

药学通讯

Pharmaceutical Message

第26卷 第4期 2023
Volume 26 Number 4



河南中医学院第一附属医院药学部

Dept. of Pharmacy, the First Affiliated
Hospital of Henan College of Tcm



河南中医药大学第一附属医院
The First Affiliated Hospital of Henan University of CM

目 录

·医药快讯·

国家药监局 国家卫生健康委关于加强依托咪酯和莫达非尼药品管理的通知	2
药品经营和使用质量监督管理办法	3
国家中医药管理局关于进一步加强中医医院儿科建设的通知	15

·处方点评及分析·

2023 年第 4 季度我院门诊西成药处方点评	18
2023 年第 4 季度我院门诊中药饮片处方点评	21
2023 年第 4 季度我院住院医嘱处方点评	25

·不良反应·

我院 2023 年第 4 季度不良反应报告及分析	28
--------------------------------	----

·基因检测·

我院 2023 年第 4 季度基因检测和血药浓度监测报告	31
------------------------------------	----

·细菌耐药监测·

我院 2023 年第 4 季度细菌耐药监测报告	40
-------------------------------	----

·药学论坛·

平消胶囊治疗乳腺癌的系统评价	44
中药材山茱萸的炮制进展及药理作用分析	54
发展医疗机构制剂的意义和制约因素	56
中医膏方的历史沿革与研究进展	58
我院 2023 年度药品集中带量采购政策执行情况分析	61
小剂量甲氨蝶呤终止异位妊娠致严重不良反应的用药安全性探讨	65

·医药快讯·

国家药监局 国家卫生健康委关于加强依托咪酯和莫达非尼药品管理的通知

各省、自治区、直辖市和新疆生产建设兵团药监局、卫生健康委：

日前，国家药监局、公安部和国家卫生健康委联合发布了《关于调整麻醉药品和精神药品目录的公告》（2023年第120号），自2023年10月1日起，依托咪酯原料药列入第二类精神药品目录；莫达非尼（包括其盐、异构体和单方制剂，下同）由第一类精神药品调整为第二类精神药品。根据《药品管理法》《麻醉药品和精神药品管理条例》等法律法规，现将有关事宜通知如下：

一、生产依托咪酯原料药的药品生产企业应当按照《麻醉药品和精神药品管理条例》《关于印发〈麻醉药品和精神药品生产管理办法（试行）〉的通知》（国食药监安〔2005〕528号）有关规定，向所在地省级药品监督管理部门申请办理定点生产资格，并申报2023年度生产计划。自2023年10月1日起，未取得依托咪酯原料药定点生产资质和生产计划的企业不得生产依托咪酯原料药；依托咪酯原料药和含依托咪酯的药品制剂不得委托生产。

二、自2023年10月1日起，药品生产企业需用依托咪酯原料药生产含依托咪酯药品制剂的，应当向所在地省级药品监管部门报送年度需求计划，并向依托咪酯原料药定点生产企业或定点批发企业购买。

三、依托咪酯原料药登记人应当严格按照药品注册管理有关规定办理标签、说明书的变更手续。自2024年3月1日起，所生产出厂和进口的依托咪酯原料药必须在标签和说明书上印有规定的标识。之前生产出厂和进口的依托咪酯原料药在有效期内可继续流通使用。

四、自2023年10月1日起，不具备第二类精神药品资质的药品经营企业不得再购进依托咪酯原料药，原有库存产品登记造册报所在地承担药品监督管理职责的部门备案后，按规定售完为止。

五、自2023年10月1日起，研制依托咪酯原料药和含依托咪酯的药品制剂应当取得国家药监局核发的实验研究立项批件。购买、邮寄、运输和进出口依托咪酯原料药应当符合《药品管理法》《麻醉药品和精神药品管理条例》有关规定。

六、自2023年10月1日起，从事第二类精神药品批发业务的企业、《药品经营许可证》有第二类精神药品经营范围的药品零售连锁企业总部及其具备上述条件的所属门店，购进、储存和销售莫达非尼应当符合《麻醉药品和精神药品管理条例》《关于印发〈麻醉药品和精神药品经营管理办法（试行）〉的通知》

（国食药监安〔2005〕527号）第二类精神药品经营管理有关规定。

七、自2023年10月1日起，医疗机构购买、储存和使用莫达非尼应当按照《麻醉药品和精神药品管理条例》第二类精神药品管理有关规定执行。

各级药品监管部门和卫生健康部门应当依职责做好依托咪酯和莫达非尼药品研制、生产、经营、使用和进出口的监督管理，督促有关单位持续强化监管，及时排查安全隐患，保障医疗需求，严防流入非法渠道。此外，还应当将莫达非尼作为药物滥用监测的重点品种，密切关注莫达非尼滥用变化情况，如发现滥用情况及时报告，必要时采取进一步强化监管的措施

药品经营和使用质量监督管理办法

（2023年9月27日国家市场监督管理总局令第84号公布自2024年1月1日起施行）

第一章 总 则

第一条 为了加强药品经营和药品使用质量监督管理，规范药品经营和药品使用质量管理活动，根据《中华人民共和国药品管理法》（以下简称《药品管理法》）《中华人民共和国疫苗管理法》《中华人民共和国药品管理法实施条例》等法律、行政法规，制定本办法。

第二条 在中华人民共和国境内的药品经营、使用质量管理及其监督管理活动，应当遵守本办法。

第三条 从事药品批发或者零售活动的，应当经药品监督管理部门批准，依法取得药品经营许可证，严格遵守法律、法规、规章、标准和规范。

药品上市许可持有人可以自行销售其取得药品注册证书的药品，也可以委托药品经营企业销售。但是，药品上市许可持有人从事药品零售活动的，应当取得药品经营许可证。

其他单位从事药品储存、运输等相关活动的，应当遵守本办法相关规定。

第四条 医疗机构应当建立药品质量管理体系，对本单位药品购进、储存、使用全过程的药品质量管理负责。使用放射性药品等特殊管理的药品的，应当按规定取得相关的使用许可。

医疗机构以外的其他药品使用单位，应当遵守本办法关于医疗机构药品购进、储存、使用全过程的药品质量管理规定。

第五条 药品上市许可持有人、药品经营企业和医疗机构等应当遵守国家药品监督管理局制定的统一药品追溯标准和规范，建立并实施药品追溯制度，按照规定提供追溯信息，保证药品可追溯。

第六条 国家药品监督管理局主管全国药品经营和使用质量监督管理工作，对省、自治区、直辖市药品监督管理部门的药品经营和使用质量监督管理工作进行指导。

省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责本行政区域内药品经营和使用质量监督管理，负责药品批发企业、药品零售连锁总部的许可、检查和处罚，以及药品上市许可持有人销售行为的检查和处罚；按职责指导设区的市级、县级人民政府承担药品监督管理职责的部门（以下简称市县级药品监督管理部门）的药品经营和使用质量监督管理工作。

市县级药品监督管理部门负责本行政区域内药品经营和使用质量监督管理，负责药品零售企业的许可、检查和处罚，以及药品使用环节质量的检查和处罚。

国家市场监督管理总局按照有关规定加强市场监管综合执法队伍的指导。

第七条 国家药品监督管理局制定药品经营质量管理规范及其现场检查指导原则。省、自治区、直辖市药品监督管理部门可以依据本办法、药品经营质量管理规范及其现场检查指导原则，结合本行政区域实际情况制定检查细则。

第二章 经营许可

第八条 从事药品批发活动的，应当具备以下条件：

（一）有与其经营范围相适应的质量管理机构 and 人员；企业法定代表人、主要负责人、质量负责人、质量管理部门负责人等符合规定的条件；

（二）有依法经过资格认定的药师或者其他药学技术人员；

（三）有与其经营品种和规模相适应的自营仓库、营业场所和设施设备，仓库具备实现药品入库、传送、分拣、上架、出库等操作的现代物流设施设备；

（四）有保证药品质量的质量管理制度以及覆盖药品经营、质量控制和追溯全过程的信息管理系统，并符合药品经营质量管理规范要求。

第九条 从事药品零售连锁经营活动的，应当设立药品零售连锁总部，对零售门店进行统一管理。药品零售连锁总部应当具备本办法第八条第一项、第二项、第四项规定的条件，并具备能够保证药品质量、与其经营品种和规模相适应的仓库、配送场所和设施设备。

第十条 从事药品零售活动的，应当具备以下条件：

（一）经营处方药、甲类非处方药的，应当按规定配备与经营范围和品种相适应的依法经过资格认定的药师或者其他药学技术人员。只经营乙类非处方药的，可以配备经设区的市级药品监督管理部门组织考核合格的药品销售业务人员；

（二）有与所经营药品相适应的营业场所、设备、陈列、仓储设施以及卫生环境；同时经营其他商品（非药品）的，陈列、仓储设施应当与药品分开设置；在超市等其他场所从事药品零售活动的，应当具有独立的经营区域；

（三）有与所经营药品相适应的质量管理机构或者人员，企业法定代表人、主要负责人、质量负责人等符合规定的条件；

(四) 有保证药品质量的质量管理制度、符合质量管理与追溯要求的信息管理系统,符合药品经营质量管理规范要求。

第十一条 开办药品经营企业,应当在取得营业执照后,向所在地县级以上药品监督管理部门申请药品经营许可证,提交下列材料:

- (一) 药品经营许可证申请表;
- (二) 质量管理机构情况以及主要负责人、质量负责人、质量管理部门负责人学历、工作经历相关材料;
- (三) 药师或者其他药学技术人员资格证书以及任职文件;
- (四) 经营药品的方式和范围相关材料;
- (五) 药品质量管理规章制度以及陈列、仓储等关键设施设备清单;
- (六) 营业场所、设备、仓储设施及周边卫生环境等情况,营业场所、仓库平面布置图及房屋产权或者使用权相关材料;
- (七) 法律、法规规定的其他材料。

申请人应当对其申请材料全部内容的真实性负责。

申请人应当按照国家有关规定对申请材料中的商业秘密、未披露信息或者保密商务信息进行标注,并注明依据。

第十二条 药品监督管理部门收到药品经营许可证申请后,应当根据下列情况分别作出处理:

- (一) 申请事项依法不需要取得药品经营许可的,应当即时告知申请人不受理;
- (二) 申请事项依法不属于本部门职权范围的,应当即时作出不予受理的决定,并告知申请人向有关行政机关申请;
- (三) 申请材料存在可以当场更正的错误的,应当允许申请人当场更正;
- (四) 申请材料不齐全或者不符合形式审查要求的,应当当场或者在五日内发给申请人补正材料通知书,一次告知申请人需要补正的全部内容,逾期不告知的,自收到申请材料之日起即为受理;
- (五) 申请材料齐全、符合形式审查要求,或者申请人按照要求提交全部补正材料的,应当受理药品经营许可证申请。

药品监督管理部门受理或者不予受理药品经营许可证申请的,应当出具加盖本部门专用印章和注明日期的受理通知书或者不予受理通知书。

第十三条 药品监督管理部门应当自受理申请之日起二十日内作出决定。

药品监督管理部门按照药品经营质量管理规范及其现场检查指导原则、检查细则等有关规定,组织开展申报资料技术审查和现场检查。

经技术审查和现场检查,符合条件的,准予许可,并自许可决定作出之日起五日内颁发药品经营许可证;不符合条件的,作出不予许可的书面决定,并说明理由。

仅从事乙类非处方药零售活动的，申请人提交申请材料和承诺书后，符合条件的，准予许可，当日颁发药品经营许可证。自许可决定作出之日起三个月内药品监督管理部门组织开展技术审查和现场检查，发现承诺不实的，责令限期整改，整改后仍不符合条件的，撤销药品经营许可证。

第十四条 药品监督管理部门应当在网站和办公场所公示申请药品经营许可证的条件、程序、期限、需要提交的全部材料目录和申请表格式文本等。

第十五条 药品监督管理部门应当公开药品经营许可证申请的许可结果，并提供条件便利申请人查询审批进程。

未经申请人同意，药品监督管理部门、专业技术机构及其工作人员不得披露申请人提交的商业秘密、未披露信息或者保密商务信息，法律另有规定或者涉及国家安全、重大社会公共利益的除外。

第十六条 药品监督管理部门认为药品经营许可涉及公共利益的，应当向社会公告，并举行听证。

药品经营许可直接涉及申请人与他人之间重大利益关系的，药品监督管理部门作出行政许可决定前，应当告知申请人、利害关系人享有要求听证的权利。

第十七条 药品经营许可证有效期为五年，分为正本和副本。药品经营许可证样式由国家药品监督管理局统一制定。药品经营许可证电子证书与纸质证书具有同等法律效力。

第十八条 药品经营许可证应当载明许可证编号、企业名称、统一社会信用代码、经营地址、法定代表人、主要负责人、质量负责人、经营范围、经营方式、仓库地址、发证机关、发证日期、有效期等项目。

企业名称、统一社会信用代码、法定代表人等项目应当与市场监督管理部门核发的营业执照中载明的相关内容一致。

第十九条 药品经营许可证载明事项分为许可事项和登记事项。

许可事项是指经营地址、经营范围、经营方式、仓库地址。

登记事项是指企业名称、统一社会信用代码、法定代表人、主要负责人、质量负责人等。

第二十条 药品批发企业经营范围包括中药饮片、中成药、化学药、生物制品、体外诊断试剂(药品)、麻醉药品、第一类精神药品、第二类精神药品、药品类易制毒化学品、医疗用毒性药品、蛋白同化制剂、肽类激素等。其中麻醉药品、第一类精神药品、第二类精神药品、药品类易制毒化学品、医疗用毒性药品、蛋白同化制剂、肽类激素等经营范围的核定，按照国家有关规定执行。

经营冷藏冷冻等有特殊管理要求的药品的，应当在经营范围中予以标注。

第二十一条 从事药品零售活动的，应当核定经营类别，并在经营范围中予以明确。经营类别分为处方药、甲类非处方药、乙类非处方药。

药品零售企业经营范围包括中药饮片、中成药、化学药、第二类精神药品、血液制品、细胞治疗类生物制品及其他生物制品等。其中第二类精神药品、血液制品、细胞治疗类生物制品经营范围的核定，按照国家有关规定执行。

经营冷藏冷冻药品的，应当在经营范围中予以标注。

药品零售连锁门店的经营范围不得超过药品零售连锁总部的经营范围。

第二十二条 从事放射性药品经营活动的，应当按照国家有关规定申领放射性药品经营许可证。

第二十三条 变更药品经营许可证载明的许可事项的，应当向发证机关提出药品经营许可证变更申请。未经批准，不得擅自变更许可事项。

发证机关应当自受理变更申请之日起十五日内作出准予变更或者不予变更的决定。

药品零售企业被其他药品零售连锁总部收购的，按照变更药品经营许可证程序办理。

第二十四条 药品经营许可证载明的登记事项发生变化的，应当在发生变化起三十日内，向发证机关申请办理药品经营许可证变更登记。发证机关应当在十日内完成变更登记。

第二十五条 药品经营许可证载明事项发生变更的，由发证机关在副本上记录变更的内容和时间，并按照变更后的内容重新核发药品经营许可证正本。

第二十六条 药品经营许可证有效期届满需要继续经营药品的，药品经营企业应当在有效期届满前六个月内至两个月期间，向发证机关提出重新审查发证申请。

发证机关按照本办法关于申请办理药品经营许可证的程序和要求进行审查，必要时开展现场检查。药品经营许可证有效期届满前，应当作出是否许可的决定。

经审查符合规定条件的，准予许可，药品经营许可证编号不变。不符合规定条件的，责令限期整改；整改后仍不符合规定条件的，不予许可，并书面说明理由。逾期未作出决定的，视为准予许可。

在有效期届满前两个月内提出重新审查发证申请的，药品经营许可证有效期届满后不得继续经营；药品监督管理部门准予许可后，方可继续经营。

第二十七条 有下列情形之一的，由发证机关依法办理药品经营许可证注销手续，并予以公告：

- （一）企业主动申请注销药品经营许可证的；
- （二）药品经营许可证有效期届满未申请重新审查发证的；
- （三）药品经营许可依法被撤销、撤回或者药品经营许可证依法被吊销的；
- （四）企业依法终止的；
- （五）法律、法规规定的应当注销行政许可的其他情形。

第二十八条 药品经营许可证遗失的，应当向原发证机关申请补发。原发证机关应当及时补发药品经营许可证，补发的药品经营许可证编号和有效期限与原许可证一致。

第二十九条 任何单位或者个人不得伪造、变造、出租、出借、买卖药品经营许可证。

第三十条 药品监督管理部门应当及时更新药品经营许可证核发、重新审查发证、变更、吊销、撤销、注销等信息，并在完成后十日内予以公开。

第三章 经营管理

第三十一条 从事药品经营活动的，应当遵守药品经营质量管理规范，按照药品经营许可证载明的经营方式和经营范围，在药品监督管理部门核准的地址销售、储存药品，保证药品经营全过程符合法定要求。

药品经营企业应当建立覆盖药品经营全过程的质量管理体系。购销记录以及储存条件、运输过程、质量控制等记录应当完整准确，不得编造和篡改。

第三十二条 药品经营企业应当开展评估、验证、审核等质量管理活动，对已识别的风险及时采取有效控制措施，保证药品质量。

第三十三条 药品经营企业的法定代表人、主要负责人对药品经营活动全面负责。

药品经营企业的主要负责人、质量负责人应当符合药品经营质量管理规范规定的条件。主要负责人全面负责企业日常管理，负责配备专门的质量负责人；质量负责人全面负责药品质量管理工作，保证药品质量。

第三十四条 药品上市许可持有人将其持有的品种委托销售的，接受委托的药品经营企业应当具有相应的经营范围。受托方不得再次委托销售。药品上市许可持有人应当与受托方签订委托协议，明确约定药品质量责任等内容，对受托方销售行为进行监督。

药品上市许可持有人委托销售的，应当向其所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报告；跨省、自治区、直辖市委托销售的，应当同时报告药品经营企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门。

第三十五条 药品上市许可持有人应当建立质量管理体系，对药品经营过程中药品的安全性、有效性和质量可控性负责。药品存在质量问题或者其他安全隐患的，药品上市许可持有人应当立即停止销售，告知药品经营企业和医疗机构停止销售和使用，及时依法采取召回等风险控制措施。

第三十六条 药品经营企业不得经营疫苗、医疗机构制剂、中药配方颗粒等国家禁止药品经营企业经营的药品。

药品零售企业不得销售麻醉药品、第一类精神药品、放射性药品、药品类易制毒化学品、蛋白同化制剂、肽类激素（胰岛素除外）、终止妊娠药品等国家禁止零售的药品。

第三十七条 药品上市许可持有人、药品经营企业应当加强药品采购、销售人员的管理，对其进行法律、法规、规章、标准、规范和专业知识的培训，并对其药品经营行为承担法律责任。

第三十八条 药品上市许可持有人、药品批发企业销售药品时，应当向购药单位提供以下材料：

- （一）药品生产许可证、药品经营许可证复印件；
- （二）所销售药品批准证明文件和检验报告书复印件；
- （三）企业派出销售人员授权书原件和身份证复印件；
- （四）标明供货单位名称、药品通用名称、药品上市许可持有人（中药饮片标明生产企业、产地）、批准文号、产品批号、剂型、规格、有效期、销售数量、销售价格、销售日期等内容的凭证；
- （五）销售进口药品的，按照国家有关规定提供相关证明文件；
- （六）法律、法规要求的其他材料。

上述资料应当加盖企业印章。符合法律规定的可靠电子签名、电子印章与手写签名或者盖章具有同等法律效力。

第三十九条 药品经营企业采购药品时，应当索取、查验、留存本办法第三十八条规定的有关材料、凭证。

第四十条 药品上市许可持有人、药品经营企业购销活动中的有关资质材料和购销凭证、记录保存不得少于五年，且不少于药品有效期满后一年。

第四十一条 药品储存、运输应当严格遵守药品经营质量管理规范的要求，根据药品包装、质量特性、温度控制等要求采取有效措施，保证储存、运输过程中的药品质量安全。冷藏冷冻药品储存、运输应当按要求配备冷藏冷冻设施设备，确保全过程处于规定的温度环境，按照规定做好监测记录。

第四十二条 药品零售企业应当遵守国家处方药与非处方药分类管理制度，按规定凭处方销售处方药，处方保留不少于五年。

药品零售企业不得以买药品赠药品或者买商品赠药品等方式向公众赠送处方药、甲类非处方药。处方药不得开架销售。

药品零售企业销售药品时，应当开具标明药品通用名称、药品上市许可持有人（中药饮片标明生产企业、产地）、产品批号、剂型、规格、销售数量、销售价格、销售日期、销售企业名称等内容的凭证。

药品零售企业配备依法经过资格认定的药师或者其他药学技术人员，负责药品质量管理、处方审核和调配、合理用药指导以及不良反应信息收集与报告等工作。

药品零售企业营业时间内，依法经过资格认定的药师或者其他药学技术人员不在岗时，应当挂牌告知。未经依法经过资格认定的药师或者其他药学技术人员审核，不得销售处方药。

第四十三条 药品零售连锁总部应当建立健全质量管理体系，统一企业标识、规章制度、计算机系统、人员培训、采购配送、票据管理、药学服务标准规范等，对所属零售门店的经营活动履行管理责任。

药品零售连锁总部所属零售门店应当按照总部统一质量管理体系要求开展药品零售活动。

第四十四条 药品零售连锁总部应当加强对所属零售门店的管理，保证其持续符合药品经营质量管理规范和统一的质量管理体系要求。发现所属零售门店经营的药品存在质量问题或者其他安全隐患的，应当及时采取风险控制措施，并依法向药品监督管理部门报告。

第四十五条 药品上市许可持有人、药品经营企业委托储存、运输药品的，应当对受托方质量保证能力和风险管理能力进行评估，与其签订委托协议，约定药品质量责任、操作规程等内容，对受托方进行监督，并开展定期检查。

药品上市许可持有人委托储存的，应当按规定向药品上市许可持有人、受托方所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门报告。药品经营企业委托储存药品的，按照变更仓库地址办理。

第四十六条 接受委托储存药品的单位应当符合药品经营质量管理规范有关要求，并具备以下条件：

（一）有符合资质的人员，相应的药品质量管理体系文件，包括收货、验收、入库、储存、养护、出库、运输等操作规程；

（二）有与委托单位实现数据对接的计算机系统，对药品入库、出库、储存、运输和药品质量信息进行记录并可追溯，为委托方药品召回等提供支持；

(三) 有符合省级以上药品监督管理部门规定的现代物流要求的药品储存场所和设施设备。

第四十七条 接受委托储存、运输药品的单位应当按照药品经营质量管理规范要求开展药品储存、运输活动，履行委托协议约定的义务，并承担相应的法律责任。受托方不得再次委托储存。

受托方再次委托运输的，应当征得委托方同意，并签订质量保证协议，确保药品运输过程符合药品经营质量管理规范要求。疫苗、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品等特殊管理的药品不得再次委托运输。

受托方发现药品存在重大质量问题的，应当立即向委托方所在地和受托方所在地药品监督管理部门报告，并主动采取风险控制措施。

第四十八条 药品批发企业跨省、自治区、直辖市设置仓库的，药品批发企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门商仓库所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门后，符合要求的，按照变更仓库地址办理。

药品批发企业跨省、自治区、直辖市设置的仓库，应当符合本办法第八条有关药品批发企业仓库的条件。药品批发企业应当对异地仓库实施统一的质量管理。

药品批发企业所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责对跨省、自治区、直辖市设置仓库的监督管理，仓库所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门负责协助日常监管。

