

药学通讯

Pharmaceutical Message

第28卷

第2期

2024

Volume 28

Number 2



河南中医药大学第一附属医院药学部

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of

Henan University of Chinese Medicine



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 •	
国家中医药管理局综合司关于印发国家三级公立中医医院绩效考核操作手册（2024 版）的通知	1
国家药监局 公安部 国家卫生健康委关于调整精神 药品目录的公告	7
《2024 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》及相关文件公开征求意见	8
• 处方点评及分析 •	
2024 年第 2 季度我院门诊西成药处方点评	12
2024 年第 2 季度我院门诊中药饮片处方点评	14
2024 年第 2 季度我院住院医嘱处方点评	18
• 不良反应 •	
我院 2024 年第 2 季度不良反应报告及分析	22
• 基因检测 •	
我院 2024 年第 2 季度基因检测和血药浓度监测报告	26
• 细菌耐药监测 •	
我院 2024 年第 2 季度细菌耐药监测报告	35
• 药学论坛 •	
参附注射液对心血管疾病的临床及药理学研究进展	40
中药在治疗骨转移中的应用研究进展	45
浅谈中医夏季养生	48
我院 2024 年度 2 季度药品集中带量采购政策执行情况分析	52
基于网络药理学和分子对接的当归芍药散抗动脉粥样硬化的作用机制预测研究	54

·医药快讯·

国家中医药管理局综合司关于印发国家三级公立中医医院绩效考核操作手册（2024 版）的通知

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：为贯彻落实《国务院办公厅关于加强三级公立医院绩效考核工作的意见》（国办发〔2019〕4 号），持续提高三级公立中医医院绩效考核工作精细化水平，我局根据实际工作需要和最新政策文件要求，对《国家三级公立中医医院绩效考核操作手册(2023 版)》进行修订，形成了《国家三级公立中医医院绩效考核操作手册(2024 版)》(可从国家中医药管理局网站下载)。现印发给你们，请遵照执行。

联系人：医政司医疗管理处段凤阳、段华鹏

联系电话：010-59957797、59957760

附件：国家三级公立中医医院绩效考核操作手册(2024 版)

国家三级公立中医医院绩效考核操作手册（2024 版）

前言

为深入贯彻落实《国务院办公厅关于加强三级公立医院绩效考核工作的意见》（国办发〔2019〕4 号，以下简称《意见》）要求，保证三级公立中医医院绩效考核工作规范化、标准化、同质化，通过现场调研、会议座谈、平台反馈、自评报告等多渠道搜集相关单位意见建议，在《国家三级公立中医医院绩效考核操作手册（2023 版）》（以下简称《操作手册（2023 版）》）的基础上，结合最新政策文件，组织专家研究，修订形成《国家三级公立中医医院绩效考核操作手册(2024 版)》。

一、修订原则

（一）稳定性。延续《操作手册（2023 版）》中明确的绩效考核范围、指标架构和顺序。指标名称、指标属性、计算公式、指标来源和指标导向等内容基本不变。

（二）统一性。为规范数据采集，统一指标说明、指标意义和相同数据的统计口径。

（三）准确性。确认有关指标定义、指标说明和指标意义中涉及的数字、年份、内容、依据和引文等，以最新政策文件和《国家卫生健康统计调查制度》为依据对其进行补充完善，保证权威性和准确性。

（四）简洁性。修订容易引起歧义、误解的文字表述，将需要阐明的概念以脚注形式标注，使“指标说明”更直接清晰，便于使用者查找核对。

二、修订内容

（一）增设延伸指标。根据政策要求和实际工作需要，在调研、座谈及专家研讨的基础上，增设延伸指标考核内容。一是在指标 3 和指标 4 原有内容之上，增设门诊和住院患者医疗机构中药制剂使用率的考核内容；二是在指标 11 手术患者并发症发生率基础上，增设延伸指标非计划重返再住院率的考核内容；三是在指标 36 中药饮片收入占药品收入比例的基础上，新增延伸指标可溯源中药饮片品种占中药饮片品种比例；四是在指标 43 资产负债率的基础上，新增延伸指标流动比率的考核内容。

（二）补充及更新相关工作要求。将最新文件作为指标统计依据，如加入《国务院办公厅关于进一步完善医疗卫生服务体系的意见》《国家中医药综合统计制度》（国统制〔2022〕59 号）、《国家卫生健康委、国家中医药管理局关于开展改善就医感受提升患者体验主题活动的通知》（国卫医政发〔2023〕11 号）、《国家卫生健康委、国家中医药管理局关于开展全面提升医疗质量行动（2023-2025 年）的通知》（国卫医政发〔2023〕12 号）、《国家卫生健康委、国家中医药管理局关于印发进一步改善护理服务行动计划（2023-2025 年）的通知》（国卫医政发〔2023〕16 号）、《国家卫生健康委关于推动临床专科能力建设的指导意见》（国卫医政发〔2023〕22 号）、《国家卫生健康委关于发布大型医用设备配置许可管理目录（2023 年）的通知》（国卫财务发〔2023〕7 号）、《国家中医药管理局关于中医药专业技术人员师承教育管理暂行办法的通知》（国中医药人教函〔2023〕63）等，涉及指标 1、11、14、17-19、25、30-31、33、40、51、55、57-59、61、64，共 18 个指标。

（三）进一步明确指标内涵。根据政策文件和实际工作情况，一是细化指标说明，涉及指标 3-5、7、11、13-14、25、28、31-32、36-39、43、47、50、57-58，共 20 个指标；二是更新、新增脚注，涉及指标 1、3-5、6、11、14、16、29-30、36、41、44、51、57、58、61，共 17 个指标；三是更新指标意义，涉及指标 3-4、10-11、16-19、23、25、27、30-31、33、40、51、57-59、61-62、64，共 22 个指标；四是完善指标来源，涉及指标 33、36、40-43，共 6 个指标。

为使相关数据具有可比性，实施动态监测，针对各省医疗服务价格调整、支付方式改革对考核指标产生较大影响的，需提供说明材料。除特殊说明外，本次考核定量指标数据在既往基础上增加 2023 年数据。各地应按照属地化原则加强数据质控，提升数据质量，不断探索运用数据质量作为系数对指标结果进行调整的应用机制。

全国三级公立中医医院绩效考核既是一项开创性的工作，也是一项需要持续改进的工作。感谢来自各地的宝贵意见和建议，这些意见建议是完善操作手册的基础，更是扎实、高质量推进三级公立中医医院绩效考核工作的助力器。

特别说明，根据《中华人民共和国数据安全法》《信息安全技术网络安全等级保护基本要求》等文件要求，公立医院绩效考核平台登录需各公立中医医院完成实名认证，使用数字证书进行系统登录及相关操

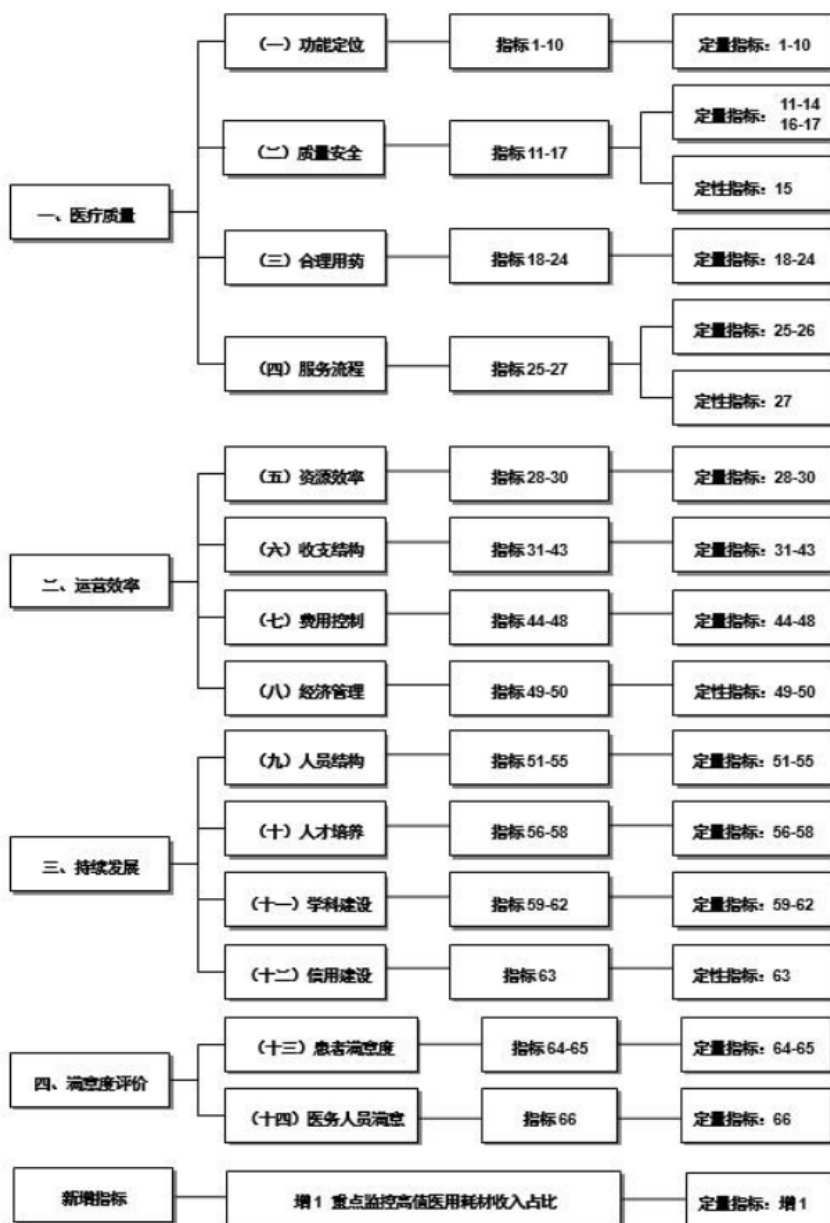
作。

国家中医药管理局

2024 年 3 月

正文

一、三级公立中医医院绩效评价指标框架 三级公立中医医院绩效考核指标体系中，包含一级指标 4 个、二级指标 14 个、三级指标 66 个（定量 61 个，定性 5 个）、新增指标 1 个



三级公立中医医院绩效考核指标一览表

序号	相关指标	指标属性	指标导向
1	门诊中药处方比例 ▲	定量	逐步提高 ↑
2	门诊散装中药饮片和小包装中药饮片处方比例 ▲	定量	逐步提高 ↑
3	门诊患者中药饮片使用率 ▲	定量	逐步提高 ↑
4	出院患者中药饮片使用率 ▲	定量	逐步提高 ↑
5	门诊患者使用中医非药物疗法比例 ▲	定量	逐步提高 ↑
6	出院患者使用中医非药物疗法比例 ▲	定量	逐步提高 ↑
7	以中医为主治疗的出院患者比例 ▲	定量	逐步提高 ↑
8	日间手术占择期手术比例	定量	监测比较
9	住院手术患者围手术期中医治疗比例	定量	逐步提高 ↑
10	下转患者人次数（门急诊、住院）	定量	逐步提高 ↑
11	手术患者并发症发生率 ▲	定量	逐步降低 ↓
12	I类切口手术部位感染率 ▲	定量	逐步降低 ↓
13	理法方药使用一致的出院患者比例	定量	逐步提高 ↑
14	大型医用设备检查阳性率	定量	监测比较
15	大型医用设备维修保养及质量控制管理	定性	监测比较
16	通过国家室间质量评价的临床检验项目数 ▲	定量	逐步提高 ↑
17	优质护理服务病房覆盖率	定量	逐步提高 ↑
18	点评处方占处方总数的比例	定量	逐步提高 ↑
19	点评中药处方占中药处方总数的比例	定量	逐步提高 ↑

