否正确合理。

7.0.3.3 用药个体化

由于生物个体存在着差异性，一般的用药原则并不总是合适某些特殊的个体。有时即使是患有相同疾病的患者，因个人的条件、习性或病理生理的差异，对药物的反应就可能不同。所以，在具体治疗每一位患者时，

应根据患者的具体情况用药。用药个体化主要是根据医师的治疗经验和治疗药物监测来决定。用药个体化的含义很广，如药物的选择以及药物的剂量、用法、疗程、联合用药等。

7.0.3.4 合理停药

在临床治疗中，根据病情的发展变化需要更换药物时，或治疗目的已达到而需停药时，合理停药就显得非常重要。若停药不合理，可引起停药后不良反应，出现所谓“反跳现象”，如糖皮质激素长期治疗后突然停药。有些药物的毒性作用在停药后仍可产生，如氨基糖苷类药物的耳、肾毒性。在联合用药中，由于药物之间的相互协同或相互制约关系，停用某药时，就必须相应减少或增加另一药物的剂量，建立新的平衡关系。例如，苯巴比妥的酶促作用可加速安乃近的代谢，两药合用时就应增加安乃近的用量；而当突然停用苯巴比妥时，酶促作用消失，安乃近就须相应减少用量。

第八章 抗菌药物的合理应用

8.1 抗菌药物的相互作用

药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 是指同时或相继使用两种或两种以上药物时, 由于药物之间的相互影响而导致其中一种或几种药物作用的强弱、持续时间甚至性质发生不同程度改变的现象。可分为体外相互作用与体内相互作用两大类。前者指药物在体外配伍时直接发生的物理性变化或化学性相互作用, 又称配伍禁忌。后者多由于配伍用药物在体内过程生成效应环节发生的相互影响, 包括药动学相互作用和药效学相互作用。

8.1.1 抗菌药物的配伍禁忌

应用一种药物疗效不佳时, 常采用几种药物合理配伍, 有些配伍使作用降低, 导致治疗失败; 有些配伍使毒副作用增强, 引起严重的不良反应; 还有些使作用过度增强, 超出机体所能耐受的能力, 引起不良反应, 乃至危害患者生命, 均属配伍禁忌。

8.1.1.1 分类

8.1.1.1.1 物理性配伍禁忌

药物配伍使用时所产生的分散状态或其他物理性质改变, 导致药物外观、性质、药效发生变化, 即属于物理性配伍禁忌。物理性配伍禁忌一般不改变药物成分, 但会造成制剂的外观或均匀性发生变化, 亦可能影响疗效或对患者造成损伤, 并引起患者疑虑。

8.1.1.1.2 化学性配伍变化

药物配伍使用时所引起的药物成分的化学变化, 导致疗效降低、毒副作用增大等不良反应后果, 这些就属于化学性配伍禁忌。

8.1.1.2 常见药物配伍举例

8.1.1.2.1 理化配伍禁忌

理化配伍禁忌多是由液体 pH 值、离子电荷等条件改变引起的混浊、沉淀、漂浮物、变色等 (见表8-1)。

表 8-1: 理化配伍禁忌

配伍药物	配伍药物	结果
阿莫西林克拉维酸钾	庆大霉素	沉淀
头孢曲松	万古霉素	沉淀
	喹诺酮类	沉淀
美洛西林	氨基糖苷类	絮状沉淀
头孢哌酮	维生素 B6	白色沉淀
	氨溴索、氧氟沙星	白色混浊
环丙沙星	维生素 C、5%碳酸氢钠	沉淀
	氨苄西林	环丙沙星沉淀
亚胺培南西司他丁	乳酸钠注射液	沉淀
万古霉素	氨茶碱	沉淀

8.1.1.2.2 中药注射液的配伍禁忌

中药因其历史悠久、标本兼治、不良反应相对较小而被广泛应用。随着制剂水平的提高，中药注射剂已成为临床工作中常用的品种，新的配伍禁忌也不断出现（见表8-2）。

表 8-2: 中药注射液的配伍禁忌

配伍药物	配伍药物	结果
复方丹参	喹诺酮类注射液	沉淀
灯盏花素	甲硝唑注射液	立即沉淀
双黄连	氨基糖苷类药物	黄色沉淀
	氨苄西林	混浊
	林可霉素	混浊
	喹诺酮类药物	沉淀
盐酸川穹嗪	头孢哌酮	沉淀
穿琥宁	氨基糖苷类	沉淀
	喹诺酮类注射液	沉淀
莪术油	头孢哌酮	变棕色

8.1.2 抗菌药物的体内相互作用

DDI 通常由药动学和（或）药效学方面的改变引起的，药效学方面的相互作用包括无关、协同、相加和拮抗 4 种。药动学方面主要由于药物在吸收、分布、代谢和排泄方面的相互影响引起。

8.1.2.1 药动学方面的影响

8.1.2.1.1 影响吸收的相互作用

口服给药为常见的给药途径，影响因素也较多。介导药物肠道吸收的转运方式主要有简单扩散和主动转运两种。简单扩散主要受胃肠道功能及理化环境的影响，主动转运则主要受转运体功能状态的影响。

(1) 胃肠道 pH 值改变。以简单扩散方式吸收的药物，吸收速度受胃肠道 pH 值影响。一般情况下，弱酸性药物在酸性环境下，解离度低，吸收快。碱性药物在碱性环境下，解离度低，易吸收。因此，弱酸性药物与抑酸药或碱性药物联用，吸收速度与程度明显下降；若与酸性药物联用，吸收速度与程度明显增加。弱碱性药物则相反。

(2) 肠道转运体竞争现象。肠道内存在多种转运体参与药物吸收，介导药物肠道主动转运的转运体及相关药物，不过有临床意义的实例尚鲜有报道。

(3) 吸收与配合作用。多价钙、镁、铝、铁、铝等阳离子可与喹诺酮类药物形成不溶性配合物，减少后者的吸收，使其生物利用度降低，应避免联用。同时钙、镁、铝等离子也可与四环素结合形成溶解度低的沉淀物或复合物，可干扰后者的吸收。

(4) 胃肠道功能。胃排空速度影响药物进入小肠的时间，因而影响药物的吸收。

8.1.2.1.2 影响分布的相互作用

药物进入血液后，部分溶于血浆转运至作用部位或进入其他无效部位而贮存。但大部分与血浆蛋白，特别是白蛋白形成可逆性结合，使血浆中游离的药物以及蛋白质结合的药物之间形成动态平衡。当两种药物同时存在时，与蛋白质亲和力较大的药物，可将另一亲和力较小的药物自结合状态置换出来，这样就可使后一种药物的游离浓度相对增高，到达作用部位的药物浓度也就相应增多。如保泰松及水杨酸盐类，可自血浆蛋白中置换磺胺类药物，从而增强后者的抗菌作用。

8.1.2.1.3 影响药物代谢的相互作用

药物的生物转化主要在肝脏进行。已知肝脏有多种药物代谢酶，参与药物代谢的 CYP 酶主要有 CYP3A4、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 五种。其中，约 55% 药物由 CYP3A4 代谢，20% 药物由 CYP2D6 代谢，15% 药物由 CYP2C9 和 CYP2C19 代谢。倘若所用的药物中，有的能促使或抑制肝微粒体酶的活性，就必然会影响另一药物的代谢或其本身的代谢，转而缩短或延长药物的作用时间。如利福平对氯霉素代谢酶的诱导，而降低氯霉素在血和脑脊液中的浓度。

8.1.2.1.4 影响排泄的相互作用

肾脏是药物排泄的主要器官，药物的排泄与尿液的 pH 值有关。如酸性尿使保泰松、磺胺类及水杨酸类的排泄减少，而碱性尿则使之增加。如两药竞争同一主动转运系统，则一种药物可抑制另一种药物的主动转运，减少其排泄，延长其作用时间。临床常见案例为丙磺舒与 β 内酰胺类药物的联用。两药在临床治疗剂量使用时竞争主动转运系统，使两药的血药浓度均明显增加，故丙磺舒可增强和延长 β 内酰胺类药物的疗效。

8.1.2.2 药效学方面的影响

8.1.2.2.1 相加作用

指两种药物联用的效应等于单用各药双倍效量的效应。相加作用的两药联用时均应减量，否则可引起药物中毒。如阿托品与氯丙嗪合用可引起胆碱能神经功能低下的中毒症状。

8.1.2.2.2 协同作用

指两种药物联用后的药物效应大于各药单用双倍剂量的效应。如头孢菌素与氨基糖苷类抗生素联用可增强杀菌作用；降压药与利尿药联用，可增强降压作用。

8.1.2.2.3 拮抗作用

指两种药物联用时的药效小于各药单用的效用。如甲苯磺丁脲的降糖作用是通过促进胰岛 β 细胞释放胰岛素，但这一作用可被氢氯噻嗪类利尿药所拮抗，可抑制胰岛 β 细胞释放胰岛素。

总之，为减少不良反应的发生，增强某种药物的疗效，经常通过合并用药以达到最佳临床效果，但配伍不当易产生不良后果。流行病学研究提示，配伍用药品的种类越多，不良反应发生率越高，发生相互作用种类越复杂（见表8-3）。

表 8-3: 生理配伍禁忌

配伍药物	配伍药物	结果
亚胺培南西司他丁	更昔洛韦	引起癫痫发作
氨苄西林	10%葡萄糖溶液	过敏反应增加
第一代头孢菌素	氨基糖苷类	肾毒性增加
阿米卡星	林可霉素	毒性增加
克林霉素	氨基糖苷类	对神经肌肉阻滞作用增加
喹诺酮类	氨茶碱	氨茶碱毒性增加
氨基糖苷类	异丙嗪	掩盖耳毒性
氨基糖苷类	葡萄糖苷	肾毒性增加
红霉素	氨茶碱	毒性增加
林可霉素	糖皮质激素	抑制免疫作用增加

8.1.3 抗菌药物体内相互作用的发生机制

由于药效学方面的 DDI 比较明显，临床药师和医师很容易掌握和趋利避害。临床常见的 DDI 主要出现在药动学方面，即药物在吸收、分布、代谢和排泄方面的相互影响，其中代谢方面的 DDI 约占全部 DDI 的 40%，最具有临床意义。绝大多数药物在肠道和（或）肝脏中要经过细胞色素 P450（CYP 酶系）代谢，CYP 酶系被抑制或被诱导是导致代谢性 DDI 的主要原因，而其中酶抑制作用所致 DDI 的临床意义远远大于酶诱

导作用，约占代谢性相互作用的 70%，酶诱导引起的 DDI 约占 23%。

药物转运蛋白也是产生 DDI 的一个重要的因素。多药耐药现象 (multidrug resistance, MDR) 就是其中的一个重要方面。MDR 的机制是由位于细胞膜上的一系列 ATP 结合膜转运蛋白将药物从细胞内外排，其中主要是 MDR 和多药耐药相关蛋白 (multidrug resistance associated-protein, MRP) 家族，MDR 主要转运疏水性阳离子化合物，MRP 既转运疏水性非带电化合物，也转运水溶性的阴离子化合物。现在研究最多的 MDR 是 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp)。另外，肝脏通过药物转运蛋白对某些药物具有主动摄取和浓集的作用，药物对这些转运蛋白的抑制也是产生 DDI 的重要原因之一。

8.1.3.1 细胞色素 P450 酶系

药物在体内的代谢包括两相反应：I 相反应是氧化还原反应，主要涉及 CYP 酶家族；II 相反应是结合反应，涉及谷胱甘肽、葡萄糖醛酸、硫酸盐和甘氨酸等。通常情况下，一种药物要经过多个 CYP 酶代谢，仅少数药物经单一的药酶代谢。估算认为，大约有 60% 的处方药需经过 CYP 酶代谢。现在已经确定的细胞色素 P450 家族为 18 个家族 42 个亚族。参与代谢的 CYP 酶主要是 CYP3A4、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 五种，占 CYP 酶的 95%。其中大约 55% 的药物经 CYP3A4 代谢，20% 经 CYP2D6 代谢，15% 经 CYP2C9 和 CYP2C19 代谢。

药物对 CYP 酶的抑制包括 ① 相互竞争性抑制：通常发生在两种药物都是同一酶的底物时。② 作用机制基础上的抑制：也叫自杀性抑制，如红霉素等大环内酯类抗生素在肝脏经 CYP3A4 代谢，脱去氨基糖分子中的叔胺基的 N-甲基，代谢物与酶分子中血红蛋白的亚铁形成亚硝基复合物，从而使酶失活。14 元环的红霉素和克拉霉素作用最强，罗红霉素和 16 元环的交沙霉素、乙酰螺旋霉素次之，15 元环的阿奇霉素最弱，基本没有抑制作用。③ 非选择性抑制：指药物对多个 CYP 亚族酶都有抑制作用。如西咪替丁咪唑环上的 N 与 CYP 亚铁血红素部分的配体非选择性结合，引起酶活性障碍。由于每个 CYP 都有这个配位，因此西咪替丁对所有的 CYP 都有影响，但主要是影响 CYP3A4，其次是 CYP2D6；另外酮康唑、咪康唑、伊曲康唑、克霉唑中的杂环氮原子与 CYP 血红蛋白中的铁原子结合，从而非选择性抑制酶活性。特比萘芬不含杂环氮原子，没有酶抑制作用。

8.1.3.2 P-gp

P-gp 是一种细胞膜上的磷糖蛋白 (phosphor-glycoprotein) 相对，分子质量为 170000，由 1280 个氨基酸组成，它是 ATP 结合盒转运蛋白超家族成员之一。推测 P-gp 以类似药泵模型的方式转运药物，但其转运药物的确切分子机制迄今尚未完全阐明。

8.1.3.2.1 吸收方面

P-gp 的底物广泛，它所介导的药物外排是口服药物吸收差异和生物利用度变异的一个主要原因。P-gp 的底物如地高辛、环孢素、他克莫司等吸收很容易受到 P-gp 的抑制剂（如维拉帕米）或诱导剂（如利福平）的影响，导致生物利用度增加或减少。对于一些治疗指数窄的药物，生物利用度的改变可以引起血药浓度的相应改变而导致中毒或治疗无效。

P-gp 对药物的转运存在饱和性, 给予高剂量的口服药物, 肠道中药物的浓度远远大于其代谢速率常数 (K_m) 时, P-gp 的转运即可到达饱和, 但是对于一些水溶性差、分解慢、分子量大的药物如紫杉醇和环孢素, 其中游离药物浓度始终低于 K_m , 即使给予高剂量 P-gp 仍影响药物的吸收。

8.1.3.2.2 分布方面

P-gp 广泛分布在血脑屏障、胎盘屏障、血睾屏障等毛细血管内皮细胞, 这些部位的 P-gp 可以减少药物在脑内、胎盘、睾丸等部位的分布, 导致这些部位血药浓度降低。如 P-gp 降低长春新碱、鬼臼毒素等脂溶性高的药物在脑组织中的含量; 而维拉帕米等 P-gp 抑制剂可减少 P-gp 的外排作用, 提高药物的疗效或产生毒性。

8.1.3.2.3 代谢方面

P-gp 对代谢的影响主要体现在肠道的首过效应, P-gp 虽然不直接参与药物的代谢, 但是 P-gp 和肠道中的 CYP3A4 酶分布相近, 有共同的底物和调控机制, 大部分药物在进入肠腔上皮细胞后, 被 P-gp 泵出肠腔, 部分药物会被重新吸收, 在反复的泵出和重吸收过程中, 延长了药物和 CYP3A4 酶的作用时间, 增加了药物的肠道首过效应。

8.1.3.2.4 排泄方面

分布在肾脏近端小管上皮的 P-gp 主要参与药物的排泄。实验发现, 阿霉素在 MDR (-/-) 小鼠中的分泌要比 MDR (+/+) 低。实验还发现, 阿奇霉素、长春新碱、柔红霉素和地高辛的胆汁排泄也受 P-gp 影响, 清除率在 MDR (+/+) 的小鼠要大于 MDR (-/-) 小鼠。静脉给予地高辛后, 野生型小鼠在 90min 内有 16% 的地高辛排泄到肠腔, 而基因敲除小鼠的肠腔中没有发现地高辛。因此, 可以认为 P-gp 介导的药物从肠道细胞的泵出功能不仅是吸收功能, 也是药物的一种清除模式。

8.1.3.2.5 P-gp 的诱导、抑制及其应用

P-gp 具有广泛的底物专属性, 临床上的抗癌药物、免疫抑制剂、抗高血压药物、抗过敏药物、抗感染药物大部分是 P-gp 的底物或抑制剂。P-gp 的转运具有饱和性, 临床给药剂量通常超过该药的 K_m 值, 因此底物之间也存在竞争性的抑制作用。P-gp 的过度表达也是肿瘤化疗失败的原因之一, 临床可以利用 P-gp 抑制剂来提高靶组织的药物浓度。如脂溶性高的长春新碱容易通过血脑屏障, 利用 P-gp 抑制剂可以减少长春新碱的外排, 提高对脑内肿瘤的治疗浓度; P-gp 抑制剂也可以提高口服紫杉醇、环孢素、他克莫司和地高辛等药物的生物利用度。P-gp 抑制剂主要包括维拉帕米、缬沙坦、奎尼丁等, 但是亲和力低, 达到所需要的抑制效果时会产生很大的毒性。水果蔬菜、草药和其他食物中的一些成分如黄酮醇、香豆素类都能调节 P-gp 的活性, 进而影响药物的体内处置。常用抗菌药物中, 红霉素、利福平、左氧氟沙星是 P-gp 的底物, 红霉素、伊曲康唑、酮康唑是 P-gp 的抑制剂。

8.1.4 药物相互作用的预防和解决方法

(1) 尽可能减少不必要的联合用药, 或者延长合用药物的给药间隔, 并密切观察患者的病情和药物不良反应。

(2) 应用常见药物相互作用数据库即时监测, 对临床需要进行联合用药的处方进行即时审查, 以减少潜在 DDI 的发生。

(3) 根据理论基础上的药物相互作用模型, 利用体外试验数据预测体内潜在的 DDI。考虑到潜在代谢产物的影响, 体外实验仅仅可以用于证实无某种药物相互作用; 如果体外实验显示有可能存在某种相互作用, 则需进行充分的体内实验。

8.2 抗菌药物的不良反应及防治

抗菌药物的应用的确为临床感染性疾病的防治做出了很大的贡献, 使很多严重感染(如鼠疫、炭疽等), 以及以往认为无法根治或挽救的疾病(如结核性脑膜炎、感染性心内膜炎等)的预后得到了很大的改观。但抗感染药物应用的同时也带来很多不良反应或后果, 严重时致残或致死。抗菌药物除可以产生毒性反应和变态反应外, 还可引起人体内菌群失调而导致的二重感染和病原微生物对药物产生或增加耐药性等。因此, 在应用抗菌药物时除了要考虑其治疗作用, 还应对其不良反应给予足够的重视, 以减少药物不良反应给患者带来的伤害。

8.2.1 毒性反应

药物(包括抗感染药物)的毒性反应是指药物引起的生理、生化等功能异常和(或)组织、器官等的病理改变, 其严重程度随剂量增大和疗程延长而增加。其机制可为药物的化学刺激、人体细胞蛋白质合成或酶系功能受阻等, 也可因宿主原有的遗传缺陷或病理状态而诱发。毒性反应和变态反应常互相掺杂, 有时不易截然区分, 如大环内酯类的胆汁淤积、磺胺类药物的肾功能损害、氯霉素的贫血等。

8.2.1.1 毒性反应的分类

毒性反应是抗菌药物所引起的各种不良反应中最常见的一种, 主要表现在肝、肾、神经系统、血液、胃肠道、给药局部等方面。

8.2.1.1.1 肝脏

肝为体内的主要代谢器官, 对口服药尤甚。很多药物包括抗菌药物及其代谢物可引起肝脏损害, 或影响其代谢酶的功能。其机制一般可分为: ① 中毒, 主要由药物代谢引起。② 过敏, 与剂量大小虽无关系, 但剂量大者的发生率有时较高。③ 药物对代谢酶的影响, 分“酶促”和“酶抑”两类。能引起肝脏损害的药物主要有四环素类、红霉素酯化物、磺胺类药物、抗结核药(异烟肼、利福平等)、呋喃唑酮等, 其他尚有 β -内酰胺类(青霉素类、头孢菌素等)、两性霉素 B 等。临床表现主要有黄疸、上腹痛、肝大、转氨酶升高, 重者可有全身出血倾向。伴变态反应者可有发热、皮疹、关节痛及嗜酸性粒细胞增多等。

静脉注射量较大或长期口服四环素有可能引起急性或亚急性肝脂肪变性, 孕妇、长期口服避孕药者、肾功能或肝功能减退者及血浆蛋白低下者尤易发生。临床表现与急性病毒性肝炎相似, 病情进展迅速, 有中等程度黄疸、上消化道出血及全身出血倾向等, 妊娠者多早产死婴, 病死率高。病理检查可见肝细胞内广泛分布小脂滴, 主要为三酰甘油, 细胞核仍位于中心。免疫荧光检查显示四环素定位于线粒体, 干扰细胞内蛋白质合成, 进而使脂蛋白合成减少, 加以三酰甘油排泄受损, 因而导致脂类在肝脏中沉积。

红霉素的酯化物可引起胆汁郁积性黄疸, 鉴于其发生率较高, 因此有人认为属毒性反应。但由于①初次发病一般在服药 10~20d 以后, 再次用药则发病时间提前; ②发病与剂量大小无关; ③肝组织学检查偶见肝细胞坏死, 主要为胆汁淤积及嗜酸性粒细胞浸润, 故不少人认为是变态反应所致。临床表现主要有黄疸、瘙痒、上腹痛, 可伴发热, 上腹痛较显著者可误诊为胆管疾病; 恢复迅速, 无后遗症, 周围血象示嗜酸性粒细胞增多。大环内酯类中最易引起本病者为依托红霉素(俗称“无味红霉素”), 其他如红霉素乳糖酸盐、交沙霉素、罗红霉素等偶也可引起。

磺胺类药物也有引起肝脏损害的可能, 临床表现类似肝炎, 肝活检呈肝细胞坏死, 可伴诱发热、关节痛、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等, 严重者可发展为急性或亚急性重型肝炎。大环内酯类与磺胺类引起肝功能损害的发病机制可能与毒性反应和变态反应均有关系。

肝脏损害是抗结核药物应用过程中最常见的并发症, 典型的药物有异烟肼、利福平、对氨基水杨酸、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等。异烟肼在肝内分解为异烟酸和乙酰肼, 乙酰肼可与大分子物质以共价键结合而引起肝功能损害, 快乙酰化者由于乙酰肼积聚较多, 故发生率较高。异烟肼的肝毒性可分为轻型和肝炎型两种, 前者占应用者中 10%, 后者约 1%~2%。轻型可完全无症状, 仅有转氨酶升高; 而肝炎型则可出现病毒性肝炎的各种表现。利福平对肝脏毒性的发生率更高, 可达 20%, 其临床表现为转氨酶升高、肝大、黄疸等, 以一过性转氨酶升高最为多见; 与异烟肼合用尤易发生。此外, 利福平尚可致胆红素增多而导致高胆红素血症。

呋喃唑酮、呋喃妥因等的导致肝功能损害可能是一种免疫反应, 主要表现为胆汁淤积, 偶伴有散在性肝细胞坏死, 多发生在用药后数周。临床上可出现发热、皮疹、黄疸、嗜酸性粒细胞增多等, 预后良好。

两性霉素 B 的疗程一般较长, 在过程中常出现肝毒性, 如转氨酶升高、黄疸、肝大等, 剂量较大时尤为常见。

其他抗菌药物如 β -内酰胺类(青霉素类、头孢菌素等)、氟喹诺酮类(依诺沙星、氧氟沙星等)、林可霉素类、大环内酯类(麦迪霉素、乙酰螺旋霉素、红霉素及其新衍生物罗红霉素、克拉霉素、阿奇霉素等)、灰黄霉素等均偶可引起肝功能损害, 表现为一过性或短暂的血清转氨酶升高。

8.2.1.1.2 肾脏

肾脏血管丰富, 是大多数抗菌药物的主要排泄途径, 药物在肾皮质内常有较高浓度积聚, 因此肾毒性相当常见, 表现轻重不一, 轻者呈单纯尿常规和(或)血生化异常, 重者可有不同程度肾功能减退至尿毒症等。肾毒性所造成的病变时, 以肾小管病变最为常见, 还有间质性肾炎、肾间质水肿等, 其他造成肾功能损害的因素有肾血流灌注减少、药物结晶阻塞肾小管或尿路等。

发生肾毒性的抗菌药物主要有氨基糖苷类、多黏菌素类、两性霉素 B、万古霉素、头孢菌素类、青霉素类、四环素类、磺胺类药物和利福平等。大多为可逆性, 停药后可逐渐恢复。

(1) 氨基糖苷类与肾小管的刷边膜易于结合, 局部浓度高, 从而直接损伤肾小管上皮细胞, 严重时引起肾小管坏死和急性肾功能衰竭, 其毒性大小与药物浓度成正比。老年人、脱水者、两种以上肾毒性药物联用者尤

易发生。庆大霉素较阿米卡星和奈替米星更易引致肾毒性。

(2) 多黏菌素类常量即可引起肾毒性，应用后肌酐清除率多有下降；约有 20% 的患者在用药后 4d 内发生蛋白尿、血尿和少尿等，约 2% 出现肾小管坏死。

(3) 两性霉素 B 可改变肾小管上皮细胞通透性，导致排清障碍而增加尿钾排泄，从而引起多种肾功能损害，发病率高，剂量较大时可能导致不可逆的急性肾功能衰竭。还可引起肾血管收缩，导致肾皮质缺血和肾小球滤过率减少，影响浓缩功能而出现肾性尿崩症。

(4) 头孢菌素类中的头孢噻啶由于肾毒性强现已基本不用，其他第一代头孢菌素如头孢噻吩和头孢唑林在用量较大时也具有一定肾毒性，与其他肾毒性药物如氨基糖苷类、强利尿剂等合用时尤宜注意。

(5) 青霉素类中甲氧西林主要引起急性间质性肾炎，与应用剂量大小无关，使用者约有 10%~15% 发病，氨苄西林、阿莫西林等偶也可引起。一般于用药 7~10d 后发生皮疹、发热、嗜酸性粒细胞增高、血尿等，甚至导致进行性肾功能损害。

(6) 磺胺类药物的肾毒性主要由药物在肾小管内析出结晶，引起血尿或梗阻性肾病，甚至发生少尿或急性肾功能衰竭。本类药物还可通过免疫反应引起急性间质性肾炎、肾小球炎、坏死性血管炎等。

(7) 其他如四环素和土霉素，在肾功能中重度减退时应用，可因其抗合成代谢作用而加剧氮质血症、酸中毒等。利福平引起的间质性肾炎，常伴有流感样综合征，因在肾小球基膜处曾找到沉积的相应抗体，故可认为可能有免疫反应参与。万古霉素与其他多肽类抗生素（多黏菌素类、杆菌肽等）一样，主要损及肾小管，其肾毒性发生率一般为 5%，与庆大霉素合用可增至 30% 以上。

肾毒性（氨基糖苷类、两性霉素 B、万古霉素等）的最早表现为蛋白尿和管型尿，此时尿量可无明显改变，继而尿中出现红细胞，并发生尿量改变（增多或减少）、pH 值改变（大多自酸性转为碱性）、氮质血症、肾功能减退、尿钾排泄增多等，其损害程度与剂量及疗程成正比（间质性肾炎除外）。一般于给药后 3~6d 发生，停药后 5d 内消失或逐渐恢复。少数患者可出现急性肾功能衰竭、尿毒症等。

8.2.1.1.3 神经精神系统

(1) 中枢神经系统。青霉素全身用药剂量过大和（或）静脉注射速度过快时，可对大脑皮质产生直接刺激作用，出现肌痉挛、惊厥、癫痫、昏迷等严重反应，称为“青霉素脑病”，一般用药后早则 8h，迟至 9d 发生。尿毒症时肾排泄青霉素类的功能降低，血浆蛋白对该类药物的结合力下降，致使游离药物浓度增高，因而有较多药物通过血脑屏障，脑膜有炎症时更甚。当脑脊液中的青霉素浓度超过 8IU/mL 时，可因大脑皮质兴奋性增高而诱发癫痫发作。异烟肼、环丝氨酸等的剂量过大可使脑内谷氨酸脱羧酶的活性减低、维生素 B6 缺乏和 γ -氨基丁酸的含量减少而导致癫痫。

亚胺培南西司他丁和氟喹诺酮类易透过血脑屏障，在中枢神经系统的浓度过高，容易出现头痛、头晕、焦虑、烦躁、失眠等症状，当采用相应剂量（按肾功能计算）较大时，可发生惊厥、癫痫。

鞘内或脑室内注入青霉素类、氨基糖苷类、多黏菌素 B、两性霉素 B 等，常用量时即可引起一些脑膜刺激征如头痛、颈项轻度强直、呕吐、感觉过敏、背和下肢疼痛、尿频、发热等，脑脊液中的蛋白和细胞也有增加，注射后即刻或数小时内发生，多次注射后蛛网膜下组织可发生粘连。用量较大时可发生高热、惊厥、昏迷、尿潴留、呼吸和循环衰竭，甚至导致死亡，

(2) 脑神经。第 8 对脑神经损害或耳毒性为氨基糖苷类的重要毒性反应之一，与其他耳毒性药物如强利尿剂（呋塞米、依他尼酸等）、水杨酸类、抗癌药（长春碱、长春新碱）、砷、汞、奎宁、万古霉素、多黏菌素类

等合用时毒性反应将加剧, 噪音、失水、缺氧、肾功能减退等均系诱发因素, 老年人和婴儿尤易发生。对高敏感者及有家族史者更应特别注意。对肾功能不全者应须密观察氨基糖苷类的耳毒性, 但必须指出耳、肾毒性可同时出现于耳、肾功能原来正常的患者。耳毒性的发生机制与内耳淋巴液中药物浓度较高有关, 但内耳组织并无浓缩药物的功能, 只是因为药物在内耳淋巴液中的半衰期远较血浆半衰期长(10~15 倍)而已。

由于药物在内耳中的滞留, 从而引起一系列的生化和组织学的反应, 以柯蒂器受累最显著。早期变化为可逆性, 但当柯蒂器毛细胞消失后则不能再生, 使耳聋成为进行性和永久性。耳前庭损害的主要病变在周围迷路感觉上皮。

氨基糖苷类均具有一定耳毒性, 分为耳蜗损害和前庭损害。耳蜗损害较为严重者有新霉素、卡那霉素、阿米卡星等。其临床表现的先兆为耳饱满感、头晕、耳鸣等, 也可并无预兆, 高频听力先有减退, 继以耳聋。孕妇应用氨基糖苷类药时药物可通过胎盘而影响胎儿耳蜗。对耳前庭损害较显著者为链霉素和庆大霉素。氨基糖苷类中以奈替米星的耳毒性为弱。其他抗生素如万古霉素、多黏菌素类、米诺环素、卷曲霉素等也具有一定耳毒性, 红霉素, 氯霉素等偶也引起。耳前庭损害的表现有眩晕、头痛、急剧动作时可发生恶心、呕吐, 伴眼球震颤; 严重者可致平衡失调, 步态不稳, 每一动作停止后似仍在继续进行, 向左右转侧有持续滚动感, 前俯有倾跌感。大多为暂时性, 少数可持续较长时间。

在较大量和较长期应用时, 抗菌药物对视神经偶也可产生一定毒性。氯霉素长期口服或滴眼, 有引起视神经炎、视神经萎缩甚至失明的可能。口服乙胺丁醇 2~6 月内可能发生球后视神经炎、视网膜出血及色素变化, 应用较大量者更甚。链霉素、异烟肼等也可引起视神经炎及视神经萎缩。磺胺类药物、卡那霉素、新霉素、四环素等对视神经也有影响。

(3) 神经肌肉接头。大剂量氨基糖苷类静脉快速注射, 因神经肌肉接头阻滞, 可表现为四肢软弱、周围血管性血压下降, 以及心肌抑制症状等, 严重者可因呼吸肌麻痹而危及生命。除氨基糖苷类外, 多黏菌素、林可霉素类、四环素类等也偶可引起。神经肌肉接头的阻滞现象现已少见, 但重症肌无力和肌营养不良者应用氨基糖苷类等时仍需注意这一现象的可能发生。

(4) 周围神经。链霉素、多黏菌素类、庆大霉素等注射后可引起口唇及手足麻木, 严重者伴头昏、面部和头皮麻木、舌颤等。异烟肼和乙胺丁醇可因维生素 B6 缺乏而导致周围神经炎。

(5) 神经症状。首先必须辨别精神症状是否为原发性疾病或其他药物所引起。抗菌药物如氯霉素、青霉素、异烟肼等有时可引起精神症状, 如幻视幻听、定向力丧失、烦躁吵闹、失眠、猜疑等; 或表现为抑郁症, 可有自杀企图。链霉素和四环素类偶可引起精神失常或欣快感。

8.2.1.1.4 血液系统

(1) 贫血。很多抗菌药物可以引起贫血, 发病机制也有多种。氯霉素是其中突出的一种, 可引起红细胞生成抑制所致的贫血、再生障碍性贫血(再障)、G-6-PD 缺乏所致的贫血。当氯霉素血浓度较高, 特别在较长期使用, 氯霉素分子中的“硝基苯基团”或“苯环对位基团”可损害红细胞的线粒体抑制其生成。血红素合成酶(铁螯合酶)紧密结合在线粒体内膜上, 线粒体受损与剂量大小和疗程长短有关, 一般在用药期间发生, 停药后大多恢复。除周围血象呈明显贫血外, 骨髓象可示红细胞成熟受阻, 早期红细胞内出现空泡; 实验室检查可出现血清铁和血浆饱和铁升高。

氯霉素是最易引起再障的抗菌药物, 与剂量大小无关, 发生率虽低, 但病死率高于 50%。多见于 12 岁以下的女性儿童, 患者大多有慢性荨麻疹、湿疹等过敏性疾病。G-6-PD 参与红细胞无氧酵解途径, 通过还原

型谷胱甘肽而保持红细胞的稳定性。G-6-PD 缺乏时红细胞已处于不稳定状态，氯霉素可使还原型谷胱甘肽氧化，因而易于诱发溶血性贫血。在 G-6-PD 缺乏时可诱发溶血性贫血的抗菌药物尚有磺胺类药物、呋喃类等。

两性霉素 B 可与红细胞膜上的固醇结合，使细胞膜的通透性发生改变而发生溶血。

β -内酰胺类如青霉素类、头孢菌素类等偶可引起溶血性贫血。其机制为附着于红细胞膜上的抗原和相应抗体，或免疫复合物在补体的作用下非特异地吸附在红细胞膜上，并与其发生作用而引起。

(2) 白细胞计数和血小板计数减少。很多抗菌药物如氯霉素、磺胺类药物、 β -内酰胺类、大环内酯类、氟胞嘧啶、氨基糖苷类、四环素类、两性霉素 B、灰黄霉素等均可引起白细胞和（或）血小板计数减少，但发生率较低，停药后恢复快，临床上可全无症状。白细胞计数减少以氯霉素所致者较多见，该药品可抑制幼粒细胞的蛋白质合成，在后者的胞质中出现空泡，并发生退行性改变。头孢菌素所致的血小板计数减少与免疫机制有关。药物与血浆蛋白的结合成为全抗原，抗原与相应抗体结合为免疫复合物，在补体的参与下覆盖在血小板膜上而导致血小板破坏。此外，氯霉素、灰黄霉素等偶可引起粒细胞缺乏症而出现高热、咽痛、口腔糜烂等。

(3) 凝血机制异常。由于 β -内酰胺类（主要为青霉素类和头孢菌素类）的抗菌活性强、毒性低、用量较大，应用后有因凝血酶原减少、血小板凝集功能异常等发生出血，如鼻出血、消化道出血（包括大便隐血阳性）等的可能，虽大多属轻、中度，但仍值得重视。文献报道较多的是头孢菌素类中的拉氧头孢，其他尚有头孢哌酮、头孢孟多、头孢唑林等，以及青霉素类中的青霉素、羧苄西林、替卡西林、甲氧西林、阿洛西林等，大多与用量较大有关。

β -内酰胺类可抑制肠道内产生维生素 K 的菌群，而维生素 K 是肝细胞微粒体羧化酶必需的辅助因子，参与凝血酶原前体中谷氨酸的 γ 羧化反应，因而其缺乏将使凝血酶原的合成减少和依赖维生素 K 的凝血因子 II、VII、IX、X 等的水平降低。拉氧头孢、头孢哌酮、头孢孟多等的结构中尚含有 N-甲基硫化四氮唑，后者与谷氨酸的结构相似，因而可干扰维生素 K 所参与的羧化反应。

二磷酸腺苷（adenosine diphosphate, ADP）是诱导血小板凝集的重要刺激因子，现已发现多种 β -内酰胺类可阻断这一作用，剂量增大时更甚。现已证实，拉氧头孢、青霉素、羧苄西林等能非特异性地与血小板膜结合，从而阻断了 ADP 与特异性受体的结合，使血小板的凝聚功能发生障碍。

8.2.1.1.5 胃肠道反应

大多数抗菌药物口服或注射后胆汁中浓度较高者均可引起一些胃肠道不良反应，如恶心、上腹不适、胀气、腹泻等，偶伴呕吐。化学性刺激是胃肠道反应的主要原因，但也可可是肠道菌群失调的后果，或二者兼而有之。四环素类（多西环素、金霉素）引起的胃肠道反应最为常见。大环内酯类中以红霉素口服后的不良反应最常见，乙酰麦迪霉素、罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等的胃肠道不良反应较少且轻微。氯霉素、氨基糖苷类（链霉素、新霉素、卡那霉素、庆大霉素等）、磺胺类药物等口服后也易发生胃肠道反应，但反应程度较四环素类为轻。

除菌群交替性腹泻外，很多抗菌药物（不仅是林可霉素类）偶可引起假膜性肠炎。

8.2.1.1.6 局部刺激

很多抗菌药物肌肉注射、静脉注射或气溶吸入后可引起一些局部反应。肌肉注射后发生局部疼痛者相当多见，可伴硬结形成，青霉素钾盐尤为突出，应用后诉剧痛者达 20%。静脉滴注红霉素乳糖酸盐时，浓度过高

或速度过快可导致血栓性静脉炎,伴不同程度的疼痛和静脉变硬。气溶吸入氨基糖苷类、两性霉素 B 等的浓度过高,易出现咽痛、呛咳等上呼吸道刺激症状。

8.2.1.1.7 其他

其他毒性反应尚有乳齿黄染及牙釉质发育不全、灰婴综合征、颅内压升高、心脏损害、不纯制剂的发热反应、内毒素导致的治疗休克等。另外,抗菌药物的相互作用也有可能出现一些毒性反应。

四环素类可沉积在牙齿及骨质内,影响牙釉质及骨骼的发育。新生儿短期应用四环素类即可引起乳齿的色素沉着,染成黄或棕黄色。儿童服药次数较多者则除乳齿黄染外,并可导致牙釉质发育不全,从而易促成龋齿和使恒齿失去光泽而成暗灰色。妊娠 25 周以上的妇女服用四环素后,药物也可沉积于胎儿乳齿中。幼儿服用四环素类后,部分儿童可出现骨骼生长抑制现象。用于婴幼儿还可导致前凶隆起伴呕吐;用于成人偶有头痛、呕吐、视神经盘水肿等,除颅内压升高外无异常,因停药后症状迅速消失,故也称“良性颅内压升高症”。

早产儿和新生儿应用氯霉素每日剂量大于 100mg/kg 时,用药 3~4d 后出现呕吐、进行性苍白、发绀、循环衰竭、呼吸不规则,一般于症状出现后数小时内死亡,及时停药则有迅速恢复的可能。早产儿和新生儿由于肝内酶系发育不全,影响了葡萄糖醛酸与氯霉素的结合,加以早产儿和新生的肾脏排泄药物的功能较差,故血中氯霉素浓度常显著升高而导致此严重反应。

某些抗菌药物如两性霉素 B、万古霉素等不易提纯,或其本身即是一种致热源,应用后(一般为静滴)数小时内即可出现寒战、高热等反应;应注意与变态反应中的药物热区别。

某些抗菌药物能够对心脏引起直接和间接损害,但发生率均较低。直接损害的如两性霉素 B,可引起心肌损害,静脉滴注过快时有导致心室颤动、心脏骤停的可能。万古霉素静脉滴注也有引起心脏骤停的报道。青霉素大量静脉滴注时偶可引起暂时性心电图变化,可能是冠状动脉水肿导致的心肌缺血。动物实验显示氨基糖苷类可使心肌收缩力减弱。间接的心脏损害乃电解质紊乱所致,如两性霉素 B、氨基糖苷类所引起的低血钾症等。

8.2.1.2 毒性反应的防治原则

(1) 抗菌药物应用后均可发生一些毒性反应,某些是比较严重的。因此,应用任何抗菌药物前应充分了解其可能发生的各种反应及其防治对策,这对新上市的药物尤为重要。剂量宜按生理和病理状况(特别是肝、肾功能)而确定。因药动学的个体差异较大,故有条件时应定时监测血药浓度,毒性较大的抗菌药物如氨基糖苷类、万古霉素、氯霉素用于新生儿等有此指征。疗程必须适当,并及时停药。在疗程中严密观察可能发生的一切反应及其预兆,并作必要的血、尿常规,以及血小板计数和肝、肾功能的检查。

(2) 毒性较强的抗菌药物如氨基糖苷类、两性霉素 B、万古霉素、多黏菌素类等,对老年人、婴幼儿、孕妇等尤应特别注意。联用抗菌药物时应警惕协同毒性及相互作用的可能发生。早产儿和新生儿以不用氯霉素为宜,必须应用时要监测血药浓度;孕妇和乳妇应避免用四环素类。

(3) 发生轻度毒性反应时一般可采用对症处理,中至重度毒性反应及时减量、停药或改用毒性反应较低的抗菌药物,必要时可加用肾上腺皮质激素。大多数毒性反应于停药后可迅速减轻或消失。

(4) 除少数例外,避免在鞘内、脑室内应用抗菌药物,在胸腹腔、关节腔内注入抗菌药物一般无必要。

(5) 氨基糖苷类、氟喹诺酮类、亚胺培南西司他丁等的静脉滴注速度宜慢,一次给药时间不宜少于 1h。氨基糖苷类所致的神经肌肉接头阻滞可采用新斯的明静脉注射或肌肉注射处理,成人每次 0.125~1mg。后

二者引起的惊厥或癫痫一般在减量、停药和应用地西泮静注（成人每次 5~10mg）后可望控制。

链霉素注射后的手足麻木可应用葡萄糖酸钙、氯化钙等以减轻症状；异烟肼等引起的周围神经炎可用较大量的维生素 B₆ 治疗；药物引起的血小板计数减少及出血可考虑输血或血小板；口服抗菌药物宜采用最小适宜量以减少反应，但一般不宜与氢氧化铝制剂或牛奶同服；肌肉注射疼痛显著者可加用局麻药（如利多卡因等）；氯霉素引起的精神症状，患者可能有自杀企图，宜严加防卫。

8.2.2 变态反应

变态反应是应用抗菌药物后除毒性反应外最常见的不良反应，其发病机制为外来的抗原性物质与体内抗体间所发生的一种非正常的免疫反应。抗菌药物的分子结构比较简单，虽非蛋白质，但大多可作为半抗原，与体内（偶或体外）的蛋白质结合而成为全抗原，从而促使人体产生特异性抗体（或致敏淋巴细胞）；当人体再次接触同种抗菌药物后即可产生各种类型的变态反应，所以几乎每一种抗菌药物均可引起一些变态反应。此类反应药理学上难以预测，与剂量无关，减少剂量后症状不会改善，必须停药。药物变态反应可波及全身各器官、组织，最多见者为皮疹，其他尚有过敏性休克、血清病型反应、药物热、血管神经性水肿、嗜酸性粒细胞增多症、溶血性贫血、再生障碍性贫血、接触性皮炎等。按其发病机制分属于四种类型。

8.2.2.0.1 I 型变态反应

I 型变态反应又称速发型（immediate type hypersensitivity），包括过敏性休克、支气管哮喘、喉头水肿、即刻型荨麻疹等。

过敏原（抗菌药物）可刺激人体 B 细胞产生 IgE，再次接触后过敏原可与吸附在肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的 IgE 结合，致使细胞内环磷腺苷（cAMP）的生成锐减。cAMP 具有有效控制肥大细胞和嗜碱性粒细胞颗粒内组胺释放的作用，组胺可作用于呼吸道和消化道的黏膜及皮肤，引起支气管哮喘、黏膜水肿、呕吐、腹泻、皮肤红肿、荨麻疹等。肥大细胞内的嗜酸性粒细胞趋化因子也同时释放，从而加重了局部组织的水肿及嗜酸性粒细胞浸润。血清素、慢反应物质的相继释出和缓激肽激活等使支气管痉挛及喉头水肿等进一步加剧，并导致小血管扩张、血管通透性增加。上述生物活性物质的共同作用导致有效血循环量减少、微循环障碍、组织缺血、血压下降，造成过敏性休克。

过敏性休克一般呈闪电样发作，甚至在注射针头尚未拔出即可发生，也可在皮试时出现。约半数患者的症状发生在注射后 5min 内，注射后 30min 内发生者占 90%，但也有个别病例于数小时内或连续用药的过程中（甚至 3 周后）发病。多见于 20~40 岁的成年人，女性多于男性。各种用药途径均可引起，注射最多见。

为防止过敏性休克的发生，应用抗菌药物，特别是青霉素、链霉素等前必须详细询问既往史，其内容包括① 以往用药史，是否用过青霉素类、氨基糖苷类等药物；② 应用后有无荨麻疹、瘙痒、胸闷、发热等反应；③ 对其他抗菌药物如磺胺类药物、解热镇痛药等有无过敏；④ 个人有无变态反应性疾病如支气管哮喘、过敏性鼻炎、湿疹等；⑤ 家属中是否有上述类似病史。有对照的青霉素皮试对预测包括过敏性休克在内的变态反应有一定价值，皮试阴性仍宜提高警惕。使用青霉素类各种制剂前必须先做皮试，已停用 7d 以上（小儿 3d 以上）而需要再次使用时应重做皮试；换用另一种批号也以再做皮试为妥。鉴于过敏性休克 90% 于给药后 30min 内发生，故应观察 30min 才可放行。

过敏性休克必须分秒必争就地抢救，切忌远道运输。肾上腺素为首选药物，成人患者可立即肌内注射 0.1%

的肾上腺素 0.5~1.0mL, 病情严重者于静脉内给药。本药可重复应用, 剂量同上。其他选用药物有血管活性药物、扩容剂、肾上腺皮质激素、抗组胺药物、葡萄糖酸钙等。喉头水肿严重引起窒息时, 应及早做气管切开术。

青霉素(G)以往在临床上的应用最广, 发生过敏性休克也最为多见, 发生率为 0.004%~0.015%, 病死率为 5%~10%。链霉素、庆大霉素等氨基糖苷类和头孢菌素类次之, 磺胺类、四环素类、林可霉素类、大环内酯类、链霉素、利福平等也偶可发生过敏性休克。青霉素类与头孢菌素类之间可发生交叉变态反应, 发生率虽然不高, 仍应密切注意。

皮疹, 常见荨麻疹、斑丘疹、麻疹样皮疹, 也有红斑、猩红热样皮疹、天疱疮样皮疹、湿疹样皮疹、结节样红斑、多形性红斑、紫癜、剥脱性皮炎、大疱性表皮松解萎缩性皮炎、渗出性红斑等, 以后三者的预后较严重。每一种抗菌药物均可引起皮疹, 青霉素所致者以荨麻疹及麻疹样皮疹最为常见, 发生率为 2%; 链霉素所致者则多表现为广泛的斑丘疹, 发生率约 5%; 氨苄西林所致者多为斑丘疹或荨麻疹, 口服后发生率约 7%, 注射给药时可达 20%; 磺胺类药物所致者以麻疹样皮疹较多见, 发生率为 1.5%~2.0%。

皮疹多于治疗开始后 10d 左右出现, 在以往曾接受同一抗菌药物的患者中, 则可于数小时到 1 或 2d 内迅速出现; 一般持续 5~10d 后消退。在抗菌药物应用过程中所发生的稀疏皮疹虽多数可自行消退, 但因少数患者可发展为剥脱性皮炎而危及生命, 故以及时停药为妥。对有轻型皮疹而必须继续用药者, 则宜有相应挽救措施(肾上腺皮质激素、抗组胺药物等), 并严密观察; 如皮疹继续发展, 并伴有其他变态反应和发热者应立即停药, 同时加强抗过敏治疗。

血管神经性水肿是较常见的一种变态反应, 绝大多数为青霉素所引起, 其后果一般并不严重, 但波及呼吸系统及脑部时有危及生命的可能。过敏性休克的呼吸道阻塞显然也是血管型水肿所致。四环素、氯霉素、红霉素、链霉素等也偶可引起本病。

8.2.2.0.2 II 型变态反应

II 型变态反应又称细胞毒性型(cytotoxic type hypersensitivity)。临床表现有溶血性贫血以及白细胞和血小板计数减少等, 系由于吸附于细胞表面的过敏原(抗菌药物)与相应的抗体 IgG、IgM 或 IgA 结合后, 在补体的参与下引起细胞表面的破坏和溶解所致。溶血性贫血临床少见, 且很少伴有其他过敏反应, 持续时间可达数周, 停药后溶血可停止。青霉素类与某些头孢菌素类可引起此类变态反应。

8.2.2.0.3 III 型变态反应

III 型变态反应又称免疫复合物, 包括血清病样反应和药物热。

血清病样反应的发病机制为: 大抗原决定簇刺激人体产生特异性 IgG, 两者结合成可溶性复合物, 沉积在毛细血管壁上, 并激活补体系统, 生成血管活性物质, 导致局部充血与水肿。嗜中性趋化因子等的产生和释放可造成局部中性粒细胞浸润。粒细胞溶酶体酶的释放可引起组织的炎症和破坏。血清病样反应 90% 的病例见于应用青霉素的患者, 另有一些见于青霉素、链霉素联用。其症状与血清病疾病相同, 有发热、关节疼痛、荨麻疹、淋巴结肿大、腹痛、蛋白尿、嗜酸性粒细胞增多等。除并发喉头水肿或脑部的血管神经性水肿者外, 血清病样反应是一种较轻的变态反应, 脱离与药品接触外无须特殊处理。其他如四环素、氯霉素、红霉素和新生霉素等偶可引起。

几乎每一种抗菌药物都可以引起药物热,以青霉素最多,链霉素、新生霉素、多黏菌素 B、氨苄西林次之,其他青霉素类、头孢菌素类、庆大霉素、卡那霉素、四环素类也可引起。药物热的潜伏期一般为 7~12d,短则 1d,长者达数周。热型大多为弛张热或稽留热。多同时伴有皮疹,皮疹的出现且可先于发热。停药后 2 或 3d 内大多可以退热,周围血象中嗜酸性粒细胞没有增多。药物热的主要诊断依据如下:①应用抗菌药物后感染得到控制,体温下降后又再上升。②原来感染所致的发热未控制,应用抗菌药物后体温反而较未用前为高。③发热或热度增高不能用原有感染解释,而且也无继发感染的证据。患者虽有高热,但其一般情况良好。④某些患者尚伴有其他变态反应,如皮疹、嗜酸性粒细胞增多等,停用抗菌药物后热度迅速下降或消退。

8.2.2.0.4 IV 型变态反应

IV 型变态反应又称迟发型、细胞介导型,主要为经常接触抗菌药物如青霉素、链霉素等患者发生的接触性皮炎。

药物可与皮肤组织结合成复合抗原,并引起针对这一抗原的细胞免疫。当皮肤再次接触同一药物时,致淋巴细胞在局部被激活,产生一系列淋巴细胞,导致单核细胞浸润性皮炎。由于组织分化、增殖需要一定时间,故反应出现较迟,是一种迟发型变态反应。一般于接触后 3~12 个月内发生。皮炎一般出现于双手、手臂、眼睑、颈部等处,表现为皮肤瘙痒、发红、丘疹、眼睑水肿、湿疹等,停止接触后皮炎逐渐消退。

8.3 抗菌药物临床应用管理

8.3.1 概述

8.3.1.1 抗菌药物不合理使用的表现

(1) 适应证。掌握不严格,如一些非细菌感染性疾病大量应用抗菌药物。

(2) 药物选择。对于治疗来说没有根据药物的药代、药效特性、病原学依据来选药,特别是经验治疗,存在着过于广覆盖的问题。对于预防用药,存在着缺乏针对性、选药档次偏高、用药时机不当、用药时间过长等问题。

(3) 联合用药。所选的联合应用的药物,不能达到增强疗效、减少不良反应的目的,或者病程没有必要联合用药。如相同药理作用的药物重复使用,加重了药物的不良反应,而没有扩大抗菌谱或增强疗效。

(4) 给药方案。存在着药液配制溶媒选择不当、配制方法不妥、剂量应用不当以及药液浓度过高或滴速过快、给药间隔不当等问题。

(5) 换药。存在着换药过于频繁的情况。抗感染药物的使用,要在用药 3d 后根据临床表现、化验指标等因素确定疗效,再根据实际情况判断是否换药。

(6) 过敏史。存在着未询问患者过敏史的情况。抗菌药物在应用中,有些要求做皮肤过敏试验,有些没要求。但过敏反应在此类药物中很常见,详细询问过敏史非常重要。有些不良反应就是因为不知患者过敏史所造成的,特别要注意药物的交叉过敏问题。

8.3.1.2 抗菌药物滥用的结果

8.3.1.2.1 耐药性增加

尽管细菌耐药是一种自然的生物现象，它的发生是不可避免的，但抗菌药物的不规范使用，可以加速细菌耐药性的产生。过量使用或长时间使用抗菌药物，会使一些细菌发生变异，导致常用的抗菌药物耐药性产生或增加；频繁更换药物而未完成疗程，或者使用亚有效量的抗菌药物，均会使与之接触而未被杀灭的细菌对其产生耐药。随着广谱抗菌药物的广泛应用，细菌耐药现象日趋严重。目前，细菌耐药产生的速度远远高于新药开发的速度。近年来陆续出现的耐药革兰阳性菌 MRSA、VRE，产 ESBLs 和头孢菌素酶的革兰阴性菌，超广谱抗生素广泛应用选择出来的嗜麦芽窄食单胞菌以及鲍曼不动杆菌、多药耐药铜绿假单胞菌等，已成为临床抗感染治疗的难点，严重影响着抗感染治疗的有效率与感染导致的病死率的升高。由于耐药现象的出现，使得一些本来得以控制的感染性疾病又变得困难起来，如结核杆菌引起的传染性肺结核，多年前已基本得以控制，但是近年来不仅结核的发病率明显增加，而且随着耐药结核杆菌的出现，治疗非常困难。这不仅会增加患者医疗上的花费（治疗耐药性结核花费的社会资源是治疗非耐药结核的 10 倍以上），而且增加了患者遭受不良反应的痛苦（抗结核药肝脏毒性明显），甚至可引起病死率增加。长此以往，可能会退回到 20 世纪 80 年代以前的状态，没有抗生素使用，人类将再一次面临很多感染性疾病的威胁。

8.3.1.2.2 不良反应增加

抗菌药物同其他药物一样，是一把双刃剑。抗菌药物进入人体以后，在抑制、杀灭细菌发挥治疗作用的同时，也会引起很多的不良反应，甚至造成药源性疾病，导致患者死亡。用的药物越多，引起不良反应的机会越高。我国药品不良反应监测中心的记录显示，我国的药品不良反应三分之一是由抗菌药物引起的，这个比例和抗菌药物的使用比例是一致的。

8.3.1.2.3 增加卫生资源的浪费与医疗花费

由于抗菌药物使用的起点高以及超时、超量等不合理应用现象，导致药物不良反应发生率增加，不仅延长了患者的住院时间，增加了患者的痛苦，而且增加了我国有限卫生资源的耗费，增加了患者的经济负担。据 1998 年一项统计表明，仅不合理使用第三代头孢菌素一项就使我国每年浪费卫生资源 7 亿元人民币。

8.3.1.2.4 医疗纠纷增加

近年来，因用药不合理引起的医疗纠纷在国内时有发生。我国 2002 年统计全国各级人民法院受理的医疗诉讼案件多达 170 万件，其中 37% 涉及临床用药。通过具体案例分析，不少医学事件确与临床选药不当、剂量错误、药物配伍不当或用药对象错误等有关，按现有医学知识判断这些临床用药失误，均属可防范事件，而在发生的这些案例中有相当的比例是由抗菌药物的选择与应用不当引起。

8.3.2 抗菌药物的应用管理

8.3.2.1 严格掌握抗菌药物治疗的适应证

抗菌药物治疗的适应证主要为细菌感染，其次为支原体、衣原体、立克次体、螺旋体、真菌等病原微生物感染，非上述感染原则上不用抗菌药物。临床应用时，必须重视病原学检查并进行细菌药敏试验，根据致病菌的变化以及细菌耐药性的变迁选用适当的抗菌药物。

8.3.2.1.1 临床诊断明确

应用抗菌药物，必须根据临床诊断，严格掌握适应证，除病情危重且高度怀疑上述致病原感染外，发热原因不明者不宜采用，否则会使感染的临床表现不典型，干扰诊断，延误正确治疗。抗菌药物对各种病毒性感染并无疗效，除合并继发性细菌感染外，病毒性疾病不宜选用，临床医师切忌盲目迎合患者心理而轻率用药，从而真正走出“应用抗菌药物追求品种多、产品新、价格贵、疗效长”的治疗误区。

8.3.2.1.2 预测病原菌进行经验治疗

细菌等感染性疾病经临床初步诊断明确后，在尚未有细菌鉴定和药敏报告的情况下，应根据临床表现和临床标本涂片，预测病原菌种类，进行经验治疗，参考本医疗机构近期药敏统计资料，选择可能敏感的广谱抗菌药物，如大环内酯类、 β -内酰胺类、半合成青霉素类等。待药敏结果报告出来以后再调整用药，选择敏感抗菌药物，或经过充分使用后，如未见效再换用其他敏感抗菌药物。获得性感染或初治患者，可选用抗菌药物；对医疗机构内感染、严重感染、难治性感染应根据临床表现及感染部位，推断可能的病原菌及其耐药情况，选用抗菌活性强、安全性好的杀菌剂，必要时可以联合用药；轻中度感染尽量选择生物利用度高的口服制剂，病情较重可用注射剂。由多种药物可供选择时，应优先选用抗菌作用强、窄谱、不良反应少的抗菌药物。制定抗菌药物治疗方案时，应考虑药物的成本-效果比。