第四十九条 因科学研究、检验检测、慈善捐助、突发公共卫生事件等有特殊购药需求的单位，向所在地设区的市级以上地方药品监督管理部门报告后，可以到指定的药品上市许可持有人或者药品经营企业购买药品。供货单位应当索取购药单位有关资质材料并做好销售记录，存档备查。

突发公共卫生事件或者其他严重威胁公众健康的紧急事件发生时，药品经营企业应当按照县级以上人民政府的应急处置规定，采取相应措施。

第五十条 药品上市许可持有人、药品经营企业通过网络销售药品的，应当遵守《药品管理法》及药品网络销售监督管理有关规定。

第四章 药品使用质量管理

第五十一条 医疗机构应当建立健全药品质量管理体系，完善药品购进、验收、储存、养护及使用等环节的质量管理制度，明确各环节中工作人员的岗位责任。

医疗机构应当设置专门部门负责药品质量管理；未设专门部门的，应当指定专人负责药品质量管理。

第五十二条 医疗机构购进药品，应当核实供货单位的药品生产许可证或者药品经营许可证、授权委托书以及药品批准证明文件、药品合格证明等有效证明文件。首次购进药品的，应当妥善保存加盖供货单位印章的上述材料复印件，保存期限不得少于五年。

医疗机构购进药品时应当索取、留存合法票据，包括税票及详细清单，清单上应当载明供货单位名称、药品通用名称、药品上市许可持有人（中药饮片标明生产企业、产地）、批准文号、产品批号、剂型、规格、销售数量、销售价格等内容。票据保存不得少于三年，且不少于药品有效期满后一年。

第五十三条 医疗机构应当建立和执行药品购进验收制度，购进药品应当逐批验收，并建立真实、完整的记录。

药品购进验收记录应当注明药品的通用名称、药品上市许可持有人（中药饮片标明生产企业、产地）、批准文号、产品批号、剂型、规格、有效期、供货单位、购进数量、购进价格、购进日期。药品购进验收记录保存不得少于三年，且不少于药品有效期满后一年。

医疗机构接受捐赠药品、从其他医疗机构调入急救药品应当遵守本条规定。

第五十四条 医疗机构应当制定并执行药品储存、养护制度，配备专用场所和设施设备储存药品，做好储存、养护记录，确保药品储存符合药品说明书标明的条件。

医疗机构应当按照有关规定，根据药品属性和类别分库、分区、分垛储存药品，并实行色标管理。药品与非药品分开存放；中药饮片、中成药、化学药、生物制品分类存放；过期、变质、被污染等的药品应当放置在不合格库（区）；麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品以及易燃、易爆、强腐蚀等危险性药品应当按照相关规定存放，并采取必要的安全措施。

第五十五条 医疗机构应当制定和执行药品养护管理制度，并采取必要的控温、防潮、避光、通风、防火、防虫、防鼠、防污染等措施，保证药品质量。

医疗机构应当配备药品养护人员，定期对储存药品进行检查和养护，监测和记录储存区域的温湿度，维护储存设施设备，并建立相应的养护档案。

第五十六条 医疗机构发现使用的药品存在质量问题或者其他安全隐患的，应当立即停止使用，向供货单位反馈并及时向所在地市县级药品监督管理部门报告。市县级药品监督管理部门应当按照有关规定进行监督检查，必要时开展抽样检验。

第五十七条 医疗机构应当积极协助药品上市许可持有人、中药饮片生产企业、药品批发企业履行药品召回、追回义务。

第五十八条 医疗机构应当建立覆盖药品购进、储存、使用的全过程追溯体系，开展追溯数据校验和采集，按规定提供药品追溯信息。

第五章 监督检查

第五十九条 药品监督管理部门应当根据药品经营使用单位的质量管理，所经营和使用药品品种，检查、检验、投诉、举报等药品安全风险和信用情况，制定年度检查计划、开展监督检查并建立监督检查档案。检查计划包括检查范围、检查内容、检查方式、检查重点、检查要求、检查时限、承担检查的单位等。

药品监督管理部门应当将上一年度新开办的药品经营企业纳入本年度的监督检查计划，对其实施药品经营质量管理规范符合性检查。

第六十条 县级以上地方药品监督管理部门应当根据药品经营和使用质量管理风险，确定监督检查频次：

（一）对麻醉药品和第一类精神药品、药品类易制毒化学品经营企业检查，每半年不少于一次；

（二）对冷藏冷冻药品、血液制品、细胞治疗类生物制品、第二类精神药品、医疗用毒性药品经营企业检查，每年不少于一次；

（三）对第一项、第二项以外的药品经营企业，每年确定一定比例开展药品经营质量管理规范符合性检查，三年内对本行政区域内药品经营企业全部进行检查；

（四）对接收、储存疫苗的疾病预防控制机构、接种单位执行疫苗储存和运输管理规范情况进行检查，原则上每年不少于一次；

（五）每年确定一定比例医疗机构，对其购进、验收、储存药品管理情况进行检查，三年内对行政区域内医疗机构全部进行检查。

药品监督管理部门可结合本行政区域内工作实际，增加检查频次。

第六十一条 药品上市许可持有人、药品经营企业与受托开展药品经营相关活动的受托方不在同一省、自治区、直辖市的，委托方所在地药品监督管理部门负责对跨省、自治区、直辖市委托开展的药品经营活动实施监督管理，受托方所在地药品监督管理部门负责协助日常监管。委托方和受托方所在地药品监督管理部门应当加强信息沟通，相互通报监督检查等情况，必要时可以开展联合检查。

第六十二条 药品监督管理部门在监督检查过程中发现可能存在质量问题的药品，可以按照有关规定进行抽样检验。

第六十三条 根据监督检查情况，有证据证明可能存在药品安全隐患的，药品监督管理部门可以依法采取以下行政措施：

（一）行政告诫；

（二）责任约谈；

（三）责令限期整改；

（四）责令暂停相关药品销售和使用；

（五）责令召回药品；

（六）其他风险控制措施。

第六十四条 药品监督管理部门在监督检查过程中，发现存在涉嫌违反药品法律、法规、规章行为的，应当及时采取措施，按照职责和权限依法查处；涉嫌犯罪的移交公安机关处理。发现涉嫌违纪线索的，移送纪检监察部门。

第六十五条 药品上市许可持有人、药品生产企业、药品经营企业和医疗机构应当积极配合药品监督管理部门实施的监督检查，如实提供与被检查事项有关的物品和记录、凭证以及医学文书等资料，不得以任何理由拒绝、逃避监督检查，不得伪造、销毁、隐匿有关证据材料，不得擅自动用查封、扣押物品。

第六章 法律责任

第六十六条 药品经营和使用质量管理的违法行为，法律、行政法规已有规定的，依照其规定。

违反本办法规定，主动消除或者减轻违法行为危害后果的；违法行为轻微并及时改正，没有造成危害后果的；初次违法且危害后果轻微并及时改正的，依据《中华人民共和国行政处罚法》第三十二条、第三十三条规定从轻、减轻或者不予处罚。有证据足以证明没有主观过错的，不予行政处罚。

第六十七条 药品经营企业未按规定办理药品经营许可证登记事项变更的，由药品监督管理部门责令限期改正；逾期不改正的，处五千元以上五万元以下罚款。

第六十八条 药品经营企业未经批准变更许可事项或者药品经营许可证超过有效期继续开展药品经营活动的，药品监督管理部门按照《药品管理法》第一百一十五条的规定给予处罚，但是，有下列情形之一的，药品经营企业及时改正，不影响药品质量安全的，给予减轻处罚：

- （一）药品经营企业超出许可的经营方式、经营地址从事药品经营活动的；
- （二）超出经营范围经营的药品不属于疫苗、麻醉药品、精神药品、药品类易制毒化学品、医疗用毒性药品、血液制品、细胞治疗类生物制品的；
- （三）药品经营许可证超过有效期但符合申请办理药品经营许可证要求的；
- （四）依法可以减轻处罚的其他情形。

药品零售企业违反本办法第三十六条第二款规定，法律、行政法规已有规定的，依照法律、行政法规的规定处罚。法律、行政法规未作规定的，责令限期改正，处五万元以上十万元以下罚款；造成危害后果的，处十万元以上二十万元以下罚款。

第六十九条 有下列违反药品经营质量管理规范情形之一的，药品监督管理部门可以依据《药品管理法》第一百二十六条规定的情节严重的情形给予处罚：

- （一）药品上市许可持有人委托不具备相应资质条件的企业销售药品的；
- （二）药品上市许可持有人、药品批发企业将国家有专门管理要求的药品销售给个人或者不具备相应资质的单位，导致相关药品流入非法渠道或者去向不明，或者知道、应当知道购进单位将相关药品流入非法渠道仍销售药品的；
- （三）药品经营质量管理 and 质量控制过程中，记录或者票据不真实，存在虚假欺骗行为的；
- （四）对已识别的风险未及时采取有效的风险控制措施，造成严重后果的；
- （五）知道或者应当知道他人从事非法药品生产、经营和使用活动，依然为其提供药品的；
- （六）其他情节严重的情形。

第七十条 有下列情形之一的，由药品监督管理部门责令限期改正；逾期不改正的，处五千元以上三万元以下罚款：

（一）接受药品上市许可持有人委托销售的药品经营企业违反本办法第三十四条第一款规定再次委托销售的；

（二）药品上市许可持有人未按本办法第三十四条第一款、第三十五条规定对委托销售行为进行管理的；

（三）药品上市许可持有人、药品经营企业未按本办法第四十五条第一款规定对委托储存、运输行为进行管理的；

（四）药品上市许可持有人、药品经营企业未按本办法第三十四条第二款、第四十五条第二款规定报告委托销售、储存情况的；

（五）接受委托储存药品的受托方违反本办法第四十七条第一款规定再次委托储存药品的；

（六）接受委托运输药品的受托方违反本办法第四十七条第二款规定运输药品的；

（七）接受委托储存、运输的受托方未按本办法第四十七条第三款规定向委托方所在地和受托方所在地药品监督管理部门报告药品重大质量问题的。

第七十一条 药品上市许可持有人、药品经营企业未按本办法第三十八条、第三十九条、第四十条、第四十二条第三款规定履行购销查验义务或者开具销售凭证，违反药品经营质量管理规范的，药品监督管理部门按照《药品管理法》第一百二十六条给予处罚。

第七十二条 药品零售企业有下列情形之一的，由药品监督管理部门责令限期改正；逾期不改正的，处五千元以上五万元以下罚款；造成危害后果的，处五万元以上二十万元以下罚款：

（一）未按规定凭处方销售处方药的；

（二）以买药品赠药品或者买商品赠药品等方式向公众直接或者变相赠送处方药、甲类非处方药的；

（三）违反本办法第四十二条第五款规定的药师或者药学技术人员管理要求的。

第七十三条 医疗机构未按本办法第五十一条第二款规定设置专门质量管理部门或者人员、未按本办法第五十二条、第五十三条、第五十四条、第五十五条、第五十六条规定履行进货查验、药品储存和养护、停止使用、报告等义务的，由药品监督管理部门责令限期改正，并通报卫生健康主管部门；逾期不改正或者情节严重的，处五千元以上五万元以下罚款；造成严重后果的，处五万元以上二十万元以下罚款。

第七章 附 则

第七十四条 国家对疫苗、血液制品、麻醉药品、精神药品、医疗用毒性药品、放射性药品、药品类易制毒化学品等的经营、使用管理另有规定的，依照其规定。

第七十五条 本办法规定的期限以工作日计算。药品经营许可中技术审查、现场检查、企业整改等所需时间不计入期限。

第七十六条 药品经营许可证编号格式为“省份简称+两位分类代码+四位地区代码+五位顺序号”。

其中两位分类代码为大写英文字母，第一位 A 表示批发企业，B 表示药品零售连锁总部，C 表示零售连锁门店，D 表示单体药品零售企业；第二位 A 表示法人企业，B 表示非法人企业。

四位地区代码为阿拉伯数字，对应企业所在地区（市、州）代码，按照国内电话区号编写，区号为四位数的去掉第一个 0，区号为三位的全部保留，第四位为调整码。

第七十七条 药品批发企业，是指将购进的药品销售给药品生产企业、药品经营企业、医疗机构的药品经营企业。

药品零售连锁企业由总部、配送中心和若干个门店构成，在总部的管理下，实施规模化、集团化管理经营。

药品零售企业，是指将购进的药品直接销售给消费者的药品经营企业。

药品使用单位包括医疗机构、疾病预防控制机构等。

第七十八条 各省、自治区、直辖市药品监督管理部门可以依据本办法制定实施细则。

第七十九条 本办法自 2024 年 1 月 1 日起实施。2004 年 2 月 4 日原国家食品药品监督管理局令第 6 号公布的《药品经营许可证管理办法》和 2007 年 1 月 31 日原国家食品药品监督管理局令第 26 号公布的《药品流通监督管理办法》同时废止。

国家中医药管理局关于进一步加强中医医院儿科建设的通知

国中医药医政函〔2023〕234 号

各省、自治区、直辖市中医药主管部门，新疆生产建设兵团卫生健康委，中国中医科学院、北京中医药大学：

为深入贯彻落实《中共中央 国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》及《中国儿童发展纲要(2021-2030 年)》、《健康儿童行动提升计划(2021-2025 年)》，充分发挥中医药在保障儿童健康中的重要作用，扩大服务供给，提高服务质量，加快推动中医医院(含中西医结合医院、少数民族医医院，下同)儿科高质量发展，满足广大儿童中医药服务需求，现就加强中医医院儿科建设有关事宜通知如下：

一、合理配置资源，加强中医医院儿科设置

中医医院应根据当地人口规模及儿童中医药服务需求，设置儿科门诊、病房床位，配备儿科医师。二级公立中医医院应普遍开设儿科门诊，三级公立中医医院应开设儿科病房，有条件的三级中医医院可设置儿科急诊，国家中医儿科优势专科应设置儿童重症监护室。到 2025 年，实现全国三级中医医院、中西医结合医院儿科设置全覆盖，二级中医医院、中西医结合医院 80% 以上设置儿科，少数民族医医院结合实际设置儿科。

二、落实功能定位，统筹推进中医儿科分层发展

中医医院儿科在医疗活动中应以提供中医药服务为主。县级中医医院普遍提供儿科常见病、多发病的诊疗服务;地市级中医医院儿科在常见病、多发病的基础上,充分利用中医药技术方法和现代科学技术方法,重点提升急危重症救治能力,加强儿科急诊建设,强化院前急救。省级以上中医医院儿科注重提升儿科急危重症和疑难复杂疾病的救治能力,组建专科研究团队,积极开展临床科研工作,提升优势病种临床疗效。

三、围绕优势病种，提升临床疗效和服务效率

二级中医医院应加强中医儿科专病门诊建设,三级中医医院应积极开展儿科亚专科分化。以小儿肺炎、哮喘、紫癜、遗尿、皮肤病、自闭症、抽动症、多动症、性早熟及生长发育迟缓等中医诊疗特色突出、疗效确切的儿科疾病为主攻方向,总结临床经验,优化诊疗方案。针对儿童青少年近视、肥胖、脊柱侧弯及心理性疾病,积极运用中医药适宜技术进行干预。有条件的三级中医医院儿科设置儿童心理咨询门诊,提供儿童心理问题咨询指导。鼓励有条件的中医医院设置儿童康复门诊或儿童康复科,对各类疾病导致的功能障碍患儿、残疾儿童提供中医药综合服务。

四、拓展绿色疗法，推广小儿外治适宜技术

中医医院儿科应在门诊设置小儿外治室,有条件的中医医院设置儿童中医综合治疗区。针对病因明确、中医特色突出、疗效确切的发热、咳嗽、鼻炎、食积、腹泻、遗尿等儿童常见病,推广应用小儿推拿、中药药浴、穴位贴敷等中医药适宜技术。

五、加强药事管理，确保儿童用药安全

中医医院应加强儿科用药管理,通过处方审核、处方点评、药学查房、药学会诊、合理用药干预、治疗药物监测等多种方式,杜绝抗生素、激素等化学药物的滥用。加强儿科临床药学专业人才培养,有条件的医院可提供儿科特色药学门诊服务,指导精准用药。中医儿科发展较好的省级中医医院和中医药院校附属医院儿科积极开展中药毒理研究,确保儿童用药安全。

六、优化儿科中药剂型，方便患儿服用

中医医院应梳理总结好本院名老中医临床诊疗经验和科室协定处方,支持开展医疗机构中药制剂研发和创新剂型开发,使儿科中药制剂更加方便服用和存取,患儿和家长更易于接受。各省级中医药主管部门应协调药监、医保等部门积极推进医疗机构应用传统工艺配制儿科中药制剂备案工作,支持应用广泛、疗效确切的儿科中药制剂在全省范围内调剂使用,并纳入医保支付范围。

七、加强儿科专科护理，提升护理内涵

将中医护理特色优势与儿童疾病特点相结合，根据儿童生理、心理及疾病特征，从病、证、症入手制定多元化的儿科综合护理方案，加强中医特色护理培训及管理，提高护士职业技能和中医儿科特色护理质量。

八、坚持培育为主，加强中医儿科人才队伍建设

在中医医院内部薪酬分配机制中向儿科倾斜，保障儿科医务人员收入不低于本单位同级别医务人员平均水平。搭建国家—省—市—县中医儿科建设交流平台，加强中医医院儿科医师及护理人员培训，培养一批中医思维牢、实践能力强、临床疗效好的中青年骨干人才。在中医医师规范化培训中招收中医儿科专业本科毕业生。支持中医医院对临床类别儿科专业医师开展中医药专业知识和技能轮训，逐步做到“能西会中”，并在学习时间、薪酬待遇等方面予以保障。

九、注重跟师学习，传承名老中医诊疗经验

各级中医药主管部门要做好儿科名老中医学术经验传承工作，依托二级以上中医医院成立学术经验传承工作室，遴选学术经验继承人跟师学习。支持具有丰富临床经验和专业技术专长的儿科名老中医药专家开展临床带教工作。落实《中医药专业技术人员师承教育管理办法》，对表现优异的指导老师和继承人在申请人才项目、评优评先等方面予以优先支持。

十、加强专科联盟建设，推动优质医疗资源下沉

国家中医儿科优势专科应发挥辐射带动作用，牵头组建专科联盟，通过学科帮扶、项目合作、技术推广、学术交流、科研协作等形式，推进优质儿科资源下沉，规范诊疗行为，提高服务能力，优化服务流程，形成“国家级优势专科往前带，省级优势专科均衡建、县级优势专科有序跟”的中医儿科专科集群。专科联盟牵头单位要对派出帮扶人员在薪酬待遇、职称晋升等方面予以政策倾斜。中医医院要加强对基层医疗卫生机构业务指导，提高基层医疗卫生机构中医师的儿科疾病诊治能力。

十一、发挥中医整体优势，提升儿童健康水平

各级中医药主管部门和中医医院要积极开展儿童青少年中医健康教育活动，普及中医药防治疾病知识，引导儿童青少年形成健康的生活方式。鼓励通过科普图文、动画视频、网络教学等形式，建设涵盖孕期保健、新生儿护理、婴幼儿养护、学龄期健康管理和心理辅导等内容的儿童保健和中医健康文化传播平台。

十二、建设中医儿科质控中心，加强医疗质量安全管理

省级中医药主管部门应设置省级中医儿科质控中心，有条件的地市设置地市级中医儿科质控中心，并将质控组织延伸至有条件的县区。各级中医药主管部门要加强中医儿科质控中心的建设和管理，强化对质控中心的指导考核，提高质控中心工作的规范化、科学化、专业化水平。

十三、加强组织领导，落实主体责任

各级中医药主管部门要充分认识中医医院儿科建设工作的重要意义，加强对中医医院儿科建设的指导和监督，及时总结好的经验和做法，通过先进带动后进，形成良好行业发展氛围。各中医医院要加强本机构儿科规范化建设和管理，保证中医药特色优势的发挥，保证医疗质量和医疗安全，不断完善促进中医儿科高质量发展的激励机制和配套措施。

国家中医药管理局

2023年11月20日

·处方点评及分析·

2023年第4季度我院门诊西成药处方点评

西成药调剂室 赵熙婷

目的：规范处方的书写，提高处方质量，保证合理用药。**方法：**对我院2023年第四季度处方点评的实践工作进行总结。**结果：**抽取门诊处方47227张，其中门诊西药处方14994张，处方不合理675张，门诊中成药处方21777张，处方不合理993张，门诊抗菌药物处方10456张，不合理处方465张，门诊处方点评中存在问题最多项目为“适应证不适宜的”。**结论：**我院第四季度不合理处方占比4.52%，需要医生、药师及医院相关部门共同努力提高处方质量，提升我院整体用药规范。

（一）门诊处方点评结果

我院第四季度共抽取门诊处方47227张，其中门诊西药处方14994张，处方不合理675张，门诊中成药处方21777张，处方不合理993张，门诊抗菌药物处方10456张，不合理处方465张，汇总情况见表1。

表1 门诊处方点评结果汇总表

处方类别	抽取总数（张）	不合理处方数（张）	不合理处方比例（%）	不规范处方（张）	用药不适宜处方（张）	超常处方（张）
门诊西药处方	14994	675	4.50%	1	675	0
门诊中成药处方	21777	993	4.56%	1	993	0
门诊抗菌药物处方	10456	465	4.45%	0	465	0

（二）存在问题频率分布

我院第四季度共抽取 47227 张处方，发现存在问题 2446 例次，处方中存在问题最多的项目为“适应证不适宜的”，频率分布详细情况见表 2。

表 2 处方点评存在问题频率分布情况

分类	存在问题	例次	占比 (%)
门诊西药处方	1-10, 开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全的	1	0.12%
	2-1, 适应证不适宜的	581	70.08%
	2-2, 遴选的药品不适宜的	4	0.48%
	2-3, 药品剂型或给药途径不适宜的	10	1.21%
	2-5, 用法、用量不适宜的	213	25.69%
	2-6, 联合用药不适宜的	8	0.97%
	2-7, 重复给药的	5	0.60%
	2-8, 有配伍禁忌或者不良相互作用的	7	0.84%
门诊西药处方 汇总		829	100%
门诊中成药处方	1-10, 开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全的	1	0.08%
	2-1, 适应证不适宜的	740	62.39%
	2-5, 用法、用量不适宜的	432	36.42%
	2-6, 联合用药不适宜的	5	0.42%
	2-8, 有配伍禁忌或者不良相互作用的	8	0.67%
门诊中成药处方 汇总		1186	100%
门诊抗菌药物处方	2-1, 适应证不适宜的	302	70.07%
	2-2, 遴选的药品不适宜的	4	0.93%
	2-3, 药品剂型或给药途径不适宜的	3	0.70%
	2-5, 用法、用量不适宜的	113	26.22%
	2-6, 联合用药不适宜的	1	0.23%
	2-7, 重复给药的	5	1.16%
	2-8, 有配伍禁忌或者不良相互作用的	3	0.70%
门诊抗菌药物处方 汇总		431	100%

三、西药处方结果及不合理情况分布分析

根据以上数据，我院第四季度共抽取了门诊处方 47227 张，包括西药、中成药处方和抗菌药物，其中不合理处方共 2133 张，占总处方的 4.52%，均为用药不适宜处方。发现存在问题 2446 例次，通过问题分布的频率得出，门诊西药处方、门诊中成药处方和门诊抗菌药物处方中存在问题最多的均为“适应证不适宜的”，分别占不合理处方的 70.08%、62.39%和 70.07%。