序号	相关指标	指标属性	指标导向
20	抗菌药物使用强度（DDDs）▲	定量	逐步降低↓
21	门诊患者基本药物处方占比	定量	逐步提高↑
22	住院患者基本药物使用率	定量	逐步提高↑
23	基本药物采购品种数占比	定量	逐步提高↑
24	国家组织药品集中采购中标药品使用比例	定量	逐步提高↑
25	门诊患者平均预约诊疗率	定量	逐步提高↑
26	门诊患者预约后平均等待时间	定量	逐步降低↓
27	电子病历应用功能水平分级▲	定性	逐步提高↑
28	每名执业医师日均门诊工作负担	定量	监测比较
29	每名执业医师日均住院工作负担	定量	监测比较
30	每百张病床药师人数	定量	监测比较
31	门诊收入中来自医保基金的比例	定量	监测比较
32	住院收入中来自医保基金的比例	定量	监测比较
33	医疗服务收入（不含药品、耗材、检查检验收入）占医疗收入比例▲	定量	逐步提高↑
34	重点监控化学药品和生物制品收入占比	定量	监测比较
35	中药收入占药品收入比例▲	定量	逐步提高↑
36	中药饮片收入占药品收入比例▲	定量	逐步提高↑
37	医疗机构中药制剂收入占药品收入比例▲	定量	逐步提高↑
38	门诊中医医疗服务项目收入占门诊医疗收入比例▲	定量	逐步提高↑
39	住院中医医疗服务项目收入占住院医疗收入比例▲	定量	逐步提高↑

序号	相关指标	指标属性	指标导向
40	人员支出占业务支出比重 ▲	定量	逐步提高 ↑
41	万元收入能耗支出 ▲	定量	逐步降低 ↓
42	收支结余 ▲	定量	监测比较
43	资产负债率 ▲	定量	监测比较
44	医疗收入增幅	定量	监测比较
45	门诊次均费用增幅 ▲	定量	逐步降低 ↓
46	门诊次均药品费用增幅 ▲	定量	逐步降低 ↓
47	住院次均费用增幅 ▲	定量	逐步降低 ↓
48	住院次均药品费用增幅 ▲	定量	逐步降低 ↓
49	全面预算管理	定性	逐步完善
50	规范设立总会计师	定性	逐步完善
51	卫生技术人员职称结构	定量	监测比较
52	中医类别执业医师（含执业助理医师）占执业医师总数比例 ▲	定量	逐步提高 ↑
53	在岗的麻醉、儿科、重症、病理医师占比	定量	逐步提高 ↑
54	医护比 ▲	定量	监测比较
55	护理人员系统接受中医药知识和技能培训比例	定量	逐步提高 ↑
56	医院接受其他医院（尤其是对口支援医院、医联体内医院）进修并返回原医院独立工作人数占比	定量	逐步提高 ↑
57	医院住院医师首次参加医师资格考试通过率 ▲	定量	逐步提高 ↑
58	医院承担培养医学人才的工作成效	定量	逐步提高 ↑
59	每百名卫生技术人员科研项目经费 ▲	定量	逐步提高 ↑

序号	相关指标	指标属性	指标导向
60	每百名卫生技术人员中医药科研项目经费 ▲	定量	逐步提高 ↑
61	每百名卫生技术人员重点学科、重点专科经费投入	定量	逐步提高 ↑
62	每百名卫生技术人员中医药科研成果转化金额	定量	逐步提高 ↑
63	公共信用综合评价等级	定性	监测比较
64	门诊患者满意度 ▲	定量	逐步提高 ↑
65	住院患者满意度 ▲	定量	逐步提高 ↑
66	医务人员满意度 ▲	定量	逐步提高 ↑
增 1	重点监控高值医用耗材收入占比	定量	监测比较

注： 1. 指标中加“▲”的国家监测指标。

2. 指标导向是指该指标应当发生变化的趋势，供各地结合实际确定指标分值时使用，各地可根据本地实际确定基准值或合理基准区间。

3. 增 1 为落实《国务院办公厅关于印发治理高值医用耗材改革方案的通知》（国办发〔2019〕37号）而增设指标

国家药监局 公安部 国家卫生健康委关于调整精神药品目录的公告

根据《麻醉药品和精神药品管理条例》有关规定，国家药品监督管理局、公安部、国家卫生健康委员会决定调整精神药品目录。现公告如下：

一、将右美沙芬、含地芬诺酯复方制剂、纳呋拉啡、氯卡色林列入第二类精神药品目录。

二、将咪达唑仑原料药和注射剂由第二类精神药品调整为第一类精神药品，其它咪达唑仑单方制剂仍为第二类精神药品。

本公告自 2024 年 7 月 1 日起施行

《2024 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》及相关文件公开征求意见

根据《基本医疗保险用药管理暂行办法》等有关文件，结合 2024 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录管理工作重点，我们研究起草了《2024 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案（征求意见稿）》以及《2024 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整申报指南（征求意见稿）》，现向社会公开征求意见。公众可于 2024 年 6 月 19 日（星期三）17:00 前提出意见和建议，以书面或电子邮件的形式向我们反馈。续约和竞价沿用去年规则，将与定稿后的工作方案及相关文件一并公布。

电子邮箱：GJYBML@nhsa.gov.cn

通讯地址：北京市西城区月坛北小街 2 号，国家医疗保障局医药服务管理司，邮编：100830

附件：2024 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案（征求意见稿）(见附件)

2024 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案（征求意见稿）

为贯彻落实党中央、国务院决策部署，进一步提高参保人员用药保障水平，规范医保用药管理，建立管用高效的医保支付机制，根据《中华人民共和国社会保险法》《中共中央国务院关于深化医疗保障制度改革的意见》《基本医疗保险用药管理暂行办法》等政策法规精神，制定《2024 年国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录调整工作方案》（以下简称《工作方案》）如下。

一、目标任务

以习近平新时代中国特色社会主义思想为指导，全面贯彻党的二十大和二十届二中全会精神，深入学习贯彻习近平总书记重要指示精神，坚持以人民健康为中心，持续完善药品目录动态调整机制，提升管理能力和服务水平。统筹考虑广大参保人用药保障需求和基金支付能力等因素，开展 2024 年国家药品目录调整工作，努力使药品目录结构更加合理优化、管理更加科学规范、支付更加管用高效、保障更加公平 2 可及，助力解决人民群众看病就医后顾之忧。

二、调整范围

综合考虑基本医疗保险和工伤保险的功能定位、药品临床需求、基金承受能力，2024 年药品目录调整范围如下：

（一）目录外西药和中成药符合《基本医疗保险用药管理暂行办法》第七条、第八条规定，且具备以下情形之一的目录外药品，可以申报参加 2024 年药品目录调整。

1.2019 年 1 月 1 日（含，下同）至 2024 年 6 月 30 日期间，经国家药监部门批准上市的新通用名药品。

2.2019年1月1日至2024年6月30日期间,经国家药监部门批准,适应症或功能主治发生重大变化,且针对此次变更获得药品批准证明文件的药品。

3.纳入《国家基本药物目录(2018年版)》的药品。

4.纳入鼓励仿制药品目录或鼓励研发申报儿童药品清单,且于2024年6月30日前,经国家药监部门批准上市的药品。

5.2024年6月30日前,经国家药监部门批准上市的罕见病治疗药品。

(二) 目录内西药和中成药

1.所有目录内西药和中成药均属于调整范围。

2.以下情况须申报后方可调整:

(1) 2024年12月31日协议到期,且不申请调整医保3支付范围的谈判药品。

(2) 2024年12月31日协议到期,适应症或功能主治未发生重大变化,因适应症或功能主治与医保支付范围不一致,主动申请调整支付范围的谈判药品。

(3) 2019年1月1日至2024年6月30日期间,经国家药监部门批准,适应症或功能主治发生重大变化,主动申请调整医保支付范围的药品。

3.调出目录重点考虑的情形:

(1) 近3年未向医保定点医药机构供应的常规目录药品。

(2) 截至2024年6月30日,未按协议约定保障市场供应的谈判药品。

(3) 符合《基本医疗保险用药管理暂行办法》第九条、第十条规定的药品。

(三) 其他

1.按规定将符合条件的中药饮片纳入调整范围。

2.完善药品目录凡例,规范药品名称剂型,适当调整药品甲乙类别、目录分类结构、备注等内容。

3.独家药品的认定、药品说明书、价格费用数据等以2024年6月30日前最新数据为准。

三、工作程序

2024年国家药品目录调整分为准备、申报、专家评审、4谈判、公布结果5个阶段:

(一) 准备阶段(2024年5-6月)

1.组建工作机构,健全工作机制,完善专家库,制订工作规则和廉政保密、利益回避等规定。

2.由国家医保局牵头,会同有关部门研究制定工作方案,确定目录调整的原则、范围、程序。征求社会意见后,正式发布。

3.发布谈判药品续约、竞价等规则。

4.优化完善目录调整信息模块。

（二）申报阶段（2024年7-8月）

1.企业申报。符合条件的企业（含其他申报主体，下同）按规定向国家医保局提交必要的资料，其中需提交摘要幻灯片的药品，企业在提交申报资料时同步提交摘要幻灯片。

2.形式审查。对企业提交的资料进行形式审查，审查结果分为“通过”和“不通过”。对通过形式审查的药品摘要幻灯片进行内容初审，不符合要求的不予采用，专家将依据企业提交的其他材料进行评审。

3.公示。对通过形式审查的药品及其相关资料（不含经济性信息）进行公示，接受监督。

4.复核。对公示期间有关方面反馈的意见进行梳理，形成形式审查最终结果。

5.公告。对最终通过形式审查的药品名单进行公告，并同步通过目录调整模块向相关企业反馈。

（三）专家评审阶段（2024年8-9月）

1.专家评审。根据企业申报情况，建立评审药品数据库。论证确定评审技术要点。组织药学、临床、药物经济学、医保管理、工伤保险管理等方面专家开展联合评审。经评审，形成拟直接调入、拟谈判/竞价调入、拟直接调出、拟按续约规则处理等4方面药品的建议名单。同时，论证确定拟谈判/竞价药品的谈判主规格、参照药品和医保支付范围，以及药品目录凡例、药品名称剂型、目录分类结构、备注等调整内容。

2.对于简易续约的药品，组织专家按规则确定下一个协议期的支付标准。

3.反馈结果。通过目录调整模块向相关企业反馈结果。

（四）谈判/竞价阶段（2024年9-11月）

1.完善谈判/竞价药品报送材料模板。

2.根据企业意向，组织提交相关材料。

3.开展支付标准测算评估。组织测算专家通过职工/居民医保基金测算、药物经济学等方法开展评估，并提出评估意见。

4.加强沟通交流。建立与企业的沟通机制，对企业意见建议及诉求进行收集并及时回应。就药品测算评估的思路和重点与企业进行面对面沟通，及时解决问题。

5.开展现场谈判/竞价。根据评估意见组织开展谈判/竞价，现场签署谈判/竞价结果确认书。对谈判/竞价成功的药品，确定全国统一的医保支付标准，明确管理要求。

6.组织谈判成功和简易续约的企业签署协议，协议中明确保障药品供应条款并纳入考核管理，督促企业采取切实措施，提高药物可及性。

（五）公布结果阶段（2024年11月）公布药品目录调整结果，发布新版药品目录。

四、专家构成及职责

（一）评审专家评审专家分为综合组专家和专业组专家。综合组专家由作风正、业务强、熟悉并热心医疗保障和工伤保险事业、自愿参加目录评审的药学、临床、药物经济学、医保管理、工伤保险管理专家组成。专业组专家由相关学术团体和行业学（协）会推荐。评审专家主要负责对纳入评审范围的药品名单提出评审意见，并对谈判主规格、参照药品、医保支付范围、药品评价与评分，以及药品目录凡例、药品名称剂型、目录分类结构、备注等调整内容提出意见建议。其中专业组专家主要参与本专业领域内药品的评审工作。

（二）测算专家由地方医保部门及相关单位推荐的医保管理、药物经济学等方面的专家组成。分为基金测算组和药物经济学测算组，分别从职工/居民医保基金影响和药物经济学评价两方面针对谈判/竞价药品提出评估意见。

（三）谈判专家由医保部门代表以及相关专家组成，负责与谈判/竞价药品企业进行现场谈判/竞价。

五、监督机制

（一）主动接受监督主动邀请纪检监察机构对准备、申报、专家评审、谈判、公布结果等关键环节监督。公开发布工作方案，就竞价规则、续约规则等广泛征求有关方面意见建议，对通过形式审查的药品及相关资料进行公示，并对形式审查最终结果进行公告。加强与企业的沟通，通过召开座谈会、面对面沟通等方式建立沟通机制，提高目录调整工作的透明度。在目录调整期间，设立专项电话和邮箱，接受各方面反馈的意见建议，主动接受社会大众、新闻媒体、医药企业等的监督。