8.3.2.1.3 尽快分离病原菌

为获得准确的病原学诊断，力争在应用抗菌药物之前尽早尽快采集相应的临床标本（如血、浓汁、痰、尿、脑脊液等），立即送至微生物实验室进行涂片染色检查及细菌鉴定，必要时可连续多次采样送检，进行细菌技术、细胞学检查等，迅速明确致病原。在一般细菌培养连续呈阴性而又不能排除细菌感染时，除作涂片镜检外，还应进行微需氧菌、厌氧菌及真菌培养，同时鉴别致病菌及污染菌；对于特殊种类致病源（如军团菌属、支原体、衣原体等）还可配合血清学检查进行诊断。未获得结果前或危急的情况下，可根据临床诊断推测最可能的病原菌，先进行经验治疗；一旦明确病原菌，应根据临床用药效果并参考药敏试验结果，调整用药方案，再进行目的治疗。临床无感染表现而病原检查获阳性结果者，应排除污染菌、正常菌和定植菌的可能。

8.3.2.1.4 常规进行药敏试验

病原菌查明后应进行常规药敏试验。体外药敏试验是临床选用抗菌药物的重要依据，选用敏感抗菌药物治疗，临床治愈率可以达到 80% 以上。药敏试验方法必须标准化，以期各实验室获得的结果具有可比性。医师根据药敏报告，尽量选用敏感、窄谱的抗菌药物，因广谱抗菌药物易导致微生态平衡失调及二重感染。对一

些严重感染以及混合感染，常用抗菌药物联合治疗，两药联合时可出现协同、拮抗、相加或无关 4 种效应，故联合用药最好用参考药敏试验，以供临床选择用药时参考。

8.3.2.2 根据患者的生理、病理状况合理用药

8.3.2.2.1 抗菌药物在不同生理状况患者中的应用

(1) 新生儿患者抗菌药物的应用。① 新生儿期肝、肾均未发育成熟，肝药酶分泌不足或缺乏，肾清除功能较差，因此新生儿感染时应避免应用毒性大的抗菌药物，包括主要经肾排泄的氨基糖苷类、万古霉素、去甲万古霉素等，以及主要经肝代谢的氯霉素。确有应用指征时，必须进行血药浓度监测，据此调整给药方案，个体化给药，以确保治疗安全、有效。不能进行血药浓度监测者，不宜选用上述药物。② 新生儿期禁用可影响生长发育的四环素类、氟喹诺酮类，避免应用可导致胆红素脑病及溶血性贫血的磺胺类药和呋喃类药。③ 新生儿期由于肾功能尚不完善，需减量应用主要经肾排出的青霉素类、头孢菌素类等 β -内酰胺类药物，以防止药物在体内蓄积而导致严重中枢神经系统毒性反应的发生。④ 新生儿的体重和组织器官生长发育很快，抗菌药物在新生儿的药动学亦随日龄增长而变化，因此使用抗菌药物时应按日龄调整给药方案。

(2) 小儿患者抗菌药物的应用。① 氨基糖苷类抗生素有明显耳、肾毒性，万古霉素和去甲万古霉素也有一定耳、肾毒性，小儿患者应尽量避免应用。临床有明确指征且又无其他毒性低的抗菌药物可供选用时，方可选用该类药物，并在治疗过程中严密观察不良反应。有条件者应进行血药浓度监测，根据监测结果个体化给药。② 四环素类抗生素可导致牙齿黄染及牙釉质发育不良，不可用于 8 岁以下小儿。③ 氟喹诺酮类抗菌药物对骨骼生长发育可能产生不良影响，避免用于 18 岁以下未成年人。

(3) 妊娠期患者抗菌药物的应用。① 妊娠期应避免应用对胎儿有致畸或明显毒性作用的药物，如四环素类、氟喹诺酮类等。② 妊娠期应避免应用对母体和胎儿均有毒性作用的药物，如氨基糖苷类、万古霉素、去甲万古霉素等，确有应用指征时，须在血药浓度监测下使用，以保证用药安全、有效。③ 妊娠期感染时可选用毒性低、对胎儿及母体均无明显有害影响的药物，如青霉素类、头孢菌素类等 β -内酰胺类和磷霉素等。

(4) 哺乳期患者抗菌药物的应用。哺乳期患者接受抗菌药物后，药物可自乳汁分泌，存在对乳儿潜在的影响，并可能出现不良反应，因此治疗哺乳期患者时应避免选用氨基糖苷类、氟喹诺酮类、四环素类、氯霉素、磺胺药等。哺乳期患者应用任何抗菌药物时，均宜暂停哺乳。

(5) 老年患者抗菌药物的应用。① 老年人肾功能呈生理性减退，按一般常用量接受主要经肾排出的抗菌药物治疗时，由于药物自肾排出减少，导致在体内蓄积，血药浓度增高，容易发生不良反应。因此，老年患者尤其是高龄患者接受主要自肾排出的抗菌药物（如青霉素类、头孢菌素类等 β -内酰胺类药物）治疗时，应按轻度肾功能减退情况减量给药，可用正常治疗量的 $1/2 \sim 2/3$ 。② 老年患者宜选用毒性低并具有杀菌作用的抗菌药物，青霉素类、头孢菌素类等 β -内酰胺类为常用药物，而毒性大的氨基糖苷类、万古霉素、去甲万古霉素等药物应尽可能避免应用，有明确应用指征时须在严密观察下慎用，同时应进行血药浓度监测，据此调整剂量，使给药方案个体化，以达到安全、有效的用药目的。

8.3.2.2.2 抗菌药物在不同病理状况患者中的应用

(1) 肾功能减退患者抗菌药物的应用。① 根据感染的严重程度、病原菌种类及药敏试验结果等选用无肾毒性或肾毒性低的抗菌药物。② 主要由肝胆系统排泄或由肝脏代谢，或经肾脏和肝胆系统同时排出的抗菌药

物用于肾功能减退者时，维持原治疗量或剂量略减，如大环内酯类、利福平、 β -内酰胺类等。③ 主要经肾排泄，本身并无肾毒性或仅有轻度肾毒性的抗菌药物在肾功能减退者可应用，但剂量需适当调整，主要包括青霉素类和头孢菌素类的大多品种。④ 肾功能减退时不宜或尽量避免应用的药物有四环素类、磺胺类、头孢噻啶等；肾功能减退时必须酌情减量的药物有氨基糖苷类、羧苄西林、多黏菌素类、万古霉素等，此类药物均有明显肾毒性，并主要经肾排泄。在确有应用指征时须进行血药浓度监测，据此调整给药方案，达到个体化给药；也可以内生肌酐清除率为准，在轻、中和重度肾功能减退者依次调整剂量为正常剂量的 $1/2 \sim 2/3$ 、 $1/5 \sim 1/2$ 和 $1/10 \sim 1/5$ ，疗程中需密切监测患者肾功能。

(2) 肝功能减退患者抗菌药物的应用。① 主要由肝脏清除，肝功能减退时清除明显减少，无明显毒性反应发生的药物在肝病时仍可正常应用，但需谨慎，必要时减量给药，治疗过程中需严密监测肝功能，如红霉素等大环内酯类（不包括酯化物）、林可霉素、克林霉素等。② 主要经肝脏或有相当量肝脏清除或代谢，肝功能减退时清除减少并可导致毒性反应发生的药物在肝功能减退患者应避免使用，如氯霉素、利福平、红霉素酯化物等。③ 经肾、肝两途径排出的青霉素类、头孢菌素类等药物在严重肝病患者，尤其肝、肾功能同时减退的患者使用时需减量应用。④ 主要由肾排泄的药物（如氨基糖苷类）在肝功能减退者不需调整剂量。

8.3.3 制订抗菌药物治疗方案的原则

根据病原菌、感染部位、感染严重程度和患者的生理、病理状况及抗菌药物的作用特点制订抗菌药物治疗方案，包括抗菌药物的选用品种、剂量、给药次数、给药途径、疗程及联合用药等。在制订治疗方案时应遵循下列原则。

8.3.3.1 品种选择

根据病原菌种类及药敏试验结果选用抗菌药物品种。

8.3.3.2 给药剂量

按各种抗菌药物的治疗剂量范围给药。治疗重症感染（如败血症、感染性心内膜炎等）和抗菌药物不易达到的部位的感染（如中枢神经系统感染等），抗菌药物剂量宜较大（治疗剂量范围的高限）；而治疗单纯性下尿路感染时，由于多数药物尿药浓度远高于血药浓度，则可应用较小剂量（治疗剂量范围的低限）。

8.3.3.3 给药途径

(1) 给药方式。轻症感染可接受口服给药者，应选用口服吸收完全的抗菌药物，不必采用静脉或肌肉注射给药。重症感染、全身性感染患者初始治疗应予静脉给药，以确保药效；病情好转能口服时应及早转为口服给药。

(2) 局部用药。抗菌药物的局部应用只限于少数情况，宜尽量避免，例如全身给药后在感染部位难以达到治疗浓度时可加用局部给药作为辅助治疗。局部用药宜采用刺激性小，不易吸收、不易导致耐药性和不易致过敏反应的杀菌剂，而青霉素类、头孢菌素类等易产生过敏反应的药物不可局部应用。氨基糖苷类等耳毒性药不可局部滴耳。

(3) 给药次数。为保证药物在体内能最大限度地发挥药效, 杀灭感染灶病原菌, 应根据药动学和药效学相结合的原则给药。

(4) 疗程。抗菌药物疗程因感染不同而异, 一般宜用至体温正常、症状消退后 72~96h, 特殊情况需酌情处理。败血症、感染性心内膜炎、化脓性脑膜炎、伤寒、布鲁菌病、骨髓炎、溶血性链球菌咽炎和扁桃体炎、深部真菌病、结核病等需较长的疗程才能彻底治愈, 并防止复发。

8.3.4 严格控制抗菌药物的预防用药

8.3.4.1 明确预防性应用抗菌药物的适应证

预防性应用抗菌药物应有适应证, 滥用抗菌药物预防并不能减少感染的发生, 有时反有促进耐药菌株生长和导致二重感染的危险, 甚至掩盖症状导致延误诊断及治疗的时机。预防性应用抗菌药物的主要适应证有以下几点。

- (1) 严重创伤、开放性骨折、火器伤、腹内空腔脏器破裂、有严重污染和软组织破坏的创伤等。
- (2) 大面积烧伤。
- (3) 结肠手术前肠道准备。
- (4) 急症手术患者的身体和其他部位有化脓性感染。
- (5) 营养不良、全身情况差或接受激素、抗癌药物等的患者需作手术治疗时。
- (6) 进行人造物留置手术。
- (7) 有心脏瓣膜病或已植入人工心脏瓣膜者因病需作手术时。

8.3.4.2 加强 I 类切口手术预防性使用抗菌药物的管理

I 类切口手术是指手术未进入炎症区、呼吸道、消化道及泌尿生殖道, 以及闭合性创伤手术符合上述条件者。一般不预防性使用抗菌药物, 确需使用时, 要严格掌握适应证、药物选择、用药起始与持续时间。

I 类切口手术常用预防抗菌药物的单次使用剂量为: 头孢唑林 1~2g; 头孢拉定 1~2g; 头孢呋辛 1.5g; 头孢曲松 1~2g; 甲硝唑 0.5g。对 β -内酰胺类抗菌药物过敏者可选用克林霉素预防葡萄球菌、链球菌感染; 可选用氨曲南预防革兰阴性杆菌感染, 必要时可联合使用。如若在耐甲氧西林葡萄球菌检出率高的医疗机构进行人工材料植入手术 (如人工心脏瓣膜置换、永久性心脏起搏器置入、人工关节置换等) 时, 也可选用万古霉素或去甲万古霉素预防感染。

给药方法: 术前 0.5~2h 内, 或麻醉开始时首次给药; 手术时间超过 3h 或失血量大于 1500mL, 术中可给予第 2 剂; 总预防用药时间一般不超过 24h, 个别情况可延长至 48h。因为术前和术中应用抗菌药物后, 在手术过程中患者血内便能始终保持一定的抗菌药物浓度, 可防止术后感染的发生; 还可避免术后长期应用一些抗感染药物可能发生的副作用和不良结果, 如二重感染等。仅术后才应用抗感染药物时, 对预防感染的效果较差。

8.3.5 防治联合用药的滥用

抗菌药物的联合应用存在严重的滥用问题。实际上，联合用抗菌药物有时不如单独应用安全、有效。联合应用的药物种类越多，产生不良反应的可能性越大。抗菌药物的联合应用要有明确指征，单一药物可有效治疗的感染不需联合用药，仅在下列情况时有指征联合用药。

(1) 病原菌尚未查明的严重感染。可采用扩大抗菌谱的经验方法。例如对病原菌尚不清楚的脓毒血症，首先联合应用抗葡萄球菌和革兰阴性菌的药物控制重症感染，一旦有了细菌培养结果，则停用不必要的抗菌药物。

(2) 单一抗菌药物不能控制的需氧菌及厌氧菌混合感染。典型的混合感染常涉及需氧菌和厌氧菌，可采用氨基糖苷类或第三代头孢菌素等抗革兰阴性菌和甲硝唑、克林霉素等抗厌氧菌药物联合治疗，如腹腔脓肿。选择抗菌药物联合治疗旨在覆盖绝大多数已知或可疑的致病菌，由于亚胺培南等广谱抗菌药物的出现，已减少了联合用药在混合感染的应用。

(3) 单一抗菌药物不能有效控制的感染性心内膜炎或败血症等重症感染。

(4) 需长程治疗，但病原菌易对某些抗菌药物产生耐药性的感染。如结核病的治疗，使用单一药物常易产生耐药菌株，通常临床采用二联、三联用药，以防止长期用药时耐药菌的出现。

(5) 患者免疫功能低下。如吞噬细胞功能缺损者，用 β -内酰胺类抗菌药物加利福平，使药物分别在细胞内、外同时发挥抗菌作用，增强抗菌效果。

(6) 降低不良反应。由于药物协同抗菌作用，联合用药时可将毒性大的抗菌药物剂量减少。如两性霉素 B 与氟胞嘧啶联合治疗隐球菌脑膜炎时，前者的剂量可适当减少，从而减少其毒性反应。联合用药时宜选用具有协同或相加抗菌作用的药物联合，如青霉素类、头孢菌素类等 β -内酰胺类药物与氨基糖苷类联合，两性霉素 B 与氟胞嘧啶联合。联合用药通常采用两种药物联合，3 种及 3 种以上药物的联合仅适用于个别情况，如结核病的治疗。此外，必须注意联合用药后药物不良反应将增多。

8.3.6 严格执行抗菌药物分级管理制度

各级医疗机构应结合本单位实际，根据抗菌药物的特点、临床疗效、细菌耐药、不良反应以及当地社会经济情况、药品价格等因素，将抗菌药物分为非限制使用、限制使用与特殊使用三类进行分级管理。

8.3.6.1 非限制使用

经临床长期应用证明安全、有效，细菌不易产生耐药性，价格相对较低的抗菌药物。

8.3.6.2 限制使用

与非限制使用抗菌药物相比较，这类药物在疗效、安全性、对细菌耐药性影响、药品价格等方面存在局限性，不宜作为非限制性药物使用。

8.3.6.3 特殊使用

不良反应明显, 不宜随意使用或临床需要倍加保护以免细菌过快产生耐药而导致严重后果的抗菌药物; 新上市的抗菌药物, 其疗效或安全性任何一方面的临床资料尚较少, 或并不优于现用药物者; 价格昂贵的药品。

临床选用抗菌药物应遵循前述几项基本原则, 根据感染部位、严重程度、致病菌种类以及细菌耐药情况、患者病理生理特点、药物作用特点和价格等因素加以综合分析考虑, 一般对轻度与局部感染患者应首先选用非限制使用抗菌药物进行治疗; 严重感染、免疫功能低下者合并感染或病原菌只对限制使用抗菌药物敏感时, 可选用限制使用抗菌药物治疗; 特殊使用抗菌药物的选用应从严控制。

临床医师可根据诊断和患者病情开具非限制使用抗菌药物处方; 患者需要应用限制使用抗菌药物治疗时, 应经具有主治医师以上专业技术职务任职资格的医师同意并签名; 患者病情需要应用特殊使用抗菌药物时, 应具有严格的临床用药指征或确凿依据, 须经由医疗机构药事管理与药物治疗学委员会认定的具有抗感染临床经验或相关专业专家会诊同意, 处方需经具有高级专业技术职务任职资格医师签名, 药师要严格审核处方。紧急情况下, 临床医师可以越级使用高于权限的抗菌药物, 但仅限于 1d 用量, 并做好相关病历记录。

根据抗菌药物临床应用监测情况, 以下药物作为“特殊使用”类别管理: ① 第四代头孢菌素: 头孢吡肟、头孢匹罗、头孢噻利等; ② 碳青霉烯类抗菌药物: 亚胺培南西司他丁、美罗培南、帕尼培南倍他米隆、比阿培南等; ③ 多肽类与其他抗菌药物: 万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺等; ④ 抗真菌药物: 卡泊芬净、米卡芬净、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B 含脂质体等。医疗机构可根据本机构具体情况调整“特殊使用”类别抗菌药物品种。

第二部分

各论

第九章 神经系统疾病的药物治疗

9.1 急性脑血管病

9.1.1 定义

急性脑血管病又称脑卒中，主要包括出血性脑血管病和缺血性脑血管病，后者又包括短暂性脑缺血发作、脑血栓形成和脑栓塞。

9.1.2 病因及发病机制

9.1.2.1 病因

9.1.2.1.1 出血性脑血管病的病因

高血压是脑出血的主要原因，其他少见原因包括脑血管畸形、动脉瘤、脑动脉炎、血液病、应用溶栓抗凝药后及脑肿瘤等。

9.1.2.1.2 缺血性脑血管病的病因

- (1) 短暂性缺血发作是一种多病因的综合征，其主要病因是主动脉-脑动脉系统的动脉粥样硬化。
- (2) 脑血栓形成是发病率最高的一种缺血性卒中，占全部卒中的 70%~80%，由脑动脉粥样硬化、脑动脉炎、血液高凝状态和脑供血不足所致。
- (3) 脑栓塞又称栓塞性脑梗死，多数与心脏病有关，由脑外来源的栓子、栓塞所致。

9.1.2.2 发病机制

9.1.2.2.1 出血性脑血管病发病机制

长期高血压出现小动脉平滑肌透明变性，局部管壁变薄，在高血流压力下膨出，形成微小动脉瘤或纤维素性坏死，从而在血压突然升高时发生破裂而引起脑出血。

9.1.2.2.2 短暂性脑缺血发作的发病机制

短暂性脑缺血与多种促发因素及其组合可能有关,包括微栓子形成、盗血现象和其他疾病,如颈椎病、血压过低、动脉痉挛、血高凝状态等。

9.1.2.2.3 脑血栓形成

引起脑血栓主要有以下 5 个方面的因素:① 动脉管壁病变,最常见的是动脉粥样硬化;② 脑动脉炎;③ 血流动力学的改变;④ 动脉畸形;⑤ 血液成分变化。

9.1.2.2.4 脑栓塞

脑栓塞是由于来自身体各部位的各种栓子(如心内膜炎的炎性栓子、风湿性心脏瓣膜病栓子、心肌梗死或动脉硬化附壁血栓等),通过颈动脉或椎动脉阻断脑血管,致使其供血区域缺血、坏死,从而发生脑梗死和脑功能障碍。

9.1.3 临床表现

9.1.3.1 出血性脑血管病

本病好发于 50 岁以上,没有系统治疗或血压控制不好的高血压者,常在体力活动或情绪激动时突然发病,出现昏迷、偏瘫、呕吐等。发病时多有血压明显升高,意识障碍程度是判断病情轻重的主要指标。

9.1.3.2 短暂性脑缺血发作

本病好发于中老年人,男性多于女性。发作突然,症状在 1min 内达到高峰,少数于数分钟内进行性发展,一般持续时间不超过 15min,个别可达 2h。发作停止后,神经症状完全消失,但常有反复发作的趋势。临床上将短暂性脑缺血发作分为两类。

9.1.3.2.1 颈内动脉系统短暂性脑缺血发作

最常见的症状为对侧上肢或下肢无力,也可只限于一只手无力,但少累及面部。感觉障碍多为部分肢体麻木,感觉很少完全丧失。可产生感觉性或运动性失语。单侧视力丧失为特有症状,发作时,在眼底可见到动脉栓子,本类较多见。

9.1.3.2.2 椎-基底动脉系统短暂性脑缺血发作

最常见的症状为眩晕,伴视野缺损和复视,很少有耳鸣。可出现言语不清、单侧共济失调、双眼视物模糊、声音嘶哑、呃逆、呕吐。一侧脑神经麻痹伴对侧肢体瘫痪或感觉障碍为典型表现。跌倒发作为特有表现,患者突然跌倒在地,而无可觉察的意识障碍,虽有很短暂的四肢无力,但患者可以立即自行站起。

9.1.3.3 脑血栓形成

本病多发生于中老年人，多有高血压、动脉粥样硬化史。起病突然，但症状体征进展较缓慢，常需数小时，甚至 1~2d 达到高峰。不少患者在睡眠中发病，清晨醒来时发现偏瘫或单瘫，以及失语等。部分患者发病前有短暂性脑缺血发作病史。多数患者清醒，如果起病时即意识不清，要考虑椎-基底动脉系统脑梗死可能。大脑半球较大区域梗死，缺血、水肿影响间脑和脑干功能，可于起病后不久出现意识障碍。

9.1.3.4 脑栓塞

脑栓塞的起病年龄不一，因多数与心脏病有关，所以发病年龄以中青年居多。起病前无先兆，起病急骤，数秒或数分钟内症状发展到高峰，是所有脑血管病中起病最急者。个别患者可在数日内呈阶梯式进行性恶化，由反复栓塞所致。半数患者起病时有意识丧失，但意识丧失的时间远比脑出血短。常有突发的面瘫、上肢瘫、偏瘫、失语、偏盲、局限性癫痫发作，或偏身感觉障碍等局部脑病症状。多数抽搐为局部性，如为全身性大发作，提示栓塞范围广泛，病情较重。

9.1.4 治疗

9.1.4.1 出血性脑血管病的药物治疗原则

急性期主要治疗原则是降低颅内压和脑代谢、控制血压，尽量减少不必要的搬动。

9.1.4.2 缺血性脑血管病的药物治疗原则

早期溶栓治疗，恢复血氧供应。改善脑循环，降低脑代谢，减轻脑水肿。全身治疗要纠正高血糖，降低血黏度，维持水电解质平衡。

9.1.4.3 常用药物

9.1.4.3.1 溶栓药

尿激酶：

【适应证】 主要用于脑血栓形成的溶栓治疗。溶栓的疗效均需用后续的肝素抗凝治疗加以维持。

【用法和用量】 现用现配，临用前用灭菌的生理盐水配制，每日 20000~40000IU，分两次静脉注射，疗程 7~10d。

【不良反应】 出血，严重可致脑出血。少数出现过敏反应。

【禁忌证】 禁用于近期有出血倾向疾病、手术、外伤及出血性脑卒中病史者。

9.1.4.3.2 抗凝药

肝素：

【适应证】 用于防治血栓形成或栓塞性疾病。

【用法和用量】 静脉注射：成人初始剂量 5000IU 加入 5%~10%葡萄糖溶液或生理盐水 100mL 中，30~60min 滴完。之后每 4h 按 100IU/kg 溶于生理盐水中持续滴注，肝素静滴每日 20000~40000IU。

【不良反应】 偶见过敏反应，表现为哮喘、荨麻疹、结膜炎和发热以及一过性脱发和腹泻等；短暂的血小板减少症。

【禁忌证】 禁用于对肝素钠过敏；不能控制的活动性出血；有出血性疾病及凝血机制障碍者；外伤或术后渗血；胃及十二指肠溃疡；严重肝肾功能不全；重症高血压。

华法林：

【适应证】 适用于需长期持续抗凝的患者，如用于防治血栓栓塞性疾病，能防止血栓的形成与发展。

【用法和用量】 口服给药，避免冲击治疗。第 1~3 日，每日 3~4mg；3d 后可 2.5~5mg/d 维持。

【不良反应】 使用过量易致各种出血。出血可发生在任何部位，特别是泌尿道和消化道。偶见恶心、呕吐、腹泻、过敏反应等。

【禁忌证】 禁用于肝肾功能损害、严重高血压、凝血功能障碍伴有出血倾向、活动性溃疡、外伤、先兆流产、近期手术者和妊娠期。

9.1.4.3.3 抗血小板药

阿司匹林：

【适应证】 小剂量用于预防缺血性脑血管病。

【用法和用量】 口服，每次 80~300mg，每日 1 次。

【不良反应】 胃肠道反应。

氯吡格雷：

【适应证】 用于脑血管疾病、脑中风、脑供血不全等。

【用法和用量】 口服：每次 50~75mg，每日 1 次。

【不良反应】 不良反应较少、较轻，主要表现为上腹不适，偶见中性粒细胞减少。

9.1.4.3.4 降纤药

巴曲酶：

【适应证】 适用于急性脑梗死，包括脑血栓、脑栓塞，短暂性脑缺血发作及脑梗死再复发的预防。

【用法和用量】 成人用量首次量为 10BU，以后的维持量可减为 5BU，隔日 1 次。

【不良反应】 少数患者有轻度不良反应。主要表现为注射部位出血，偶见消化道出血。可见头痛、头晕等症状，个别患者可能出现少量红斑、瘙痒及荨麻疹，偶见过敏性休克。

9.1.4.3.5 脱水药

甘露醇：

【适应证】 用于治疗各种原因引起的脑水肿，降低颅内压，防止脑疝。

【用法和用量】 推荐静脉滴注 20%甘露醇（4h 内 0.25~0.5g/kg，疗程 < 5d）。

【不良反应】 快速大量静脉滴注甘露醇可引起体内甘露醇积聚，血容量迅速大量增多，导致心力衰竭，稀释性低钠血症，偶可致高钾血症。

9.1.4.3.6 血容量扩充药

低分子右旋糖酐：

【适应证】 可增加血容量，降低血液黏稠度，改善病灶区微循环。

【用法和用量】 静脉滴注：每次 250~500mL，每日或隔日 1 次，7~14 次为 1 疗程。

【不良反应】 偶见过敏反应，如发热、胸闷、呼吸困难、荨麻疹等。

9.1.4.3.7 钙通道阻滞剂

尼莫地平：

【适应证】 适用于各种原因的蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛和急性脑血管病恢复期的血液循环改善。

【用法和用量】 口服，每次 20~60mg，每日 3 次。静脉滴注，须单独输注，每分钟滴注 0.5μg/kg，随时监测血压，病情稳定后改口服。

【不良反应】 常见肝功能异常，可有血小板计数减少、皮疹、瘙痒、恶心、呕吐及出血，偶见一过性头晕、头痛、面潮红等。

桂利嗪：

【适应证】 预防和治疗脑血液循环障碍，如脑梗死、脑血栓形成、短暂性脑缺血发作等。

【用法和用量】 口服，每次 25~50mg，每日 3 次，饭后服。静脉注射：每次 20~40mg，缓慢注入。

【不良反应】 最为常见的不良反应为嗜睡和疲惫；长期服用者可出现抑郁症，女性较为常见。

【禁忌证】 禁用于孕妇和哺乳期妇女。慎用于帕金森病、驾驶员和机械操作者。

9.2 癫痫

9.2.1 定义

癫痫是一组反复发作的脑神经元异常放电所致的暂时性中枢神经系统功能失常的慢性疾病。目前以药物治疗为主。

9.2.2 病因及发病机制

按有无明确病因将癫痫分为原发性癫痫和继发性癫痫两大类：

9.2.2.1 原发性癫痫

原发性癫痫又称“特发性”或“隐源性”癫痫，病因不清或暂时未能确定脑内有器质性疾病。多与遗传因素有关，起病多在儿童期和青春期（5~20 岁）。

9.2.2.2 继发性癫痫

继发性癫痫又称症状性癫痫或获得性癫痫，脑内有明确的致病因素引起的癫痫发作，占癫痫的大多数，可发生于各个年龄段。病因复杂，常见的原因如下。

(1) 脑部疾病：先天性疾病如结节性硬化、脑畸形等，脑肿瘤，脑外伤，颅内感染，脑血管病如脑出血、脑梗死等。

(2) 全身或系统性疾病：窒息缺氧、一氧化碳中毒，低血糖、低血钙、尿毒症等，糖尿病，高血压脑病，有机磷中毒，中枢兴奋性及某些重金属中毒等。

9.2.3 临床表现

癫痫的临床表现取决于癫痫发作的类型，主要分为两大类：部分性发作和全面性发作。其中部分性发作主要有单纯部分性发作和复杂部分性发作，全面性发作则主要包括失神发作、全身强直阵挛发作等。

9.2.3.1 全身强直阵挛发作（大发作）

典型的发作以一声尖叫开始，随即意识丧失，跌倒在地口吐白沫、双眼上翻、凝视；继而出现全身强直性抽搐，面色发青，持续 10~20s；随后转为阵挛性抽搐，通常持续 1~2min 停止，可发生大、小便失禁；抽搐停止后患者进入昏迷或昏睡状态，醒后对发作过程不能回忆，常述头痛和疲乏无力。约 50% 的患者有发作先兆，为恐惧感、麻木等不适，持续时间短。患者一般会有发作时跌伤的经历。

9.2.3.2 失神发作（小发作）

临床表现为突然发生和突然停止的短暂和频发的意识障碍。患者突然静止不动，持续 5~20s，很少超过 30s，无语，双目凝神或上视，眼球可有细微颤动，有时面色苍白，发作后继续原来的活动，但对发作全无记忆，每日数次或数十次，甚至达百次以上。

9.2.3.3 单纯部分性发作

单纯部分性发作也称局限性发作。发作时表现可分为运动性、感觉性、精神性或自律性。发作大多短促，抽搐常自一侧上肢远端扩展至近端，面部和同侧下肢，患者意识不丧失。

9.2.3.4 复杂部分性发作

复杂部分性发作也称颞叶癫痫或精神运动性发作，主要见于继发性癫痫，是有意识障碍的部分性发作。常有味、嗅、视、听幻觉。味幻觉常感口中苦味，嗅幻觉可闻及特殊气味，视幻觉常视物变形，物体忽然变大、变小，听幻觉可闻及噪声、话语声、音乐声等。患者常先表现为一些自主神经症状，如面色潮红或苍白，然后做出无意识的动作如咀嚼、流涎、吞咽等进食性动作；有时表现为反复腹痛伴面红。

9.2.4 治疗

9.2.4.1 治疗原则

明确诊断，尽早治疗；依照类型，对症选药；合适剂量，单药治疗；长期用药，慎重停药。

9.2.4.2 药物治疗原则

9.2.4.2.1 早期治疗

一旦癫痫诊断成立，就应给予治疗，治疗越早越好，但对以下情况可暂缓给药：① 首次发作，有明显环境因素，脑电图正常；② 每次发作间隔大于 12 个月以上者。

9.2.4.2.2 药物的选择

原则上应根据发作类型来选择疗效高、毒性小、价格低廉的药物。常以单一用药为主，单药治疗疗效可靠，便于观察不良反应，又能减少慢性中毒。当单药治疗增量后效果不满意时，或确认为难治性癫痫、非典型小发作及混合性发作，可考虑联合用药。合并用药一般限于两种，最好不要超过 3 种药物。

9.2.4.2.3 药物剂量的调整及使用方法

从低剂量开始，耐受后再缓慢加量，直至完全控制发作或产生毒性反应。药物显效时间一般为 1~2 周，常需监测血药浓度，当药量增至有效浓度上限仍无效时，应更换新药。

9.2.4.2.4 药物更换原则

当某种抗癫痫药经过一定时间应用（不少于 1~2 个月）确认无效，或毒性反应明显而需要换用另一种药物时，宜逐步替换，过渡时间一般 5~7 倍于药物的半衰期，至少要 3~7d。切忌突然停药和更换药物，否则会使癫痫发作加频，甚至诱发癫痫持续状态。

9.2.4.2.5 减量或停药原则

减量或停药原则：① 原发性大发作和简单部分性发作，在完全控制 2~5 年后；失神发作在完全控制 1 年后可考虑停药。而复杂部分性发作多需长期或终身服药。② 脑电图异常无改善或脑部病变处于活跃期不停药。③ 青春期应持续至青春期以后再考虑停药。有器质性病因的癫痫患者，则需终身服药。停药前应缓慢减量，病程越长，剂量越大，用药越多，减量越要缓慢。

9.2.4.2.6 长期坚持，定期复查

让患者及家属了解规律性服药和长期治疗的重要性，随意停药或换药是造成难治性癫痫持续状态的原因之一。服药应定时、定量，用药期间应定期做血、尿常规及肝、肾功能检查，有条件可做血药浓度监测，防止药量过大引起毒性反应。

9.2.4.3 常用药物

苯妥英钠:

【适应证】 主要适用于强直-阵挛性发作、癫痫持续状态,也可用于复杂部分性发作,对失神发作无效。

【用法和用量】 成人口服通常每日 200~300mg, 1 次顿服(入睡前),或分 2 次服用。儿童刚开始服药每日 3~5mg/kg, 最大量为 7mg/kg, 每日总量不超过 300mg, 分 2~3 次服用。

【不良反应】 有神经系统反应,牙龈结缔组织增生,多毛,痤疮,鼻、唇变粗厚等。开始服药数周内可有皮疹,伴发热及淋巴结肿,停药后消失。

苯巴比妥:

【适应证】 是一种有效、低毒、价廉的抗癫痫药,主要适用于强直-阵挛性发作、癫痫持续状态。

【用法和用量】 成人维持量为每日 1~3mg/kg, 开始先用小剂量,每次 15~30mg, 每日 3 次。老年人应减量,儿童用量为每日 2~4mg/kg。治疗癫痫持续状态时,每次静脉缓慢注射 0.1~0.2g。

【不良反应】 神经精神系统反应如头晕、共济失调、眼震、构音障碍等;过敏性皮疹多轻微,停药消失,罕见剥脱性皮炎等严重不良反应。

卡马西平:

【适应证】 是安全、有效、广谱的抗癫痫药,主要用于复杂部分性发作(精神运动性发作)。

【用法和用量】 成人口服,每次 100~200mg, 每日 1~2 次,逐渐增加至每次 400mg, 每日 2~3 次。儿童每日 10~20mg/kg, 分次服用。

【不良反应】 可有胃肠反应(腹痛、腹泻、口干)和皮肤反应(瘙痒、光敏、脱发、多汗、皮疹),偶见心律失常,肝功能损害。

乙琥胺:

【适应证】 治疗失神发作的首选药物。

【用法和用量】 成人开始每日口服 500mg, 维持量每日 15~30mg/kg, 最大用量每日 1.5g。儿童开始用量每日 250mg, 维持量每日 5~40mg/kg, 分 2~4 次服用。

【不良反应】 胃肠道症状,偶见嗜睡、头痛、共济失调、头晕。

丙戊酸钠:

【适应证】 对小发作疗效优于乙琥胺,但因其肝脏毒性较大,常不作为首选药物。

【用法和用量】 成人口服每次 200~400mg, 每日 3 或 4 次,在饭后和入睡前服用。儿童每日 5~15mg/kg 开始,以后每周增加 5~10mg/kg, 最高剂量可达每日 50~60mg/kg。

【不良反应】 神经系统反应和胃肠道刺激症状,最严重的不良反应为肝脏受损。

地西泮:

【适应证】 属苯二氮草类,适用于癫痫持续状态。

【用法和用量】 成人用 10~20mg 不稀释做静脉注射,速度每分钟不超过 2mg,直到发作终止或总量达 30mg。小儿静注用量:出生 30d 至 5 岁每 2~5min 0.2~0.5mg, 最大限量 5mg; 5 岁以上每 2~5min 静注 1mg, 最大限量 10mg,必要时在 2~4h 内可重复使用。

【注意事项】 需密切观察呼吸、心率、血压,注意翻身和吸痰。

拉莫三嗪:

【适应证】 属叶酸拮抗剂,为强效抗癫痫药,对难治性癫痫有显著疗效。

【用法和用量】 成人口服每天 50mg, 2 周后增加为每次 50~100mg, 每日 2 次; 小儿 2 岁以上, 开始每日 2mg/kg, 维持量 5~15mg/kg。

【不良反应】 常见不良反应为皮疹、头晕、头痛、复视及恶心等, 大多数不需要特殊处理或停药。

奥卡西平:

【适应证】 为卡马西平的衍生物, 吸收迅速而安全, 是一种新型治疗难治性癫痫药物。

【用法和用量】 适合于单独或与其他抗癫痫药联合使用。在单药治疗和联合用药中, 本品可从临床有效剂量开始用药, 一日内 2 次给药, 根据患者的临床反应增加剂量。

【不良反应】 皮肤过敏、头晕、发音困难、复视、疲劳、嗜睡、恶心等, 多与高剂量和长时间用药有关。

加巴喷丁:

【适应证】 结构类似 γ -氨基丁酸, 可控制各种癫痫发作。

【用法和用量】 第 1 次睡前服 300mg。以后每日增加 300mg, 用量可以高达每日 3600mg, 上述剂量需分 3 次服用。

【不良反应】 有嗜睡、头晕、共济失调、疲劳、眼球震颤、复视、恶心、呕吐等。

9.3 帕金森病

9.3.1 定义

帕金森病 (parkinson disease, PD) 又称震颤麻痹, 是一种多发于中老年人的慢性退行性神经系统疾病。其主要病变在黑质-纹状体多巴胺神经通路, 黑质多巴胺能神经元变性, 导致纹状体内的多巴胺不足。临床表现为静止性震颤、肌强直、运动减少和姿势反射减少。

9.3.2 病因及发病机制

9.3.2.1 病因

PD 的病因不明, 目前认为 PD 是多种因素所致。遗传使其易感性增加, 在环境和年龄因素的共同促进下, 通过多种病理生理机制导致发病。疾病发生可能与下列因素有关。

9.3.2.1.1 脑老化

本病主要发生于中、老年患者, 并随年龄的增长而增多, 40 岁前少见。提示年龄老化与其发病有关。正常人每 10 年有 13% 的黑质多巴胺神经元死亡, 当 80% 的神经元死亡时就可出现 PD 症状。

9.3.2.1.2 环境因素

20 世纪 80 年代发现一种吡啶类衍生物 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP), 在动物模型或误服 MPTP 的 PD 患者, 在许多方面如病理变化、行为症状、生化改变、药物治疗反应与原发 PD 患

者的改变十分相似。经研究认为,环境中与 MPTP 结构类似的工业或农业毒素如除草剂百草枯、异喹啉等是 PD 发病的危险因素。

9.3.2.1.3 遗传因素

有报道约 10%PD 患者有家族史,部分呈常染色体显性或隐性遗传。细胞色素 P450 酶 2D6 亚型基因变异可能是其易感因素之一。

9.3.2.2 发病机制

发病机制十分复杂,是由纹状体内缺乏多巴胺所致,主要病变在黑质-纹状体多巴胺能神经通路。黑质中多巴胺能神经元发出上行纤维到达纹状体(尾状核及壳核),其末梢与尾状核中也有胆碱能神经元,与尾状-壳核神经元所形成的突触以乙酰胆碱为递质,对脊髓前角运动神经元起兴奋作用。正常时,两种递质处于平衡状态,共同调节运动功能。PD 患者因黑质有病变,多巴胺合成减少,使纹状体内含量降低,造成黑质-纹状体通路多巴胺能神经功能减弱,而胆碱能神经功能相对占优势,因而产生 PD 的肌张力增高症状。

9.3.3 临床表现

多于 50~60 岁起病,男性略多于女性。起病缓慢,症状逐渐加重,主要症状有震颤、肌强直、运动迟缓和姿势反射减少。

9.3.3.1 震颤

往往是本病的首发症状,肢体和头面部不自主震颤,这种震颤在安静时尤为明显,故又称静止性震颤。病情严重时震颤呈持续性,只有在睡眠后消失。

9.3.3.2 肌强直

四肢、躯干、颈部、面部的肌肉均可发生强直,患者表现出一种特殊姿势:头部前倾,躯干俯屈,前臂内收,下肢髋及膝关节略为弯曲,手指内收,腕关节和指间关节伸直,拇指对掌,称“帕金森手”。

9.3.3.3 运动减少

主要表现为随意运动减少,始动困难和动作缓慢,如转弯和行走困难。不能完成精细动作,表现为写字越写越小,称为“小写症”。日常工作不能自理,系纽扣和鞋带及洗脸等困难。面肌运动减少,表情呆板,称为“面具脸”。

9.3.3.4 姿势反射减少

走路时双上肢前后摆动的“联合动作”减少,甚至不摆动。步态障碍表现为起步较难,一旦迈步,即以碎步向前冲,不能及时停步,称为“慌张步态”。姿势转变也有障碍。

9.3.4 治疗

药物治疗用药原则如下：① 最小剂量，最佳效果；② 对症用药，酌情加减；③ 长期服药，减轻症状；④ 权衡利弊，联合用药。

9.3.5 常用药物

左旋多巴：

【适应证】 对运动减少和强直的疗效最佳，但对震颤的治疗效果不肯定。

【用法和用量】 口服：震颤麻痹，开始每次 0.25~0.5g，每日 3 或 4 次，每隔 3 或 4 日增加 0.125~0.5g。维持量每日 3~6g，分 3 或 4 次服，餐前 0.5h 或餐后 1.5h 服用，餐前服用比餐后疗效好。

【不良反应】 近期有胃肠道症状、心血管症状、直立性低血压等外周性不良反应，远期有运动功能波动、睡眠障碍、精神症状等中枢性不良反应。

金刚烷胺：

【适应证】 用于不能耐受左旋多巴治疗的震颤麻痹患者。

【用法和用量】 口服：成人每次 0.1g，早晚各 1 次，最大剂量每日 400mg。小儿用量酌减，可连用 3~5d，最多 10d。

【不良反应】 不良反应少，少数患者服后可有嗜睡、眩晕、抑郁、食欲减退等，也可出现四肢皮肤青斑，踝部水肿等。

溴隐亭：

【适应证】 多巴胺受体激动剂，早期单用于未经左旋多巴治疗的帕金森病，以延迟左旋多巴的使用；晚期帕金森病患者长期使用左旋多巴，出现疗效减退，并发异常不自主运动，可减轻并发症的程度，减少每日左旋多巴的用量。

【用法和用量】 每次 1.25~2.5mg，每日 2 次；2~4 周内，每周增加每日 2.5mg，直到每日 10~20mg 的最合适剂量。

【不良反应】 食欲不振、恶心、呕吐、头晕、口干、便秘或腹泻、幻觉、心律失常等。

司来吉兰：

【适应证】 预防早期帕金森患者，可阻滞多巴胺的氧化反应，从而减少自由基的产生。

【用法和用量】 口服：每次 2.5mg，每日 1 次，逐渐增加至每次 2.5mg，每日 2 次，再加至每次 5mg，每日 2 次。

【不良反应】 出现精神障碍、意识模糊、智能减退、幻觉等症状；还有恶心、口干、失眠、头晕、直立性低血压等症状，因其有兴奋作用，应避免晚间服用。

托卡朋：

【适应证】 用于长期使用复方多巴胺制剂后疗效减退、开关现象明显的帕金森病患者。

【用法和用量】 口服：每次 100~200mg，每日 3 次。

【不良反应】 运动障碍、恶心、肌痉挛、失眠、转氨酶升高等。

苯海索：

【适应证】 用于帕金森病、帕金森综合征；也可用于药物引起的锥体外系疾患。

【用法和用量】 帕金森病、帕金森综合征：开始每日 1~2mg，以后每 3~5d 增加 2mg，至疗效最好而又不出现不良反应为止，一般每日不超过 10mg，分 3 或 4 次服用，极量每日 20mg。药物诱发的锥体外系疾患，每日 2~4mg，分 2 或 3 次服用，以后视需要及耐受情况逐渐增加至 5~10mg。

【不良反应】 常见口干、视物模糊等，偶见心动过速、恶心、呕吐、尿潴留、便秘等。长期服用可出现嗜睡、抑郁、记忆力下降、幻觉等。

9.4 阿尔茨海默病

9.4.1 定义

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）即所谓的老年痴呆症，是一种进行性发展的致死性神经退行性疾病，临床表现为认知和记忆功能不断恶化，日常生活能力进行性减退，并有各种神经精神症状和行为障碍。目前已广泛应用的抗痴呆药物有乙酰胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂等。

9.4.2 病因及发病机制

阿尔茨海默病患者的大脑表现出脑萎缩现象，中枢神经系统内神经元和神经突触明显减少或消失，这种改变在与认知能力相关区域如海马及相关皮质部位尤为明显。脑组织布满神经元内纤维缠结、衰老斑并沉积大量淀粉样 β 蛋白。许多神经递质，如乙酰胆碱、5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺、P 物质等减少也与阿尔茨海默病发病有关。在复杂的阿尔茨海默病病因研究中，发现高龄老化及遗传因素明确与阿尔茨海默病发病有关。

9.4.3 临床表现

阿尔茨海默病起病隐匿，为特征性、进行性病程，无缓解，由发病至死亡平行病程约 8~10 年，但也有些患者病程可持续 15 年或以上。阿尔茨海默病的临床症状分为两方面，即认知功能减退症和非认知性精神症状。

9.4.4 治疗

控制行为改变是治疗阿尔茨海默病的重要目标，因为大约 90% 的患者行为异常，用药可有抗精神病、抗抑郁症和狂躁症等药物。

9.4.5 常用药物

多奈哌齐：

多奈哌齐是脑内 AchE 的可逆性抑制药，使脑内 Ach 量增加，改善脑细胞功能。

【适应证】 轻度或中度阿尔茨海默症痴呆症状。

【用法和用量】 口服：开始时每日睡前服用 5mg，如需要一个月后可增加到最大剂量每日 10mg。

【不良反应】 常见的不良反应有恶心、腹泻、疲劳和肌肉痉挛，这些反应轻微、短暂，连续服药 2~3 周后自行消失。

【注意事项】 轻中度肝功能不全者宜适当调整剂量；病窦综合征或其他室上性心脏传导阻滞、消化道溃疡者以及哮喘、慢性阻塞性肺病者慎用。

【禁忌证】 孕妇及对本品过敏者。

石杉碱甲：

石杉碱甲是从天然植物中提取的一种生物碱，是一种高选择性胆碱酯酶抑制药。

【适应证】 良性记忆障碍，对痴呆患者和脑器质性病变引起的记忆障碍也有改善作用。

【用法和用药】 口服：常用量每次 0.1 或 0.2mg，每日 2 次，每日最大剂量 0.45mg。

【不良反应】 偶见头晕、恶心、胃肠道不适、乏力、视力模糊。

【注意事项】 心动过缓、支气管哮喘者慎用；治疗应从小剂量开始，逐渐增量。

【禁忌证】 癫痫、肾功能不全、机械性肠梗阻、心绞痛者。

美金刚：

美金刚是 N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗药，影响谷氨酰胺传递。

【适应证】 中到重度阿尔茨海默症。

【用法和日用量】 口服：起始剂量为每早 5mg，每周增加 5mg 直至最大剂量每次 10mg，每日 2 次；一旦剂量超过每日 5mg，则应分为 2 次服用。

【不良反应】 常见便秘、高血压、头痛、眩晕、嗜睡。

【注意事项】 肌酐清除率在 10~60mL/min 者，应减量至每日 10mg，建议肌酐清除率小于每分钟 10mL 的患者应避免使用本品。癫痫患者、惊厥史患者、孕妇慎用。

第十章 精神障碍的药物治疗

10.1 精神分裂症

10.1.1 定义

精神分裂症 (schizophrenia) 是一类常见的精神症状复杂、至今未明确病理基础的重性精神障碍，多起病于青年或成年早期，具有知觉、思维、情感、认知、行为及社会功能多方面的障碍和精神活动不协调，一般没有意识障碍。自然病程多迁延，导致衰退和残疾。部分患者可痊愈或基本痊愈。

10.1.2 流行病学

根据世界卫生组织 1992 年所公布的资料，精神分裂症的年发病率为 0.07‰~0.14‰。各国以及同一国家的不同地区精神分裂症的年发病率差异很大。如来自欧洲的资料表明，丹麦发病率较低，而英国发病率则较高。

10.1.3 病因和发病机制

精神分裂症的病因受到遗传因素、大脑结构异常、神经生化异常、环境及心理社会因素的影响，脑部影像学等研究资料显示，该病的多数患者脑发育还存在缺陷。生物化学和精神药理学的一些研究结果提示，精神分裂症的发病与脑内神经递质异常有关，如 DA 能活动过强、5-羟色胺 (serotonin, 5-HT) 能功能紊乱、γ-氨基丁酸 (GABA) 和谷氨酸能系统也可能参与其生理病理过程。

10.1.4 临床表现

精神分裂症的临床症状复杂多样。不同个体、不同疾病类型、处于疾病的不同阶段，其临床表现可有很大差异。不过，这类患者均具有感知、思维、情感、意志及行为的不协调和脱离现实环境的特点。

10.1.4.1 前驱期症状

前驱期症状是指明显的精神症状出现前，患者所出现的一些非特异性的症状。这些症状不具有特异性，在青少年中并不少见，但更多见于发病前。最常见的前驱期症状可以概括为以下几个方面：① 情绪改变：抑郁、

焦虑、情绪波动、易激惹等；② 认知改变：出现一些古怪或异常观念，学习或工作水平下降等；③ 对自我和外界的感知改变；④ 行为改变：如社会活动退缩或丧失兴趣，多疑敏感，社会功能水平下降等；⑤ 躯体改变：睡眠和食欲改变，乏力，活动和动机下降等。由于此时的患者在其他方面基本保持正常，且常常对这些症状有较为合理化的解释，故处于疾病前驱期的这些表现常不为家人重视。

10.1.4.2 显症期症状

10.1.4.2.1 阳性症状

阳性症状是指异常心理过程的出现，普遍公认的阳性症状包括幻觉、妄想及紊乱的言语和行为（瓦解症状）。

10.1.4.2.2 阴性症状

阴性症状是指正常心理功能的缺失，涉及情感、社会及认知方面的缺陷。最近，由美国国立精神卫生研究所组织的专家共识会议建议以下五条为精神分裂症的阴性症状条目，包括意志减退、快感缺乏、情感迟钝、社会退缩和言语贫乏。

10.1.5 诊断

目前，尚无对精神分裂症的权威诊断方法。一般主要根据病史及临床表现综合评定做出诊断，临床表现中主要根据精神检查的发现。按照 ICD-10 诊断标准，精神分裂症存在一些对诊断有特殊意义，并常常同时出现的症状群，常见的有以下几种。

- (1) 思维鸣响、思维插入或思维被撤走以及思维广播。
- (2) 明确涉及躯体或四肢运动，或特殊思维、行动或感觉的被影响、被控制或被动妄想；妄想性知觉。
- (3) 对患者的行为进行跟踪性评论，或彼此对患者加以讨论的幻听，或来源于身体某一部分的其他类型的听幻觉。
- (4) 与文化不相称且根本不可能的其他类型的持续性妄想，如具有某种宗教或政治身份，或超人的力量和能力（例如能控制天气，或与另一世界的外来者进行交流）。
- (5) 伴有转瞬即逝的或未充分形成的无明显情感内容的妄想，或伴有持久的超价观念，或连续数周或数月每日均出现的任何感官的幻觉。
- (6) 思潮断裂或无关的插入语，导致言语不连贯，或不中肯或语词新作。
- (7) 紧张性行为，如兴奋、摆姿势，或蜡样屈曲、违拗、缄默及木僵。
- (8) “阴性”症状，如显著的情感淡漠、言语贫乏、情感反应迟钝或不协调，常导致社会退缩及社会功能下降，但必须澄清这些症状并非由抑郁症或神经阻滞剂治疗所致。
- (9) 个人行为的某些方面发生显著而持久的总体性质的改变，表现为丧失兴趣、缺乏目的、懒散、自我专注及社会退缩。

诊断精神分裂症通常要求在 1 个月或以上时期的大部分时间内确实存在属于上述 (1)~(4) 中至少一个（如不甚明确常需 2 个或多个症状）或 (5)~(9) 中来自至少两组症状群中的十分明确的症状才可诊断为精神

分裂症。

10.1.6 治疗

10.1.6.1 药物治疗

抗精神病药物，又称神经松弛药，是指能够控制精神运动性兴奋，针对一些临床精神病症状具有治疗作用的一类药物。随着临床精神药理学研究的深入，提出按主要药理作用分类。目前，常用药物主要分为两大类：第一代抗精神病药物（多受体作用，D₂受体为主）及第二代抗精神病药物（双受体作用，5-HT/D₂）。药物治疗应系统而规范，强调早期、足量、足疗程，注意单一用药原则和个体化用药原则。一般首选第二代抗精神病药作为一线用药，第一代抗精神病药及氯氮平作为二线用药。

10.1.6.1.1 第一代抗精神病药

主要包括吩噻嗪类、硫杂蒯类、丁酰苯类、苯甲酰胺类。常用药物如下。

(1) 氯丙嗪 (Chlorpromazine): 是第一代抗精神病药最常用的代表药之一，隶属于吩噻嗪类抗精神病药。氯丙嗪有较强的镇静作用和抗幻觉、妄想、思维形式障碍作用。对淡漠退缩和焦虑抑郁的作用弱。嗜睡和锥体外系不良反应较明显，也可引起肝功能异常和使催乳素升高、泌乳、月经改变。氯丙嗪可引起过敏反应，一般身体健康的患者均可选用。口服：精神分裂症开始 25~50mg，每日 2 次，酌情加量至 300~600mg，每次增幅 50~100mg；维持量 100~300mg。肌注：兴奋不合作者用 25~50mg，加东莨菪碱 0.3mg 肌肉注射，每日 1~3 次。

(2) 奋乃静 (Perphenazine): 奋乃静作用与氯丙嗪相似，镇静作用稍弱，对内脏不良反应较少，易引起锥体外系症状，常用于幻觉较明显的患者和有躯体疾患的患者。

(3) 氟哌啶醇 (Haloperidol): 属丁酰苯类的代表药物，化学结构与氯丙嗪完全不同，能选择性拮抗 D₂ 受体，抗精神病作用与氯丙嗪相似，但对自主神经及心、肝功能影响较小，锥体外系不良反应较明显且常见。口服：治疗精神分裂症从每日 2~4mg 开始，渐增至治疗量每日 10~40mg，分 2~3 次口服。肌注：常用于兴奋躁动，每次 5~10mg。每日 1~3 次。为避免发生急性肌张力障碍，常预防性使用东莨菪碱每次 0.3mg，同时注射。

(4) 舒必利: 有较强的抗精神病作用。该药的特点是几乎没有镇静作用，所以没有嗜睡乏力等不良反应，适应于以淡漠退缩等阴性症状为主和木僵违拗等紧张症状为主的患者。锥体外系不良反应较少；神经内分泌不良反应较常见，如溢乳、月经异常等；增量过快可导致心电图改变；有很强的镇吐作用。口服治疗量为每日 400~1000mg，分 2~3 次服用。紧张症状患者可用 200~600mg 稀释于 500mL 补液中静脉滴注，每日 1 次。

10.1.6.1.2 第二代抗精神病药

5-羟色胺和多巴胺受体拮抗剂、多受体作用药、选择性 D₂/D₃ 受体拮抗剂或 D₂、5-HT_{1A} 受体部分激动剂和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂，统称第二代抗精神病药。第二代抗精神病药除了阻断中枢多巴胺 D₂ 受体外，对 5-羟色胺 2A 受体也有较强的阻断作用，同时对阳性症状和阴性症状都有较好的疗效。治疗剂量下，较少或不产生锥体外系症状和催乳素水平升高相关症状。目前多数研究认为，第二代抗精神病药阻断 D₂ 和

5-HT_{2A} 受体的高比率特性和依从性方面总体优于经典抗精神病药。

常用药物:

(1) 氯氮平 (clozapine): 属二苯氧氮杂草类的代表药物, 是具有三环类结构的化合物, 结构特征为中央七面环。氯氮平于 1958 年首先在瑞士合成, 1960 年代开始临床应用, 此药为第二代抗精神病药, 目前我国许多地区治疗精神分裂症的首选药。

氯氮平同时拮抗 DA 受体和 5-HT₂ 受体, 有较强的抗精神病作用, 锥体外系不良反应较少且轻; 有很强的镇静作用; 对精神分裂症阳性和阴性症状均有效, 也可用于躁狂和兴奋状态。其他抗精神病药物治疗无效的难治性精神分裂症可换用此类第二代抗精神病药物治疗。主要不良反应是粒细胞缺乏症, 需要监测血象, 尤其是在使用初期, 与剂量无关。常规为第 1 个月每周查 1 次粒细胞计数, 第 2 个月每 2 周查 1 次, 第 3 个月以后每月查 1 次, 6 个月后每 3 个月查 1 次。常见不良反应为抗胆碱能作用引起的流涎、便秘、心动过速, 体重增加较明显, 部分患者可出现心电图改变。口服易吸收, 治疗剂量从 25~50mg 每日 2 次开始。治疗精神分裂症可增至每日 200~600mg。

(2) 利培酮: 属于苯丙异噁唑衍生物, 是继氯氮平之后的第二个非典型抗精神病药 DA 受体和 5-HT₂ 受体平衡拮抗剂, 药理作用与氟哌啶醇相似, 但优于氟哌啶醇, 对精神分裂症阳性、阴性症状和情感症状均有效。有锥体外系不良反应, 但较氯丙嗪和氟哌啶醇轻; 较突出的不良反应是高催乳素血症, 女性可出现月经异常。口服易吸收, 治疗剂量每日 2~6mg。5 或 6d 达稳态血药浓度。

(3) 奥氮平: DA 受体和 5-HT₂ 受体平衡拮抗剂, 与氯氮平作用相似, 对精神分裂症阳性、阴性症状都有效, 兼有抗焦虑作用。本药初始剂量为每日 5~10mg, 一般治疗剂量为每日 10~20mg, 有时需增至每日 30mg, 其半衰期长, 可每日 1 次给药, 治疗依从性较好。极少出现锥体外系反应和粒细胞缺乏症, 对心血管系统影响也较轻。常见的不良反应有镇静、体位性低血压和体重增加。

(4) 喹硫平: 喹硫平为二苯并噁氮杂草类衍生物。对 5-HT₂ 受体的阻滞作用大于 DA 受体阻滞作用, 对精神分裂症阳性、阴性症状都有效。其特点是锥体外系不良反应发生率很低, 几乎没有抗胆碱能不良反应, 无粒细胞缺乏不良反应。主要不良反应是嗜睡、头晕和体位性低血压, 可引起催乳素水平暂时升高。