本季度处方点评中发现我院门诊处方存在的问题主要如下：(1)适应证不适宜的：临床诊断为肝硬化，

肝性脑病，处方开具左氧氟沙星片。左氧氟沙星片为抗菌药物，与临床诊断无直接的关系，若为预防性使用抗感染药，应在病程记录上标明使用抗菌药物的目的；临床诊断为细菌性阴道炎；处方开具戊酸雌二醇片。戊酸雌二醇为雌激素类药物，主要用于绝经后的雌激素缺乏症、促进子宫内膜生长修复等作用，适应证与临床诊断不相符。如门诊中成药处方 1 例 85 岁患者，临床诊断为“心律失常、不完全肠梗阻”，医师开具“生脉饮、木香顺气丸”，虽仅有病名没有辨证，但处方中的生脉饮治疗的心律失常为气阴两虚型，而且老年人患病以虚证为主，可推测该患者为气阴两虚证，治疗气阴两虚型不完全肠梗阻应选用麻仁滋脾丸、麻仁润肠丸，而处方开具的木香顺气丸的组方为香燥之品，阴虚患者服用会进一步耗伤阴液加重病情。患者诊断为咳嗽（风寒犯肺证），处方开具强力枇杷露，而强力枇杷露用于痰热伤肺所致咳嗽，违反了“寒者热之、热者寒之”的中医治疗原则。门诊抗菌药物处方诊断上呼吸道感染，处方中开具药物为阿莫西林。上呼吸道感染绝大多数的病因为病毒性感染，细菌感染的可能性极低，在门诊尚未确认感染源的情况下，无须开具抗菌药物治疗，否则会引发患者不良反应。而如患者本身诊断指征中无任何感染症状标注，仍开具抗菌药物，视为无指征用药。（2）用法、用量不适宜的：阿托伐他汀钙片用于冠状动脉粥样硬化性心脏病，处方剂量 10mg，每日一次，给药频率不合适，该药应每日给药一次，给药次数过多，剂量过大易造成患者机体负担过大，易引起肌痛等药物不良反应的发生；重组甘精胰岛素注射液，处方给予每次 300u，明显的超剂量，存在开处方时不谨慎，容易造成患者低血糖的昏迷，需要药师多次询问既往用药史，需要患者再次向医生确认用法，增加医生和药师的工作量，更是增加患者用药风险；阿莫西林胶囊用于预防创伤后感染，处方开具 0.25g，每日二次，给药剂量及给药间隔均不合理，该药成人用法用量应为 0.5g，每 6-8 小时一次，处方开具剂量小，给药间隔长，易引起耐药。（3）遴选药品不适宜：如某 3 个月大患儿诊断为“泌尿道感染”，处方开具阿奇霉素干混悬剂。阿奇霉素的抗菌谱主要是支原体衣原体等特殊病原体，对尿路感染常见致病菌的实际效果较差，仅用于沙眼衣原体及非多种耐药淋病奈瑟菌所致的尿道炎。而该患儿无肺炎支原体感染等其他疾病，因此不建议选择阿奇霉素用于泌尿道感染的经验性治疗。患者诊断为“胃下垂、高血压”，医师开具“补中益气丸”而补中益气丸重用人参、黄芪，上述两药有升压作用，高血压患者禁用。

造成以上问题的原因既有硬件的不完善和也有我院对方剂规范的重视度不够，谨慎规范的用药，不仅体现我院医师的水平，也将会带来更安全的医疗环境，需要我们共同努力。

三、结语

处方是具有法律效应的医疗文书，我们应该高度重视。医生撰写处方是医疗水平，技术水平，服务水平标志。不合理的用药可能会造成医疗资源的浪费，更可能对患者的健康乃至生命造成严重威胁。处方点评是一项长期性的工作，对促进合理用药起到积极的作用，但要从根本上提高合理用药水平，还需要医师

和药师对合理用药要足够地重视，还要不断提升自身业务水平，多措并举才能达到良好的效果。相信通过医师、药师、护士、医院行政部门的不断努力，以及我院诊疗系统的优化，我院处方质量会更一步提高，夯实合理用药，保障医疗安全。

2023 年第 4 季度我院门诊中药饮片处方点评

中药调剂室 张佳佳

处方点评是医院持续医疗质量改进和药品临床应用管理的重要组成部分，是提高临床药物治疗学水平的重要手段。为了切实加强我院处方管理，提高处方质量，促进合理用药。本季度随机抽取36000张门诊处方，进行分析与评价。现将我院2023年第4季度门诊中药饮片处方评价分析报告如下。

1、2023年第4季度中药饮片处方用药情况

2023年第4季度共抽取中药饮片处方36000张；平均每张处方金额322.16元；平均每张处方用药品种数16.28味（2023年3季度为15.18味），不合理处方占比8%（与2023年3季度的12.5%有所下降）。本季度中药饮片处方存在的不合理问题主要是：

- ① 处方的前记、正文、后记内容缺项，书写不规范或者字迹难以辨认的；占比不合理处方总数的0.03%。
- ② 开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全的；占比不合理处方总数的4.83%。
- ③ 无特殊情况下，门诊处方超过7日用量，急诊处方超过3日用量，慢性病、老年病或特殊情况下需要适当延长；占比不合理处方总数的4.37%。
- ④ 中药饮片处方药物未按照“君、臣、佐、使”的顺序排列，或未按要求标注药物调剂、煎煮等特殊要求的；占比不合理处方总数的0.56%。
- ⑤ 适应症不适宜的；占比不合理处方总数的1.92%。
- ⑥ 药品剂型或给药途径不适宜的；占比不合理处方总数的5.06%。
- ⑦ 用法、用量不适宜的；占比不合理处方总数的73.75%。
- ⑧ 有配伍禁忌或者不良相互作用的；占比不合理处方总数的9.47%

具体详见表1，各临床科室不合格中药饮片处方分布情况见表2。

2、结语

处方是具有法律效应的医疗文书，我们应该高度重视。其规范化程度不仅体现了医生的诊疗水平、责任心等，也反应了医院的整体业务素质和管理水平。不合格处方造成患者用药不合理甚至错误，进而导致医疗差错及医疗纠纷的发生。相信通过药师、医师和医院相关部门的不断共同努力，我院处方质量会不断提高，从而促进合理用药，保障医疗安全。

表1 2023年第4季度中药饮片处方不合理情况统计表点评结果

点评结果	存在不合理问题	不合理问题处方例次	占不合理处方比率 (%)	占所抽取处方的比率 (%)
不规范处方	1-1. 处方的前记、正文、后记内容缺项, 书写不规范或者字迹难以辨认的	1	0.03%	0.003%
不规范处方	1-10. 开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全的	146	5.07%	0.41%
不规范处方	1-12. 无特殊情况下, 门诊处方超过7日用量, 急诊处方超过3日用量, 慢性病、老年病或特殊情况下需要适当延长	132	4.58%	0.37%
不规范处方	1-15. 中药饮片处方药物未按照“君、臣、佐、使”的顺序排列, 或未按要求标注药物调剂、煎煮等特殊要求的	17	0.59%	0.05%
不适宜处方	2-1. 适应证不适宜的	58	2.01%	0.16%
不适宜处方	2-3. 药品剂型或给药途径不适宜的	153	5.31%	0.43%
不适宜处方	2-5. 用法、用量不适宜的	2228	77.39%	6.19%
不适宜处方	2-8. 有配伍禁忌或者不良相互作用的	286	9.93%	0.79%

表2 2023年第4季度各科室不合格中药饮片处方分布情况

科室	已评价处方数	不合理处方数	不合理处方数占已评价处方数比例 (%)	不合理处方数占所抽取处方数比例 (%)
便民门诊	360	102	28.33%	1.00%
传统疗法科	349	1	0.29%	0.97%
儿科PICU门诊	360	19	5.28%	1.00%
儿科八区门诊	406	14	3.45%	1.13%
儿科传统疗法门诊	258	12	4.65%	0.72%
儿科二区门诊	719	17	2.36%	2.00%
儿科发热门诊	129	6	4.65%	0.36%
儿科方便门诊	84	6	7.14%	0.23%
儿科六区门诊	1150	34	2.96%	3.19%
儿科门诊	1315	54	4.11%	3.65%
儿科七区门诊	229	6	2.62%	0.64%
儿科三区门诊	1082	26	2.40%	3.01%
儿科五区门诊	713	78	10.94%	1.98%
儿科一区门诊	1456	48	3.30%	4.04%
儿童保健科	4	0	0.00%	0.01%
耳鼻喉科门诊	328	10	3.05%	0.91%
发热门诊	26	0	0.00%	0.07%
放射科	1	0	0.00%	0.00%
风湿病科门诊	749	121	16.15%	2.08%
妇产科门诊	1053	73	6.93%	2.93%
感染性疾病门诊	2	0	0.00%	0.01%
肛肠病诊疗中心门诊	130	11	8.46%	0.36%

高血压专病门诊	45	0	0.00%	0.13%
骨伤二区门诊	103	28	27.18%	0.29%
骨伤一区门诊	32	3	9.38%	0.09%
国疗部儿科分部（人民路）	375	29	7.73%	1.04%
国疗部国医堂分部（人民路）	940	75	7.98%	2.61%
国疗部龙子湖分部（龙子湖）	229	26	11.35%	0.64%
国医大师门诊	55	4	7.27%	0.15%
国医堂门诊	3177	267	8.40%	8.83%
呼吸科门诊	2689	135	5.02%	7.47%
急诊儿科门诊	420	28	6.67%	1.17%
急诊耳鼻喉科门诊	1	0	0.00%	0.00%
急诊内科门诊	39	8	20.51%	0.11%
急诊外科门诊	20	5	25.00%	0.06%
介入科门诊	3	0	0.00%	0.01%
金水东路门诊	1144	142	12.41%	3.18%
康复科门诊	19	2	10.53%	0.05%
老年病科门诊	679	59	8.69%	1.89%
临床心理科门诊	38	1	2.63%	0.11%
龙子湖儿科门诊	43	6	13.95%	0.12%
龙子湖耳鼻喉科门诊	3	0	0.00%	0.01%
龙子湖妇产科门诊	5	0	0.00%	0.01%
龙子湖骨伤科二区门诊	4	1	25.00%	0.01%
龙子湖骨伤科一区门诊	1	0	0.00%	0.00%
龙子湖国际过敏性疾病诊疗中心门诊	18	7	38.89%	0.05%
龙子湖国医堂	27	1	3.70%	0.08%
龙子湖呼吸内科门诊	27	1	3.70%	0.08%
龙子湖急诊内科门诊	16	3	18.75%	0.04%
龙子湖急诊外科门诊	12	2	16.67%	0.03%
龙子湖康复科门诊	17	6	35.29%	0.05%
龙子湖男科门诊	8	2	25.00%	0.02%
龙子湖脑病科门诊	38	3	7.89%	0.11%
龙子湖内分泌科一区门诊	8	1	12.50%	0.02%
龙子湖皮肤科门诊	18	0	0.00%	0.05%
龙子湖脾胃肝胆科门诊	77	0	0.00%	0.21%
龙子湖普外科门诊	3	0	0.00%	0.01%
龙子湖乳腺外科门诊	8	0	0.00%	0.02%
龙子湖肾病科门诊	11	0	0.00%	0.03%
龙子湖生殖医学门诊	1	0	0.00%	0.00%
龙子湖心血管二区门诊	17	5	29.41%	0.05%
龙子湖心血管三区门诊	1	0	0.00%	0.00%
龙子湖血液肿瘤科门诊	64	6	9.38%	0.18%
龙子湖中医内科门诊	299	31	10.37%	0.83%
龙子湖中医特色疗法中心门诊	25	7	28.00%	0.07%
龙子湖中医外科门诊	107	18	16.82%	0.30%
泌尿外科二区门诊	15	1	6.67%	0.04%
泌尿外科一区门诊	4	0	0.00%	0.01%
男科门诊	1174	194	16.52%	3.26%

脑病门诊	2060	239	11.60%	5.72%
内分泌科二门诊	479	33	6.89%	1.33%
内分泌科门诊	427	57	13.35%	1.19%
皮肤科门诊	1155	69	5.97%	3.21%
脾胃肝胆病门诊	4463	225	5.04%	12.40%
普罗旺世儿科门诊	104	4	3.85%	0.29%
普罗旺世妇科门诊	45	3	6.67%	0.13%
普罗旺世颈肩腰腿疼门诊	27	6	22.22%	0.08%
普罗旺世中医内科门诊	141	12	8.51%	0.39%
普罗旺世中医外科门诊	88	1	1.14%	0.24%
普外二门诊	51	3	5.88%	0.14%
普外科门诊	15	1	6.67%	0.04%
乳腺外科门诊	442	18	4.07%	1.23%
嗓音咽喉病门诊	246	3	1.22%	0.68%
神经精神心理科门诊	56	4	7.14%	0.16%
神经外科门诊	19	3	15.79%	0.05%
肾病科二区门诊	12	3	25.00%	0.03%
肾病科门诊	341	61	17.89%	0.95%
肾病透析门诊	10	1	10.00%	0.03%
生殖医学科二区门诊	163	15	9.20%	0.45%
生殖医学科一区门诊	265	5	1.89%	0.74%
体检中心	14	2	14.29%	0.04%
推拿科门诊	79	11	13.92%	0.22%
晚间儿科门诊	26	0	0.00%	0.07%
晚间康复科门诊	1	0	0.00%	0.00%
晚间脾胃肝胆科门诊	1	0	0.00%	0.00%
无痛肛肠门诊	17	1	5.88%	0.05%
心血管二区门诊	314	49	15.61%	0.87%
心血管三区门诊	128	5	3.91%	0.36%
心血管四区(中医经典)门诊	136	4	2.94%	0.38%
心血管一区门诊	344	21	6.10%	0.96%
心脏康复门诊	1	0	0.00%	0.00%
胸外科门诊	24	1	4.17%	0.07%
血液净化中心门诊	2	2	100.00%	0.01%
血液肿瘤科门诊	894	150	16.78%	2.48%
眼科门诊	99	44	44.44%	0.28%
医疗保险科	146	42	28.77%	0.41%
针灸科疼痛门诊	123	15	12.20%	0.34%
整形美容科门诊	1	0	0.00%	0.00%
治未病健康管理中心	9	1	11.11%	0.03%
重症医学科门诊	3	0	0.00%	0.01%
周围血管科门诊	67	20	29.85%	0.19%

2023 年第 4 季度我院住院医嘱处方点评

住院药房 康冰亚

摘要：目的：通过对住院医嘱处方用药情况进行评价，促进临床合理用药。方法：从我院 HIS 系统中随机抽取住院医嘱：中成药、西药、抗菌药物的相关用药信息，并对其用药情况进行合理用药评价。结果：第四季度共随机抽取 3126 份并进行评价，不合理份数及不合理占比分别如下：不合理处方共计 156 份（10.92%），其中中成药不合理 80 份（5.05%），抗菌药物 76 份（4.96%），不合理分布占比靠前的主要有“超说明书适应证用药且无循证医学证据”、“用法用量不适宜，另外抗菌药物遴选的药品不适宜的占比亦较高”等。结论：临床用药尚需进一步规范，需要医生、护士、药师相互配合共同努力，以提高临床合理用药。

一、住院医嘱处方点评结果

我院 2023 年第四季度共从 HIS 系统随机抽取住院医嘱处方 3126 份，并按一并比例进行点评，处方医嘱类别：中成药、抗菌药物二种类型，点评结果具体见下表 1

表 2 住院医嘱处方点评结果汇总表

医嘱类别	抽取总份数	不合理医嘱数	不合理医嘱比例 (%)	不规范处方 (张)	用药不适宜处方 (张)	超常处方 (张)
住院中成药处方	1584	80	5.05	/	80	/
住院抗菌药物处方	1532	76	4.96	/	76	/
合计	3126	156	4.99	/	156	/

二、存在问题的频率分布

我院第四季度共点评住院医嘱 3126 例，发现存在问题 156，存在问题类别共有 8 种：超说明书适应证用药且无循证医学证据的（2-1）、遴选的药品不适宜的（2-2）、药品剂型或给药途径不适宜的（2-3）、用法、用量不适宜的（2-5）、联合用药不适宜的（2-6）、重复给药的（2-7）、有配伍禁忌或者不良相互作用（2-8）、其他用药不适宜情况的（2-9）。而处方中存在问题最多的项目为“适应证不适宜的”，中成药及抗菌药物主要存在问题见下图 1、图 2，频率分布详细情况见下表 2。

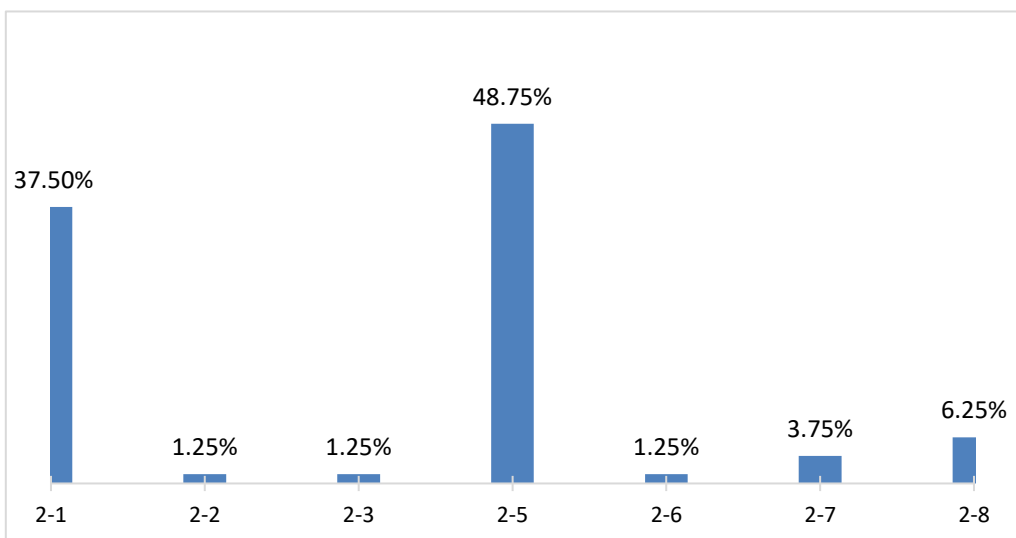


图1 中成药中存在问题类别占比

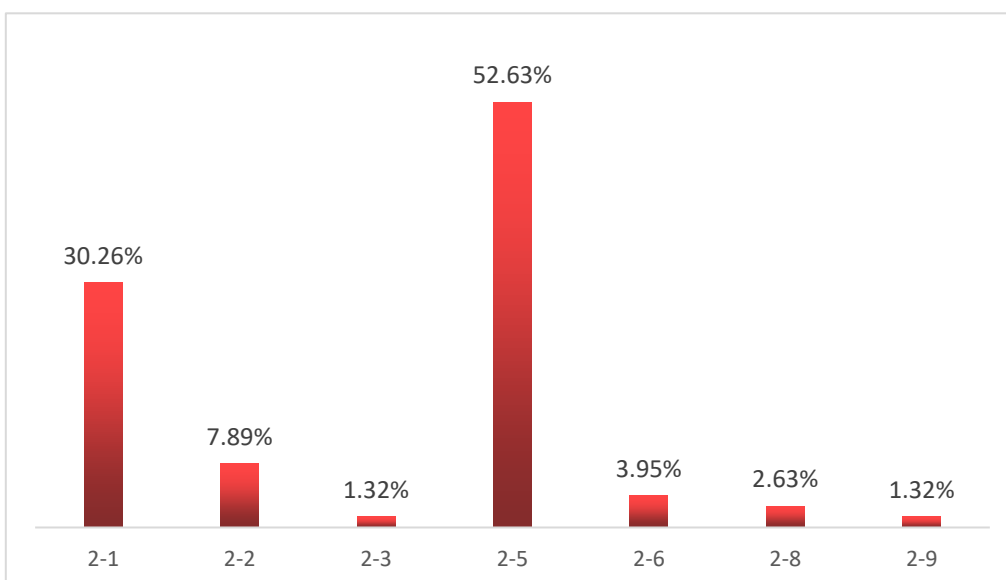


图2 抗菌药物中存在问题类别占比

表2 住院医嘱处方点评存在问题频率分布情况

分类	存在问题	例次	占比 (%)
住院 中成药处方	2-1: 超说明书适应证用药且无循证医学证据的	30	37.50
	2-2: 遴选的药品不适宜的	1	1.25
	2-3: 药品剂型或给药途径不适宜的	1	1.25
	2-5: 用法、用量不适宜的	39	48.75
	2-6: 联合用药不适宜的	1	1.25
	2-7: 重复给药	3	3.75

	2-8: 有配伍禁忌或者不良相互作用的	5	6.25
住院中成药处方 汇总		80	100
住院 抗菌药物处 方	2-1: 超适应症用药且无循证医学证据的	23	30.26
	2-2: 遴选的药品不适宜的	6	7.89
	2-3: 药品剂型或给药途径不适宜的	1	1.32
	2-5: 用法、用量不适宜的	40	52.63
	2-6: 联合用药不适宜的	3	3.95
	2-8: 有配伍禁忌或者不良相互作用的	2	2.63
	2-9: 其他用药不适宜情况的	1	1.32
住院抗菌药物处方 汇总		76	100

三、不合理用药情况分析

第四季度住院医嘱共点评 3126 例，发现不合理用药 1561 例，不合理占比为 4.99%，其中中成药不合理 80 份（5.05%），抗菌药物 76 份（4.96%）。中成药和抗菌药物中存在问题类别出现最多均为“超适应症用药且无循证医学证据的”、“用法用量不适宜”。

本季度处方点评中发现住院医嘱存在的主要问题有：

（1）超适应症用药 具体用药品种如下：中成药：丹参注射液、丹红注射液、舒血宁注射液、香丹注射液、喜炎平注射液等，迈之灵片多为活血化瘀类药物。抗菌药物：注射用头孢曲松钠、注射用头孢唑肟钠、注射用美洛西林钠、左氧氟沙星氯化钠注射液等。

（2）用法用量不适宜 具体用药品种如下：中成药：舒肝宁注射液、丹参注射液、舒血宁注射液、注射用黄芪多糖、香丹注射液，存在问题多为给药浓度偏高，溶媒使用不当、给药频次不合适、或给药疗程偏长等；抗菌药物：注射用比阿培南、注射用头孢替安等。用法用量存在问题主要有给药疗程偏长、注射用药给药浓度偏高/低超过规定上下限、围手术期预防用药过长、给药次数偏高或偏低等。

（3）遴选药品不合适或联合用药不适宜 遴选药品不适宜主要分布在抗菌药物，主要有：左氧氟沙星氯化钠、莫西沙星氯化钠，如患者有癫痫、电解质紊乱等存在用药禁忌问题，普通感染，给与广谱抗生素等。联合用药不适宜主要集中在中成药注射液与胰岛素混合在一起静脉滴注，存在一定用药安全的问题。

四、结语

《新医师》法明确规定医师用药原则“安全有效，经济合理”，用药的核心与重点在于药物的使用安全性，充分发挥药物的临床效果，降低患者的耐药性，同时也减少患者的用药不良反应，保证患者的用药安全性。此过程中临床药师参与患者的用药指导，应主动参与医师的治疗团队建设，为医师药方开具提供科学、合理的建议，不断优化患者的用药效果，降低患者用药不良反应发生风险。