（二）完善内控机制明确工作岗位和人员责任，制定信息保密、利益回避、责任追究等制度，确保目录调整工作公正、安全、有序。

（三）强化专家监督进一步加强专家管理，明确专家遴选标准和工作要求，包括专家资质、抽取、职责等方面，强化专家责任和义务，健全利益回避、责任追究等制度，加强专业能力培训。所有评审、测算工作全程留痕，确保专家独立、公正提出意见。⁸建立健全专家公正履职承诺、保密管理、对外宣传等规定，签订保密协议，严控评审测算信息的知悉范围。

（四）加强对企业行为的监督管理逐步建立企业诚信档案，加强信用管理，健全联合惩戒机制。对企业出现的违法违规、弄虚作假，以及其他失信行为，查实后将视情节与医保药品目录管理挂钩，实现联动，督促相关企业遵纪守法、诚实守信、公平竞争，维护医保管理工作的严肃性、规范性、公平性。

·处方点评及分析·

2024 年第 2 季度我院门诊西成药处方点评

西成药调剂室 赵熙婷

摘要：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 2024 年第二季度处方点评的实践工作进行总结。结果：抽取门诊处方 40582 张，其中门诊西药处方 21094 张，不合理处方 976 张，门诊中成药处方 19488 张，不合理处方 908 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：我院第二季度不合理处方占比 4.64%，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

我院第二季度共抽取门诊处方 40582 张，其中门诊西药处方 21094 张，不合理处方 976 张，门诊中成药处方 19488 张，不合理处方 908 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	21094	976	4.63%	0	976	0
门诊中成药处方	19488	908	4.66%	0	908	0

二、门诊处方点评存在问题频率分布

我院第二季度共抽取 40582 张处方，发现存在问题 2335 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	2-1, 适应证不适宜的	803	65.77%
	2-2, 遴选的药品不适宜的	2	0.16%
	2-3, 药品剂型或给药途径不适宜的	33	2.70%
	2-5, 用法、用量不适宜的	351	28.75%
	2-6, 联合用药不适宜的	6	0.49%
	2-7, 重复给药的	6	0.49%
	2-8, 有配伍禁忌或者不良相互作用的	20	1.64%
门诊西药处方 汇总		1221	100%
门诊中成药处方	2-1, 适应证不适宜的	749	67.24%
	2-5, 用法、用量不适宜的	361	32.41%
	2-6, 联合用药不适宜的	1	0.09%

	2-8, 有配伍禁忌或者不良相互作用的	3	0.27%
门诊中成药处方 汇总		1114	100%

三、门诊处方点评结果及不合理情况分布分析

根据以上数据, 我院第二季度共抽取了门诊处方 40582 张, 包括西药、中成药处方, 其中不合理处方共 1884 张, 占总处方的 4.64%, 均为用药不适宜处方。发现存在问题 2335 例次, 通过问题分布的频率得出, 门诊西药处方、门诊中成药处方中存在问题最多的均为“适应证不适宜的”^[1], 分别占不合理处方的 65.77%、67.24%。

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^[2]: (1) 适应证不适宜的: 诊断喘息性支气管炎, 处方开具碳酸钙 D3 颗粒, 该药用于钙补充剂, 并帮助防治骨质疏松症, 不建议超适应症使用; 诊断高血压, 处方开具盐酸倍他司汀片, 该药主要用于美尼尔氏综合征, 血管性头痛及脑动脉硬化, 并可用于治疗急性缺血性脑血管疾病, 如脑血栓、脑栓塞、一过性脑供血不足等, 不建议超适应症使用; 如门诊中成药处方中医诊断咽痛, 咳嗽, 中医证型风寒犯肺证, 处方开具蒲地蓝消炎口服液, 该药主要功效清热解毒, 消肿利咽, 用于火热疫毒证型相关的疾病。处方开具药物与处方诊断证型相左, 易引起患者病情加重。处方诊断胃脘痛, 中医证型脾虚证, 处方开具脂必泰胶囊, 该药用于痰瘀互结、气血不利所致的高脂血症, 处方开具药物与诊断疾病证型不符。门诊抗菌药物处方诊断感冒, 处方开具左氧氟沙星片。感冒多为病毒感染引起, 无使用抗菌药物指征。(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。处方诊断为脑梗死、慢性支气管炎的患者, 给予苏黄止咳胶囊, 其中药成分为紫苏叶、麻黄、地龙等, 麻黄所含麻黄碱激动 β 受体可加快心率、增加收缩力, 激动 α 受体可收缩动脉、增加心输出量、升高血压, 能加大急性心肌梗死等心脑血管疾病发生风险, 因此该类患者不宜使用含麻黄碱类止咳药品。

造成以上问题的原因既有硬件的不完善和也有我院对处方规范的重视度不够, 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，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，医疗安全的基础。

参考文献

[1] 黄蓓.《医疗机构处方审核规范》印发[J].中医药管理杂志, 2018, (14): 68.

[2] 曹俊岭, 李学林, 李春晓, 等.中成药临床应用专家共识(第一版)[J].中国药学杂志, 2022, 57(6): 502-506.

2024年第2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39000张门诊处方，进行分析与评价。现将我院2024年第2季度门诊中药饮片处方评价分析结果报告如下。

1、2024年第2季度中药饮片处方用药情况

2024年第2季度共抽取中药饮片处方39000张；平均每张处方金额330.51元；平均每张处方用药品种数16.53味（2024年1季度为16.11味），不合理处方占比5.33%（与2024年1季度的6.39%有所下降）。本季度中药饮片处方存在的合理问题主要是：

- ① 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4.95%。
- ② 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0.67%。
- ③ 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0.05%。
- ④ 适应症不适宜的；占比不合理处方总数的2.55%。
- ⑤ 药品剂型或给药途径不适宜的；占比不合理处方总数的2.65%。
- ⑥ 用法、用量不适宜的；占比不合理处方总数的77.97%。

⑦ 有配伍禁忌或者不良相互作用的；占比不合理处方总数的16.55%

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 2024年第2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	1-10.开具处方未写临床诊断或临床诊断书写不全的	103	4.95%	0.26%
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	14	0.67%	0.04%
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	1	0.05%	0.00%
不适宜处方	2-1.适应证不适宜的	53	2.55%	0.14%
不适宜处方	2-3.药品剂型或给药途径不适宜的	55	2.65%	0.14%
不适宜处方	2-5.用法、用量不适宜的	1621	77.97%	4.16%
不适宜处方	2-8.有配伍禁忌或者不良相互作用的	344	16.55%	0.88%

表2 2024年第2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	367	73	19.89%	0.187%
传统疗法科	452	0	0.00%	0.000%

儿科 PICU 门诊	93	2	2.15%	0.005%
儿科八区门诊	371	7	1.89%	0.018%
儿科传统疗法门诊	226	2	0.88%	0.005%
儿科二区门诊	521	8	1.54%	0.021%
儿科发热门诊	14	0	0.00%	0.000%
儿科方便门诊	70	3	4.29%	0.008%
儿科六区门诊	1988	12	0.60%	0.031%
儿科门诊	1183	39	3.30%	0.100%
儿科七区门诊	265	5	1.89%	0.013%
儿科三区门诊	1240	43	3.47%	0.110%
儿科五区门诊	621	49	7.89%	0.126%
儿科一区门诊	1985	22	1.11%	0.056%
儿童保健科	6	0	0.00%	0.000%
耳鼻喉科门诊	283	6	2.12%	0.015%
发热门诊	2	0	0.00%	0.000%
风湿病科门诊	854	89	10.42%	0.228%
妇产科门诊	1385	55	3.97%	0.141%
妇产科一区	1	0	0.00%	0.000%
感染性疾病门诊	7	0	0.00%	0.000%
肛肠病诊疗中心门诊	140	6	4.29%	0.015%
高血压专病门诊	56	1	1.79%	0.003%
骨伤二区门诊	147	18	12.24%	0.046%
骨伤一区门诊	39	3	7.69%	0.008%
国疗部儿科分部（人民路）	516	12	2.33%	0.031%
国疗部国医堂分部（人民路）	1320	106	8.03%	0.272%
国疗部龙子湖分部（龙子湖）	42	3	7.14%	0.008%
国医大师门诊	35	1	2.86%	0.003%
国医堂门诊	3788	191	5.04%	0.490%
呼吸科门诊	2528	94	3.72%	0.241%
急诊儿科门诊	261	9	3.45%	0.023%
急诊耳鼻喉科门诊	2	0	0.00%	0.000%
急诊内科门诊	32	3	9.38%	0.008%
急诊外科门诊	11	1	9.09%	0.003%
介入科门诊	1	0	0.00%	0.000%
金水东路门诊	985	67	6.80%	0.172%
康复科门诊	36	3	8.33%	0.008%
口腔科门诊	4	0	0.00%	0.000%
老年病科门诊	716	37	5.17%	0.095%
龙子湖儿科门诊	20	1	5.00%	0.003%
龙子湖妇产科门诊	3	0	0.00%	0.000%
龙子湖呼吸内科门诊	1	0	0.00%	0.000%
龙子湖急诊内科门诊	4	0	0.00%	0.000%
龙子湖康复科门诊	2	0	0.00%	0.000%

龙子湖脑病科门诊	11	0	0.00%	0.000%
龙子湖皮肤科门诊	3	0	0.00%	0.000%
龙子湖脾胃肝胆科门诊	9	0	0.00%	0.000%
龙子湖乳腺外科门诊	1	0	0.00%	0.000%
龙子湖心血管二区门诊	2	1	50.00%	0.003%
龙子湖心血管三区门诊	2	0	0.00%	0.000%
龙子湖血液肿瘤科门诊	5	0	0.00%	0.000%
龙子湖针灸科门诊	1	0	0.00%	0.000%
龙子湖中医内科门诊	31	2	6.45%	0.005%
龙子湖中医特色疗法中心门诊	6	1	16.67%	0.003%
龙子湖中医外科门诊	5	0	0.00%	0.000%
泌尿外科二区门诊	19	0	0.00%	0.000%
泌尿外科一区门诊	11	0	0.00%	0.000%
男科门诊	1663	286	17.20%	0.733%
脑病门诊	2208	131	5.93%	0.336%
内分泌科二门诊	559	24	4.29%	0.062%
内分泌科门诊	522	39	7.47%	0.100%
皮肤科门诊	1366	41	3.00%	0.105%
脾胃肝胆病门诊	4444	138	3.11%	0.354%
普罗旺世儿科门诊	118	2	1.69%	0.005%
普罗旺世妇科门诊	19	0	0.00%	0.000%
普罗旺世颈肩腰腿疼门诊	40	12	30.00%	0.031%
普罗旺世中医内科门诊	324	30	9.26%	0.077%
普罗旺世中医外科门诊	75	0	0.00%	0.000%
普外二门诊	24	1	4.17%	0.003%
普外科门诊	14	0	0.00%	0.000%
乳腺外科病区	1	0	0.00%	0.000%
乳腺外科门诊	537	15	2.79%	0.038%
嗓音咽喉病门诊	282	2	0.71%	0.005%
神经精神心理科门诊	192	4	2.08%	0.010%
神经外科门诊	10	0	0.00%	0.000%
肾病科二区门诊	109	46	42.20%	0.118%
肾病科门诊	317	15	4.73%	0.038%
肾病透析门诊	8	3	37.50%	0.008%
生殖医学科二区门诊	215	11	5.12%	0.028%
生殖医学科一区门诊	408	5	1.23%	0.013%
生殖医学门诊	2	0	0.00%	0.000%
体检中心	22	1	4.55%	0.003%
推拿科门诊	48	3	6.25%	0.008%
晚间儿科门诊	33	2	6.06%	0.005%
无痛肛肠门诊	4	0	0.00%	0.000%
小儿外科门诊	1	1	100.00%	0.003%
心血管二区门诊	291	28	9.62%	0.072%

心血管三区门诊	155	1	0.65%	0.003%
心血管四区(中医经典)门诊	187	2	1.07%	0.005%
心血管外科门诊	2	0	0.00%	0.000%
心血管一区门诊	299	12	4.01%	0.031%
心脏康复门诊	1	0	0.00%	0.000%
胸外科门诊	25	0	0.00%	0.000%
血液净化中心门诊	3	0	0.00%	0.000%
血液肿瘤科门诊	1175	145	12.34%	0.372%
眼科门诊	115	32	27.83%	0.082%
医疗保险科	188	36	19.15%	0.092%
针灸科疼痛门诊	168	16	9.52%	0.041%
整形美容科门诊	9	2	22.22%	0.005%
治未病健康管理中心	8	0	0.00%	0.000%
重症医学科门诊	1	0	0.00%	0.000%
周围血管科门诊	79	18	22.78%	0.046%