(5) 齐拉西酮: 是 5-HT_{2A} 和多巴胺 D₂ 受体的强拮抗剂, 对精神分裂症的阳性、阴性症状和情感症状有治疗效果。锥体外系不良反应少, 对外周抗胆碱作用不明显, 对糖、脂代谢影响小。适用于催乳素水平升高、体重明显增加、锥体外系反应阈值较低及迟发性运动障碍的患者。齐拉西酮重要的不良反应是 Q-T 间期延长, 可能与药物相互作用有关。故治疗期间, 应避免与其他可能导致 Q-T 间期延长的药物合用, 并纠正可能增加心律失常风险的电解质紊乱等情况。其他不良反应有嗜睡、头晕、恶心和头重脚轻, 偶有心动过速、便秘和体位性低血压。

(6) 阿立哌唑: 其药理作用与第一代和第二代抗精神病药均有所不同, 为 5-羟色胺-多巴胺系统稳定剂, 既可以治疗精神分裂症的阳性症状, 也可以治疗阴性症状和认知功能损害, 与其他抗精神病药的疗效相当。常见不良反应是头痛、焦虑、困倦、兴奋、静坐不能和恶心等, 对催乳素水平和体重无明显影响。

10.1.6.2 心理治疗及精神康复

对于精神分裂症患者, 心理治疗主要应用于急性期发作以后。急性期患者精神症状活跃, 受其影响, 患者对疾病缺乏自知力, 不能领悟心理治疗的要求, 亦不能配合治疗的过程。但在巩固期和维持期, 患者精神症状逐渐消失, 自知力逐步恢复, 接触改善, 能进行交流学习, 有了解疾病性质、提高识别能力的需要, 也有学习

应对社会歧视、改善人际交往和伴发情绪和行为问题的需要。

10.1.6.3 其他治疗

(1) 改良电抽搐治疗：主要用以部分难治性精神分裂症患者，起效较快，急性症状控制后仍用药物治疗。其不良反应和并发症主要为可恢复的短期记忆受损、窦性心动过速、罕见呼吸窘迫、窒息等。实施要点：以阿托品静脉给药以降低迷走神经张力，减少呼吸道分泌；以速效麻醉剂行静脉诱导麻醉；以肌肉松弛剂静脉给药，以解除骨骼肌抽搐，再按常规 ECT 通电。

(2) 精神外科治疗：指脑额叶白质切断术，只适用于少数经各种治疗无效而又难于管理的患者。

10.2 心境障碍

10.2.1 定义

心境障碍 (mood disorder) 也称情感性精神障碍，是指由各种原因引起的因显著而持久的情感或心境改变为主要特征的一组疾病。临床上主要表现为情感高涨或低落，伴有相应的认知和行为改变，可有幻觉、妄想等精神病性症状。多数患者有反复发作的倾向，每次发作多可缓解，部分可有残留症状或转为慢性。还包括环性心境障碍和恶劣心境两种持续性心境障碍。

10.2.2 病因和发病机制

目前研究表明，发病与生物因素（遗传和生化异常-DA、5-HT 异常）、心理社会因素（生活事件）和躯体疾病因素有关。患者回顾病情，多数人格都具有抑郁或躁狂素质特征。

通过对情感性精神障碍患者脑部的神经递质进行研究发现，这类患者出现不同程度的单胺类代谢紊乱。单胺类物质在机体中发挥重要生理作用，已知的物质主要包括儿茶酚胺和吲哚烷基胺，前者包括去甲肾上腺素 (NE) 和多巴胺 (DA)，后者主要是指 5-羟色胺。这两类单胺类物质在脑组织内浓度高低变化与躁狂抑郁症有一定的关系。NE 浓度过低因而不能兴奋脑内肾上腺素能受体时，就会出现抑郁症状；反之便出现躁狂表现。神经化学和药理学发现抑郁症患者脑内 DA 功能降低，而躁狂症患者脑内 DA 功能提高。由于脑内各种神经递质系统与神经内分泌系统和神经免疫系统之间存在十分复杂的联系，至今精神性精神障碍发病机制还在进一步探索之中。

10.2.3 临床表现

10.2.3.1 躁狂发作

躁狂发作的典型临床症状是心境高涨、思维奔逸和活动增多。

10.2.3.1.1 心境高涨

患者主观体验特别愉快，自我感觉良好，整天兴高采烈，得意扬扬，笑逐颜开，洋溢着欢乐的风趣和神态，甚至感到天空格外晴朗，周围事物的色彩格外绚丽，自己亦感到无比快乐和幸福。患者这种高涨的心境具有一定的感染力，常博得周围人的共鸣，引起阵阵的欢笑。

10.2.3.1.2 思维奔逸

表现为联想过程明显加速，自觉思维非常敏捷，思维内容丰富多变，思潮犹如大海中的汹涌波涛，有时感到自己舌头在和思想赛跑，言语跟不上思维的速度，常表现为言语增多，口若悬河，眉飞色舞，即使口干舌燥，声音嘶哑，仍要讲个不停。但讲话的内容较肤浅且凌乱不切实际，常给人以信口开河之感。

10.2.3.1.3 活动增多

表现精力旺盛，兴趣范围广，动作快速敏捷，活动明显增多，且爱管闲事，整天忙忙碌碌，但做事常常虎头蛇尾，一事无成。对自己行为缺乏正确判断，常常是随心所欲。不考虑后果，随意挥霍钱财，注意打扮装饰，但并不得体。

10.2.3.1.4 躯体症状

由于患者自我感觉良好，故很少有躯体不适体诉，常表现为面色红润，两眼有神，体格检查可发现瞳孔轻度扩大，心率加快，且有交感神经亢进的症状（如便秘）。因患者极度兴奋，体力过度消耗，容易引起失水、体重减轻等。

10.2.3.1.5 其他症状

患者的主动和被动注意力均有增强，但不能持久，易为周围事物所吸引，急性期这种随境转移的症状最为明显。部分患者有记忆力增强，且无法抑制，多变动，常常充满许多细节琐事，对记忆的时间常失去正确的分界，以至与过去的记忆混为一谈而无连贯。

10.2.3.2 抑郁发作

抑郁发作临床上是以心境低落、思维迟缓、认知功能损害、意志活动减退和躯体症状为主。

10.2.3.2.1 心境低落

主要表现为显著而持久的情感低落，抑郁悲观。患者终日忧心忡忡，郁郁寡欢、愁眉苦脸、长吁短叹。程度轻的患者感到闷闷不乐，无愉快感，凡事缺乏兴趣，任何事都提不起劲，感到“高兴不起来”；程度重的可痛不欲生，悲观绝望，有度日如年、生不如死之感，患者常诉说“活着没有意思”“心里难受”等。部分患者可伴有焦虑、激越症状，特别是更年期和老年抑郁症患者更明显。典型的抑郁心境病例具有晨重夜轻节律改变的特点，即情绪低落在早晨较为严重，而傍晚时可有所减轻，如出现则有助于诊断。

10.2.3.2.2 思维迟缓

患者思维联想速度缓慢，反应迟钝，思路闭塞，自觉“脑子好像是生了锈的机器”或“脑子像涂了一层糨糊一样”。临床上可见主动言语减少，语速明显减慢，声音低沉，对答困难，严重者交流无法顺利进行。

10.2.3.2.3 认知功能损害

研究认为抑郁症患者存在认知功能损害。主要表现为近事记忆力下降，注意力障碍（反应时间延长），警觉性增高，抽象思维能力差，学习困难，语言流畅性差，空间知觉、眼手协调及思维灵活性等能力减退。认知功能损害导致患者社会功能障碍，而且影响患者远期预后。

10.2.3.2.4 意志活动减退

患者意志活动呈显著持久的抑制。临床表现行为缓慢，生活被动、疏懒，不想做事，不愿和周围人接触交往，常独坐一旁，或整日卧床，不想去上班，不愿外出，不愿参加平常喜欢的活动和业余爱好，常闭门独居、回避社交。严重时，连吃、喝、个人卫生都不顾，蓬头垢面、不修边幅，甚至发展为不语、不动、不食，可达木僵状态，称为“抑郁性木僵”，但仔细精神检查，患者仍流露痛苦抑郁情绪。伴有焦虑的患者，可有坐立不安、手指抓握、搓手顿足或踱来踱去等症状。严重的患者常伴有消极自杀的观念或行为。

10.2.3.2.5 躯体症状

在抑郁发作时很常见。主要有睡眠障碍、乏力、食欲减退、体重下降、便秘、身体任何部位的疼痛、性欲减退、阳痿、闭经等。躯体不适的可涉及各器官，如恶心、呕吐、心慌、胸闷、出汗等。自主神经功能失调的症状也较常见。

10.2.3.2.6 其他

抑郁发作时也可出现人格解体、现实解体及强迫症状。

10.2.4 诊断

10.2.4.1 躁狂发作

ICD-10 对轻躁狂发作和躁狂发作的诊断标准分别进行了描述。

10.2.4.1.1 轻躁狂

心境高涨或易激惹，对个体来讲已达到肯定异常程度，且至少持续 4d。必须具备以下 3 条，且对个人日常的工作及生活有一定的影响：① 活动增加或坐卧不宁；② 语量增多；③ 注意力集中困难或随境转移；④ 睡眠需要减少；⑤ 性功能增强；⑥ 轻度挥霍或行为轻率、不负责任；⑦ 社交活动增多或过分亲昵。

10.2.4.1.2 躁狂发作

心境明显高涨，易激惹，与个体所处环境不协调。至少具有以下 3 条（若仅为易激惹，需 4 条）：① 活动增加，丧失社会约束力以至行为出格；② 言语增多；③ 意念飘忽或思维奔逸（语速增快、言语迫促）的主观体验；④ 注意力不集中或随境转移；⑤ 自我评价过高或夸大；⑥ 睡眠需要减少；⑦ 鲁莽行为（如挥霍、不负责任，或不计后果的行为等）；⑧ 性欲亢进。严重者可出现幻觉、妄想等精神病性症状。

严重损害社会功能，或给别人造成危险或不良后果。病程至少已持续 1 周。排除器质性精神障碍，或精神活性物质和非成瘾物质所致的类躁狂发作。

10.2.4.2 抑郁发作

在 ICD-10 中，患者通常具有心境低落、兴趣和愉快感丧失、精力不济或疲劳感等典型症状。其他常见的症状是：① 集中注意和注意的能力降低；② 自我评价降低；③ 自罪观念和无价值感（即使在轻度发作中也有）；④ 认为前途暗淡悲观；⑤ 自伤自杀的观念或行为；⑥ 睡眠障碍；⑦ 食欲下降。病程持续至少 2 周。

10.2.4.3 双相情感障碍

双相情感障碍的诊断以躁狂发作和抑郁发作为基础，在整个病程中，曾经出现过典型的躁狂发作和抑郁发作，并且目前的发作情况符合某一型躁狂发作或抑郁发作的表现形式。符合这类诊断标准的患者诊断为双相情感障碍。

10.2.4.4 环性心境障碍

环性心境障碍是指反复出现轻度心境高涨或低落，但不符合躁狂或抑郁发作症状标准。心境不稳定至少 2 年，其间有轻度躁狂或轻度抑郁的周期，可伴有或不伴有心境正常间歇期；社会功能受损较轻。

10.2.4.5 恶劣心境障碍

恶劣心境障碍是慢性的的心境低落，无论从严重程度还是一次发作的持续时间，目前均不符合轻度或中度复发性抑郁标准，同时无躁狂症状。至少 2 年内抑郁心境持续存在或反复出现，其间的正常心境很少持续几周；社会功能受损较轻，自知力完整或较完整。

10.2.5 治疗

10.2.5.1 药物治疗

情感性精神障碍最主要的治疗药物是心境稳定剂和抗抑郁药。对于躁狂发作以及双相情感障碍躁狂相的患者，使用心境稳定剂为主；有明显兴奋躁动的患者，可以合并抗精神病药物，包括经典抗精神病药氟哌啶醇、氯丙嗪和非典型抗精神病药奥氮平、喹硫平、利培酮、齐拉西酮、阿立哌唑等。对于双相情感障碍抑郁相的患者，原则上不主张使用抗抑郁药物，因其容易诱发躁狂发作、快速循环发作或导致抑郁症状慢性化，对于抑郁

发作比较严重甚至伴有明显消极行为者、抑郁发作在整个病程中占据绝大多数者以及伴有严重焦虑、强迫症状者可以考虑在心境稳定剂足量治疗的基础上，短期合并应用抗抑郁药，一旦上述症状缓解，应尽早减少或停用抗抑郁药。

10.2.5.1.1 心境稳定剂

心境稳定剂是指对躁狂或抑郁具有治疗或预防复发作用且不引起躁狂或抑郁转相，或引起频繁发作或躁狂与抑郁混合发作的药物。这类药物用于治疗躁狂发作和双相情感障碍，包括对躁狂相和抑郁相的治疗以及预防复发。

常用药物：

(1) 碳酸锂：是最经典、疗效最可靠的心境稳定剂。碳酸锂被 FDA 批准的适应证有躁狂发作、双相障碍患者的维持治疗。其他还有双相障碍、抑郁症发作（辅助用药）、血管性头痛和中性粒细胞减少症。起效时间 1~3 周。治疗开始前应检查肾功能并确定是否肥胖。治疗过程中要监测血锂浓度和体重，对于体重增加超过 5% 者，要注意是否发生糖尿病、血脂蛋白异常，或考虑换用其他药物。不良反应有共济失调、构音困难、谵妄、震颤、记忆力问题、多尿、烦渴、腹泻、恶心、体重增加、皮疹、白细胞计数增多等。严重的不良反应有肾功能损害、肾源性糖尿病、心律不齐、心血管改变、心动过缓、低血压、T 波低平或倒置，罕见癫痫发作。出现震颤时可加用普萘洛尔 20~30mg，每日 2 或 3 次。急性期常用剂量为每日 1800mg，分次服用。维持治疗剂量为每日 900~1200mg，分次服用。但因个体差异大，最好测定患者血锂浓度来确定治疗量。急性期血锂浓度维持在 0.6~1.2mmol/L；维持期为 0.4~0.8mmol/L；老年患者治疗血锂浓度不超过 1.0mmol/L 为宜。起始剂量为 250mg，每日 2 或 3 次，根据血药浓度逐渐增加剂量。药物的治疗剂量与中毒剂量接近，容易发生中毒。中毒症状包括震颤、共济失调、腹泻、恶心、过度镇静。严重锂中毒可引起昏迷和死亡。不推荐用于严重肾功能损害和心脏疾病的患者。服排钠利尿剂者及大量出汗者可增加锂盐的毒性。老年患者和器质性疾病患者在治疗剂量就可能出现神经毒性反应，如谵妄和其他精神状态改变，应低剂量治疗。该药的优势是治疗欣快性躁狂、难治性抑郁，减少自杀的危险性，与新型抗精神病药物和（或）心境稳定剂如抗癫痫药丙戊酸盐合用效果好。缺点是用于治疗烦躁性躁狂、混合性躁狂和快速循环型躁狂、双相障碍抑郁相效果较差。对于预防躁狂发作的效果比预防抑郁发作的效果好。

(2) 丙戊酸盐 (Valproate)：为抗癫痫药和心境稳定剂。经 FDA 批准的适应证有躁狂、单独出现的或与其他类型的癫痫相关的复杂性部分发作、预防偏头痛，其他还有双相障碍的维持治疗、双相抑郁、精神病、精神分裂症。靶症状是情绪不稳定、预防偏头痛、癫痫部分发作。对于急性躁狂，数日内起效；作为心境稳定剂，需数周到数月发挥最佳作用。治疗前必须进行血小板计数和肝功能检查，测体重。在治疗期间要监测体重，若体重增加超过 5%，应评估是否有糖尿病、脂蛋白异常或考虑换药。不良反应有镇静、震颤、头晕、共济失调、衰弱、头痛、腹痛、恶心、呕吐、腹泻、食欲降低、便秘、消化不良、体重增加、秃头症、脂质调节异常等。严重的不良反应有罕见的中毒性肝炎和胰腺炎，有时可致死。合用普萘洛尔 20~30mg，每日 2 或 3 次，可减少震颤。剂量范围：躁狂发作为每日 1200~1500mg。治疗非急性躁狂时，起始剂量为每日 250~500mg，缓慢加量。治疗急性躁狂时，起始剂量为每日 1000mg，快速加量。肝功能损害患者禁用；老年患者应减量，加量应缓慢；用于儿童时应严密监测；妇女在怀孕前 3 个月服用可致胎儿畸形；哺乳期妇女使用安全。该药的优势是治疗双相障碍的躁狂相，与锂盐和（或）新型抗精神病药物合用效果好；缺点是不适用于双相障碍的抑郁相，会导致镇静和体重增加，与多种药物有相互作用，引起多种不良反应，不适用于孕妇。

(3) 卡马西平 (Carbamazepine): 为抗癫痫药和心境稳定剂, 是电压敏感的钠通道拮抗剂。经 FDA 批准的适应证有精神运动性癫痫、癫痫大发作、混合型癫痫, 其他还有双相情感障碍、精神分裂症 (辅助用药)。对于急性躁狂, 需数周才能起效。心境稳定剂的作用需数周到数月才能达到最佳效果。靶症状除了癫痫, 还有不稳定的情绪, 特别是躁狂。治疗开始需查血常规、肝功能和甲状腺功能。常见的不良反应有过度镇静、头晕、意识障碍、头痛、恶心、呕吐、腹泻、视力模糊、良性白细胞减少症及皮疹。严重不良反应有罕见的再生障碍性贫血、粒细胞缺乏症、严重的皮肤病反应、心脏问题、诱发精神病性症状或躁狂、抗利尿激素分泌失调综合征、癫痫大发作频率增加 (在不典型意识丧失的癫痫患者中)。治疗期间必须监测有无异常出血或瘀肿、口周疼痛、感染、发热或咽部疼痛。有骨髓抑制的患者禁用, 不能与单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs) 合用。有肾脏疾病的患者必须减量, 肝功能损害和心脏功能损害的患者慎用。老年人和儿童减量。常用剂量为每日 400~1200mg, 6 岁以下的儿童为每日 10~20mg/kg。停药过快会使双相障碍的症状复发。卡马西平主要经肝脏 CYP450 酶 3A4 亚型代谢, 肾脏排泄, 其活性代谢产物为 10, 11-环氧-卡马西平。由于卡马西平会激活 CYP450 酶 3A4 亚型活性, 可加快自身代谢, 经常需要增加剂量。此药与奈法唑酮、氟伏沙明、氟西汀合用时可增加卡马西平的血药浓度。卡马西平可增加苯妥英和扑米酮的血药浓度, 降低氯氮平、华法林和氟哌啶醇等药的浓度。用于妊娠前 3 个月时可能导致胎儿先天性异常。建议哺乳期妇女停药。对锂盐或其他心境稳定剂治疗无效的患者可能有效, 作为治疗躁狂的二线或三线用药。

10.2.5.1.2 抗抑郁药

抗抑郁药包括三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂、四环类抗抑郁药以及新型抗抑郁药几种。

1) 三环类抗抑郁药

(1) 阿米替林 (Amitriptyline): 属于三环类抗抑郁药。适应证有抑郁症、更年期忧郁症、恶劣心境以及器质性精神障碍伴发的抑郁症状, 特别是对伴有失眠的抑郁症效果较好。不良反应: 抗胆碱能作用如口干、便秘、视力模糊、排尿困难; 心血管方面有心动过速、直立性低血压等; 其他如头昏、躁狂样兴奋、激动、肝功能异常。有严重心脏病、青光眼、尿滞留、前列腺肥大者禁用; 不宜与单胺氧化酶抑制剂合用; 不宜与抗胆碱能药物合用。半衰期为 14~46h。口服应从小剂量开始, 逐渐加量。治疗剂量为每日 100~300mg, 分 2~3 次服, 剂量小时也可每晚 1 次服用。

(2) 氯米帕明 (Clomipramine): 属于三环类抗抑郁药。有较强地抑制中枢神经系统 5-HT 再吸收的作用。适应证有抑郁症、强迫症和恐惧症和焦虑症, 能够消除抑郁情绪, 唤起工作及社交活动的兴趣, 振奋情绪, 恢复活力; 还可用于治疗慢性疼痛。不良反应有轻微乏力、困倦、头晕、口干、口苦、便秘、食欲不振、视力模糊、排尿困难、直立性低血压等, 偶有皮肤过敏反应及肝功能异常。高龄、青光眼、前列腺肥大患者慎用, 不宜与单胺氧化酶抑制剂和抗胆碱能药物合用。半衰期为 20h, 口服, 开始剂量为 25mg, 每日 3 次, 治疗剂量为每日 100~300mg, 分 2 或 3 次服用。

2) 单胺氧化酶抑制剂 (MAOIs)

吗氯贝胺 (Moclobemide): 属于 MAOIs。曾用于治疗非典型的抑郁症, 由于会引起对肝实质损害的严重不良反应, 目前已极少使用。常见的不良反应为失眠、口干、便秘、排尿困难、低血压等。与富含酪胺的食物如奶酪、酵母、鸡肝、酒类等合用时可发生高血压危象, 一般不与三环类抗抑郁药合用。

3) 四环类抗抑郁药

马普替林 (Maprotiline): 在结构上比经典的三环类抗抑郁药物增加了一个内环, 也被称为四环类抗

抑郁药物。作用机制以抑制 NE 在突触前神经元的再摄取为主。抗抑郁作用强，为广谱抗抑郁药，适用于迟滞性抑郁症、激越性抑郁症和其他各类抑郁症。能够提高情绪，缓解焦虑、激动和精神运动阻滞。不良反应有口干、便秘、视力模糊、心动过速、头晕、震颤、睡眠障碍、皮肤过敏，偶可诱发躁狂。青光眼、前列腺肥大、癫痫及心、肝、肾功能不良者慎用；不宜与单胺氧化酶抑制剂和抗胆碱能药物合用；降低胍乙啶的降压作用；孕妇及哺乳期妇女禁用。老年患者剂量酌减。半衰期 51h。口服，从小剂量开始，逐渐加量，治疗剂量为每日 100~300mg，分 3 次服，剂量小时也可以每晚 1 次服用。

4) 新型抗抑郁药

(1) 氟西汀 (Fluoxetine): 为新型抗抑郁药，属于 SSRI 类抗抑郁药。靶症状为抑郁情绪、动力和兴趣缺乏、焦虑、睡眠障碍。氟西汀与奥氮平合用可以治疗双相抑郁，难治性单相抑郁和精神病性抑郁。通常需要 3~4 周起效，不良反应有性功能障碍、胃肠道反应（食欲降低、恶心、腹泻、便秘、口干）、失眠、镇静、激越、震颤、头痛、头晕、出汗、出血等。严重的不良反应有罕见的癫痫发作、诱发躁狂和激活自杀观念。治疗抑郁症和焦虑症时常用剂量为每日 20~80mg，治疗贪食症时为每日 60~80mg。母药半衰期为 2 或 3 天，活性代谢产物去甲氟西汀为 2 周。与三环类抗抑郁药合用时增加三环类抗抑郁药的血浆水平，因此应减少后者剂量。不能与单胺氧化酶抑制剂合用。肝脏损害和老年患者要减量。该药的优点是用于不典型抑郁症（睡眠过多、食欲增加）、疲乏和精力差的患者，合并进食和情绪障碍的患者，患有强迫症或抑郁症的儿童。缺点是不适用于治疗厌食、激越及失眠的患者；起效相对较慢。

(2) 帕罗西汀 (Paroxetine): 为新型抗抑郁药，属于 SSRI 类抗抑郁药。失眠或焦虑在治疗早期就可缓解。治疗抑郁作用需 2~4 周才出现，若治疗 6~8 周仍然无效，需要增加剂量或判定无效。不良反应有性功能障碍、胃肠道反应（食欲降低、恶心、腹泻、便秘、口干）、失眠、镇静、激越、震颤、头痛、头晕、出汗等。严重的不良反应有罕见的癫痫发作、诱发躁狂和激活自杀观念。剂量范围每日 20~60mg，起始剂量为每日 10~20mg，需等待数周才能决定是否有效，每周加量 10mg。停药时应缓慢，以免出现撤药反应。肝肾功能损害和老年患者应减少剂量。该药的优势是治疗时伴有焦虑和失眠的患者，以及焦虑抑郁混合的患者。缺点是不适用于睡眠过多的患者、AD 患者、认知障碍患者以及伴有精神运动性迟滞、疲乏、精力差的患者。

(3) 氟伏沙明 (Fluvoxamine): 为新型抗抑郁药，属于 SSRI 类抗抑郁药。靶症状是抑郁情绪和焦虑。通常需要 2~4 周起效，部分患者在使用早期就可改善睡眠或焦虑。不良反应类似于帕罗西汀。严重的不良反应有罕见的癫痫发作、诱发躁狂和激活自杀观念。治疗强迫症常用剂量为每日 100~300mg，治疗抑郁症为每日 100~200mg。起始剂量为每日 50mg，4~7d 每日增加 50mg，直至获得最佳疗效。最高剂量为每日 300mg，与三环类抗抑郁药、卡马西平和苯二氮草类药物合用时增加合用药物的血浆水平，应减少合用药物的剂量。不应与 MAOIs 合用。用于肝脏损害的患者时应减小剂量。该药的优势是治疗抑郁焦虑混合的患者，可以快速出现抗焦虑和治疗失眠的作用，还可用于治疗精神病性抑郁和妄想性抑郁；缺点是不能用于有肠易激综合征和多种胃肠道不适的患者。剂量需要滴定以及每日服药 2 次。

(4) 舍曲林 (Sertraline): 为新型抗抑郁药，属于 SSRI 类抗抑郁药。靶症状是抑郁情绪、焦虑、睡眠障碍、惊恐发作、回避行为、再经历、警觉性增高。在治疗早期，部分患者可出现精力和活动增加。治疗作用需 2~4 周后才可出现；若治疗 6~8 周仍然无效，需要增加剂量或判定无效。不良反应类似于氟西汀和帕罗西汀。严重的不良反应有罕见的癫痫发作、诱发躁狂和激活自杀观念。剂量范围为每日 50~200mg。有肝脏损害的患者应减量。老年患者剂量要小，加药应慢。该药的优势是治疗不典型抑郁（睡眠过多、食欲增加），可用于老年患者，对疲乏和精力差的患者效果较好。缺点是不宜用于伴有失眠、肠易激综合征的患者。剂量需

要滴定。

(5) 西酞普兰 (Citalopram): 为新型抗抑郁药, 属于 SSRI 类抗抑郁药。靶症状有抑郁情绪、焦虑、惊恐发作、回避行为、再经历以及警觉性增高, 其他还有睡眠障碍, 包括失眠或睡眠过多。不良反应类似于氟西汀和帕罗西汀。严重的不良反应有罕见的癫痫和诱发躁狂。常用剂量为每日 20~60mg, 起始剂量为每日 20mg, 缓慢加量。该药的优点是较其他抗抑郁药更易耐受, 可用于老年患者及使用其他 SSRIS 过度激活或镇静的患者, 药物较少对肝脏 CYP450 酶各种亚型起抑制作用。具有量效关系, 剂量需要滴定以达到最佳疗效。

(6) 文拉法辛 (Venlafaxine): 为新型抗抑郁药, 属于 SNRI 类抗抑郁药。靶症状是抑郁情绪, 精力、动力和兴趣降低, 睡眠障碍, 焦虑。起效时间通常需要 2~4 周; 如治疗 6~8 周后仍然无效, 需要增加剂量或判定无效。不良反应随着剂量的增加而增加, 常见有头痛、神经质、失眠、镇静、恶心、腹泻、食欲减退、性功能障碍、衰弱、出汗等, 还可见抗利尿激素分泌异常综合征、剂量依赖性高血压, 严重罕见的不良反应有癫痫及诱发躁狂和激活自杀观念。常用剂量范围: 治疗抑郁症时为每日 75~225mg, 缓释剂为顿服, 非缓释剂分成 2 或 3 次服用。治疗 GAD 时剂量为每日 150~225mg, 起始剂量为 75mg (缓释剂) 或 25~50mg (非缓释剂), 每 4d 的加药量不应超过每日 75mg, 直至出现最佳效果。最大剂量可达每日 375mg, 应缓慢停用。该药的优势是治疗迟滞性抑郁, 不典型抑郁及伴焦虑的患者, 其治疗抑郁症的缓解率较 SSRI 高; 缺点是不能用于高血压或临界高血压患者。

(7) 曲唑酮 (Trazodone): 为新型抗抑郁药, 属于 SARI 类抗抑郁药。靶症状是抑郁、焦虑、睡眠障碍。治疗失眠作用起效快, 治疗抑郁的作用需 2~4 周。若治疗 6~8 周仍然无效, 需要增加剂量或判定无效。治疗失眠时可长期使用, 因无证据表明会产生耐受性、依赖或撤药症状。不良反应有恶心、呕吐、水肿、视力模糊、便秘、口干、头晕、镇静、疲乏、头痛、共济失调、震颤、低血压、晕厥。长期治疗时罕见慢性心律过缓及皮疹。严重的罕见不良反应有阴茎持续勃起、癫痫、诱发躁狂或激活自杀观念。剂量范围为每日 150~600mg。单药治疗抑郁症时, 起始剂量为每日 150mg, 分次服用, 每 3 或 4 日加药量为每日 50mg, 分 2 次服用。慎用于有肝脏损害的患者和儿童; 不推荐用于心肌梗死恢复期患者; 老年患者应减量; 孕妇妊娠前 3 个月避免使用, 哺乳期应停止服药。该药的优势是治疗失眠时不会产生依赖, 辅助其他抗抑郁药治疗残留的失眠和焦虑症状、伴焦虑的抑郁症患者, 极少引起性功能障碍; 缺点是不适用于乏力、睡眠过多的患者和难以忍受镇静作用的患者。

(8) 米氮平 (Mirtazapine): 为新型抗抑郁药, 属于 NaSSA 类抗抑郁药。该药对重度抑郁和明显焦虑、激越的患者疗效明显且起效较快, 对患者的食欲和睡眠改善明显; 过度镇静和引起体重增加是较为突出的不良反应。起效时间: 对失眠和焦虑的作用可短期内见效, 但对抑郁的治疗作用通常需要 2~4 周; 若 6~8 周内无效, 应增加剂量或判定无效。在治疗过程中应监测体重。不良反应有口干、便秘、食欲增加、体重增加、镇静、头晕、多梦、意识障碍、流感样症状 (可能是由于白细胞或粒细胞计数低)、低血压。严重的不良反应有罕见的癫痫、诱发躁狂或激活自杀观念。剂量范围为每日 15~45mg, 晚上服用。起始剂量为每日 15mg, 1 或 2 周增加剂量直至出现最佳效果, 最高剂量为每日 45mg。慎用于心、肝、肾功能损害的患者, 老年患者要减量。该药的优势是治疗特别担心性功能障碍患者、症状性焦虑患者和合并使用药物的患者; 可作为增效剂增加其他抗抑郁药的效果; 缺点是不宜用于担心体重增加的患者和精力差的患者。

(9) 瑞波西汀 (Reboxetine): 为新型抗抑郁药, 属于 NRI 类抗抑郁药。靶症状为抑郁情绪、精力差、动力缺乏和兴趣降低、自杀观念、认知障碍、精神运动性迟滞。起效时间通常需要 2~4 周; 若治疗 6~8 周,

抑郁情绪仍无改善，应增加剂量或判定无效。不良反应有失眠、头晕、焦虑、激越、口干、便秘、尿潴留、性功能障碍以及剂量依赖性低血压。严重的不良反应有罕见的癫痫和诱发躁狂，激活自杀观念。常用剂量范围为每日 8mg，分 2 次服用，最大剂量为每日 10mg；起始剂量为每日 2mg，分 2 次服用，1 周后加至每日 4mg。心脏疾病患者慎用；肝肾疾病及老年、儿童患者慎用；不推荐用于孕妇和哺乳期妇女。该药的优点是用于治疗疲倦、无动力的患者、有认知障碍患者和精神运动性迟滞患者，其改善社会功能和职业功能的效果较 SSRI 好；缺点是每日需要服药 2 次。

10.2.5.2 电抽搐治疗或改良电抽搐治疗

对于有严重消极自杀言行或抑郁性木僵的患者，应首选电抽搐或改良电抽搐治疗；对使用抗抑郁药治疗无效的患者也可采用电抽搐治疗。电抽搐治疗见效快、疗效好，6~12 次为一疗程。电抽搐治疗后仍需用药物维持治疗。

10.2.5.3 重复经颅磁刺激治疗

重复经颅磁刺激治疗是 20 世纪 90 年代初应用于精神科临床研究的物理治疗方法，其基本原理是磁场穿过皮肤、软组织和颅骨，在大脑神经中产生电流和引起神经元的去极化，从而产生生理效应。

10.2.5.4 脑深部电刺激

脑深部电刺激是一种神经外科手术疗法，刺激器是如同起搏器样的装置，或者将刺激电极植入基底神经核区，或背侧丘脑，或底丘脑核区，以高频电刺激打断神经、精神疾病的异常神经活动。

10.2.5.5 心理治疗

在药物治疗的同时常合并心理治疗，尤其是有明显心理社会因素作用的抑郁发作患者及轻度抑郁或恢复期患者。

10.3 神经症

10.3.1 定义

神经症性障碍是指病因、发病机制和临床表现颇不一致的一组精神障碍。包括恐惧性障碍、焦虑性障碍、强迫症、分离（转换性）障碍、躯体形式障碍、神经衰弱。

10.3.2 流行病学

WHO 领导下的精神卫生调查协作组于 2001—2003 年对美洲、欧洲、中东、非洲和亚洲的 14 个国家的 60463 名成人进行了精神障碍相关调查，发表了世界精神卫生报告，其中焦虑性障碍的年患病率如下

表 10-1: 不同国家和地区的年患病率

国家和地区	年患病率	国家和地区	年患病率
哥伦比亚	10.0	西班牙	5.9
墨西哥	6.8 [*]	乌克兰	7.1 [*] #
美国	18.2	黎巴嫩	11.2
比利时	6.9	尼日利亚	3.3
法国	12.0	日本	5.3 [*]
德国	6.2	中国北京	3.2 [*]
意大利	5.8	中国上海	2.4 [*]
荷兰	8.8		

表10-1¹。

这次调查采用 DSM-IV 诊断标准，其中焦虑性障碍包括广场恐惧症、广泛性焦虑障碍、强迫性障碍、惊恐障碍、创伤后应激障碍、社交恐惧症和特殊恐惧症。

10.3.3 病因和发病机制

神经症的病因受到遗传因素、素质因素、生理因素和心理社会因素的影响，双生子研究表明神经症呈明显的家族聚集性；同时患者在发病前有相应的人格倾向；并且存在明显的生理和心理社会因素。

10.3.4 临床表现

10.3.4.1 恐惧性障碍

恐惧症的临床表现很多，恐惧对象已达数百种之多，而且多以恐惧对象作为疾病名称，如飞行恐惧症、医牙恐惧症等，ICD-10 将其归纳为以下三类。

10.3.4.1.1 场所恐惧症

主要临床表现：① 不敢进入商店、公共汽车、剧院、教室等公共场所和人群集聚的地方，如果患者冒险去尝试面对这些恐惧场景，就会出现各种焦虑症状，甚至惊恐发作。② 焦虑症状和惊恐发作常导致患者产生回避行为，甚至根本不敢出门，对配偶和亲属的依赖突出。恐惧发作时还可伴有抑郁、强迫及人格解体等症状。这种表现形式在西方最常见，妇女患者尤多，多在 20～30 岁起病。

^{1*} 表示不包括强迫性障碍；# 表示不包括特殊恐惧症。

10.3.4.1.2 社交恐惧症

主要表现在社交场合下感到害羞、局促不安、尴尬、笨拙，怕成为人们耻笑的对象。他们不敢在人们的注视下操作、书写或进食；他们害怕聚会，害怕与人近距离的相处，更害怕组织以自己为中心的活动；他们不敢当众演讲，不敢与重要人物谈话，担心届时会脸红，被称为赤面恐惧。有的患者看着别人眼睛时，害怕并回避与别人的视线相遇，此称对视恐惧。他们没有牵连观念，对周围现实的判断并无错误，只是不能控制自己不合理的情感反应和回避行为，并因此苦恼。患者恐惧的对象可以是生人，也可以是熟人，甚至是自己的亲属、配偶。较常见的恐惧对象是异性、严厉的上司和未婚夫（妻）的父亲等。大多在 17~30 岁期间发病，男女发病率相近。患者若被迫进入社交场合时，便产生严重的焦虑反应，惶然不知所措。

10.3.4.1.3 特定恐惧症

也称单一恐惧症，指患者对某一具体的物体、动物有一种不合理的恐惧。特定恐惧症常起始于童年，如恐惧某一小动物，在儿童中很普遍，只是这种恐惧通常随着年龄增长而消失。为何少数人一直持续到成人，目前尚无法解释。不祥物恐惧（如棺材、坟堆、血污）在正常人中也不少见，不同的只是没有患者那种典型的回避行为及强烈的情绪和自主神经反应。单一恐惧症的症状恒定，多只限于某一特殊对象，如恐惧昆虫、老鼠或刀剪等物品，既不改变，也不泛化。但在部分患者，却可能在消除了对某一物体的恐惧之后，又出现新的恐惧对象。

10.3.4.2 焦虑性障碍

焦虑性障碍主要症状为焦虑的情绪体验、自主神经功能失调及运动性不安。临床上常见有急性焦虑和慢性焦虑两种表现形式。

10.3.4.2.1 急性焦虑（惊恐障碍）

（1）惊恐发作：是一种突如其来的惊恐体验，仿佛窒息将至、疯狂将至、死亡将至。患者宛如濒临末日，或奔走，或惊叫，惊恐万状、四处呼救。惊恐发作时伴有严重的自主神经功能失调，通常起病急陡，终止也迅速。一般持续数十分钟便自发缓解。发作过后患者仍心有余悸，不过焦虑的情绪体验不再突出，而代之以虚弱无力，需经若干天才能逐渐恢复。

（2）预期焦虑：大多数患者在反复出现惊恐发作之后的间歇期，常担心再次发病，因而惴惴不安，也可出现一些自主神经功能活动亢进的症状。

（3）求助和回避行为：惊恐发作时，由于强烈的恐惧体验，患者常立即要求紧急帮助。在发作间歇期，常担心发病时得不到帮助，而主动回避一些活动，如不愿单独出门，不愿到人多的热闹场所等。

10.3.4.2.2 慢性焦虑（又称广泛性焦虑或浮游性焦虑）

（1）精神性焦虑：精神上的过度担心是该病的核心，且其担心与关注涉及不同方面。表现为未来可能发生的、难以预料的某种危险或不幸事件经常担心。可表现为自由浮动性焦虑、预期焦虑，并伴有觉醒性增高（如对外界刺激敏感、易于出现惊跳反应）、注意力难于集中、难以入睡和（或）易惊醒、易激惹等。

(2) 躯体性焦虑：主要表现为运动不安与肌肉紧张。运动不安可表现为搓手顿足、静坐不能、无目的的小动作增多等。肌肉紧张可表现为主观上的一组或多组肌肉不舒服的紧张感，严重时有肌肉酸痛，多见于胸部、颈部及肩背部肌肉，紧张性头痛也很常见，有的患者可出现肢体的震颤。

(3) 自主神经功能紊乱：表现为心悸、心慌、胸闷、呼吸迫促，出汗，口干，便秘、腹泻，尿频、尿急，皮肤潮红或苍白，阳痿、早泄、月经紊乱等症状。

(4) 其他症状：可合并疲劳、抑郁、强迫、恐惧、惊恐发作及人格解体等症状，但这些症状常不是疾病的主要临床相。

10.3.4.3 强迫症

10.3.4.3.1 强迫观念

(1) 强迫怀疑：对已完成某件事的可靠性有不确定感，如门窗是否关紧？钱物是否失落？不管患者怀疑什么，事实上他自己都清楚，这种怀疑是没有必要的。

(2) 强迫回忆：不由自主地反复回忆以往经历，无法摆脱。

(3) 强迫性穷思竭虑：对一些毫无意义或与己无关的事反复思索、刨根究底，如一个会计师苦苦思索了10年：眉毛为什么长在眼睛的上面而不是眼睛的下面？欲罢不能。

10.3.4.3.2 强迫情绪

主要指一种担心，如某患者坐公共汽车时总是双手放在头顶上，担心万一车上有人丢失钱包以免涉嫌自己；一个男孩与女孩说话时要把双手放在背后，用一只手紧紧握住一只手，说是怕自己做出不文明的举动来等。

10.3.4.3.3 强迫意向

患者感到有一种冲动要去做某种违背自己心愿的事。如某工人见到电插座就想触电、站在阳台上就想往下跳，抱着自己的婴孩就想往地上摔。患者不会真的去做，也知道这种想法是非理性，但这种冲动不止，欲罢不能。

10.3.4.3.4 强迫行为

(1) 强迫检查：如反复检查门是否锁紧、煤气是否关好、账目或稿件是否有错，严重时检查数十遍也不放心。

(2) 强迫洗涤：如反复洗手、反复洗涤衣物，明知过分，但无法自控。

(3) 强迫计数：反复数高楼大厦的窗、数楼梯、数电杆、数路面砖。某患者嗜清点门牌号码，常因某个门牌未点到而串街走巷，直到如愿方才罢休，为此常误了正事，因而痛苦不堪。

(4) 强迫性仪式动作：患者经常重复某些动作，久而久之程序化。如某同学进寝室时要在门口站一下，再走进去。某次因同学们相拥而入，他没来得及站立一下，遂焦虑不安，直到后来借故出来，在门口站立一下之后，方才平静下来。

10.3.4.4 分离（转换）性障碍

10.3.4.4.1 分离性遗忘

分离性遗忘并非由器质性因素引起的记忆缺失。患者单单遗忘了某一阶段的经历或某一性质的事件，而那一段经历或那一类事件对患者来说往往是创伤性的，是令患者痛苦的。

10.3.4.4.2 分离性漫游

分离性漫游又称神游症。此症发生在白天觉醒时，患者离开住所或工作单位，外出漫游。在漫游过程中患者能保持基本的自我料理，如饮食、个人卫生等，并能进行简单的社会交往，如购票、乘车等。短暂肤浅的接触看不出患者有明显的失常。此种漫游事先无任何目的和构想，开始和结束都是突然的，一般历时数小时至数天，清醒后对发病经过不能完全回忆。

10.3.4.4.3 分离性木僵

患者的行为符合木僵的标准，但检查和询问找不到躯体原因的证据。此外，如同其他分离性障碍一样，有证据支持心理原因的存在，近期或是有应激性事件，或是有突出的人际或社会问题。

木僵诊断的依据是自发动作以及对声、光、触等外界刺激的反应消失或极度减少，患者在长时间里几乎一动不动地坐着或躺着。完全或几乎没有言语及自发的有目的运动。虽可存在一定程度的意识紊乱，但肌张力、姿势、呼吸、有时睁眼、协调的眼部运动均表明患者既非处于熟睡之中，也不是无意识状态。

10.3.4.4.4 出神与附体障碍

出神表现为暂时性的同时丧失个人身份感和对周围环境的完全意识。在某些病例，患者的举动就像是已被另一种人格、精灵、神、或“力量”所代替。注意和意识仅局限于或集中在密切接触环境的一两个侧面，常有局限且重复的一系列运动、姿势、发音。本处包含的出神状态是指不由自主、非人所愿的，以及发生于宗教或其他文化上认可的外在处境下（或这类处境的延续）的妨碍日常活动者。

10.3.4.4.5 分离性运动障碍

（1）肢体瘫痪：可表现为单瘫、偏瘫或截瘫。伴有肌张力增强者常固定于某种姿势，被动时出现明显抵抗。病程持久者可能出现失用性肌萎缩。

（2）行走不能：坐时、躺时双下肢活动正常，但不能站立行走，站立时无力支撑，则缓缓倒地。

（3）缄默症、失音症：不用语言而用书写或手势与人交流称为缄默症；想说话，但发不出声音，或仅发出嘶哑的、含糊的、细微的声音，称为失音症，检查声带发现功能正常，可正常咳嗽。

10.3.4.4.6 分离性抽搐

分离性抽搐（假性抽搐）在运动方面可与癫痫的抽搐十分近似，但咬舌、严重摔伤、小便失禁等表现在分离性抽搐中很罕见。不存在意识丧失，而代之以木僵或出神状态。

(1) 痉挛发作：受到精神刺激或暗示时发生，缓慢倒地，呼之不理、全身僵直或肢体抖动，或呈角弓反张姿势。患者表情痛苦，眼角含泪，一般持续数十分钟。

(2) 局部肌肉的抽动或阵挛：可表现为肢体的粗大颤动或某一群肌肉的抽动，或是声响很大的呃逆，症状可持续数分钟至数十分钟，或中间停顿片刻，不久又可持续。

10.3.4.4.7 分离性感觉麻木和感觉丧失

(1) 感觉过敏：对一般的声、光刺激均难以忍受，轻微的抚摸可引起剧烈疼痛。

(2) 感觉缺失：表现为局部或全身的感觉缺失，缺失的感觉可为痛觉、触觉、温觉、冷觉或振动觉，缺失的范围与神经分布不一致。

(3) 感觉异常：如果感觉咽部有梗阻感或异物感，称为癔症球；头部紧箍感、沉重感，称为病症盔；精神因素引起的头痛或其他躯体部位的疼痛，称为心因性疼痛。

(4) 视觉障碍：可表现为失明、管状视野、单眼复视。

(5) 听觉障碍：表现为突然失聪，或选择性耳聋，即对某一类声音辨听能力缺失。

10.3.4.5 躯体形式障碍

10.3.4.5.1 疑病症

本病突出的表现是：患者对自身的身体状况过分关注，认为自己患某种严重的躯体疾病。主诉与症状可只限于某一部位、器官或系统，也可涉及全身。症状表现的形式多种多样，有的患者对症状的感知极为具体，描述的病象鲜明、逼真，表现为定位清楚的病感。如肝脏肿胀的感觉、胃肠扭转的体验、脑部充血的感觉、咽喉异物堵塞感等。有的患者则体验到定位不清楚的病感，性质模糊，难以言表，只知道自己体虚有病，状态不佳。

疼痛是本病最常见的症状，有一半以上的患者主诉疼痛，常见部位为头部、腰部和胸部，有时感觉全身疼痛。其次是躯体症状，可涉及许多不同器官，表现多样，如感到恶心、吞咽困难、反酸、胀气、心悸；有的患者则觉得有体臭或五官不正、身体畸形。虽查无实据，仍要四处求医、反复检查。

10.3.4.5.2 躯体化障碍

临床表现除了符合躯体形式障碍的诊断概念以外，还必须以多种多样、反复出现、经常变化的躯体症状为主，以下列 4 组症状之中，至少有 2 组共 6 项症状。

(1) 胃肠道症状：如腹痛，恶心，腹胀或胀气，嘴里无味或舌苔过厚，呕吐或反胃，大便次数多、稀便，或水样便。

(2) 呼吸循环系症状：如气短，胸痛。

(3) 泌尿生殖系症状：如排尿困难或尿频，生殖器或其周围不适感，异常或大量的阴道分泌物。

(4) 皮肤症状或疼痛症状：如瘢痕、肢体或关节疼痛、麻木或刺痛感。

(5) 体检和实验室检查不能发现躯体障碍的证据，能对症状的严重性、变异性、持续性或继发的社会功能损害做出合理解释。

(6) 对上述症状的优势观念使患者痛苦，不断求诊，或要求进行各种检查，但检查结果阴性和医师的合理解释均不能打消其疑虑。

(7) 如存在自主神经活动亢进的症状，但不占主导地位。

而且体格检查和实验室检查未发现与这些症状相关的躯体疾病的证据。尽管如此，患者仍深感痛苦，不断求医。各种医学检查的正常结果和医师的合理解释均不能打消患者的疑虑，且病程必须持续 2 年以上。

10.3.4.5.3 躯体形式自主神经紊乱

躯体形式自主神经紊乱是一种主要受自主神经支配的器官系统（如心血管、胃肠道、呼吸系统）发生躯体障碍所致的神经症样综合征。患者在自主神经兴奋症状（如心悸、出汗、脸红、震颤）基础上，又发生了非特异但更有个体特征和主观性的症状，如部位不定的疼痛、烧灼感、沉重感、紧束感、肿胀感，经检查这些症状都不能证明有关器官和系统发生了躯体障碍。故本障碍的特征在于明显的自主神经受累，非特异性的症状附加了主观的主诉，以及坚持将症状归于某一特定的器官或系统。

10.3.4.5.4 躯体形式疼痛障碍

躯体形式疼痛障碍是一种不能用生理过程或躯体障碍予以合理解释的持续、严重的疼痛。情绪冲突或心理社会问题直接导致了疼痛的发生，经过检查未发现相应主诉的躯体病变。患者声称疼痛剧烈，但可能缺少器质性疼痛时所伴有的那些生理反应。躯体形式疼痛障碍的患者主诉最多的是头痛、腰背痛及不典型大的面部疼痛，疼痛的时间、性质、部位常常变化，镇痛剂、镇静剂往往无效，而抗抑郁药物可能获意外之功效。

10.3.4.6 神经衰弱

10.3.4.6.1 精神易兴奋、脑力和体力易疲劳

患者的精神活动极易发动。由于兴奋阈值低，周围一些轻微的，甚至是无关的刺激也能引起患者较强烈的或较持久的反应，因而患者的注意力涣散，不由自主的联想和回忆增多，精力很难集中。引起兴奋反应的刺激并不都很强烈，也不一定都是不愉快的事情，但无法平息的无谓联想却令人痛苦。

由于患者的非指向性思维长期处于活跃、兴奋状态，大脑无法得到必要的、充分的松弛和休息，于是脑力容易疲劳。感到脑子反应迟钝，记忆力减退、思维不清晰、思考效率下降。同时，患者也感到疲乏、困倦、全身无力等躯体疲劳症状，即使适当休息或消遣娱乐之后仍难以恢复。

10.3.4.6.2 情绪症状

患者可能会出现一些焦虑或抑郁症状，但不突出，也不持久。神经衰弱突出的情绪症状是易激惹、易烦恼和易紧张。由于情绪启动阈值降低，再加上情绪自制力减弱，患者显得易激惹，包括稍微受到刺激便易发怒，发怒之后又易后悔；看书看戏易伤感，动不动就热泪盈眶；易感委屈；遇到不平之事、不正之风易愤慨，是可忍孰不可忍。易烦恼，即思绪剪不断、理还乱，觉得人人都不顺眼，事事都不顺心。易紧张是指不必要的担心和不安，总觉得处境不妙，形势紧迫、咄咄逼人。

10.3.4.6.3 心理生理症状

心理生理症状指心理因素引起的某些生理障碍，如紧张性疼痛：患者觉得头重、头胀、头痛、头部紧箍感；或颈部、腰背部的不适和酸痛。睡眠障碍：入睡困难、入睡不深、自觉多梦、睡后不解乏。或者本来睡眠尚可，但总担心失眠或总觉得没有入睡。常常是睡眠节律倒错，该醒时昏昏欲睡，该睡时则头脑清醒。其他的心理生理症状还包括耳鸣、心慌、胸闷、消化不良、尿频、多汗、阳痿或月经不调等。

10.3.5 诊断

ICD-10 中关于神经症性障碍的诊断标准如下：神经症是一组主要表现为焦虑、抑郁、恐惧、强迫、疑病症状，或神经衰弱症状的精神障碍。本障碍有一定的人格基础，起病常受心理社会（环境）因素影响。症状没有可证实的器质性病变作基础，与患者的现实处境不相称，但患者对存在的症状感到痛苦和无能为力，自知力完整或基本完整，病程多迁延。各种神经症性症状或其组合可见于感染、中毒、内脏、内分泌或代谢和脑器质性疾病，称为神经症样综合征。

(1) 症状标准（至少有下列 1 项）：① 恐惧；② 强迫症状；③ 惊恐发作；④ 焦虑；⑤ 躯体形式症状；⑥ 躯体化症状；⑦ 疑病症状；⑧ 神经衰弱症状。

(2) 严重标准：社会功能受损或无法摆脱的精神痛苦，促使其主动求医。

(3) 病程标准：符合症状标准至少已 3 个月，惊恐障碍另有规定。

(4) 排除标准：排除器质性精神障碍、精神活性物质与非成瘾物质所致精神障碍、各种精神病性障碍，如精神分裂症、偏执性精神病以及心境障碍等。

10.3.6 治疗

10.3.6.1 恐惧性障碍的治疗

10.3.6.1.1 心理治疗

行为疗法是目前恐惧症的首选疗法，如暴露冲击疗法、系统脱敏疗法、放松训练等。除了行为治疗外，可合并进行其他心理治疗，如认知疗法、精神分析治疗、人际间心理治疗等。

10.3.6.1.2 药物治疗

严格地说并无一种消除恐惧情绪的药物。研究证据证明下述药物对恐惧症可能有效。

(1) 苯二氮草类药物。

(2) β 受体阻滞剂，如普萘洛尔。

(3) 抗抑郁药：三环类抗抑郁剂（如多塞平、阿米替林、丙米嗪），选择性 5-HT 再摄取抑制剂（SSRI）、5-HT 和去甲肾上腺素再摄取抑制剂（SNRI，如文拉法辛）和其他抗抑郁药（如奈法唑酮、米氮平）。

(4) 其他药物：有限的资料提示下述药物可能对恐惧症有效，抗癫痫药（如托吡酯、加巴喷丁、丙戊酸盐）、抗精神病药物奥氮平等。

10.3.6.2 焦虑性障碍的治疗

10.3.6.2.1 心理治疗

心理治疗如放松疗法, 不论是对广泛性焦虑症或急性焦虑发作均是有益的。当个体全身松弛时, 生理觉醒水平全面降低, 心率、呼吸、脉搏、血压、肌电、皮电等生理指标出现与焦虑状态逆向的变化。许多研究证实, 松弛不仅有如此生理效果, 而且有相应的心理效果。生物反馈疗法、音乐疗法、瑜伽、静气功的原理与之接近, 疗效也相仿。

10.3.6.2.2 药物治疗

1) 急性焦虑发作(惊恐障碍)

(1) 抗抑郁药。目前已经证实 SSRI 类药物对惊恐发作有效, 且多被作为一线药物。但惊恐发作患者往往对药物引起的激活作用十分敏感, 因此在用药初期宜缓慢增加剂量或合并使用苯二氮草类药物。SNRI 类及 NaSSA 类抗抑郁药, 目前也被推荐作为惊恐障碍的治疗药物。而 TCA 类抗抑郁药和 MAOIs 类药物, 如氯米帕明、丙咪嗪、苯乙肼、吗氯贝胺等, 对惊恐障碍的疗效较肯定, 但由于不良反应大等原因, 目前一般不作为一线用药。

(2) 苯二氮草类药物。阿普唑仑、氯硝西泮、劳拉西泮已经被证实对惊恐发作有效, 但由于具有镇静、肌肉松弛作用及可能的滥用和撤药反应, 目前主要作为二线用药。

(3) 其他药物。目前尚有临床研究证实下列药物可能对惊恐发作有效, 如 β 肾上腺素阻断剂、丁螺环酮、噻加宾、丙戊酸等。

2) 慢性焦虑(广泛性焦虑)

(1) 抗焦虑药。苯二氮草类药物: 曾经是临床上广泛使用的抗焦虑药物, 较常用的有阿普唑仑、艾司唑仑、劳拉西泮、氯硝西泮, 目前一般不建议作为一线用药。用药期间, 需避免操作快速器械(如高速驾车等), 以避免意外。

(2) 阿扎哌隆类药物。如丁螺环酮, 这类药物具有不良反应轻、不会引起滥用、依赖和撤药反应等优点, 但起效慢、疗效不确定。

(3) 抗抑郁药。某些抗抑郁药如 TCA 类的丙米嗪、SSRI 类抗抑郁药(如帕罗西汀、舍曲林、西酞普兰)、SNRI 类的文拉法辛等药物, 经临床研究证实对广泛性焦虑治疗有效。

(4) 其他。 β 肾上腺素阻断剂(如普萘洛尔)。

10.3.6.3 强迫症的治疗

10.3.6.3.1 心理治疗

心理治疗具有重要的意义, 使患者对自己的个性特点和所患疾病有正确客观的认识, 对周围环境、现实状况有正确客观的判断。丢掉精神包袱以减轻不安全感; 学习合理的应激方法, 增强自信, 以减轻其不确定感; 不好高骛远, 不精益求精, 以减轻其不完美感。同时动员其亲属同事, 对患者既不姑息迁就, 也不矫枉过正, 帮助患者积极从事体育、文娱、社交活动, 使其能逐渐从沉迷于穷思竭虑的境地中解脱出来。

10.3.6.3.2 药物治疗

(1) SSRI 类抗抑郁药：目前作为治疗强迫症的一线药物，尤其是氟伏沙明、氟西汀、舍曲林和帕罗西汀。其中氟伏沙明、舍曲林被推荐用于儿童。

(2) 三环类抗抑郁药：三环类抗抑郁剂已应用于强迫症的治疗。国内报道氯米帕明、丙米嗪及多塞平均有一定的疗效，其中氯米帕明疗效最好，有效剂量为每日 150~250mg，服药后第 3~4 周症状明显改善，显效和有效率达 70% 左右。但由于三环类抗抑郁药的严重不良反应，目前推荐作为二线用药。

(3) 单胺氧化酶抑制剂：本类药物具有一定的抗强迫作用，但由于此类药物作用的特异性差，对食品的限制及药物配伍的禁忌，因而不作为一线用药。

(4) 增效治疗：对于上述药物单药治疗无效或疗效欠佳时，可考虑增效治疗和（联合）应用。目前有研究报道的增效剂有氯硝西泮、奥氮平、利培酮、碳酸锂、加巴喷丁等。

10.3.6.3.3 电抽搐治疗

对于那些伴有强烈抑郁情绪甚至有强烈自杀念头的强迫症患者，电抽搐治疗不失为一种有效的方法。

10.3.6.3.4 精神外科治疗

精神外科治疗强迫症，或可减轻症状改善社会功能，但疗效并不肯定，不应作为常规治疗程序，因此必须严格掌握适应证。仅对极少数症状持续而严重的慢性强迫症患者，在充分药物治疗和心理治疗均失败后，而患者又处于极度痛苦中，才可考虑手术治疗。

10.3.6.4 分离（转换）性障碍的治疗

10.3.6.4.1 心理治疗

个别心理治疗一般分若干段进行，首先详细了解患者的个人发展史、个性特点、社会环境状况、家庭关系、重大生活事件，以热情、认真、负责的态度赢得患者的信任。然后安排机会，让患者表达、疏泄内心的痛苦、积怨和愤懑。医师要耐心、严肃地听取，稍加诱导，既不随声附和，也不批评指责。医师要注意患者当前所遭遇的社会心理因素和困境，不能只限于挖掘童年的精神创伤。这种治疗方法几乎适用于全部分离（转换）性障碍的患者。