·不良反应·

我院 2023 年第 4 季度不良反应报告及分析

临床药学室 温瀑

【摘要】目的：分析我院不良反应（ADR）发生的基本情况，为我院临床安全、合理用药提供参考。
方法：收集我院 2023 年第 4 季度的所有 ADE/ADR 报告，分别从患者的年龄、性别、ADE/ADR 的严重程度、反应类型、临床表现，发生 ADE/ADR 的药物种类、给药途径等方面对数据进行统计分析。**结果：**不良反应中，性别以男性患者居多，年龄以 41-65 岁中老年患者居多，给药途径以静脉滴注为主，而这些不良反应的临床表现以消化系统、皮肤及其附件、神经系统损害居多。**结论：**需加强规范口服药的使用，严格按照说明书使用，临床药师积极协助临床医生加强患者的用药监护。

【关键词】药品不良反应；中药注射剂；ADE/ADR

为了解我院 ADE/ADR 发生的特点及规律，促进 ADE/ADR 监测工作的深入开展，同时为临床安全、合理用药提供参考，对 2023 年 10-12 月上报的所有 ADE/ADR 报告进行分析与总结。

1 资料与方法

资料来源于我院临床药剂科收集的 2023 年第 4 季度的 ADE/ADR 报告共 99 例，按患者性别、年龄，引发的 ADE/ADR 的药品种类、给药途径、ADE/ADR 涉及器官或系统及临床表现等方面进行统计、分析。

2 结果

2.1 ADE/ADR 患者的性别与年龄分布

在 214 例 ADE/ADR 报告中，其中男 53 例、女 46 例。

表 1 ADE/ADR 的年龄分布（例）

性别	年龄（岁）					合计	构成比（%）
	<7	7~17	18~40	41~65	>65		
男	0	1	13	26	13	53	53.54%
女	0	0	12	20	14	46	46.46%
合计	0	1	25	46	27	99	100.00%
构成比（%）	0.00%	1.01%	25.25%	46.46%	27.27%	100.00%	

2.2 ADE/ADR 严重程度分布

99 例不良反应报告中，15 严重不良反应，84 例 ADE/ADR 报告为为一般类型，无死亡的病例。

2.3 药物种类及分布

99 例 ADE/ADR 共涉及 75 种药物 99 例次，药品统计情况见表 2。

表 2 药品统计情况

药品通用名称	例次	药品通用名称	例次
阿司匹林肠溶片	1	氯化钾注射液	1
艾司奥美拉唑镁肠溶胶囊	1	葡萄糖注射液	1
奥氮平片	1	肾衰宁颗粒	1
奥硝唑片	1	生血宝颗粒	1
百令片	1	舒肝解郁胶囊	1
苯磺酸氨氯地平片	1	舒肝宁注射液	2
博正	1	替格瑞洛片	1
醋酸曲安奈德注射液	1	天麻素注射液	1
丹参酮 IIA 磺酸钠注射液	2	吸入用乙酰半胱氨酸溶液	2
迪莫新	1	硝苯地平控释片	3
地塞米松磷酸钠注射液	1	硝酸甘油注射液	1
碘海醇注射液	1	心宝丸	1
多种微量元素注射液(I)	2	信迪利单抗注射液	1
非布司他片	1	烟酰胺注射液	1
非奈利酮片	1	盐酸贝那普利片	1
肺力咳合剂	1	盐酸多西环素片	1
呋塞米注射液	1	盐酸莫西沙星氯化钠	1
氟哌噻吨美利曲辛片	1	盐酸莫西沙星氯化钠注射液	3
复方氨基酸注射液(14AA-SF)	2	盐酸普拉克索缓释片	1
复方氨基酸注射液(18AA-II)	1	盐酸特拉唑嗪片	2
复方氨基酸注射液(20AA)	3	盐酸替罗非班氯化钠注射液	1
甘露醇注射液	1	盐酸西那卡塞片	1
琥珀酸美托洛尔缓释片	1	盐酸伊伐布雷定片	1
华蟾素胶囊	1	银杏蜜环口服溶液	1
甲苯磺酸艾多沙班片	1	注射用艾普拉唑钠	1
甲钴胺注射液	1	注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸	3
甲磺酸溴隐亭片	1	注射用多黏菌素 E 甲磺酸钠	1
甲硝唑氯化钠注射液	1	注射用环磷腺苷	1
金水宝片	1	注射用甲磺酸加贝酯	2
康复新液	3	注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	1
康莱特注射液	3	注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠	1
渴络欣胶囊	1	注射用替加环素	1
来氟米特片	1	注射用替加环素注射液	1
雷公藤多苷片	1	注射用盐酸罂粟碱	2
磷酸奥司他韦颗粒	1	注射用尤瑞克林	1
硫酸氢氯吡格雷片	3	注射用脂溶性维生素(II)	1
硫酸特布他林雾化吸入用溶液	1	左氧氟沙星氯化钠注射液	3
氯化钾颗粒	1		

2.4 引发 ADE/ADR 的给药途径

引发 ADE/ADR 的给药途径及其构成比统计情况见表 3。

表 3 给药途径及其构成比

给药途径	例数	构成比 (%)
静脉滴注	45	45.45%

口服	42	42.42%
吸入给药	4	4.04%
泵内注射	3	3.03%
静脉注射	3	3.03%
注射	1	1.01%
冲洗	1	1.01%
总计	99	100.00%

2.5 ADE/ADR 反应类型及临床表现

ADE/ADR 不良反应类型及临床表现及其构成比统计情况见表 4。（一份不良反应报告可能涉及多个器官或系统损害）

表 4 器官或系统、临床表现及其构成比

不良反应类型	临床表现	例次	构成比(%)
消化系统损害	恶心、腹痛、腹泻、腹胀、呕吐、烧心、胃不适、胃肠道反应、转氨酶升高、肝损伤	35	35.35%
神经系统损害	头疼、头晕、失眠、烦躁（一般）；幻觉（一般）、精神障碍（一般）、局部麻木	17	17.17%
皮肤及其附件损害	皮疹、皮疹加重、瘙痒、斑丘疹、荨麻疹	14	14.14%
其他损害	静脉炎、出血（牙龈、鼻、非特异）、血管炎、高钾血症	13	13.13%
全身损害	高热、发热、发热反应、寒战、颤抖	6	6.06%
呼吸系统损害	咳嗽、呼吸困难、咽部不适	6	6.06%
心血管系统损害	心动过速、心慌、胸闷、眩晕	5	5.05%
局部损害	眶周水肿、注射部位红肿、牙龈增生	3	3.03%
合计		99	100%

3 结论

根据统计结果 99 例 ADE/ADR 报告中 84 例为一般类型，15 例为严重类型。本季度发生 ADE/ADR 患者性别以男性患者居多，年龄以 41-65 岁中老年患者居多，给药途径以静脉滴注为主，而这些不良反应的临床表现以消化系统、皮肤及其附件、神经系统损害居多。

·基因检测·

我院 2023 年第 4 季度基因检测和血药浓度监测报告

张辉, 李伟霞, 张明亮, 吴娅丽, 杨柳青, 王晓艳 *

(1 临床药理室; 2 中药药代动力学实验室; 3 河南省中药临床应用、评价与转化工程研究中心)

为了解我院 2023 年基因检测和血药浓度监测项目开展情况, 现采用系统回顾性调查方法对我院 2023 年 10 月至 2023 年 12 月在临床药理室接受基因检测和血药浓度监测的患者基本信息和检测结果进行分析, 结果汇总如下。

1 数据来源

1.1 基因检测检测方法

项目 MTHFR(叶酸)、华法林和 ALDH2(酒精)采用杭州博日科技有限公司的 XP 基因扩增仪, 上海百傲科技有限公司的全自动杂交仪和生物芯片识读仪进行检测, 试剂为上海百傲科技有限公司配套试剂。

项目 CYP2C19(氯吡格雷)采用西安天隆科技有限公司的 Fscan 48E 多通道荧光定量分析仪, 试剂为西安天隆科技有限公司配套试剂。

1.2 血药浓度监测检测方法

采用美国西门子公司生产的 Viva-E 全自动生化分析仪均相酶放大免疫检测技术 (EMIT), 其检测原理是酶标抗原 AgE (试剂 B) 抗体 Ab (试剂 A) 结合形成 AbAgE 后, 空间位阻影响了酶的活性中心, 酶活性受抑制, 具有酶活性的游离酶标抗原 AgE 相对增加, 反应体系中酶活性增强, 最终反应体系中未标记抗原 Ag (样品) 浓度的随着酶活性增强而升高; 开展了丙戊酸、地高辛和卡马西平的血药浓度监测。

2 数据预处理说明

2.1 费别项

把工伤医保, 省医保, 市医保, 铁路医保, 异地医保和新农合归为一类, 改为“医保”, 自费和缺失归为“自费”。

2.2 病人类型项

住院为“住院”, 体检为“体检中心”, 除住院、体检外的其他项归为“门诊”。

2.3 血药浓度监测结果分级

低于下限的为“L”, 表示低于有效治疗浓度; 介于下限和上限之间的为“M”, 表示合理的药物浓度; 高于上限的为“H”, 表示有效浓度超过合理范围。各项目上限、下限见表 1。

表 1 血药浓度监测项目监测结果

名称	下限	上限	单位
丙戊酸(VPA)	50	100	μg/mL
地高辛(Digoxin)	0.5	2	ng/mL
卡马西平(CBZ)	4	12	μg/mL
甲氨蝶呤(MTH)	0	1000	μg/mL

2.4 基因检测结果分级

将结果中快代谢型或酶活性高的转化为“H”，中代谢型或酶活性中的，转换为“M”，慢代谢型或酶活性低的，转换为“L”类别中，把工伤医保，省医保，市医保，铁路医保，异地医保归为一类，改为“医保”，新农合保持不变，自费和缺失归为“自费”。

表 2 基因检测结果分型及标化

检测类别	检测结果类别	检测结果分型	标化分型
MTHFR(叶酸)	MTHFR-CC 型	快代谢型	H
MTHFR(叶酸)	MTHFR-CT 型	中代谢型	M
MTHFR(叶酸)	MTHFR-TT 型	低代谢型	L
CYP2C19(氯吡格雷)	11636GG681GG	快代谢型	H
CYP2C19(氯吡格雷)	12636GG681GA	中代谢型	M
CYP2C19(氯吡格雷)	13636GA681GG	中代谢型	M
CYP2C19(氯吡格雷)	22636GG681AA	慢代谢型	L
CYP2C19(氯吡格雷)	33636AA681GG	慢代谢型	L
CYP2C19(氯吡格雷)	23636GA681GA	慢代谢型	L
华法林	CYP2C9*1/*1	酶活性高，快代谢型	H
华法林	CYP2C9*1/*2	酶活性中，中代谢型	M
华法林	CYP2C9*1/*3	酶活性中，中代谢型	M
华法林	CYP2C9*2/*2	酶活性低，慢代谢型	L
华法林	CYP2C9*2/*3	酶活性低，慢代谢型	L
华法林	CYP2C9*3/*3	酶活性低，慢代谢型	L
华法林	VKORC1-1639GG	酶活性高	H
华法林	VKORC1-1639GA	酶活性中	M
华法林	VKORC1-1639AA	酶活性低	L
ALDH2(酒精)	Glu504Glu	酶活性高	H
ALDH2(酒精)	Glu504Lys	酶活性中	M

ALDH2(酒精)	Lys504Lys	酶活性低	L
-----------	-----------	------	---

3 统计结果

3.1 年龄分布情况

表 3 患者的年龄情况分布

类别	检测项目名称	最小年龄	平均年龄
基因检测		19	38
	MTHFR(叶酸)	19	36
	CYP2C19(氯吡格雷)	33	64
血药浓度监测		0	30
	卡马西平(CBZ)	39	53
	地高辛(Digoxin)	55	72
	丙戊酸(VPA)	0	20
总计		0	38

有上表 3 表可知,叶酸基因检测的患者平均年龄为 36 岁,氯吡格雷基因检测患者平均年龄为 64 岁。血药浓度监测中,丙戊酸患者平均年龄为 20 岁,地高辛患者平均年龄为 72 岁。

3.2 性别分布情况

表 4 患者的性别分布情况

类别	检测项目名称	男	女
基因检测		257	654
	CYP2C19(氯吡格雷)	65	28
	MTHFR(叶酸)	192	626
血药浓度监测		71	40
	丙戊酸(VPA)	61	27
	地高辛(Digoxin)	8	10
	卡马西平(CBZ)	2	3
总计		328	694

由表 4 上表可知,基因检测中,叶酸基因检测患者中女性较多。

3.3 检测结果分级

表 5 检测结果分级统计情况

类别	检测项目名称	H		M		L	
		例次	占比	例次	占比	例次	占比
基因检测		155	17.01%	432	47.42%	324	35.57%
	CYP2C19(氯吡格雷)	39	41.94%	44	47.31%	10	10.75%
	MTHFR(叶酸)	116	14.18%	388	47.43%	314	38.39%
血药浓度监测		13	11.71%	72	64.86%	26	23.42%
	丙戊酸(VPA)	8	9.09%	57	64.77%	23	26.14%
	地高辛(Digoxin)	5	27.78%	13	72.22%	0	0.00%
	卡马西平(CBZ)	0	0.00%	2	40.00%	3	60.00%
总计		168	16.44%	504	49.32%	350	34.25%

由表 5 可知，在基因检测项目中，进行 MTHFR(叶酸)基因型检测的患者最多，CYP2C19(氯吡格雷)次之，ALDH2(酒精)第三，CYP2C9&VKORC1(华法林)最少。血药浓度监测中，丙戊酸监测最多，地高辛，卡马西平和甲氨蝶呤较少。其中丙戊酸血药浓度监测中，在合理范围的占 64.77%，地高辛的血药浓度在合理范围的仅 72.22%。整体上来说，合理的浓度占主要比例。

3.4 患者费别分布情况

表 6 患者费别分布情况

类别	检测项目名称	医保	自费
基因检测		159	752
	CYP2C19(氯吡格雷)	79	14
	MTHFR(叶酸)	80	738
血药浓度监测		33	78
	丙戊酸(VPA)	21	67
	地高辛(Digoxin)	10	8
	卡马西平(CBZ)	2	3
总计		192	830

有表 6 可知，基因检测项目中，叶酸和丙戊酸的检测费别类型中，自费占比最高。氯吡格雷检测医保付费的较多。

3.5 患者类型分布情况

表 7 患者类型分布情况

类别	检测项目名称	门诊	体检	住院
基因检测		672	22	217
	CYP2C19(氯吡格雷)	0	0	93
	MTHFR(叶酸)	672	22	124
血药浓度监测		54	0	57
	丙戊酸(VPA)	50	0	38
	地高辛(Digoxin)	1	0	17
	卡马西平(CBZ)	3	0	2
总计		726	22	274

由表 7 可知，叶酸、丙戊酸的患者，主要为门诊患者。

3.6 患者类型分布情况

表 8 患者科室分布情况

检测项目名称	科室	例次
CYP2C19(氯吡格雷)	心血管内科一病区	60
	心血管内科二病区	26
	脑病科一病区	4
	脑病科二病区	1
	呼吸内科一病区	1
	介入科	1
	MTHFR(叶酸)	妇产科门诊
MTHFR(叶酸)	生殖医学科一区门诊	165
	金水东路门诊	141
	脑病科二病区	95
	国医堂门诊	33
	其他	19
	生殖医学科二区门诊	16
	妇产科三区	12
	普罗旺世妇科门诊	8
	妇产科一区	7

	龙子湖妇产科门诊	4
	生殖医学科二病区	4
	生殖医学科一病区	3
	脾胃肝胆病门诊	1
	牛佳佳家属	1
	体检中心	1
	老年病科门诊	1
	退休干部	1
	周围血管科门诊	1
	内分泌科一病区	1
	风湿病科病区	1
	妇产科二区	1
丙戊酸(VPA)	儿科三区门诊	26
	儿科七病区	14
	儿科七区门诊	8
	儿科三病区	6
	脑病门诊	5
	互联网儿科七区门诊	4
	康复科二病区	3
	脑病科一病区	3
	康复科病区	2
	呼吸/感染 ICU (RICU)	2
	神经重症科	2
	急诊综合内科病区	2
	脑病科五病区	1
	脑病科二病区	1
	神经外科门诊	1
	神经外科病区	1
	儿科方便门诊	1
	康复科门诊	1
	国疗部儿科分部 (人民路)	1
	儿科二区门诊	1

	龙子湖康复科门诊	1
	PICU 病区	1
	儿科一区门诊	1
地高辛(Digoxin)	心血管内科二病区	6
	急诊综合内科病区	4
	康复科病区	3
	心血管内科三病区	2
	医疗保险科	1
	脑病科三病区	1
	心血管内科一病区	1
卡马西平(CBZ)	脑病门诊	2
	神经外科门诊	1
	脑病科一病区	1
	康复科二病区	1
总计		1022

由表 8 可知，主要科室分布情况，叶酸主要有妇产科门诊、生殖医学科一区门诊和金水东路门诊等；丙戊酸主要患者为儿科三区门诊、儿科七病区和儿科七区门诊等。

3.7 患者类型分布情况

表 9 患者诊断分布情况

检测项目名称	临床诊断
CYP2C19(氯吡格雷)	冠状动脉粥样硬化性心脏病
	胸痹
	急性冠脉综合征
	胸痹心痛
	脑梗死
	心力衰竭
MTHFR(叶酸)	健康查体
	妊娠状态
	女性不孕症

	不孕
	不良孕产个人史
丙戊酸(VPA)	
	癫痫
	痫病
	发育迟滞
	脑出血
	脑电图检查
	脑外伤
地高辛(Digoxin)	
	脑梗死
	急性心力衰竭
	心房颤动
	心力衰竭
	冠状动脉粥样硬化性心脏病
	中风
	心衰
	肢体无力
	低血糖症
	心律失常
	高血压
	充血性心力衰竭
卡马西平(CBZ)	
	痫病
	癫痫
	癫痫
	脑外伤
	中风
总计	

注：诊断为每个项目的第一诊断，按例次降序排列后，取每个项目的前 5，诊断项中“空白”为空值，“”项为不可见字符项。

由表 9 可知，氯吡格雷主要诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病和胸痹等心脑血管疾病。叶酸基因检测

主要为健康查体、妊娠状态和女性不孕症等；丙戊酸为癫痫等；地高辛主要是脑梗死等。

4 小结

结合表 6、表 7，可以很好的解释门诊患者主要还是已自费监测为主。住院患者用医保付费的较多。

通过基因检测技术手段，对人体 MTHFR 基因做检测，可以及早发现不同个体对叶酸的吸收利水平，从而筛查出容易引起叶酸缺乏的高危人群，实现个性化增补叶酸（因人而异地确切给出叶酸补充计划和补充量），从而增强叶酸补充依从性，同时加强产前检查以降低新生儿出生缺陷风险。结合数据发现，改项目检测的主要是孕龄妇女，主要诊断多见健康查体、妊娠状态和女性不孕症等。

通过对 CYP2C19 的基因位点类型检测，可为临床需要使用氯吡格雷患者尤其是术后患者提供重要指导，氯吡格雷在弱代谢患者体内有效性降低，因为其不能有效地将氯吡格雷转化成其活性产物，所以，对于弱代谢型患者，医生应建议患者使用其他抗血小板聚集药物或调整氯吡格雷的用药剂量，有效预防不良反应或者不良事件的发生。检测该项目的患者主要是中老年人，同时发现主要是住院患者。

通过对丙戊酸血药浓度监测的数据分析，患者主要以青少年及儿童为主。主要以治疗癫痫为主。

通过对 3 种药物浓度结果的分析发现，目前主要是以临床推荐的治疗范围为基准，药物使用应从小剂量开始，在监测血药浓度的情况下，逐步增加剂量至有效浓度，这样可避免因盲目加药导致药物过量而产生不良反应；另外，要随时了解患者服药情况，避免因患者自行减药或停药导致已得到控制的疾病复发。但对少部分患者而言，由于个体差异，病情轻重不一，有效浓度可能不在其治疗范围内，因此在临床上，应全面分析患者的剂量方案、用药史、重要的实验室数据，如肝肾功能指标等，结合血药浓度监测结果和临床疗效随时调整剂量，真正做到个体化给药。

由于临床上联合用药情况非常普遍，而每个患者联合用药的情况也非常不一样，药物相互作用加上病人的遗传因素差异使得临床上个体化用药变得更加复杂，但也正因此使得个体化用药对指导临床合理用药更具指导意义，为最终实现临床精准用药有着越来越重要的作用。

·细菌耐药监测·

我院 2023 年第 4 季度细菌耐药监测报告

检验科微生物室 荆鹏伟

为了解我院 2023 年第 4 季度细菌流行与临床分离菌的耐药率，用 WHONET2023 软件对我院 2023 年第 4 季度（2023.10.1-12.31）临床非重复分离菌株的鉴定和药敏结果进行分析，按 CLSI2023 版标准判断结果，结果汇总如下。

一、菌株分布

2023 年第 4 季度分离非重复菌株（排除同一患者重复菌株，以下同）共 1230 株。菌株类型分布、细菌的分布、真菌的分布、菌株在各类标本中分布见表 1-表 4。

表 1 菌株类型分布

细菌类型	菌株数量	构成比(%)
革兰阴性菌	825	67.1
革兰阳性菌	243	19.8
真菌	162	13.2
合计	1230	100

表 2 1068 株细菌的分布

细菌	细菌类型*	菌株数量	构成比(%)
肺炎克雷伯菌	-	196	18.4
大肠埃希菌	-	159	14.9
铜绿假单胞菌	-	141	13.2
鲍曼不动杆菌	-	96	9
金黄色葡萄球菌	+	62	5.8
嗜麦芽窄食单胞菌	-	41	3.8
粪肠球菌	+	32	3
奇异变形杆菌	-	25	2.3
阴沟肠杆菌	-	22	2.1
表皮葡萄球菌	+	22	2.1
屎肠球菌	+	21	2
粘质沙雷菌	-	21	2
肺炎链球菌	+	18	1.7
人葡萄球菌	+	12	1.1
其他		200	18.7
合计		1068	100

*注：-：革兰阴性菌，+：革兰阳性菌

表3 162株真菌的分布

细菌	株数量	构成比(%)
念珠菌属	67	41.4
白色念珠菌	32	19.8
曲霉属	29	17.9
热带念珠菌	12	7.4
光滑念珠菌	11	6.8
近平滑念珠菌	6	3.7
克柔念珠菌	2	1.2
镰孢属	2	1.2
季也蒙念珠菌	1	0.6
合计	162	100

表4 1230株菌在各类标本中的分布

标本类型	株数量	构成比(%)
下呼吸道	632	51.4
尿液	309	25.1
血液	130	10.6
脓液	66	5.4
分泌物	42	3.4
其他无菌体液	18	1.5
导管	12	1
引流液	10	0.8
脑脊液	4	0.3
组织	3	0.2
粪便	2	0.2
前列腺液	1	0.1
咽拭子	1	0.1
合计	1230	100

二、主要多重耐药菌的检出率

2023年第4季度主要多重耐药菌检出率见表5。

表5 主要多重耐药菌检出率(%)

耐药菌名称	总菌株数	耐药菌株数	检出率(%)
耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)	68	51	75.0
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)	62	19	30.6
耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 ¹ (CRE)	490	97	19.8
耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 ¹ (CR-KPN)	196	79	40.3
耐碳青霉烯类大肠埃希菌 ¹ (CR-ECO)	159	4	2.5
耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 ² (CR-ABA)	96	74	77.1
耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 ² (CR-PAE)	141	50	35.5