2024 年第 2 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：**第二季度共随机抽取 1603 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 78 份(4.87%)，其中中成药不合理 44 份（4.85%），抗菌药物 34 份（4.89%），不合理分布占比靠前的主要有“超说明书适应症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 2024 年第二季度共从 HIS 系统随机抽取住院医嘱处方 1603 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	907	44	4.85	/	44	/
住院抗菌药物处方	696	34	4.89	/	34	/
合计	1603	78	4.87	/	78	/

二、存在问题的分布占比

我院第二季度共点评住院医嘱 1603 例，发现存在问题 78，存在问题类别共有以下 8 种，具体见下表 2，存在问题分布占比见表 3，中成药问题分布占比见图 1，抗菌药物问题分布占比见图 2：

表 2 住院医嘱存在问题类别

问题代码	存在问题
2-1	超说明书适应证用药且无循证医学证据的
2-2	遴选的药品不适宜的
2-3	药品剂型或给药途径不适宜的
2-5	用法、用量不适宜的
2-6	联合用药不适宜的
2-7	重复给药的
2-8	有配伍禁忌或者不良相互作用的
2-9	其它用药不适宜情况的

表 3 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	17	38.64
	2-2: 遴选的药品不适宜的	13	29.55
	2-5: 用法、用量不适宜的	7	15.91
	2-7: 重复给药	1	2.27
	2-8: 有配伍禁忌或者不良相互作用的	6	13.64
住院中成药处方 汇总		44	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	6	17.65
	2-2: 遴选的药品不适宜的	1	2.94
	2-3: 药品剂型或给药途径不适宜的	1	2.94

	2-5: 用法、用量不适宜的	23	67.65
	2-6: 联合用药不适宜的	1	2.94
	2-8: 有配伍禁忌或者不良相互作用的	1	2.94
	2-9: 其他用药不适宜情况的	1	2.94
住院抗菌药物处方 汇总		34	100

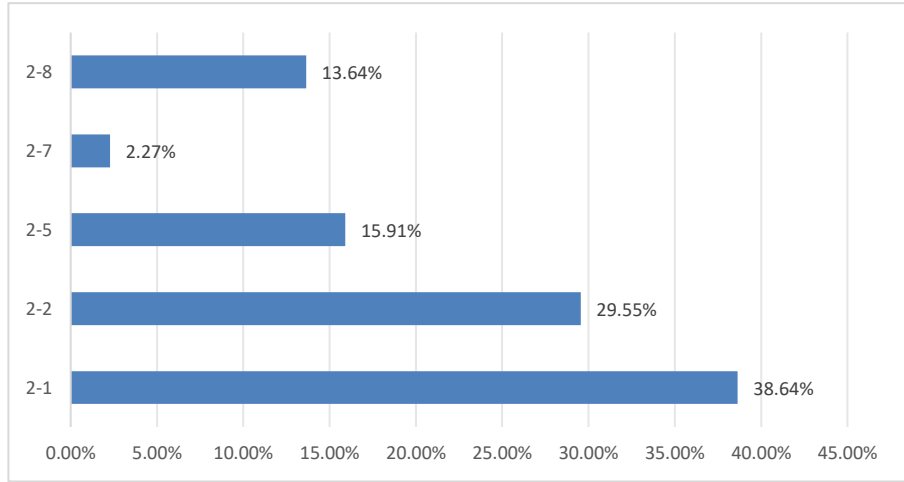


图 1 中成药问题类别分布占比

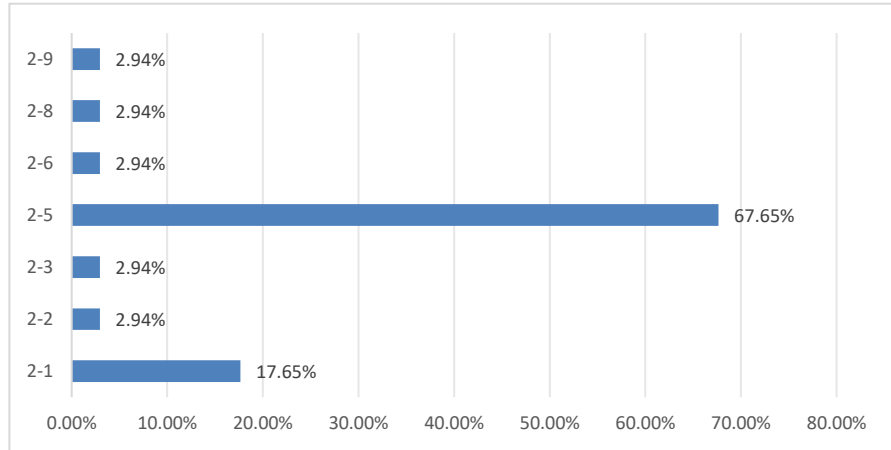


图 2 抗菌药物存在问题类别分布占比

三、不合理用药情况分析

第二季度住院医嘱共点评 1603 例，发现不合理用药 78 例，不合理占比为 4.87%，其中中成药不合理 44 份（4.89%），抗菌药物 34 份（4.85%）。中成药存在问题类别出现最多为“超适应症用药且无循证医学证据的（2-1）”、抗菌药物存在问题类别出现最多的为“用法用量不适宜（2-5）”。

本季度处方点评中发现住院医嘱存在的主要问题有：

(1) 超说明书适应证用药且无循证医学证据的 具体用药品种如下：中成药：喜炎平注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、香丹注射液、红花注射液、丹参注射液、冠心宁注射液、参芪注射液，槐杞黄颗粒、马栗种子提取物片、复方南星止痛膏多为活血化瘀类药物，剂型多以注射液为主，颗粒剂、片剂及膏药较少。抗菌药物：注射用头孢曲松钠、头孢克肟片、甲硝唑片。

(2) 用法用量不适宜 具体用药品种如下：中成药：瘀血痹片、银杏二萜内酯葡胺注射液、舒肝宁注射液、疏血通注射液、麝香保心丸、康莱特注射液、滑膜炎片、地奥心血康软胶囊、丹参注射液、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、注射用头孢唑肟钠、注射用盐酸多西环素、注射用美洛西林钠、注射用美罗培南、注射用万古霉素、等。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 遴选药品不适宜主要分布在中成药，主要有：复方南星止痛膏、健脾生血片、康莱特注射液、雷公藤多苷片等，如：复方南星止痛膏主要用于寒湿瘀阻所致的关节痛疼，肿胀，而临床诊断为跌打扭伤；如诊断为叶酸缺乏却给与健脾升血片；患者高脂血症给与康莱特注射液，肾功能衰竭患者给与雷公藤多苷片，多存在用药禁忌，存在一定用药安全问题。

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 2024 年第 2 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 2024 年第 2 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：2024 年第 2 季度我院共收集 76 例 ADE/ADR 报告，其中 76 例为一般类型，本季度发生 ADE/ADR 患者性别以女性患者居多，年龄以 65 岁以上中老年患者居多，给药途径以口服给药为主，而这些不良反应的临床表现以消化系统、神经系统损害居多。结论：需加强规范口服药品的使用，注意监测患者消化系统相关不良反应，尤其是老年患者（>65 岁），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；ADE/ADR；不良反应名称

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 2024 年 4-6 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 2024 年第 2 季度的 ADE/ADR 报告共 76 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 76 例 ADE/ADR 报告中，其中男 37 例、女 39 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	0	3	15	19	37	48.68%
女	0	0	10	12	17	39	51.32%
合计	0	0	13	27	36	76	100.00%
构成比（%）	0	0.00%	17.11%	35.53%	47.37%	100%	

2.2 ADE/ADR 严重程度分布

76 例不良反应报告中，2 例严重不良反应，其中一例患者因感染给予注射用头孢唑肟钠 1.25g q12h

ivgtt+ 0.9%氯化钠注射液 100ml 给药 8 分钟后, 患者出现呼吸困难、胸闷支气管痉挛症状患者出现呼吸困难、胸闷支气管痉挛症状, 立即停药后给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 40mg+吸入用布地奈德混悬液 2ml 加硫酸特布他林雾化液 2ml 雾化吸入处理, 10 分钟后患者上述症状缓解, 患者未再次使用上述药品, 未再次出现相似不良症状; 另一例患者冠状动脉造影术血管内注射碘普罗胺注射液, 术中患者出现大汗、血压低、心率慢, 最低心率 43 次/分, 最低血压 53/32mmHg, 给予肾上腺素、地塞米松、多巴胺、阿托品、甲泼尼龙琥珀酸钠, 处理后患者心率 122 次/分, 血压 128/78mmHg, 安返病房, 此后未再次出现上述症状。76 例 ADE/ADR 报告其中 74 例为一般类型, 无死亡的病例。

2.3 药物种类及分布

76 例 ADE/ADR 共涉及 55 种药物 134 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	17	苏黄止咳胶囊	2
甜梦口服液	7	戊酸雌二醇片	2
盐酸莫西沙星氯化钠注射液	7	吸入用乙酰半胱氨酸溶液	2
丹参注射液	6	新癬片	2
替格瑞洛片	6	盐酸二甲双胍片	2
硝苯地平缓释片 (I)	5	依托考昔片	2
地黄叶总苷胶囊	4	阿立哌唑片	1
氟哌噻吨美利曲辛片	4	阿托伐他汀钙片	1
复方甲氧那明胶囊	4	阿兹夫定片	1
硫酸氢氯吡格雷片	3	百安洗液	1
氯化钠注射液	3	布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂	1
		(II)	
硝苯地平控释片	3	醋酸泼尼松片	1
阿卡波糖片	2	多巴丝肼片	1
巴氯芬片	2	多索茶碱注射液	1
参芪扶正注射液	2	厄贝沙坦氢氯噻嗪片	1
草酸艾司西酞普兰片	2	恩他卡朋双多巴片	1
碘普罗胺注射液	2	呋塞米片	1
复方黄柏液涂剂	2	复方福尔可定口服溶液	1
红花黄色素氯化钠注射液	2	甲苯磺酸艾多沙班片	1
解郁丸	2	康复新液	1
金蝉止痒胶囊	2	氯化钾颗粒	1
利伐沙班片	2	马来酸氟伏沙明片	1
牛痘疫苗接种家兔炎症皮肤提取物片	2	芪苈强心胶囊	1
葡萄糖注射液	2	盐酸米安色林片	1
曲安奈德益康唑乳膏	2	注射用硫代硫酸钠	1
乳果糖口服溶液	2	注射用头孢曲松钠	1
瑞舒伐他汀钙片	2	注射用头孢唑肟钠	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 (%)
口服	52	68.42%
静脉滴注	18	23.68%
吸入给药	3	3.95%
外用	2	2.63%
静脉注射	1	1.32%
合计	76	100%

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；呕吐；腹痛；腹泻；干呕；食欲下降；胃疼（一般）；黑便；口干（一般）；胃不适（一般）；胃胀（一般）；胃肠道出血（一般）；胃胀气（一般）；胃灼热（一般）	22	30.26%
神经系统损害	嗜睡；头痛；头晕；视物模糊；心慌；头胀；异动症（一般）	14	18.42%
皮肤及其附件损害	接触性皮炎；皮肤红肿；皮疹（严重、一般）；瘙痒（一般）；瘙痒性皮炎；荨麻疹（一般）；瘙痒	11	14.47%
心血管系统损害	心慌；低血压（严重）；心律失常；头晕；心慌；胸闷；心悸；震颤（一般）；心律失常；血压升高；心动过速	11	13.16%
血液系统损害	鼻出血、鼻衄、咯血、牙龈出血、非特异性出血、血清钾降低	10	13.16%
局部损害	脱发、外阴不适、注射部位疼痛、关节痛、肌痛	5	6.58%
呼吸系统损害	呼吸困难、咳嗽加重、支气管痉挛、呼吸急促、呼吸困难加重	3	3.95%
合计		76	100

3 结论

根据统计结果 76 例 ADE/ADR 报告中 74 例为一般类型。本季度发生 ADE/ADR 患者性别以女性患者

居多，年龄以 65 岁以上中老年患者居多，给药途径以口服给药为主，而这些不良反应的临床表现以消化系统、神经系统损害居多。

·基因检测·

我院 2024 年第 2 季度基因检测和血药浓度监测报告

张辉，张明亮，吴娅丽，杨柳青

(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 2024 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 2024 年 4 月至 2024 年 6 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 Fascaan 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^[1-6]。