10.3.6.4.2 药物治疗

有人认为药物治疗的作用有限，似乎都不比暗示治疗更有效。但临床实践中发现，分离（转换）性障碍的患者除了典型的发作以外，常常伴有焦虑、抑郁、脑衰弱、疼痛、失眠等症状。这些症状和身体不适感往往成为分离（转换）性障碍发作的自我暗示的基础。使用相应的药物有效控制这些症状，对治疗和预防分离（转换）性障碍的发作无疑是有益的。

10.3.6.5 躯体形式障碍的治疗

10.3.6.5.1 心理治疗

心理治疗是主要的治疗形式，其目的在于让患者逐步了解所患疾病的性质，改变其错误的观念，解除或减轻精神因素的影响，使患者对自己的身体情况与健康状态有一个相对正确的评估。

10.3.6.5.2 药物治疗

药物治疗主要在于解除患者伴发的焦虑与抑郁情绪，可用苯二氮䓬类、三环类抗抑郁剂、SSRI 以及对症处理的镇痛药、镇静药等。另外，对确实难以治疗的病例可以使用小剂量非典型抗精神病药物，如舒必利、利培酮等，以提高疗效。

10.3.6.6 神经衰弱的治疗

10.3.6.6.1 心理治疗

(1) 认知疗法。神经衰弱患者患病前多有一些心理因素，精神刺激虽不算严重，但可能由于患者的过度引申、极端思考或任意推断等形成错误认知，从而导致较明显的内心冲突。矫正患者的认知往往有釜底抽薪的效果。

(2) 森田疗法。神经衰弱的患者，部分具有疑病素质，求生欲望强烈。森田疗法建设性地利用这一精神活力，把注意点从自身引向外界，以消除症状、适应环境。

(3) 行为疗法。如松弛疗法。神经衰弱患者大多伴有失眠、紧张性疼痛，各种松弛疗法，包括生物反馈、静气功、瑜伽术均有一定效用。

10.3.6.6.2 药物治疗

根据患者的症状，可酌情使用抗焦虑药、抗抑郁药、中枢兴奋药、镇静药、止痛药和促脑代谢药等。如果兴奋症状明显，以抗焦虑药或镇静药为主；如果衰弱症状明显，以中枢兴奋药和促脑代谢药为主；如果白天萎靡不振，夜里却浮想联翩，则可白天用中枢兴奋药，晚上用镇静药，促其恢复正常的生物节律。另可适当选用中成药。

10.3.6.6.3 其他治疗方法

如开展体育锻炼、工娱疗法及各种方法的综合实施，也有一定疗效。

第十一章 心血管系统疾病的药物治疗

11.1 高血压

高血压是最常见的心血管疾病之一，是一种以动脉压升高为主要特点的临床综合征。2005 年《中国高血压指南》定义高血压的诊断标准为收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和（或）舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ 。患者既往有高血压病史，目前正在使用抗高血压药，血压虽低于 $140\text{mmHg}/90\text{mmHg}$ ，亦可诊断为高血压。动脉压的持续升高可导致靶器官如心脏、肾脏、脑和血管的功能性或器质性病变，并伴有全身代谢性改变，不仅严重影响患者的生活质量，还直接威胁患者的生命。

临床上高血压可分为原发性高血压和继发性高血压两大类。原发性高血压是一种以血压升高为主要临床表现而病因尚未明确的独立疾病，占高血压的 95% 以上；继发性高血压又称为症状性高血压，在这类疾病中病因明确，而血压升高仅是该种疾病的临床表现之一，约占高血压的 5%，如能及时治愈原发病，可能使血压恢复正常。

11.1.1 流行病学

高血压的患病率有地域、年龄和种族的差别，各国的情况也不尽相同，总体上发达国家高于发展中国家。近年来，我国的原发性高血压患病率与年俱增，2002 年卫生部调查资料显示，我国成人高血压患病率达 18.8%，较 1991 年全国普查成人患病率的 11.26% 有了明显增长。

11.1.2 病因及发病机制

11.1.2.1 遗传

高血压发病有明显的遗传性，并具有家族倾向。双亲均有高血压的子女，成年后发生高血压的比例亦增高。目前认为高血压是多基因的遗传病，具有遗传背景的患者占整个高血压人群的比例达 30%~50%。

11.1.2.2 精神、神经作用

流行病学调查提示，从事经常处于应激状态、需高度集中注意力的工作，长期精神紧张、焦虑或长期处于受噪音、不良视觉刺激的环境下可引起高血压。这可能与大脑皮质兴奋、抑制平衡的机制失调，以致不能正常行使调节和控制皮质下中枢活动的功能，交感神经活动增强，从而使小动脉收缩，周围血管阻力上升，血压增

高。

11.1.2.3 肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）激活

血管紧张素 II 是 RAAS 系统中最重要的活性成分，它可促使血管收缩，醛固酮分泌增加，水钠潴留，增加交感神经活力，最终导致血压上升。

11.1.2.4 体内钠盐过多

体内钠盐过多除了与钠摄取过多外，肾脏排钠障碍也是重要原因之一。钠潴留使细胞外液量增加，引起心排量增高；血管平滑肌细胞内钠水平增高又可致细胞内钙离子浓度升高，使血管反射性收缩、外周血管阻力升高、血压升高。

11.1.2.5 代谢综合征

近年来研究发现，约 50% 的原发性高血压患者存在胰岛素抵抗。胰岛素抵抗导致血压升高的作用机制可能是促使细胞内钠、钙浓度升高；促进肾小管对水、钠的重吸收；交感神经活性增加；提高血压对钠盐的敏感性等。

11.1.2.6 肥胖

肥胖是代谢综合征的表现之一，肥胖患者常伴有高胰岛素血症，交感系统活性增高，且脂肪细胞可产生过多的血管紧张素原等，因此肥胖者易出现高血压。

11.1.3 临床表现

原发性高血压早期多无症状，一般在体检时偶然发现，少数患者在发生心、脑、肾等靶器官的并发症时才明确高血压的诊断。高血压患者可有头痛、眩晕、耳鸣、眼花、失眠、乏力、心悸等症状。体检时可听到主动脉瓣区第二心音亢进和主动脉瓣区杂音。持续高血压可有左心室肥厚并可闻及第四心音。高血压病初期只是在劳累、精神紧张、情绪波动后出现血压暂时升高，随后可恢复正常。随着病情的进展，血压持续升高，后期出现与心、脑、肾等器官相关的并发症。

11.1.4 诊断

成人高血压的诊断标准：在未用抗高血压药物的情况下，收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和（或）舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ （见表11-1¹）。由于血压的波动性，应至少 2 次在非同日静息状态下测得血压升高时方可诊断

¹若患者的收缩压与舒张压分属不同级别时，则以较高的分级为准。单纯收缩期高血压也可按照收缩压水平分为 1、2、3 级。

为高血压，而血压值应以连续测量 3 次的平均值，注意情绪激动、体力活动时会引起一过性的血压升高。高血压危险分层如表11-2²所示。

表 11-1: 2005 年中国高血压指南血压水平的定义及分类

类别	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg
正常血压	< 120	和 < 80
正常高值	120~139	和（或） 80~89
高血压	≥140	和（或） ≥90
1 级高血压（轻度）	140~159	和（或） 90~99
2 级高血压（中度）	160~179	和（或） 100~109
3 级高血压（重度）	≥180	和（或） ≥110
单纯收缩期高血压	≥140	和 < 90

表 11-2: 高血压危险分层

其他危险因素及病史	1 级高血压	2 级高血压	3 级高血压
I：无其他危险因素	低危	中危	高危
II：1 或 2 个危险因素	中危	中危	极高危
III：≥3 个危险因素、靶器官损害或糖尿病	高危	高危	极高危
IV：并存临床情况	极高危	极高危	极高危

11.1.5 治疗

11.1.5.1 治疗目标

治疗原发性高血压的最终目的是最大限度地降低心、脑、肾和周围血管等靶器官的损害及死亡。大量临床试验结果表明，降低高血压患者的血压水平并长期维持，可以减少靶器官损害和心脑血管事件及其相关死亡。2005 年中国高血压防治指南根据现有的临床试验证据，推荐将普通高血压患者的目标血压定为< 140mmHg/90mmHg，伴有糖尿病或肾病的高血压患者定为< 130mmHg/80mmHg，老年人收缩压< 150mmHg，如能耐受，还可以进一步降低。

²SBP：收缩压；DBP：舒张压。1 级高血压：SBP 为 140~159mmHg 或 DBP 为 90~99mmHg；2 级高血压：SBP 为 160~179mmHg 或 DBP 为 100~109mmHg；3 级高血压：SBP≥180mmHg 或 DBP≥110mmHg

11.1.5.2 治疗原则

11.1.5.2.1 非药物治疗原则

对所有 1~3 级高血压患者,都应尽快给予非药物治疗。非药物治疗主要是改善生活方式,如限制钠盐摄入、减少总脂肪和饱和脂肪摄入、减轻体重、适当增加体育运动、减少精神紧张和心理压力、戒烟限酒等。

11.1.5.2.2 抗高血压药物治疗原则

对 3 级高血压患者,或心血管危险为高危、极高危的 1 级和 2 级高血压患者,应当立即开始药物治疗。抗高血压的药物治疗原则如下。

(1) 采用最小的有效剂量以获得最佳疗效,并使不良反应最小,如疗效不满意,可逐步增加剂量以获得最佳疗效。

(2) 为了防止靶器官损害,要求 24h 内血压稳定于目标范围内。因此,宜选用一天 1 次给药,持续 24h 有降压作用的药物。

(3) 联合应用降压药物治疗,有利于增加降压效果而不增加或减少不良反应的发生。

11.1.5.3 常用降压药物

近年来,抗高血压药物发展迅速。根据抗高血压的作用部位或机制,可将其分为以下几类:利尿剂、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂(CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)。其他还有: α 受体阻滞剂、交感神经抑制剂以及直接血管扩张剂等。

11.1.5.3.1 利尿剂

(1) 噻嗪类利尿剂:通过排钠利尿使细胞外液和血容量减少,从而使心排量减少和血压下降。噻嗪类利尿剂是治疗高血压的基础药物,临床首选用于单纯收缩期高血压(老年人)、充血性心力衰竭、黑人高血压患者;伴有代谢综合征、糖耐量受损、妊娠患者慎用;痛风患者禁用。常用制剂有氢氯噻嗪,12.5~25mg,每日 1 次。

(2) 袢利尿剂:作用于肾小管髓袢升支,抑制其对 Na^+ 、 Cl^- 的重吸收,利尿、降压作用强而迅速。临床首选用于终末期肾病、心力衰竭患者。常用制剂有呋塞米,每日 20~100mg,每日 2 次;托拉塞米,2.5~10mg,每日 1 次。

(3) 醛固酮拮抗剂:阻断醛固酮的作用,干扰钠的重吸收,促进 Na^+ 、 Cl^- 的排出而产生利尿作用。临床首选用于心力衰竭、心肌梗死的患者。肾功能衰竭、高血钾患者禁用。常用制剂有螺内酯,每日 20~50mg,每日 1 或 2 次。

(4) 保钾利尿剂:选择性阻断肾小管上皮钠转运通道,减少远曲小管钠钾交换,使尿钠排泄增多而起到利尿作用,同时导致钾相对潴留。常用制剂有氨苯蝶啶,每日 50~100mg,每日 1 或 2 次;阿米洛利,每日 5~10mg,每日 1 或 2 次。

噻嗪类利尿药和袢利尿剂可引起血钾、血钠降低,血尿酸升高,长期应用者应适量补钾,建议多吃含钾的水果及其他食物。

11.1.5.3.2 β 受体阻滞剂

阻断交感神经 β 受体、减慢心率、降低心排血量、抑制肾素释放等。临床首选用于轻中度高血压患者，尤其是伴有劳力性心绞痛、心肌梗死或快速心律失常者。代谢综合征、糖耐量受损、运动员和从事重体力活动者慎用，哮喘、房室传导阻滞（II 或 III 度）、慢性阻塞性肺疾病患者禁用。常用制剂有普萘洛尔每日 10~30mg，每日 1 或 2 次；索他洛尔每日 80~160mg，每日 1 或 2 次；美托洛尔每日 25~50mg，每日 1 或 2 次；比索洛尔每日 2.5~10mg，每日 1 次；阿罗洛尔每日 10~30mg，每日 1 或 2 次。

β 受体阻滞剂常见的不良反应有心动过缓、支气管痉挛、恶心、腹泻、抽搐、头晕、乏力等，还可能影响糖代谢、脂代谢以及诱发高尿酸血症。冠心病患者突然停药可诱发心绞痛，故应逐步减量。

本品不宜与地尔硫卓、维拉帕米合用。与利舍平合用可导致重度心动过缓甚至晕厥，与伪麻黄碱、麻黄碱或肾上腺素合用可至血压升高。

11.1.5.3.3 钙通道阻滞剂（CCB）

抑制钙通过细胞膜的钙通道进入周围动脉平滑肌细胞，降低外周血管阻力，使血压下降。单用或与其他降压药合用可有效控制血压，减少心脑血管事件。孕妇忌用，有窦房结功能低下或心脏传导阻滞者以及充血性心力衰竭患者慎用地尔硫卓和维拉帕米。常用制剂有二氢吡啶类：硝苯地平每日 30~60mg，每日 3 次或缓（控）释片每日 30~60mg，每日 1 次；氨氯地平每日 2.5~10mg，每日 1 次；非洛地平每日 2.5~10mg，每日 1 次；拉西地平每日 2~6mg，每日 1 次；非二氢吡啶类：地尔硫卓普通片每日 90~180mg、每日 3 次或缓释片每日 90~180mg、每日 1 次；维拉帕米普通片每日 120~240mg、每日 3 次或缓释片每日 90~180mg、每日 1 次等。

钙通道阻滞剂常见的不良反应有颜面潮红、头痛、眩晕、心悸、胃肠道不适、体位性低血压等。二氢吡啶类还可致踝部水肿、牙龈增生。维拉帕米的负性肌力和负性频率作用较明显，可抑制心脏传导系统和引起便秘。

11.1.5.3.4 血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）

抑制血管紧张素 I 转变为血管紧张素 II，减慢有扩血管作用的缓激肽的降解，促进有扩血管作用的前列腺素的释放。适用于轻中度高血压者，尤其是伴有心功能不全者；妊娠、高血钾及双侧肾动脉狭窄者禁用。常用制剂有卡托普利每日 25~100mg，每日 2 次；贝那普利每日 10~30mg，每日 1 次；福辛普利每日 10~40mg，每日 1 次；赖诺普利每日 5~40mg，每日 1 次；雷米普利每日 2.5~10mg，每日 1 次；培哚普利每日 2~4mg，每日 1 次等。

ACEI 最常见的不良反应是持续性干咳，多见于用药早期，常导致患者不能耐受而换药。其他少见不良反应有低血压、高钾血症、血管神经性水肿、皮疹以及味觉异常。

11.1.5.3.5 血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）

阻断血管紧张素 II 的作用而达到降压目的。适用于轻中度高血压者，对伴有糖尿病、肾病和慢性心功能不全者以及不能耐受 ACEI 所致咳嗽患者有良好疗效。妊娠、高血钾及双侧肾动脉狭窄者禁用。常用制剂有氯沙坦每日 25~100mg，每日 1 次；缬沙坦每日 80~160mg，每日 1 次；厄贝沙坦每日 150~300mg，

每日 1 次；奥美沙坦每日 20~40mg，每日 1 次；坎地沙坦每日 8~32mg，每日 1 次；替米沙坦每日 20~80mg，每日 1 次等。

ARB 的不良反应少而轻微，主要为低血压、血管性水肿、皮疹、高钾血症、粒细胞减少等。由于没有咳嗽的副作用而优于 ACEI。

11.1.6 治疗策略

11.1.6.1 特殊情况用药

抗高血压药的选用应考虑患者的个体情况、药物的作用、代谢、不良反应和药物的相互作用。

- (1) 合并心力衰竭者，宜选用 ACEI 和利尿剂。
- (2) 老年人收缩期高血压者，宜选用利尿剂、长效 CCB。
- (3) 合并糖尿病、肾病者，宜选用 ACEI、ARB。
- (4) 心肌梗死后患者，可选用 β 受体阻滞剂、ACEI。
- (5) 对合并支气管哮喘、糖尿病、抑郁症者不宜用 β 受体阻滞剂；痛风患者不宜用利尿剂。

11.1.6.2 常用的联合用药

当足量的单药治疗不能使血压达标时，需联合应用降压药。联合用药有利于血压在相对较短时期内达到目标值，也有利于减少不良反应。目前常用的 5 类一线降压药，有以下几种联合应用方案：ACEI 或 ARB + 利尿剂；CCB + ACEI 或 ARB；CCB + 噻嗪类利尿剂； β 受体阻滞剂 + CCB。部分患者需要联合 3 种降压药才能控制血压，而难治性高血压则常常需要联合 3 种以上的降压药，3 种抗高血压药联合的治疗方案中必须包含利尿剂。

11.2 冠状动脉粥样硬化性心脏病

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病，是指由于冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或阻塞导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病，亦称缺血性心脏病。根据冠状动脉病变的部位、范围和程度不同，有不同的临床特点。近年来，从提高诊治效果和降低病死率出发，将本病分为两类：慢性心肌缺血综合征和急性冠状动脉综合征。慢性心肌缺血综合征包括隐匿型冠心病、稳定性心绞痛和缺血性心肌病等；急性冠状动脉综合征包括不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死和 ST 段抬高型心肌梗死。

11.2.1 流行病学

本病的发病率存在着明显的地区和性别差异，多发于 40 岁以上，男性多于女性，工业发达国家发病率高于发展中国家，是西方发达国家死亡和致残的主要因素。目前我国冠心病的发病率和病死率仍低于发达国家，然而和一些发展中国家一样，近年来有升高趋势。

11.2.2 病因及发病机制

本病是冠状动脉粥样硬化所致，动脉粥样硬化始发于内皮损伤，损伤的原因不仅包括修饰的脂蛋白，还有病毒和其他可能的微生物，但目前与微生物存在的因果关系还未确定。粥样硬化可累及冠状动脉中的 1、2 或 3 支，亦可 4 支同时受累，其中以左前降支最为多见，病变也最严重。

11.2.2.1 慢性稳定型心绞痛

心绞痛是由于暂时性心肌缺血引起的以胸痛为主要特征的临床综合征，是冠心病最常见的症状。通常见于至少 1 支主要冠状动脉分支管腔狭窄的患者，当体力或精神应激时，冠状动脉血流不能满足心肌代谢的需要，导致心肌缺血，引起心绞痛发作，休息或含服硝酸甘油可缓解。慢性稳定性心绞痛是指心绞痛发作的程度、频度、性质及诱发因素在数周内无显著变化的患者。

11.2.2.2 不稳定型心绞痛

目前已趋向于将稳定性心绞痛以外的缺血性胸痛统称为不稳定型心绞痛（UA），这不仅是基于对不稳定的粥样斑块的深入认识，也表明了这类心绞痛患者临床上的不稳定性，进展至心肌梗死的危险性，必须予以足够的重视。

11.2.3 临床表现

稳定型心绞痛表现为发作性胸痛，有压迫性、发闷或紧缩感，一般在 3~5min 内缓解。疼痛部位在胸骨中段或上段，可波及心前区，常放射至左肩、左臂至无名指和小指，或至下颌部、咽部或颈部。不发作时无异常体征，发作时常见心率增快、血压升高、出汗及情绪变化，有些患者会出现心律失常及心脏杂音。

不稳定型心绞痛的临床表现一般具有以下三个特征之一：① 静息时或夜间发生心绞痛常持续 20min 以上；② 新近发生心绞痛（病程在 2 个月内）且程度严重；③ 近期心绞痛逐渐加重（包括发作的频度、持续时间、严重程度和疼痛放射到新的部位）。发作时可有出汗、皮肤苍白湿冷、恶心、呕吐、心动过速、呼吸困难、出现第三或第四心音等表现。

11.2.4 治疗

11.2.4.1 慢性稳定型心绞痛

11.2.4.1.1 治疗原则

减少发作次数和减轻发作时心肌缺血的症状，提高患者生存治疗。

11.2.4.1.2 一般治疗

发作时立即休息，稳定型心绞痛患者一般在停止活动后疼痛消除。

11.2.4.1.3 药物治疗目的

预防心肌梗死和猝死，缓解症状和缺血发作，改善生活质量。在选择治疗药物时，应首先考虑预防心肌梗死和死亡。

11.2.4.1.4 常用治疗药物

(1) 硝酸酯类：为内皮依赖性血管扩张剂，能减少心肌需氧和改善心肌灌注，从而改善心绞痛症状。硝酸酯类药物会反射性增加交感神经张力使心率加快，因此常联合负性心率药物如 β 受体阻断剂或非二氢吡啶类钙拮抗剂治疗慢性稳定性心绞痛。联合用药的抗心绞痛作用优于单独用药。

舌下含服或喷雾用硝酸甘油仅作为心绞痛发作时缓解症状用药，也可在运动前数分钟使用，以减少或避免心绞痛发作。长效硝酸酯制剂用于降低心绞痛发作的频率和程度，并可能增加运动耐量。长效硝酸酯类不适宜用于心绞痛急性发作的治疗，而适宜用于慢性长期治疗。每天用药时应注意给予足够的无药间期，以减少耐药性的发生。如劳力型心绞痛患者日间服药，夜间停药；皮肤敷贴片白天敷贴，晚上除去。常用制剂：硝酸甘油，舌下含服，每次 0.5~0.6mg，一般连用不超过 3 次，每次相隔 5min；硝酸异山梨酯，普通片，每次 10~30mg，每日 3 或 4 次口服，缓释片剂，每次 20~40mg，每日 1 或 2 次口服；单硝酸异山梨酯，普通片，20mg，每日 2 次口服，缓释片剂，40~60mg，每日 1 次口服。

硝酸酯类药物的不良反应包括头痛、面色潮红、心率反射性加快和低血压，以上不良反应以给予短效硝酸甘油更明显。第 1 次含用硝酸甘油时，应注意可能发生体位性低血压。使用治疗勃起功能障碍药物西地那非者 24h 内不能应用硝酸甘油等硝酸酯制剂，以避免引起低血压，甚至危及生命。对由严重主动脉瓣狭窄或肥厚型梗阻性心肌病引起的心绞痛，不宜用硝酸酯制剂，因为硝酸酯制剂降低心脏前负荷和减少左室容量能进一步增加左室流出道梗阻程度，而主动脉瓣狭窄严重的患者应用硝酸酯类制剂也因前负荷的降低进一步减少心搏出量，有造成晕厥的危险。

(2) β 受体阻断剂：能抑制心脏 β 肾上腺素能受体，从而减慢心率、减弱心肌收缩力、降低血压，以减少心肌耗氧量，可以减少心绞痛发作和增加运动耐量。用药后要求静息心率降至 55~60 次/min，严重心绞痛患者如无心动过缓症状，可降至 50 次/min。只要无禁忌证， β 受体阻断剂应作为稳定性心绞痛的初始治疗药物。

β 受体阻断剂能降低心肌梗死后稳定型心绞痛患者死亡和再梗死的风险。目前可用于治疗心绞痛的 β 受体阻断剂有多种，当给予足够剂量时，均能有效预防心绞痛的发作。但具有内在拟交感活性的 β 受体阻断剂心脏保护作用较差，故推荐使用无内在拟交感活性的 β 受体阻断剂，如美托洛尔、阿替洛尔及比索洛尔。

在有严重心动过缓和高度房室传导阻滞、窦房结功能紊乱、有明显的支气管痉挛或支气管哮喘的患者，禁用 β 受体阻断剂。外周血管疾病及严重抑郁是应用 β 受体阻断剂的相对禁忌证。慢性肺心病的患者可小心使用高度选择性 β 受体阻断剂。没有固定狭窄的冠状动脉痉挛造成的缺血，如变异性心绞痛，不宜使用 β 受体阻断剂，而应将钙拮抗剂作为首选药物。 β 受体阻断剂的使用剂量应个体化，从较小剂量开始。常用药物见高血压病的药物治疗章。

(3) 钙拮抗剂：通过改善冠状动脉血流和减少心肌耗氧起缓解心绞痛作用，对变异性心绞痛或以冠状动脉痉挛为主的心绞痛，钙拮抗剂是一线药物。地尔硫卓和维拉帕米能减慢房室传导，常用于伴有心房颤动或心房扑动的心绞痛患者，这两种药不应用于已有严重心动过缓、高度房室传导阻滞和病态窦房结综合征的患者。长

效钙拮抗剂还可减少心绞痛的发作。常用药物见高血压病的药物治疗章。

外周水肿、便秘、心悸、面部潮红是所有钙拮抗剂常见的不良反应，低血压也时有发生，其他不良反应还包括头痛、头晕、虚弱无力等。当稳定性心绞痛合并心力衰竭必须应用长效钙拮抗剂时，可选择氨氯地平或非洛地平。 β 受体阻断剂和长效钙拮抗剂联合用药比单用一种药物更有效。此外，两药联用时， β 受体阻断剂还可减轻二氢吡啶类钙拮抗剂引起的反射性心动过速的不良反应。非二氢吡啶类钙拮抗剂地尔硫卓或维拉帕米可作为对 β 受体阻断剂有禁忌的患者的替代治疗。但非二氢吡啶类钙拮抗剂和 β 受体阻断剂的联合用药能使传导阻滞和心肌收缩力的减弱更明显，要特别警惕。老年人、已有心动过缓或左室功能不良的患者应避免合用。

(4) 血管紧张素转化酶抑制剂。在稳定性心绞痛患者中，合并糖尿病、心力衰竭或左心室收缩功能不全的高危患者应该使用血管紧张素转化酶抑制剂。常用药物见高血压病的药物治疗章。

(5) 阿司匹林。随机对照研究证实了慢性稳定型心绞痛患者服用阿司匹林可以降低心肌梗死、脑卒中或心血管性死亡的风险。阿司匹林的最佳剂量范围为每日 75~100mg。其主要不良反应为胃肠道出血或过敏，故在治疗期间应严密监测血常规；不能耐受阿司匹林的患者，可改用氯吡格雷作为替代治疗。

(6) 氯吡格雷：主要用于支架植入以后及阿司匹林有禁忌证的患者。该药起效快，首剂顿服 300mg 后 2h 即能达到有效血药浓度。常用维持剂量为每日 75mg，1 次口服。

(7) 调脂治疗。从总胆固醇浓度 (TC) < 4.68mmol/L 开始，TC 水平与发生冠心病事件呈连续的分级关系，最重要的危险因素是 LDL-C。他汀类药物能有效降低 TC 和 LDL-C，并因此降低心血管事件。为达到更好的降脂效果，在他汀类药物治疗基础上，可加用胆固醇吸收抑制剂依折麦布每日 10mg。高三酰甘油血症或低高密度脂蛋白血症的高危患者可考虑联合服用降低 LDL-C 浓度的药物和一种贝特类药物（非诺贝特）或烟酸。高危或中度高危者接受降 LDL-C 药物治疗时，治疗强度应足以使 LDL-C 水平至少降低 30%~40%。

他汀类药物可能引起的肝脏损害和横纹肌溶解，在应用该类药物治疗时，应严密监测转氨酶及肌酸激酶等生化指标。采用强化降脂治疗时，更应注意监测药物的安全性。

11.2.4.2 急性冠状动脉综合征 (acute coronaly syndrome, ACS)

ACS 是一大类包含不同临床特征、危险性 & 预后的临床综合征，它们有共同的病理机制，即冠状动脉硬化斑块破裂、血栓形成，并导致病变血管不同程度的阻塞。根据心电图有无 ST 段持续性抬高，可将 ACS 区分为 ST 段抬高和非 ST 段抬高两大类，前者主要为 ST 段抬高心肌梗死（大多数为 Q 波心肌梗死，少数为非 Q 波心肌梗死），后者包括不稳定型心绞痛 (UA) 和非 ST 段抬高性心绞痛 (NSTEMI)。NSTEMI 大多数为非 Q 波心肌梗死，少数为 Q 波心肌梗死。这种划分临床上较为实用，这不仅反应两类疾病的病理机制有所差异，而且治疗对策也有明显不同。

UA/NSTEMI 标准的强化治疗包括抗缺血治疗、抗血小板和抗凝治疗。有些患者经过强化的内科治疗，病情即趋于稳定。另一些患者经保守治疗无效，可能需要早期介入治疗。UA/NSTEMI 治疗主要有两个目的：即刻缓解缺血和预防严重不良反应后果（即死亡、心肌梗死或再梗死）。其治疗包括抗缺血治疗、抗血小板与抗血栓治疗以及根据危险度分层进行有创治疗。

11.2.4.2.1 抗缺血治疗

抗缺血治疗的主要原则：采用舌下含服或口喷硝酸甘油后静脉滴注以迅速缓解缺血及相关症状。在硝酸甘油不能即刻缓解症状或出现急性肺充血时，静脉注射硫酸吗啡。如果有进行性胸痛，并且没有禁忌证，口服 β 受体阻断剂，必要时静脉注射。对于频发性心肌缺血并且 β 受体阻断剂为禁忌时，在没有严重左心室功能受损或其他禁忌时，可以进行非二氢吡啶类钙拮抗剂，如维拉帕米或地尔硫卓治疗。ACEI用于左心室收缩功能障碍或心力衰竭、高血压患者，以及合并糖尿病的ACS患者。

11.2.4.2.2 抗血小板与抗凝治疗

抗血小板治疗中，如果既往未用过阿司匹林，可以嚼服首剂阿司匹林0.3g，或口服水溶性制剂，以后每日75~150mg。除非有禁忌证，每位UA/NSTEMI患者均应使用阿司匹林。

氯吡格雷是二磷酸腺苷受体拮抗剂，对血小板的抑制是不可逆的。氯吡格雷的疗效等于或大于阿司匹林，因而对不能耐受阿司匹林者，氯吡格雷可作为替代治疗。在PCI患者中应常规使用氯吡格雷。阿司匹林+氯吡格雷可以增加择期冠脉旁路移植术患者术中、术后大出血危险，因而准备行此手术者，应停用氯吡格雷5~7d。

在UA/NSTEMI中早期使用肝素可以降低患者AMI和心肌缺血的发生率，联合使用阿司匹林获益更大。低分子肝素与普通肝素疗效相似，依诺肝素疗效还优于普通肝素。低分子肝素可以皮下注射，无需监测部分凝血活酶时间，较少发生肝素诱导的血小板计数减少，因此在某些情况下可以替代普通肝素。普通肝素和低分子肝素在UA/NSTEMI治疗中都被推荐使用。

此外，研究表明在ACS早期应用他汀类药物可以改善预后。

11.2.4.2.3 AMI的治疗

AMI的治疗原则是保护和维持心脏功能，挽救濒死的心肌，防止梗死面积扩大，缩小心肌缺血范围，及时处理严重心律失常、泵衰竭和各种并发症，防止猝死，使患者不但能度过急性期，且康复后还能保持尽可能多的有功能的心肌。AMI的治疗原则如下：

- (1) 休息和护理：卧床休息1周，保持环境安静。
- (2) 吸氧：间断或持续吸氧。
- (3) 监测：进行心电图、血压、呼吸监测，随时调整治疗措施。
- (4) 饮食：进食不宜过饱，保持排便通畅。
- (5) 缓解疼痛：能降低心肌耗氧量。硝酸甘油是缓解心肌梗死疼痛最常用的药物。如硝酸酯类药物不能使疼痛迅速缓解，应立即用吗啡3~5mL静脉注射或5~10mL皮下注射，每4~6h可重复应用。

11.2.4.2.4 常用治疗药物

(1) 抗血小板治疗。如无禁忌证，起始3d均应服用阿司匹林，首次剂量至少300mg，使其通过口腔黏膜迅速吸收，随后每日1次，3d后改为50~100mg，每日1次。氯吡格雷首剂至少300mg，以后每日75mg。

(2) 抗凝治疗。在梗死范围大、梗死范围再扩大、复发性梗死或有梗死先兆时可考虑抗凝治疗。患者有出血倾向、新近手术、活动性溃疡及严重肝肾功能不全者禁用。抗凝药物多选用肝素，由于普通肝素出血的发生率高，近年来逐渐被低分子肝素取代。一般使用方法是普通肝素静脉推注 70IU/kg，然后静脉滴注 15IU/kg 维持，48~72h 后改为皮下注射 7500IU，每 12h 一次，注射 2~3d。目前临床较多应用低分子肝素，每日皮下注射 1 次，每次 0.3mL 左右，5~7d 为一疗程。使用肝素期间应监测血小板计数和部分凝血酶原时间，及时发现肝素诱导的血小板减少症和出血的发生。

(3) 溶栓治疗。AMI 溶栓治疗限于发病后 6h 内，发病距溶栓时间越短，梗死相关血管越容易再通，保护更多的心肌，更大程度地降低患者的病死率。常用药物为尿激酶，30min 内静脉滴注 150 万 IU；链激酶或重组链激酶，60min 内静脉滴注 150 万 IU；重组组织型纤维蛋白溶酶原激活剂，先静脉注射 15mg，继而 30min 内静脉滴注 50mg，其后 60min 内再静脉滴注 35mg。

(4) β 受体阻断剂。AMI 最初几小时，使用 β 受体阻断剂可以限制梗死面积，并能缓解疼痛，减少镇痛剂的应用，对降低急性期病死率有肯定疗效。

(5) 血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)。ACEI 主要通过影响心肌重构、减轻心室过度扩张而减少充盈性心力衰竭的发生，降低病死率。AMI 后长期服用 ACEI，还可减少心肌再梗死和冠状动脉搭桥术的需要，提高远期存活率。ACEI 的禁忌证：STEMI 急性期动脉收缩压 < 90mmHg、临床表现严重的肾功能衰竭、双侧肾动脉狭窄、移植肾或孤立肾伴肾功能不全、对 ACEI 类制剂过敏或导致严重咳嗽者及妊娠期、哺乳期妇女等。

11.3 高脂血症

高脂血症是指由于脂肪代谢或运转异常导致血浆中一种或几种脂质或脂蛋白浓度高出正常范围，包括血脂的含量和（或）组分异常。血脂异常主要是指：血清 TC 水平过高；血清三酰甘油 (TG) 水平过高；血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平过低。

11.3.1 病因及发病机制

高脂血症通常分为原发性和继发性，由于遗传缺陷所致者称为原发性高脂血症，系统性疾病所致者称为继发性高脂血症。继发性高脂血症主要见于糖尿病、肾病综合征、甲状腺功能减低、肥胖症、慢性乙醇中毒及肝胆胰疾病等。

高胆固醇血症的原因包括基础值偏高、高胆固醇和高饱和脂肪酸摄入、体重增加、年龄及女性更年期影响、遗传基因异常、多基因缺陷与环境因素的相互作用等。高胆固醇血症的主要危害是易引起冠心病及其他动脉粥样硬化性疾病。

高脂血症根据血浆脂蛋白谱的变化可分 5 型：I、II、III、IV、V 型。

(1) I 型高脂蛋白血症：又称高乳糜微粒血症，临床非常罕见，是一种染色体隐性遗传性疾病，其主要为外源性脂肪处理发生障碍，造成血中乳糜微粒增多。此类型常导致胰腺炎反复发作。

(2) II 型高脂蛋白血症：又称家族性高胆固醇血症、家族性高 β 脂蛋白血症等，是一种常染色体显性遗传疾病。患者血清胆固醇明显升高，可高达 1000mg/mL，但血清 TG 水平基本正常范围。此型是导致冠心

病的主要类型。

(3) III 型高脂蛋白血症：又称高胆固醇血症兼内源性高三酰甘油血症。此型的 TG 浓度变化很大，与饮食高脂、高糖有密切关系，故此类型患者平时应控制高脂和高热量的饮食。

(4) IV 型高脂蛋白血症：又称为内源性高三酰甘油血症、糖致高三酰甘油血症。IV 型高脂蛋白血症是一种典型的脂类代谢紊乱性疾病，它是高糖饮食引起的，常见于成年人，其心脑血管病发病率很高。此病当限制糖类饮食时，能使三酰甘油和前 β 脂蛋白的水平迅速下降。

(5) V 型高脂蛋白血症：又称混合型高脂肪血症。患者在青年或成年早期之前不出现症状，大多数在 50 岁以后开始发病。

11.3.2 临床表现

高脂血症的临床表现主要包括两大方面：脂质在真皮内沉积所引起的黄色瘤和脂质在血管内皮沉积所引起的动脉粥样硬化。由于高脂血症时黄色瘤的发生率并不高，动脉粥样硬化的发生和发展则需要相当长的时间，因此许多高脂血症患者并无任何症状和异常体征发现，往往是在血液生化检验时被发现。

11.3.3 诊断

关于高脂血症的诊断标准，目前国际和国内尚无统一的方法。国内多数学者认为血浆 TC 浓度大于 5.2mmol/L 可定为高胆固醇血症，血浆 TG 浓度大于 2.3mmol/L 可定为高三酰甘油血症。

11.3.3.1 高脂血症的诊断

明确血脂异常的诊断应对下列对象进行血脂检查：① 已有冠心病、脑血管病或周围动脉粥样硬化的病者；② 有高血压、糖尿病、肥胖、吸烟者；③ 有皮肤黄瘤者；④ 有家族性高脂血症者；⑤ 有冠心病或动脉粥样硬化病家族史者；⑥ 40 岁以上的男性及绝经期后女性。首次检查发现血脂异常，应在 2~3 周内复查，若仍然属异常，则可确立诊断。

11.3.3.2 高脂血症的分类

临床上可简单地分为四类：高胆固醇血症、混合型高脂血症、高三酰甘油血症、低高密度脂蛋白血症。

11.3.3.3 明确高胆固醇以外的冠心病危险因素及危险状态

(1) 性别：男性发病率比女性高，在中年时约高 3~4 倍，绝经期后妇女发病增高，但男女比例仍在 1 倍左右。

(2) 年龄：随年龄增加，冠心病发病增加。

(3) 高血压：无论收缩压或舒张压长期增高，均使冠心病危险性增加。

(4) 吸烟：吸烟者的危险性比不吸烟者可高 1 倍。

(5) 冠心病家族史：直系亲属中有冠心病史，冠心病危险性增加。

(6) 糖尿病及糖耐量减低：无论胰岛素依赖与否，危险性都增加。

(7) 肥胖：肥胖的分布与程度很重要，躯干及腹内脏器脂肪过度增加，是冠心病的独立危险因素。

11.3.4 治疗

11.3.4.1 一般治疗

饮食控制和生活方式改善是治疗任何情况下血脂异常的基础，无论治疗哪一型高脂血症，应首先调整生活方式，如控制饮食和适当锻炼，饮食治疗是首要的基本措施。心血管病高危人群必须进行调脂药物治疗。

11.3.4.2 药物治疗

无冠心病患者经过 3~6 个月的一般治疗后，或有冠心病的患者在进行了 1~2 个月的一般治疗后，其血脂水平仍未达到控制标准，应选用降血脂药物。

临床上常用的降血脂药物包括他汀类、胆汁酸螯合剂、烟酸类、贝特类及其他降血脂药。

11.3.4.2.1 他汀类

他汀类是当前防治高胆固醇血症和动脉粥样硬化性疾病非常重要的药物。这类药物是细胞内胆固醇合成限速酶即三羟基三甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶的抑制剂，是目前临床上应用最广泛的一类降脂药。目前国内临床上可供选用的他汀类药物有：洛伐他汀 (Lovastatin)、辛伐他汀 (Simvastatin)、普伐他汀 (Pravastatin)、氟伐他汀 (Fluvastatin)、阿托伐他汀 (Atorvastatin) 和瑞舒伐他汀 (Rosuvastatin)。

各种他汀的具体使用剂量并无定论。在某些特殊情况下，各种他汀的最大允许使用剂量，如阿托伐他汀每日 80mg 是可以采用的，但需慎重监控药物的不良反应。有些他汀类可发生横纹肌溶解并发肾功能衰竭，故在应用他汀类治疗时，要定期监测谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST) 和肌酸肌酶 (CK)。轻度的转氨酶升高 (少于 3 倍正常上限值) 并不看作是治疗的禁忌证。无症状的轻度 CK 升高常见。建议患者在服用他汀期间出现肌肉不适或无力症状以及排褐色尿时应及时报告，并进一步检测 CK 浓度。如果发生或高度怀疑心肌炎，应立即停止他汀治疗。

11.3.4.2.2 贝特类

亦称苯氧芳酸类药物。此类药物通过去除血液循环中富含 TG 的脂蛋白，降低血浆 TG 水平和提高 HDL-C 水平，促进胆固醇的逆向转运，并使 LDL 亚型由小而密颗粒向大而疏松颗粒转变。临床上可供选择的贝特类药物有：非诺贝特 (片剂 0.1g，每日 3 次；微粒化胶囊 0.2g，每日 1 次)、苯扎贝特 (0.2g，每日 3 次)、吉非贝齐 (0.6g，每日 3 次)。其适应证为高三酰甘油血症或以 TG 水平升高为主的混合型高脂血症和低 HDL-C 血症。临床试验证实，贝特类药物可能延缓冠心病的进展，减少主要冠状动脉事件。

此类药物的常见不良反应为消化不良、胆石症等，也可引起肝酶升高和肌病。绝对禁忌证为严重肾病和严重肝病。吉非贝齐虽有明显的调脂疗效，但安全性不如其他贝特类药物。由于贝特类单用或与他汀类合用时也可发生肌病，应用贝特类药物时也需监测肝酶与肌酶，以策安全。

11.3.4.2.3 烟酸类

烟酸属 B 族维生素，当用量超过作为维生素作用的剂量时，可有明显的降脂作用。烟酸的降脂作用机制尚不十分明确，可能与抑制脂肪组织中的脂解和减少肝脏中极低密度脂蛋白合成和分泌有关。此外，烟酸还具有促进脂蛋白酯酶的活性，加速脂蛋白中 TG 的水解，因而其降低 TG 水平的作用明显。临床观察到，烟酸既降低 TC 水平又能降低 TG 水平，同时还具有升高 HDL-C 浓度的作用。

烟酸常用缓释片剂，常用量为 1 或 2g，每日 1 次。一般临床上建议，开始用量为 0.375~0.5g，睡前服用；4 周后增量至每日 1g，逐渐增加至最大剂量每日 2g。适用于高三酰甘油血症，低高密度脂蛋白血症或以 TG 水平升高为主的混合型高脂血症。临床试验证实，烟酸能降低主要冠脉事件，并可能减少总病死率。

烟酸的常见不良反应有颜面潮红、高血糖、高尿酸（或痛风）、上消化道不适等。这类药物的绝对禁忌证为慢性肝病和严重痛风；相对禁忌证为溃疡、肝毒性和高尿酸血症。缓释型制剂的不良反应轻，易耐受。

11.3.4.2.4 胆酸螯合剂

主要为碱性阴离子交换树脂，在肠道内能与胆酸呈不可逆结合，因而阻碍胆酸的肠肝循环，促进胆酸随大便排出体外，阻断胆汁酸中胆固醇的重吸收。通过反馈机制刺激肝细胞膜表面的 LDL 受体，加速 LDL 血液中 LDL 的清除，结果使血清 LDL-C 水平降低。

常用的胆酸螯合剂有考来烯胺（每日 4~16g，分 3 次服用），考来替泊（每日 5~20g，分 3 次服用）。胆酸螯合剂主要降低 TC 水平，对 TG 水平无降低作用甚至或稍有升高。临床试验证实这类药物能降低主要冠脉事件和冠心病死亡。

胆酸螯合剂常见不良反应有胃肠不适、便秘等消化道不良反应，还可干扰脂溶性维生素、叶酸、铁、镁、锌的吸收。

11.3.4.2.5 胆固醇吸收抑制剂

胆固醇吸收抑制剂依折麦布（Ezetimibe）口服后被迅速吸收，且广泛地结合成依折麦布-葡萄糖苷酸，作用于小肠细胞的刷状缘，可有效抑制胆固醇和植物固醇的吸收。由于减少胆固醇向肝脏释放，促进肝脏 LDL 受体的合成，又加速了 LDL 的代谢。常用剂量为每日 10mg，与他汀类合用对 LDL-C、HDL-C 和 TG 的作用进一步增强，安全性和耐受性良好。最常见的不良反应为头痛和恶心。

11.3.4.2.6 其他调脂药

普罗布考：此药通过掺入到脂蛋白颗粒中，影响脂蛋白代谢，而产生调脂作用。常用剂量 0.5g，每日 2 次。主要适用于高胆固醇血症尤其是纯合子型家族性高胆固醇血症。该药虽使 HDL-C 水平降低，但可使黄色瘤减轻或消退，动脉粥样硬化病变减轻，其确切作用机制未明。

降血脂药物的主要治疗对象是冠心病患者和心血管病高危人群，首选他汀类药物，所采用的药物剂量是以 LDL-C 达标为度，当单一降脂药物疗效欠佳时，可考虑联合用药。降脂药物治疗需要个体化，治疗期间必须监测安全性。依据患者的心血管病状况和血脂水平选择药物和起始剂量。在药物治疗时，必须监测不良反应，主要是定期检测肝功能和血 CK。如肝酶（AST/ALT）超过 3 倍正常上限值，应暂停给药。停药后仍需每周复查肝功能，直至恢复正常。在用药过程中应询问患者有无肌痛、肌压痛、肌无力、乏力和发热等症状，血 CK

浓度升高超过 5 倍正常上限值应停药。用药期间如有其他可能引起肌溶的急性或严重情况，如败血症、创伤、大手术、低血压和抽搐等，应暂停给药。

11.4 心力衰竭

心力衰竭 (heart failure) 是各种心脏疾病导致心功能不全 (cardiac insufficiency) 的一种综合征，是各种病因所致心脏疾病的终末阶段。在绝大多数情况下是指心肌收缩力下降、心排血量不能满足机体代谢的需要，造成器官、组织血液灌注不足，同时出现肺循环和（或）体循环瘀血的表现。由于心力衰竭时常伴有肺循环和（或）体循环的被动性充血，因此又常称为充血性心力衰竭。

11.4.1 病因

引起心力衰竭的原因众多，包括原发性心肌舒缩功能障碍及心脏负荷过度。原发性心肌舒缩功能障碍主要见于心肌病变，如心肌梗死、心肌缺血、心肌炎和原发性或继发性心肌病；心肌代谢障碍性疾病，如冠心病、肺心病、糖尿病心肌病、高原病、休克和严重贫血等；心脏负荷过度引起的疾病有高血压、心脏瓣膜病、先天性心脏病及甲亢等。

有基础心脏病的患者，其心力衰竭症状往往由一些增加心脏负荷的因素所诱发，常见的诱因包括感染、心律失常、肺栓塞、劳力过度、妊娠及分娩、贫血及出血、输液过多或过快、水电解质紊乱、不恰当地应用洋地黄类药物或抗高血压药等。

11.4.2 发病机制

心力衰竭的病理生理改变十分复杂，当心脏病开始损害心功能时，机体首先发生多种代偿机制，可使心功能在一定时间内维持在相对正常水平。当各种不同机制相互作用形成恶性循环时，造成失代偿，出现充血性心力衰竭，其病理生理改变更加复杂。

11.4.2.1 心肌功能及结构变化

心力衰竭时，心肌收缩力减弱，心率加快，心脏前、后负荷及心肌耗氧均增加，心脏收缩及舒张功能发生障碍。结构变化表现为心肌细胞发生凋亡和（或）坏死、心肌细胞肥大、心肌细胞外基质各种成分增多、堆积，心肌组织纤维化，进而发生心室重塑。

11.4.2.2 神经内分泌变化

心力衰竭时，机体全面启动神经内分泌调节：交感神经系统激活，长期的交感神经系统激活可使心肌后负荷及耗氧量增加，促进心肌肥厚，诱发心律失常甚至猝死。肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 激活，长期的 RAAS 激活因增加心脏负荷而使心力衰竭恶化。其他神经内分泌变化还包括精氨酸加压素、内皮素、肿瘤坏死因子、利钠肽类、肾上腺髓质素等的增多和内皮细胞松弛因子、降钙素基因相关肽等的减少。

11.4.3 临床表现

11.4.3.1 慢性心力衰竭

(1) 左心衰竭：主要表现为肺循环淤血引起的呼吸困难，最先发生在体力活动时（劳力性呼吸困难），休息时即可缓解。患者常在夜间突发胸闷、气急，为缓解呼吸困难常采取半坐位或坐位（端坐呼吸）。其他症状还包括咳嗽、咳痰和咯血，体力下降、乏力和虚弱，早期夜尿增多，严重时出现少尿并有肾功能不全的相应表现。

(2) 右心衰竭：主要表现为长期胃肠道淤血所致的食欲减退、恶心及呕吐；肝淤血引起上腹饱胀感、黄疸、心源性肝硬化；肾淤血引起尿量减少、夜尿增多、蛋白尿和肾功能减退；四肢肌肉供血不足所致的乏力等。

(3) 全心衰竭：多见于心脏病晚期，同时具有左、右心衰竭的临床表现。

11.4.3.2 急性心力衰竭

急性心力衰竭主要表现为急性肺水肿，患者常突发重度呼吸困难，采取坐位，极度烦躁不安、大汗淋漓、皮肤湿冷、面色灰白、发绀、咳嗽并咳粉红色泡沫痰。在肺水肿早期，血压可一度升高，随着病情持续，血压下降，如肺水肿不能及时被纠正，则可最终导致心源性休克。

11.4.4 诊断

典型的心力衰竭诊断并不困难。左侧心力衰竭的诊断依据为原有心脏病的证据和肺循环充血的表现。右侧心力衰竭的诊断依据为原有心脏病的证据和体循环瘀血的表现，且患者大多有左侧心力衰竭的病史。

要注意心力衰竭的早期诊断：劳力性气促和阵发性夜间呼吸困难是左心衰竭的早期症状；颈静脉充盈和肝区肿大是右心衰竭的早期症状。

11.4.5 治疗

目前慢性心力衰竭的治疗已从过去短期血流动力学、药理学措施转变为长期的、修复性的策略，治疗目标从改善症状、提高生活质量，到更重要的针对心肌重构的机制，防止和延缓心肌重构的发展，从而降低心力衰竭的病死率和住院率。

11.4.5.1 心力衰竭的一般治疗

(1) 去除或缓解基本病因。应对所有患者都进行导致心力衰竭的基本病因评价。进行病因治疗，包括：原发性瓣膜病的手术修补或瓣膜置换，冠心病的冠状动脉血管重建术，有效控制血压，甲状腺功能亢进的治疗等。

(2) 消除心力衰竭的诱因：如控制感染，治疗心律失常，纠正贫血、电解质紊乱等。

(3) 改善生活方式：如戒烟、戒酒，肥胖患者减轻体重，低盐、低脂饮食等。

(4) 密切观察病情演变及定期随访。

(5) 避免应用某些药物。

如非甾体类抗炎药、I 类心律失常药及大多数钙拮抗剂等。

11.4.5.2 心衰的药物治疗机制

11.4.5.2.1 利尿剂

利尿剂在心衰治疗中起关键作用。与任何其他治疗心衰药物相比，利尿剂能更快地缓解心衰症状，使肺水肿和外周水肿在数小时或数天内消退。其他治疗心衰的药物，包括洋地黄类、ACEI 类或 β 受体阻断剂可能需要较长时间方能显效。利尿剂是唯一能充分控制心衰患者体液潴留的药物，也是标准治疗中必不可少的组成部分。合理使用利尿剂是其他治疗心衰药物取得成功的关键因素之一。

1) 利尿剂治疗的适应证

所有心衰患者，有体液潴留的证据或原先有过液体潴留者，均应给予利尿剂。NYHA 心功能 I 级患者一般不需应用利尿剂。利尿剂一般应与 ACEI 类和 β 受体阻断剂联合应用。即使在应用利尿剂后心衰症状得到控制，也不能将利尿剂作为唯一治疗药物。

2) 利尿剂的剂量

利尿剂应用的目的是控制心衰的体液潴留，一旦病情控制，即应以最小有效量长期维持，一般需无限期使用。利尿剂的给药剂量通常从小剂量开始，如呋塞米每日 20mg，氢氯噻嗪每日 25mg，并逐渐增加剂量直至尿量增加，体重每日减轻 0.5~1.0kg。在长期维持治疗期间，仍应根据体液潴留情况随时调整剂量。每日体重的变化是最可靠的监测利尿剂效果和调整利尿剂剂量的指标。不恰当地大剂量使用利尿剂会导致血容量不足，增加 ACEI 类药物和血管扩张剂发生低血压的危险以及 ACEI 类和 ARB 类药物出现肾功能不全的危险。

3) 利尿剂品种的选择

常用的利尿剂有袢利尿剂和噻嗪类利尿剂。袢利尿剂如呋塞米或托拉塞米是多数心衰患者的首选药物，特别适用于有明显体液潴留或伴有肾功能受损的患者。呋塞米的剂量与效应呈线性关系，故剂量不受限制。噻嗪类利尿剂仅适用于有轻度体液潴留、伴有高血压而肾功能正常的心衰患者。氢氯噻嗪每日 100mg 已达到最大效应，再增量亦无效。

4) 对利尿剂的反应和利尿剂抵抗

对利尿剂的治疗反应取决于药物浓度和进入尿液的时间过程。轻度心衰患者即使小剂量利尿剂也反应良好，随着心衰的进展，因肠管水肿或小肠的低灌注，药物吸收延迟，且肾血流和肾功能减低，药物转运受到损害。因而当心衰进展和恶化时常需加大利尿剂剂量，最终则在大剂量时也无反应，即出现利尿剂抵抗。此时，可用以下方法克服：① 静脉应用利尿剂，如呋塞米静脉注射 40mg，继以持续静脉滴注 (10~40mg/h)；② 2 种或 2 种以上利尿剂联合使用；③ 应用增加肾血流的药物，如短期应用小剂量的多巴胺 100~250 μ g/min。

非甾体类抗炎剂吲哚美辛能抑制多数利尿剂的利钠作用，应避免使用。

5) 利尿剂的不良反应

长期应用利尿剂应严密观察不良反应，主要有电解质紊乱、症状性低血压以及肾功能不全，特别是在服用剂量大和联合用药时。

11.4.5.2.2 ACEI 类

ACEI 对心衰、CHD、动脉粥样硬化、糖尿病等具有多种有益的机制。ACEI 有益于 CHF 主要通过两个机制：

(1) 抑制 RAAS。ACEI 能竞争性地阻断血管紧张素 Ang I 转换为 Ang II，从而降低循环和组织的 Ang II 水平，还能阻断 Ang1-7 的降解，使其水平升高，进一步起到扩张血管及抗增生作用。组织 RAAS 在心肌重构中起关键作用，当心衰处于相对稳定状态时，心脏组织 RAAS 仍处于持续激活状态；心肌 ACE 活性增加，血管紧张素原 mRNA 水平上升，Ang II 受体密度增加。

(2) 作用于激肽酶 II，抑制缓激肽的降解，提高缓激肽水平，通过缓激肽-前列腺素-NO 通路而发挥有益作用。ACEI 促进缓激肽的作用与抑制 Ang II 产生的作用同样重要。

长期应用 ACEI 时，尽管循环中 Ang II 水平不能持续降低，但 ACEI 仍能发挥长期效益。这些资料清楚表明，ACEI 的有益作用至少部分是由缓激肽通路所致。ACEI 是已被证实能降低心衰患者病死率的第一类药物，公认为治疗心衰的基石。

1) ACEI 类的适应证

(1) 所有左室收缩功能不全的患者，均可应用此类药物，除非有禁忌证或不能耐受。NYHA 心功能 I 级患者也应使用，可预防和延缓发生心衰。

(2) 不同程度慢性心力衰竭患者的长期治疗。

2) 禁忌证或慎用 ACEI 的情况

应用此类药物曾出现过严重不良反应的患者，如血管神经性水肿、无尿肾功能衰竭，以及妊娠妇女，绝对禁用 ACEI 类。有以下情况的患者慎用：双侧肾动脉狭窄；血肌酐水平显著升高 ($> 225.2\mu\text{mol/L}$ ，尚有争论)；高血钾症 ($> 5.5\text{mmol/L}$)；低血压患者待血流动力学稳定后再决定是否应用 ACEI 类。

3) ACEI 的剂量与品种选择

(1) 起始剂量和递增方法：治疗前利尿剂应已维持在最合适剂量。此类药物应用的基本原则是从很小剂量开始，逐步增加，直到达到目标剂量。一般每隔 3~7d 剂量倍增 1 次，剂量调整快慢取决于每个患者的临床状况。

(2) 临床上小剂量应用现象十分普遍，以为小剂量也同样有效而且更好是一种误解。一些研究表明，大剂量应用较小剂量应用对血流动力学、神经内分泌、症状和预后产生更大的作用。应该尽量将剂量增加到目标剂量或最大耐受剂量。

(3) 维持应用：一旦剂量调整到目标剂量或最大耐受剂量，应终生使用。ACEI 良好治疗反应通常要 1~2 个月，撤出 ACEI 有可能导致临床状况恶化，应避免。

4) ACEI 的不良反应

患者体液潴留可减弱 ACEI 的疗效，而容量不足又可加剧 ACEI 的不良反应。

(1) 低血压：在治疗开始几天或增加剂量时容易发生。RAAS 激活明显的患者发生早期低血压反应的可能性最大，这些患者往往有显著的低钠血症或快速利尿。防治方法：坚持以极小剂量开始，先停用利尿剂 1 或 2d，以减少对 RAAS 的依赖性。多数患者经适当处理后仍适合应用 ACEI 长期治疗。

(2) 肾功能恶化：NYHA 心功能 IV 级或低钠血症的患者易导致肾功能恶化。减少利尿剂剂量，肾功能通常会改善，不需停用 ACEI。

(3) 高血钾：ACEI 阻滞醛固酮合成而减少钾的丢失，心衰患者可能发生高钾血症，严重者可引起心脏传导阻滞。如血钾 $\geq 5.5\text{mmol/L}$ ，应停用 ACEI。

(4) 咳嗽：ACEI 引起的咳嗽特点为干咳，见于治疗开始的几个月内。咳嗽不严重者可鼓励继续使用，影响正常生活者可考虑停用，或换用 ARB 类。

(5) 血管性水肿: 较为罕见 ($< 1\%$), 但可出现声带水肿, 危险性较大, 应予以注意, 血管性水肿多见于首次用药或治疗最初 24h 内。由于可能是致命性的, 因此临床上一旦怀疑为血管神经性水肿, 该患者应终生避免应用所有的 ACEI 类药物。

11.4.5.2.3 β 受体阻断剂

β 受体阻断剂是一种很强的负性肌力药, 过去一直禁用于心衰的治疗。在应用 ACEI 和利尿剂的基础上加用 β 受体阻断剂, 长期治疗慢性心衰, 能改善临床情况、左室功能, 降低病死率和住院率。目前有证据用于心衰的 β 受体阻断剂有选择性 β_1 受体阻断剂, 如美托洛尔, 比索洛尔, 兼有 β_1 、 β_2 和 α_1 受体阻断作用的制剂, 如卡维地洛、布新洛尔。