注：1.耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌（包括肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌）指对亚胺培南、美罗培南或厄他培南等碳青霉烯类药物中的1种或1种以上耐药的肠杆菌科细菌。

2.碳青霉烯耐药的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌是指对亚胺培南、美罗培南等碳青霉烯类药物（厄他培南除外）中的1种或1种以上耐药的细菌。

三、主要致病菌对常用抗菌药物的耐药率

2023年第3季度常见革兰阴性菌对常见抗菌药物的耐药率见表6。

2023年第3季度常见革兰阳性菌对常见抗菌药物的耐药率见表7。

表6 革兰阴性菌对抗菌药物耐药率（%）

抗菌药物	肺炎克雷伯菌（196株）	大肠埃希菌（159株）	铜绿假单胞菌（141株）	鲍曼不动杆菌（96株）	嗜麦芽窄食单胞菌（41株）
氨苄西林	91.1	85.4	-	-	-
哌拉西林	62.1	83.9	25.4	77.6	-
阿莫西林/克拉维酸	46.3	18.5	-	-	-
头孢哌酮/舒巴坦	53.1	6.7	-	-	-
氨苄西林/舒巴坦	53.1	30.6	-	69.5	-
哌拉西林/他唑巴坦	46.3	12.1	22.2	74.7	-
头孢唑啉	59.2	54.1	-	-	-
头孢呋辛	63.5	54.5	-	-	-
头孢他啶	51.6	23.6	18.5	76.8	72.5
头孢噻肟	58.5	52.2	-	78.9	-
头孢吡肟	54.3	37.6	20	77.9	-
氨曲南	54.3	30.6	30.4	-	-
亚胺培南	42	1.9	37	77.9	-
美洛培南	42	1.9	31.1	77.9	-
阿米卡星	27.1	3.2	14.1	64.2	-
庆大霉素	36.2	42.7	18.5	70.5	-
环丙沙星	56.4	66.2	24.4	76.8	-
左氧氟沙星	52.7	61.8	28.9	74.7	12.5
复方新诺明	40.4	60.5	-	45.3	2.6
粘菌素	6.5	0	0	1.5	-
四环素	52.4	69.6	-	N	-

表7 革兰阳性菌对抗菌药物耐药率（%）

抗菌药物	金黄色葡萄球菌(62株)	凝固酶阴性葡萄球菌(68株)	粪肠球菌(32株)	屎肠球菌(21株)	肺炎链球菌（18株）△
青霉素	90.3	97.2	9.4	47.6	5.6

氨苄西林	-	-	15.6	95.2	-
苯唑西林	30.6	85	-	-	-
阿莫西林/克拉维酸	-	-	-	-	22.2
头孢西丁※	30.6	-	-	-	-
头孢呋辛	-	-	-	-	83.3
头孢曲松	-	-	-	-	16.7
头孢吡肟	-	-	-	-	11.1
美罗培南	-	-	-	-	11.8
阿米卡星	-	-	-	-	-
庆大霉素	21	38.3	-	-	-
妥布霉素	-	-	-	-	-
利福平	8.1	8.3	N	N	5.6
环丙沙星	16.1	65	40	N	-
左氧氟沙星	N	N	N	N	16.7
复方新诺明	16.1	50	-	-	55.6
克林霉素	28.8	38.6	-	-	93.8
红霉素	65.6	89.7	76.5	92.3	93.8
利奈唑胺	0	0	0	0	0
万古霉素	0	0	0	0	0
替考拉宁	0	0	0	0	-
四环素	14.5	32.8	78.6	68.8	94.4

备注：“-”：CLSI 无相应折点（解释标准），可能为天然耐药或尚未建立折点；※：头孢西丁对凝固酶阴性葡萄球菌无 MIC 法折点；“N” 测试数据不足。△肺炎链球菌对青霉素、头孢类药物折点标准参考非脑脊液标本判断。

平消胶囊治疗乳腺癌的系统评价

住院药房 谢薇

乳腺癌是临床常见病、高发病,2020 年全球癌症数据统计,乳腺癌的发病率超过肺癌,以 226 万例的新发病例位居全球癌症发病率首位。同时,在 2020 年全球女性癌症死亡人数中,乳腺癌以 68 万例位居首位。可见,乳腺癌已成为危害国民健康的重大疾病,为社会发展带来了较大的经济负担,为人类健康带来了重大威胁。目前,现代医学多采用化疗、靶向治疗、免疫治疗、放射治疗、手术等治疗方法,虽有一定疗效,但存在不良反应大、耐药率高等诸多问题,需要我们探寻新的诊疗思路。中医药治疗恶性肿瘤历史悠久,从《黄帝内经》《神农本草经》《伤寒杂病论》开始,许多专著记载了关于乳岩、乳石痂等治疗中药和方剂。并且,越来越多的临床实践表明,中医药在乳腺癌的治疗中发挥着越来越重要的作用,可以提高患者生活质量,减轻不良反应

平消胶囊由郁金、仙鹤草、五灵脂等组成,具有活血化淤、散结消肿的功效^[2],并在治疗乳腺炎、乳腺增生等乳腺相关疾病方面具有较好的疗效^[3-4]。研究发现,平消胶囊治疗乳腺癌可以进一步提高患者的临床疗效^[5]。可见,平消胶囊临床应用广泛。目前,关于平消胶囊辅助治疗乳腺癌的随机对照试验较多,但缺乏规范的系统评价。因此,本研究通过对平消胶囊联合西医治疗乳腺癌的效果进行分析,以期临床用药提供指导。

资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 研究对象文献纳入标准:①经病理或细胞学确诊为乳腺癌;②kamofsky 评分>60 分;③肝肾功能无异常;④无化疗治疗、放疗治疗、免疫治疗、内分泌治疗等禁忌证。

排除标准:①同时患有其他肿瘤的患者;②无法获得全文的文献;③非临床随机对照试验或者为半随机对照试验或假随机对照试验;④不能控制试验质量。

1.1.2 干预措施试验组采用平消胶囊联合西医治疗;对照组采用西医治疗

1.1.3 结局指标疗效性指标:①客观缓解率;疾病控制率;②生活质量以 kamofsky 评分为判断标准(治疗前后 kamofsky 评分增加=10 分);③免疫指标:T 淋巴细胞亚群;④生存状况:无进展生存期(progressionfreesurvival,pFS)、总生存期(overallsurvival,OS);⑤中医证候疗效以有效率为判断标准。有效率=(显效+有效)/n×100%,安全性指标:按 WHO 抗癌药物不良反应评价标准评定并分级。

1.2 文献检索策略从各数据库建库间检索至 2022 年 7 月检索中国知网、万方医学数据库、维普

资讯、中国生物医学文献数据库、pubMed、CochraneLibrary、EMbase 相关的随机对照试验。同时根据不同数据库特点制定检索式。中文检索词：“平消胶囊”“乳腺癌”“乳岩”“乳腺恶性肿瘤”。英文检索词：“pingxiaoCapsule”“breastcancer”“breastcarcinoma”“Milkrock”。

1.3 文献筛选和资料提取对纳入的基本资料及观察指标均由两名研究者按照本研究的纳入标准、排除标准独立筛选,并进行交叉核对,如数据存在分歧,由第3位研究者协助判断后,提取、录入信息。

1.4 统计学方法本研究采用 Cochrane 协助网提供的 RevMan5.3 进行 Meta 分析。I² ≤ 50%, 采用固定效应模型分析; I² > 50%, 采用随机效应模型分析。二分类变量采用相对危险度, 连续变量采用 MD 或 SMD, 判断异质性的来源则通过亚组分析、敏感性分析或 Meta 回归分析。采用描述性分析异质性来源不清楚的文献。

结果

2.1 文献检索本研究初步共检索出 176 篇相关文献, 删除不相关文献、重复文献及阅读题目、摘要、全文后, 根据制定的纳入及排除标准, 纳入 15 篇^[5-19]。

2.2 纳入研究的基本特征本研究共纳入文献 15 篇, 样本量共计 1402 例, 其中试验组样本量为 722 例, 对照组样本量为 680 例, 见表 1。

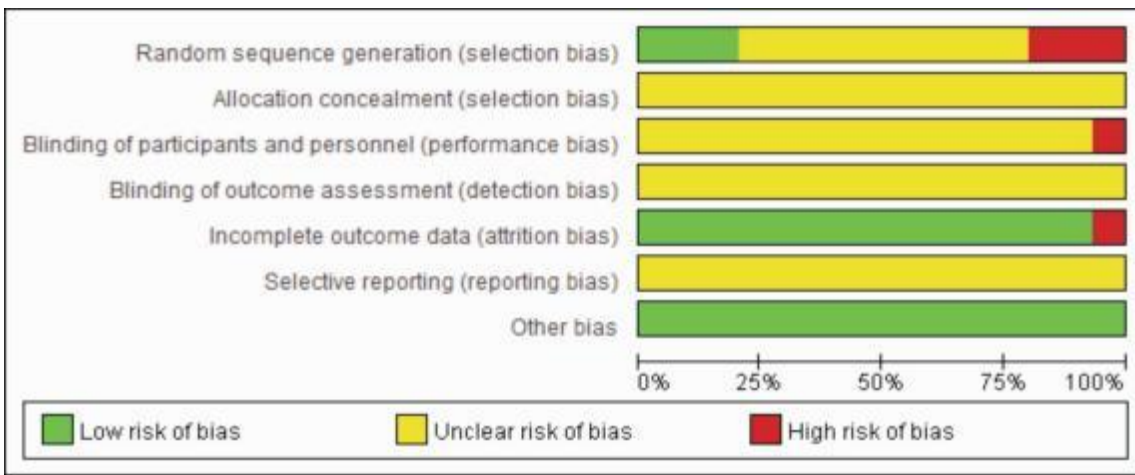
2.3 纳入研究的方法学质量评价涉及随机数字表的文献有 3 篇^[5, 7, 16], 评为“低风险”; 3 篇未提及随机分组^[6, 12, 18], 评为高风险; 未说明具体随机方法的文献有 9 篇, 评为“不清楚”。除 1 篇无法使用盲法^[10], 14 篇未提及盲法, 评为“不清楚”。除 1 篇数据存在缺陷风险^[10], 14 篇文献研究数据完整, 评为“低”, 见图表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究 第一作者	时 间 /年	样本量/ 例		年龄/岁	干预措施		治疗周期	结局指标
		T	C		T	C		
李红君 ^[5]	2019	49	49	52.13±9.72	平消胶囊+化疗	化疗	2个周期	③④⑥
金政男 ^[6]	2012	31	29	56.56	平消胶囊+化疗	化疗	4-6个周期	①②③
孙颖 ^[7]	2020	59	59	52.7±4.8	平消胶囊+化疗	化疗	4-6个周期	③④⑤
郑年生 ^[8]	2004	45	42	47.847.5	平消胶囊+化疗	化疗	5个周期	②④
常庆龙 ^[9]	2010	58	52	49.246.4	平消胶囊+化疗	化疗	6个周期	②
高国媚 ^[10]	2016	73	73	54.7±5.7452.4±4.82	平消胶囊+化疗	化疗	6个周期	③
刘朝阳 ^[11]	2009	28	26	54	平消胶囊+化疗	化疗	4-6个周期	③④⑤
向澜 ^[12]	2020	36	40	54.5±6.953.6±7.2	平消胶囊+化疗	化疗	2个周期以上	③④

张学梅 ^[13]	2010	44	41	--	平消胶囊+内分泌	内分泌	至病情进展	③⑤⑥
冯丹 ^[14]	2013	33	33	45.6±1.2	平消胶囊+内分泌	内分泌	6个月	③④
迟彩莲 ^[15]	2011	72	54	--	平消胶囊+放化疗	放化疗	3个月	④
高峰 ^[16]	2007	50	46	--	平消胶囊+化疗	化疗	4个周期	②③④
杨公慧 ^[17]	2017	42	42	54.8±6.23	平消胶囊+化疗	化疗	4~6个周期	①②
樊帆 ^[18]	2001	72	64	--	平消胶囊+内分泌	内分泌	2个月	①③
李豫江 ^[19]	2005	30	30	43	平消胶囊+化疗	化疗	2个月	③④

注:--:未统计,T:试验组,C:对照组; ①有效率; ②不良反应; ③免疫功能; ④瘤体近期疗效; ⑤生活质量; ⑥PFS、OS



2.4 平消胶囊联合西医治疗的疗效评价

2.4.1 客观缓解率 5 项研究报告了客观缓解率^[7,12,14-15,19]总体异质性检验不存在异质性 ($P=0.43, I^2=0\%$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析。结果表明,与单纯西医治疗相比,平消胶囊联合西医在提高客观缓解率方面具有优势,差异有统计学意义[RR=1.21,95%CI(1.09,1.35), $P=0.0004$],见图 2

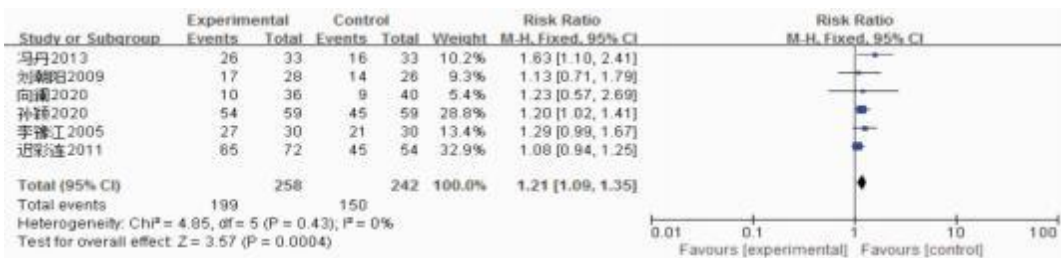
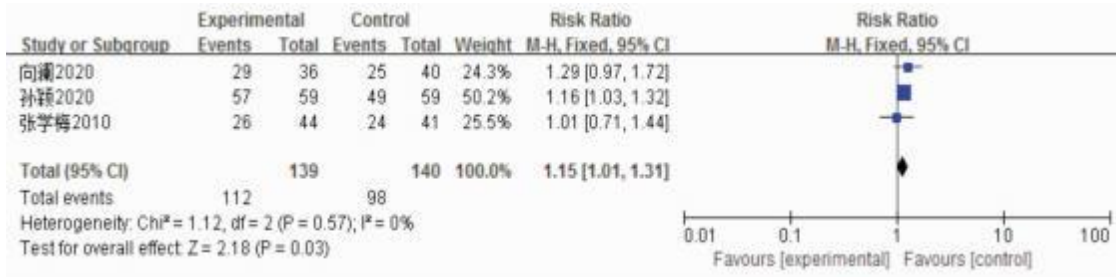


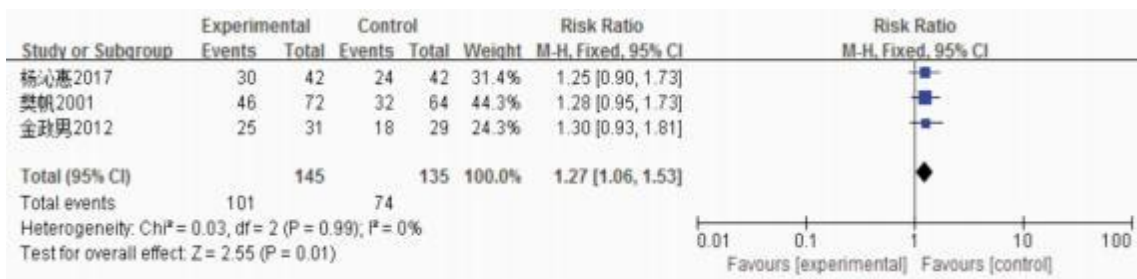
图 2 客观缓解率 Meta 分析

2.4.2 疾病控制率 3 项研究报告了疾病控制 0.57, $I^2=4\%$),采用固定效应模型进行分析。结果率

[7,12-13],总体异质性检验结果不存在异质性($P=$ 表明,试验组干预措施在疾病控制率方面优于对照组,差异有统计学意义[RR=1.15,95%CI(1.01,1.31), $P=0.03$],见图 3。



2.4.3 中医证候疗效 3 项研究报告了中医证候疗效^[6,17-18],总体异质性检验结果不存在异质性($P=0.99, I^2=4\%$),采用固定效应模型进行分析。结果表明,在中医证候有效率方面,试验组优于对照组,差异有统计学意义[RR=1.27,95%CI(1.06,1.53), $P=0.01$],见图 4



2.4.4 免疫功能 3 项研究报告了淋巴细胞亚群^[5-7,10],4 项研究报告了 CD4⁺^[5-7,10],异质性检验结果显示异质性显著($P<0.00001, I^2=83\%$; $P<0.00001, I^2=83\%$; $P=0.68, I^2=99\%$; $P=0.01, I^2=91\%$),分析其异质性产生原因,可能与纳入的文献质量较差、诊断标准不同等方面密切相关,采用随机效应模型分析,结果见表 2。试验组淋巴细胞水平高于对照组,但尚不足以说明平消胶囊联合西医治疗可以更好地提高免疫功能

表 2 免疫功能指标的 Meta 分析

免疫功能	研究数量/项	MD[95%CI]	P
CD3 ⁺	3	1.42(0.75,2.09)<	0.0001
CD4 ⁺	4	6.02(3.55,8.55)<	0.0001
CD8 ⁺	3	-2.34(-13.62,8.94)	0.68
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	3	1.19(0.28,2.11)	0.01

注:效应模型均采用“随机”

2.4.5 不良反应

2.4.5.1 骨髓抑制 9 项研究报告了白细胞降低^[5-9,11,14,16-17],其中 5 项采用连续性变量^[6,8-9,16-17],4 项采用二分类变量^[5,7,11,14]。异质性检验结果存在异质性,见图 5。排除 1 项研究^[14]后,剩余研究之间具

有同质性,见图 6。剩余 3 项研究 Meta 分析结果显示,平消胶囊联合西医治疗在对白细胞影响方面优于单纯西医治疗,其差异具有统计学意义[RR=0.62,95%CI(0.44,0.88),P=0.008]。在连续性变量中,结果显示平消胶囊联合西医治疗可以更好地提高患者生活质量,差异有统计学意义[MD=0.42,95%CI(0.28,0.56),P<0.00001]。因研究存在异质性,研究结果需进一步验证,见图 7

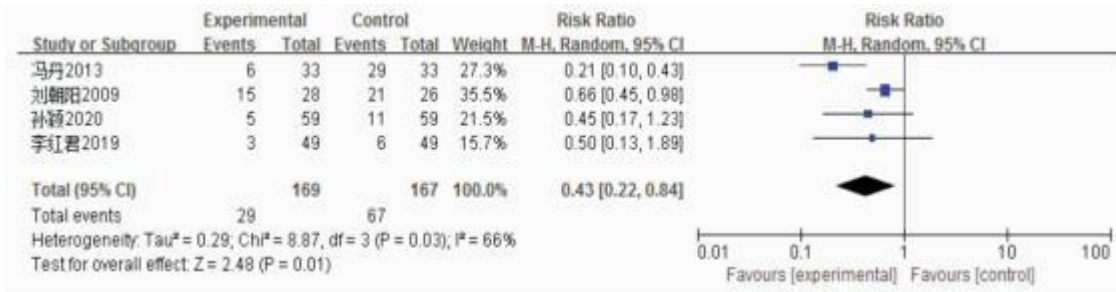


图 5 骨髓抑制发生率 Meta 分析

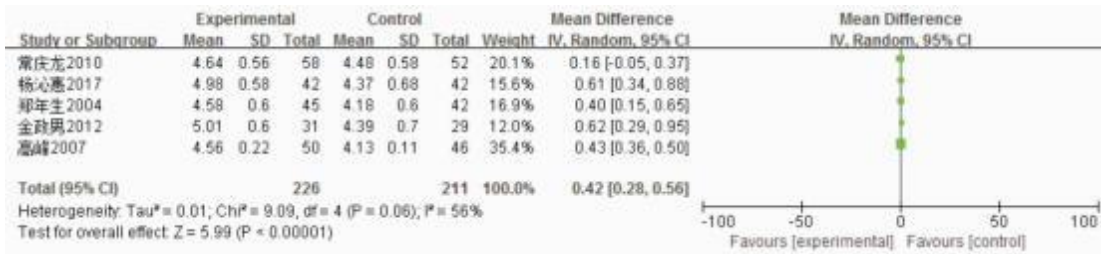


图 6 骨髓抑制水平 Meta 分析

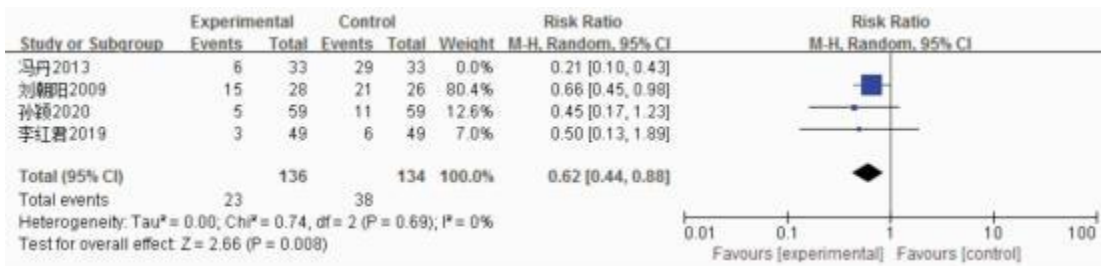


图 7 骨髓抑制 Meta 分析

2.4.5.2 消化道不良反应 4 项研究报告了消化道不良反应^[5,7,10-11],总体异质性检验结果不存在异质性($P=0.76, I^2=0\%$),采用固定效应模型进行分析。结果表明,试验组可以较好地减轻消化道反应,差异有统计学意义[RR=0.53,95%CI(0.30,0.93),P=0.03],见图 8。

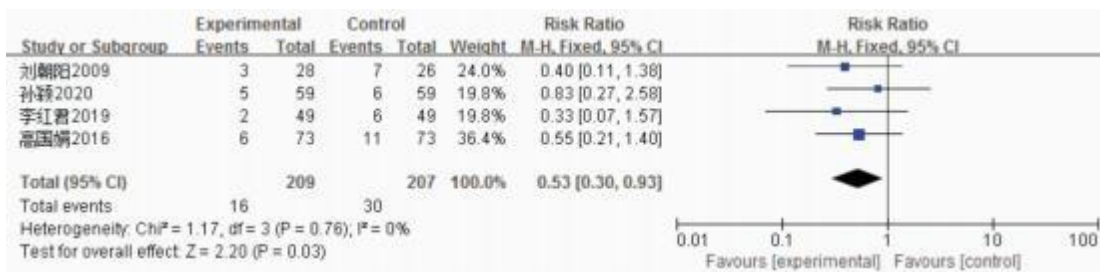


图 8 消化道不良反应 Meta 分析

2.4.5.3 关节疼痛不良反应 3 项研究报告了关节疼痛^[5,7,14], 总体异质性检验结果不存在异质性 ($P=0.46, I^2=0\%$), 采用固定效应模型进行分析。结果表明, 点效应值落在了左侧, 试验组干预措施在关节疼痛不良反应方面优于对照组, 差异有统计学意义 [$RR=0.43, 95\%CI(0.19, 0.97), P=0.04$], 见图 9