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”^[7]。费别中，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		12	38
	MTHFR(叶酸)	12	35
	CYP2C19(氯吡格雷)	32	65
	ALDH2(酒精)	35	35
血药浓度监测		1	24
	卡马西平(CBZ)	25	49
	甲氨蝶呤(MTX)	29	29
	地高辛(Digoxin)	13	65
	丙戊酸(VPA)	1	18
总计		1	37

有上表 3 表可知，叶酸基因检测的患者平均年龄为 35 岁，氯吡格雷基因检测患者平均年龄为 65 岁。血药浓度监测中，丙戊酸患者平均年龄为 18 岁，地高辛患者平均年龄为 65 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		261	713
	CYP2C19(氯吡格雷)	67	47
	MTHFR(叶酸)	193	666
	ALDH2(酒精)	1	0
血药浓度监测		98	43
	丙戊酸(VPA)	85	36
	地高辛(Digoxin)	8	5
	卡马西平(CBZ)	5	1
	甲氨蝶呤(MTX)	0	1
总计		359	756

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

		H		M		L	
类别	检测项目名称	例次	占比	例次	占比	例次	占比
基因检测		177	18.17%	404	41.48%	393	40.35%
	CYP2C19(氯吡格雷)	53	46.49%	47	41.23%	14	12.28%
	MTHFR(叶酸)	124	14.44%	356	41.44%	379	44.12%
	ALDH2(酒精)	0	0.00%	1	100.00%	0	0.00%
血药浓度监测		15	10.64%	86	60.99%	40	28.37%
	丙戊酸(VPA)	11	9.09%	73	60.33%	37	30.58%
	地高辛(Digoxin)	3	23.08%	10	76.92%	0	0.00%
	卡马西平(CBZ)	1	16.67%	2	33.33%	3	50.00%
	甲氨蝶呤(MTX)	0	0.00%	1	100.00%	0	0.00%
总计		192	17.22%	490	43.95%	433	38.83%

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 60.33%，地高辛的血药浓度在合理范围的仅 76.92%。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		177	797
	CYP2C19(氯吡格雷)	102	12
	MTHFR(叶酸)	75	784
	ALDH2(酒精)	0	1
血药浓度监测		44	97
	丙戊酸(VPA)	32	89
	地高辛(Digoxin)	11	2
	卡马西平(CBZ)	1	5
	甲氨蝶呤(MTX)	0	1
总计		221	894

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	急诊	门诊	体检	住院
----	--------	----	----	----	----

基因检测		1	698	17	258
	CYP2C19(氯吡格雷)	0	0	0	114
	MTHFR(叶酸)	1	697	17	144
	ALDH2(酒精)	0	1	0	0
血药浓度监测		1	74	0	66
	丙戊酸(VPA)	1	69	0	51
	地高辛(Digoxin)	0	0	0	13
	卡马西平(CBZ)	0	4	0	2
	甲氨蝶呤(MTX)	0	1	0	0
总计		2	772	17	324

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	75
	心血管内科二病区	32
	脑病科一病区	2
	神经重症科	1
	介入科	1
	肾病科病区	1
	脑病科二病区	1
	康复科二病区	1
	MTHFR(叶酸)	妇产科门诊
生殖医学科一区门诊		203
金水东路门诊		93
脑病科二病区		92
国医堂门诊		38
生殖医学科二区门诊		28
妇产科一区		21
生殖医学科一病区		13
妇产科三区		12
其他		10
城区退休		3
龙子湖妇产科门诊		3
生殖医学科二病区		3
龙子湖生殖医学门诊		2
妇产科二区		1
脑病科五病区		1
地服部值机室		1
风湿病科病区		1
登封局（分公司）		1

	龙子湖急诊内科门诊	1
	新郑市局（分公司）	1
	荥阳市局	1
丙戊酸(VPA)	儿科三区门诊	45
	儿科七病区	14
	儿科七区门诊	13
	儿科三病区	9
	康复科二病区	8
	脑病门诊	6
	康复科病区	3
	脑病科二病区	3
	PICU 病区	3
	脑病科一病区	3
	神经外科病区	2
	脑病科六病区	2
	神经重症科	1
	脑病科三病区	1
	急诊儿科门诊	1
	儿科 PICU 门诊	1
	国疗部儿科分部（人民路）	1
	儿科门诊	1
	龙子湖脑病科门诊	1
	互联网脑病门诊	1
	急诊综合内科病区	1
	儿科二病区	1
地高辛(Digoxin)	心血管内科一病区	3
	心血管内科三病区	3
	心血管内科二病区	2
	老年病科二病区 22 楼	2
	脑病科一病区	1
	肾病科病区	1
	老年病科二病区 23 楼	1
卡马西平(CBZ)	脑病门诊	4
	脑病科三病区	1
	神经重症科	1
甲氨蝶呤(MTX)	风湿病科门诊	1
ALDH2(酒精)	脾胃肝胆病门诊	1
总计		1115

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
	急性冠脉综合征
	脑梗死
	胸痹
	高血压
MTHFR(叶酸)	
	健康查体
	女性不孕症
	妊娠状态
	不良孕产个人史
	先兆流产
丙戊酸(VPA)	
	癫痫
	痫病
	脑梗死
	五迟
	抽动障碍
地高辛(Digoxin)	
	冠状动脉粥样硬化性心脏病
	心力衰竭
	心律失常
	痛风
	进行性肌营养不良
	心衰
	风湿性心脏病
卡马西平(CBZ)	
	癫痫
	痫病
	不寐
	脑梗死
甲氨蝶呤(MTX)	
	类风湿性关节炎
ALDH2(酒精)	
	健康查体
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急性冠脉综合征等心脑血管疾病。叶酸基因检测主要为健康查体、女性不孕症和妊娠状态等；丙戊酸为癫痫等；地高辛主要是冠状动脉粥样硬化性心脏病等。

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、女性不孕症和妊娠状态等。

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。

参考文献

- [1] C Hiemke, P Baumann, N Bergemann, 等. AGNP精神科治疗药物监测共识指南:2011[J]. 实用药物与临床, 2016,19(10):1193-1218.
- [2] Song Z, Hu Y, Liu S, et al. Medication therapy of high-dose methotrexate: An evidence-based practice guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Br J Clin Pharmacol, 2022,88(5):2456-2472.
- [3] 中国医院协会. 中国医院质量安全管理 第2-12部分: 患者服务 临床用药[S]. 2019.
- [4] 果伟, 张玲, 王刚. 中国精神科治疗药物监测临床应用专家共识(2022年版)[J]. 神经疾病与精神卫生, 2022,22(08):601-608.

- [5] 张相林, 缪丽燕, 陈文倩. 治疗药物监测工作规范专家共识(2019版)[J]. 中国医院用药评价与分析, 2019,19(08):897-898.
- [6] 魏安华, 李娟. 《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》药物更新透视[J]. 医药导报, 2019,38(05):539-543.
- [7] Lee C R, Luzum J A, Sangkuhl K, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2C19 Genotype and Clopidogrel Therapy: 2022 Update[J]. Clin Pharmacol Ther, 2022,112(5):959-967.

·细菌耐药监测·

我院 2024 年第 2 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 2024 年第 2 季度细菌流行与临床分离菌的耐药率，用 WHONET2023 软件对我院 2024 年第 2 季度（2024.4.1-6.30）临床非重复分离菌株的鉴定和药敏结果进行分析，按 CLSI2023 版^[1] 标准判断结果，结果汇总如下。

一、菌株分布

2024 年第 2 季度分离非重复菌株（排除同一患者重复菌株，以下同）共 1032 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	708	68.6
革兰阳性菌	217	21
真菌	107	10.4
合计	1032	100

表 2 925 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	-	165	17.8
大肠埃希菌	-	152	16.4
铜绿假单胞菌	-	120	13
鲍曼不动杆菌	-	68	7.4
金黄色葡萄球菌	+	51	5.5
嗜麦芽窄食单胞菌	-	32	3.5
尿肠球菌	+	29	3.1
阴沟肠杆菌	-	28	3
表皮葡萄球菌	+	27	2.9
奇异变形杆菌	-	25	2.7
其他		228	24.7
合计		925	100

*注：-：革兰阴性菌，+：革兰阳性菌

表 3 107 株真菌的分布

细菌	株数量	构成比(%)
念珠菌属	45	42.1
白色念珠菌	34	31.8

光滑念珠菌	9	8.4
热带念珠菌	6	5.6
曲霉属	5	4.7
近平滑念珠菌	4	3.7
克柔念珠菌	4	3.7
合计	107	100

表 4 1032 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	474	45.9
尿液	265	25.7
血液	111	10.8
脓液	99	9.6
分泌物	32	3.1
其他无菌体液	25	2.4
导管	8	0.8
组织	7	0.7
粪便	5	0.5
引流液	3	0.3
咽拭子	2	0.2
脑脊液	1	0.1
合计	1032	100.0

二、主要多重耐药菌的检出率

2024 年第 2 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)	61	44	72.1
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)	51	17	33.3
耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌 ¹ (CRE)	450	79	17.6
耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌 ¹ (CR-KPN)	165	60	36.4
耐碳青霉烯类大肠埃希菌 ¹ (CR-ECO)	152	3	2.0
耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌 ² (CR-ABA)	68	46	67.6
耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌 ² (CR-PAE)	120	36	30.0
耐万古霉素肠球菌 (VRE)	54	0	0.0

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

2024年第2季度常见革兰阴性菌对常见抗菌药物的耐药率见表6。

2024年第2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 (165株)	大肠埃希菌 (152株)	铜绿假单胞菌 (120株)	鲍曼不动杆菌 (68株)	嗜麦芽窄食单胞菌 (32株)
氨苄西林	83.7	82.1	-	-	-
哌拉西林	56	81.3	29.2	71	-
阿莫西林/克拉维酸	40.4	10.3	-	-	-
头孢哌酮/舒巴坦*	N	N	13	N	-
氨苄西林/舒巴坦	50.3	23.7	-	64.2	-
哌拉西林/他唑巴坦	40.4	8.6	19.3	68.7	-
头孢唑啉	54	55.4	-	-	-
头孢他啶	45.3	13.8	19.2	70.1	63.3
头孢噻肟	50.9	50.7	-	68.7	-
头孢吡肟	49.7	32.9	23.3	68.7	-
氨曲南	49.7	27.2	29.2	-	-
亚胺培南	36.7	2	27.5	68.7	-
美洛培南	37.3	2	17.5	68.7	-
阿米卡星	24.2	2.6	7.5	64.2	-
庆大霉素	29.8	37.5	14.2	71.6	-
环丙沙星	51.6	70.4	25.8	65.7	-
左氧氟沙星	43.8	66.4	37.5	65.7	10
复方新诺明	40.4	48.3	-	44.8	10
粘菌素	2.9	0	0.9	0	-
四环素	49.6	59	-	N	-
米诺环素	N	N	-	N	N
替加环素△	N	N	-	N	-

*头孢哌酮/舒巴坦参考头孢哌酮的折点标准；“N”测试数据不足；△替加环素折点标准参考《多黏菌素类与替加环素及头孢他啶/阿维巴坦药敏方法和报告专家共识》[2]

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(51 株)	凝固酶阴性葡萄球菌(61 株)	屎肠球菌 (29 株)	粪肠球菌(19 株)
青霉素	90.2	91.1	3.7	21.1
氨苄西林	-	-	24	31.6
苯唑西林	35.3	77.2	-	-
阿莫西林/克拉维酸	-	-	-	-
头孢西丁※	35.3	-	-	-
阿米卡星	0	2.3	-	-
庆大霉素	13.7	45.6	-	-
妥布霉素	16.7	34.1	-	-
利福平	3.9	12.3	83.3	55.6
环丙沙星	15.7	75.4	88.9	85.7
复方新诺明	12	61.4	-	-
克林霉素	34.7	43.4	-	-
红霉素	78	85.5	62.5	75
利奈唑胺	0	0	0	0
万古霉素	0	0	0	0
替考拉宁	0	0	0	0
四环素	15.7	26.3	50	64.3

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。

附录：重点科室前五位致病菌

ICU 2024 年第 2 季度前五位致病菌

细菌	株数量
肺炎克雷伯菌	17
鲍曼不动杆菌	16
屎肠球菌	9
大肠埃希菌	9
表皮葡萄球菌	9
铜绿假单胞菌	8
溶血葡萄球菌	4
嗜麦芽窄食单胞菌	4

呼吸科（包括肺病科、慢阻肺科、呼吸三区）2024 年第 2 季度前五位致病菌

细菌	株数量
铜绿假单胞菌	41
肺炎克雷伯菌	25
鲍曼不动杆菌	8
嗜麦芽窄食单胞菌	7
金黄色葡萄球菌	3

神经重症科 2024 年第 2 季度前五位致病菌

细菌	株数量
肺炎克雷伯菌	20
嗜麦芽窄食单胞菌	10
鲍曼不动杆菌	7
金黄色葡萄球菌	7
表皮葡萄球菌	5
大肠埃希菌	4

参考文献

- [1]. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 33th ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2023
- [2]. 中国医疗保健国际交流促进会临床微生物与感染分会中华医学会检验医学分会临床微生物与学组中华医学会微生物学与免疫学分会临床微生物学组，多黏菌素类与替加环素及头孢他啶/阿维巴坦药敏方法和报告专家共识. 中华检验医学杂志, 2020. 43(10): 第964-972页.