1) β 受体阻断剂的适应证

所有 NYHA 心功能 II、III 级患者病情稳定, LVEF $< 40\%$ 者, 均必须应用 β 受体阻断剂, 除非有禁忌证或不能耐受。应在 ACEI 和利尿剂的基础上加用 β 受体阻断剂, 洋地黄也可应用。病情不稳定的或 NYHA 心功能 IV 级患者, 如病情已稳定, 无体液潴留, 体重恒定, 且不需要静脉用药者, 可考虑在严密监护下, 由专科医师指导应用。 β 受体阻断剂是一作用强大的负性肌力药, 治疗初期对心功能有抑制作用, 但长期治疗 (3 个月以上) 则可改善心功能。因此, 此类药物只是用于慢性心衰的长期治疗, 不能作为急性失代偿性心衰的急救用。虽然 β 受体阻断剂能掩盖低血糖症状, 但有资料表明糖尿病患者获益更多, 所以心衰伴糖尿病患者仍可使用。

2) β 受体阻断剂的禁忌证

支气管痉挛性疾病、心动过缓 (心率 < 60 次/min)、II 度及以上房室传导阻滞 (除非已安装起搏器) 均不能使用。

3) β 受体阻断剂的剂量选择

在此类药物起始治疗前和治疗期间患者体重必须恒定, 已无明显体液潴留, 利尿剂已维持在最合适剂量。此类药物应从极低剂量开始应用, 如美托洛尔 12.5mg, 每日 1 次; 比索洛尔 1.25mg, 每日 1 次; 卡维地洛 3.125mg, 每日 2 次。如患者能耐受, 可每隔 2~4 周将剂量加倍。如前一低剂量出现不良反应可延迟加量直至不良反应消失。确定 β 受体阻断剂治疗心衰的剂量, 原则与 ACEI 类相同, 并不按照患者治疗反应决定剂量, 而应增加到事先设定的靶剂量。如患者不能耐受靶剂量, 也可用较低剂量及最大耐受量。 β 受体阻断剂的个体差异很大, 治疗宜个体化。应避免突然停药, 以避免引起病情显著恶化。

4) β 受体阻断剂制剂的选择

临床试验表明, 选择性 β 受体阻断剂与非选择性 β 兼 α_1 受体阻断剂同样可降低病死率和罹患率。目前的观点是选择性 β_1 受体阻断剂美托洛尔、比索洛尔和非选择性的卡维地洛均可用于慢性心衰。

5) β 受体阻断剂应用注意事项

此类药物在使用期间, 必须监测血压, 避免低血压的出现, 特别是有 α 受体阻断作用的品种更容易发生。一般在首剂或加量的 24~48h 内发生, 通常在重复用药后可自动消失。为减少低血压的危险, 可将 ACEI 类药物或血管扩张剂的剂量减少或与 β 受体阻断剂在每日不同时间内应用。一般情况下, 不主张减少利尿剂的用量, 避免出现体液潴留。此外, 在 β 受体阻断剂增加剂量的过程中, 应注意避免出现心动过缓和房室传导阻滞。如果心率 < 55 次/min 或出现 II、III 度房室传导阻滞, 应将 β 受体阻断剂减量或停用。同时避免此类药物与具有相同作用的其他药物间的相互作用。

11.4.5.2.4 正性肌力药

正性肌力药 (inotropic agents) 是指选择性增强心肌收缩力, 主要用于治疗心力衰竭的药物。近年来, 随着分子生物学的进展, 对心力衰竭发生发展的研究和认识不断深化。目前研究表明, 各种原因引起的心肌重塑是心力衰竭发生发展的基本机制。对心力衰竭发生机制的新认识使心力衰竭治疗的观念发生了根本性的转变, 阻止神经激素的激活、逆转心肌重塑成为治疗的关键。目前, 心力衰竭的治疗已从短期的血流动力学改善转变为长期的修复性策略, 目的是改变心力衰竭心脏的生物学性质, 降低病死率, 改善预后。

1) 洋地黄类

洋地黄类并非只是正性肌力药物, 也是一种神经内分泌活动的调节剂。此类药物中地高辛是唯一经临床研究证实长期治疗不会增加病死率的药物。

(1) 地高辛的适应证: 一般而言, 急性心衰并非地高辛的应用指征, 除非伴有快速心室率的心房颤动。急性心衰应使用静脉给药, 而地高辛仅可作为长期治疗措施的开始阶段而发挥部分作用。由于地高辛没有降低心衰病死率的作用, 不存在推迟使用会影响存活率的可能性, 因此地高辛的早期应用并非必要。一般推荐先使用那些能降低死亡率和住院危险的药物, 如 ACEI 类和 β 受体阻断剂。

(2) 地高辛的禁忌证: 地高辛不能用于窦房阻滞、II 度或高度房室传导阻滞无永久起搏器保护的患者, 与能抑制窦房结或房室结功能的药物 (如胺碘酮、 β 受体阻断剂) 合用时, 尽管患者可耐受地高辛治疗, 但仍需谨慎。

(3) 地高辛的剂量调整: 目前多采用自开始即用固定的维持量给药方法, 即维持量疗法, 每日 0.125~0.25mg; 对于 70 岁以上或肾功能受损者, 地高辛宜采用小剂量 (0.125mg) 每日 1 次或隔日 1 次。必要时, 可采用较大剂量 (每日 0.375~0.5mg), 但不宜作为窦性心律心衰患者的治疗剂量。此外还可通过测定地高辛血清浓度, 指导地高辛剂量的选择。但此法多用于帮助判断洋地黄中毒而非疗效的评估。

(4) 地高辛的不良反应: 主要包括 ① 心律失常; ② 胃肠道症状 (厌食、恶心和呕吐); ③ 神经精神症状 (视觉异常、定向力障碍、昏睡及精神错乱)。患者在低血钾、低血镁、甲状腺功能低下时更易出现不良反应。奎尼丁、维拉帕米、普鲁卡因胺、胺碘酮、丙吡胺、普罗帕酮等与地高辛合用时, 可使血清地高辛浓度增加, 从而增加洋地黄中毒的发生率, 此时地高辛应减量。

2) 磷酸二酯酶抑制剂

通常只能短期使用, 不推荐常规间歇静脉滴注。常用药物有米力农。

(1) 米力农的适应证: 用于对洋地黄、利尿药、血管扩张剂治疗无效或欠佳的急、慢性顽固性充血性心力衰竭。

(2) 注意事项: ① 下列情况慎用: 肝肾功能损害、低血压、心动过速、急性心肌梗死、急性缺血性心脏病、孕妇及哺乳期妇女、儿童。不宜用于严重瓣膜狭窄病变、肥厚型梗阻性心肌病。② 本品仅限于短期使用, 长期使用增加病死率。③ 用药期间应监测心率、心律、血压, 必要时调整剂量。④ 对房扑、房颤患者, 因可增加房室传导作用导致心室率增快, 宜先用洋地黄制剂控制心室率。⑤ 合用强利尿剂时, 可使左室充盈压过度下降, 且易引起水、电解质失衡。

(3) 剂量调整: 静脉注射负荷量 25~75 μ g/kg, 5~10min 缓慢静脉注射, 以后每分钟 0.25~1.0 μ g/kg 速度维持。每日最大剂量 1.13mg/kg。

(4) 不良反应: 少见头痛、室性心律失常、无力、血小板计数减少; 过量时可有低血压、心动过速。

11.4.5.3 不同类型心衰的药物选择

11.4.5.3.1 急性左心衰竭药物治疗

急性心力衰竭 (acute heart failure) 是指由于急性心脏病变引起心血量显著、急骤降低导致组织器官灌注不足和急性肺淤血综合征。常病因为急性心肌梗死、高血压危象、心脏瓣膜病、心肌病等。临床上急性左心衰竭常见, 主要表现为急性肺水肿或心源性休克。急性左心衰处理必须刻不容缓, 立即给氧、使用正肌力药物利尿剂等药物。

1) 镇静剂

主要应用吗啡, 用法为 2.5~5.0mg 静脉缓慢注射, 亦可皮下或肌肉注射。应密切观察疗效和呼吸抑制的不良反应。

2) 支气管解痉剂

一般应用氨茶碱 0.125~0.5mg/(kg·h) 静脉滴注。亦可应用二羟丙茶碱 0.25~0.5g 静脉滴注, 速度为 25~50mg/h。此类药物不宜用于冠心病, 如 AMI 或不稳定型心绞痛所致的急性心衰患者; 也不可用与伴心动过速或心律失常的患者。

3) 利尿剂

(1) 应用指征: 适用于急性心衰伴肺循环和体循环明显瘀血以及容量负荷过重的患者。

(2) 药物种类和用法: 应采用静脉利尿制剂, 首选呋塞米, 先静脉注射 20~40mg, 继以静脉滴注 5~40mg/h, 其总剂量在起初 6h 不超过 80mg, 起初 24h 不超过 200mg。临床研究表明, 利尿剂小剂量联合应用, 其疗效优于单一利尿剂的大剂量, 且不良反应也更少。

4) 血管扩张药物

(1) 应用指征: 此类药可应用于急性心衰早期阶段。收缩压水平能够使评估此类药是否安全的重要指标。收缩压 > 110mmHg 的急性心衰患者通常可以安全使用; 收缩压在 90~110mmHg 之间的患者应谨慎使用; 而收缩压 < 90mmHg 的患者则禁忌使用。

(2) 药物种类和用法: 主要有硝酸酯类、硝普钠、乌拉地尔、酚妥拉明, 但钙拮抗剂不推荐用于急性心衰的治疗。

① 硝酸酯类药物: 临床研究证实, 硝酸酯类静脉制剂与呋塞米合用治疗急性心衰有效。静脉应用硝酸酯类药物应十分小心滴定剂量, 经常测量血压, 防止血压过度下降。硝酸甘油静脉滴注起始剂量 5~10μg/min, 每 5~10min 递增 5~10μg/min, 最大剂量 100~200μg/min; 亦可每 10~15min 喷雾 1 次 (400μg), 或舌下含服每次 0.3~0.6mg。硝酸异山梨酯静脉滴注剂量 5~10mg/h, 亦可舌下含服每次 2.5mg。

② 硝普钠: 适用于严重心衰、原有后负荷增加以及伴心源性休克患者。临时应用宜从小剂量 10μg/min 开始, 可酌情逐渐增加剂量至 50~250μg/min, 静脉滴注, 不要超过 72h。由于其强效降压作用, 应用过程中要密切监测血压, 根据血压调整合适的维持剂量。停药应逐渐减量, 并加用口服血管扩张剂, 以避免反跳现象。

③ 乌拉地尔: 该药具有外周和中枢双重扩血管作用, 可有效降低血管阻力, 降低后负荷, 增加心输出量, 但不影响心率, 从而减少心肌耗氧量。适用于高血压性心脏病、缺血性心肌病 (包括急性心肌梗死) 和扩张性心肌病引起的急性左心衰。通常静脉滴注 100~400μg/min, 可逐渐增加剂量, 并根据血压和临床状况予以调整。伴有严重高血压者可缓慢静脉注射 12.5~25.0mg。

5) 正性肌力药物

应用指征和作用机制, 此类药物适用于低心排血量综合征, 可缓解组织低灌注所致的症状, 保证重要脏器的血流供应。血压较低和对血管扩张药物及利尿剂不耐受或反应不佳的患者尤其有效。

(1) 洋地黄类: 一般应用毛花苷 C 0.2~0.4mg 缓解静脉注射, 2~4h 后可以再用 0.2mg, 伴快速心室率的房颤患者可酌情适当增加剂量。

(2) 多巴胺: 250~500 μ g/min 静脉滴注。此药应用个体差异较大, 一般从小剂量开始, 逐渐增加剂量, 短期应用。

(3) 多巴酚丁胺: 该药短期应用可以缓解症状, 但并无临床证据表明对降低病死率有益。用法: 100~250 μ g/min 静脉滴注。使用时注意监测血压, 常见不良反应有心律失常, 心动过速, 偶尔可因加重心肌缺血而出现胸痛。正在应用受体阻断剂的患者不推荐应用多巴酚丁胺和多巴胺。

(4) 磷酸二酯酶抑制剂: 米力农, 首剂 25~50 μ g/kg 静脉注射 (> 10min), 继以 0.25~0.5 μ g/(kg·min) 静脉滴注。常见不良反应有低血压和心律失常。

11.4.5.3.2 急性右心衰的药物选择

急性右心衰竭较少见, 可发生于急性右室梗死, 或由大面积肺梗死引起的急性肺源性心脏病。

1) 右室梗死伴急性右心衰

扩容治疗: 如存在心源性休克, 在监控中心静脉压的基础上首要治疗是大量补液, 可应用 706 羧钾淀粉、低分子右旋糖酐或生理盐水 20mL/min 静脉滴注, 直至 PCWP 上升至 15~18mmHg, 血压回升和低灌注症状改善。24h 的输液量大约在 3500~5000mL。对于充分扩容而血压仍低者, 可给予多巴酚丁胺或多巴胺。如在补液过程中出现左心衰, 应立即停止补液。此时若动脉血压不低, 可小心给予血管扩张药。

禁用利尿剂、吗啡、硝酸甘油等血管扩张剂, 以避免进一步降低右心室充盈压。

如果右室梗死同时合并广泛左室梗死, 则不宜盲目扩容, 防止造成急性肺水肿。如果存在严重的左心室功能障碍和 PCWP 升高不宜使用硝普钠, 应该考虑主动脉内球囊反搏治疗。

2) 急性大块肺栓塞所致急性右心衰

止痛: 吗啡或哌替啶。

溶栓治疗: 常用尿激酶或人重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA)。停药后应该继续肝素治疗。用药期间监测凝血酶原时间, 使之延长至正常对照的 1.5~2.0 倍。持续滴注 5~7d, 停药后改用华法林口服数月。

11.4.5.3.3 慢性心衰的药物治疗

慢性心衰的常规治疗包括联合使用 3 大类药物, 即利尿剂、ACEI (或 ARB) 和 β 受体阻断剂。为进一步改善症状和控制心率, 地高辛应该是第 4 个联用的药物。醛固酮受体拮抗剂则可应用于重度心衰患者。

1) 利尿剂

临床应用: 利尿剂缓解症状最为迅速, 数小时或数日内即见效, 而 ACEI、 β 受体阻断剂则需数周或数月, 故利尿剂必需最早应用。在利尿剂治疗的同时, 应适当限制钠盐的摄入量。

2) 血管紧张素转换酶抑制剂

所有慢性收缩性心衰患者, 包括 B、C、D 各个阶段人群和 NYHA I、II、III、IV 各级心功能患者

(LVEF < 40%), 都必须使用 ACEI, 而且需要终身使用, 除非有禁忌证或不能耐受。ACEI 治疗早期可能出现一些不良反应, 但一般不会影响长期应用。

3) β 受体阻断剂

所有慢性收缩性心衰、NYHA II、III 级病情稳定患者, 以及阶段 B、无症状性心力衰竭或 NYHA I 级的患者 (LVEF < 40%), 均必须应用 β 受体阻断剂, 而且需终身使用, 除非有禁忌证或不能耐受。NYHA IV 级心衰患者需待病情稳定 (4d 内未静脉用药, 已无液体潴留并体重恒定) 后, 在严密监护下由专科医师指导应用。

在应用 ACEI 和利尿剂的基础上加用 β 受体阻断剂可使死亡危险性下降更明显, 提示同时抑制两种神经内分泌系统可产生相加的有益效应。应尽早开始应用 β 受体阻断剂, 不要等到其他疗法无效时才用。

4) 地高辛

适用于已在应用 ACEI (或 ARB)、 β 受体阻断剂和利尿剂治疗, 而仍持续有症状的慢性收缩性心衰患者。重症患者可将地高辛与 ACEI (或 ARB)、 β 受体阻断剂和利尿剂同时应用。另一种方案是先将醛固酮受体拮抗剂加用于 ACEI、 β 受体阻断剂和利尿剂的治疗上, 仍不能改善症状时, 再应用地高辛。如患者已在应用地高辛, 则不必停用, 但必须立即加用神经内分泌抑制剂 ACEI 和 β 受体阻断剂治疗。

5) 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)

ACEI 一直是治疗心衰的首选药物, 而近年来随着 ARB 临床观察资料的积累, 提高了 ARB 类药物在心衰治疗中的地位。

6) 神经内分泌抑制剂的联合应用

(1) ACEI 和 β 受体阻断剂的联合应用: 临床试验已证实二者有协同作用, 可进一步降低 CHF 患者的病死率, 已是心衰治疗的经典常规, 应尽早合用。

(2) ACEI 与醛固酮受体拮抗剂合用: 醛固酮受体拮抗剂的临床试验均是与以 ACEI 为基础的标准治疗作对照, 证实 ACEI 加醛固酮受体拮抗剂可进一步降低 CHF 患者的病死率。

(3) ACEI 加用 ARB: ARB 是否能与 ACEI 合用以治疗心衰, 目前仍有争论。根据临床试验, AMI 后并发心衰的患者不宜联合使用这两类药物。

(4) ACEI、ARB 与醛固酮受体拮抗剂三药合用: 三者合用的安全性证据尚不足, 且肯定会进一步增加肾功能异常和高钾血症的危险。

(5) ACEI、ARB 与 β 受体阻断剂三药合用: 不论是 ARB 与 β 受体阻断剂合用, 或 ARB + ACEI 与 β 受体阻断剂合用, 目前并无证据表明对心衰或 MI 后患者不利。

第十二章 呼吸系统疾病的药物治疗

12.1 急性气管-支气管炎

急性气管-支气管炎 (acute tracheobronchitis) 是由生物、物理、化学刺激或过敏等因素引起的急性气管-支气管黏膜炎症。多为散发，无流行倾向，年老体弱者易感。临床症状主要为咳嗽和咳痰。常发生于寒冷季节或气候突变时，也可由急性上呼吸道感染迁延不愈所致。

12.1.1 病因

12.1.1.1 微生物

病原体与上呼吸道感染类似。常见病毒为腺病毒、流感病毒（甲、乙）、冠状病毒、鼻病毒、单纯疱疹病毒、呼吸道合胞病毒和副流感病毒。常见细菌为流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、卡他莫拉菌等，近年来衣原体和支原体感染明显增加，在病毒感染的基础上继发细菌感染亦较多见。

12.1.1.2 物理、化学因素

冷空气、粉尘、刺激性气体或烟雾（如二氧化硫、二氧化氮、氨气、氯气等）的吸入，均可刺激气管-支气管黏膜引起急性损伤和炎症反应。

12.1.1.3 过敏反应

常见的吸入致敏原包括花粉、有机粉尘、真菌孢子、动物毛皮排泄物；或对细菌蛋白质的过敏，钩虫，蛔虫的幼虫在肺内的移行均可引起气管-支气管急性炎症反应。

12.1.2 临床表现

起病较急，通常全身症状较轻，可有发热。初为干咳或少量黏液痰，随后痰量增多，咳嗽加剧，偶伴血痰。咳嗽、咳痰可延续 2~3 周，如迁延不愈，可演变成慢性支气管炎。伴支气管痉挛时，可出现程度不等的胸闷气促。

查体可无明显阳性表现；也可在两肺闻及散在干、湿啰音，部位不固定，咳嗽后可减少或消失。

12.1.3 诊断

根据病史、咳嗽和咳痰等呼吸道症状，两肺散在干、湿性啰音等体征，结合血象和 X 线胸片，可作出临床诊断。病毒和细菌检查有助于病因诊断。

12.1.4 治疗

12.1.4.1 一般治疗

多休息、多饮水，避免劳累，避免吸入粉尘及刺激性气体。

12.1.4.2 对症治疗

12.1.4.2.1 镇咳祛痰药物

(1) 右美沙芬：中枢性镇咳药物，可抑制延脑咳嗽中枢而产生镇咳作用，与可待因的镇咳效果相当，长期服用不会引起依赖性和耐受性。

(2) 氨溴索：祛痰药，可促进呼吸道内黏液分泌物的排出及减少黏液的滞留，促进排痰改善呼吸道状况。同时促进肺表面活性物质的分泌，增加支气管纤毛运动，使痰液易于咳出。

(3) 桃金娘油提取物：目前较常应用的口服祛痰药物，通过重建上、下呼吸道黏液纤毛清除系统的清除功能，从而稀化和碱化痰液，增强黏液纤毛运动，黏液移动速度显著增加，促进痰液排出。服用该药物后排痰次数有所增加。除此之外，标准桃金娘油还具有抗感染作用。该药物能清除呼吸时的恶臭气味，长期用药后呼吸道的慢性炎症可获得改善。

(4) 棕色合剂：较为常用的兼顾止咳和化痰的药物。该药物为复方制剂，含有甘草流浸膏、复方樟脑酊、愈创木酚甘油醚。甘草流浸膏为保护性祛痰药；复方樟脑酊为镇咳药物；愈创木酚甘油醚为祛痰剂，能使呼吸道腺体分泌增加、痰液稀释，易于咳出。

12.1.4.2.2 支气管扩张药物

对于支气管痉挛的患者可用茶碱类药物如氨茶碱、二羟丙茶碱以及 β_2 受体激动剂等解痉止喘。

12.1.4.2.3 发热的患者可用解热镇痛药进行对症处理

12.1.4.3 抗菌药物治疗

有细菌感染证据时应及时使用。可以首选新大环内酯类、青霉素类，亦可选用头孢菌素类或喹诺酮类药物。多数患者口服抗菌药物即可，症状较重者可经肌肉注射或静脉滴注给药，少数患者需要根据病原体培养结果指导用药。

12.2 肺炎

肺炎 (pneumonia) 是指终末气道、肺泡和肺间质的炎症, 可由病原微生物、理化因素、免疫损伤、过敏及药物所致。细菌性肺炎是最常见的肺炎, 也是最常见的感染性疾病之一。在抗菌药物应用以前, 细菌性肺炎对儿童及老年人的健康威胁极大, 抗菌药物的出现及发展曾一度使肺炎病死率明显下降。但近年来, 尽管应用强力的抗菌药物和有效的疫苗, 肺炎总的病死率不再降低, 甚至有所上升。

12.2.1 流行病学

20 世纪 90 年代欧美国家社区获得性肺炎和医院获得性肺炎年发病率分别约为 12/1000 人口和 (5~10) /1000 住院患者, 近年发病率有增加的趋势。门诊肺炎患者的病死率 < 1%, 住院患者平均为 12%, 入住重症监护病房 (ICU) 者约 40%。发病率和病死率高的原因与社会人口老龄化、吸烟、伴有基础疾病和免疫功能低下有关, 如慢性阻塞性肺病、心衰、肿瘤、糖尿病、尿毒症、神经疾病、药瘾、嗜酒、艾滋病、久病体衰、大型手术、应用免疫抑制剂和器官移植等。此外, 亦与病原体变迁、医院获得性肺炎发病率增加、病原学诊断困难、不合理使用抗菌药物导致细菌耐药性增加等有关。

12.2.2 病因及发病机制

引起肺炎的病原体主要有细菌、真菌、衣原体、支原体、立克次体、病毒等微生物, 其中细菌性肺炎占全部肺炎的半数左右, 在我国成人肺炎中约占 80%。近年来, 尽管新的高效抗生素不断被发现, 人类非但没有消灭肺炎, 反而由于病原体的变迁、人口老龄化、特定高危人群的增加 (如重大手术、机械通气、器官移植、肿瘤放化疗及 AIDS 患者等) 以及抗生素的不合理应用、耐药菌株的不断增多等因素而面临严峻的挑战。肺炎的发病取决于宿主和病原体两方面的因素。

12.2.2.1 宿主防御功能障碍

任何原因造成全身免疫功能和呼吸道局部防御功能受损都是发生肺炎的高危因素。在医疗机构外, 肺炎的发病中上呼吸道感染、受凉、疲劳、醉酒等都是常见的诱因。老年人机体防御功能减退, 是细菌性肺炎的好发人群; 一些慢性疾病患者, 如癌症、慢性阻塞性肺疾病、心衰、高血压、糖尿病、肾病等好发肺炎。久住 ICU 及应用广谱抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂、细胞毒性药物时可引起机体内菌群失调、免疫功能低下, 也易发生肺炎。建立人工气道和机械通气可破坏呼吸道局部防御功能, 可促发通气相关肺炎。

12.2.2.2 病原体侵入下呼吸道

12.2.2.2.1 吸入污染的空气

患者咳嗽、打喷嚏、说话时口鼻溅出飞沫, 将呼吸道中的病原体播散到空气中, 携带病原体的空气、飞沫、尘粒经呼吸进入呼吸道中可引起感染。支原体肺炎常流行于学校等集体或家庭中, 空气飞沫传播是主要传播途径。

12.2.2.2.2 误吸上呼吸道病原菌

健康人熟睡时可能不同程度地吸入咽喉部分分泌物，但通常不至于发生感染性病变。当上呼吸道有机会致病菌或其他病原体大量繁殖，再加上昏迷、休克、多痰、气管插管甚至雾化吸入治疗等因素，易使病原体进入下呼吸道，这是医疗机构内肺炎发病的重要途径。

12.2.2.2.3 血行播散及直接蔓延

机会致病菌或其他病原体亦可为身体其他部位的感染病灶，通过血源播散或直接蔓延而侵入肺部。

12.2.3 临床表现和分类

12.2.3.1 临床表现

新近出现的咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病症状加重，并出现脓性痰，伴或不伴胸痛；发热，血白细胞计数增多；肺实变体征和湿性啰音；胸部 X 线检查显示片状、斑片状浸润性阴影或间质性改变，伴或不伴胸腔积液。上述系肺炎的共同表现，需要指出的是医院获得性肺炎的临床表现往往不典型，如粒细胞缺乏、严重脱水患者并发医院获得性肺炎时 X 光检查可以阴性，卡氏肺孢子虫肺炎有 10%~20% 患者的 X 线检查结果完全正常。

12.2.3.2 分类

12.2.3.2.1 按解剖分类

(1) 大叶性肺炎：炎症沿肺泡孔向其他肺泡扩散，引起肺段或肺叶广泛实变，支气管一般不受累，故又称作肺泡性肺炎，多为原发改变。X 线显示呈叶、段或片状分布阴影，伴或不伴有空洞。

(2) 小叶性肺炎：炎症随气管、支气管分布一直累及双侧肺泡，又称为支气管肺炎，多继发于其他肺部疾病。X 线显示沿肺纹理分布的不规则斑片阴影。

(3) 间质性肺炎：炎症主要侵犯肺间质，多见于病毒、支原体和过敏因素，X 线显示肺内网状条索样分布阴影。

12.2.3.2.2 按病因分类

1) 细菌性肺炎

(1) 需氧革兰阳性球菌：常见的有肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、甲型溶血性链球菌等。

(2) 需氧革兰阴性杆菌：常见的有肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、大肠埃希菌、变形杆菌、军团杆菌、流感嗜血杆菌等。

(3) 厌氧菌：如棒状杆菌、梭状杆菌等。

2) 真菌性肺炎

致病性真菌如组织胞质菌、皮炎芽生菌等，条件致病菌如假丝酵母菌属、隐球菌属、曲霉菌属等。卡氏肺孢子虫也是一种真菌，常在免疫力低下的宿主中引起肺炎，是获得性免疫缺陷综合征患者最常见的直接致死原因。

3) 病毒性肺炎

病毒性肺炎多为病毒性上呼吸道感染向下蔓延所致，在非细菌性肺炎中占 25%~50%，好发于冬春季节，儿童多见，其中以流感病毒最为常见。

4) 非典型病原体肺炎

由嗜肺军团菌、肺炎支原体和肺炎衣原体等感染引起。

12.2.3.2.3 按获病方式分类

(1) 社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP): 是指在社会环境中所患的感染性肺实质炎症，包括具有明确潜伏期的病原体在医疗机构外感染而入院后平均潜伏期发病的肺炎。肺炎链球菌感染占 40%~70%，其次为金黄色葡萄球菌等。

(2) 医院获得性肺炎 (hospital acquired pneumonia, HAP): 是指患者入院时不存在、也不处于感染潜伏期，而于入院 48h 后在医院内发生的肺炎。我国医院获得性肺炎发病率为 1.3%~3.4%，是第一位的医院内感染，需氧革兰阴性杆菌感染占 70%；其次为金黄色葡萄球菌等。

12.2.4 治疗原则

12.2.4.1 抗感染治疗

12.2.4.1.1 抗生素经验治疗和针对性治疗的统一

根据病原微生物选择相应的抗微生物化学治疗（化疗）是肺炎治疗的原则。但微生物学诊断从采集到病原体的分离鉴定需要时间，且诊断的敏感性和特异性不高，为等待病原学诊断延迟初始抗病原微生物治疗会延误治疗时机，从而影响预后。另一方面肺炎的病原微生物以细菌最为常见，抗菌药物的发展使抗菌治疗足以覆盖可能的病原菌，获得治疗成功。因此，细菌性肺炎在获得病原学诊断前，应尽早开始经验性抗菌治疗。经验性治疗应当参考不同类型肺炎病原谱的流行病学资料结合患者具体的临床与影像学特征，估计最可能的病原菌，选择药物和制定治疗方案。在 48~72h 后对病情再次评价，根据治疗反应和病原学结果调整治疗方案。若病原学检查结果无肯定临床意义，而初始治疗有效则继续原方案治疗。若获得特异性病原学诊断结果，而初始经验治疗方案明显不足或有错，或治疗无反应，则应根据病原学诊断结合药敏试验结果选择敏感抗菌药物，重新拟定治疗方案，此即靶向治疗。所以经验治疗与靶向治疗是治疗过程中的两个不同阶段，是有机的统一。

12.2.4.1.2 熟悉抗生素的药理学知识是合理应用抗菌治疗的基础

每种抗生素的抗菌谱、抗菌活性、药动学、药效学参数、组织穿透力以及在肺泡上皮衬液和呼吸道分泌物中的浓度、不良反应及药物经济学评价是正确选择药物和治疗方案的基础。近年来关于药动学/药效学 (pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD) 的理论对抗生素的临床应用有重要的指导意义。 β -内酰胺类和大环内酯类(阿奇霉素除外)属时间依赖性杀菌药物,要求血药浓度高于最低抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)的时间占给药间歇时间 ($T > MIC\%$) 至少达到 40%~50%, 此类药物半衰期短, 抗生素后效应时间短或无抗生素后效应, 因此须按半衰期所折算的给药间歇时间每日多次给药, 不能任意减少给药次数。氨基糖苷类和喹诺酮类药物属浓度依赖性杀菌药物要求血药峰值浓度与最低抑菌

浓度之比 (C_{max}/MIC) 达到 8~10 倍, 或药时曲线下面积 (areas under the curves, AUC) 与最低抑菌浓度之比 (AUC/MIC , 即 AUIC) 在 G+ 球菌均达到 30、G- 杆菌达 100 以上, 才能取得预期临床疗效, 避免产生耐药性。

12.2.4.1.3 结合本地区耐药情况, 参考指南选择药物

目前包括中国在内的许多国家都制定和颁布了社区获得性和医院获得性肺炎诊治指南, 提供了初始经验性治疗的抗菌药物推荐意见。但在各国或同一国家的不同地区, 耐药情况不同, 因此肺炎的经验性抗生素选择应当结合本国、本地区细菌耐药的流行病学资料认真选择。以下是中华医学会呼吸病学分会《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》(2006 年修订版) 针对部分人群 CAP 患者初始经验性抗感染治疗的建议 (见表12-1)。

表 12-1: CAP 患者初始经验性抗感染治疗建议

CAP 人群	常见病原菌	抗菌药物
青壮年、无基础疾病患者	肺炎链球菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、肺炎衣原体等	① 青霉素类; ② 多西环素 (强力霉素); ③ 大环内酯类; ④ 第一代或第二代头孢菌素; ⑤ 呼吸喹诺酮类 (如左氧氟沙星、莫西沙星等)
老年人或有基础疾病患者	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、需氧革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、卡他莫拉菌等	① 第二代头孢菌素 (头孢呋辛、头孢丙烯、头孢克洛等) 单用或联合大环内酯类; ② β 内酰胺类/ β 内酰胺酶抑制剂 (如阿莫西林克拉维酸钾、氨苄西林舒巴坦) 单用或联合大环内酯类; ③ 呼吸喹诺酮类 (如左氧氟沙星、莫西沙星等)
需入院治疗但不必收住 ICU 的患者	肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、混合感染、需氧革兰阴性杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、呼吸道病毒等	① 静脉第二代头孢菌素单用或联合静脉大环内酯类; ② 静脉呼吸喹诺酮类; ③ 静脉 β -内酰胺类/ β -内酰胺酶抑制剂单用或联合静脉大环内酯类; ④ 头孢噻肟、头孢曲松单用或联合静脉大环内酯类

表 12-1: CAP 患者初始经验性抗感染治疗建议

需入住 ICU 的重症患者 (无铜绿假单胞菌感染危险因素)	肺炎链球菌、需氧革兰阴性杆菌、嗜肺军团菌、肺炎支原体、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌等	① 头孢曲松或头孢噻肟联合静脉注射大环内酯类； ② 静脉注射呼吸喹诺酮类联合氨基糖苷类；③ 静脉注射 β 内酰胺类/ β 内酰胺酶抑制剂（如阿莫西林克拉维酸钾、氨苄西林舒巴坦）联合静脉注射大环内酯类；④ 厄他培南联合静脉注射大环内酯类
需入住 ICU 的重症患者 (有铜绿假单胞菌感染危险因素)	上组常见病原体+铜绿假单胞菌	① 具有抗假单胞菌活性的 β 内酰胺类抗生素（如头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南等）联合静脉注射大环内酯类，必要时还可同时联合氨基糖苷类；② 具有抗假单胞菌活性的 β 内酰胺类抗生素联合静脉注射喹诺酮类；③ 静脉注射环丙沙星或左氧氟沙星联合氨基糖苷类

对重症、体弱和昏迷患者，仰卧位会增加胃食管反流和误吸的危险，若无禁忌证，患者均宜采用半卧位可显著减少患者发生胃内容物。

12.2.4.2 支持治疗

12.2.4.2.1 一般治疗

患者应卧床休息，改善营养状况；同时，注意补充水分，维持水电解质和酸碱平衡。高热患者宜用物理降温，必要时可用退热药。

12.2.4.2.2 氧疗

轻症患者无须氧疗，重症患者氧疗是综合治疗的有效措施之一。

12.2.4.2.3 雾化、湿化治疗

由于呼吸道急慢性炎症气管分泌物比较多,有时痰液黏稠不易咳出,同时由于支气管痉挛等因素的存在,除保持呼吸道通畅外,保持呼吸道充分湿化亦是提高抗感染治疗效果的重要措施之一。常用的气溶胶雾化剂有支气管扩张剂、黏稠分泌物溶解剂和肾上腺皮质激素。支气管扩张剂多选用 β_2 受体兴奋剂、茶碱类;黏液溶解剂可选用碳酸氢钠(4%~5%)、 α -糜蛋白酶;肾上腺皮质激素选用地塞米松、布地奈德等。

12.2.4.2.4 体位痰液引流

12.3 支气管哮喘

支气管哮喘(bronchial asthma,简称哮喘)是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症与气道高反应性相关,通常出现广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状,常在夜间和(或)清晨发作、加剧,多数患者可自行缓解或经治疗缓解。哮喘如诊治不及时,随病程的延长可产生气道不可逆性缩窄和气道重塑。而当哮喘得到控制后,多数患者很少发作,严重哮喘发作则更少见。

12.3.1 流行病学

全球约有1.6亿患者。各国患病率不等,国际儿童哮喘和变应性疾病研究显示13~14岁儿童的哮喘患病率为30%以下,我国五大城市的资料显示同龄儿童的哮喘患病率为3%~5%。一般认为儿童患病率高于青壮年,老年人群的患病率有升高的趋势。成人男女患病率大致相同,发达国家高于发展中国家,城市高于农村。约40%的患者有家族史。

12.3.2 病因

哮喘的病因还不十分清楚,患者个体过敏体质及外界环境的影响是发病的危险因素。哮喘与多基因遗传有关,同时受遗传因素和环境因素的双重影响。许多调查资料表明,哮喘患者亲属患病率高于群体患病率,并且亲缘关系越近,患病率越高;患者病情越严重,其亲属患病率也越高。目前,哮喘的相关基因尚未完全明确,但有研究表明存在有与气道高反应性、IgE调节和特应性反应相关的基因,这些基因在哮喘的发病中起着重要作用。

环境因素中主要包括某些激发因素,如尘螨、花粉、真菌、动物毛屑、二氧化硫、氨气等各种特异和非特异性吸入物;感染,如细菌、病毒、原虫、寄生虫等;食物,如鱼、虾、蟹、蛋类、牛奶等;药物,如普萘洛尔、阿司匹林等。同时,气候变化、运动、妊娠等也可能是哮喘的激发因素。

12.3.3 临床表现

临床表现为发作性伴有哮鸣音的呼气性呼吸困难或发作性胸闷和咳嗽。严重者被迫采取坐位或呈端坐呼吸,干咳或咳大量白色泡沫痰,甚至出现发绀等,有时咳嗽可为唯一的症状(咳嗽变异型哮喘)。哮喘症状可在

数分钟内发作，经数小时至数日，用支气管舒张药或自行缓解。某些患者在缓解数小时后可再次发作。在夜间及凌晨发作和加重常是哮喘的特征之一。有些青少年的哮喘症状表现为运动时出现胸闷、咳嗽和呼吸困难（运动性哮喘）。

发作时胸部呈过度充气状态，有广泛的哮鸣音，呼气音延长。但在轻度哮喘或非常严重哮喘发作时，哮鸣音可不出现。心率增快、奇脉、胸腹反常运动和发绀常出现在严重哮喘患者中。非发作期体检可无异常。

12.3.4 诊断

12.3.4.1 诊断标准

(1) 反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽，多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激、病毒性上呼吸道感染、运动等有关。

(2) 发作时在双肺可闻及散在或弥漫性，以呼气相为主的哮鸣音，呼气相延长。

(3) 上述症状可经治疗缓解或自行缓解。

(4) 除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽。

(5) 临床表现不典型者（如无明显喘息或体征）应有下列三项中至少一项阳性：① 支气管激发试验或运动试验阳性；② 支气管舒张试验阳性；③ 昼夜 PEF 变异率 $\geq 20\%$ 。

符合 (1)~(4) 条或 (4) (5) 条者，可以诊断为支气管哮喘。

12.3.4.2 支气管哮喘的分期及控制水平分级

支气管哮喘可分为急性发作期和非急性发作期。

12.3.4.2.1 急性发作期

急性发作期是指气促、咳嗽、胸闷等症状突然发生或症状加重，常有呼吸困难，以呼气流量降低为特征，常因接触变应原等刺激物或治疗不当所致。哮喘急性发作时程度轻重不一，病情加重可在数小时或数日内出现，偶尔可在数分钟内即危及生命，故应对病情做出正确评估，以便给予及时有效地紧急治疗。哮喘急性发作时严重程度可分为轻度、中度、重度和危重 4 级。

12.3.4.2.2 非急性发作期（亦称慢性持续期）

许多哮喘患者即使没有急性发作，但在相当长的时间内仍有不同频度和（或）不同程度出现症状（喘息、咳嗽、胸闷等），肺通气功能下降。过去曾以患者白天、夜间哮喘发作的频度和肺功能测定指标为依据，将非急性发作期的哮喘病情严重程度分为间歇性、轻度持续、中度持续和重度持续 4 级，目前则认为长期评估哮喘的控制水平是更为可靠和有用的严重性评估方法，对哮喘的评估和治疗指导意义更大。哮喘控制水平分为控制、部分控制和未控制 3 个等级。

12.3.5 治疗

目前尚无特效的治疗方法,但长期规范化治疗可使哮喘症状能得到控制,减少复发乃至不发作。长期使用最少量或不用药物能使患者活动不受限制,并能与正常人一样生活、工作和学习。

12.3.5.1 脱离变应原

部分患者能找到引起哮喘发作的变应原或其他非特异刺激因素,立即使患者脱离变应原的接触是防治哮喘最有效的方法。

12.3.5.2 药物治疗

治疗哮喘药物主要分为两类。

12.3.5.2.1 缓解哮喘发作

此类药物主要作用为舒张支气管,故也称支气管舒张药。

1) β_2 肾上腺素受体激动剂 (简称 β_2 激动剂)

β_2 激动剂主要通过激动呼吸道的 β_2 受体,激活腺苷酸环化酶,使细胞内的环磷酸腺苷 (cAMP) 含量增加,游离 Ca^{2+} 减少,从而松弛支气管平滑肌,是控制哮喘急性发作的首选药物。常用的短效 β 受体激动剂有沙丁胺醇 (Salbutamol)、特布他林 (Terbutaline) 和非诺特罗 (Fenoterol),作用时间约为 4~6h。长效 β_2 受体激动剂有福莫特罗 (Formoterol)、沙美特罗 (Salmaterol) 及丙卡特罗 (Procaterol),作用时间为 10~12h。长效 β_2 激动剂尚具有一定的抗气道炎症,增强黏液-纤毛运输功能的作用。不主张长效 β_2 受体激动剂单独使用,须与吸入激素联合应用。但福莫特罗可作为应急缓解气道痉挛的药物。肾上腺素、麻黄碱和异丙肾上腺素,因其心血管不良反应多而已被高选择性的 β_2 激动剂所代替。

用药方法可采用吸入,包括定量气雾剂 (MDI) 吸入、干粉吸入、持续雾化吸入等,也可采用口服或静脉注射。首选吸入法,因药物吸入气道直接作用于呼吸道,局部浓度高且作用迅速,所用剂量较小,全身性不良反应少。常用剂量为沙丁胺醇或特布他林 MDI,每喷 100 μg ,每日 3 或 4 次,每次 1 或 2 喷。通常 5~10min 即可见效,可维持 4~6h。长效 β_2 受体激动剂如福莫特罗 4.5 μg ,每日 2 次,每次 1 喷,可维持 12h。应教会患者正确掌握 MDI 吸入方法。干粉吸入方法较易掌握。持续雾化吸入多用于重症和儿童患者,使用方法简单,易于配合。如沙丁胺醇 5mg 稀释在 5~20mL 溶液中雾化吸入。沙丁胺醇或特布他林一般口服用法为 2.4~2.5mg,每日 3 次,15~30min 起效,但心悸、骨骼肌震颤等不良反应较多。 β_2 激动剂的缓释型及控制型制剂疗效维持时间较长,用于防治反复发作性哮喘和夜间哮喘,为注射用药,用于严重哮喘。一般每次用量为沙丁胺醇 0.5mg,滴速 2~4 $\mu\text{g}/\text{min}$,易引起心悸,只在其他疗法无效时使用。

2) 抗胆碱药

吸入抗胆碱药如异丙托溴铵 (Ipratropine Bromide),为胆碱能受体 (M 受体) 拮抗剂,可以阻断节后迷走神经通路,降低迷走神经兴奋性而起舒张支气管作用,并有减少痰液分泌的作用。与 β_2 受体激动剂联合吸入有协同作用,尤其适用于夜间哮喘及多痰的患者。可用 MDI,每日 3 次,每次 25~75 μg 或用 100~150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的溶液持续雾化吸入。约 10min 起效,维持 4~6h。不良反应少,少数患者有口苦或口干感。

近年发展的选择性 M1、M3 受体拮抗剂如噻托溴铵作用更强，持续时间更久（可达 24h），不良反应更少。

3) 茶碱类

茶碱类除能抑制磷酸二酯酶，提高平滑肌细胞内的 cAMP 浓度外，还能拮抗腺苷受体；刺激肾上腺分泌肾上腺素，增强呼吸肌的收缩；增强气道纤毛清除功能和抗感染作用，是目前治疗哮喘的有效药物。茶碱与糖皮质激素合用具有协同作用。

口服给药：包括氨茶碱和控（缓）释茶碱，后者因其昼夜血药浓度平稳，不良反应较少，可维持较好的治疗浓度，平喘作用可维持 12~24h，可用于控制夜间哮喘。一般剂量每日 6~10mg/kg，用于轻度或中度哮喘。静脉注射氨茶碱首次剂量为 4~6mg/kg，注射速度不宜超过 0.25mg/（kg·min），静脉滴注维持量为 0.6~0.8mg/（kg·h），日注射量一般不超过 1.0g。静脉给药主要应用于重、危症哮喘。

茶碱的主要不良反应为胃肠道症状（恶心、呕吐）、心血管症状（心动过速、心律失常、血压下降）及尿多，偶可兴奋呼吸中枢，严重者可引起抽搐乃至死亡。最好在用药中监测血浆氨茶碱浓度，其安全有效浓度为 6~15μg/mL。发热、妊娠、小儿或老年患者，以及患有肝、心、肾功能障碍及甲状腺功能亢进者尤须慎用。合用西咪替丁（甲氰咪胍）、喹诺酮类、大环内酯类药物等可影响茶碱代谢而使其排泄减慢，应减少用量。

12.3.5.2.2 控制或预防哮喘发作

此类药物主要治疗哮喘的气道炎症，亦称抗炎药。

1) 糖皮质激素

由于哮喘的病理基础是慢性非特异性炎症，糖皮质激素是当前控制哮喘发作最有效的药物。主要作用机制是抑制炎症细胞的迁移和活化；抑制细胞因子的生成；抑制炎症介质的释放；增强平滑肌细胞 β₂ 受体的反应性。糖皮质激素可分为吸入、口服和静脉用几种剂型。

（1）吸入剂型。吸入治疗是目前推荐长期抗炎治疗哮喘的最常用方法。常用吸入药物有倍氯米松（Beclometasone, BDP）、布地奈德（Budesonide）、氟替卡松（Fluticasone）、莫米松（Mometasone）等，后两者生物活性更强，作用更持久。通常需规律吸入 1 周以上方能生效。根据哮喘病情，吸入剂量轻度持续者一般每日（BDP 或等效量其他皮质激素）为 200~500μg，中度持续者一般每日 500~1000μg，重度持续者一般每日 > 1000μg（不宜超过每日 2000μg）（氟替卡松剂量减半）。吸入治疗药物全身性不良反应少，少数患者可引起口咽假丝酵母菌感染、声音嘶哑或呼吸道不适，吸药后用清水漱口可减轻局部反应和胃肠吸收。长期使用较大剂量（>每日 1000μg）者应注意预防全身性不良反应，如肾上腺皮质功能抑制、骨质疏松等。为减少吸入大剂量糖皮质激素的不良反应，可与长效 β₂ 受体激动剂、控释茶碱或白三烯受体拮抗剂联合使用。

（2）口服剂：有泼尼松（强的松）、泼尼松龙（强的松龙）。用于吸入糖皮质激素无效或需要短期加强的患者。起始每日 30~60mg，症状缓解后逐渐减量至 ≤10mg/d，然后停用，或改用吸入剂。

（3）静脉用药：重度或严重哮喘发作时应及早应用琥珀酸氢化可的松，注射后 4~6h 起效，常用量为 100~400mg/d，或甲泼尼龙（甲基泼尼松龙 80~160mg/d）起效时间更短（2~4h）。地塞米松因在体内半衰期较长、不良反应较多，宜慎用，一般为 10~30mg/d。症状缓解后逐渐减量，然后改口服和吸入制剂维持。

2) LT 调节剂

通过调节 LT 的生物活性而发挥抗炎作用，同时具有舒张支气管平滑肌。可以作为轻度哮喘的一种控制

药物的选择。常用半胱氨酸 LT 受体拮抗剂，如孟鲁司特 (Montelukast) 10mg 每日 1 次，或扎鲁司特 (Zafirlukast) 20mg 每日 2 次，不良反应通常较轻微，主要是胃肠道症状，少数有皮疹、血管性水肿、转氨酶升高，停药后可恢复正常。

3) 其他药物

酮替酚 (Ketotifen) 和新一代组胺 H₁ 受体拮抗剂阿司咪唑、曲尼斯特、氯雷他定对轻症哮喘和季节性哮喘有一定效果，也可与 β_2 受体激动剂联合用药。

12.3.5.3 急性发作期的治疗

急性发作的治疗目的是尽快缓解气道阻塞，纠正低氧血症，恢复肺功能，预防进一步恶化或再次发作，防止并发症。一般根据病情的严重程度进行综合性治疗。

12.3.5.3.1 轻度

每日定时吸入糖皮质激素 (200~500 μ g BDP)，出现症状时吸入短效 β_2 受体激动剂，可间断吸入。效果不佳时可加用口服 β_2 受体激动剂控释片或小量茶碱控释片 (每日 200mg)，或加用抗胆碱药如异丙托溴铵气雾剂吸入。

12.3.5.3.2 中度

吸入剂量一般为每日 500~1000 μ g BDP；规则吸入 β_2 激动剂或联合抗胆碱药吸入或口服长效 β_2 受体激动剂。亦可加用口服 LT 拮抗剂，若不能缓解，可持续雾化吸入 β_2 受体激动剂 (或联合用抗胆碱药吸入)，或口服糖皮质激素 (每日 < 60mg)。必要时可用氨茶碱静脉注射。

12.3.5.3.3 重度至危重度

持续雾化吸入 β_2 受体激动剂，或合并抗胆碱药；或静脉滴注氨茶碱或沙丁胺醇；加用口服 LT 拮抗剂。静脉滴注糖皮质激素如琥珀酸氢化可的松或甲泼尼龙或地塞米松 (剂量见前)。待病情得到控制和缓解后 (一般 3~5d)，改为口服给药。注意维持水、电解质平衡，纠正酸碱失衡，当 pH 值 < 7.2 且合并代谢性酸中毒时，应适当补碱；可给予氧疗，如病情恶化缺氧不能纠正时，进行无创通气或插管机械通气。若并发气胸，在胸腔引流气体下仍可机械通气。此外，应预防下呼吸道感染等。

12.3.5.4 哮喘非急性发作期的治疗

一般哮喘经过急性期治疗症状得到控制，但哮喘的慢性炎症病理生理改变仍然存在，因此，必须制定哮喘的长期治疗方案。根据哮喘的控制水平选择合适的治疗方案。对哮喘患者进行哮喘知识教育和控制环境、避免诱发因素贯穿于整个治疗阶段。

由于哮喘的复发性以及多变性，需不断评估哮喘的控制水平，治疗方法则依据控制水平进行调整。如果目前的治疗方案不能够使哮喘得到控制，治疗方案应该升级直至达到哮喘控制为止。当哮喘控制维持至少 3 个月后，治疗方案可以降级。通常情况下，患者在初诊后 1~3 个月回访，以后每 3 个月随访 1 次。如出现哮喘发

作时,应在 2 周~1 个月内进行回访。对大多数控制剂来说,最大的治疗效果可能要在 3~4 个月后才能显现,只有在这种治疗策略维持 3~4 个月,仍未达到哮喘控制,才考虑增加剂量。对所有达到控制的患者,必须通过常规跟踪及阶段性减少剂量来寻求最小控制剂量。大多数患者可以达到并维持哮喘控制,但一部分难治性哮喘患者可能无法达成同样水平的控制。

以上方案为基本原则,但必须个体化,联合应用,以最小量、最简单的联合,不良反应最少,达到最佳控制症状为原则。

12.4 肺结核

肺结核(pulmonary tuberculosis)仍然是严重危害人类健康的主要传染病,是全球关注的公共卫生和社会问题,也是我国重点控制的主要疾病之一。从 20 世纪 60 年代起,结核病化学治疗已取代过去消极的“卫生营养疗法”,成为公认的控制结核病的主要武器,使新发现的结核病治愈率达到 95%以上。但 20 世纪 80 年代中期以来,结核病出现全球性恶化趋势,大多数结核病疫情很低的发达国家发现结核病卷土重来,众多发展中国家的结核病疫情出现明显回升。结核病在许多国家和地区失控的主要原因:一方面是人免疫缺陷病毒感染的流行、多重耐药(至少耐异烟肼和利福平)结核分枝杆菌感染的增多、贫困、人口增长和移民等客观因素;另一方面则是由于缺乏对结核病流行回升的警惕性和结核病控制复杂性的深刻认识,误认为结核病问题已解决,因而放松和削弱对结核病控制工作的投入和管理等主观因素所致。

12.4.1 流行病学

12.4.1.1 全球疫情

全球有三分之一的人(约 20 亿)曾受到结核分枝杆菌的感染。结核病的流行状况与经济水平大致相关,结核病的高流行与国民生产总值的低水平相对应。世界卫生组织把印度、中国、俄罗斯、南非、秘鲁等 22 个国家列为结核病高负担、高危险性国家。全球 80%的结核病例集中在这些国家。无疑这些国家的结核病控制将对全球的结核病形势产生重要影响。

12.4.1.2 我国疫情

当前我国的结核病疫情特点如下。

(1) 高感染率:年结核分枝杆菌感染率为 0.72%。全国有近半的人口,约 5.5 亿曾受到结核分枝杆菌感染,城市人群的感染率高于农村。

(2) 高肺结核患病率:2000 年活动性肺结核患病率、痰涂片阳性(简称涂阳)及或培养阳性(简称菌阳)肺结核患病率分别为 367/10 万、122/10 万和 160/10 万,估算病例数分别约为 500 万、150 万和 200 万。中青年患病多,15~59 岁年龄段的涂阳肺结核患者数占全部涂片阳性患者的 61.6%。

(3) 死亡人数多:每年约有 13 万人死于结核病。

(4) 地区患病率差异大:西部地区活动性肺结核患病率、涂片阳性肺结核和培养阳性肺结核患病率明显地高于全国平均水平,而东部地区低于平均水平。

12.4.2 临床表现

各型肺结核的临床表现不尽相同，但有共同之处。

12.4.2.0.1 呼吸系统症状

(1) 咳嗽咳痰：是肺结核最常见症状。咳嗽较轻，干咳或少量黏液痰。有空洞形成时，痰量增多，若合并其他细菌感染，痰可呈脓性。若合并支气管结核，表现为刺激性咳嗽。

(2) 咯血：约 $1/3 \sim 1/2$ 的患者有咯血。咯血量多少不定，多数患者为少量咯血，少数为大咯血。

(3) 胸痛：结核累及胸膜时可表现胸痛，为胸膜性胸痛。随呼吸运动和咳嗽加重。

(4) 呼吸困难：多见于干酪样肺炎和大量胸腔积液患者。

12.4.2.0.2 全身症状

发热为最常见症状，多为长期午后潮热，即下午或傍晚开始升高，翌晨降至正常。部分患者有倦怠乏力、盗汗、食欲减退和体重减轻等。育龄女性患者可以有月经不调。

12.4.3 结核病的化学治疗

12.4.3.1 化学治疗的原则

肺结核化学治疗的原则是早期、规律、全程、适量、联合。整个治疗方案分强化和巩固两个阶段。

(1) 早期：对所有检出和确诊患者均应立即给予化学治疗。早期化学治疗有利于迅速发挥早期杀菌作用，促使病变吸收和减少传染性。

(2) 规律：严格遵照医嘱要求规律用药，不漏服，不停药，以避免耐药性的产生。

(3) 全程：保证完成规定的治疗期是提高治愈率和减少复发率的重要措施。

(4) 适量：严格遵照适当的药物剂量用药，药物剂量过低不能达到有效的血浓度，影响疗效和易产生耐药性，剂量过大易发生药物不良反应。

(5) 联合：联合用药系指同时采用多种抗结核药物治疗，可提高疗效，同时通过交叉杀菌作用减少或防止耐药性的产生。

12.4.3.2 化学治疗的生物学机制

12.4.3.2.1 药物对不同代谢状态和不同部位的结核分枝杆菌群的作用

结核分枝杆菌根据其代谢状态分为 A、B、C、D 四群。

(1) A 菌群：快速繁殖，大量的 A 菌群多位于巨噬细胞外和肺空洞干酪液化部分，占结核分枝杆菌群的绝大部分。由于细菌数量大，易产生耐药变异菌。

(2) B 菌群：处于半静止状态，多位于巨噬细胞内酸性环境中和空洞壁坏死组织中。

(3) C 菌群：处于半静止状态，可有突然间歇性短暂的生长繁殖，许多生物学特点尚不十分清楚。

(4) D 菌群：处于休眠状态，不繁殖，数量很少。抗结核药物对不同菌群的作用各异。

抗结核药物对 A 菌群作用强弱依次为异烟肼>链霉素>利福平>乙胺丁醇；对 B 菌群依次为吡嗪酰胺>利福平>异烟肼；对 C 菌群依次为利福平>异烟肼。随着药物治疗作用的发挥和病变变化，各菌群之间也互相变化。通常大多数结核药物可以作用于 A 菌群，异烟肼和利福平具有早期杀菌作用，即在治疗的 48h 内迅速发挥杀菌作用，使菌群数量明显减少，传染性减少或消失，痰菌阴转。这显然对防止获得性耐药的产生有重要作用。B 和 C 菌群由于处于半静止状态，抗结核药物的作用相对较差，有“顽固菌”之称，杀灭 B 和 C 菌群可以防止复发，抗结核药物对 D 菌群无作用。

12.4.3.2.2 耐药性

耐药性是基因突变引起的药物对突变菌的效力降低。治疗过程中如单用一种敏感药，菌群中大量敏感菌被杀死，但少量的自然耐药变异菌仍存活，并不断繁殖，最后逐渐完全替代敏感菌而成为优势菌群。结核病变中结核菌群数量愈大，则存在的自然耐药变异菌也愈多。现代化学治疗多采用联合用药，通过交叉杀菌作用防止耐药性产生。联合用药后中断治疗或不规律用药仍可产生耐药性。其产生机制是各种药物开始早期杀菌作用速度的差异，某些菌群只有一种药物起灭菌作用，是因菌群再生长期间和菌群延缓生长期药物抑菌浓度存在差异所造成的结果。因此，强调在联合用药的条件下也不能中断治疗，短程疗法最好应用全程督导化疗。

12.4.3.2.3 间歇化学治疗

间歇化学治疗的主要理论基础是结核分枝杆菌延缓生长期。结核分枝杆菌接触不同的抗结核药物后产生不同时间的延缓生长期。如接触异烟肼和利福平 24h 后分别可有 6~9d 和 2~3d 的延缓生长期。药物使结核分枝杆菌产生延缓生长期，就有间歇用药的可能性，而氨硫脲没有延缓生长期，就不适于间歇应用。

12.4.3.2.4 顿服

抗结核药物血中高峰浓度的杀菌作用要优于经常性维持较低药物浓度水平的情况。每日剂量 1 次顿服要比每日 2 次或 3 次分服所产生的高峰血浓度高 3 倍左右。临床研究已经证实顿服的效果优于分次口服。

12.4.3.3 常用抗结核病药物

12.4.3.3.1 异烟肼 (Isoniazid, INH, H)