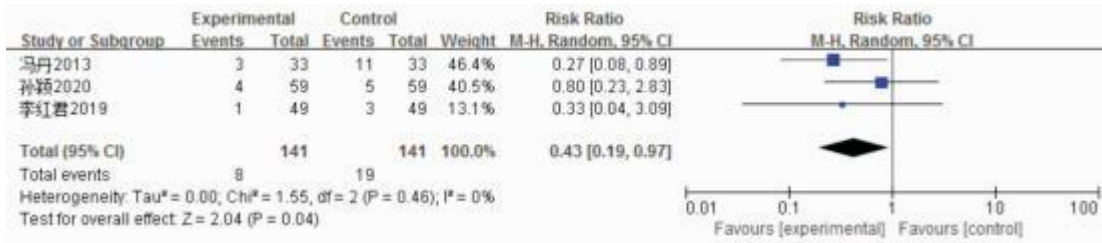


图 9 关节疼痛不良反应 Meta 分析

2.4.6 生活质量 4 项研究报告了生活质量^[5,7,11,13], 其中两项采用连续性变量^[5,7], 两项采用二分类变量^[11,13]。总体异质性检验结果不存在异质性, 采用固定效应模型。结果表明, 在生活质量改善方面, 试验组优于对照组, 差异有统计学意义 [$RR=1.49, 95\%CI(1.15, 1.93), P=0.002$], 见图 10。异质性检验结果在连续性变量中存在显著异质性, 采用随机效应模型, 结果平消胶囊联合西医治疗在提高患者生存质量方面优于单纯的西医治疗, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见图 11。因研究存在异质性, 研究结果需进一步验证

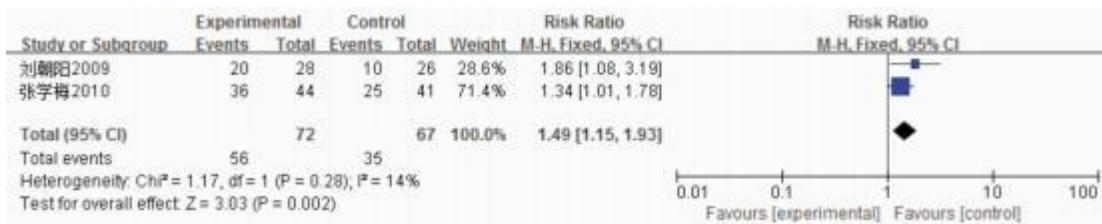


图 10 生活质量提高率 Meta 分析

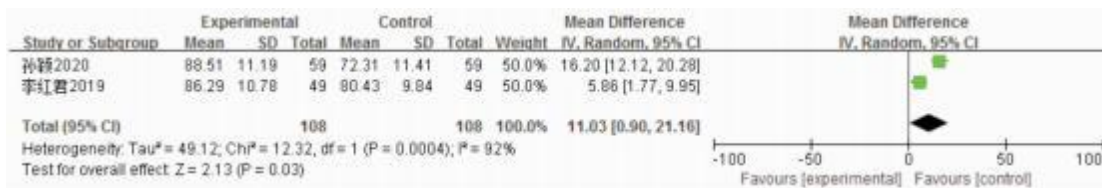


图 11 生活质量水平 Meta 分析

2.4.7 生存状况两项研究报告了。S 存在异质性^[5,13] ($P<0.0001, I^2=97\%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果表明, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) [$MD=4.15, 95\%CI(-0.16, 9.46), P=0.13$], 见图 12。仅 1 项研究报告报告了 PFS, 故不做分析

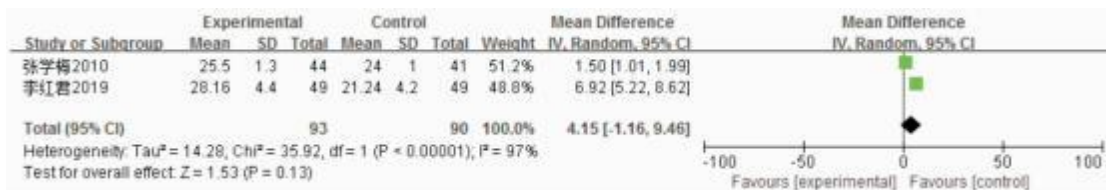


图 12 生存状况 Meta 分析

2.5 发表偏倚平消胶囊联合西医治疗乳腺癌的结局指标纳入研究均小于 10 篇,故不做发表偏倚可能分析。

2.6 GRADE 评价通过评价发现,所有结局指标均为极低等级或低等级,见表 3。

表 3 结局指标的证据质量评价

结局指标	结局质量及设计	局限性	不一致性	间接性	不准确性的发表偏倚	证据等级	重要性
客观缓解率	5个RCT	严重1) 无	无	无	可能	低	关键结局
疾病控制率	3个RCT	严重1) 无	无	无	可能	低	关键结局
疾病有效率	3个RCT	严重1) 无	无	无	可能	低	重要结局
免疫功能	4个RCT	严重1) 严重2)	无	严重3)	可能	极低	重要结局
生活质量	4个RCT	严重1) 无	无	无	可能	低	关键结局
骨髓抑制不良反应	9个RCT	严重1) 无	无	无	可能	低	关键结局
关节疼痛不良反应	3个RCT	严重1) 无	无	无	可能	低	重要结局
消化不良反应	4个RCT	严重1) 无	无	无	可能	低	重要结局
生存状况	2个RCT	严重1) 严重2)	无	严重3)	可能	极低	重要结局

注: 1)盲法、分配隐藏不足; 2)结果不一致性; 3)样本量不足致可信区间变宽

讨论

中医学中无关于乳腺癌的病名记载,但根据其临床表现可将其归为“乳岩”“乳石痂”等范畴,认为该病的发生多与肝气郁结、冲任失调、气滞血淤等密切相关。治疗多以活血化瘀、行气解郁为主。平消胶囊方中郁金味苦,气寒,纯阴,无毒,入心、肺、肝三经,具有解郁活血、清热凉血止痛的功效; 仙鹤草苦、涩,微温,平,归心、肝经,具有收敛止血的功效; 硝石苦、寒、无毒,可以软坚润燥; 马钱子粉味苦,性温,归肝、脾经,可以通络止痛; 五灵脂活血化瘀; 白矾收敛止血; 麸炒枳壳味苦、辛,酸、温,入脾、胃经理气宽中。诸药合用,共奏行气解郁、活血化瘀之功,与乳腺癌的病因病机相契合^[20-22]。

现代医学研究表明,平消胶囊能够抑制乳腺癌细胞的生长和转移、改善骨髓抑制、提高免疫力^[23-25]。平消胶囊含药血清对人乳腺癌 MCF-7 细胞均有一定抑制作用^[26],可下调移植癌组织 VEGF 的表达水平,抑制肿瘤新生血管的形成^[27]。方中郁金可以较好地抑制肿瘤细胞的生长^[28]。仙鹤

草可以提高机体免疫力,还可以诱导肿瘤细胞周期阻滞^[29],达到抗肿瘤的目的。权壳中的陈皮素可以降低肿瘤的发生率、延缓肿瘤复发时间,并能减少肿瘤细胞的侵袭^[30-32]。马钱子粉中的马钱子碱、异马钱子碱等有效成分均能调节免疫、抗肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞调亡等多种作用^[33-35];同时,还可以调控肿瘤细胞内环境^[36-37]。此外,临床研究表明,平消胶囊治疗乳腺癌具有较好的疗效,但缺乏高质量的循证医学证据支撑^[38-40]。

本研究共纳入 15 项随机对照试验,方法学质量不高,主要存在以下问题:①本研究所纳入的 3 篇研究未提及“随机”,且所有研究均未报告分配方法隐匿,无法判断是否真正进行了随机化分组;②均未提及“盲法”相关信息;③没有报告样本量估算;④纳入文献的研究对象所处的乳腺癌分期及病理类型不同;⑤本研究选择平消胶囊联合西医治疗为治疗组,西医治疗为对照组,干预措施差异降低了研究结果的准确度;⑥结局指标的测量方式及标准存在不一致情况。且部分 RCT 间存在较高异质性,因此本综述结论仍需进一步验证。

综上,本研究所纳入文献涉及的化疗方案虽有不同,但本研究主要对比的是单纯西医治疗与平消胶囊联合西医治疗。西医治疗主要包括化疗、内分泌治疗等多种治疗方法。同时,查阅相关 Meta 分析文献发现在所纳入的文献中涉及的西医治疗方法亦包括化疗、内分泌治疗等,并未局限单一的治疗方法,说明本研究的研究方法具有一定的循证依据^[41-42]。因此,平消胶囊联合现代医学治疗具有较好的安全性,并能提高患者的客观缓解率及疾病控制率,改善患者的临床症状。至于是否能够提高患者免疫功能,延长 pFS、OS,改善患者生存质量尚不能得出肯定结论。但所纳入研究整体质量偏低,证据质量等级较低,其安全性和有效性需要进一步的临床试验验证。

参考文献

- [1]周思颖,张思杰,徐寒子,等.中医药治疗乳腺癌进展[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(10): 1489-1492.
- [2]朱福香.用平消胶囊对子宫肌瘤合并乳腺增生患者进行治疗的效果分析[J].当代医药论丛,2015,13(5): 187-188.
- [3]房芳,陈红,赵辉,等.吉非替尼联合平消胶囊治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中国现代医学杂志,2011,21(7): 883-886.
- [4]花宝金,杜亮,唐荣欣.平消胶囊用于肿瘤协同治疗的临床证据[J].中国循证医学杂志,2013,13(8): 1018-1024.
- [5]李红君,陈光华,李文东,等.平消胶囊联合卡培他滨治疗晚期乳腺癌的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(7): 2151-2155.
- [6]金政男.CAF 方案联合平消胶囊治疗乳腺癌术后临床观察[J].辽宁中医杂志,2012,39(1): 98-99.
- [7]孔颖,应佳可,杨种.CAF 方案联合平消胶囊治疗乳腺癌的效果观察[J].现代实用医学,2020,32(5): 492-493.

- [8]郑生年.平消胶囊对乳腺癌术后化疗的增效减毒作用[J].现代肿瘤医学,2004,12(3): 248.
- [9]常庆龙,冯爱强,贾国丛,等.平消胶囊减轻乳腺癌术后化疗的不良反应[J].现代肿瘤医学,2010,18(5): 908-909.
- [10]高国娟,杨维敏.平消胶囊减轻乳腺癌术后化疗的不良反应和对免疫功能的影响[J].药物与临床,2016,3(15): 78.
- [11]刘朝阳,吴英举.平消胶囊联合化疗治疗中晚期乳腺癌临床观察[J].中国中医药现代远程教育,2009,7(6): 104-105.
- [12]向澜,周剑斌,钱豪英,等.平消胶囊联合卡培他滨对乳腺癌患者的疗效及安全性评估[J].中医临床研究,2020,12(21):81-83.
- [13]张学梅,高艳,刘殊,等.平消胶囊联合来曲唑治疗晚期绝经后乳腺癌临床观察[J].现代肿瘤医学
- [14]冯丹,韩彬,刘福,等.平消胶囊联合三氟氧胺在乳腺癌后期治疗中的作用探析[J].中国保健营养,2013,11(23):6284.
- [15]迟彩连.平消胶囊配合放化疗治疗部分乳腺癌临床分析(附 126 例分析)[J].中国社区医师(医学专业),2011,13(23):180.
- [16]高峰,宋再.平消胶囊在 50 例乳腺癌化疗中辅助作用的临床效果[J].中国肿瘤临床,2007,34(15):887-888.
- [17]杨泌惠.平消胶囊治疗乳腺癌临床疗效研究[J].甘肃科技,2017,33(1):93-94.
- [18]樊帆.平消胶囊综合治疗晚期乳腺癌疗效评价(附 136 例临床分析)[J].陕西肿瘤医学,2001,9(4):291.
- [19]李豫江,李志刚,吴涛.乳腺癌术前行平消胶囊联合化疗疗效观察[J].现代肿瘤医学,2005,13(2):260-262.
- [20]赵捷.平消胶囊联合化疗治疗晚期胃癌效果观察[J].肿瘤研究与临床,2020,32(4):295-299.
- [21]王力福.平消胶囊联合 TpF 方案治疗局部晚期喉癌的临床研究
[J].现代药物与临床,2019,34(5):1529-1533.
- [22]刘斯颖,王丽峰,谭春燕.平消胶囊联合米非司酮对子宫肌瘤患者抗孕酮管激素及性激素水平的影响[J].黑龙江医学,2022,46(2):185-187.
- [23]刘健,赵稻,谢佑福,等.平消胶囊抗肿瘤分子的生物学机制[J].福建医科大学学报,2006,40(4):368-372.
- [24]王金轟,王志勇,梅其树.平消胶囊治疗乳腺疾病的研究进展[J].世界临床药物,2016,37(2):144-148.
- [25]谷汛锋,梅其树,周斌.平消胶囊协同治疗恶性肿瘤的研究进展[J].世界临床药物,2015,36(11):789-792.
- [26]刘健,赵稻,谢佑福,等.平消胶囊抗肿瘤分子的生物学机制[J].福建医科大学学

- 报,2006,40(4):368-372.
- [27]韩晓蓉,杨剑敏,罗豁忠,等.平消胶囊对实验性大鼠乳腺癌的预防作用及机制[J].中华乳腺病杂志(电子版),2013,7(5):329-333.
- [27]韩晓蓉,杨剑敏,罗豁忠,等.平消胶囊对实验性大鼠乳腺癌的预防作用及机制[J].中华乳腺病杂志(电子版),2013,7(5):12-15.
- [28]冯庆华.郁金药理及中医临床应用略述[J].现代养生,2016,16(14):165.
- [29]朱源,黄思翰,王廷,等.仙鹤草的抗肿瘤作用机制及临床应用综述[J].世界科学技术-中医药现代化,2018,20(12):2196-2201.
- [30]孔颖,应佳可,杨种.cAF 方案联合平消胶囊治疗乳腺癌的效果观察[J].现代实用医学,2020,32(5):492-493.
- [31]刘义,吴科锋,李延平.川陈皮素体外对微管蛋白聚合的影响[J].中国中药杂志,2008,33(18):2113-2116.
- [32]江宝瑞,丁宏,王跃,等.权壳的药理研究进展[J].云南中医中药杂志,2022,43(6):70-75.
- [33]孟霜,冯振宇,周晓荣,等.马钱子生物碱单体化合物的体外抗肿瘤活性[J].中华中医药杂志,2020,35(3):1191-1193.
- [34]陆燕华,高宁阳.马钱子药理作用及减毒增效方法研究进展[J].上海中医药杂志,2019,53(5):93-97.
- [35]解宝仙,唐文照,王晓静.马钱子的化学成分和药理作用研究进展[J].药学研究,2014,33(10):603-606.
- [36]李仙仙,魏武.马钱子碱抗肿瘤及减毒增效的研究进展[J].中国医药指南,2013,11(20):486-488.
- [37]索明珠.马钱子碱抑制乳腺癌细胞血管生成拟态及其可能机制研究[D].合肥:安徽医科大学,2018.
- [38]向澜,周剑斌,钱豪英,等.平消胶囊联合卡培他滨对乳腺癌患者的疗效及安全性评估[J].中医临床研究,2020,12(21):81-83.
- [39]张学梅,高艳,刘殊,等.平消胶囊联合来曲性治疗晚期绝经后乳腺癌临床观察[J].现代肿瘤医学
- [40]管晓琳.川陈皮素对非小细胞肺癌 A549 细胞株的抑制作用及作用机理的研究[D].成都:四川大学,2006.
- [41]邓晔,邓紫薇,仇成凤,等.康艾注射液辅助治疗乳腺癌随机对照临床试验的 Meta 分析[J].肿瘤药学,2019,9(5):813-818,832.
- [42]李艳,王攀攀,李玲玉,等.扶正消瘤汤辅助治疗乳腺癌患者的疗效 Meta 分析[J].亚太传统医药,2021,17(12):176-181.

中药材山茱萸的炮制进展及药理作用分析

制剂室 姬涛

山茱萸的主要产地集中于中国的河南、浙江、陕西、山西和四川等地，是一种平补阴阳的中药，药性平和，所以在当前的用途非常广泛。它的味道酸涩，主要用于眩晕耳鸣、腰膝酸痛、阳痿遗精和大汗虚脱内热消渴症等方面的治疗，是中医中的常用药物。中药炮制是我国一门独特的治疗技术，也是中医药的一大特色，通过炮制能够最大程度的提高中药疗效、消除或降低药物的毒副作用，改变药物的性味，功能和临床疗效。本文通过对大量文献进行查阅，围绕着山茱萸炮制的情况展开相关分析，并对其药理作用展开进一步的说明。

1. 中药材山茱萸炮制进展研究

1.1 山茱萸炮制的历史发展情况

中药材经过炮制后它的药效是会出现根本化的改变，通过炮制能够起到增效，减轻毒素和缓解药性等诸多效果。经过炮制后的中药在日常使用过程中能够起到非常积极的作用。山茱萸最早出现在汉代的神农本草经中，炮制的方法最早出现于汉代的金匱玉函经中，而后在南北朝时期的雷公炮炙论中，多次提到了在使用山茱萸时一定要去除内核和外皮后应用，因为它的内核有滑精的效果。到了宋代，对其炮制方法又进行了更为针对性的说明，借助于酒浸和酒拌之后，山茱萸的炮制方法更加成熟。首先要对其进行净制，就是可以用温水浸泡之后，取出它的肉，去除它的核，然后进行切制，这些在宋代明代的书籍中都有一定的记载。然后山茱萸的炮制方法主要分为两大类，第一类是不加辅料的一种炮制法，第二种是加辅料之后的炮制法。

1.2 山茱萸炮制方法概述

不加辅料炮制法分为炒发和蒸法，这两种方法就是在没有添加任何辅料情况下，在进行前期的处理工作后将山茱萸用火炒，蒸法就是去核后，洗净用火蒸。关于山茱萸的炒法，在宋代和元代的相关书籍中都有明确记录，蒸法也在明代和清代的书籍中有记载。接着就是加辅料之后的炮制方法，这样的炮制方法主要分为酒制法、脂制法和盐制法。关于酒制法就是围绕初期处理步骤，取出山茱萸的果肉，然后取出酒水，用酒水浸泡山茱萸的果肉或者是用酒水蒸透，后来经过这种方法的不断完善，最终形成了利用酒浸泡一夜后，再通过蒸法将其烘干，然后应用。脂法是在清代的本草述中所记载的，通过酒伴润后去核取皮，利用酒蒸，再通过羊油炙烤，再用盐炒。盐制法则是借助食盐来炒山茱萸的果肉。

通过上文的描述，我们能够发现山茱萸炮制方法，在宋代之前多分为去核和不加辅料的炮制法。从宋代开始，对山茱萸的炮制方法除了沿用上述方法之外，提出了添加相关辅料的方法，然后随着时代的进步发展，对于山茱萸的炮制方法更加丰富。在近代还提出了醋制法和蜜汁法等，在当前最常用的是酒制法。

2. 中药材山茱萸的应用研究

在中国药典中对山茱萸的炮制品山萸肉和酒萸肉研究，发现它们两者都有补益肝肾和收涩固脱的功效，这些在中国药典中进行明确的说明。山茱萸作为一种常用的中药，它的别名有实枣、肉枣、枣皮和药枣等，

它的果肉偏薄，容易皱缩，呈现不规则椭圆形状，每个大小和小拇指尖大小差不多。

山茱萸的主要成分包括了没食子酸、酒石酸苹果酸和维生素 A 类等物质。在治疗肾虚患者，月经过多、血气虚弱患者和心腹疼痛等患者都有明显的效果。山茱萸在古代对于消渴症的治疗效果就非常显著，消渴症就是现代的糖尿病，经过研究发现。山茱萸对正常患者血糖水平没有明显的影响，但是因为糖尿病所引起的血糖增高，就能够起到明显的抑制作用，山茱萸的果肉酸涩收敛，能够益肾固精，对于身体虚弱、头晕乏力等患者，配合熟地、杜仲和枸杞子等中药能够达到良好的治疗效果，同时山茱萸还有收敛汗液的作用，能够和龙骨、牡蛎进行联合应用。山茱萸对于贫血和化疗、放疗所引发的白细胞减少症都能够达到明显的效果。到了现代山茱萸的应用就更为广泛，山茱萸鲜果中含有丰富的 VC 和 VA，其中 VC 的含量大约是一颗苹果的 21 倍左右，其中含有 16 种氨基酸，人体必需的 8 种氨基酸全部都有。所以山茱萸当前被国家列为药食两用的中药材品种之一，除了传统以果肉直接入药之外，还可以配合其他的中药，例如山楂、枸杞、菊花等制成绿色保健品，同时它能够与苹果、桃子、红枣等水果、干果加工成食品。

3. 中药材山茱萸药理作用分析

对中药山茱萸果肉进行成分分析，能够发现它的果肉成分主要包括了糖苷类和苷元，有机酸和脂类，还有鞣质类，微量元素和其他的重要组成成分。进一步对其药理作用进行分析，可以发现它对人体的免疫系统有一定的作用，对心律失常有一定的抵抗作用，还可以起到抗血糖、抗炎、抑菌和抗氧化的效果。

3.1 对免疫系统的作用

中药材山茱萸对人体的免疫系统具有积极的作用，它能够增强免疫系统的功能，又能够起到抑制免疫系统的功能。这主要是因为山茱萸中多糖类成分能够让免疫系统兴奋，而其中所含的苷类成分又能够让免疫系统得到有效抑制，所以在应用过程中，一定要有效注意。通过多糖对小鼠免疫系统试验的影响，发现了大剂量和小剂量的山茱萸多糖都能够提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬百分率和吞噬指数。同时山茱萸经过分离后的提取物山茱萸总苷，能够抑制细胞毒性的增殖，对日常的风湿类关节炎具有有效的作用。还有在小鼠试验中。通过山茱萸煎水服用，然后给小鼠的腹腔内注射山茱萸总苷，能够让小鼠移植心脏存活的时间延长。

3.2 抗心律失常的作用

在相关的研究临床中发现了山茱萸总提取液，乙酸乙酯提取液和山茱萸提取残余液对于抗心律失常有明显的效果。例如相关的学者借助于乌头碱和氯化钙诱导大鼠心律失常，然后给大鼠注射山茱萸，观察大鼠心脏乳头肌收缩节律的具体效果，通过结果能够发现出现心律失常的大鼠注射了山茱萸后，心肌收缩节律失常得到了明显的转化。

3.3 降血糖的作用

经过相关的研究，发现了山茱萸乙醇提取液对二型糖尿病有明显的治疗效果。通过。山茱萸乙醇提取液的注射能够有效降低进食量和饮水量，对于试验的大暑饮食后血糖水平有明显的效果，还能够促进胰岛增生。同时山茱萸环烯醚萜总苷对糖尿病肾病病变和糖尿病血管并发症都有极好的保护作用。

3.4 抗炎抑菌的作用

山茱萸的抗炎作用主要表现在借助山茱萸水煎剂能够有效抑制，因醋酸所引发的大鼠腹腔毛细血管通透性增大和肉芽组织增生的情况。同时在临床学者的研究中，借助于无水乙醇对山茱萸果肉进行浸泡后，通过提取得到了山茱萸的提取液，利用这些提取液对几种常见食品微生物进行抑菌活性的反应。结果发现对于细菌和部分酵母菌有明显的抑制作用，但山茱萸对于霉菌的抑制效果非常不明显，可是对一些免疫性疾病的炎症反应，例如对类风湿性关节炎就能够达到良好的治疗效果。