参附注射液对心血管疾病的临床及药理学研究进展

住院药房 樊鑫

摘要: 目的: 探讨莫西沙星致心血管系统不良反应的发生特点。方法: 检索中国知网、万方数据库, 收集 2000 年以来发表的莫西沙星致心血管系统不良反应的病例报告, 对患者的年龄、性别、用药原因、临床表现及转归等进行统计分析。结果: 最终纳入莫西沙星致心血管系统不良反应文献 24 篇, 涉及 28 例患者, 男女之比为 12 :16; ≥ 65 岁患者所占比例较高, 为 60.7%(17 例); 莫西沙星致心血管系统不良反应多在用药后 1d 内发生, 临床表现分别为尖端扭转型室性心动过速(8 例次)、心电图 Q-T 间期延长(7 例次)、心悸(5 例次)、心室颤动(3 例次)、心动过速(2 例次)、心力衰竭(2 例次)、低血压(2 例次)、心脏骤停(2 例次)、室性心动过速(1 例次)、高血压(1 例次)和过敏致急性心肌梗死(1 例次)。结论: 临床使用莫西沙星后应严密监测患者的心电图变化、电解质水平、临床表现及体征等情况, 发现异常情况应及时处理, 避免出现严重的不良后果。

关键词: 莫西沙星; 心血管系统; 不良反应; 文献分析

莫西沙星是具有广谱抗菌活性和杀菌作用的 8-甲氧基氟喹诺酮类抗菌药物, 属于第 4 代氟喹诺酮类抗菌药物, 体外研究结果显示, 其对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌和非典型微生物如支原体、衣原体及军团菌等具有广谱抗菌活性, 临床上主要用于成人(≥ 18 岁)上呼吸道、下呼吸道感染及皮肤、软组织感染。该药具有半衰期短、1 日用药 1 次、不需要皮肤过敏试验等特点, 2016 年被中华医学会推荐用于成人社区获得性肺炎的治疗^[1-2]。该药常见的不良反应包括中枢神经系统的头痛头晕、消化系统的恶心呕吐及肝胆系统的氨基转移酶升高等; 其心血管系统不良反应比较少见, 而且不易发觉, 一旦发生, 如不及时处理, 可能危及患者生命。美国食品药品监督管理局已明令要求在莫西沙星的药品说明书中注明其心脏毒性的警语标示, 心电图 Q-T 间期延长可引发室性心动过速、心室颤动等, 严重者还可能导致尖端扭转型室性心动过速(torsadesdepointes, TdP)甚至猝死^[3]。为了更好地了解莫西沙星致心血管系统不良反应的发生特点, 降低临床使用中的心血管系统风险, 本研究对莫西沙星致心血管系统不良反应的文献进行检索与分析, 以期为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“莫西沙星+致”“莫西沙星+引起”和“莫西沙星+诱导”为检索词, 检索 2000 年至 2018 年 10 月中国知网、万方数据库中莫西沙星致心血管系统不良反应的文献, 下载原文。纳入标准: 有心血管系统不良反应, 患者性别、年龄、原发疾病、用药方法与剂量、不良反应发生时间及转归描述清楚的临床病例报告。排除标准: 综述类文献、回顾性分析文献和用药方法及不良反应发生时间描述不清楚的文献。

1.2 方法

对符合纳入标准的病例报告，统计原文中患者年龄、性别、原发病、用药方法、用药剂量、心血管不良反应发生时间、临床表现及转归等，结合文献进行相关因素、发生机制和不良反应预防的分析、探讨。

2 结果

最终纳入 24 篇文献，28 例病例报告。

2.1 发生不良反应患者的性别、年龄分布

28 例使用莫西沙星发生心血管系统不良反应的患者中，男性 12 例(占 42.9%)，女性 16 例(占 57.1%)；年龄 15~91 岁，≥65 岁患者所占比例最高(占 60.7%)，见表 1。

表 1 不同年龄段发生不良反应患者的性别分布

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	构成比/%
15~<45	0	4	4	14.3
45~<65	3	4	7	25.0
≥65	9	8	17	60.7
合计/例	12	16	28	100.0

2.2 莫西沙星的使用原因与方法

28 例使用莫西沙星的患者中，22 例用于呼吸系统感染，包括肺部感染 9 例、社区获得性肺炎 3 例、支气管炎 3 例、呼吸道感染 3 例和慢性阻塞性肺疾病急性加重期 4 例；另外，2 例用于子宫内膜炎，1 例用于前列腺炎，1 例用于中耳炎，2 例用于疑似感染。除 1 例为序贯用药外，21 例为静脉用药，6 例为口服用药，剂量均为 0.4 g/d。

2.3 莫西沙星致心血管系统不良反应的临床表现及转归

莫西沙星致心血管系统不良反应主要表现为 TdP、心电图 Q-T 间期延长、心悸等；心室颤动、心力衰竭和过敏致急性心肌梗死为新的不良反应；一般紧急处理并停药后，不良反应可痊愈，但严重者可致死，见表 2。

表 2 莫西沙星致心血管系统不良反应的临床表现及转归

临床表现	病例数	不良反应转归	不良反应类型
心电图 Q-T 间期延长	7	痊愈	一般的
TdP	8	痊愈	严重的
室性心动过速	1	痊愈	严重的
心室颤动	3	2 例死亡，1 例痊愈	新的、严重的
心动过速	2	痊愈	一般的
心力衰竭	2	好转	新的、一般的
心悸	5	痊愈	一般的
高血压	1	痊愈	一般的
过敏致急性心肌梗死	1	痊愈	新的、严重的
低血压	2	痊愈	一般的
心脏骤停	2	痊愈	严重的

注：1 例患者可能有多个不良反应临床表现

Note: onepatientmayhavemultipleclinicalmanifestationsofadversedrugreactions

2.4 合并心脏基础疾病患者的心血管系统不良反应临床表现和转归

28 例使用莫西沙星发生心血管系统不良反应的患者中, 8 例患者合并心脏基础疾病(占 28.6%), 其心血管不良反应的 临床表现为心电图 Q-T 间期延长、TdP、室性心动过速、心室颤动、低血压、心脏骤停及心动过速, 有一般的不良反应, 也有严重的不良反应, 经治疗后均痊愈, 见表 3。

表 3 合并心脏基础疾病患者的系统心血管不良反应临床 表现和转归

临床表现	病例数	不良反应转归	不良反应类型
心电图 Q-T 间期延长	1	痊愈	一般的
TdP	4	痊愈	严重的
室性心动过速	1	痊愈	严重的
心室颤动	1	痊愈	严重的
低血压	2	痊愈	一般的
心脏骤停	1	痊愈	严重的

2.5 莫西沙星致心血管系统不良反应的发生时间分布

28 例患者中, 不良反应发生时间最早为静脉给药 10min 后患者血压下降, 发生时间最晚为静脉给药 6d 后患者出现心室颤动并死亡; 不良反应发生于给药后 0~10min 的有 2 例, 10min~1h 的有 7 例, 1~2h 的有 3 例, 2h~1d 的有 9 例, 16d 的有 7 例, 其中多数在给药后 1d 内发生(21 例)。

3 讨论

3.1 莫西沙星致心血管系统不良反应与患者性别、年龄的关系

28 例使用莫西沙星发生心血管不良反应的患者中, 男性 12 例, 女性 16 例, 女性多于男性, 且 <65 岁年龄段中女性亦多于男性(8:3), 与陈崇泽^[4]的报道相符。但 ≥65 岁患者所占比例为 60.7%, 提示老年患者使用莫西沙星后心血管系统不良反应发生率较高, 可能与老年人机体出现生理和病理的病变, 肾小球滤过率、肾小管的排泄和重吸收功能减退有关。老年人肾功能减退, 导致药物的排泄减慢^[5]。临床用药过程中, 需对老年患者加强监护, 及早发现不良反应, 及早处理。

3.2 莫西沙星致心血管系统不良反应的临床表现、转归和发生机制

莫西沙星致心血管系统不良反应多表现为各种形式的心律失常, 包括心电图 Q-T 间期延长、TdP、室性心动过速、心室颤动、心动过速及心悸等; 少数表现为高血压、低血压、心力衰竭、过敏致急性心肌梗死及心脏骤停。2 例患者发生心室颤动后死亡, 其余患者经治疗或停药后均痊愈。

研究表明, 氟喹诺酮类抗菌药物能引起心肌传导紊乱, 其结构与心脏毒性有密切的关系, 特别是母核 5 位的取代基与心电图 Q-T 间期延长有关, 可使心电图 QTc 间期延长 56ms, 与具有心脏毒性的药物配伍时更易发生。文献报道, 常用的氟喹诺酮类抗菌药物中, 莫西沙星致心电图 QTc 间期延长的危险性最大^[6]。心电图 Q-T 间期延长最严重的并发症是引起 TdP, 病情凶险, 宜转变为心室颤动, 引起心源性猝死^[7], 这在药品说明书中属少见的不良反应。心电图 Q-T 间期延长程度可能随着药物浓度的增加而增加, 故

临床用药不应超过推荐剂量和静脉滴注速度^[8]。电解质紊乱、药物因素、心脏基础疾病、长 QT 综合征家族史、高龄、肝肾损伤及合用其他可致心电图 Q-T 间期延长的药物等都是心电图 Q-T 间期延长的诱发因素^[9-10]。本研究中, 1 例患者长期使用珍菊降压片导致低钾血症, 应用莫西沙星后进一步诱发心力衰竭, 而心力衰竭与该患者心电图 Q-T 间期延长有关。莫西沙星的药品说明书中明确提出, 低钾血症患者使用该药后发生心电图 Q-T 间期延长很常见, 而心力衰竭则是未知的, 属新的不良反应。有 2 例 TdP 患者联合应用胺碘酮, 停用胺碘酮和莫西沙星后心电图恢复正常。研究结果表明, 胺碘酮与其他可致心电图 Q-T 间期延长的药物合用时, 心电图 Q-T 间期过度延长致 TdP 的风险明显增加^[11]。2 例患者分别于用药 3d 和 6d 后出现心室颤动, 进而导致死亡。文献报道, 莫西沙星可能通过影响心肌细胞钾通道 Kv2.1, 发生恶性心律失常而致患者死亡^[12]。

过敏致急性心肌梗死病例为患者因中耳炎口服莫西沙星 1 片后出现了过敏反应, 进一步诱发急性心肌梗死。这种有炎症细胞和炎性因子参与, 由肥大细胞和血小板激活引起过敏反应所导致的急性冠状动脉综合征被称为 Kounis 综合征(kounissyndrome, KS)^[13]。KS 共分为 3 个亚型, I 型为患者无心血管危险因素, 无冠状动脉病变, 过敏反应导致冠状动脉痉挛, 同时伴心肌酶升高或正常; II 型为患者已有动脉粥样硬化疾病, 过敏反应导致粥样硬化斑块糜烂和破裂, 进一步发生急性心肌梗死; III 型为药物洗脱支架内血栓, 抽吸的血栓样本中有嗜酸性粒细胞和肥大细胞。该患者属于 II 型 KS。莫西沙星致过敏致急性心肌梗死是药品说明书中未知的不良反应, 属于新的不良反应。高血压和低血压均是莫西沙星的药品说明书中已知的不良反应, 其机制尚不清楚。血压升高可能与药物药理特性或自身体质有关, 血压降低可能与老年患者血容量降低、心脏代偿机制受到干扰有关。