异烟肼仍然是单一抗结核药物中杀菌力，特别是早期杀菌力最强者。INH 对巨噬细胞内外的结核分枝杆菌均具有杀菌作用。最低抑菌浓度为 0.025~0.05μg/mL。口服后迅速吸收，血中药物浓度可达最低抑菌浓度的 20~100 余倍，脑脊液中药物浓度也很高。用药后经乙酰化而灭活，乙酰化的速度决定于遗传因素。成人剂量每日 300mg，顿服；儿童为每日 5~10mg/kg，最大剂量每日不超过 300mg。结核性脑膜炎和血行播散型肺结核的用药剂量可加大，儿童 20~30mg/kg，成人 10~20mg/kg。偶可发生药物性肝炎，肝功能异常者慎用，需注意观察。如果发生周围神经炎可服用维生素 B6（吡哆醇）。

12.4.3.3.2 利福平 (Rifampicin, RFP, R)

最低抑菌浓度为 $0.06\sim 0.25\mu\text{g/mL}$ ，对巨噬细胞内外的结核分枝杆菌均有快速杀菌作用，特别是对 C 菌群有独特的杀灭菌作用。INH 与 RFP 联用可显著缩短疗程。口服 $1\sim 2\text{h}$ 后达血高峰浓度，半衰期为 $3\sim 8\text{h}$ ，有效血浓度可持续 $6\sim 12\text{h}$ ，药量加大持续时间更长。口服后药物集中在肝脏，主要经胆汁排泄，胆汁药物浓度可达 $200\mu\text{g/mL}$ 。未经变化的药物可再经肠吸收，形成肠肝循环，能保持较长时间的高峰血浓度，故推荐早晨空腹或早饭前 0.5h 服用。利福平及其代谢物为橘红色，服后大小便、眼泪等为橘红色。成人剂量为每日 $8\sim 10\text{mg/kg}$ ，体重在 50kg 及以下者为 450mg ， 50kg 以上者为 600mg ，顿服。儿童每日 $10\sim 20\text{mg/kg}$ 。间歇用药为 $600\sim 900\text{mg}$ ，每周 2 或 3 次。用药后如出现一过性转氨酶上升可继续用药，加保肝治疗观察，如出现黄疸应立即停药。流感样症状、皮肤综合征、血小板计数减少多在间歇疗法出现。妊娠 3 个月以内者忌用，超过 3 个月者要慎用。其他利福霉素类药物有利福喷丁 (Rifapentine, RFT)，该药血清峰浓度 (C_{max}) 为 $10\sim 30\mu\text{g/mL}$ ，半衰期为 $12\sim 15\text{h}$ 。RFT 的最低抑菌浓度为 $0.015\sim 0.06\mu\text{g/mL}$ ，比 RFP 低很多。上述特点说明 RFT 适于间歇使用，使用剂量为 $450\text{mg}\sim 600\text{mg}$ ，每周 2 次。RFT 与 RFP 之间完全交叉耐药。

12.4.3.3.3 吡嗪酰胺 (Pyrazinamide, PZA, Z)

吡嗪酰胺具有独特的杀灭菌作用，主要是杀灭巨噬细胞内酸性环境中的 B 菌群。在 6 个月标准短程化疗中，PZA 与 INH 和 RFP 联合用药是第 3 个不可或缺的重要药物。对于新发现初治涂阳患者 PZA 仅在前 2 个月使用，因为使用 2 个月的效果与使用 4 或 6 个月的效果相似。成人用药剂量为每日 1.5g ，每周 3 次用药为每日 $1.5\sim 2.0\text{g}$ ，儿童每日为 $30\sim 40\text{mg/kg}$ 。常见不良反应为高尿酸血症、肝功能损害、食欲不振、关节痛和恶心。

12.4.3.3.4 乙胺丁醇 (Ethambutol, EMB, E)

乙胺丁醇对结核分枝杆菌的最低抑菌浓度为 $0.95\sim 7.5\mu\text{g/mL}$ ，口服易吸收，成人剂量为每日 $0.75\sim 1.0\text{g}$ ，每周 3 次用药为每日 $1.0\sim 1.25\text{g}$ 。不良反应为视神经炎，应在治疗前测定视力与视野，治疗中密切观察，提醒患者发现视力异常应及时就医。鉴于儿童无症状判断能力，故不用。

12.4.3.3.5 链霉素 (Streptomycin, SM, S)

链霉素对巨噬细胞外碱性环境中的结核分枝杆菌有杀菌作用。肌内注射，每日量为 0.75g ，每周 5 次；间歇用药每次为 $0.75\sim 1.0\text{g}$ ，每周 2 或 3 次。不良反应主要为耳毒性、前庭功能损害和肾毒性等，严格掌握使用剂量，儿童、老人、孕妇、听力障碍和肾功能不良者要慎用或不用。

12.4.3.4 统一标准化学治疗方案

为充分发挥化学治疗在结核病防治工作中的作用，便于大面积开展化学治疗，解决滥用抗结核药物、化疗方案不合理和混乱造成的治疗效果差、费用高、治疗期过短或过长、药物供应和资源浪费等实际问题，在全面考虑到化疗方案的疗效、不良反应、治疗费用、患者接受性和药源供应等条件下，且经国内外严格对照研究证

实的化疗方案，可供选择作为统一标准方案。实践证实，严格执行统一标准方案确能达到预期效果，符合投入效益的原则。

12.4.3.4.1 初治涂阳肺结核治疗方案（含初治涂阴有空洞形成或粟粒型肺结核）

1) 每日用药方案

(1) 强化期：异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇，顿服，2个月。

(2) 巩固期：异烟肼、利福平，顿服，4个月。简写为 2HRZE/4HR。

2) 间歇用药方案

(1) 强化期：异烟肼、利福平、吡嗪酰胺和乙胺丁醇，隔日1次或每周3次，2个月。

(2) 巩固期：异烟肼、利福平，隔日1次或每周3次，4个月。简写为 2H3R3Z3E3 / 4H3R3。

12.4.3.4.2 复治涂阳肺结核治疗方案

1) 每日用药方案

(1) 强化期：异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素和乙胺丁醇，每日1次，2个月。

(2) 巩固期：异烟肼、利福平和乙胺丁醇，每日1次，4~6个月。巩固期治疗4个月痰菌未转阴，可继续延长治疗期2个月。简写为 2HRZSE/4-6HRE。

2) 间歇用药方案

(1) 强化期：异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、链霉素和乙胺丁醇，隔日1次或每周3次，2个月。

(2) 巩固期：异烟肼、利福平和乙胺丁醇，隔日1次或每周3次，6个月。简写为 2H3R3Z3S3E3/6H3R3E3。

12.4.3.4.3 初治涂阴肺结核治疗方案

1) 每日用药方案

(1) 强化期：异烟肼、利福平、吡嗪酰胺，每日1次，2个月。

(2) 巩固期：异烟肼、利福平，每日1次，4个月。简写为 2HRZ/4HR。

2) 间歇用药方案

(1) 强化期：异烟肼、利福平、吡嗪酰胺，隔日1次或每周3次，2个月。

(2) 巩固期：异烟肼、利福平，隔日1次或每周3次，4个月。简写为 2H3R3Z3/4H3R3。

上述间歇方案为我国结核病规划所采用，但必须采用全程督导化疗管理，以保证患者不间断地规律用药。

12.4.3.5 耐药肺结核

耐药结核病，特别是耐多药结核病：至少耐异烟肼和利福平，和当今出现的超级耐多药结核病(extensive drug resistant or extreme drug resistant, XDR-TB)。除耐异烟肼和利福平外，还耐二线抗结核药物，对全球结核病控制构成严峻的挑战。世界卫生组织估算全球 MDR-TB 约有 100 万例，治愈率低，病死率高（特别是发生在 HIV 感染的病例），治疗费用昂贵，传染危害大。我国为耐多药结核病高发国家之一，初始耐药率为 18.6%，获得性耐药率为 46.5%，初始耐多药率和获得性耐多药率分别为 7.6%和 17.1%。

制定 MDR-TB 治疗方案应注意：详细了解患者的用药史，尽量用药敏试验结果指导治疗，治疗方案至少含 4 种可能的敏感药物，药物至少每周使用 6d。吡嗪酰胺、乙胺丁醇、氟喹诺酮应每天用药，二线药物根据患者耐受性也可每天 1 次用药或分次服用；药物剂量依体重决定；氨基糖苷类或卷曲霉素注射剂类药物至少使用 6 个月；治疗期在痰涂片和培养阴转后至少治疗 18 个月，有广泛病变的应延长至 24 个月；吡嗪酰胺可考虑全程使用。

MDR-TB 治疗药物第 1 组药为一线抗结核药，依据药敏试验和用药史选择使用。第 2 组药为注射剂，如菌株敏感链霉素为首选，次选为卡那霉素和阿米卡星，两者效果相似并存在百分之百的交叉耐药；如对链霉素和卡那霉素耐药，应选择卷曲霉素。卷曲霉素和链霉素效果相似并有高的交叉耐药。第 3 组为氟喹诺酮类药，菌株敏感按效果从高到低选择是莫西沙星=加替沙星>左氧氟沙星>氧氟沙星=环丙沙星。第 4 组为口服抑菌二线抗结核药，首选为乙硫异烟胺/丙硫异烟胺，该药疗效确定且价廉，应用从小剂量 250mg 开始，3~5d 后加大至足量。PAS 也应考虑为首选，只是价格贵些。环丝氨酸国内使用较少。氨硫脲不良反应较多，因而使用受到限制。第 5 组药物，疗效不确定，只有当 1~4 组药物无法制定合理方案时，方可考虑。

MDR-TB 治疗方案通常含两个阶段：强化期（注射剂使用）和继续期（注射剂停用），治疗方案采用标准代码，例如 6Z-Km (Cm) -Ofx-Eto-Cs/12Z-Ofx-Eto-Cs，初始强化期含 5 种药，治疗 6 个月，注射剂停用后，口服药持续至少 12 个月，总疗程 18 个月。注射剂为卡那霉素 (Km)，也可选择卷曲霉素 (Cm)。

预防耐药结核的发生最佳策略是加强实施 DOTS 策略，使初治涂阳患者在良好管理下达到高治愈率。另一方面加强对 MDR-TB 的及时发现和给予合理治疗以阻止其传播。

12.4.4 其他治疗

12.4.4.1 对症治疗

肺结核的一般症状在合理化疗下很快减轻或消失，无须特殊处理。咯血是肺结核的常见症状，在活动性和痰涂阳肺结核患者中，咯血症状分别占 30% 和 40%。咯血处置要注意镇静、止血，患侧卧位，预防和抢救因咯血所致的窒息并防止肺结核播散。

一般少量咯血，多以安慰患者、消除紧张、卧床休息为主，可用氨基己酸、氨甲苯酸（止血芳酸）、酚磺乙胺（止血敏）、卡络柳钠（安络血）等药物止血。大咯血时先用垂体后叶素 5~10IU 加入 25% 葡萄糖液 40mL 中缓慢静脉注射，一般为 15~20min，然后将垂体后叶素加入 5% 葡萄糖液按 0.1IU/ (kg·h) 速度静脉滴注。垂体后叶素收缩小动脉，使肺循环血量减少而达到较好止血效果。高血压、冠心病、心衰患者和孕妇禁用。对支气管动脉破坏造成的大咯血可采用支气管动脉栓塞法。在大咯血时，患者突然停止咯血，并出现呼吸急促、面色苍白、口唇发绀、烦躁不安等症状时，常为咯血窒息，应及时抢救。置患者头低足高 45° 的俯卧位，同时拍击健侧背部，保持充分体位引流，尽快使积血和血块由气管排出，或直接刺激咽部以咳出血块。有条件时可进行气管插管，硬质支气管镜吸引或气管切开。

12.4.4.2 糖皮质激素

糖皮质激素在结核病的应用主要是利用其抗炎、抗毒性作用。仅用于结核毒性症状严重者。必须确保在有效抗结核药物治疗的情况下使用。使用剂量依病情而定，一般用泼尼松口服每日 20mg，顿服，1~2 周，以

后每周递减 5mg, 用药时间为 4~8 周。

12.4.4.3 肺结核外科手术治疗

当前肺结核外科手术治疗主要的适应证是经合理化学治疗后无效、多重耐药的厚壁空洞、大块干酪灶、结核性脓胸、支气管胸膜瘘和大咯血保守治疗无效者。

12.4.5 肺结核与相关疾病

12.4.5.1 HIV/AIDS

截至 2004 年底, 全球共有 HIV/AIDS 约 3940 万例, 其中 2004 年 HIV 新感染者约为 490 万例, 因 HIV/AIDS 死亡者 310 万例。在 HIV/AIDS 死亡病例中, 至少有 1/3 病例是由 HIV/AIDS 与结核的双重感染所致。HIV/AIDS 与结核病双重感染病例的临床表现是症状和体征多, 如体重减轻、长期发热和持续性咳嗽等, 全身淋巴结肿大, 可有触痛, 肺部 X 线经常出现肿大的肺门纵隔淋巴结团块, 下叶病变多见, 胸膜和心包有渗出等, 结核菌素试验常为阴性, 应多次查痰。治疗过程中常出现药物不良反应, 易产生获得性耐药。治疗仍以 6 个月短程化疗方案为主, 可适当延长治疗时间, 一般预后差。

12.4.5.2 肝炎

异烟肼、利福平和吡嗪酰胺均有潜在的肝毒性作用, 用药前和用药过程中应定期监测肝功能。严重肝功能损害的发生率为 1%, 但约 20% 患者可出现无症状的轻度转氨酶升高, 无须停药, 但应注意观察, 绝大多数的转氨酶可恢复正常。如有食欲不良、黄疸或肝大应立即停药, 直至肝功能恢复正常。在传染性肝炎流行区, 确定肝炎的原因比较困难。如肝炎严重, 肺结核又必须治疗, 可考虑使用 2SHE/10HE 方案。

12.4.5.3 糖尿病

糖尿病合并肺结核的发病率有逐年升高趋势。两病互相影响, 糖尿病对肺结核治疗的不利影响比较显著, 必须在控制糖尿病的基础上肺结核的治疗才能奏效。肺结核合并糖尿病的化疗原则与单纯肺结核相同, 只是治疗期可适当延长。

12.4.5.4 矽肺(硅沉着病)

矽肺患者是并发肺结核的高危人群。近年来, 随着矽肺合并肺结核的比例不断上升, III 期矽肺患者合并肺结核的比例可高达 50% 以上。矽肺合并结核的诊断强调多次查痰, 特别是采用培养法。矽肺合并结核的治疗与单纯肺结核的治疗相同。I 期和 II 期矽肺合并肺结核的治疗效果与单纯肺结核的治疗相同。药物预防性治疗是防止矽肺并发肺结核的有效措施, 使用方法为 INH 每日 300mg, 6~12 个月, 可减少发病约 70%。

12.4.6 结核病控制策略与措施

12.4.6.1 全程督导化学治疗

全程督导化疗是指肺结核患者在治疗过程中,每次用药都必须在医务人员的直接监督下进行,因故未用药时必须采取补救措施以保证按医嘱规律用药。督导化疗可以提高治疗依从性,保证规律用药,因而能够显著提高治愈率,降低复发率并减少死亡,能够使患病率快速下降并减少多耐药病例的发生,符合投入效益的原则。

12.4.6.2 病例报告和转诊

按《中华人民共和国传染病防治法》,肺结核属于乙类传染病。各级医疗预防机构要专人负责,做到及时、准确、完整地报告肺结核疫情。同时要做好转诊工作,转诊对象为肺结核、疑似肺结核患者。乡镇卫生院和没有能力进行 X 线诊断和痰结核分枝杆菌检查的医疗机构应将肺结核可疑症状者推荐到结核病防治机构进行检查。

12.4.6.3 病例登记和管理

由于肺结核病程较长、易复发和具有传染性等特点,必须长期随访,掌握患者从发病、治疗到治愈的全过程。通过对确诊肺结核病例的登记达到掌握疫情和便于管理的目的。通过病例登记,医务人员就能够在督促规律用药、按时复查、指导预防家庭内传染以及动员新发现患者的家庭接触者检查等方面采取主动措施。

12.4.6.4 卡介苗接种

迄今,卡介苗问世已 80 余年,在 182 个国家和地区约 40 多亿儿童接种了卡介苗。卡介苗接种的效果远不如脊髓灰质炎糖丸和牛痘在预防小儿麻痹和天花方面那么理想。目前新结核疫苗的研究正在积极进行之中。普遍认为卡介苗接种对预防成年人肺结核的效果很差,但对预防由血行播散引起的结核性脑膜炎和粟粒型结核有一定作用。新生儿进行卡介苗接种后,仍须注意采取与肺结核患者隔离的措施。

12.4.6.5 预防性化学治疗

主要应用于受结核分枝杆菌感染易发病的高危人群,包括 HIV 感染者、涂阳肺结核患者的密切接触者、肺部硬结纤维病灶(无活动性)、矽肺、糖尿病、长期使用糖皮质激素或免疫抑制剂者、吸毒者、营养不良者、35 岁以下结核菌素试验硬结直径达 15mm 者等。常用异烟肼 300mg/d,顿服 6~8 个月,儿童用量为 4~8mg/kg,或利福平和异烟肼 3 个月,每日顿服或每周 3 次。效果经观察与对照组比较可减少发病 60%~80%。在一些资金短缺的国家和地区应优先把资金用于涂阳肺结核患者的治疗和管理,而不开展预防性化学治疗。

(诸 慧)

第十三章 消化系统疾病的药物治疗

13.1 消化性溃疡

消化性溃疡 (peptic ulcer, PU) 指胃肠道黏膜被胃酸和胃蛋白酶消化而发生的溃疡, 好发于胃和十二指肠, 也可发生在食管下段、小肠、胃肠吻合术后吻合口及异位的胃黏膜。溃疡的黏膜坏死缺损超过黏膜肌层, 有别于糜烂。胃溃疡 (gastric ulcer, GU) 和十二指肠溃疡 (duodenal ulcer, DU) 是最常见的消化性溃疡, 故一般所谓的消化性溃疡, 是指 GU 与 DU。

13.1.1 流行病学

男性患消化性溃疡病的人数多于女性, 男女之比 GU 为 (4.4~6.8) : 1, DU 为 (3.6~4.7) : 1。DU 比 GU 多见, 在胃癌高发区则 GU 多于 DU。DU 多见于青壮年, GU 多见于中老年。DU 发病高峰比 GU 早 10 年。本病具有显著的地理环境差异性, 我国南方患病率高于北方, 城市高于农村, 这可能与饮食习惯、工作节奏有关。发作有季节性, 秋冬和冬春之交是高发季节。

13.1.2 病因与发病机制

胃十二指肠黏膜除了经常接触高浓度胃酸外, 还受到胃蛋白酶、微生物、胆盐、乙醇、药物和其他有害物质的侵袭。但在正常情况下, 胃十二指肠黏膜能够抵御这些侵袭因素的损害作用, 维持黏膜的完整性。这是因为胃十二指肠黏膜具有一系列防御和修复机制, 包括黏液/碳酸氢盐屏障、黏膜屏障、丰富的黏膜血流、上皮细胞更新、前列腺素和表皮生长因子等。消化性溃疡的发生是由于对胃十二指肠黏膜有损害作用的侵袭因素与黏膜自身防御修复之间失去平衡的结果。

13.1.2.1 胃酸和胃蛋白酶

胃酸与胃蛋白酶的自身消化是形成消化性溃疡的主要原因。盐酸是胃液的主要成分, 由壁细胞分泌。胃蛋白酶原由胃体和胃底部的主细胞分泌, 胃蛋白酶原经盐酸激活转化成胃蛋白酶, pH 值 1~3 时胃蛋白酶最活跃, 能水解食物蛋白、胃黏液中糖蛋白, 甚至自身组织蛋白, pH 值 > 4 时活性迅速下降。胃酸和胃蛋白酶水平升高均可引起消化性溃疡, 但胃蛋白酶原激活依赖胃酸的存在, 因此胃酸的存在是溃疡发生的决定性因素。

13.1.2.2 幽门螺杆菌

大多数研究已证实消化性溃疡与幽门螺旋杆菌 (*H. pylori*, HP) 有密切相关性。约 70% GU 及 95%~100% DU 均感染 Hp。Hp 感染导致消化性溃疡的发病机制尚未完全阐明, Hp 造成的胃炎和胃黏膜屏障的损害是促使消化性溃疡发生和难于愈合的重要因素。

13.1.2.3 非甾体类抗炎药

非甾体类抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 近年来临床应用越来越广泛, 是引起消化性溃疡另一个重要的因素, 常见的药物有阿司匹林、吲哚美辛、舒林酸、吡罗昔康、乙酰氨基酚和保泰松等。大约 15%~30% 应用 NSAID 的患者会发生消化性溃疡, 其中 2%~4% 的患者可能发生溃疡出血或穿孔。NSAID 溃疡并发症的危险因素包括既往消化道并发症、年龄 (> 65 岁)、同时应用抗凝剂、糖皮质激素和其他 NSAIDs, 以及慢性病特别是心血管疾病。

由于胃黏膜接触摄入 NSAIDs 时间较十二指肠黏膜长, 故溃疡好发于胃窦部和幽门前区, GU 发病率为 10%~20%, DU 发病率为 2%~5%。溃疡形态多样, 大小为 0.2~3.0cm 不等, 呈多发、浅表性溃疡。

13.1.2.4 其他危险因素

13.1.2.4.1 其他药物

如糖皮质激素、抗肿瘤药物和抗凝药的广泛使用也可诱发消化性溃疡病, 亦是上消化道出血不可忽视的原因之一。尤其应重视目前已广泛使用的抗血小板药物, 能增加消化道出血的风险性, 如噻吩吡啶类药物氯吡格雷等, 该类药通过阻断血小板膜上的 ADP 受体发挥抗血小板作用。与阿司匹林不同, ADP 受体拮抗剂并不直接损伤消化道黏膜, 但可抑制血小板衍生的生长因子和血小板释放的血管内皮生长因子, 从而阻碍新生血管生成和影响溃疡愈合, 即阻碍已受损消化道黏膜的愈合。当阿司匹林与氯吡格雷联合应用时危险性更高。

13.1.2.4.2 吸烟

烟草刺激胃酸分泌增加, 抑制胰液和胆汁的分泌而减弱其在十二指肠内中和胃酸的能力; 使幽门括约肌张力减低, 胆汁反流, 破坏胃黏膜屏障。

13.1.2.4.3 不良的饮食和生活习惯

咖啡、浓茶、烈酒、辛辣食品等, 以及偏食、饮食过快等不良饮食习惯, 均易引起消化不良症状, 但尚无确切资料证明可增加溃疡的发病率。高盐可损伤胃黏膜, 增加 GU 发生的危险性。

13.1.2.4.4 胃十二指肠运动异常

部分 DU 患者的胃排空比正常人快, 使十二指肠球部的酸负荷量增大, 黏膜易遭损伤。部分 GU 表现为胃排空延缓和十二指肠-胃反流, 刺激胃窦部 G 细胞分泌胃泌素, 增加胃酸的分泌。

13.1.2.4.5 心理因素

长期精神紧张、焦虑或情绪波动者易罹患消化性溃疡。应激事件往往可引起应激性溃疡或促发消化性溃疡急性穿孔。心理因素可能通过迷走神经兴奋影响胃十二指肠分泌、运动及黏膜血流的调节。

13.1.3 临床表现

本病患者临床表现不一，多数表现为中上腹反复发作性节律性疼痛，少数患者无症状，或以出血、穿孔等并发症发生作为首发症状。近年来由于抗酸剂、抑酸剂的广泛应用，症状不典型患者日益增多。

13.1.3.1 疼痛

(1) 部位：大多数患者以中上腹疼痛为主要症状。少部分患者无疼痛表现，特别是老年人溃疡、维持治疗中复发性溃疡和 NSAIDs 相关性溃疡。胃或十二指肠后壁溃疡，特别是穿透性溃疡可放射至背部。

(2) 程度和性质：隐痛、钝痛、灼痛或饥饿样痛，持续性剧痛提示溃疡穿透或穿孔。

(3) 节律性：DU 疼痛好发于两餐之间，持续不减直至下餐进食或服制酸药物后缓解，即“空腹痛”。部分 DU 患者，由于夜间的胃酸较高，可发生半夜痛。GU 疼痛常在餐后 0.5h 内发生，经 1~2h 后逐渐缓解，直至下餐进食后再复出现，即“餐后痛”。

(4) 周期性：反复周期性发作是消化性溃疡的特征之一，尤以 DU 更为突出。上腹疼痛发作可持续几天、几周或更长，继以较长时间的缓解。以秋末至春初较冷的季节更为常见。有些患者经过反复发作进入慢性病程后，可失去疼痛的节律性和周期性特征。

(5) 影响因素：疼痛常因精神刺激、过度疲劳、饮食不慎、药物影响和气候变化等因素诱发或加重。可因休息、进食、服制酸药、以手按压疼痛部位、呕吐等方法而减轻或缓解。

13.1.3.2 其他症状

可伴有非特异性症状，如唾液分泌增多、胃灼热、反胃、嗝酸、嗝气、恶心、呕吐等其他胃肠道症状。

13.1.4 特殊类型的消化性溃疡

13.1.4.1 无症状型溃疡

约 15%~30% 消化性溃疡者无明显症状。这类消化性溃疡可见于任何年龄，但以老年人尤为多见。NSAIDs 溃疡占无症状性溃疡的 30%~40%。

13.1.4.2 幽门管溃疡

幽门管位于胃远端，与十二指肠交接。与 DU 相似，幽门管溃疡常伴胃酸分泌过高，餐后可立即出现中上腹疼痛，程度较为剧烈而无节律性，抑酸疗效差。由于幽门管易痉挛和瘢痕形成，常引起梗阻而呕吐，或出现穿孔和出血。

13.1.4.3 难治性溃疡

通常指经正规治疗（DU 治疗 8 周，GU 治疗 12 周）后，仍有腹痛、呕吐和体重减轻等症状的消化性溃疡。可能为穿透性溃疡或特殊部位的溃疡，如球后和幽门管溃疡，应与其他疾病如胃泌素瘤、克罗恩病、消化道淀粉样变性、淋巴瘤等鉴别。

13.1.4.4 应激性溃疡

指在严重烧伤、颅脑外伤、脑肿瘤、严重外伤和大手术、严重的急性或慢性内科疾病（如脓毒血症）等应激情况下，在胃或十二指肠、食管产生的急性黏膜糜烂和溃疡。严重烧伤引起的急性应激性溃疡称为 Curling 溃疡；颅脑外伤、脑肿瘤或颅内神经外科手术引起的溃疡称为 Cushing 溃疡。

13.1.5 诊断

根据本病具有慢性病程、周期性发作和节律性中上腹疼痛等特点，可作初步诊断。内镜检查是确诊的手段，对于内镜检查阴性仍然怀疑者，可行 X 线钡餐检查，钡剂填充溃疡的凹陷部分所造成的龛影是诊断溃疡的直接征象。

13.1.6 治疗

一般治疗为避免过度紧张与劳累。溃疡活动期伴并发症时，需卧床休息。戒烟酒，避免食用咖啡、浓茶、辛辣等刺激性食物；不过饱，避免可诱发溃疡病的药物，如 NSAIDs、肾上腺皮质激素、利舍平等。常用治疗药物如下。

13.1.6.1 降低胃酸药物

13.1.6.1.1 碱性制酸药

碱性制酸药可中和胃酸，降低胃蛋白酶活性，缓解疼痛，促进溃疡愈合。此类药物曾是治疗溃疡主要药物之一，但因为愈合溃疡的疗效低，目前仅作为止痛的辅助药物，如碳酸氢钠、氢氧化铝、氢氧化镁及其复方制剂等。

13.1.6.1.2 H_2 受体阻断药 (H_2 RA)

H_2 RA 选择性竞争结合 H_2 受体，使胃酸分泌明显减少，促进溃疡愈合。 H_2 RA 价格低廉，DU 治疗需要 8 周，GU 治疗时间应当更长。常用药物有西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁。

(1) 西咪替丁：可抑制基础胃酸分泌 5h。常用剂量为每次 0.4g，每日 2 次口服，餐后服用或睡前 1 次服 0.8g。注意西咪替丁有轻度抗雄性激素作用，用药剂量较大时可引起男性乳房发育、女性溢乳、性欲减退、阳痿、精子计数减少等，停药后消失；可抑制细胞色素 P450 催化的氧化代谢途径，与其他药物合用时可降低这些药物的代谢，致其药理活性或毒性增强，这些药物包括苯二氮草类药、华法林、苯妥英钠、普萘洛尔、美

托洛尔、甲硝唑、茶碱、咖啡因、氨茶碱、维拉帕米（异搏定）、利多卡因、三环类抗抑郁药等；制酸药可能会影响西咪替丁的吸收，故若合用，两者应至少相隔 1h 服用；肾功能不全者剂量减量。

(2) 雷尼替丁：抑制胃酸作用为西咪替丁的 5 倍，常用剂量为每次 0.15g，每日 2 次口服，不建议用于儿童特别是 8 岁以下者。

(3) 法莫替丁：抑制胃酸分泌效果比西咪替丁强 40 倍，作用可维持 12h 以上，常用剂量为每次 20mg，每日 2 次口服。该药物不与肝脏细胞色素 P450 酶作用，故不影响茶碱、苯妥英、华法林及地西泮等药物的代谢。

13.1.6.1.3 质子泵抑制药 (proton pump inhibitions, PPI)

是一种苯丙咪唑硫氧化物，需酸性环境才能被激活，吸收入血后进入壁细胞，在分泌小管的酸间隙内质子化，转化为活性物质次磺酰胺，后者与质子泵管腔面上的 2 个巯乙胺共价结合，对 ATP 酶产生不可逆的抑制作用，从而阻断酸分泌的最后步骤，待新的 ATP 酶合成后，酸分泌才能恢复，明显减少任何通路引起的酸分泌，抑酸作用较 H_2 RA 更强且作用持久。消化性溃疡通常采用标准剂量的 PPI，每日 1 次，早餐前 0.5h 服药。治疗十二指肠溃疡疗程 4 周，胃溃疡为 6~8 周，通常胃镜下溃疡愈合率均在 90% 以上。对于存在高危因素及巨大溃疡的患者建议适当延长疗程。对胃泌素瘤的治疗，通常应用双倍标准剂量的 PPI，分为每日 2 次用药。常用的 PPI 主要有以下 5 种。

(1) 奥美拉唑：第一代 PPIs。奥美拉唑在肝脏中经细胞色素 P450 (CYP) 酶系完全代谢，其中主要依赖特异的同功型 CYP2C19。治疗溃疡的标准剂量为每日 20mg。

(2) 兰索拉唑：第一代 PPIs。兰索拉唑主要通过肝药物代谢酶 CYP2C19 和 CYP3A4 进行代谢，生物利用度较奥美拉唑提高 30%。治疗溃疡的标准剂量为每日 30mg。

(3) 泮托拉唑：第一代 PPIs。泮托拉唑具有独特的代谢途径，可通过肝细胞内的细胞色素 P450 酶系的第 I 系统与第 II 系统进行代谢。当与其他通过 P450 酶系代谢的药物合用时，泮托拉唑可通过第 II 酶系统进行代谢，从而不易发生药物代谢酶系的竞争性作用，减少体内药物间的相互作用。其生物利用度比奥美拉唑提高 7 倍。治疗溃疡的标准剂量为每日 40mg。

(4) 雷贝拉唑：第二代 PPIs。在 CYP2C19 抑制剂中，雷贝拉唑最弱，故个体差异小，与其他药物的相互作用较少。治疗溃疡的标准剂量为每日 10mg。

(5) 埃索美拉唑：第二代 PPIs。奥美拉唑的 S 异构体，完全经细胞色素 P450 酶系统代谢，比奥美拉唑的抑酸更强且持久，疗效较稳定，个体差异低于奥美拉唑、兰索拉唑。治疗溃疡的标准剂量为每日 20mg。

13.1.6.2 胃黏膜保护药

对于老年人消化性溃疡、难治性溃疡、巨大溃疡、复发性溃疡建议在抗酸、抗 Hp 治疗同时，应用胃黏膜保护剂。

(1) 铋剂：在酸性环境下与溃疡面的黏蛋白形成螯合剂，覆盖于胃黏膜上发挥治疗作用，促进胃上皮细胞分泌黏液，抑制胃蛋白酶活性，促进前列腺素的分泌，对胃黏膜起保护作用。能干扰 Hp 的代谢，可用于根除 Hp 的联合治疗。有舌苔、牙齿黑染、黑便等不良反应，慢性肾功能不全者慎用，为避免铋在体内过量积聚引起脑病，不宜长期使用。常用者如胶体果胶铋，每次 100~200mg，每日 3 或 4 次，餐前 0.5h 服用。当患

者同时口服铋剂及抑酸剂时，铋剂会因为失去酸性环境而不能发挥有效作用，而抑酸剂也会因黏膜保护剂而影响其药效，故需分时服用。

(2) 硫糖铝：在酸性胃液中，凝聚成糊状黏稠物，附着于黏膜表面，阻止胃酸、胃蛋白酶侵袭溃疡面，有利于黏膜上皮细胞的再生和阻止氢离子向黏膜内逆弥散，促进内源性前列腺素合成。每次 1g，每日 4 次，饭前 1h 及睡前空腹嚼碎服用。不良反应主要为便秘，甲状腺功能亢进、佝偻病等低磷血症患者不宜长期服用，因为可能会造成体液中磷的缺乏。

(3) 米索前列醇 (Misoprostol)：能抑制胃酸分泌，增加胃十二指肠黏膜黏液/碳酸氢盐分泌，增加黏膜血流量，加速黏膜修复。主要用于 NSAIDs 溃疡的预防。不良反应主要是腹泻、皮疹等，能引起子宫收缩，孕妇慎用。

(4) 铝碳酸镁：是抗酸抗胆汁的胃黏膜保护剂，每次 0.5~1g，每日 3 或 4 次，饭后 1~2h 嚼服。大剂量服用可导致软糊状便和大便次数增多。

(5) 替普瑞酮：可促进胃黏膜中高分子糖蛋白与磷脂的合成，增加胃黏膜中前列腺素的合成，促进胃黏液分泌和黏膜上皮细胞的复制能力，提高黏膜的防御能力。每次 50mg，每日 3 次，饭后服用。可能出现便秘、口渴、肝酶升高或胆固醇升高等不良反应。

(6) 瑞巴派特：增加胃黏膜中前列腺素的含量，抑制中性粒细胞产生过氧化酶，清除活性氧对胃黏膜上皮的损伤，抑制 Hp 黏附与化学趋化因子的产生而发挥黏膜保护作用。每次 0.1g，早、晚及睡前口服。可能出现便秘等胃肠道症状、月经异常、肝肾功能异常、过敏等反应。

13.1.6.3 胃肠动力药物

当部分患者出现恶心、呕吐和腹胀等症状，提示有胃潴留、排空迟缓、胆汁反流或胃食管反流者，可予促进胃动力药物，如甲氧氯普胺、多潘立酮、莫沙必利、伊托比必利等。

(1) 甲氧氯普胺 (胃复安)：多巴胺 D₂ 受体拮抗剂，同时还具有 5-羟色胺第 4 (5-HT₄) 受体激动效应，作用于延髓催吐化学感受区 (CTZ) 中的多巴胺受体，具有中枢性镇吐作用；还可促进胃及上部肠段的运动。每次 5~10mg，口服，每日 3 次。静脉制剂每次 10~20mg，每日剂量不超过 0.5mg/kg。可能会出现昏睡、烦躁不安、疲惫无力等反应；因为阻断下丘脑多巴胺受体，抑制催乳素抑制因子，促进泌乳素的分泌，故有一定的催乳作用，可能引起溢乳与男性乳房发育；大剂量长期应用可能因阻断多巴胺受体，使胆碱能受体相对亢进而导致锥体外系反应，如肌震颤、发音困难、共济失调等，肾功能衰竭者更易发生。禁用对象：对普鲁卡因过敏者；癫痫患者；嗜铬细胞瘤患者；因行化疗和放疗而呕吐的乳癌患者；胃肠道出血、机械性肠梗阻或穿孔患者，可因用药使胃肠道的动力增加，病情加重。

(2) 多潘立酮：为外周多巴胺受体阻滞剂，直接作用于胃肠壁，可增加食道下部括约肌张力，防止胃-食道反流，增强胃蠕动，促进胃排空，协调胃与十二指肠运动，不易透过血脑屏障。每次 10mg，每日 3 次，饭前 15~30min 口服。抑制胃酸的分泌药物会降低多潘立酮的口服生物利用度，故不宜同时服用；由于垂体位于血脑屏障外，多潘立酮可能会引起催乳素水平升高；多潘立酮主要经肝脏 CYP3A4 酶代谢，不宜与其他可能会延长 Q-T 间期的 CYP3A4 酶强效抑制剂合用，如氟康唑、伏立康唑、克拉霉素、胺碘酮；不建议大剂量长时间应用，特别是对于肝功能中度或重度受损者，已经存在心电活动异常或心律异常者，以及出现上述情况风险较高的患者应该慎用。

(3) 莫沙必利：选择性 5-HT₄ 受体激动剂，通过兴奋胃肠道胆碱能中间神经元及肌间神经丛的 5-HT₄

受体,促进乙酰胆碱的释放,从而增强上消化道的运动。每次 5mg,餐前口服,每日 3 次。可能出现腹泻、腹痛、口干、皮疹、倦怠、头晕、肝酶升高等症状,无锥体外系不良反应。

(4) 伊托必利:具有拮抗多巴胺 D2 受体和乙酰胆碱酯酶抑制活性,通过两者的协同作用发挥胃肠促动力作用,由于有拮抗多巴胺 D2 受体活性的作用,尚有一定的抗呕吐作用。每次 50mg,餐前口服,每日 3 次。可能会产生腹泻、腹痛、过敏、肝功能异常等不良反应。

13.1.7 消化性溃疡病的抗 Hp 治疗

13.1.7.1 根除 Hp 适应证和推荐强度

消化性溃疡是根除 Hp 最重要的适应证,对消化性溃疡 Hp 阳性者,无论是溃疡初发或复发,活动或静止,有无并发症都应行 Hp 感染治疗已得到国际上的共识。根除 Hp 可促进溃疡愈合,显著降低溃疡复发率和并发症发生率。

应注意依据根除适应证进行 Hp 检测,不应任意扩大检测对象(表13-1)。治疗所有 Hp 阳性者,但如无意治疗,就不要进行检测。

表 13-1: 根除 Hp 适应证和推荐强度

Hp 阳性疾病	强烈推荐	推荐
消化性溃疡(不论是否活动和有无并发症史)	√	
胃 MALT 淋巴瘤	√	
慢性胃炎伴消化不良		√
慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、糜烂		√
早期胃肿瘤已行内镜下切除或手术胃次全切除		√
长期服用 PPI		√
胃癌家族史		√
计划长期服用 NSAIDs(包括低剂量阿司匹林)		√
不明原因的缺铁性贫血		√
特发性血小板计数减少性紫癜		√
其他 Hp 相关性疾病(如淋巴细胞性胃炎、增生性胃息肉、Ménétrier 病)		√
个人要求治疗		√

13.1.7.2 Hp 感染的治疗

13.1.7.2.1 根除 Hp 抗菌药物的选择

流行病学调查表明,推荐用于根除治疗的抗菌药物中,甲硝唑耐药率达 60%~70%,克拉霉素达 20%~38%,左氧氟沙星达 30%~38%,耐药显著影响根除率,治疗失败后易产生耐药(原则上不可重复应用)。阿莫西林、呋喃唑酮(痢特灵)和四环素的耐药率仍很低(1%~5%),治疗失败后不易产生耐药(可重复应用)。

表 13-2: 三联疗法的剂量和疗程

PPI	PPI 剂量	抗菌药物	抗菌药物剂量	疗程
奥美拉唑	20 mg bid	克拉霉素	0.5 bid	7~14d
兰索拉唑	30mg bid	阿莫西林	1.0 bid	
泮托拉唑	40mg bid	甲硝唑	0.4 bid	
雷贝拉唑	10 mg bid	替硝唑	0.5 bid	
埃索美拉唑	20 mg bid	四环素	0.75 bid	
铋剂	铋剂剂量	呋喃唑酮	0.1 bid	
枸橼酸铋钾	220 mg bid	左氧氟沙星	0.5qd 或 0.2bid	

在选择抗菌药物时应充分考虑药物的耐药特性。

13.1.7.2.2 三联疗法

详见表13-2, PPI 或铋剂+表中抗菌药物中选择两种。

13.1.7.2.3 四联疗法

PPI + 铋剂 + 抗菌药物中的两种 (剂量同三联方案)。疗程为 10~14d。以下为 2012 年我国江西井冈山 Hp 共识会议推荐的根除方案。

(1) 抗菌药物 4 种组成方案: ① 阿莫西林+克拉霉素; ② 阿莫西林+左氧氟沙星; ③ 阿莫西林+呋喃唑酮; ④ 四环素+甲硝唑或呋喃唑酮。这 4 种抗菌药物组成方案中, 3 种治疗失败后易产生耐药的抗菌药物 (甲硝唑、克拉霉素和左氧氟沙星) 分别属于不同方案, 仅不易耐药的阿莫西林、呋喃唑酮有重复。这些方案的优点: 均有相对较高的根除率; 任何一种方案治疗失败后, 即使不行药敏试验, 亦可再选择一种其他方案治疗。方案 ③ 和 ④ 疗效稳定、价廉, 潜在的不良反应发生率可能稍高。

(2) 青霉素过敏者推荐的抗菌药物组成方案: ① 克拉霉素+左氧氟沙星; ② 克拉霉素+呋喃唑酮; ③ 四环素+甲硝唑或呋喃唑酮; ④ 克拉霉素+甲硝唑。需注意的是, 青霉素过敏者初次治疗失败后的抗菌药物选择余地小, 应尽可能提高初次治疗根除率。

13.1.7.2.4 方案的选择

在克拉霉素高耐药率 (> 15%) 地区, 一线方案首先推荐铋剂四联方案; 在克拉霉素低耐药率地区, 除推荐标准三联疗法外, 亦推荐铋剂四联疗法作为一线方案。对铋剂有禁忌者或经证实 Hp 耐药率仍较低的地区, 可选用非铋剂方案, 包括标准三联方案等。在我国多中心随机对照研究中, 序贯疗法 (前 5d 为 PPI + 阿莫西林, 后 5d 为 PPI + 克拉霉素+甲硝唑, 共 10d) 与标准三联疗法相比并未显示优势。伴同疗法 (同时服用 PPI + 克拉霉素+阿莫西林+甲硝唑) 我国缺乏相应资料不予推荐, 且后者需同时服用 3 种抗菌药物, 不仅有可能增加抗菌药物的不良反应, 还使治疗失败后抗菌药物的选择余地减小。

在四联方案中, 如初次治疗失败, 可在剩余方案中再选择一种方案进行补救治疗。如果经过上述四联方案

中的两种方案治疗失败后再次治疗时，再失败的可能性很大。在这种情况下，需再次评估根除治疗的风险-获益比。胃 MALT 淋巴瘤、有并发症史的消化性溃疡、有胃癌危险的胃炎（严重全胃炎、胃体为主胃炎或严重萎缩性胃炎等）或有胃癌家族史者，根除 Hp 获益较大。

13.1.7.2.5 后续治疗

对于 Hp 阳性的消化性溃疡常规行 Hp 根除治疗结束后，仍应继续使用 PPI 至疗程结束。再予 2~4 周 DU 或 4~6 周 GU 抑酸分泌治疗。

13.1.8 难治性溃疡的治疗

首先需排除 Hp 感染、服用 NSAIDs 和胃泌素瘤的可能，排除其他病因如克罗恩病所致的良性溃疡及早期溃疡型恶性肿瘤。难治性溃疡去除病因后（如根除 Hp 感染、停用 NSAIDs 等），使用 PPI 或加倍剂量后大多数溃疡均可愈合。如果药物治疗失败者宜考虑手术。

13.2 胃食管反流病

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 系指胃内容物反流入食管，引起不适症状和(或)并发症的一种疾病。GERD 可分为非糜烂性反流病 (non-erosive reflux disease, NERD)、糜烂性食管炎 (erosive esophagitis, EE) 和 Barrett 食管 (barrett's esophagus, BE) 三种类型。在 GERD 的三种类型中，NERD 约占 70%；EE 可合并食管狭窄、溃疡和消化道出血；BE 有可能发展为食管腺癌。

13.2.1 流行病学

GERD 的发病率有明显的地理差异。西方国家较为常见，但亚洲的发病率正在逐年上升。

13.2.2 病因与发病机制

GERD 的主要发病机制是抗反流防御机制减弱和反流物对食管黏膜攻击作用的结果。

13.2.2.1 食管抗反流防御机制减弱

抗反流防御机制包括抗反流屏障、食管对反流物的清除及黏膜对反流攻击作用的抵抗力。

13.2.2.1.1 抗反流屏障

是指在食管和胃交接的解剖结构，包括食管下括约肌 (lower esophageal sphincter, LES)、膈肌脚、膈食管韧带、食管与胃底间的锐角 (His 角) 等，上述各部分的结构和功能上的缺陷均可造成胃食管反

流, 其中最主要的是 LES 的功能状态。

LES 是指食管末端约 3~4cm 长的环形肌束。正常人静息时 LES 压为 10~30mmHg, 为一高压带, 防止胃内容物反流入食管。LES 部位的结构受到破坏时可使 LES 压下降, 如贲门失弛缓症手术后易并发反流性食管炎。某些因素可导致 LES 压降低, 如某些激素(如胆囊收缩素、胰高糖素、血管活性肠肽等)、食物(如高脂肪、巧克力等)、药物(如钙拮抗药、地西洋)等。腹内压增高(如妊娠、腹水、呕吐、负重劳动等)及胃内压增高(如胃扩张、胃排空延迟等)均可引起 LES 压相对降低而导致 GERD 流。

一过性 LES 松弛(transient LES relaxation, TLESR)是近年研究发现引起 GERD 的一个重要因素。正常情况下当吞咽时, LES 即松弛, 食物得以进入胃内。TLESR 是指非吞咽情况下 LES 自发性松弛, 其松弛时间明显长于吞咽时 LES 松弛的时间。TLESR 既是正常人生理性 GERD 的主要原因, 也是 LES 静息压正常的胃食管反流病患者的主要发病机制。

13.2.2.1.2 食管清除作用

正常情况下, 一旦发生 GERD, 大部分反流物通过 1 或 2 次食管自发和继发性蠕动性收缩将食管内容物排入胃内, 即容量清除, 是食管廓清的主要方式, 剩余的则由唾液缓慢地中和。故食管蠕动和唾液产生的异常也参与发病机制。

13.2.2.1.3 食管黏膜屏障

反流物进入食管后, 食管还可以凭借食管上皮表面黏液、不移动水层和表面 HCO_3^- 、复层鳞状上皮等构成的上皮屏障, 以及黏膜下丰富的血液供应构成的上皮屏障, 发挥其抗反流物对食管黏膜损伤的作用。因此, 任何导致食管黏膜屏障作用下降的因素(长期吸烟、饮酒以及抑郁等), 将使食管黏膜不能抵御反流物的损害。

13.2.2.2 反流物对食管黏膜的攻击作用

在食管抗反流防御机制下降的基础上, 胃酸与胃蛋白酶是反流物中损害食管黏膜的主要成分, 胆汁反流时, 非结合胆盐和胰酶也参与损害食管黏膜。

13.2.2.3 裂孔疝和 GERD

裂孔疝是部分胃经膈食管裂孔进入胸腔的疾病, 可引起 GERD 并降低食管对酸的清除, 导致 GERD 病。不少 GERD 患者伴有裂孔疝, 但裂孔疝并不都合并 GERD, 两者之间的病因关系还不明确。

13.2.3 临床表现

GERD 的临床表现可分为典型症状、非典型症状和消化道外症状。典型症状有胃灼热、反流; 非典型症状为胸痛、上腹部疼痛和恶心、反胃等; 消化道外症状包括口腔、咽喉部、肺及其他部位(如脑、心)的一些症状。

13.2.3.1 胸骨后烧灼感或疼痛

本病的主要症状，多在餐后 1h 左右发生；半卧位、前屈位或剧烈运动可诱发，而过热、过酸食物则可使之加重，口服制酸剂后症状多可消失。但胃酸缺乏者烧灼感主要由胆汁反流所致，故服用制酸剂效果不显著。烧灼感的严重程度与病变的轻重不平行。严重食管炎尤其是瘢痕形成者可无或仅有轻微烧灼感。但注意烧心和（或）反流症状并不是 GERD 所特有，烧心症状也可见于消化性溃疡、功能性烧心、嗜酸性细胞性食管炎等，少数食管癌或胃癌患者也可有烧心和（或）反流症状。

13.2.3.2 胃、食管反流

每于餐后、躯体前屈或夜间卧床睡觉时，有酸性液体或食物从胃、食管反流至咽部或口腔，此症状多在胸骨后烧灼感或烧灼痛发生前出现。

13.2.3.3 咽下困难

初期常可因食管炎引起继发性食管痉挛而出现间歇性咽下困难。后期由于食管瘢痕形成狭窄，烧灼感或烧灼痛减轻，而出现永久性咽下困难，进食固体食物时可在剑突处引起堵塞感或疼痛。

13.2.3.4 消化道外症状

反流的胃液尚可侵蚀咽部、声带和气管而引起慢性咽炎、慢性声带炎和气管炎，临床上称之 Delahunty 综合征。胃液反流及胃内容物吸入呼吸道尚可致吸入性肺炎。近年来研究表明 GERD 与部分反复发作的哮喘、咳嗽、声音嘶哑、夜间睡眠障碍、咽炎、耳痛、龈炎、瘰疬症、牙釉质腐蚀等有关。婴儿 LES 尚未发育，易发生 GERD 并引起呼吸系统疾病甚至营养、发育不良。

13.2.4 诊断

反复胃灼热是 GERD 的特征性症状。胃灼热频率、程度及时间与内镜检查病变的轻重无关。对于伴有典型反流综合征又缺乏报警症状（吞咽困难、吞咽痛、出血、体重减轻或贫血）的患者，可行 PPI 诊断性治疗。PPI 试验：服用标准剂量 PPI，例如奥美拉唑 20mg 每日 2 次，疗程 1~2 周，服药后若症状消失或明显改善则为 PPI 试验阳性，支持 GERD 的诊断；若停药后症状复发，复治再次取得阳性效果，则比监测食管 pH 值更可信。反之，如症状未见改善，并非是选择抗反流手术的指征，而是需鉴别其他可引起胃灼热的疾病。PPI 试验已被证实是 GERD 诊断简便、无创、敏感的方法，缺点是特异性较低。

对于 PPI 治疗无效或具有报警症状以及症状长期持续易造成 BE 危险的患者应该做进一步的检查。若内镜发现食管下段有明显黏膜破损及病理支持 GERD 的炎症表现，则 EE 诊断明确。对 NERD 的诊断，有限的资料显示大多数 NERD 在其演进过程中并不发展为 EE。患者以胃灼热症状为主诉时，如能排除可能引起胃灼热症状的其他疾病，且内镜检查未见食管黏膜破损，可做出 NERD 的诊断。

13.2.5 治疗

13.2.5.1 调整生活方式

- (1) 体位：是减少反流的有效方法，如餐后保持直立，避免过度负重，不穿紧身衣，抬高床头等。
- (2) 饮食：肥胖者应减肥。睡前 2~3h 勿进食，以减少夜间食物刺激的胃酸分泌。饮食宜少量、高蛋白、低脂肪和高纤维素，限制咖啡因、酸辣食品、巧克力等。
- (3) 药物：许多药物能降低 LES 的压力，使抗反流屏障失效，如黄体酮、茶碱、PGE1、PGE2、抗胆碱药、 β 受体激动药、 α 受体阻滞药、多巴胺、地西泮和钙拮抗药等。

13.2.5.2 药物治疗

(1) 质子泵抑制药 (PPI)：能持久抑制基础与刺激后胃酸分泌，是治疗 GERD 最有效的药物。目前临床应用的有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑等，药物剂量分别为每次 20、30、40、10、20mg，每日 1 或 2 次口服。PPI 治疗仅部分有效的患者，增加至双倍剂量或更换不同的 PPI 可进一步缓解症状。PPI 常规或双倍剂量治疗 8 周后，多数患者症状完全缓解，甚至愈合。但由于 PPI 只是减轻反流物刺激，患者 LES 张力未能得到根本改善，不能防止反流，故停药后约 80% 的病例在 6 个月内复发。所以推荐在愈合治疗后继续维持治疗 1 个月。若停药后仍有复发，建议在再次取得缓解后给予按需维持治疗。按需维持治疗即在 PPI 中任选一种，当有症状出现时及时用药控制症状，可节省患者的治疗费用。

(2) H_2 受体拮抗药：可缓解烧心症状，治疗 GERD 的疗效显著低于 PPI，可用于 NERD 患者的维持治疗。有夜间反流客观证据者，如需要可在 PPI 日间治疗的基础上睡前加服 H_2 RA，但有可能在服用 1 个月 after 出现快速耐药，疗效会有所降低。夜间酸突破的定义是 PPI 每日 2 次饭前服用，夜间 (22:00—06:00) 胃内 pH 值 < 4.0 的连续时间 > 60min。

(3) 抗酸药和黏膜保护药：近来较常用的有铝碳酸镁，尤其适用于非酸反流相关 GERD 患者。

(4) 促动力药：如多潘立酮、莫沙必利等。

(5) 用药个体化：不同患者用药要个体化。可根据临床分级，轻度 GERD 及反流性食管炎 (RE) 可单独选用 PPI 或促动力药；中度 GERD 及 RE 宜采用 PPI 和促动力药联用；重度 GERD 宜加大 PPI 口服剂量，或 PPI 与促动力药联用。对久治不愈或反复发作伴有明显焦虑或抑郁者，应加用抗抑郁或抗焦虑治疗。5-羟色胺再摄取抑制药 (如氟西汀) 或 5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制药 (如文拉法辛) 可用于伴有抑郁或焦虑症状的 GERD 患者的治疗。根除 Hp 是否增加 GERD 发生危险性的问题尚有争议，我国第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告支持对长期需要 PPI 治疗的患者根除 Hp。

13.2.5.3 GERD 的内镜治疗

美国食品药品监督管理局批准两种新的内镜手术治疗 GERD，即 Stretta 和 EndoCinch 法，初步结果提示两者可使 GERD 患者对药物治疗的依赖性降低 30%~50%，但长期安全性及有效性仍然有待随访。对于并发食管狭窄的患者，应当首选扩张治疗；在进行内镜手术之前也宜先行扩张治疗。

13.3 消化道出血

消化道出血 (gastrointestinal bleeding) 根据出血部位分为上消化道出血和下消化道出血。上消化道出血是指 Treitz 韧带以上的食管、胃、十二指肠和胰胆等病变引起的出血, 包括胃空肠吻合术后的空肠上段病变。Treitz 韧带以下的肠道出血称为下消化道出血。根据失血量与速度将消化道出血分为慢性隐性出血、慢性显性出血和急性出血。根据出血病因可分为非静脉曲张性与静脉曲张性出血两类。短时间内消化道大量出血称急性大出血, 常伴有急性周围循环障碍, 病死率约占 10%。不明原因消化道出血占消化道出血的 3%~5%, 指常规消化内镜检查 (包括上消化道内镜、结肠镜) 和 X 线小肠钡剂检查 (口服钡剂或钡剂灌肠造影) 不能明确病因的持续或反复发作的出血。

13.3.1 部位与病因

13.3.1.1 上消化道出血的病因

临床上最常见的出血病因是消化性溃疡、食管胃底静脉曲张破裂、急性糜烂出血性胃炎和胃癌, 这些病因约占上消化道出血的 80%~90%。

13.3.1.2 下消化道出血病因

- (1) 大肠癌和大肠息肉: 最常见。
- (2) 肠道炎症性疾病: 细菌性感染、寄生虫感染、非特异性肠炎、抗生素相关性肠炎、缺血性肠炎等。
- (3) 血管病变: 作为下消化道出血病因的比例在上升, 如毛细血管扩张症、血管畸形、肠血管瘤及血管畸形。
- (4) 肠壁结构异常: 如肠套叠等。
- (5) 肛管疾病: 痔疮、肛裂等。

13.3.2 临床表现

消化道出血的临床表现取决于出血病变的性质、部位、失血量与速度, 与患者的年龄、心肾功能等全身情况也有关。

13.3.2.1 呕血、黑便和便血

呕血与黑便是上消化道出血特征性表现。出血部位在幽门以上者常伴有呕血; 幽门以下出血, 若出血量大、速度快, 亦可因为血反流入胃腔引起恶心呕吐而表现为呕血。呕血多棕褐色呈咖啡渣样, 若出血速度快而出血量多, 未与胃酸充分混合即呕出, 则为鲜红色或血块。若少量出血则表现为黑便、柏油样便 (黏稠发亮) 或粪便隐血试验阳性。出血速度过快, 在肠道停留时间短, 则解暗红色血便。下消化道出血一般为血便或暗红色大便, 一般不伴呕血。右半结肠出血时, 粪便颜色为暗红色; 左半结肠及直肠出血, 粪便颜色为鲜红色。在空回肠及右半结肠病变引起小量渗血时, 也可有黑便。

13.3.2.2 失血性周围循环衰竭

消化道出血因循环血容量迅速减少可致急性周围循环衰竭，多见于短时期内出血超过 1000mL 者。临床上可出现头昏、乏力、心悸、出冷汗、黑矇或晕厥、皮肤湿冷；严重者呈休克状态。

13.3.2.3 贫血与血象变化

慢性消化道出血在常规体检中发现小细胞低色素性贫血。急性大出血后早期因有周围血管收缩与细胞重新分布等生理调节，血红蛋白、红细胞和血细胞压积的数值可无变化，一般需经 3~4h 以上才出现贫血。此后，大量组织液渗入血管内以补充失去的血浆容量，血红蛋白和红细胞因稀释而降低。出血后 24~72h，血红蛋白可稀释到最大限度。失血会刺激骨髓代偿性增生，外周血网织红细胞增多。

13.3.2.4 氮质血症

在大量消化道出血后，血液蛋白分解产物在肠道内被吸收，以致血中氮质升高，称肠源性氮质血症。一般出血后 1 或 2d 达高峰，出血停止后 3 或 4d 恢复。

13.3.2.5 发热

大量出血后，多数患者在 24h 内出现低热，持续数日至 1 周。发热的原因可能由于血容量减少、贫血、血分解蛋白的吸收等因素导致体温调节中枢的功能障碍。分析发热原因时要注意寻找其他因素，例如有无并发肺炎等。

13.3.3 诊断

13.3.3.1 确定消化道出血

必须排除消化道以外的出血因素。首先应与口、鼻、咽部出血区别；也需与呼吸道和心脏疾病导致的咯血相鉴别。此外，口服动物血液、骨炭、铋剂和某些中药也可引起粪便发黑，应注意鉴别。