3.5 抗衰老的积极作用

近年来人们愈发关注抗衰老的相关药物，围绕抗衰老进行研究，发现肾虚是导致人们出现衰老的主要原因。所以面对这样的情况，通过研究发现，对几只大鼠展开实验研究，山茱萸能够有效增强血红蛋白的含量，同时能增强大鼠的体力和抗疲劳能力。这些都说明山茱萸中的多糖成分具有抗衰老，抗氧化的积极作用。

4. 结束语：

总结全文，围绕着中药材山茱萸炮制进展和药理作用展开分析研究，通过对其炮制进展分析，了解到了山茱萸炮制从古至今的一个历史发展情况，接着对不添加辅料的炮制法和添加辅料的炮制方法进行了相关的说明，接着对中药材山茱萸的应用又进行了进一步的论述。围绕着在中医治疗用药中的应用效果以及在现代化社会，作为保健品和加工食品的应用进行了有效概述，然后围绕着中药材山茱萸的药理作用进行了分析，发现它对人体的免疫系统既有，增强的功能又有抑制的功能，在抗心律失常方面能够起到明显的作用，还能够有效的降血糖抗炎抑菌，最主要的是在抗衰老方面的积极作用，让其得到了社会各界广泛的关注。

发展医疗机构制剂的意义和制约因素

药检室 曹英杰

医疗机构制剂是指在医疗机构内，根据临床需要，由具有相应资质的医务人员按照一定的工艺流程和质量标准，自行制备并用于患者治疗的药物。医疗机构制剂是医疗体系中不可或缺的一部分，对于提高医疗服务质量、满足患者个性化需求具有重要意义。然而，医疗机构制剂的发展也面临着诸多制约因素，如政策法规、技术水平、人才培养等方面的问题。本文将对医疗机构制剂的概念、意义以及发展制约因素进行详细阐述。

一、医疗机构制剂的概念

医疗机构制剂是指医疗机构根据临床需要，自行研制、生产、配制、贮存、使用和管理的药物。这些药物主要用于治疗患者的疾病，具有针对性强、疗效确切、副作用小等特点。医疗机构制剂的种类繁多，包括中药制剂、化学药品制剂、生物制品等。

二、医疗机构制剂的意义

1. 提高医疗服务质量

医疗机构制剂是根据临床需要，由具有丰富临床经验的医务人员研制的，因此具有较高的针对性和疗效。通过使用医疗机构制剂，可以更好地满足患者的个性化需求，提高医疗服务质量。

2. 丰富药物治疗手段

医疗机构制剂的种类繁多，可以为患者提供更多的治疗选择。特别是对于一些疑难杂症，传统的药物治疗效果不佳时，医疗机构制剂往往能够发挥独特的疗效，为患者带来希望。

3. 降低医疗费用

医疗机构制剂通常采用较为简单的生产工艺和设备，生产成本较低。因此，使用医疗机构制剂可以降低患者的医疗费用，减轻患者的经济负担。

4. 促进中医药事业发展

中医药是我国传统医学的瑰宝，具有悠久的历史和丰富的实践经验。医疗机构制剂中，中药制剂占据了很大比例。通过研制和使用中药制剂，可以更好地传承和发展中医药事业，为患者提供更多的治疗选择。

三、医疗机构制剂发展的制约因素

1. 政策法规方面的问题

虽然我国对医疗机构制剂的管理已经取得了一定的成果，但仍然存在一些问题。如政策法规不完善，对医疗机构制剂的审批、监管等方面的规定不够明确；政策法规执行力度不够，导致一些不符合规定的医疗机构制剂仍然在市场上流通。这些问题严重制约了医疗机构制剂的发展。

2. 技术水平方面的问题

医疗机构制剂的研制和生产需要较高的技术水平。然而，目前我国医疗机构制剂的技术水平参差不齐，一些医疗机构的制剂研发能力较弱，难以满足临床需求。此外，由于缺乏统一的技术标准和规范，导致医疗机构制剂的质量参差不齐，影响了其疗效和安全性。

3. 人才培养方面的问题

医疗机构制剂的研发和生产需要一支具有丰富临床经验和专业知识的团队。然而，目前我国在医疗机构制剂方面的人才培养存在一定问题。一方面，高校和科研机构对医疗机构制剂的研究和培训投入不足；另一方面，医疗机构对医务人员的培训和考核不够重视，导致医务人员在医疗机构制剂方面的知识和技能水平不高。

4. 市场竞争方面的问题

随着医药市场的发展，越来越多的企业开始涉足医疗机构制剂领域。然而，由于政策法规的限制，许多企业只能通过与医疗机构合作的方式进入市场。这种合作模式容易导致市场竞争不充分，影响医疗机构制剂的发展。

四、结论

总之，医疗机构制剂是医疗体系中不可或缺的一部分，对于提高医疗服务质量、满足患者个性化需求具有重要意义。然而，医疗机构制剂的发展也面临着诸多制约因素，如政策法规、技术水平、人才培养等方面的问题。为了促进医疗机构制剂的发展，我们需要从政策法规、技术研发、人才培养等方面入手，加大政策支持力度，提高技术水平，加强人才培养，推动医疗机构制剂事业的健康发展。

首先，完善政策法规体系，明确医疗机构制剂的审批、监管等方面的规定，加大对违法违规行为的处罚力度，确保医疗机构制剂的安全有效。同时，加强政策法规的宣传和培训，提高医务人员和患者对医疗机构制剂的认识和理解。

其次，加大技术研发投入，提高医疗机构制剂的技术水平。政府和相关部门应加大对医疗机构制剂研究的支持力度，鼓励高校和科研机构开展相关研究；同时，加强技术标准和规范的制定和推广，提高医疗机构制剂的质量水平。

再次，加强人才培养，提高医务人员在医疗机构制剂方面的知识和技能水平。高校和科研机构应加强对医疗机构制剂的研究和培训；医疗机构应加强对医务人员的培训和考核，提高医务人员在医疗机构制剂方面的专业素质。

最后，优化市场竞争环境，促进医疗机构制剂的发展。政府和相关部门应放宽对医疗机构制剂市场的准入限制，鼓励更多的企业参与市场竞争；同时，加强对市场竞争的监管，防止不正当竞争行为的发生。

通过以上措施，我们有信心推动医疗机构制剂事业的健康发展，为患者提供更加安全、有效、个性化的治疗方案，提高医疗服务质量，促进医疗事业的发展。

中医膏方的历史沿革与研究进展

临床药学室 王盼盼

摘要：中医膏方，作为中医药宝库中的瑰宝，其历史悠久，是中医治疗与预防疾病的重要手段。本文综述了中医膏方的历史沿革以及现代研究进展的现状。从《五十二病方》到《金匱要略》，再到明清时期的膏方成熟，膏方的发展见证了中医药学的丰富与传承。现代膏方研究不仅涵盖了临床应用，还包括了制备工艺、质量控制等多维度的探讨。本文揭示了膏方研究的热点领域，如体质辨识、衡法理论、临床研究等。同时，指出了膏方质量控制的重要性，以及当前膏方市场规范化的迫切需求。

关键词：中医膏方；历史沿革；现代研究；质量控制

中医膏方是在中医药理论指导下，为了预防与治疗疾病的需要，在辨证审因、确定治法的基础上，以中药饮片为基本原料，配以精细料、胶类、糖类等相关辅料，按规定的药物处方和制剂工艺将其加工制成

膏剂的一类中药制品。膏方以中医的整体观念为基础、辨证论治为方法,以“损有余而补不足”和“春夏养阳、秋冬养阴”为指导原则,治疗特点为“补中寓治、治中寓补、补治结合”,最终目的为改善体质和防治疾病。中医膏方历史悠久,药物浓度较高、药效持久、药力缓和、口味较好、服用方便且可长期服用,是扶正补虚、调理体质、抗衰健体、防病治病的重要手段,将在健康中国行动中发挥重要作用^[1]。

1. 历史沿革

膏方萌芽阶段主要在春秋战国时期,《五十二病方》和《养生方》。《黄帝内经》“豕膏”“马膏”,属于外用膏剂。东汉张仲景《金匮要略》大乌头煎、猪膏发煎等内服膏剂;南北朝时期陈延之《小品方》所载的单体黄煎是目前发现的最早用于补益的滋补膏方。唐宋金元时期是内服膏方从萌芽走向不断完善阶段。唐代《千金方》中个别“煎”已与现代膏方大体一致,如苏子煎。《御药院方》所载之太和膏,制法中有“膏成滴水中凝结不散”的描述。明清时期膏方日益充实和成熟。内服膏方逐步成为主流,应用范围逐渐扩大,膏方组成渐复杂。近现代经济全球化深入发展,结合现代科学技术研究膏方,被应用于现代中医临床,特别是在慢性病的治疗上:如治疗高血压的“降压膏”;治疗支气管扩张的“支扩膏”;控制哮喘复发的“健脾温肾膏”;治疗慢性肝炎的“益肝膏”;治疗胃肠道术后胃肠活动减弱的“胃肠复元膏”等均是传统膏方与现代药理技术融合的产物。近现代膏方制作更加便捷,更节约时间吸收并发展了前人经验,形成个体化的补虚疾、复方多味的“膏滋药”。1984年上海龙华医院的名医们率先开设膏方门诊,此后上海、江苏、浙江等相关医院也都陆陆续续开设了专门的膏方门诊。随后,中医膏方北进逐渐成为趋势,开封市中医院作为膏方北进的倡导者和领导者,率先在北方地区推广膏方,并于2006年成功举办了开封市首届膏方养生文化节,拉开了“膏方北进”的序幕。

2. 现代研究进展

针对膏方的专著与医案已经取得了诸多成果,1962年中医研究院中药研究所与沈阳药学院合编的《全国中药成药处方集》(膏方58首)。1989年由中国药材公司与国家医药管理局中成药情报中心合编的《全国中成药产品集》(膏方152首)。此外还有诸如《清宫医案集成》、《中国膏方学》、《中国膏药学》、《中医膏方治疗学》、《中医膏方经验选》等。

膏方流派也呈现出百花齐放的状态,典型代表包括海派膏方、龙砂医学膏方和苏派膏方等。海派膏方特点“补中寓治,治中寓补,补治结合”。较少使用攻伐作用强的猛药,而是用药比较温和的补虚之品,海派膏方还首次提出了“开路方”的思想^[2];龙砂医学流派膏滋特色显著,顺应“冬至一阳生”思想,结合五运六气理论,并依据肾命理论,结合冬藏精思想,运用膏方养生治未病,并注重熬膏技艺,制作工艺精良;苏派膏方特色体系,重点体现在:(1)辨识体质,把握阴阳;(2)五味合化,以平为期;(3)顾护胃气,突出脾肾;(4)动静相合,补而勿滞;(5)补泻兼施,攻补相宜;(6)调和气血,贵在流通;(7)辨证辨

病，临证互参；（8）随运制方，处方轻灵；（9）胶类滋补，五果为助；（10）膏质精醇，慎腥避毒。扬州中医八大门派均各有自家秘制膏方，大多选药精良，药味不多，但疗效卓著^[3]。

对膏方的文献进行分析，以“膏方”“膏滋”“膏剂”“煎膏”等为主题词，检索 1915 年-2023 年 11 月已发表的中医药论文。结果共包括 9084 篇文献，论文发表数量高峰在 2012-2019 年期间，论文主题以“临床研究”“制备工艺”等为主，研究学科集中在“中医学”和“中药学”，研究内容主要包括：理论探讨、临床研究、质量控制和临床应用共识等。其中理论探讨主要包括“辨体施调”，是指在中医体质学说的理论支持下，医家对患者予以体质辨识，辨别患者在中医层面上的不同体质，对于不同的偏颇体质采取相应的调养和诊治，来达到纠正偏颇体质、矫正人体失衡状态的目的。王琦在其著作《中医体质学》中提出了各体质调养的基本处方用药，也有学者将体质九分法结合膏方治疗，提出了体质纠正基础膏方^[4-5]。此外，还包括“衡法”理论“衡法”，衡即是平，非平即亢，阴阳平衡，脏腑气血平衡，以气血为立脚点，从气或从血论治，通过理气或活血达到平衡。颜德馨强调膏方并非单纯的“补剂”，以“衡”为期，以“衡法”治则为指导来纠正患者阴阳气血的不平衡，用药物之偏胜来纠正，务求“疏其血气，令其条达而致和平”^[6]。开展临床研究多样，如加味香砂六君膏方在治疗脾胃虚弱型慢性萎缩性胃炎方面有着良好的应用，临床治疗的总有效率超过了 88%。研究通过对比补肾纳气平喘膏与酮替芬治疗儿童支气管哮喘，发现补肾纳气平喘膏方的治疗效果明显较高，治疗总有效率高达 91.53%。研究采用对比研究的方式，分别采用西医治疗结合固金膏方和西医常规治疗肺脾两虚、肺肾两虚型慢性阻塞性肺疾病，结果表明增加固金膏方的治疗方式效果更加明显^[7]。膏方质量控制根据《中华人民共和国药典》2015 年版规定，膏滋的质量标准主要体现在 3 个方面：外观上无糖的结晶析出、稠厚适中且呈现半固体状态，气味上无异味、有药物清香味，膏滋细腻、黑润且有光泽。现代研究对膏方质量的考察指标主要有出膏率、相对密度、不溶物、流变性、水分、有效成分含量测定、多指标综合评分（外观、口感、黏度、水溶性等指标进行评价）等。研究对全国 25 家医疗机构中医膏方应用情况调研，结果显示：许多单位没有质量标准或缺项填写，即使有质量标准也多是自拟；监管单位不一，有中医药管理局、药品监督管理局、卫生局、行业协会等；检查频次每年最多 1~2 次，很多就从来没有检查过^[8]。因此，客观化、可量化的评价/控制膏方质量，建立关于膏方的开具、生产、流通、使用的标准操作规程，提高中医膏方生产制备规范性和科学性，逐步形成全国中医膏方的各类指南/标准/规范，将有利于规范膏方市场

3. 总结

中医膏方，这一源远流长的中医药制剂，以其独特的辨证施治理念和丰富的历史积淀，在预防和治疗疾病方面发挥着重要作用。从春秋战国时期的初步形成，到唐宋金元时期的完善，再到明清时期的成熟与广泛应用，膏方的发展见证了中医药学的传承与创新。近现代，随着经济全球化和科技的进步，膏方不仅

在慢性病治疗中展现出显著效果，还在个性化医疗中发挥着重要作用，如降压膏、支扩膏等，这些都是传统与现代结合的产物。现代研究对膏方的深入探讨，不仅包括了临床应用，还涵盖了制备工艺、质量控制等多个方面。通过对大量文献的分析，我们可以看到膏方研究的热点集中在体质辨识、衡法理论、临床研究等领域。这些研究不仅丰富了膏方的理论基础，也为临床实践提供了科学指导。膏方流派的多样性，如海派、龙砂医学、苏派等，各具特色，体现了中医膏方的地域性和个性化。

然而，膏方的质量控制和市场规范化仍面临挑战。尽管《中华人民共和国药典》提供了质量标准，但实际应用中存在监管不一、检查频次不足等问题。为了提升膏方的整体质量，需要建立更加客观化、量化的评价体系，制定统一的标准操作规程，并逐步形成全国性的膏方指南和标准。这将有助于规范膏方市场，确保其在健康中国行动中的积极作用，同时也为中医药的现代化发展奠定坚实基础。

参考文献

- [1] 孟昱林,张海艳,宋宝国等.中医治未病对亚健康人群健康状况影响的研究[J].世界中医药,2017,12(08):1945-1948.
- [2] 张群群,钱芳,徐玲玲等.海派膏方历史发展浅析[J].药学实践与服务,2023,41(07):408-410+448.
- [3] 黄亚博,霍介格,罗兴洪.江苏中医膏方临床应用专家共识(2021)[J].江苏中医药,2022,54(01):1-13.
- [4] 吴晶晶,张晓天.基于个体化诊疗的膏方调理亚健康的研究进展[J].湖南中医杂志,2018,34(06):197-199.
- [5] 金明兰.中医体质辨识在冬令膏方中的应用[J].中华中医药杂志,2014,29(07):2206-2210.
- [6] 刘丽容,夏黎明.浅谈膏方及其临床应用[J].中医药临床杂志,2012,24(07):610-612.
- [7] 孙传菊.中医膏方的沿革、制备工艺及其临床应用研究[J].中华中医药杂志,2020,35(06):3163-3165.
- [8] 周昕,翁超明,韩丽等.全国膏方应用情况初步分析[J].中国中医药信息杂志,2011,18(07):101-103.

我院 2023 年度药品集中带量采购政策执行情况分析

药房 牛璐

摘要：药品带量采购是通过集中招标保量采购药品来降低药价，从而进一步解决群众“看病难、看病贵”的问题。自 2019 年执行第一批国家集采以来，我院严格执行国家及省关于药品集中带量采购工作要求，稳步推进医院药品集中带量采购工作顺利实施。本文通过分析我院 2023 年度药品集中带量采购完成情况，为更好地执行政策提供参考。

关键词：药品集中带量采购；执行情况分析

为解决以往药品集中招标采购“量价脱钩”的问题，国家医保局于 2018 年底在 11 个城市开展药品集中

带量采购试点，通过明确药品价格与用量的合同关系，从根本上解决药品流通领域中带金销售价格虚高的“顽疾”^[2]。国家药品集中带量采购政策是我国保证患者治疗前提下降低用药支出的重大举措，依靠药品价格谈判，以数量换取优惠药品价格，通过刺激良性竞争，最终降低药品的采购价格。

一、2023 年度已结束批次执行情况

自 2019 年执行第一批国家集采以来，我院严格执行国家及省关于药品集中带量采购工作要求，稳步推进医院药品集中带量采购工作顺利实施。截止 2023 年 12 月 31 日，我院本年度共执行结束集采批次 12 批，其中国家集采 6 批，省集采 1 批，省际联盟 5 批。从完成率来看，国家组织药品集中带量采购批次均完成约定任务量，而省及省际联盟各批次部分品种完成度不佳。

表 1 2023 年度执行结束批次完成情况

已结束批次及执行时间	执行时间	我院执行品规数	完成数量	完成比
湖北联盟	2022.05.30-2023.05.29	33	25	75.76%
十四省联盟	2022.05.30-2023.05.29	10	10	100.00%
国家集采六批	2022.05.30-2023.05.29	29	29	100.00%
河南省一批 2 轮	2022.07.01-2023.06.30	15	13	86.67%
十三省联盟	2022.07.15-2023.07.14	47	43	91.49%
国家集采七批	2022.11.01-2023.10.31	40	40	100.00%
国家集采二批 3 轮	2022.07.01-2023.12.31	8	8	100.00%
国家集采四批 3 轮	2022.07.01-2023.12.31	16	16	100.00%
国家集采五批 2 轮	2023.01.01-2023.12.31	51	51	100.00%
国家集采三批 3 轮	2023.01.01-2023.12.31	22	22	100.00%
重庆联盟 2 轮	2023.01.01-2023.12.31	13	12	92.31%
中部片区联盟 2 轮	2023.01.01-2023.12.31	3	2	66.67%

二、正在执行批次情况

截止 2024 年 1 月 1 日，我院正在执行批次 17 批，共 407 个品种，569 个品规。具体执行情况见表 2。

表 2 我院正在执行批次情况

正在执行批次	执行时间	品种数	品规数
广东联盟及慢病	2023.04.01-2024.03.31	150	193
豫北片区大输液联盟	2023.04.01-2024.03.31	6	40
十六省联盟	2023.04.15-2024.04.14	9	12
河南省四批	2023.05.10-2024.05.09	38	79
国家集采八批	2023.07.01-2024.06.30	28	28
江西联盟	2023.07.01-2024.06.30	2	2
国家集采六批 2 轮	2023.07.01-2024.06.30	12	23

国家集采四批 3 轮	2023.07.11-2024.06.30	9	9
国采五批续签	2023.07.11-2024.06.30	2	2
十三省联盟 2 轮	2023.07.11-2024.06.30	35	39
湖北联盟 2 轮	2023.07.11-2024.06.30	20	22
十四省联盟 2 轮	2023.07.11-2024.06.30	8	11
全国中成药联盟	2023.10.31-2024.10.30	10	17
十九省联盟	2024.01.01-2024.12.31	16	19
广东联盟(他克莫司)	2024.01.01-2024.12.31	2	1
国家集采五批 3 轮	2024.01.01-2024.12.31	26	34
国家集采七批 2 轮	2024.01.01-2024.12.31	34	38

三、讨论

目前集中带量采购工作进入常态化，但我院集采工作仍存在部分问题。省及省际联盟部分品种完成度不佳，这可能是随着集采政策的深入推进，越来越多治疗作用相似的品种被纳入，医生临床使用的选择增多，因此部分品种的使用受到影响。此外，针对原研非中选品种，药学部尽可能不采取“一刀切”政策，在相应中选品种任务量完成进度较好的情况下，少量放开原研非中选品种，并随时监控中选与非中选品种的使用比例，随时进行调整。对于完成进度不佳的品种，采取临床药师反馈科室使用进度及约谈主要使用科室的办法。

目前药品带量采购已进入常态化，第八批国家集中带量采购工作已经落地，第九批报量工作也已完成，集采批次及涉及品种逐渐增多，医疗机构只有精细化管理，才能更好地完成以患者为中心的合理用药目标，实现患者的健康利益最大化和成本最小化，也能更好地完成药品集中带量采购任务^[2]。

参考文献

- [1] 马枋婷, 常峰, 路云, 等. 我国药品集中带量采购政策执行情况分析[J]. 卫生经济研究, 2023, 40(7): 17-24.
- [2] 何明, 林莲朱, 郭芳, 等. 某院药品带量采购状况及问题分析[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(33): 178-181.