3.3 莫西沙星致心血管系统不良反应的发生时间、用药方法

莫西沙星致心血管系统不良反应多于用药后 1d 内发生, 其中最快为用药后 10min 发生, 最晚为用药后 6d 发生。所有发生不良反应的患者莫西沙星剂量均为 0.4g/d, 70% 以上的患者为静脉给药。莫西沙星静脉和口服给药的药动学性质相似, 两种给药途径具有相似的安全性^[14]。静脉给药的不良 反应发生率较高可能与滴注速度有关。

3.4 莫西沙星致心血管系统不良反应的预防

随着莫西沙星在临床上的广泛应用, 其所致不良反应也逐渐增多, 尤其是心血管系统不良反应, 严重者可引起死亡, 因此, 临床上使用莫西沙星时应重点关注其安全性^[15]。莫西沙星是肝肾双通道排泄药物, 可能因半衰期较长导致体内蓄积, 虽然一定时间内不会引起中毒, 但长期应用需要关注药物蓄积及由于蓄积而引起的不良反应^[16-17]。使用莫西沙星时, 应严密监测患者心电图变化及电解质情况, 发现异常情况

时处理,避免出现严重的不良后果。已知有心电图 Q-T 间期延长、无法纠正的低钾血症和接受 I A 类(如奎尼丁)、III类(如胺碘酮)抗心律失常药的患者,应避免使用莫西沙星。无论患者有无心脏基础疾病,使用莫西沙星时都应关注其临床表现、体征和心电图等的变化,患者出现不适时需警惕不良反应。联合用药时,注意药物间的相互作用,慎用或减少剂量,严格控制滴注速度,防止不良反应的发生。

参考文献

- [1] 魏香兰.莫西沙星的药理特性及临床应用进展 [J].中国卫生标准管理,2016,7(20):91-93.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会.中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):253-279.
- [3] 黄凤媚,韩勇.复合因素下合并用药致 QT 间期延长诱发室颤 1 例病例分析[J].中国药师,2012,15(7):1014-1015.
- [4] 陈崇泽.长乐市医院莫西沙星致心血管不良反应分析 [J].现代药物与临床,2013,28(6):988-991.
- [5] 鄢丹莲,陈志高,窦文琴,等.45 例莫西沙星不良反应病例分析 [J].中国药物警戒,2013,10(1):42-43.
- [6] 武东,汪晓娟,杨昭毅,等.1 例胺碘酮合用莫西沙星致 QTc 间期延长并发尖端扭转型室速的病例分析 [J].临床药物治疗杂志,2017,15(11):77-79,83.
- [7] 曹萌萌,温爱萍.莫西沙星致老年患者不良反应报告 293 例分析[J].中国药房,2016,27(2):201-204.
- [8] Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, et al. Prevention of torsades de Pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation [J].Circulation, 2010, 121(8): 1047-1060.
- [9] 白彩珍,庄洁,韩容.致 Q-T 间期延长的药物及预防措施 [J].药品评价,2012,9(35):11-13.
- [10] 邓银华,陈丽,邓楠.1 例莫西沙星诱发心衰的病例分析 [J].中南药学,2015,13(3):334-335.
- [11] 李俊超,王贺超.胺碘酮与其他延长 QT 间期药物合用情况的研究 [J].中国医药指南,2017,15(14):109-110.
- [12] 成祥林,徐传新.莫西沙星致猝死及机制探讨 [J].中国医院药学杂志,2012,32(15):1227-1228.
- [13] 席宇飞,徐勤芬,李晓宇,等.莫西沙星片过敏致急性心肌梗死 1 例 [J].中国药物警戒,2015,12(7):444.
- [14] 赵东玲,屈清慧,李瑞林,等.莫西沙星致不良反应 3445 例文献分析[J].中国药房,2015,26(21):2913-2915.
- [15] Arabyat RM, Raisch DW, McKoy JM, et al. Fluoroquinolone-associated tendon-rupture : a summary of reports in the Food and Drug Administration's adverse event reporting system [J].Expert Opin Drug Saf, 2015, 14(11): 1653-1660.
- [16] 王永红,冉茂娟,龙晓莉.莫西沙星联合头孢氨苄治疗老年患者下呼吸道感染临床疗效 [J].中华医院感染学杂志,2015,25(3):572-574.
- [17] 刘月娥,张梅,杨光,等.莫西沙星对老年人肺部感染的疗效及安全性[J].药学服务与研究,2016,

中药在治疗骨转移中的应用研究进展

制剂室 司利玲

摘要: 骨转移是癌症患者常见的严重并发症,对人类健康构成巨大威胁。近年来,多学科治疗已成为抗肿瘤骨转移疾病的治疗趋势。本文通过对近几年用于中药治疗骨转移相关文献的整理与归纳,探讨中药在治疗肿瘤骨转移方面发挥的作用机制,对于推动肿瘤骨转移的综合治疗具有重要意义。

关键词: 骨转移; 中药复方; 单味药; 单体成分

骨转移是指原发癌症通过血行转移至骨组织引起的以骨损害和疼痛为主要表现的疾病^[1]。大部分恶性肿瘤到了晚期均可发生骨转移,将近 70%的转移性乳腺癌和前列腺癌都会存在骨转移^[2]。针对恶性肿瘤的治疗,临床上常采用滋养肾经、补益肾气、温补肾阳以及滋养肾阴等方法,这些方法可以单独使用,也可以联合使用^[3]。

1 中医对骨转移病因病机的认识

肿瘤骨转移,中医称之为“骨瘤”“胫阴疽”“肉瘤”“石榴疽”等病名中。《五十二病方》已经有骨疽的记载。全国名老中医崔学教教授认为正气虚弱,元气、脾气等脏腑虚衰,虚邪贼风趁虚而入是发病的主要原因,同时七情所伤、饮食不节也是病因之一,治疗应当辨证论治,扶正和祛邪、局部与整体相结合^[4]。贾英杰教授认为癌病的病机归为本元虚衰,浊、毒、瘀互结,导致机体代谢紊乱而发病,治则运用“黜浊培本”辨治原则,祛邪扶正^[5]。

2 中药治疗骨转移

2.1 中药复方

刘静雯等^[6]构建了 C57BL/6 小鼠大肠癌皮下移植肿瘤模型,并发现补肾解毒方能通过抑制肿瘤组织内 M2 型巨噬细胞的激活,进而抑制小鼠大肠癌的骨转移。李子文等^[7]研究结果表明补肾祛瘀前癌消可促进生长激素依赖前列腺癌细胞。陈雪珍等^[8]通过乳腺癌骨转移裸鼠体内实验,验证了补肾活血汤可抑制 PI3K/Akt 通路,进而下调 MMP-2 及 NFATc1 的表达。通过削弱破骨细胞的活性和肿瘤的侵袭性而达到治疗乳腺癌骨转移。张梦棣等^[9]运用体外实验探究到黄芪补肾活血汤治疗肾虚型乳腺癌骨转移的机制是通过调控 HIF1 α -Smad/Runx2/Osterix 信号轴,以剂量依赖性的方式抑制乳腺癌细胞 MCF-7 的活力,通过抑制 HIF1 α 的表达,改善肿瘤缺氧微环境,同时通过下调 Osterix 的表达,抑制肿瘤血管生成和癌细胞的迁移,进一步削弱乳腺癌的转移能力;并通过 Smad1、Smad5、Runx2 等靶点等促进骨髓间充质细胞成骨分化、成熟,保护骨质,促进新骨形成,抑制并缓解骨转移。

2.2 单味

补肾类中药因其独特的药理作用,在转移性骨肿瘤的治疗中被诸医家广泛应用。为了进一步探讨其疗

效和应用价值，现对文献中报道频次较高的中药进行详细分析。这些中药的应用旨在抑制肿瘤进展、缓解疼痛，并通过多种机制发挥治疗作用。

补骨脂辛、苦，温，归肾脾经，具有补肾助阳、纳气、止泻的功效。程旭峰等^[10]研究发现补骨脂与蛇床子配伍对乳腺癌骨转移裸鼠上下肢骨转移程度、骨损伤程度、骨转移组织中 CXCL12 和 CXCR4 mRNA 的表达均有一定的抑制作用。张小慧等^[11]采用 MTT 法测定补骨脂对乳腺癌骨转移细胞株 MDA-MB-231B0 的抑制率与温肾壮骨方相当，这表明补骨脂单味药与温肾壮骨复方抗肿瘤作用具有相当的效果。陈琛^[12]在临床应用补骨脂和淫羊藿协同作用共同治疗乳腺癌多发性骨转移瘤的治疗效果较好。

熟地黄味甘，微温，归属于肝肾经，长于滋阴补血，能补精益髓。主要包括环烯醚萜类、紫罗兰酮类、苯乙醇类化合物^[13]。《珍珠囊》记：主补血气，滋肾水，易真阴。”研究显示地黄苷 A 能够促进骨髓有核细胞数的增值，可增强免疫，可能改善骨质疏松症状^[14]。贾绍华等^[15]探讨地黄寡糖中的水苏糖能够明显抑制人肝癌 HepG-2 细胞和人胃癌 SGC-7901 细胞的增殖生长，显示出其潜在的抗肿瘤作用。

骨碎补味苦、温，长于活血续伤，可温补肾阳，强筋骨。《本草纲目》：“骨碎补，足少阴经药也。故能入骨，入牙，及久泄痢。”故在防治骨质疏松症领域具有悠久的历史。张莉丽等^[16]通过骨质疏松模型大鼠，运用 RT-PCR 法检测和免疫组化法观察，发现骨碎补总黄酮在动物实验层面上具有抗骨质疏松作用，提示可能与提高骨质疏松模型大鼠体内 Wnt/LRP5/ β -catenin 通路中的关键蛋白表达、以及促进间充质干细胞向成骨细胞的分化有关。

续断苦、肝、辛，微温，归肝肾经，能补肝肾、强筋骨。成分包含三萜皂苷类、环烯醚萜苷类、挥发油等，用于疾病骨质疏松、肿瘤、复发性流产等疾病^[17]。《本草经疏》记载续断“入足厥阴、少阴……续绝伤”为治疗腰肾的要药^[18]。胡献跃等^[19]研究发现续断离子液体提取物可促进成骨细胞 MC3T3-E1 生长并且可抑制破骨细胞 RAW264.7 活性。

2.3 单体成分

槲皮素是具有多种生物学活性的黄酮类化合物，作为多种中药材中关键的抗肿瘤成分，其机制是通过多途径抑制肿瘤细胞增殖，诱导其凋亡，能够对抗多种肿瘤细胞，包括膀胱癌、肺癌、鼻咽癌、肝癌、胰腺癌和肾癌等^[20]。胡瑞^[21]采用 PC3 细胞进行实验，发现随着槲皮素浓度的增加和作用时间的延长，其对体外人前列腺癌 PC-3 细胞增殖的抑制作用逐渐增强，并能有效诱导细胞凋亡，这种抑制作用和凋亡诱导作用显示出明显的时间剂量依赖性。陈灿伟^[22]等研究发现香叶木素通过调节 caspase-8、Bcl-2 和 Bax 的表达诱导细胞凋亡，对非激素依赖性前列腺癌 PC-3 细胞具有抑制增殖、促其凋亡之效。孙静等^[23]通过不同浓度的补骨脂素对人乳腺癌细胞株 MCF-7 和 MDA-MB-231 进行体外抑制实验，发现补骨脂素能够抑制 ER 阳性的乳腺癌 MCF-7 细胞。周珍^[24]等研究发现黄芩素可增强 As2O₃ 的功能，间接对肝癌细胞有促凋亡作用。同时，黄芩素还能抑制 SATB1 蛋白的表达，阻断 Wnt1/ β -catenin 信号通路从而抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的肺转移^[25]。

3. 讨论与展望

中医学从中医理论角度出发，认为肿瘤骨转移的发病机理与个体的先天禀赋不足以及肾精肾气亏虚有

着紧密的关联, 这些内在因素导致骨骼失养, 进而可能引发气滞、血瘀、痰凝, 以及寒邪和癌毒的侵袭。近年来, 补肾中药在抗肿瘤方面取得了显著研究进展, 复方、药对和单味药物, 都展现出在抑制肿瘤骨转移的进展和缓解骨转移疼痛方面的良好效果。尽管如此, 目前中药抗肿瘤方面的研究还不够系统全面, 仍有很多未知领域等待科研人员去探索。随着未来研究的深入, 中药治疗肿瘤相关疾病机制将逐渐明晰, 为临床用药提供更明确的指导^[26]。