13.3.3.2 消化道出血的部位

呕血和黑便多提示上消化道出血，血便大多来自下消化道。上消化道大出血可表现为暗红色血便，如不伴呕血，常难以与下消化道出血鉴别。而慢性下消化道出血也可表现为黑便，常难以判别出血部位，应在病情稳定后急诊内镜检查。

13.3.3.3 出血严重程度的估计和周围循环状态的判断

成人每日出血量达 5~10mL 时，粪隐血试验可呈现阳性；每日出血量达 50~100mL 时，可出现黑便；胃内积血量达 250mL 时，可引起呕血。1 次出血量 < 400mL 时，因轻度血容量减少可由组织液及脾

脏贮血所补充，多不引起全身症状。出血量 $> 400\text{mL}$ 时，可出现头昏、心悸、乏力等症状。短时间内出血量 $> 1000\text{mL}$ ，可出现休克表现。

对于上消化道出血量的估计，主要应动态观察周围循环状态，特别是血压、心率。如果患者由平卧者位改为坐位血压下降幅度 $(> 15\text{mmHg})$ 、心率加快 $(> 10\text{次}/\text{min})$ ，提示血容量明显不足，是紧急输血的指征。患者血红细胞计数、血红蛋白及血细胞比容测定，也可作为估计失血程度的参考。休克指数（心率/收缩压）也是判断失血量的重要指标，轻度出血为0.5，中度出血为1.0，重度出血为1.5以上。

13.3.3.4 出血是否停止的判断

有下列临床表现应认为有继续出血或再出血，需及时处理：①反复呕血，黑便次数增多，粪便稀薄，伴有肠鸣音亢进。②周围循环衰竭的表现经积极补液输血后未见明显改善，或虽有好转而又恶化。③红细胞计数、血红蛋白测定与血细胞比容持续下降，网织红细胞计数持续增高。④补液与尿量足够的情况下，血尿素氮再次增高。⑤管抽出物有较多新鲜血。

13.3.3.5 出血病因诊断

消化性溃疡患者多有慢性、周期性、节律性上腹疼痛或不适史。服用非甾体类抗炎药或肾上腺皮质激素类药物或处于严重应激状态者，其出血可能为急性胃黏膜病变。有慢性肝炎、酗酒、血吸虫等病史，伴有肝病、门脉高压表现者，以食管胃底静脉曲张破裂出血为最大可能。应当指出的是，肝硬化患者出现上消化道出血，有部分患者出血可来自于消化性溃疡、急性糜烂出血性胃炎、门脉高压性胃病。45岁以上慢性持续性粪便隐血试验阳性，伴有缺铁性贫血、持续性上腹痛、厌食、消瘦者，应警惕胃癌的可能性。50岁以上原因不明的肠梗阻及便血者，应考虑结肠肿瘤。60岁以上有冠心病、心房颤动病史的腹痛及便血者，缺血性肠病可能性大。

13.3.4 治疗

13.3.4.1 一般治疗

卧床休息，严密监测患者生命体征，必要时行中心静脉压测定。观察呕血及黑便情况。定期复查血红蛋白浓度、红细胞计数、血细胞比容与血尿素氮。意识障碍、排尿困难及所有休克患者留置尿管，记录每小时尿量。意识障碍的患者要将头偏向一侧，避免呕血误吸。

13.3.4.2 补充血容量

立即查血型与配血，尽快建立有效的静脉输液通道补充血容量，改善周围循环，防止微循环障碍引起脏器功能障碍，酌情输血，对于严重出血的患者，应当开放两条甚至以上的通畅静脉通路。在配血同时可先用葡萄糖酐或其他血浆代用品。紧急输血指征：改变体位出现血压下降、心率增快、晕厥；失血性休克； $\text{Hb} < 70\text{g/L}$ ，血细胞比容 $< 25\%$ 。应避免输血、输液量过多而引起急性肺水肿；对肝硬化门静脉高压患者，门静脉压力的增加会诱发再出血；肝硬化患者宜用新鲜血。需要注意的是，不宜单独输血而不输晶体液或胶体液，因患者急性失血后血液浓缩，此时单独输血并不能有效改善微循环缺血、缺氧状态。在积极补液的前提下如果患者的血压

仍然不能提升到正常水平,为了保证重要脏器的血液灌注,可以适当地选用血管活性药物(如多巴胺),以改善重要脏器的血液灌注。

13.3.4.3 急性上消化道出血的止血治疗

(1) PPI: 抑酸药物能提高胃内 pH 值,既可促进血小板聚集和纤维蛋白凝块的形成,避免血凝块过早溶解,有利于止血和预防再出血,又可治疗消化性溃疡。大出血者推荐大剂量 PPI 治疗。如奥美拉唑 80mg 静脉推注后,以 8mg/h 输注持续 72h;埃索美拉唑 80mg 静脉推注后,以 8mg/h 的速度持续静脉泵入(滴注);泮托拉唑的使用方法是每次 40mg,每日 1 或 2 次,静脉滴注。

(2) H_2 RA: 止血效果较 PPI 差,注射剂有法莫替丁、雷尼替丁等。法莫替丁的使用方法是 20mg 缓慢静脉推注或滴注,每日 2 次。

(3) 止血药物: 疗效尚未证实,不推荐作为一线药物使用,对没有凝血功能障碍的患者,应避免滥用此类药物。对有凝血功能障碍者,可静脉注射维生素 K1。

(4) 洗胃: 对插入胃管者可用冰冻去甲肾上腺素溶液(去甲肾上腺素 8mg,加入冰生理盐水 100~200mL)。

(5) 生长抑素及其类似物。生长抑素是由 14 个氨基酸组成的环状活性多肽,能够减少内脏血流、降低门静脉压力、抑制胃酸和胃蛋白酶分泌、抑制胃肠道及胰腺肽类激素分泌等,是肝硬化急性食道胃底静脉曲张出血的首选药物之一,也被用于急性非静脉曲张出血的治疗。生长抑素静脉注射后在 1min 内起效,15min 内即可达峰浓度,半衰期为 3min 左右,有利于早期迅速控制急性上消化道出血。使用方法: 首剂量 250 μ g 缓慢推注作为负荷剂量,继以 250 μ g/h 静脉泵入(或滴注),疗程 5d。因其半衰期极短,滴注过程中不能中断,若中断超过 5min,应重新注射首剂。对于高危患者(Child-Pugh B、C 级或红色征阳性等),选择高剂量(500 μ g/h)生长抑素持续静脉泵入(滴注),在改善患者内脏血流动力学、控制出血和提高存活率方面均优于常规剂量。难以控制的急性上消化道出血,可根据病情重复 250 μ g 冲击剂量快速静脉滴注,最多可达 3 次。少数患者用药后产生恶心、眩晕、脸红等反应,当滴注速度高于 50 μ g/min 时,患者会出现恶心和呕吐现象。由于生长抑素抑制胰岛素及胰高血糖素的分泌,在治疗初期会引起短暂的血糖水平下降。

生长抑素类似物保留了生长抑素的多数效应,也可作为急性静脉曲张出血的常用治疗药物,其在非静脉曲张出血方面的治疗作用尚待进一步研究证实。奥曲肽是人工合成的 8 肽生长抑素类似物。皮下注射后吸收迅速而完全,30min 血浆浓度可达到高峰,消除半衰期为 100min,常用剂量每次 0.1mg,每 8h 皮下注射 1 次。静脉注射后其消除呈双相性,半衰期分别为 10min 和 90min。使用方法: 首剂静脉滴注 100 μ g,继以 25~50 μ g/h 持续静脉泵入(滴注),必要时剂量加倍。最常见的不良反应为腹泻、腹痛、胃肠胀气以及注射部位局部疼痛或刺激。

(6) 血管升压素及其类似物。垂体后叶素: 对平滑肌有强烈收缩作用,尤对血管及子宫作用更强。剂量为 0.2IU/min 静脉持续滴注,可逐渐增加剂量至 0.4IU/min。该药可致腹痛、血压升高、心律失常、心绞痛等不良反应,严重者甚至可发生心肌梗死,故对患有肾炎、心肌炎、血管硬化、骨盆过窄等患者不宜应用,对老年患者应同时使用硝酸甘油,以减少该药的不良反应。

特利加压素是合成的血管升压素类似物,是一种前体药物,本身无活性,在体内经氨基肽酶作用,脱去其 N 末端的 3 个甘氨酸残基后,缓慢“释放”出有活性的赖氨酸加压素,主要作用是收缩内脏血管平滑肌,减少内脏血流量(如减少肠系膜、脾、子宫等的血流),从而减少门静脉血流、降低门静脉压,同时也可作用于食道

和子宫等平滑肌。与血管加压素相比，它作用持久，不引起危险性并发症，包括促纤维蛋白溶解以及心血管系统方面的严重并发症。

(7) 抗菌药物：主要用于肝硬化急性静脉曲张破裂出血者，无论有无腹水，短期内预防性使用抗菌药物有助于减少感染，提高存活率。

13.3.4.4 气囊压迫术

使用三腔二囊管对胃底和食管下段作气囊填塞，常用于药物止血失败者，可有效控制出血，但患者痛苦大，复发率高，并发症多，如吸入性肺炎、窒息、食管黏膜坏死、心律失常等，严重者可致死亡。目前已很少单独应用，仅作为过渡性疗法，以获得内镜或介入手术止血的时机。

13.3.4.5 内镜治疗

经过抗休克和药物治疗血流动力学稳定者应立即行急诊内镜检查，以明确上消化道出血原因及部位。经内镜直视下局部喷洒 5% 孟氏液（碱式硫酸铁溶液）、8% 去甲肾上腺素液、凝血酶。也可在出血病灶注射 1% 乙氧硬化醇、1:10000 肾上腺素或凝血酶。内镜直视下应用高频点灼、激光、热探头、微波、止血夹等。对于门脉高压者，如果仅有食管静脉曲张，还在活动性出血者，可予以内镜下注射硬化剂止血，止血成功率为 90%。如果在做内镜检查时，食管中下段曲张的静脉已无活动性出血，可用皮圈进行套扎。胃底静脉出血，宜注射组织黏合剂。

13.3.4.6 介入治疗（选择性血管造影及栓塞治疗）

急性大出血无法控制的患者应当及早考虑行介入治疗。临床推荐等待介入治疗期间可采用药物止血，如持续静脉滴注生长抑素 + PPI 控制出血，提高介入治疗成功率，降低再出血发生率。选择性胃左动脉、胃十二指肠动脉、脾动脉或胰十二指肠动脉血管造影，针对造影剂外溢或病变部位经血管导管滴注血管加压素或去甲肾上腺素，使小动脉和毛细血管收缩，进而使出血停止。无效者可用明胶海绵栓塞。

经颈静脉肝内门体静脉支架分流术主要适用于出血保守治疗（药物、内镜治疗等）效果不佳、外科手术后再发静脉曲张破裂出血或终末期肝病等待肝移植术期间静脉曲张破裂出血等待处理。经颈静脉肝内门体静脉支架分流术对急诊静脉曲张破裂出血的即刻止血成功率高，但远期（ ≥ 1 年）疗效不满意。

13.3.4.7 外科手术

药物、内镜及介入治疗仍不能止血、持续出血将危及患者生命时，需不失时机进行手术。而对于食管胃底静脉曲张破裂者，若患者肝脏储备功能为 Child-pugh A 级可行断流术，但并发症多，病死率较高。

13.3.4.8 下消化道大量出血的处理

基本措施是输血、输液、纠正血容量不足引起的休克。再针对下消化道出血的定位及病因诊断做出相应治疗。

对于炎症及免疫性病变（如重型溃疡性结肠炎、Crohn 病、过敏性紫癜等），应通过抗炎达到止血的目的。

（1）糖皮质激素：大出血时，应予琥珀酸氢化可的松每日 300~400mg 或甲强龙每日 40~60mg 静脉滴注。病情缓解后可改口服泼尼松每日 20~60mg。

（2）生长抑素或奥曲肽：大出血时使用方法同前，少量慢性出血，可皮下注射奥曲 0.1mg，每日 1~3 次。

（3）5-氨基水杨酸类：适用于少量慢性出血。

肠息肉多在内镜下切除，痔疮可通过局部药物治疗、注射硬化剂及结扎疗法止血。

对于血管畸形如有条件可在内镜下止血治疗。各种病因引起的动脉性出血，若内镜下不能止血，可行肠系膜上、下动脉血管介入栓塞治疗。对于弥漫出血、血管造影检查无明显异常征象者或无法选择性插管的消化道出血患者，可经导管动脉内注入止血药物，使小动脉收缩，血流量减少，达到止血目的。

经内科保守治疗仍出血不止，危及生命，无论出血病变是否确诊，均是紧急手术的指征。

对弥漫性血管扩张病变所致的出血，内镜下治疗或手术治疗有困难，或治疗后仍反复出血，可考虑雌激素和孕激素联合治疗。

13.4 炎症性肠病

炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）是一种病因不清的慢性非特异性肠道炎症性疾病，包括溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）和克罗恩病（crohn's disease, CD）。溃疡性结肠炎是结肠黏膜层和黏膜下层连续性炎症，通常先累及直肠，逐渐向全结肠蔓延。克罗恩病为可累及全消化道的肉芽肿性炎症，非连续性，最常累及部位为末端回肠、结肠和肛周。

13.4.1 流行病学

IBD 在西方国家较为常见，目前我国发病率也逐年上升，UC 和 CD 的发病率分别为 11.6/10 万和 1.4/10 万。据我国 IBD 协作组调查，我国 IBD 发病率男性高于女性。青春后期或成年初期是 IBD 主要的发病年龄段。

13.4.2 病因与发病机制

13.4.2.1 环境因素

近年来，IBD 的发病率在社会经济较发达的地区持续升高，如北美、北欧，继之西欧、日本、南美等。移民学研究提示，南亚裔发病率低，但移居至英国后 IBD 发病率增高，表明环境因素起着重要作用。流行病学研究提出不少与 IBD 相关的环境因素。目前确切的是吸烟对 UC 者起保护作用，被动吸烟者中发病率也明显降低，而吸烟却促进 CD 者恶化。

13.4.2.2 遗传因素

IBD 一级亲属中发病率是普通人群的 30~100 倍。目前认为 IBD 不仅是多基因疾病，也是一种遗传异质性疾病，患者在一定环境因素作用下由于遗传易感性而发病。

13.4.2.3 感染因素

至今尚未发现直接特异性微生物感染与 IBD 的确切关系。肠道感染可能是疾病的一种诱发因素，特别是菌群的改变可能通过抗原刺激、肠上皮细胞受损、黏膜通透性增加，引起肠黏膜持续性炎症。肠道黏膜免疫反应异常激活是导致 IBD 肠道炎症持续性发生、发展和转归的直接因素。

目前，对于 IBD 的病因尚未完全明确。认为其发病机制可能为：环境因素作用于遗传易感者，在肠腔内菌丛或食物等抗原参与下，启动了肠道的免疫系统，引起肠道免疫炎症反应过度亢进且持续发展。UC 和 CD 是同一疾病的不同亚型，均为免疫调节紊乱引起肠黏膜难以自限的炎症反应，由于致病因素和参与免疫的炎症因子不同，最终导致不同的组织损伤。

13.4.3 临床表现

一般起病缓慢，少数急骤。病情轻重不一。易反复发作，发作的诱因有精神刺激、过度疲劳、饮食失调、继发感染等。

13.4.3.1 腹部症状

(1) 腹泻：血性腹泻是 UC 最主要的症状，粪中含血、脓和黏液。轻者每日 2~4 次，严重者可达 10~30 次，呈血水样。CD 腹泻为常见症状，多数每日大便 2~6 次，糊状或水样，一般无脓血或黏液；与 UC 相比，便血量少，鲜红色少。

(2) 腹痛：UC 常局限于左下腹或下腹部，阵发性痉挛性绞痛，疼痛后多有便意，排便后疼痛暂时缓解。绝大多数 CD 均有腹痛，性质多为隐痛、阵发性加重或反复发作。部位以右下腹多见，与末端回肠病变有关，其次为脐周或全腹痛。餐后腹痛与胃肠反射有关。少数首发症状以急腹症手术，发现为克罗恩病肠梗阻或肠穿孔。

(3) 里急后重：因直肠炎症刺激所致。

(4) 腹块：部分 CD 可出现腹块，以右下腹和脐周多见，多由于肠粘连、肠壁和肠系膜增厚、肠系膜淋巴结肿大所致，内瘘形成以及腹内脓肿等均可引起腹块。

(5) 肛门症状：CD 偶有肛门内隐痛，可伴肛旁周围脓肿、肛瘘管形成。

13.4.3.2 全身症状

(1) 贫血：常有轻度贫血，疾病急性暴发时因大量出血致严重贫血。

(2) 发热：急性重症病例常伴有发热及全身毒血症状。1/3CD 者有中度热或低热，间歇出现，为活动性肠道炎症及组织破坏后毒素吸收引起。

表 13-3: 改良的 Truelove 和 Witts 严重程度分型标准

严重程度分型	排便/(次/d)	便血	脉搏/(次/min)	体温/°C	血红蛋白	ESR
轻度	<4	轻或无	正常	正常	正常	< 20
重度	≥6	重	> 90	>37.8	< 75% 正常值	>30

(3) 营养不良：肠道吸收障碍和消耗过多，常引起患者消瘦、贫血、低蛋白血症等表现。年幼时患病者伴有生长发育迟缓的表现。

(4) 肠外表现：包括口腔、眼部、皮肤、肝胆、骨关节、泌尿、血液系统都可出现相关病变。

13.4.4 诊断

主要手段包括病史采集、体格检查、实验室检查、影像学、内窥镜检查和组织细胞学特征。

13.4.4.1 UC 诊断标准

若有典型临床表现为疑诊 UC 患者，应安排进一步检查；根据临床表现和结肠镜或钡剂灌肠检查中一项，可为拟诊者，若有病理学特征性改变，可以确诊；初发病例、临床表现和结肠镜改变均不典型，应列为“疑诊”随访；对结肠镜检查发现的轻度直肠、乙状结肠炎症不能等同于 UC，需认真检查病因，观察病情变化。诊断包括疾病类型、病情程度、活动性、病变范围、并发症和肠外表现，以便选择治疗方案、用药途径和评估预后。

13.4.4.1.1 临床类型

分为初发型、慢性复发型、慢性持续型和暴发型。

13.4.4.1.2 临床病情程度

UC 病情分为活动期与缓解期，活动期按照严重程度分为轻度、中度、重度。

(1) 轻度：最常见，起病缓慢，排便次数增加不多，粪便可成形，血、脓和黏液较少，腹痛程度较轻，全身症状和体征少。

(2) 中度：介于轻度和重度之间。但可在任何时候发展为重度。

(3) 重度：起病急骤，有显著腹泻、便血、贫血、发热、心动过速、厌食和体重减轻，甚至发生失水和虚脱等毒血症状。常有严重腹痛、全腹压痛，发展成中毒性巨结肠。血白细胞计数增多，ESR 加速，低白蛋白血症。改良的 Truelove 和 Witts 严重程度分型标准临床较实用，如表 13-3 所示¹。

13.4.4.1.3 病变范围

分为直肠炎、直肠乙状结肠炎、左半结肠炎、广泛性结肠炎以及全结肠炎。

¹ESR 表示红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate)。

13.4.4.1.4 肠外表现

- (1) 皮肤黏膜：表现为口腔溃疡、结节性红斑、多型红斑、坏疽性脓皮病等。
- (2) 眼损害：虹膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎等。
- (3) 骨关节损害：可有一过性游走性关节痛，骨质疏松和骨化。偶尔有强直性脊柱炎。
- (4) 肝胆系统：脂肪肝、慢性活动性肝炎、胆管周围炎、硬化性胆管炎等。
- (5) 血液系统：可有贫血、血液高凝致血栓栓塞。
- (6) 泌尿系统：盆腔瘘管、肾盂肾炎和肾石病。

13.4.4.1.5 疗效标准

结合临床症状与内镜检查。

(1) 临床疗效评定：

- ① 缓解：临床症状消失，结肠镜复查见黏膜大致正常或无活动性炎性反应。
- ② 有效：临床症状基本消失，结肠镜复查见黏膜轻度炎性反应。
- ③ 无效：临床症状、结肠镜复查均无改善。

(2) 与糖皮质激素治疗相关的特定疗效评价：

- ① 激素无效：经泼尼松或相当于泼尼松每日 0.75mg/kg 治疗超过 4 周，疾病仍处于活动期。
- ② 激素依赖：虽能保持缓解，但激素治疗 3 个月后，泼尼松仍不能减量至每日 10mg；在停用激素 3 个月内复发。

13.4.4.2 CD 诊断标准

有典型临床表现为疑诊 CD，若符合结肠镜或影像学检查中一项，可为拟诊；若有非干酪样性肉芽肿、裂隙状溃疡和瘘管及肛门部病变特征性改变之一，可以确诊；初发病例、临床表现和结肠镜改变均不典型，应列为“疑诊”随访。

13.4.4.2.1 临床类型

分为狭窄型、穿透型和炎症型（非狭窄型和非穿透型），各型间有交叉或互相转化。

13.4.4.2.2 临床病情程度

可分为缓解期、轻度、中度、重度。

- (1) 轻度：无全身症状、腹部压痛、包块与梗阻者为轻度。
- (2) 重度：有腹痛、腹泻及全身症状和并发症者。
- (3) 中度：介于两者间。

临床上用简化克罗恩病活动指数（CAAI）计算法评估疾病活动的严重程度，如表13-4所示。

表 13-4: CDAI 计算法评估疾病活动的严重程度

项目	评分 ²
一般情况	良好 (0 分); 稍差 (1 分); 差 (2 分); 不良 (3 分); 极差 (4 分)
腹痛	无 (0 分); 轻 (1 分); 中 (2 分); 重 (3 分)
腹块	无 (0 分); 可疑 (1 分); 确定 (2 分); 伴触痛 (3 分)
腹泻	稀便每日 1 次记 1 分
伴随疾病 ³	每种症状记 1 分

13.4.4.2.3 病变范围

分为小肠型、结肠型、回结肠型，此外消化道其他部位也可累及，如食管、十二指肠等。

13.4.4.2.4 肠外表现

常见关节痛（炎）、口疱疹性溃疡、结节性红斑、坏疽性脓皮病、炎症性眼病、慢性活动性肝炎、脂肪肝、胆石症、硬化性胆管炎和胆管周围炎、肾结石、血栓性静脉炎、强直性脊椎炎、淀粉样变性、骨质疏松和杵状指等。

13.4.5 治疗

13.4.5.1 一般治疗

慢性疾病常伴有营养不良，主张高糖、高蛋白、低脂饮食，少渣饮食能减少排便次数。适当补充叶酸、维生素和微量元素，全肠外营养适用于重症患者及中毒性巨结肠、肠痿、短肠综合征等并发症者。必要时予以输血。戒烟在 CD 患者中有益于疾病控制。应用止泻剂（洛哌丁胺）可减轻肠道蠕动，缓解便意窘迫。但严重结肠炎时，止泻剂、解痉剂、阿片制剂、NSAID 等需禁忌，有诱发中毒性巨结肠的可能。对于中毒症状明显者可考虑静脉用广谱抗菌药物。因疾病反复发作，迁延终生，患者常见抑郁和焦虑情绪，需予心理问题的防治。

13.4.5.2 治疗常用药物

13.4.5.2.1 氨基水杨酸制剂

5-氨基水杨酸（5-Aminosalicylicacid, 5-ASA）是治疗的有效成分，几乎不被吸收，其作用机制是通过对肠黏膜局部花生四烯酸代谢多个环节进行调节，抑制前列腺素、白三烯的合成，清除氧自由基，抑制免疫反应。由于 5-ASA 在胃酸内多被分解失效，因此常通过下述给药系统进入肠道，发挥其药理作用。

1) 柳氮磺吡啶（SASP）

² ≤4 分为缓解期；5~8 分为中度活动期；≥9 分为重度活动期。

³ 伴随疾病包括关节痛、虹膜炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、阿弗他溃疡、裂沟、瘻管、脓肿。

5-ASA 通过偶氮键连接于磺胺吡啶,使之能通过胃,进入肠道。在结肠释放,SASP 的偶氮键被细菌打断,5-ASA 得以释放,发挥其抗炎作用,是治疗轻、中度或经糖皮质激素治疗已有缓解的重度 UC 常用药物。服用 SASP 者需补充叶酸,多饮水,保持高尿流量,以防结晶尿的发生。不良反应主要分为两类,一类是剂量相关的不良反应,如恶心、呕吐、食欲减退、头痛、可逆性男性不育等,餐后服药可减轻消化道反应;另一类不良反应属于过敏,有皮疹、粒细胞减少、自身免疫性溶血、再生障碍性贫血等,因此服药期间应定期复查血象,一旦出现此类不良反应,应改用其他药物。对磺胺及水杨酸盐过敏者、肠梗阻或泌尿系梗阻患者、急性间歇性卟啉症患者、2 岁以下小儿应避免使用。

2) 5-ASA 前体药

主要在结肠释放。

(1) 巴柳氮:巴柳氮钠是一种前体药物,是 5-ASA 与 P 氨基苯甲酰丙氨酸偶氮化合物,口服后以原药到达结肠,在结肠细菌的作用下释放出 5-ASA 和 4-氨基苯甲酰- β -丙氨酸。每日 4~6g,分次服用。

(2) 奥沙拉秦:是两分子 5-ASA 的偶氮化合物,到达结肠部位后其偶氮键在细菌作用下断裂,分解为两分子 5-氨基水杨酸并作用于结肠炎症黏膜。每日 2~4g,分次进餐时口服。

3) 5-ASA

(1) 美沙拉嗪(结构特点:甲基丙烯酸酯控释 pH 值依赖):释放特点是 pH 值依赖,药物释放部位在回肠末端和结肠。

(2) 美沙拉嗪(结构特点:乙基纤维素半透膜控释时间依赖):释放特点是纤维素膜控释时间依赖,药物释放部位在远段空肠、回肠、结肠。美沙拉嗪一般活动期病变使用剂量为每日 3~4g,维持期予每日 2g,分 3 或 4 次口服。以 5-ASA 含量计,SASP、巴柳氮、奥沙拉秦 1g 分别相当于美沙拉嗪 0.4、0.36 和 1g。

(3) 美沙拉嗪栓:每次 0.5~1g,每日 1 或 2 次是治疗 UC 直肠炎的有效措施。

13.4.5.2.2 糖皮质激素

通过抑制 T 细胞激活及细胞因子分泌发挥抗炎作用。经过多年循证医学已证明其无维持缓解作用,由于存在较多不良反应,限制了其长期应用。适用于 IBD 急性活动且对足量 5-ASA 无反应尤其是病变广泛者,治疗 CD 时可在初期即开始使用糖皮质激素。起始剂量需足量,否则疗效降低。常用剂量:泼尼松每日 0.75~1mg/kg,达到症状缓解后开始逐渐缓慢减量至停药,若快速减量会导致早期复发,完全缓解后可每周减 5mg。宜同时补充钙剂与维生素 D。重症患者可先予大剂量静脉滴注,如甲泼尼龙每日 40~60mg,或氢化可的松每日 300~400mg,剂量再大不会增加疗效,但剂量不足会降低疗效。

局部用激素如氢化可的松琥珀酸钠盐(禁用酒石酸制剂)每晚 100~200mg;布地奈德泡沫剂每次 2mg,每日 1 或 2 次,适用于病变局限在直肠者,该药激素的全身不良反应少。

对急性重度活动性 UC,静脉用糖皮质激素为首选治疗。在静脉用足量糖皮质激素治疗大约 5d 仍然无效,应转换治疗方案。转换治疗方案,一是转换药物的所谓“拯救”治疗,依然无效才手术治疗;二是立即手术治疗。转换治疗方案的选择取决于病情、内外科沟通和医患沟通。环孢素是“拯救”治疗的主要药物。

13.4.5.2.3 免疫调节剂

通过阻断淋巴细胞增殖、活化或效应机制而发挥作用。适用于激素依赖或无效及激素诱导缓解后的维持治疗，能有效维持撤离激素的临床缓解或在维持症状缓解下减少激素用量。应用 AZA 和 6-巯基嘌呤 (Mercaptopurine, 6-MP) 对 CD 活动期及维持缓解期均有效，对 UC 也有一定疗效。

(1) AZA: 欧美治疗剂量为每日 1.5~2.5mg/kg，有认为亚裔人种剂量偏低，如每日 1mg/kg，但尚未达成共识。AZA 存在量效关系，剂量不足会影响疗效，剂量太大不良反应严重又不能接受，因此，在 AZA 治疗过程中应根据疗效和不良反应进行剂量调整。使用 AZA 维持撤离激素缓解有效的患者，疗程一般不少于 4 年，如继续使用，其获益与风险应与患者商讨。需要严密监测 AZA 的不良反应，不良反应以服药 3 个月内常见，又尤以 1 个月内最常见。但是骨髓抑制可迟发，甚至有发生在 1 年及以上者。用药期间应全程监测定期随诊。第 1 个月内每周复查 1 次全血细胞，第 2、3 个月内每 2 周复查 1 次全血细胞，之后每月复查全血细胞，半年后全血细胞检查间隔时间可视情况适当延长，但不能停止；前 3 个月每月复查肝功能，之后视情况复查。欧美推荐在使用 AZA 前检查硫嘌呤甲基转移酶基因型，对基因突变者避免使用或减量严密监测下使用，硫嘌呤甲基转移酶基因型检查预测骨髓抑制的特异度很高，但敏感度低（尤其在汉族人群），有一定局限性。

(2) 6-MP: 欧美剂量为每日 0.75~1.5mg/kg。由于该类药物需 3~4 个月才能达到稳态血药浓度，不能单独用于诱导缓解，治疗时可与激素联用，待免疫调节剂起效后，激素再逐渐减量。

临床上，UC 的治疗时常会将氨基水杨酸制剂与硫嘌呤类药物合用，但氨基水杨酸制剂会增加硫嘌呤类药物骨髓抑制的不良反应，应特别注意。

AZA 不能耐受者可试换用 6-MP。硫嘌呤类药物无效或不能耐受者，可考虑换用 MTX。

环孢素 (Cyclosporin, CsA) 起效迅速，多小于 1 周，每日 2~4mg/kg 静脉滴注，因不良反应大，适于短期治疗严重 UC 且激素治疗无效患者，可缓解症状，避免急诊手术，使用期间需定期监测血药浓度，严密监测不良反应。有效者，临床症状缓解后可改为口服 CsA 治疗 (4~6mg/kg) 一段时间（不超过 6 个月），逐步过渡到硫嘌呤类药物维持治疗。不能耐受者改为 MTX。

13.4.5.2.4 生物制剂

(1) 英夫利昔单抗 (Infliximab, IFX): 是目前治疗 IBD 应用时间较长的生物制剂，能使大部分 IBD 患者（包括儿童）得到长期维持缓解、组织愈合的作用。IFX 是一种人-鼠嵌合型单克隆抗体肿瘤坏死因子 (TNF- α) 抑制剂，主要适用于 CD 者，经传统治疗即激素及免疫抑制剂治疗无效或不能耐受者；合并瘘管经传统治疗（抗生素、免疫抑制剂和外科引流）无效者，激素抵抗的顽固性重度 UC 者的治疗药物。静脉推荐注射 5mg/kg，在第 0、2、6 周作为诱导缓解，随后每隔 8 周给予相同剂量作长期维持治疗。规律用药的缓解率优于间断给药，当治疗反应欠佳时，剂量可增至 10mg/kg，或者缩短给药间期。单次使用 IFX 5mg/kg 的有效率可达 58%，对瘘管者使用 IFX 3 次后，55% 的 CD 者瘘管可愈合。在使用 IFX 前正在接受激素治疗时应继续原来治疗，在取得临床完全缓解后将激素逐步减量至停用。对原先已使用免疫抑制剂无效者无必要继续合用免疫抑制剂。对 IFX 治疗前未接受过免疫抑制剂治疗者，IFX 与 AZA 合用可提高撤离激素缓解率及黏膜愈合率，但两药长期合用可增加机会感染和淋巴瘤的发生风险，尤其应避免年轻患者长期两药合用。目前尚无足够资料提出何时可以停用 IFX。对 IFX 维持治疗达 1 年，保持撤离激素缓解伴黏膜愈合及 CRP 正常者，可以考虑停用 IFX 继续以免疫抑制剂维持治疗。对停用 IFX 后复发者，再次使用 IFX 可

能仍然有效。

(2) 阿达木单抗 (Adalimumab) : 是一种全人重组人 IgG1 抗 TNF 单抗, 赛妥珠单抗 (Certolizumab Pegol) 是人源化抗 TNF 单抗 Fab 段, 两者分别通过每 2 周和每 4 周皮下注射给药。若对一种抗 TNF 药物无反应或不耐受, 仍可尝试另一种抗 TNF 药物。

13.4.5.2.5 抗生素类

抗生素常用于 CD 并发症的治疗, 即肛周病变、瘘管、炎性包块及肠道狭窄时细菌过度增长等。甲硝唑和环丙沙星是最常用于 CD 的一线治疗抗生素, 部分患者症状可缓解, 但停药后会复发。尚无数据显示抗生素对 UC 有效, 仅用于暴发性结肠炎。使用抗生素将增加艰难梭状芽孢杆菌相关疾病的风险。

13.4.5.3 治疗原则和方案选择

治疗前, 首先应对病情进行综合评估, 包括病变累积范围、部位, 病程的长短、疾病严重程度以及患者的全身情况, 给予个体化、综合化的治疗。原则上应尽早控制疾病的症状, 维持缓解, 促进黏膜愈合, 防止复发, 防治并发症和掌握手术治疗时机 (见表13-5)。

表 13-5: UC 和 CD 的治疗原则和方案

	远端 UC	广泛性 UC	CD
轻度	直肠或口服 5-ASA、直肠 GCS	局部十口服 5-ASA	无并发症时仅可给予 5-ASA、肛周病变时予抗生素、回肠和 (或) 右半结肠病变时给予 GCS
中度	直肠或口服 5-ASA、直肠 GCS	局部 + 口服 5-ASA	口服 GCS、AZA/6-MP、MTX 抗 TNF
重度	直肠或口服 5-ASA、口服或静脉 GCS、直肠 GCS	静脉 GCS、静脉 CsA 或静脉 IFX	口服或静脉 GCS、皮下或肌肉 MTX、静脉 IFX
顽固性	口服或静脉 GCS+ AZA/6-MP	口服或静脉 GCS+ AZA/6-MP 或 IFX 或 CsA	静脉 IFX
静止期	直肠或口服 5-ASA、口服 AZA/6-MP	口服 5-ASA、口服 AZA/6-MP	AZA/6-MP 或 MTX
肛瘘	-	-	口服抗生素、AZA/6-MP、静脉 IFX

UC 首次发病时治疗效果较好, 此后病情长期缓解和持续者各占 10%, 余者病情缓解与反复间歇发作常交替。而 CD 以慢性渐进型多见, 部分自行缓解, 常有反复, 大多数患者经治疗后, 可获得某种程度的缓解。急性重症病例常有严重毒血症和并发症, 预后较差。

对所有患者一般均推荐长期或终生维持缓解。5-ASA 每日 1~2g 常用于缓解期 UC 的维持治疗，对 CD 则作用有限；当 5-ASA 治疗无效时，免疫抑制剂可用于 UC 和 CD 维持缓解。CD 术后给予 5-ASA 或 6-MP/AZA 口服，以减轻复发的频率及严重程度。GCS 不用于维持疗法。

对病变局限在直肠或直肠乙状结肠者，强调局部用药（病变局限在直肠用栓剂、局限在直肠乙状结肠用灌肠剂），口服与局部用药联合应用疗效更佳。

第十四章 血液系统疾病的药物治疗

14.1 缺铁性贫血

14.1.1 定义

缺铁性贫血是由于铁摄入不足或丢失过多，体内贮铁耗尽，影响血红素合成，导致缺铁性红细胞生成的小细胞低色素性贫血。

14.1.2 病因及发病机制

14.1.2.1 病因

常见的铁缺乏原因有摄入不足、需求过多和铁丢失过多。

(1) 摄入不足：主要是饮食含铁量不足和吸收障碍。动物源食物比植物源食物含铁量高且易于吸收，铁缺乏者可选用高铁饮食。胃酸分泌不足、胃部手术、胃肠道功能紊乱（长期腹泻、慢性肠炎）等多种原因都会导致铁吸收障碍，造成缺铁性贫血。

(2) 需求过多：婴幼儿生长迅速而铁贮备量少，乳汁含铁量低，若喂养不合理，易发生缺铁性贫血。青少年偏食、妊娠和哺乳期妇女铁需求量增加，若不补充高铁食物，也可能发生缺铁性贫血。

(3) 丢失过多：慢性失血是本病最常见的病因。各种出血性疾病，如慢性胃肠道出血、消化性溃疡、肿瘤、月经过多、痔疮等均可导致缺铁性贫血。

正常情况下铁的消耗和补充保持动态平衡，如长期出血负铁平衡的情况，则可导致缺铁和血细胞生成障碍。缺铁是一个渐进的过程，一般分为三个阶段：缺铁（贮铁减少，血红蛋白正常）、缺铁性红细胞生成（铁代谢紊乱，无贫血）和缺铁性贫血。

14.1.2.2 发病机制

当体内缺铁严重时，粒细胞、血小板的生成也会受到影响。同时，细胞中含铁酶和铁依赖性酶的活性降低，可能影响人的精神、行为、免疫功能及儿童的生长、智力发育；缺铁也可能引起黏膜组织病变和外胚叶组织营养障碍。

14.1.3 临床表现

在体内铁储备尚未耗竭之前，临床上可无症状。当储备铁耗竭后，主要表现为皮肤黏膜苍白、乏力、活动后心悸、气促、眼花、耳鸣等。踝部可出现浮肿，儿童可有生长发育迟缓、注意力不集中、性格改变等症状，此外还可有某些特殊的神经系统症状如容易兴奋、激动、烦躁、头痛等。偶有上皮细胞组织异常所产生的症状，如舌痛或萎缩性口炎等。异食癖为缺铁性贫血的特殊表现。

14.1.4 治疗

14.1.4.1 药物治疗原则

缺铁性贫血首选口服制剂，餐后服用。服药时应注意，同服谷类、乳类、茶、含鞣酸饮料等会抑制铁剂的吸收；鱼、肉类、维生素 C 可加强铁剂的吸收。铁剂治疗在血红蛋白恢复正常后至少持续 4~6 个月，待铁蛋白正常后停药。若口服铁剂不能耐受或吸收障碍，可用右旋糖酐铁肌注，注意过敏反应。

14.1.4.2 常用药物

铁剂：

【适应证】 适用于预防或治疗各种原因引起的缺铁，包括儿童或婴儿期需铁量增加而食物中供应量不足、铁吸收障碍、妊娠中后期以及慢性失血等。

【用法和用量】 口服铁剂：硫酸亚铁，成人口服每次 300mg，每日 3 次。缓释片每次 450mg，每日 2 次，饭后服用。注射铁剂：右旋糖酐铁，深部肌肉注射，成人每次 100~200mg，每 1~3 日 1 次。

【注意事项及不良反应】 口服铁剂有轻度胃肠反应，重者餐后服用，但对药物吸收有所影响。注射铁剂期间，不宜同时口服铁，以免发生毒性反应。口服糖浆铁制剂容易使牙齿变黑。避免婴儿肌肉注射铁剂。

14.2 再生障碍性贫血

14.2.1 定义

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA, 简称再障) 是由多种原因引起的骨髓造血功能衰竭所致，外周血呈现全血细胞减少。

14.2.2 病因及发病机制

14.2.2.1 病因

- (1) 物理因素：主要指电离辐射，如 γ 射线、X 射线等。
- (2) 化学因素：指药物及化学物质，如杀虫剂、染发剂、化疗药物等。
- (3) 生物因素：指病毒，如乙型肝炎病毒、微小病毒感染等。

14.2.2.2 发病机制

(1) 造血干细胞缺陷：再障患者造血干细胞异常，集落形成能力显著降低，数量明显减少。

(2) 造血微环境异常：再障患者的骨髓“脂肪化”，毛细血管坏死，骨髓基质细胞分泌的各类造血调控因子异常。

(3) 免疫功能异常：T 细胞功能异常亢进、T 细胞直接杀伤和淋巴因子介导的造血干细胞过度凋亡引起的骨髓衰竭。

14.2.3 临床表现

14.2.3.1 急性型再障

起病急，病程短，进展迅速，早期突出的症状常为出血和感染。贫血进行性加重症状明显。皮肤瘀点、瘀斑，鼻出血、齿龈出血、消化道出血、月经过多等出血症状均较常见，而且不易控制，如出现颅内出血、严重感染如肺炎和败血症，病情险恶，预后差。

14.2.3.2 慢性型再障

起病缓，进展较慢，病程较长，以贫血为首发及主要表现。患者一般出现倦怠无力、劳累后气促、心悸、头晕及面色苍白等。出血症状轻微，多限于皮肤黏膜，且不严重，内脏出血较少见。感染发热症状较轻微，且以呼吸道感染为主，严重感染少。

14.2.4 治疗

14.2.4.0.1 药物治疗原则

慢性或轻型再障以雄激素治疗为主，急性或重型再障应以免疫抑制剂为主。

14.2.4.0.2 常用药物

司坦唑醇：属于 17 α -烷基雄激素类，为治疗慢性再障的首选药物。

【适应证】 可刺激造血功能，直接刺激骨髓干、祖细胞增殖分化，用于治疗再障。

【用法和用量】 成人口服，开始每次 2mg，每日 2 或 3 次，女性酌减。效果明显后逐渐、缓慢减量，至维持量每日 2mg。

【不良反应及注意事项】 服药初期偶见水肿，继续用药可自行消失。长期用药可能引起黄疸、肝坏疽、诱发肝癌。本品有雄性化作用，女性患者可能出现月经紊乱现象，停药后自行缓解。

抗人 T 细胞免疫球蛋白：

【适应证】 适用于年龄大于 40 岁或无合适供髓者的严重型再障。

【用法和用量】 静脉滴注，每日 2mg/kg，以 250~500mL 氯化钠注射液稀释，连用 5d。输液前 2h 给予氢化可的松，可改善耐受。

【不良反应及注意事项】 静脉滴注时见短暂高热、寒战，有时伴有关节痛、低血压、心率加快、呼吸困难。本品可诱导产生其他抗体，故接种减毒活疫苗者禁用。可致过敏反应，过敏体质者禁用。治疗期间定期监测血细胞计数，当发生严重的持续性血小板或白细胞计数减少，应停药。长期使用本品，患者免疫监视功能下降，注意癌变。

14.3 巨幼细胞性贫血

14.3.1 定义

巨幼细胞性贫血是指叶酸、维生素 B12 缺乏，遗传性或药物等原因引起 DNA 合成障碍所致的一类贫血。

14.3.2 病因及发病机制

14.3.2.1 病因

14.3.2.1.1 叶酸缺乏

(1) 摄入不足：见于婴儿、儿童及妊娠期和哺乳期妇女，需要量可增加 3~10 倍。另外，还可见于慢性溶血、恶性肿瘤、甲状腺功能亢进、慢性乙醇中毒等患者。

(2) 吸收障碍：某些小肠疾病如小肠炎症、小肠切除、空肠结肠瘘以及慢性腹泻等吸收不良综合征等均可影响叶酸的吸收。

(3) 利用障碍：某些药物如苯妥英钠、口服避孕药、MTX 等可影响叶酸代谢及利用。

14.3.2.1.2 维生素 B12 缺乏

(1) 摄入不足：长期营养不良或偏食可减少维生素 B12 的摄入；婴幼儿、妊娠及某些疾病叶酸需要量增加，可发生摄入相对不足。

(2) 吸收障碍：肠道疾病、肠道寄生虫、某些药物（对氨基水杨酸、新霉素、二甲双胍、秋水仙碱、奥美拉唑等）、胃酸和胃蛋白酶缺乏、胰蛋白酶缺乏、先天性或疾病（恶性贫血、胃切除、胃黏膜萎缩）所致内因子缺乏，都会影响维生素 B12 吸收。吸收障碍是维生素 B12 缺乏最常见的原因。

(3) 利用障碍：运输维生素 B12 的运输蛋白缺乏、应用一氧化氮等均可影响维生素 B12 的转运和利用。

14.3.2.2 发病机制

主要是体内缺乏叶酸或维生素 B12。叶酸和维生素 B12 是细胞合成脱氧核糖核酸过程中的重要辅酶，缺乏可导致 DNA 合成障碍而 RNA 合成不受影响，细胞核质发育不平衡，质老核幼，呈巨幼样变。维生素 B12 还参与神经组织的代谢，缺乏可造成神经髓鞘合成障碍，从而导致脱髓鞘病变，轴突变性，最后可导致神经元细胞死亡。神经系统可累及周围神经、脊髓后侧索及大脑。

14.3.3 临床表现

(1) 贫血：表现为乏力、疲倦、头晕、耳鸣、活动后心悸、气促等一般慢性贫血的症状，贫血可呈进行性加重，部分患者可有轻度黄疸或便秘。

(2) 消化系统症状：患者可有食欲减退、腹胀、腹泻或便秘等，部分患者可发生舌炎，表现为舌痛，舌乳头萎缩，在恶性贫血时尤为显著。此外，还可发生口角炎和口腔黏膜小溃疡。

(3) 体重减轻及消瘦在叶酸缺乏的患者常见。

(4) 神经系统症状：典型的表现为四肢远端发麻、深感觉障碍、共济失调等周围神经炎表现，另外还可出现亚急性或慢性脊髓后侧索联合变性，可表现为腱反射尤其是膝腱及跟腱反射早期亢进，以后减弱以致消失。

14.3.4 治疗

14.3.4.0.1 药物治疗原则

对于叶酸缺乏性巨幼红细胞性贫血，血红蛋白浓度恢复正常即可，不需维持治疗；对于恶性贫血或胃全部切除的维生素 B₁₂ 缺乏性巨幼细胞贫血者需终生维生素 B₁₂ 维持。

14.3.4.0.2 常用药物

叶酸：水溶性 B 族维生素，是细胞生长和分裂的必需物质。在体内被还原成四氢叶酸，是 DNA 合成的重要辅酶，参与体内氨基酸、核酸合成，促进红细胞增殖和成熟。

【适应证】 用于各种巨幼红细胞贫血，尤其适于营养不良、婴幼儿、妊娠期叶酸需要量增加所致的巨幼红细胞性贫血。也用于再生障碍性贫血和白细胞减少症的辅助治疗。

【用法和用量】 口服叶酸，成人每次 5~10mg，每日 3 次，共 14d，维持量每日 2.5~10mg。

【不良反应及注意事项】 不良反应较少，罕见过敏反应。大剂量时可引起黄色尿。长期应用叶酸者可能出现恶心、厌食、腹胀等。

维生素 B₁₂：属水溶性 B 族维生素，为含钴的复合物，是核苷酸合成的重要辅酶，参与叶酸代谢、三羧酸循环等体内多种生化过程，参与维持有鞘神经纤维功能完整。

【适应证】 用于治疗恶性贫血，与叶酸合用治疗各种巨幼红细胞性贫血，抗叶酸药引起的贫血。

【用法和用量】 开始时，肌肉注射 25~100μg，每日或隔日 1 次；2 周后改为每周 2 次，每次 50~100μg，至血象正常；维持量每月肌肉注射 100μg。用于神经系统病变时，可酌情增量。

【不良反应及注意事项】 肌肉注射偶见皮疹、瘙痒、腹泻、低血钾、高尿酸血症，少见过敏性休克。痛风患者使用维生素 B₁₂，可能诱发痛风，应慎用。心脏病患者应避免注射本品。缺乏维生素 B₁₂ 同时又缺乏叶酸的患者，单独应用维生素 B₁₂ 可能掩盖叶酸缺乏症状，应同时补充叶酸。

14.4 白细胞减少症、中性粒细胞减少症和粒细胞缺乏症

14.4.1 定义

成人外周血液中白细胞计数持续低于 $4.0 \times 10^9 / \text{L}$ (≥ 10 岁儿童低于 $4.5 \times 10^9 / \text{L}$; < 10 岁儿童低于 $5.0 \times 10^9 / \text{L}$), 称为白细胞减少症。中性粒细胞绝对数低于 $2.0 \times 10^9 / \text{L}$ (≥ 10 岁儿童低于 $1.8 \times 10^9 / \text{L}$; < 10 岁儿童低于 $1.5 \times 10^9 / \text{L}$), 称为中性粒细胞减少症。低于 $0.5 \times 10^9 / \text{L}$, 称为粒细胞缺乏症。本组疾病分为先天性和获得性两类。

14.4.2 病因及发病机制

14.4.2.1 生成障碍

(1) 骨髓损伤: 电离辐射和化学毒物等物理或化学因素直接损伤骨髓干细胞和祖细胞或骨髓造血环境可造成全血细胞减少。

(2) 药物抑制: 多数药物可抑制或干扰粒细胞的生成, 影响细胞代谢, 阻碍细胞分裂。大多数药物直接毒性作用造成粒细胞减少, 与药物剂量相关, 呈剂量依赖性, 如 β -内酰胺类抗生素; 有的与剂量无关, 如左旋咪唑、卡托普利等; 某些药物也可通过免疫机制引起粒细胞减少。

(3) 病毒或细菌感染: 中性粒细胞减少可见于病毒感染、细菌感染和分枝杆菌感染等。病毒感染后中性粒细胞减少在儿童尤为常见。

(4) 生成受抑或衰竭: 白血病等血液系统恶性肿瘤或恶性实体瘤骨髓转移可抑制正常造血; 再生障碍性贫血可由于骨髓功能衰竭造成全血细胞减少。

14.4.2.2 细胞破坏或消耗过多

(1) 免疫相关性: 药物诱发的免疫性粒细胞减少或自身免疫性粒细胞减少。

(2) 非免疫性: 病毒感染、败血症或脾功能亢进。

14.4.2.3 分布异常

14.4.3 临床表现

白细胞和中性粒细胞减少症大多起病缓慢, 少数患者无明显症状。粒细胞缺乏症起病急, 可突然畏寒、高热、头痛及乏力; 出现严重感染。

14.4.4 治疗

感染既是粒细胞减少和缺乏的原因也是其结果, 粒细胞缺乏患者极易发生危及生命的细菌和真菌感染, 应根据病原体的培养结果有针对性地用药, 并做到早期、广谱、联合和足量给药。同时需加强支持治疗, 注意营养和补给各种维生素。

14.4.4.1 白细胞减少症和中性粒细胞减少症药物治疗

14.4.4.1.1 药物治疗原则

对于长期病情稳定,无明显症状、无感染倾向的轻度减少,可不必依赖药物治疗,适当休息,补充营养,随访观察。对白细胞和中性粒细胞数有明显减低且伴有相应症状者,可选用维生素 B₄、鲨肝醇、利可君等不同机制药物 1 或 2 种联合应用。如无明显的感染证据,一般不预防使用抗生素。用药期间应常检查粒细胞数。

14.4.4.1.2 常用药物

维生素 B₄ :

【适应证】 该药是腺嘌呤,是核酸的前体,可参与 RNA 和 DNA 的合成,促进白细胞增生。

【用法用量】 口服每次 10~20mg,每日 3 次。

【注意事项】 注射时,需溶于 2mL 磷酸氢二钠缓冲液中,缓慢注射,不能与其他药物混合注射。此外,还应警惕其促进肿瘤发生的可能性。

鲨肝醇:

【适应证】 用于各种原因引起的粒细胞减少。在造血系统中含量较多,可能为体内的一种造血因子,促进粒细胞的生长。

【用法用量】 口服每次 50mg,每日 3 次。

【不良反应】 治疗剂量偶见口干、肠鸣亢进。

利可君:

【适应证】 预防、治疗白细胞减少症及血小板减少症。

【用法用量】 口服每次 20mg,每日 3 次。

14.4.4.2 粒细胞缺乏症药物治疗

14.4.4.2.1 药物治疗原则

一旦确诊为粒细胞缺乏症,应作为急症进行处理。除必须进行隔离和其他的支持治疗外,应尽早使用相应药物。粒细胞缺乏症患者几乎在 1~3d 内均发生严重感染,根据感染部位和可能感染的菌种不同,在病原菌未明确前可选择 1 或 2 种抗生素联合治疗。此外,还应及早开始造血因子治疗,白细胞计数升高应首选 G-CSF 和 GM-CSF。

14.4.4.2.2 常用药物

G-CSF 和 GM-CSF:

【适应证】 用于治疗恶性肿瘤放、化疗所致的白细胞减少症,以及骨髓移植、再生障碍性贫血和某些存在白细胞计数低下的免疫缺陷性疾病的治疗。

【用法用量】 每日 100~300μg 皮下注射或静脉滴注。应用持续时间可根据白细胞恢复情况而定,一般应用 1 周左右,疗效差者可适当延长。

【不良反应】 应注意可能出现的发热、畏寒、肌肉酸痛等不良反应。

地塞米松：

【适应证】 适用于免疫因素造成的粒细胞缺乏症或危重病例。在应用足量抗生素类药物的同时，可短期应用。

【用法用量】 每日 5~10mg 静脉滴注，用药时间一般不超过 1 周。

【不良反应】 较大剂量易引起糖尿病、消化道溃疡和类库欣综合征症状，对下丘脑—垂体—肾上腺轴抑制作用较强，并发感染为主要的不良反应。

第十五章 泌尿系统疾病的药物治疗

15.1 慢性肾功能不全

15.1.1 定义和流行病学资料

慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 是指各种原发病或继发性 CKD 患者进行性肾功能损害所出现的一系列症状或代谢紊乱的临床综合征。CKD 一词最早出现在 2001 年 K/QODI 的《慢性肾脏病贫血治疗指南》, 2002 年, 在美国肾脏病基金会组织撰写的肾脏病/透析临床实践指南 (KDOQI) 中, 首次正式提出了 CKD 的定义及分期。2004—2006 年, 经过 KDIGO 的再次修改及确认, CKD 取代了慢性肾衰竭 (CRF)、慢性肾损伤 (CKI) 等名称, 成为对各种原因所致 CKD (病程 3 个月以上) 的统称。

据国际肾脏病学会统计, 本症自然人群年发病率约为 $(98 \sim 198) / 106$, 其中, 经济发达国家发病率较高, 约为 $(400 \sim 900) / 106$ 。我国近年的统计资料显示, CKD 的年发病率为约 2%~3%, 尿毒症的年发病率为约 $(100 \sim 130) / 106$, 且有逐年增多的趋势。

15.1.2 病因

近年来, CKD 的病因构成有所变化, 在西方国家继发性因素已占主要原因, 其中糖尿病和高血压是 CKD 的两大首位因素, 约占 50%。然而, 我国仍以慢性肾小球肾炎为主, 但继发性因素引起的 CKD 逐年增多, 依次为高血压、糖尿病和狼疮性肾炎。近年来, 乙肝相关性肾炎导致的 CKD 也为国内外学者所关注。

15.1.3 发病机制

慢性肾功能不全的进展除各种病因性肾脏疾病特异性病理生理改变外, 尚存在因大量肾单位丧失引起的一系列病理生理进展的共同机制。即使病因性肾脏疾病已经停止活动, 但这种共同的损伤机制仍会持续进行, 导致肾单位的进一步减少, 最终发展为终末期肾衰竭, 直至尿毒症。以下为慢性肾脏病进展的共同机制。

15.1.3.1 肾小球血流动力学改变

各种病因引起的肾单位减少, 导致健存肾单位代偿性肥大。肾毛细血管内静水压和肾小球血流量增加, 单个肾单位的肾小球滤过率增加, 形成肾小球高灌注、高压力和高滤过。由此引起的肾小球内血流动力学变化, 可进一步损伤、活化内皮细胞、系膜细胞, 产生释放血管活性介质、细胞因子和生长因子, 从而加重肾单位肥大

和肾小球内血流动力学变化, 形成恶性循环, 最终导致肾小球硬化。

15.1.3.2 尿蛋白加重肾脏损伤作用

蛋白尿不仅使机体营养物质丧失, 更重要的是大量蛋白从肾小球滤出后引起的一系列不良反应:

- (1) 肾小管上皮细胞重吸收的蛋白过多, 导致细胞溶酶体破裂, 释放溶酶体酶和补体。
- (2) 肾小管细胞摄取白蛋白、脂肪酸过多合成和释放上皮源性有化学趋化作用的脂质, 引起炎症细胞浸润, 释放细胞因子。
- (3) 滤过的大量蛋白与远端肾小管产生的 Tamm-Horsfall 蛋白相互反应阻塞肾小管。
- (4) 尿液中补体成分增加, 在肾小管原位产生补体 C5b-9 膜攻击复合物, 并可激活近曲小管刷状缘的补体替代途径。
- (5) 肾小管蛋白质代谢产氨增多, 随之产生活化的氨基化补体 C3。
- (6) 尿中转铁蛋白释放铁离子, 产生游离 OH⁻。
- (7) 刺激肾小管上皮细胞分泌内皮素, 导致间质缺氧, 产生致纤维化因子。

蛋白尿通过上述反应引起肾小管间质进一步损害及纤维化。此外, 在肾功能完全正常的情况下, 饮食中蛋白质负荷可使肾小球滤过率增加 20%~30%。饮食中蛋白质负荷可加重肾小球高滤过状态, 促进肾小球硬化; 可增加尿蛋白排泄而加重尿蛋白的损伤作用。

15.1.3.3 肾素-血管紧张素-醛固酮系统作用

肾脏富含肾素-血管紧张素-醛固酮系统成分。血管紧张素 II 升高可上调转化生长因子、肿瘤坏死因子、血管细胞黏附分子、核转录因子、血小板源性生长因子、成纤维细胞生长因子、胰岛素样生长因子等生长因子的表达, 促进氧化应激反应, 刺激内皮细胞纤溶酶抑制因子的释放, 从而促进细胞增殖、细胞外基质积聚和组织纤维化。

15.1.3.4 血压升高

CKD 患者常常因水钠潴留、RAAS 激活以及交感神经系统兴奋而合并高血压。血压升高可增加肾小球内毛细血管压力, 促进肾小球硬化; 此外, 长期高血压引起的肾血管病变, 导致的肾缺血性损伤也可加快组织的纤维化进程。因此, 高血压是导致 CKD 进展、肾功能恶化的重要因素之一。

15.1.3.5 脂质代谢紊乱

慢性肾脏病患者常合并脂质代谢紊乱。研究发现, 巨噬细胞、系膜细胞和肾小管细胞可以产生反应性氧自由基而氧化脂蛋白, 氧化的低密度脂蛋白可以刺激炎症和致纤维化细胞因子的表达和诱导细胞凋亡, 而且氧化修饰的脂蛋白又可以产生反应性氧自由基, 进一步氧化修饰脂蛋白, 最终引起巨噬细胞大量侵入、细胞凋亡及细胞外基质积聚, 导致组织损伤。