我院药品集中采购执行情况

药品供应室 牛璐

国家药品集中带量采购政策是我国保证患者治疗前提下降低用药支出的重大举措，依靠药品价格谈判，以数量换取优惠药品价格，通过刺激良性竞争，最终降低药品的采购价格。自 2019 年执行第一批国家集采以来，我院严格执行国家及省关于药品集中带量采购工作要求，稳步推进医院药品集中带量采购工作顺

利实施。截止 2023 年 10 月，我院共执行集采批次 36 批，其中国家集采 18 批，省集采 3 批，省际联盟 15 批。

一、已结束批次执行情况

截止 2023 年 10 月 15 日，我院执行结束批次 17 批，其中 5 批次完成约定任务量。未完成任务量批次中，国家集采五批 1 轮、河南省集采一批 1 轮、中部片区联盟、湖北联盟完成度较差，具体完成情况见表 1。

表 1 我院执行结束批次完成情况

已结束批次及执行时间	执行时间	我院执行品规数	完成数量	完成比
国家集采一批 1 轮	2019.12.31-2020.12.30	21	21	100.00%
国家集采二批 1 轮	2020.04.30-2021.04.29	25	25	100.00%
国家集采三批 1 轮	2020.11.20-2021.11.19	40	38	95.00%
国家集采一批 2 轮	2020.12.31-2021.12.30	25	25	100.00%
国家集采二批 2 轮	2021.04.30-2021.04.29	25	24	96.00%
国家集采三批 2 轮	2022.01.01-2022.12.31	24	21	87.50%
国家集采四批 1 轮	2021.04.30-2022.04.29	35	31	88.57%
国家集采五批 1 轮	2021.10.01-2022.09.30	53	35	66.04%
河南省集采一批 1 轮	2021.03.01-2022.02.28	25	16	64.00%
重庆联盟 1 轮	2021.10.01-2022.09.30	10	8	80.00%
中部片区联盟	2021.12.01-2022.11.30	3	1	33.33%
广东联盟 1 轮	2022.01.01-2022.12.31	58	52	89.66%
湖北联盟	2022.05.30-2023.05.29	33	采购量：25 使用量：20	采购完成：75.76% 使用完成：60.60%
十四省联盟	2022.05.30-2023.05.29	10	10	100.00%
国家集采六批	2022.05.30-2023.05.29	29	29	100.00%
河南省一批 2 轮	2022.07.01-2023.06.30	15	13	86.67%
十三省联盟	2022.07.15-2023.07.14	47	采购量：43 使用量：40	采购完成：91.49% 使用完成：85.11%

二、正在执行批次情况

我院正在执行批次 19 批，其中国家集采 9 批，省集采 1 批，省际联盟 9 批，共计 447 个品种，606 个品规，截止 2023 年 10 月 15 日，已完成约定采购量品规数 283 个。具体执行情况见表 2。

表 2 我院正在执行批次情况

正在执行批次	执行时间	品种数	品规数	已完成品规数
国家集采二批 3 轮	2022.07.01-2023.12.31	8	8	8
国家集采四批 2 轮	2022.07.01-2023.12.31	7	7	7
国家集采第七批	2022.11.01-2023.10.31	38	42	42
重庆联盟第二轮	2023.01.01-2023.12.31	11	13	10
中部片区联盟二轮	2023.01.01-2023.12.31	3	3	2
国家集采第五批第二轮	2023.01.01-2023.12.31	39	50	45

国家集采第三批第三轮	2023.01.01-2023.12.31	20	22	21
广东联盟及慢病	2023.04.01-2024.03.31	150	193	86
豫北片区大输液联盟	2023.04.01-2024.03.31	6	40	16
十六省联盟	2023.04.15-2024.04.14	9	12	/
河南省第四批第一轮	2023.05.10-2024.05.09	38	48	19
国家集采八批	2023.07.01-2024.06.30	28	28	12
江西联盟	2023.07.01-2024.06.30	2	2	0
国家集采六批 2 轮	2023.07.01-2024.06.30	12	24	8
国家集采四批 3 轮	2023.07.11-2024.06.30	9	9	0
国家集采五批续签	2023.07.11-2024.06.30	3	3	1
十三省联盟 2 轮	2023.07.11-2024.06.30	35	39	3
湖北联盟 2 轮	2023.07.11-2024.06.30	19	22	2
十四省联盟 2 轮	2023.07.11-2024.06.30	8	11	1

三、讨论

目前有部分带量采购的药品使用缓慢,这可能与药品本身性质、医保政策、就诊人次等多种因素相关。针对该情况,药学部每月及时统计带量采购药品的使用情况,同时加强临床各科室、医务部、药学部等部门对药物动态的关注,确保带量采购药品的使用率。

集采品种、批次逐渐增多,并且趋势呈现逐步常态化、制度化,药品集中带量采购还需不断摸索、不断优化,本院在带量采购药品执行的过程中不断探索实践,并积极解决问题、总结经验,以期为河南省集采药品、国家集采药品工作的进一步实施提供参考,让更多患者以低廉的价格用上高品质的药品。

小剂量甲氨蝶呤终止异位妊娠致严重不良反应的用药安全性探讨

临床药学室 凌霄

[摘要] **目的:** 分析小剂量甲氨蝶呤 (MTX) 用于终止异位妊娠的临床用药安全性,探讨临床药师在严重药品不良反应监测中的作用。**方法:** 综合 10 篇国内外文献报道的案例,分别从发生原因、防治措施及药学监护等方面进行综合分析。**结果:** 小剂量 MTX 在异位妊娠治疗中常见的不良反应有口腔黏膜及皮肤损害、恶心、呕吐、肝肾功能损害、骨髓抑制等;临床药师在对不良反应相关因素、MTHFR 基因类型和血药浓度监测方面发挥了作用。**结论:** 进行 MTX 基因检测、开展血药浓度监测等措施,可减轻 MTX 不良反应的程度,增加患者依从性。在药品不良反应监测中,临床药师要充分利用自身知识,帮助医师尽早识别药品不良反应,为临床解救提供有效的方法。

关键词: 甲氨蝶呤; 异位妊娠; 不良反应; 临床药师; 药学监护

The Safety of Low Dose Methotrexate in The Treatment of Serious Adverse Reactions Caused by Termination of Ectopic Pregnancy

Ling Xiao^{1, 2} Chen Yanling¹ Li Chunxiao^{1, 2} Zhao Ya^{1, 2} Li Xuelin^{1, 2} Chen Ping³

(1 The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, / Henan Province Engineering Laboratory for Clinical Evaluation Technology of Chinese Medicine Zhengzhou 450000, China; 2 Henan University of Chinese Medicine / Collaborative/Innovation Center for prevention and treatment of respiratory diseases, Zhengzhou 450006, China; 3 Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450006, China)

Abstract: Objective: To analyze the safety of low-dose methotrexate in the termination of ectopic pregnancy, and to explore the role of clinical pharmacists in the monitoring of serious adverse drug reactions. **Methods** clinical pharmacists participated in the consultation and treatment of a case of oral ulcer and IV degree myelosuppression after termination of pregnancy with low-dose methotrexate. Combined with 10 cases of low-dose methotrexate adverse reactions reported in the literature, the causes, prevention and treatment methods and pharmaceutical care were analyzed comprehensively. **Results:** Based on the comprehensive analysis of all cases, combined with the literature, the common side effects of low dose MTX in the treatment of ectopic pregnancy are mainly oral mucosa and skin damage, digestive system symptoms, liver and kidney function damage, bone marrow suppression, etc. Clinical pharmacists should monitor the related factors of adverse reactions, MTHFR gene type and blood concentration in patients. **Conclusion:** methotrexate gene detection, evaluation of patients' physical condition and other prevention and treatment measures can reduce the degree of methotrexate adverse reactions, increase patients' compliance, and reduce the length of stay. In the monitoring of adverse drug reactions, clinical pharmacists should make full use of their pharmaceutical knowledge and actively consult information, so as to help doctors identify the occurrence of adverse drug reactions as early as possible and provide effective methods for clinical rescue.

Key words: methotrexate; termination of pregnancy; clinical pharmacist; oral ulcer; bone marrow inhibition; pharmaceutical guardianship

异位妊娠是妇产科常见的急腹症，甲氨蝶呤(MTX)属于叶酸拮抗剂，根据指南推荐及文献资料，小剂量MTX被广泛应用于终止异位妊娠^[1-4]。MTX还可对所有快速分裂的正常细胞，产生对诸如口腔粘膜细胞、消化道上皮细胞、骨髓细胞作用的严重不良反应^[5]。大剂量的MTX安全系数较低，小剂量的MTX用量远低于治疗恶性肿瘤的化疗剂量，该剂量一般相对安全，发生不良反应也较轻微。但临床中受诸多因素影响^[7-8]，也可能在小剂量应用中出现严重不良反应反应甚至危及生命。临床药师通过参与1例小剂量MTX终止异位妊娠致严重不良反应的药学监护实践，同时总结10例国内外文献报道的小剂量MTX终止异位妊娠的严重不良反应案例，为临床小剂量MTX终止异位妊娠发生严重不良反应的预防及处理措施提供参考。

1. 资料和方法

10例相关文献案例报道。

1.1 资料来源与检索策略

利用计算机检索CNKI中国期刊全文数据库、万方数字化期刊全文数据库、维普中文科技期刊文献数

据库、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science。中文检索式以“甲氨喋呤”和“异位妊娠”为主题词，再以“过敏”；OR“副作用”；OR“不良反应”；OR“不良事件”；OR“安全性”。英文检索词为“low dose methotrexate”AND“ectopic pregnancy”为主题词，再以“allergies”OR“side effects”OR“adverse reactions”OR“adverse events”OR“safety”筛选英文文献。筛选甲氨喋呤治疗异位妊娠发生不良反应/事件的临床研究相关文献报道，时间范围为甲氨喋呤注射液上市后至2020年6月01日，检索后根据摘要筛选文献，剔除非相关性文献，导出题录并下载全文。

文献资料纳入标准

- ①临床研究中治疗组或观察组中使用甲氨喋呤注射液且有ADR信息描述；
- ②甲氨喋呤注射液不良反应/事件的病例报道、临床安全性监测研究等。

文献资料排除标准

- ①综述性文献、会议论文、新闻报道、药事管理、Meta分析、系统评价等；
- ②研究对象涉及实验动物的文献；
- ③未确切提及不良反应/事件病例数量的文献；
- ④不良反应/事件发生情况确定与甲氨喋呤无关的文献；
- ⑤重复发表的文献；

⑥高剂量MTX及非异位妊娠用药。甲氨喋呤在癌症治疗、类风湿性关节炎、异位妊娠等多种疾病中均有应用，针对不同疾病的剂量不同。在癌症治疗中甲氨喋呤的常规剂量是15—30mg/日，肌注5天，累计剂量为75mg-150mg，在进行大剂量冲击时，甲氨喋呤的用量可达20mg/kg或1g/m²以上，异位妊娠甲氨喋呤给药剂量为单次50mg/m²，或2-3次20-30mg/m²，属于小剂量段。因此甲氨喋呤用量单次剂量>1g/m²，或一个疗程累计剂量>80mg的剂量不属于小剂量，本次研究不予纳入。

- ⑦非以上纳入标准中的其它文献类型。

1.2 文献内容筛选与提取

由2名研究者根据纳入/排除标准筛选文献并制定甲氨喋呤不良反应数据提取Excel表，设定主要提取字段：文献的研究类型及发表年代，发生不良反应/事件病例数，个人药物食物过敏史，原患疾病，联合用药，用药剂量，疗程及ADR临床表现、发生时间、转归时间、严重程度、处理与转归等。根据提取字段对文献进行数据提取和核对，双方有异议时，请第三方核对并确定。

1.3 ADR 相关术语标化

ADR临床表现及器官/系统损害以WHO ADR术语集为标准，原患疾病名称以WHO制定的国际疾病分类标准编码ICD-10为标准。

2. 结果

2.1 文献筛选情况

初步检索搜集到甲氨喋呤相关中文文献78篇，剔除不符合研究纳入标准文献最终纳入符合标准的文献共计10篇^[9-18]。

2.2 甲氨喋呤不良反应临床表现

本文总结与分析 10 篇个案报道和本次监护案例中患者出现的不良反应，常见的临床表现有皮疹、口腔黏膜溃疡等，在所有案例中，不良反应的发生往往不单独存在的，同时发生 3 种及以上不良反应的患者占比为 63.6%，其余为 2 种或 2 种以下，具体见表 3。

表 3 小剂量甲氨喋呤 ADR 的具体表现及发生率

累及器官/系统	例次	构成比 (%)	临床表现 (例次)
损害			
皮肤及其附件损害	9	16.98	皮疹 (9)
胃肠道系统损害	6	11.32	恶心呕吐 (4) 腹泻 (2)
肝肾功能损害	6	11.32	肝功异常 (2), 肾功异常 (4)
出血, 凝血障碍	2	3.77	便血 (2)
血液系统损害	14	26.42	骨髓抑制 (7)、全血细胞减少 (7)
耳鼻喉系统损害	8	22.64	口腔黏膜溃烂 (8)、咽部疼痛 (4)
呼吸系统损害	3	5.66	上呼吸道感染 (2)、胸闷 (1)
全身性损害	1	1.89	过敏性休克 (1)
总例次	49	100	

2.3 甲氨喋呤不良反应发生时间

根据用药后不良反应出现的时间，MTX 不良反应多为迟发性，多在用药 1-3 天内出现，见表 4。

表 4 小剂量甲氨喋呤 ADR 发生时间

	出现时间 (天)			合计
	<1	1-3	>3	
出现例数	4	8	0	11
构成比 (%)	36.36	63.64	0	

2.4 甲氨喋呤不良反应的处置

对 11 例小剂量 MTX 不良反应处理情况进行统计，对 MTX 中毒的普遍处理方法包括包括对 MTX 特异性解救及对出现的各种表现进行对症治疗，详见表 5。

表 5 小剂量甲氨喋呤 ADR 的处理情况

对症处理	病例数 (例)	构成比 (%)
无	0	0
停药	0	0
亚叶酸钙+对症处理	4	36.36
对症处理	7	63.64

2.5 甲氨喋呤不良反应潜在高危因素统计

发生不良反应患者在各年龄组之间有一定差异，该差异也可能由于最佳孕期引起，26-35 岁是女性生育高峰期。

表 5 小剂量甲氨喋呤 ADR 的患者年龄分布情况

是否发生不良反应	年龄段划分 (岁)			合计
	<25	26-35	>36	
出现例数	3	5	3	11
构成比 (%)	27.275	45.450	27.275	100

11例接受MTX治疗的患者中8例采用单次给药方案，均按照《剖宫产术后子宫瘢痕妊娠诊治专家共识（2016）》推荐的体表面积法计算给药剂量（一般约为70-80mg），单次肌肉注射，3例采用给药5日，每日1次，每次肌肉注射20mg的多次给药方案。

11例不良反应病例中，其中3例患者有个人药物、食物过敏史，有2例存在MTHFR C677T基因突变。

3. 讨论

3.1 小剂量甲氨喋呤不良反应主要表现和潜在影响因素

根据笔者监护案例结合文献报道，小剂量甲氨喋呤终止异位妊娠造成的严重不良反应多为迟发性，通常在用药后1-3天内出现，其中重度不良反应较多，主要表现为口腔黏膜溃烂、骨髓抑制、全血细胞减少和肝肾功能损害。值得注意的是，在所有案例中，不良反应的发生往往不是单独存在的，通常早期只出现口腔溃疡、皮疹，2-3天后，通常会陆续出现3种以上不同器官损害，这提示当使用MTX后出现1种不良反应如口腔溃疡后，需要提高警惕，监测患者是否会出现其他严重不良反应尤其是监测是否出现骨髓抑制和肝肾功能损害。

根据该患者血药浓度监测结果，该患者存在甲氨喋呤延迟排泄情况，导致体内甲氨喋呤浓度过高，产生系列严重不良反应。甲氨喋呤延迟排泄在大剂量MTX治疗中更常见，有学者研究，大剂量MTX延迟排泄影响因素主要有患者个体因素（肾功能不全、MTHFR-C677T基因突变）和药物相互作用（联合使用青霉素类、氟喹诺酮类抗菌药物，联合使用非甾体抗炎药）。经过统计结合文献报道，造成小剂量甲氨喋呤严重不良反应的因素和大剂量MTX延迟排泄的因素类似。此次纳入研究的11个案例中，本次纳入的11例不良反应中，有3例患者进行了MTHFR基因检测，基因类型均为TT型。MTHFR基因分型中C677T是TT纯合突变型，TC杂合突变型，CC野生基因型。诸多国内外研究发现MTHFR C677T基因多态性中的T等位基因与MTX不良反应的发生相关，当表现为TT基因型时，MTHFR代谢酶活性降低65%左右，因此使MTX清除降低，增加了毒副反应的风险^[19]。本次药学监护的患者就是TT型基因，结合患者的血药浓度监测结果分析，该患者使用MTX后产生严重不良反应的主要原因是由于患者基因突变，造成对MTX的清除率低，存现显著的排泄延迟现象。MTX潜在的高危因素给予我们提示：即使小剂量使用MTX时，一定要注意用药后的早期反应，如能监测血药浓度，可依据血药浓度及时调整用药，若发生不良反应，使用亚叶酸钙及时解救及对症治疗，谨防变态反应的发生，有效规避其严重不良反应发生的风险，以免造成严重后果。此外，还要注意人群个体差异而导致的血药浓度过高而引起严重不良反应。高浓度MTX在体内维持时，其不良反应发生率高，最严重时可危及生命^[20]。

3.2 小剂量甲氨喋呤临床应用安全性注意要点

根据笔者监护的严重不良反应经验及文献研究结果对MTX临床应用安全性注意要点进行总结，患者使用小剂量甲氨喋呤前应：（1）评估患者是否符合用药指征，有无肝肾功能不全、叶酸缺乏、合并使用非甾体抗炎药、抗菌药物等高危因素；（2）重视药物基因组学检查，提倡首次使用MTX的患者进行MTHFR基因检测；（3）用药过程中可给予水化、碱化处理，适当补充叶酸，若出现不良反应则应停药，及时亚叶酸钙解救、对症治疗，并监测体内MTX血药浓度；（4）用药后应密切关注患者临床表现，及时复查血

常规、肝肾功能等。以上不仅可用于评估甲氨蝶呤 MTX 治疗方案的可行性，还可以预测 MTX 不良反应发生的机率，做到早发现早救治，对症处理，提高患者用药的安全性。

3.3 临床药师在提升临床用药安全性中的作用

在整个过程中，笔者从不良反应分析、用药分析和用药教育等多角度积极发挥作用。针对患者出现的不良反应，临床药师通过广泛查阅文献，深入分析，提出建议：①对患者进行 MTX 血药浓度监测，②联系临床药理室对患者进行了 MTHFR C677T 基因检测，初步明确了患者产生严重不良反应的原因，为临床精准调整用药方案提供了依据。在患者用药方案调整中，临床药师建议：在对症治疗的同时，尽早采用亚叶酸钙解救，并根据血药浓度监测结果进行用药的调整，该建议被临床采纳，并取得较好的治疗效果。此外，临床药师对患者及家属进行了充分的用药教育，详细的解释了患者出现严重不良反应的原因，告知患者家属护理时需要关注的主要不良反应症状，提升了患者用药的依从性。

笔者参与的此案例充分体现了临床药师在药品不良反应监测和处理中的作用，但笔者对纳入本文的其余 10 例个案报道进行深入分析时发现，临床药师在严重不良反应处理过程中的参与度有待进一步提升。在纳入研究的 10 例个案报道中有 2 例不良反应中临床药师积极参与救治，对患者进行了基因检测，明确了患者产生严重不良反应的原因，制定了相应的监护计划，及时为医师和患者提供了用药建议和用药教育，取得较好的治疗效果，其余 8 例个案报道临床药师参与较少，均未进行基因检测和血药浓度监测。其实在不良反应处理中，临床药师发挥作用的空间和价值很大：①临床药师可以从安全性、有效性、依从性三方面制定详细的药学监护计划，通过对患者全程的药学监护，及时发现并解决问题；②临床医师和临床药师知识结构有所差异，且临床医师工作强度大，在对最新药学知识和相关技术的追踪可能不及时，临床药师可以在此方面充分发挥自己的作用，定期追踪新技术、新方法，充分利用新技术、新手段对患者的用药方案进行评估，帮助医生制订药物治疗方案。③临床药师可以通过加强患者用药教育和用药咨询着手，增强患者用药依从性，进一步保障临床用药的疗效和安全性。

4. 小结

MTX 治疗异位妊娠的剂量远低于治疗恶性肿瘤的化疗剂量，一般情况下，该药用于治疗异位妊娠是安全、低毒的。但由于个体差异，对于部分具有高危因素的患者，小剂量 MTX 也会出现严重不良反应。因此，作为临床药师，在 MTX 的临床使用前应对患者有无肝肾功能不全、叶酸缺乏、是否联合使用非甾体抗炎药和抗菌药物等高危因素进行评估，有条件者建议对患者进行 MTHFR 基因检测，在 MTX 使用中应密切关注患者临床表现，对 MTX 的常见不良反应如口腔溃疡、皮疹和骨髓移植等进行重点监测，在对 MTX 不良反应的处理中应把及时亚叶酸钙解救、对症治疗，并监测体内 MTX 血药浓度。在药物治疗过程中，作为临床药师，要与医师密切合作，利用自身药学知识，帮助医师尽早识别药品不良反应的发生，并积极查阅资料为临床解救提供有效的方法，减轻药物对患者的危害。

参考文献

- [1]Chan ES, Cronstein BN. Mechanisms of action of methotrexate. Bull Hosp Jt Dis[J]. 2013;71 Suppl 1:S5-S8.
- [2]王玉东,陆琦.输卵管妊娠诊治的中国专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(07):780-787.

- [3]汤莹莹. 异位妊娠中甲氨蝶呤与米非司酮的应用效果探讨[J].首都食品与医药, 2019, 22(11): 79-80.
- [4]谭双彩, 覃祖洲. 小剂量甲氨蝶呤联合腹腔镜手术保守治疗异位妊娠的临床效果分析[J].中国社区医师, 2020, 36(10): 67-69.
- [5]Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate[J]. Oncologist. 2016;21(12):1471-1482.
- [6]Lucas CJ, Dimmitt SB, Martin JH. Optimising low-dose methotrexate for rheumatoid arthritis-A review[J]. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(10):2228-2234.
- [7]李丽果, 姚 娣, 夏 梦, 等. 小剂量甲氨蝶呤治疗异位妊娠致外阴重度水肿一例[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(2): 129.
- [8]Döndü Üsküdar Cansu, Hava Üsküdar Teke, Eadal Bodakci, et al. How should we manage low-dose methotrexate-induced pancytopenia in patients with rheumatoid arthritis [J]. Clinical Rheumatology, 2018, 37: 3419.
- [9]张爱萍. 1 例异位妊娠孕妇伴药物性肝损害临床治疗的药学监护[J]. 抗感染药学, 2017, 14(09): 1698-1700.
- [10]李禹, 廖慧慧, 贾瑞君, 胡丹玲. 甲氨蝶呤治疗 MTHFR 基因多态性异位妊娠致严重不良反应一例报告[J]. 国际妇产科学杂志, 2018, 45(05): 571-574.
- [11]金巧凤. 甲氨蝶呤保守治疗异位妊娠致严重药物毒性反应 1 例报告[J]. 现代妇产科进展, 2010, 19(01): 46
- [12]王晓燕. 甲氨蝶呤治疗宫外孕致全血细胞减少症 1 例报告[J]. 吉林医学, 2013, 34(25): 5310-5311.
- [13]丁颖彦, 应茵. 甲氨蝶呤治疗异位妊娠致口腔溃疡 1 例[J]. 医药导报, 2015, 34(10): 1395-1396.
- [14]李慧芳, 王敏杰, 张爱武. 低剂量注射用甲氨蝶呤致全身严重毒性反应探讨[J]. 中南药学, 2018, 16(12): 1807-1809.
- [15]石凤玉, 胡志勇. 肌注甲氨蝶呤引起超敏反应 1 例[J]. 中国误诊学杂志, 2008(30): 7559-7560.
- [16]姚勤. 甲氨蝶呤致过敏性休克 1 例[J]. 现代医药卫生, 2012, 28(16): 2435+2437.
- [17]高宇, 孙步彤, 胡南均, 陈康. 小剂量甲氨蝶呤引起严重不良反应 1 例的临床分析[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(06): 1088-1089.
- [18]Jia G, Chai W, He Z, et al. Low-dose methotrexate-induced vulvar edema: A case report[J]. Medicine (Baltimore). 2019;98(35):e16895.
- [19]Andrea Giletti, Patricia Esperon. Genetic markers in methotrexate treatments [J]. The Pharmacogenomics Journal, 2018, 18: 689.
- [20]邓银华. 肌注甲氨蝶呤治疗异位妊娠导致致死性不良事件[J]. 当代医学, 2012, 18(8): 140.