15.1.3.6 肾小管间质损伤

肾小管间质炎症、缺血及大量尿蛋白均可以损伤肾小管间质。而肾小管间质损伤引起：

- (1) 肾小管萎缩引起“无小管”肾小球，导致肾小球萎缩。
- (2) 肾小管周围毛细血管床减少引起肾小球毛细血管内压升高，导致肾小球硬化。
- (3) 浸润的炎症细胞和肾小管上皮细胞分泌的细胞生长因子加剧肾组织炎症和纤维化。
- (4) 肾小管上皮细胞在各种细胞、生长因子刺激下发生转分化，分泌细胞外基质而促进肾组织纤维化。
- (5) 引发肾小管重吸收、分泌和排泄障碍，导致球-管失衡、肾小球滤过率降低。

15.1.4 临床表现和分期

15.1.4.1 肾功能不全分期

按照改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 的分期标准，可分为 5 期：①1 期，肾功能正常，肾小球滤过率 $\geq 90\text{mL/min}$ ；②2 期，肾功能轻度下降，肾小球滤过率在 $60\sim 89\text{mL/min}$ ；③3 期，肾功能中度下降，肾小球滤过率在 $30\sim 59\text{mL/min}$ ，其中又分为 3a 和 3b 期；④4 期，肾功能重度下降，肾小球滤过率在 $15\sim 29\text{mL/min}$ ；⑤5 期，肾衰竭，肾小球滤过率 $< 15\text{mL/min}$ 。

15.1.4.2 临床表现

15.1.4.2.1 消化系统表现

食欲减退和晨起恶心、呕吐是尿毒症常见的早期表现。尿毒症晚期，因唾液中的尿素被分解成为氨，而呼出气体中有尿味和金属味。晚期患者胃肠道的任何部位都可出现黏膜糜烂、溃疡，而发生胃肠道出血、消化性溃疡多见的原因可能与胃液酸性变化、Hp 感染、胃泌素分泌过多等因素有关，但目前尚不十分清楚。

15.1.4.2.2 心血管系统表现

较常见的心血管病变主要有高血压和左心室肥厚、心衰、尿毒症性心肌病、心包积液、心包炎、血管钙化和动脉粥样硬化等。近年发现，由于高磷血症、钙分布异常和“血管保护性蛋白”（如胎球蛋白 A）缺乏而引起的血管钙化，在心血管病变中亦起着重要作用。

15.1.4.2.3 呼吸系统表现

体液过多或酸中毒时均可出现气短、气促，严重酸中毒可致呼吸深长。体液过多、心功能不全可引起肺水肿或胸腔积液。由尿毒症毒素诱发的肺泡毛细血管渗透性增加、肺充血可引起“尿毒症肺水肿”，此时肺部 X 线检查可出现“蝴蝶翼”征，及时利尿或透析，上述症状可迅速改善。

15.1.4.2.4 血液系统表现

CRF 患者血液系统异常主要表现为肾性贫血和出血倾向。大多数患者一般均有轻、中度贫血，其原因主要由于红细胞生成素缺乏，故称为肾性贫血；如同时伴有缺铁、营养不良、出血等因素，可加重贫血程度。晚期 CRF 患者有出血倾向，如皮下或黏膜出血点、瘀斑、胃肠道出血、脑出血等。

15.1.4.2.5 骨骼病变

肾性骨营养不良（即肾性骨病）相当常见，包括纤维囊性骨炎（高周转性骨病）、骨生成不良、骨软化症（低周转性骨病）及骨质疏松症。在透析前患者中骨骼 X 线发现异常者约 35%，但出现骨痛、行走不便和自发性骨折相当少见。而骨活体组织检查约 90% 可发现异常，故早期诊断要靠骨活检。

15.1.4.2.6 水、电解质代谢紊乱

慢性肾衰时，酸碱平衡失调和各种电解质代谢紊乱相当常见。在这类紊乱中，以代谢性酸中毒和水钠平衡紊乱最为常见。

（1）代谢性酸中毒：轻度慢性酸中毒时，多数患者症状较少，但如动脉血 $\text{HCO}_3^- < 15\text{mmol/L}$ ，则可出现明显食欲不振、呕吐、虚弱无力、呼吸深长等。

（2）水钠代谢紊乱：主要表现为水钠潴留，或低血容量和低钠血症。易出现血压升高、左心功能不全和脑水肿。低血容量主要表现为低血压和脱水。

（3）钾代谢紊乱：当 GFR 降至 20~25mL/min 或更低时，肾脏排钾能力逐渐下降，此时易于出现高钾血症；尤其当钾摄入过多、酸中毒、感染、创伤、消化道出血等情况发生时，更易出现高钾血症。

（4）钙磷代谢紊乱：主要表现为磷过多和钙缺乏。钙缺乏主要与钙摄入不足、活性维生素 D 缺乏、高磷血症、代谢性酸中毒等多种因素有关，明显钙缺乏时可出现低钙血症。

15.1.5 诊断标准

CKD 诊断标准：有下列情况之一即可诊为 CKD。

（1）肾脏损伤（有结构或功能异常）时间 ≥ 3 个月，有以下一项或多项表现，而不论其 GFR 是否下降：

① 血或尿液组分异常；② 影像学检查结果异常；③ 肾活检异常。

（2） $\text{GFR} < 60\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ 时间 ≥ 3 个月，而不论有无上述肾损伤表现。

15.1.6 治疗原则

15.1.6.1 早期预防及延缓进展

如何对 CRF 患者进行早期预防，并延缓 CRF 患者的病情进展，已成为各国十分关注的一个问题。所谓早期预防又称一级预防，是相对已有的肾脏疾患或可能引起肾功能损害的疾患（如糖尿病、高血压等）进行及时有效的治疗，防止 CKD 的发生。所谓二级预防是指对已有轻、中度 CKD 的患者及时进行治疗，延缓

CKD 的进展,防止尿毒症的发生。特别是我国这样一个人口众多的发展中国家,透析与移植治疗目前尚未普及,更应加强 CKD 的早期预防和延缓病程进展,重视非透析治疗的发展、改进和推广。

15.1.6.2 原发病和诱因治疗

对于初次诊断的 CKD 患者,必须积极重视原发病的诊断,对慢性肾炎、狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、糖尿病肾病等,都需要保持长期治疗,同时,也应积极寻找 CKD 的各种诱发因素,合理纠正这些诱因有可能会使病变减轻或趋于稳定。

15.1.6.3 并发症的治疗

积极治疗 CKD 导致各种并发症,包括心血管病变、肾性贫血、矿物质及骨代谢异常等。

15.1.7 药物治疗

15.1.7.1 降压治疗

良好的血压控制不仅可以延缓 CRF 的进展,而且可以减少心脑血管并发症的发生,降低患者病死率。降压治疗是慢性肾功能不全一体化治疗的重要组成部分。根据 2012 年 KDIGO 指南推荐血压控制目标为:尿蛋白 $>1\text{g/d}$ 者,血压 $<125\text{mmHg}/75\text{mmHg}$;尿蛋白 $<1\text{g/d}$ 者,血压 $<130\text{mmHg}/80\text{mmHg}$ 。

15.1.7.1.1 ACEI 和 ARB

ACEI 和 ARB 是目前临床治疗肾性高血压的基石,也是目前循证依据最多的具有肾脏和心血管保护作用的药物。2010 年中国高血压防治指南指出,ACEI 和 ARB 既有降压、又有降低蛋白尿的作用。因此,对高血压伴 CKD 患者,尤其有蛋白尿患者,应作为首选。

ACEI 和 ARB 的作用:①减少血管紧张素 II 合成或抑制其生物学效应;②降低交感神经的兴奋性及去甲肾上腺素的释放;③抑制激肽酶对缓激肽的降解,增加前列腺素的合成,从而具有良好的降压疗效。

更重要的是 ACEI 和 ARB 具有良好的肾脏保护作用。①改善肾血流动力学,降低肾小球内压,减少蛋白尿。②抑制系膜细胞增殖,减少细胞外基质沉积,延缓肾小球硬化。③维持肾脏调节水钠平衡的功能。④增加胰岛素敏感性,改善 CRF 患者的胰岛素抵抗现象和糖代谢异常。⑤改善脂代谢。

常用的 ACEI 类药物:贝那普利(Benazepril)每日 $10\sim 20\text{mg}$,1次口服;依那普利(Enalapril),每日 $5\sim 20\text{mg}$,1次口服;雷米普利(Ramipril),每日 $1.25\sim 5\text{mg}$,1次口服;福辛普利(Fusinopril)每日 $5\sim 20\text{mg}$,1次口服。其中贝那普利和福辛普利为肝肾双通道排泄药物。ACEI 的主要不良反应:咳嗽、皮疹、味觉异常及粒细胞减少;在严重肾衰竭时可引起高钾血症并加重贫血;在低容量血症、肾动脉狭窄时会导致急性肾衰竭。

常用的 ARB 类药物:氯沙坦(Iosartan)每日 $25\sim 100\text{mg}$,1次口服;缬沙坦(Valsartan)每日 $80\sim 160\text{mg}$,1次口服;厄贝沙坦(Irbesartan)每日 $150\sim 300\text{mg}$,1次口服。ARB 的不良反应与 ACEI 相似,但不引起咳嗽。

使用 ACEI 和 ARB 都应严密监测肾功能变化, 如果肌酐升高超过基线值 30% 以上, 应减量; 超过 50%, 应停药。严重肾衰竭患者应慎用, 妊娠、高血钾症、双侧肾动脉狭窄患者慎用。

15.1.7.1.2 钙通道阻滞剂 (CCB)

CCB 通过抑制细胞膜钙通道而抑制血管平滑肌收缩, 减少外周血管阻力, 降低血压; 对盐敏感型及低血浆肾素活性型高血压也有良好效果, 不影响重要脏器的供血, 不影响糖脂质及尿酸的代谢, 并可改善心肌组织重塑, 延迟动脉粥样硬化形成。

在肾保护作用方面: ① 增加肾脏血流量, 但不明显增加肾小球的高滤过与毛细血管内压; ② 抑制系膜细胞增殖, 减少细胞外基质产生; ③ 调整系膜的大分子物质转运; ④ 减少自由基的产生; ⑤ 改善入球小动脉的血管重塑; ⑥ 减少组织钙化。近年研究结果显示, 非二氢吡啶类的钙通道阻滞剂 (地尔硫卓、维拉帕米) 可改善肾小球内毛细血管内压, 也具有降低尿蛋白作用。

常用的 CCB 类药物: 长效硝苯地平 (Nifedipine) 每日 30~60mg, 1 次口服; 氨氯地平 (Amlodipine) 每日 2.5~10mg, 1 次口服; 非洛地平 (Felodipine) 每日 2.5~5mg, 1 次口服; 拉西地平 (Lacidipine) 每日 2.5~5mg, 1 或 2 次口服。CCB 主要副作用为头痛、面色潮红及心悸, 少数患者可出现血管神经性水肿。

15.1.7.1.3 联合药物治疗

慢性肾功能不全时常常需要 2 种以上降压药物联合应用才能达到降压目标。ACEI 或 ARB 与 CCB 联合应用是临床上常用组合, 具有增强药物疗效, 减少不良反应的效果; 如仍未达到降压目标, 可在此基础上加用利尿剂与 α 、 β 受体阻滞剂。但利尿剂与 β 受体阻滞剂影响糖、脂质代谢, 并发糖尿病的患者应慎用。

对肾功能显著受损如血肌酐 (Cr) $> 265.2 \mu\text{mol/L}$ 的患者、肾小球滤过率 $< 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 或有大量尿蛋白的患者宜首选 CCB; 对终末期肾病未透析患者一般不用 RAAS 及噻嗪类利尿剂; 而用 CCB 或袢利尿剂。

15.1.7.2 肾性贫血治疗

肾性贫血是 CKD 的重要临床表现, 是 CKD 患者合并心血管并发症的独立危险因素, 有效治疗肾性贫血是 CKD 一体化治疗的重要组成部分。

15.1.7.2.1 重组人促红细胞生成素 (rHuEPO)

rHuEPO 是临床上治疗肾性贫血的主要药物, 在我国临床应用已经 10 余年, 是一种糖蛋白激素, 相对分子质量约 3400。

(1) rHuEPO 治疗肾性贫血的靶目标值: Hb 水平应不低于 110g/L (Hct $> 33\%$), 目标值应在开始治疗后 4 个月内达到, 但不推荐 Hb 维持在 130g/L 以上。

靶目标值应依据患者年龄、种族、性别、生理需求以及是否合并其他疾病情况进行个体化调整: ① 伴有缺血性心脏病、充血性心力衰竭等心血管疾病的患者不推荐 Hb $> 120 \text{ g/L}$; ② 糖尿病的患者, 特别是并发

外周血管病变的患者，需在监测下谨慎增加 Hb 水平至 120g/L；③ 合并慢性缺氧性肺疾病患者推荐维持较高的 Hb 水平。

(2) rHuEPO 的使用时机和给药途径：若间隔 2 周或者以上连续 2 次 Hb 检测值均低于 110g/L，并除外铁缺乏等其他贫血病因，应开始实施 rHuEPO 治疗。rHuEPO 治疗肾性贫血，静脉给药和皮下给药同样有效。但皮下注射的药效动力学表现优于静脉注射，并可以延长有效药物浓度在体内的维持时间，节省治疗费用。皮下注射较静脉注射疼痛感增加。

(3) rHuEPO 的初始使用剂量：皮下给药剂量为每千克体重 100~120IU，每周 2 或 3 次。静脉给药剂量为每千克体重 120~150IU，每周 3 次。① 初始剂量选择要考虑患者的贫血程度和导致贫血的原因，对于 Hb < 70g/L 的患者，应适当增加初始剂量；② 对于非透析患者或残存肾功能较好的透析患者，可适当减少初始剂量；③ 对于血压偏高、伴有严重心血管事件、糖尿病的患者，应尽可能地从小剂量开始使用 rHuEPO。

(4) rHuEPO 的剂量调整。① rHuEPO 治疗期间应定期检测 Hb 水平：诱导治疗阶段应每 2~4 周检测 1 次 Hb 水平；维持治疗阶段应每 1~2 月检测 1 次 Hb 水平。② 应根据患者 Hb 增长速率调整 rHuEPO 剂量：初始治疗 Hb 增长速度应控制在每月 10~20g/L 范围内稳定提高，4 个月达到 Hb 靶目标值。如每月 Hb 增长速度 < 10g/L，除外其他贫血原因，应增加 rHuEPO 使用剂量 25%；如每月 Hb 增长速度 > 20g/L，应减少 rHuEPO 使用剂量 25%~50%，但不得停用。③ 维持治疗阶段 EPO 的使用剂量约为诱导治疗期的 2/3。若维持治疗期 Hb 浓度每月改变 > 10g/L，应酌情增加或减少 EPO 剂量 25%。

15.1.7.2.2 铁剂

对于尚未进入透析的 CKD 患者和腹膜透析患者，由于血液丢失机会相对要少，可先给予口服铁剂纠正铁缺乏，但对临床效果不佳者，应将口服铁剂改为静脉铁剂。蔗糖铁是最安全的静脉补铁形式，其次是葡萄糖酸铁，而静脉注射右旋糖酐铁有引起严重急性反应的危险。治疗方案如下。

(1) 一般情况下可先选择口服铁剂：硫酸亚铁 (ferrous sulfate) 每日 0.3g，分 3 次口服；富马酸亚铁 (ferrous fumarate) 每日 0.2~0.4g，分 3 次口服；葡萄糖酸亚铁 (ferrous gluconate) 每日 0.3~0.6g，分 3 次口服。

(2) 如患者口服铁剂无效或合并胃肠道疾病、不易口服铁剂时，可选用静脉补铁；若患者转铁蛋白饱和度 (TSAT) < 20% 和 (或) 血清铁蛋白 < 100ng/mL，需每周静脉补铁 100~125mg，连续 8~10 周；若患者转铁蛋白饱和度 ≥ 20%，血清铁蛋白水平 ≥ 100ng/mL，则每周 1 次静脉补铁 25~125mg；若补铁后患者 TSAT ≥ 50% 和 (或) 血清铁蛋白 ≥ 800ng/mL，应中止静脉补铁 3 个月。停药 3 个月后若复查 TSAT ≤ 50%，血清铁蛋白水平 ≤ 800ng/mL，恢复静脉补铁，但用量减去原量的 1/3~1/2。

15.1.7.3 肾性骨病治疗

肾性骨病又称肾骨营养不良，是一类影响 CKD 患者骨骼系统的病理生理状态的总称。肾性骨病在 CKD 的早期就开始，当肾小球滤过率 (GFR) < 50% 时，已有一半患者出现肾性骨病，当进入 CKD 终末期时，几乎所有的患者出现肾性骨病。肾性骨病根据骨转化状态可分为高转化型骨病、低转化型骨病和混合型骨病。高转化型骨病又称纤维囊性骨炎，是继发性甲状旁腺功能亢进 (甲旁亢) 的主要表现，成骨细胞和破骨细胞异常活跃，在骨小梁表面形成骨吸收陷窝或囊腔是其主要病理特征。低转化型骨病根据病理又分为骨软化症和无动

力性骨病，前者以新形成的类骨质矿化缺陷为特征，与铝沉积密切相关，后者则表现为骨的低转化状态包括骨质减少和骨质疏松。临床上许多 CKD 患者具有高转化和低转化两种表现，称为混合型。

15.1.7.3.1 高转化性骨病的治疗

1) 控制血磷

控制血磷水平的措施主要包括饮食控制、透析和磷结合剂的应用。当 ESRD 患者血磷 $> 1.78\text{mmol/L}$ 时，其通过食物摄入的磷量控制在 $800\sim 1000\text{mg/d}$ 。除了饮食控制和透析之外，许多 CKD 患者的高磷血症往往控制不佳，还需要通过口服磷结合剂来限制磷的吸收。95% 的 ESRD 患者在疾病的晚期需要用磷结合剂，目的是将血磷水平控制至正常范围，K/DOQI 指南推荐将透析前的血磷水平控制在 $1.13\sim 1.78\text{mmol/L}$ 。

(1) 含铝的磷结合剂：20 世纪 70 年代，含铝的复合物如氢氧化铝、碳酸铝凝胶等由于良好的降磷效果曾一度被推荐为 ESRD 患者高磷血症的标准治疗方案用药。但是，大量铝的吸收导致患者血浆和组织中铝的含量增高，当铝在中枢神经系统积聚，将引起透析相关脑病综合征；在骨骼中沉积，则影响骨基质矿化和成骨细胞活性，进而引起骨软化和贫血。鉴于铝对中枢神经系统和骨骼的巨大毒性，目前含铝的磷结合剂已不在 ESRD 患者高磷血症的治疗中应用，或者仅在其他药物治疗无效时短期应用。

(2) 含钙的磷结合剂：20 世纪 90 年代，含钙的磷结合剂开始广泛应用于临床。含钙的磷结合剂包括碳酸钙和醋酸钙两种，是目前国内继发性甲旁亢的首选治疗药物。碳酸钙的用量为 $1\sim 6\text{g/d}$ ，于餐中使用，其降磷作用和胃 pH 值相关，通过使用质子泵抑制剂调整胃 pH 值可影响碳酸钙的降磷作用。另一个含钙的磷结合剂是醋酸钙，其溶解度高，用量小，在获得与碳酸钙相同降磷效果时，其钙的摄入量仅为碳酸钙的一半，而且它的溶解度不依赖于胃的 pH 值水平。因此，其高钙血症的发生率也较低，远期并发症如血管钙化的风险也较低。除服用量大、患者的顺应性较差外，含钙磷结合剂的主要并发症是高钙血症以及由此引起的血管钙化和软组织钙化，患者的病死率上升。此外，由于活性维生素 D3 和含钙磷结合剂的联合应用可引起 PTH 的过度抑制和钙的吸收，进而引起低转化型骨病和高钙血症，这也是含钙磷结合剂存在的重要问题。为防止高钙血症，由含钙的磷结合剂提供的钙离子含量不能超过 1.5g ，包含饮食的总钙摄入量应 $<$ 每日 2g 。

(3) 新型的磷结合剂：由于含铝和含钙磷结合剂的应用存在很多的并发症，因此新型的不含铝、钙的磷结合剂的研制显得至关重要。

最早出现的新型磷结合剂为盐酸司维拉姆 (sevelamer)。它是含阳离子的聚烯丙胺，不含钙和铝，不增加钙负荷，口服后不被胃肠道吸收，可结合肠道中的磷，减少磷的吸收，从而降低血磷。该药已经广泛应用，临床试验结果发现它能有效降低 ESRD 透析患者的血磷水平，与传统的含铝、钙的磷结合剂不同的是，它不会发生铝的相关毒性和高钙血症。高钙血症发生率低，可允许患者使用更大剂量的活性维生素 D3，更好地控制继发性甲旁亢。此外，司维拉姆还有显著降低血清低密度脂蛋白浓度和升高高密度脂蛋白浓度以及降低 PTH 等作用。

2) 调整血钙

CRF 患者经常并发低钙血症，但钙制剂尤其是含钙的磷结合剂广泛应用以及活性维生素 D 的补充，常常引起钙负荷过度。而血钙增多、钙磷乘积增加可引起转移性钙化，长期高血钙抑制 PTH 细胞增生与分泌，导致低转化型骨病的发生。因此，应定期监测、维持血钙于正常范围以内。

对于高钙血症患者，限制钙的摄入，磷结合剂中离子钙的剂量不要超过 1500mg ，总离子钙的摄入（包括药物及饮食）不要超过 2000mg 。仍有高钙血症，则不要使用含钙的磷结合剂，并减少活性维生素 D 的剂

量。

3) 控制继发性甲状旁腺功能亢进

CKD 3~5 期患者, 首先评估患者是否存在高磷血症、低钙血症和维生素 D 缺乏, 如有上述症状则减少饮食中磷的摄入, 使用磷结合剂、钙剂和(或)天然维生素 D, 纠正可调节因素后如果 PTH 仍日益增高并持续高于正常值上限, 则建议使用骨化三醇或维生素 D 类似物治疗。

CKD 5 期患者, 若 PTH 水平升高或持续上升, 建议使用骨化三醇或维生素 D 类似物, 或拟钙剂治疗, 或将拟钙剂与骨化三醇或维生素 D 类似物联用。

骨化三醇的使用: 轻中度甲旁亢, 采用小剂量每日疗法(每日 0.25~0.5μg), 中重度甲旁亢, 采用大剂量间歇疗法, PTH 在 300~500pg/mL, 推荐剂量为 1~2μg, biw; PTH 在 500~1000pg/mL, 推荐剂量为 2~4μg, biw; PTH > 1000pg/mL, 推荐剂量 4~6μg, biw。其不良反应主要为高血钙综合征或钙中毒、高磷血症、软组织钙化。

15.1.7.3.2 低转化性骨病的治疗

低转化性骨病(无动力型骨病)的治疗主要以预防为主, 包括预防与治疗铝中毒; 合理使用活性维生素 D, 避免过分抑制 PTH 分泌; 合理使用钙剂, 避免高血钙; 严格掌握甲状旁腺手术适应证, 全切后要加前臂甲状旁腺种植。

15.2 肾小球肾炎

肾小球肾炎不是单一的疾病, 而是由多种病因和多种发病机制引起的, 病理类型各异、临床表现又常有重叠的一组疾病。如果疾病起始于肾小球或病因不清者, 则为原发性肾小球疾病; 如果肾小球疾病是全身系统性疾病的一部分则为继发性肾小球疾病。原发性肾小球疾病, 根据肾脏组织病理, 又可分为多种类型; 而不同病因或发病机制的肾小球疾病, 又可表现为同一种病理类型。不同类型的肾小球疾病, 临床表现及愈后各不相同。肾小球肾炎可以表现为炎症损害为主的肾炎综合征, 以及蛋白尿为主要表现的肾病综合征。迄今为止, 许多类型的肾小球肾炎缺乏特效的治疗方法, 主要针对水肿、高血压、高脂血症、血栓形成及其他相应的并发症进行支持治疗。部分类型的肾小球肾炎应积极进行免疫治疗。

15.2.1 发病机制

肾小球疾病的发病机制目前尚未完全清楚, 多数学者认为免疫反应介导的炎症损伤在其发病机制中发挥重要作用; 许多非免疫因素如高血压、蛋白尿、凝血异常、代谢紊乱以及遗传和血管性疾病也在肾小球疾病的慢性化进程中起重要作用。

15.2.2 临床表现

肾小球疾病患者可能会表现为一系列的症状和体征, 如蛋白尿、血尿、水肿、高血压、肾功能损害等。它们通常又被分为两类症候群, 肾炎综合征及肾病综合征。肾炎综合征反映肾小球炎症, 通常导致血尿、白细胞

尿、细胞管型及颗粒管型等。相反，肾病综合征反映非炎性的肾小球结构损伤，尿中较少有细胞及细胞管型，肾病综合征初期肾功能无明显变化。

红细胞通过开放的基膜表现为血尿，红细胞管型高度提示肾小球肾炎或血管炎，变形红细胞高度提示肾小球炎症。

蛋白尿提示基膜的分子和（或）电荷屏障受损，正常人 24h 尿蛋白很少超过 150mg。

高血压在肾小球疾病患者中常见，与盐的潴留以及容量增多有关。血管紧张素等血管收缩物质的增多则是慢性肾小球疾病患者高血压的主要原因。

(1) 肾炎综合征：主要表现为蛋白尿、血尿、水肿、高血压。血尿是肾炎综合征的典型表现，变形红细胞，特别是棘红细胞是肾性血尿敏感而又特异的指标，脓细胞及管型尿也非常常见。蛋白尿程度差别很大，严重肾炎患者可能存在肾功能受损。

(2) 肾病综合征：主要表现为每日尿蛋白大于 $3.5\text{g}/1.73\text{m}^2$ 、低蛋白血症、水肿，高脂血症。许多患者存在高凝状态。肾病综合征可能是原发性肾小球疾病的结果，也可能与系统性疾病，如糖尿病、红斑狼疮、淀粉样变等密切相关。

15.2.3 诊断

对于可疑的肾小球疾病患者，应详细询问病史以明确是否存在可能的系统病因；通过用药史、职业、环境接触史询问，有利于发现肾毒性药物的暴露。并通过体格检查及实验室评估发现是否存在导致肾病的系统疾病。此外，患者的年龄、性别和种族背景也有助于肾小球疾病分型的判断。

实验室检查如尿液检查有助于区分肾炎综合征及肾病综合征。肾小球滤过率（GFR）可以用来评估肾小球的受损程度，疾病早期，GFR 多正常。

尽管肾小球疾病的病因可以通过临床表现和实验室结果评估，很多时候仍需通过肾活检以明确诊断。

15.2.4 治疗

肾小球肾炎患者的治疗包括针对肾小球疾病的特殊药物治疗以及针对高血压、水肿控制、疾病进展预防等的支持治疗。对于肾病综合征患者，还应特别关注大量蛋白尿导致的并发症的治疗，如低白蛋白血症、高脂血症和血栓栓塞的防治。由于大量蛋白尿会导致肾功能加速恶化，因此减少蛋白尿非常重要。

免疫抑制剂单独或联合使用，通常用于改善肾小球肾炎的异常免疫过程。糖皮质激素除了免疫抑制作用，还有抗感染作用。细胞毒性药物，如环磷酰胺、苯丁酸氮芥、AZA、环孢霉素、霉酚酸酯也通常用于治疗肾小球疾病。

由于肾炎的发病与许多免疫因子有关，血浆置换清除这些因子有助于疾病的治疗。

15.2.4.1 一般治疗

表现为肾病综合征的患者应控制饮食，每日钠摄入量应控制在 $50\sim 100\text{mEq}$ ，蛋白质的摄入量为 $0.8\sim 1\text{g}/\text{kg}$ ，胆固醇摄入少于 200mg 。每日总脂肪摄入量应少于每日热卡摄入的 30%。钠盐限制不仅有利于控制水肿，对于控制高血压和蛋白尿也非常重要。限制蛋白不仅有助于减少蛋白尿，也有助于延缓肾脏疾病的进

展。此外，患者应该戒烟，因为吸烟可以剂量依赖性的增加终末期肾功能衰竭（ERSD）发生的风险。

15.2.4.1.1 水肿

肾性水肿患者的治疗包括限盐、卧床休息、使用护腿弹力长袜和利尿剂。考虑到严格的限盐难以实现，长时间卧床休息易导致血栓栓塞，通常需要使用袢利尿剂，如呋塞米。但由于大量蛋白尿的存在，利尿剂效果较差，经常需要使用大剂量的利尿剂。如中度水肿患者通常需要每日使用呋塞米 160~480mg。在某些情况下，可以联合使用噻嗪类利尿剂以增强利尿效果，或使用袢利尿剂持续输注。严重的水肿患者，还可以静脉输注白蛋白扩容以增加利尿剂效果。然而，白蛋白可能导致充血性心力衰竭，值得注意。

15.2.4.1.2 高血压

良好的控制血压，对于延缓肾脏疾病进展以及降低心血管风险非常重要。慢性肾脏病患者的血压目标值为低于 130mmHg/80mmHg。ACEI、ARB 可以延缓糖尿病肾病以及非糖尿病肾病患者的肾功能恶化进展。非二氢吡啶类钙拮抗剂（如地尔硫卓、维拉帕米）可以减少蛋白尿、保护肾功能，可以作为联合用药使用。相反，二氢吡啶类钙拮抗剂（如硝苯地平等）降血压作用明显，但没有降蛋白尿效用。

15.2.4.1.3 蛋白尿

饮食蛋白限制有助于延缓肾功能恶化。适度的蛋白控制（每日 0.8g/kg）适用于中度肾功能减退患者。同时，减少蛋白质摄入也减少了磷和钾的摄入量。然而，蛋白控制必须考虑机体对蛋白的需求，避免发生营养不良。对于重度肾功能不全的非透析患者 [$\text{GFR} < 25\text{mL} (\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]，蛋白摄入量应减少至每日 0.6g/kg。

蛋白尿是肾功能下降和心血管疾病的一个独立危险因素。减少蛋白尿可以延缓肾功能恶化以及进展至 ERSD 的时间。最近的研究表明，ACEI 不仅可以减少滤过分数、降低球内压，还可以直接影响足细胞，减少尿蛋白以及肾小球疤痕形成。此外，ACEI 也可以降低血管紧张素 II 诱导的肾脏细胞增殖作用。因此，其对蛋白尿有益的影响远远超出了其抗高血压作用。尽管如此，联合使用 ACEI 及 ARB 并不推荐。

非甾体类抗炎药（NSAIDs）可能通过抑制前列腺素 E2，降低球内压和肾小球滤过率，修复基膜屏障，减少蛋白尿。吲哚美辛和甲氯酚酸是研究最多的两个 NSAIDs，其降蛋白作用与 ACEIs 相当，与后者联用，可取得更强的降蛋白疗效。然而，由于 NSAIDs 的潜在肾脏毒性，特别是对于肾功能欠佳者，长期使用此类药物并不推荐。

15.2.4.1.4 高脂血症

肾病综合征患者的异常脂质代谢会增加动脉粥样硬化和冠心病的风险。因此，对于肾病综合征患者的持续血脂异常，特别是对于 HDL 正常或偏低，而 VLDL 以及 LDL 水平较高的患者应给予积极治疗。具有冠心病、吸烟、高血压等高危因素的患者，应特别注意。

单纯低脂饮食是不够的。通常应使用 HMG-CoA 抑制剂，即他汀类药物。他汀类药物除了降脂作用，还可以通过抑制细胞增殖及基膜聚集、抗感染作用和免疫抑制作用等其他机制发挥肾脏保护作用。最近的临床研究表明，他汀类药物可以减少蛋白尿和延迟肾功能恶化。

15.2.4.1.5 抗凝治疗

肾病综合征患者经常出现肾静脉血栓、肺栓塞以及其他严重栓塞事件，尤其多见于膜性肾病患者。对于血栓高危患者，如长期卧床、静脉使用大剂量激素等患者应接受预防性抗凝治疗，以华法林为首选。

15.2.4.2 各种肾小球肾炎治疗

15.2.4.2.1 微小病变 (MCD)

微小病变肾病是一组以单纯性肾病综合征为表现的疾病。光镜下肾小球基本正常，可有轻度系膜增生，近端肾小管上皮细胞可见脂肪变性，故又被称为“类脂性肾病”。电镜下肾小球的特征性表现为弥漫性足突融合，肾小球内一般无电子致密物沉积。免疫荧光阴性（或 C3 和 IgM 低强度染色）。

临床上无论是儿童 MCD 还是成人 MCD 都有一定比例的自发缓解率。但是鉴于未治疗时大量的蛋白尿、严重的低蛋白血症、水肿和脂肪代谢紊乱可以加快肾小球硬化，容易导致感染、血栓和栓塞、急性肾衰竭、蛋白质和脂肪代谢异常，增高成人患者发生冠心病、心肌梗死事件的风险。所以，MCD 的诊断明确后，即应给予治疗，以尽早、尽快地使肾病综合征得以缓解。

(1) 支持治疗。由于激素治疗疗效佳，蛋白尿及高脂血症多可在短时间内缓解，因此，在微小病变型的肾病综合征的初始治疗中，不建议使用他汀类药物治疗高脂血症；血压正常的患者也无须使用 ACEI 或者 ARBs 减少尿蛋白。如有指征，出现急性肾损伤的微小病变患者可采用肾脏替代治疗，并联合糖皮质激素，糖皮质激素用量同 MCD 的初始治疗。

(2) 初始治疗。微小病变患者的初始治疗使用激素有效率最高。激素可以使大约 90% 的儿童患者蛋白尿缓解，10 年肾存活率 > 95%，考虑到激素的极佳疗效，以及儿童肾病综合征的流行病学特点（MCD 比例 > 90%），儿童肾病综合征患者可以不行肾穿刺而直接使用激素治疗。初始剂量每日 60mg/m² 或 2mg/kg，最大剂量不超过每日 60mg，足量激素使用 4~6 周后，减量至单次口服泼尼松 40mg/m² 或 1.5mg/kg 的剂量隔日给药（最大剂量为 40mg 隔日口服），在以后的 2~5 月内逐渐减量。

表现为肾病综合征成人 MCD 患者的初始治疗也推荐使用激素；以泼尼松计算，推荐日剂量为 1mg/kg（最大 80mg）或隔日剂量 2mg/kg（最大 120mg）；如果获得完全缓解，又能耐受，足量激素维持至少 4 周，如未达完全缓解则最多维持 16 周；在获得缓解的患者，建议激素在 6 个月内缓慢减量。

在激素相对禁忌或不能耐受大剂量激素的患者（如未控制的糖尿病、精神病、严重骨质疏松等），建议口服环磷酰胺（CTX）或钙调神经蛋白抑制剂（CNIs）。环磷酰胺建议口服每日 2~2.5mg/kg，使用 8 周；但是环磷酰胺有一定生殖毒性和致肿瘤作用，应注意累计剂量。推荐 CNIs（环孢素每日 3~5mg/kg 或他克莫司每日 0.05~0.1mg/kg 分次服），疗程 1~2 年。

(3) 复发治疗。超过一半的 MCD 肾病患者会出现复发，三分之一的患者会频繁复发或激素依赖。对于非经常复发的微小病变，建议使用糖皮质激素，起始剂量及疗程参照初始治疗。对于频繁复发（FR）/激素依赖（SD）的 MCD 患者，建议口服环磷酰胺；对于尽管使用了环磷酰胺仍复发的 FR/SD MCD 患者，或需要保全生育功能的患者，建议使用 CNIs，剂量疗程参见初始治疗；对不能耐受激素、环磷酰胺和 CNIs 者，也可使用麦考酚酸酯每次 500~1000mg，每日 2 次，疗程 1~2 年。

(4) 激素抵抗者。MCD 多对激素敏感，如患者对于皮质激素抵抗，应重新评估以寻找引起肾病综合征的其他原因。

15.2.4.2.2 特发性局灶节段性肾小球硬化 (FSGS)

FSGS 的病变特征是部分 (局灶) 肾小球和 (或) 肾小球部分毛细血管襻 (节段) 发生硬化性改变; 早期就可以出现明显的肾小管-间质病变。蛋白尿、肾病综合征是其突出的临床表现。本病对各种治疗的反应均较差, 疾病呈慢性进展性过程, 最终发生 CRF。

(1) 支持治疗: FSGS 的支持治疗方案参照蛋白尿治疗方案。RAS 阻断剂是减少蛋白尿常规用药。然而, 在肾病综合征患者应推迟使用, 以观察起始激素治疗的疗效; 在严重肾病综合征患者, 更应延迟使用, 因为此时由于低灌注、急性肾小管坏死引起急性肾损伤的概率明显升高。

(2) 初始治疗: 仅在有关肾病综合征表现的特发性 FSGS 的治疗中应用皮质激素及免疫抑制剂。激素剂量、疗程、减量等参照 MCD 治疗。建议对大剂量皮质激素治疗存在相对禁忌证或不能耐受的患者 (如未控制的糖尿病、精神病、严重的骨质疏松症) 采用钙调磷酸酶抑制剂作为一线治疗。

(3) 复发: FSGS 肾病综合征复发的治疗同成人微小病变复发的治疗推荐。

(4) 皮质激素抵抗者: 对皮质激素抵抗的局灶节段性肾小球硬化, 建议环孢素用量为每日 3~5mg/kg, 分次服用, 目标浓度 125~175ng/mL。由于环孢素起效慢, 停药后容易复发。一般要求至少观察 4~6 月; 如有部分或者完全缓解, 建议继续环孢素治疗至少 12 个月后缓慢减量。他克莫司可以作为环孢素的一种替换方案, 剂量每日 0.1~0.2mg/kg, 目标浓度 5~10ng/mL。对于皮质激素抵抗且不能耐受环孢素的局灶节段性肾小球硬化患者, 建议采用麦考酚酸乙酯和大剂量地塞米松的联合治疗。

15.3 肾移植的免疫抑制治疗

随着肾移植手术的日益成熟以及新型免疫抑制剂在临床的广泛应用, 肾移植患者人肾长期存活率明显提高, 肾移植已成为终末期肾病的最佳治疗方法。但是由于异体器官的植入, 免疫排斥反应难以避免, 肾移植患者需要终生使用免疫抑制剂。如何更好地使用免疫抑制剂, 提高疗效, 防治排异反应, 减少不良反应发生, 成为肾移植受者长期人肾存活的最重要的保障。

15.3.1 排异反应发生机制

同种异体肾移植后, 受者出现的肾脏排斥反应主要与以下因素有关。

15.3.1.1 T 细胞介导的排异反应

T 细胞被认为是同种异体移植排异反应的主要介导者, 因此目前抗排异治疗主要是针对 T 细胞。T 细胞介导的排异反应可分为抗原呈递、T 细胞识别、激活及增殖四个时期, 相互间形成串联反应, 最终产生细胞毒性 T 淋巴细胞, 造成移植肾损伤。

15.3.1.2 抗体介导的排异反应

在抗体介导的血管反应中, T 细胞也参与了 B 细胞的激活, 使 B 细胞进一步增殖和分化成为分泌抗体的浆细胞, 少量抗体结合于血管壁即可诱发抗体介导的移植物排异反应。

15.3.2 临床表现

根据排异反应发生机制、病理、时间和临床表现的不同,通常可分为超急性、加速性、急性和慢性排异反应。

15.3.2.1 超急性排异反应(hyperacute rejection, HAR)

HAR 发生的主要原因是肾移植术前受体体内存在针对供体的抗体。其病理表现为肾内大量中性粒细胞弥漫浸润,肾小球毛细血管和微小动脉血栓形成,随后发生广泛肾皮质坏死,最终供肾动脉、静脉内均有血栓形成。HAR 一般发生在移植肾血管开放后即刻或 48h 内,根据术后突发血尿、少尿或无尿,移植肾彩超显示皮质血流无灌注伴有明显肿胀,肾活检显示典型改变者可明确诊断。对于 HAR,目前尚无有效的治疗,一旦确诊应行移植肾切除术,术前可通过监测受体群体反应性抗体水平和供受体淋巴毒试验进行预防。

15.3.2.2 加速性排异反应(accelerated rejection, ACR)

通常发生在移植术后 24h~7d 内,发病机制仍未完全清楚,可能与受体体内预存针对供体的抗体有关。病理上以肾小球和间质小动脉的血管病变为主,表现为淋巴细胞浸润血管内膜,血栓形成,重者可发生血管壁纤维素样坏死、间质出血和肾皮质坏死,免疫组织化学可发现肾小管周围毛细血管 C4d 沉积。临床表现为发热、高血压、血尿或少尿,移植肾肿胀、质硬、压痛明显,肾功能快速恶化并丧失。ACR 总体治疗效果较差,目前临床上常用的治疗方法有:① 尽早使用抗淋巴细胞球蛋白(anti lymphocyte globulin, ALG)或抗 CD3 单克隆抗体等;② 大剂量丙种球蛋白;③ 血浆置换去除抗体;④ 治疗无效且患者情况允许可尽早切除移植肾,恢复透析状态,以避免其他并发症发生。

15.3.2.3 急性排异反应(acute rejection, AR)

最常见的排异反应可以发生在移植后的任何时候,更多见于肾移植后的前 3 个月内。然而,移植后远期甚至 10 年以上的肾移植受者也可能发生急性排异反应。一般而言,发生越早程度越重。大部分 AR 属于急性细胞性排异,有时体液因素也会参与。临床主要表现为尿量减少、体重增加、轻中度发热、血压上升,可伴有移植肾肿胀、血肌酐上升、移植肾彩超阻力系数升高等;病理穿刺提示间质和肾小管单核细胞浸润(小管炎),亦可见单核细胞在血管内膜浸润(血管内膜炎),伴有间质水肿等。对于 AR 的治疗关键在于尽早诊断,此时肾活检尤为必要,一旦诊断应及时治疗。治疗方法:① 甲基泼尼松龙冲击治疗。② 单克隆或多克隆抗体,适用于激素冲击效果差的患者。③ 对于有体液因素参与的排异反应可同时进行血浆置换去除抗体;也可联合大剂量丙种球蛋白中和抗体。④ 注意预防强化治疗的并发症,包括多/单克隆抗体可能产生的过敏反应以及强化治疗后容易发生的感染等并发症。

15.3.2.4 慢性排异反应(chronic rejection, CR)

CR 一般发生在移植术后 3~6 个月之后,是影响移植肾长期存活的主要因素。病因包括免疫因素和非免疫因素,如供受体 HLA 匹配不佳、免疫抑制剂不足、供肾缺血再灌注损伤、急性排异程度和次数、病毒感染、

高血压、高脂血症等。临床表现为蛋白尿、高血压、移植肾功能逐渐减退以及贫血等，主要通过移植肾活检诊断，病理表现为间质广泛纤维化，肾小管萎缩，肾小球基膜增厚硬化并逐渐透明样变，最终肾小球硬化；同时伴有小动脉内膜增厚，狭窄直至闭塞。目前对于 CR 无特别有效的治疗方法，处理原则为保存残存肾功能，减慢肾功能损害的进展速度，同时对症处理高血压、高脂血症，使用 ACEI 或 ARB 制剂等。此外可以根据移植肾的病理情况，如果考虑慢性排异为主，可适当增加免疫抑制剂；而对于 C4d 阳性，诊断抗体介导的排异患者可考虑血浆置换和使用丙种球蛋白。

15.3.3 防治原则

15.3.3.1 一般治疗原则

同种异体肾移植系指不同基因型的同种肾移植，受者移植后出现排异反应几乎是不可避免的。因此，预防、及时发现和治疗排异反应是移植肾长期存活的关键。应嘱患者定期随访肾功能、尿量、肝功能、免疫抑制剂血药浓度等；定期评估肾功能和免疫抑制剂的不良反应等；教育患者熟悉常见排异反应的表现，如有尿量减少、发热、移植肾区胀痛等情况，应及时就诊。

15.3.3.2 药物治疗原则

15.3.3.2.1 长期用药

移植免疫耐受技术目前在肾移植尚未建立，因而所有肾移植受者都需要长期服用免疫抑制剂预防移植肾排异反应。移植免疫的基础理论清楚表明，人体内长期存在的记忆 T 细胞尚不能被清除，现阶段肾移植受者不具备肝移植受者免疫耐受的机制。对肾移植受者而言，耐受是暂时的（肾移植同时行供者骨髓移植可能例外）。尽管临床有时可见到“依从性不佳”的肾移植受者“自动”停用了所有免疫抑制剂，并在一定时期内没有发生排异反应，但这种情况并不持久和安全。在一次感染或严重创伤后，患者的移植排异机制可能被激活，耐受终将被打破。这已被国内外许多临床病例所证实。因此，目前肾移植受者长期维持免疫抑制治疗是必须的，只是维持剂量与方案有所差别。

15.3.3.2.2 联合用药

为取得长期良好的免疫抑制效果，应选择“优化”的免疫抑制剂组合方案。以降低急性和慢性移植肾排异反应；减少免疫抑制剂的不良反应；减少肾移植后感染、肿瘤的发生率；促进肾移植受者和移植器官的长期存活；取得有良好的成本-效益比。

15.3.3.2.3 时间化用药

肾移植受者在移植后不同阶段要解决的主要问题并不相同，不同时间段免疫抑制剂应用的重点因而也并不一致。早期重点为降低急性排异反应，后期则为减少慢性移植肾失功，减少药物相关的不良事件发生，促进移植肾及移植受者的长期生存。因而，应根据移植后不同阶段的重点问题调整免疫抑制剂的治疗方案，逐渐减少直至维持剂量。

15.3.3.2.4 个体化用药

肾移植受者的免疫状态、遗传背景、基因多态性、与供者免疫及非免疫因素的相互作用等不尽相同,因而应当力求实现免疫抑制剂的个体化使用。针对不同肾移植个体选用最适合的免疫抑制剂组合和剂量,使免疫抑制剂达到疗效最优化,不良反应最小化。“个体化原则”是目前及未来器官移植领域免疫抑制剂临床应用的趋势。

15.3.4 药物治疗

15.3.4.1 常用的免疫抑制剂

常用免疫抑制剂的种类包括 ① 糖皮质激素:包括泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙等;② 钙调素抑制剂(caleneurin inhibitor, CNI):环孢素、他克莫司等;③ 抗增殖药:包括 AZA、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)、咪唑立宾等;④ 生物制剂:常用的有 ALG、抗胸腺细胞球蛋白(anti thymocyte globulin, ATG)、单克隆抗体等;⑤ 其他:西罗莫司等。

15.3.4.1.1 糖皮质激素

激素是临床上最早也是最常用的免疫抑制剂,可通过减弱增殖的 T 细胞对特异性抗原及同种异体抗原的作用,而达到抑制炎症反应及移植免疫反应的结果。泼尼松在肝内转化为泼尼松龙后生效,主要在肝内代谢,由肾脏排泄,经胆汁及粪便的排泄量极微。通常,手术当日及术后 3d 静脉滴注甲泼尼龙 500~1000mg 作为冲击治疗。术后第 4 日起改为口服泼尼松(龙),自每日 60~80mg 始,每日 10mg 逐日递减。减至每日 10~20mg 维持,3~6 个月逐渐减至维持量每日 7.5~15mg。发生急性排异反应时可使用大剂量甲泼尼龙 500~1000mg 静脉滴注冲击治疗。皮质类固醇的不良反应主要有药物性库欣综合征、感染、高血压、糖尿病、白内障及无菌性骨坏死等。

15.3.4.1.2 CNI

环孢素 A (Cyclosporine A, CsA) 是目前肾移植患者主要使用的强效免疫抑制剂之一。口服后由小肠吸收,服药后 2~4h (平均 2.8h) 血浓度达峰值。在肝内由肝细胞内质网及细胞色素 P450 微粒体酶系统代谢,代谢产物有 20 种,大部分经胆道排泄,仅 6% 由尿中排泄,生物半衰期为 14~27h。环孢素对 T 淋巴细胞亚群具有高度特异性抑制作用,作用于细胞周期 G1 早期阶段;另外,环孢素对于 B 淋巴细胞也有一定的影响。CsA 最显著的不良反应为肝、肾毒性,其他还包括高血压、多毛、痤疮、牙龈增生等。

他克莫司(FK506)系从放线菌 *Streptomyces knabensis* 酵解产物中提取的一种大环内酯类抗生素,具有很强的免疫抑制作用,其强度约为 CsA 的 50~100 倍。口服吸收快,主要吸收部位在小肠。血药峰浓度出现在口服后 0.5~3h,半衰期 3.5~40.5h,平均 8.7h,主要经肝脏 P4503A 细胞色素系统代谢,经胆汁和尿排泄。主要通过抑制细胞内钙和钙调蛋白依赖性的丝氨酸/苏氨酸磷酸酶神经钙蛋白的活化,阻断 IL-2 基因转录,抑制细胞活化。FK506 常见不良反应有糖尿病、神经系统副作用(包括震颤、失眠等)、肾毒性和胃肠道反应。

CNI 的个体差异大, 因此用药剂量应根据血药浓度调整, 制定个体化的给药方案。然而, 目标浓度的确定对于移植患者非常重要。然而由于研究的欠缺, 目前缺乏公认的推荐目标浓度。浓度过高可以增加不良反应, 浓度过低则排异率明显增加, 因此应根据移植后时间、联合用药情况、患者一般情况等制定个体化的给药方案。一般认为他克莫司目标血药谷浓度 (C_0) 可以参考生产厂家推荐的 10 (5~15) ng/mL; 移植初期环孢素目标谷浓度 (C_0) 为 200 (150~300) ng/mL, 峰浓度 (C_2) 为 1400~1800ng/mL, 移植后期 C_2 目标值下调为 800~1200ng/mL。当然, 也有很多研究推荐较低的他克莫司及环孢素浓度, 如两种谷浓度分别为 5 (3~7) ng/mL 及 75 (50~100) ng/mL。

15.3.4.1.3 抗增殖药

AZA 属咪唑类 6-巯基嘌呤衍生物。通过竞争性地反馈抑制嘌呤合成酶, 阻止次黄嘌呤核苷酸转变为 AMP 和 GMP, 从而抑制嘌呤核苷酸的合成, 并且干扰 RNA 的合成及代谢。AZA 的口服剂量为术后 3 日内 3mg/kg, 之后递减, 维持剂量为每日 1~2mg/kg。不良反应主要有骨髓抑制, 可引起白细胞、血小板计数减少; 此外可导致肝功能损害, 大剂量时有胃肠道和口腔的溃疡、脱发等。

MMF 口服吸收后, 迅速、完全地被转换为具有生物活性的 MPA, 平均口服生物利用度近 94%, MPA 在肝脏中被代谢成葡萄糖苷 MPA, 通过肾脏排泄, MPA 半衰期近 18h。MPA 是单磷酸次黄嘌呤脱氢酶 (hypoxanthine dehydrogenase monophosphate, IMPDH) 可逆、非竞争性抑制剂, 抑制鸟嘌呤核苷酸的经典合成途径, 淋巴细胞增殖被阻断在细胞周期 S 期, 从而发挥对淋巴细胞的免疫抑制效应。MMF 常作为 AZA 的替代用药与 CSA 或他克莫司、皮质类固醇联合应用, 剂量为每次 0.5~1.0g, 每日 2 次口服。主要不良反应是胃肠道反应、造血系统毒性等。MPA 钠作用机制、免疫抑制作用、感染及胃肠道不良反应等均与 MMF 相似。

15.3.4.1.4 生物制剂

(1) 单克隆抗体。目前临床使用的单抗包括已批准的抗 CD3 + T 淋巴细胞单抗 (OKT3)、巴利昔单抗 (basiliximab) 和达利珠单抗 (daclizumab, 抗 Tac 单抗), 以及未正式批准在器官移植领域使用的利妥昔单抗 (抗 CD20 单抗, rituximab), 抗 CD52 单抗、抗 CD154 单抗和抗细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA-4) 单抗等。其中, OKT3 是经典的淋巴细胞清除剂, 只针对 T 淋巴细胞表面特定膜分子抗原 CD3 抗原决定簇的特异性抗体, 但由于其会导致严重的细胞因子释放综合征, 很少用于诱导疗法。巴利昔单抗与抗 Tac 单抗均为 IL-2 受体阻断剂, 能够特异性地与活化的 T 淋巴细胞上的 IL-2R 的亚单位 CD25 相结合, 从而抑制 IL-2 的免疫效应而不会影响其他 T 淋巴细胞。抗 IL-2 受体单克隆抗体的这种模式与 CNI 通过抑制钙调磷酸酶的活性阻断 IL-2 的活性有协同作用。

IL-2 受体阻断剂因其安全、不良反应少被广泛用于各种类型患者的诱导疗法, 尤其在患有其他系统伴随疾病的患者。KDIGO 指南和中华医学会器官移植学分会制定的抗体类应用指南中, 均推荐 IL-2 受体阻断剂作为抗体类诱导疗法的首选药。澳大利亚 2007 年公布了抗 Tac 单抗的应用指南中还推荐抗 Tac 单抗作为常规免疫抑制剂联合配伍的组成部分。

(2) 多克隆抗体。ALG 或 ATG 进入体内后, 在肝脏调理素和补体 (C1 -C4) 的参与下, 对 T 淋巴细胞具有直接细胞毒作用, 使淋巴细胞溶解被网状内皮系统或循环的单核细胞吞噬或清除。一般用于肾移植围手

术期诱导治疗以及皮质类固醇耐受的难治性排异反应。使用剂量为每日 5mg/kg, 静脉滴注, 每日 1 次, 使用 7~10d, 不良反应包括注射后出现高热、寒战、肌痛、荨麻疹, 应预先注射地塞米松或甲基泼尼松龙, 防止高热和过敏反应的发生。

15.3.4.1.5 其他

西罗莫司, 又称雷帕霉素, 属于大环内酯类抗生素, 结构与他克莫司相似, 但其免疫抑制机制与他克莫司不同。它通过不同的细胞因子受体阻断信号转导, 阻断 T 淋巴细胞及其他细胞由 G1 期至 S 期的进程, 与他克莫司相比, 西罗莫司可阻断 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的钙依赖性和非钙依赖性的信号转导通路。此药肾脏及神经毒性较小, 主要不良反应有高血脂、肝损、骨髓移植、胃肠道反应、痤疮、皮疹、伤口愈合延迟等。

15.3.4.2 治疗方案的选择

临床使用的免疫抑制剂常常需要联合使用, 以提高治疗效果, 同时可以减少不良反应。目前肾移植术后较为常用的组合为: 抗 T 淋巴细胞抗体诱导+三联治疗; 抗白细胞介素 (interleukin, IL) 2 受体单克隆抗体诱导+三联治疗; 三联治疗。其中三联治疗的常用组合为以下三类药物同时使用, 每类药物选择一种。① 泼尼松、泼尼松龙、甲泼尼龙等。② 环孢素、他克莫司、西罗莫司。③ MMF、霉酚酸钠、AZA、咪唑立宾等。当然, 目前也有不使用激素的免疫抑制方案, 移植后期也可以根据疗效、不良反应等选择二联免疫抑制治疗。

15.3.4.2.1 诱导期治疗

器官移植后的免疫抑制剂药物疗法包括早期的诱导治疗和后期的维持治疗。早期诱导治疗的常规标准方法是应用大剂量的皮质激素和高剂量的钙调神经磷酸酶抑制剂 (CsA 或 FK506) 与抗代谢药 (AZA 或 MMF)。而生物蛋白制剂应用, 即抗体药物作为器官移植后早期实施免疫抑制覆盖治疗的方法, 称为抗体诱导治疗。多年的临床应用证明, 抗体诱导治疗可减少 30%~40% 肾移植后早期急性排异反应。

为预防急性排异反应, KDIGO 指南推荐在肾移植术前或术中即开始联合应用免疫抑制药物, 并将使用生物制剂进行诱导治疗纳入到肾移植受者初始的免疫抑制方案中。推荐 IL-2 受体拮抗剂作为诱导治疗的一线用药, 而对于有高排异风险的肾移植受者, 建议使用抗淋巴细胞制剂而不是 IL-2 受体拮抗剂。

15.3.4.2.2 维持期治疗

根据移植术后时间维持治疗可分为初始维持阶段与长期维持阶段。

(1) 初始维持阶段: KDIGO 指南推荐, 在初始维持阶段应联合使用免疫抑制剂, 包括钙调磷酸酶抑制剂和抗增殖药物, 包含或不包含糖皮质激素。建议将他克莫司作为 CNI 一线用药, 将麦考酚酯作为抗增殖药物的一线用药。建议在肾移植术前或术中就开始使用他克莫司或 CsA, 以预防急性排异反应的发生, 而不是等到移植肾功能开始恢复才使用。对于低排异风险的患者和接受过诱导治疗的患者, 建议移植术后 1 周内可停止使用糖皮质激素。

KDIGO 指南建议早期撤除激素的初衷在于长期用药将产生严重的不良反应, 例如糖尿病、高血压、高脂血症, 这些都是导致心血管疾病的重要诱因, 而心血管疾病又是导致肾移植受者死亡的重要原因。

(2) 长期维持阶段: KDIGO 指南指出: 在长期维持阶段, 如未发生急性排异反应, 建议移植术后 2~4 个月内采用最低维持剂量的免疫抑制药物。CNI 应持续应用, 而不是停药。如果移植后 1 周仍在服用泼尼松, 建议继续使用而不是停药。低剂量他克莫司联合 MMF 加激素已成为新近移植受者首选的长期免疫抑制维持治疗方案。该方案具有相对较少的肾毒性和更强的免疫抑制作用, 已在全球范围内得到逐步推广。联合用药的目的是最大限度抑制排异反应, 尽可能减少药品不良反应。由于环孢素和他克莫司具有相似的免疫抑制作用, 但药品的不良反应不同, 因此可根据受者的不同情况在两者之间相互转换。从肾移植术后远期抗排异反应治疗方案中撤除 CNI 的观点在移植界有很大争议, 停用环孢素应全面权衡利弊。基于停药后可能会增加急性排异的发生率, 目前国内对激素的撤停普遍持谨慎态度, 一般在无严重并发症的情况下不主张完全停用激素, 而倾向于小剂量维持。如要使用西罗莫司, 推荐在移植肾功能完全恢复、手术伤口愈合之后使用。

15.3.4.2.3 急性排异反应治疗

在怀疑出现急性排异反应时, 推荐在治疗急性排异前进行活检, 除非活检会明显延迟治疗。针对临床、亚临床以及临界型急性排异均应给予治疗。一般推荐糖皮质激素作为急性细胞性排异的初始用药。使得对于激素治疗效果不佳的急性细胞性排异和复发的急性细胞性排异, 建议使用淋巴细胞消减性抗体或者抗 T 细胞抗体 OKT3。此外, 对于发生急性排异的受者, 对未使用麦考酚酯者建议加用麦考酚酯, 对正在使用 AZA 者建议换用麦考酚酯。