参考文献

- [1] 蔡维砾,严望军. 肿瘤骨转移是什么病?哪些肿瘤会发生骨转移?[J]. 科技视界,2023,34:16-18.
- [2] Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the Bone in Cancer Metastasis. J Bone Miner Res. 2018 Dec;33(12):2099-2113. doi: 10.1002/jbmr.3618. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30476357.
- [3]王洪艳,贾文魁. 补肾法在癌症治疗中的应用[J]. 中国民间疗法,2021,21:7-9.
- [4] 徐新宇,管鹏飞,应志康等. 中医药治疗前列腺癌研究进展[J]. 山东中医杂志,2022,41(07):806-809.DOI:10.16295/j.cnki.0257-358x.2022.07.021.
- [5]孙彬栩,宋彦奇,李小江等. 贾英杰教授从“浊毒致癌”辨治前列腺癌经验荟萃[J]. 天津中医药,2022,39(02):161-165
- [6] 刘静雯,王瑜,冯媛媛,贾茹,孙筱婷,王炎,李琦. 补肾解毒方调控肿瘤相关巨噬细胞 M2 极化对大肠癌转移的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,17:60-66.
- [7] 李子文. 补肾祛瘀前癌消对前列腺癌 LNCaP 细胞生物学行为的影响[D].北京中医药大学,2011.
- [8] 陈雪珍,朱蓉,杨满英,谢婷,杨争,袁博,胡金辉. 基于 PI3K/Akt 信号轴探究补肾活血汤治疗乳腺癌骨转移的机制研究[J]. 湖南中医药大学学报,2023,02:232-239.
- [9] 张梦棣,时光喜,浦冬青,冯丹丹,李静蔚. 基于 HIF1 α -Smad/Runx2/Osterix 信号轴探讨黄芪补肾活血汤治疗乳腺癌骨转移的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2022,12:4671-4680.
- [10] 程旭锋,张新峰,刘琦,乔翠霞,王伟,赵素贞. 蛇床子-补骨脂配伍引经药对乳腺癌骨转移裸鼠 CXCL12-CXCR4 轴的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,16:91-96.
- [11] 张小慧,王春丽,韩伟等. 温肾壮骨复方及其单味药抗氧化及抗肿瘤性研究[J]. 上海中医药大学学报,2015,29(01):44-48.DOI:10.16306/j.1008-861x.2015.01.013.
- [12] 陈琛. 淫羊藿结合补骨脂治疗乳腺癌多发性骨转移瘤的临床效果观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(03):360-361.DOI:10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2015.03.051.
- [13] 陈金鹏,张克霞,刘毅,盖晓红,任涛,刘素香,田成旺. 地黄化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药,2021,06:1772-1784.
- [14] 冯宜菡, 来积芳, 董万涛, 等. 基于网络药理学的“淫羊藿-熟地黄”配伍治疗骨质疏松症作用机制研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021,27(06): 875-881.
- [15] 绍华,张道勇,刘冰洁. 地黄不同炮制品中水苏糖含量比较及其水苏糖抗肿瘤活性的研究[J]. 黑龙江医药,2012,04:511-514.

- [16] 张莉丽,张布衣,余阳.骨碎补总黄酮上调骨质疏松症模型大鼠 Wnt/LRP-5/ β -catenin 通路表达的研究[J].中国骨质疏松杂志,2023,29(06):807-811.
- [17] 刘丽,杨征,傅若秋,李莉,明月,孟德胜,刘耀.续断化学成分、药理作用及炮制对其质量的影响研究进展[J].中国药业,2023,13:126-133.
- [18] 王俊涛,王泽坤,杨明明,郑玉玲.补肾类中药在转移性骨肿瘤治疗中的应用研究进展[J].中医研究,2022,10:86-90.
- [19] 胡献跃,黄东纬,陈笑笑等.续断离子液体提取物质量和药效学评价[J].中国药业,2021,30(24):64-68.
- [20] 陈景林,柳建军.槲皮素诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展[J].医学综述,2010,01:55-58.
- [21] 胡瑞.槲皮素对人前列腺癌 PC-3 细胞凋亡作用的研究[D].南京中医药大学,2011.
- [22] 陈灿伟,范子文,黄帅,黄彦,瓦庆德,令狐熙涛,廖壮文.香叶木素对前列腺癌 PC-3 细胞生物学行为的影响[J].实用医学杂志,2022,06:721-725.
- [23] 谭敏,孙静,赵虹等.补骨脂素对乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞体外作用的比较研究[J].广州中医药大学学报,2009,26(04):359-362+427.
- [24] 周珍,刘少平,周朗,梁青,刘尚勤,周芙玲,马梓,何莉.黄芩素通过 PI3K/AKT 通路增强三氧化二砷对肝癌细胞的促凋亡作用[J].现代肿瘤医学,2019,10:1661-1668.
- [25] 闫婉君,马兴聪,高晓燕,薛兴欢,张淑群.黄芩素抑制乳腺癌肺转移作用机制的体内研究[J].肿瘤预防与治疗,2015,06:310-316.
- [26] 陈静,刘宣,李琦.补肾中药有效成分防治肿瘤的实验研究进展[J].中医药通报,2016,15(03):61-64.

浅谈中医夏季养生

药检室 吴延娆

摘要: 随着人们生活节奏的加快,物质生活水平的提高,导致不少年轻群体呈现亚健康状况,而夏季是一年中阳气最盛之时,还具有暑湿夹杂的特点,本文从起居有常,劳逸结合;精神舒畅,以畅气机;饮食有节,脏腑安和等方面,探讨中医夏季养生的原则。

关键词: 中医 ; 夏季 ; 养生

近年来随着人们生活节奏的加快,物质生活水平的提高,导致不少年轻群体呈现亚健康状况,更有一些疾病也伴随而来,如高血压、冠心病、糖尿病等。人们在解决了温饱后,要吃得 healthier,注意养生显得尤为重要。中医学从《黄帝内经》开始就把养生防病作为主导思想,讲“上医治未病”。《黄帝内经》中还有一段话:“上古之人,其知道者,法于阴阳,和于术数,饮食有节,起居有常,不妄作劳,故能形与神俱,而尽终其天年,度百岁乃去”。主要指要掌握自然规律,根据天地阴阳法则调和各种方式,有节制、有规

律地安排饮食和起居。夏季是四时阳气最盛之时，阳长阴消达到顶点，暑湿夹杂，人们应合理利用自然界阳热之势，调摄养生，这一原则应具体贯穿到起居、饮食、精神、劳作等方面，使中医养生更好地指导人类健康生活，为人类健康发展做贡献^[1,2]。

1. 起居有常，劳逸结合^[1,3]

夏季作息应该晚睡早起，顺应自然。《摄生消息论》曰：“惟宜虚堂、静室、水亭木阴，洁净宽敞之处，自然清凉。”宜避暑阴居，最好选择清凉安静舒适之处，但切勿露宿于外，贪凉受风。《老老恒言》曰：“夏虽极热时，必着葛布短半臂，以护其胸背。”故夏日不宜裸露身体，应注意固护胸背。夏季空调病高发，常见发热、咳嗽、喷嚏、头晕、头痛、四肢乏力、肢体关节酸痛等症状。预防空调病的方法，包括减少使用空调次数，避免长时间处于空调间，室内外温差不宜过大，避免冷风口直吹头面部，室内勤通风等。夏季紫外线过量，易损伤眼睛及皮肤，外出时要做好防护工作，可打遮阳伞、戴太阳帽及太阳镜等。中医养生亦离不开睡眠。充足的睡眠有助于恢复精力，缓解疲劳，保护大脑，对于已病者，睡眠又可促进机体修复，利于疾病向愈。提倡子午觉，子午时即阴阳交替之时，故子时、午时保证睡眠，有助于调和阴阳。夏季运动宜选择安静怡人的清晨或凉爽舒适的傍晚。其次，运动方式多样，如跑步、游泳、打球、瑜伽、太极拳、五禽戏、八段锦等，具体如何选择可因人而异。运动若常年坚持，可疏通经络，调和气血，调节脏腑，平衡阴阳，强身益智，防病保健，延年益寿。最后，运动当坚持适度原则，量力而行，以汗后神清气爽，不觉疲劳为宜，活动强度、时间依自身实际情况而定。

2. 精神舒畅，以畅气机^[1,4]

《素问·举痛论》曰：“余知百病生于气也，怒则气上，喜则气缓，悲则气消，恐则气下，……惊则气乱，……思则气结。”故胸怀坦荡，光明磊落，乐善好施，豁达开朗等道德修养，是养生保健，延年益寿的重要保证，人若长期精神紧张，情绪焦虑，则比较容易出现精神疲乏，失眠多梦，烦躁不宁，情志抑郁，食欲减退，甚至可诱发癌症。《黄帝内经》认为，心与夏季相应，夏季暑热当令，极易耗伤气阴。养生重在养心，心为君主之官，五脏六腑之大主^[5]。董仲舒在《春秋繁露》中提到：“仁人之所以多寿者，外无贪而内清静，心平和而不失中正，取天地之美以养其身。”董仲舒认为，养生贵在养中和之气，由于“心，气之君也”，主宰着人身之气，所以养生有道之人，都注重调养心志，加强道德修养，外无贪欲，平和中正^[6]。养生之法重在养心，养心之法重在养德，故善养生者，必心存仁德，上善若水，心如止水，以良好的道德规范约束自我，以德养心，以德养性，少私寡欲，不以物喜，不以己悲，顺其自然，得之坦然，失之淡然，以淡定从容的姿态度过人生的每个阶段，如此就能长久保存真气，气血顺畅，达到养生长寿的目的。因此，夏季养生首先要有“心静自然凉”的养心理念，正如《养生论》所言：“更宜调息静心，常如冰雪在心，炎热亦于吾心少减，不可以热为热，更生热矣。”静心投入生活、学习、工作中去，积极有为，身心愉悦，躁

怒自消^[7]。

3. 饮食有节，脏腑安和

夏季饮食有其季节特点。饮食当以清淡为原则，以蔬菜、瓜果、瘦肉为主，少吃油腻辛辣刺激性食物。《摄生消息论》曰：“夏三月属火，主于长养。心气火旺，味属苦。火能克金，金属肺，肺主辛，当夏饮食之味，以减苦增辛以养肺。”故夏季饮食当“省苦增辛”，少食味苦补心的食物，如苦瓜、苦菊、苍术、人参、陈皮等，增加味辛补肺的食物，如葱、姜、香菜、芥菜、胡椒等。夏季心气易耗散，且汗出较多，酸味既可收敛心气、固护肌表，又能生津止渴，故可增加酸味食物，如酸枣仁、乌梅、山楂、五味子、马齿苋等。心火亢盛而急，咸味不仅软其急，泻其火，且能补充汗出丢失的盐分，防止汗多损伤心气^[8]，故可适当增加味咸的食物，如淡菜、紫菜、海带、海蜇等。夏月阳热盛于外，伏阴潜于内，人体胃肠功能下降，自然界地下井水寒凉，万物均为外热内寒之象，若过贪寒凉，易伤机体阳气，尤伤脾胃之阳，令人吐泻；肥甘厚味黏滞难消化，亦慎重食用。夏季人体内寒，阳气气化不利，津液失于布散，局部津液不足，阴阳不相守，而外泄不足，以温阳药助气化，可使阴阳相守耐暑热。

食疗是中医养生的重要组成部分之一，中医学历来重视饮食调养与健康长寿的关系。合理的膳食，对于未病者，可增加营养、提高免疫力；已病者可参与治疗，防病传变。药膳是用药材为原料，在中医药理论指导下，将中药与相应的食物原料相配，采用独特的加工烹调技术制作的食品，并具有预防、治疗及保健作用，其既发挥药物的功效，又得饮食的滋味与营养，相得益彰。药膳食品有粥类、汤羹类、饮食点心类、菜肴类、酒饮类等^[9]。以下介绍几款夏季养生常用的中医名方^[10]。

四神汤所用药材性味平和，所以不管是寒湿还是湿热的人都可以吃。《本草纲目》认为山药能“益肾气、健脾胃”，适合体虚的人食用。茯苓利水渗湿、健脾宁心，与各种药物配伍都能发挥其独特功效，故古人谓之为“四时神药”。莲子养心安神，养肾固涩。芡实能补肾去湿、健脾利气。如果出现昏昏欲睡、肠胃不佳等湿气重的表现时，就可用它来调理。平时也可作为健脾和胃、祛湿清热的食疗食用。四神汤的吃法多样，煲汤、煮粥、做糕点、馒头、包子等都可以。

生脉散仅人参、麦冬、五味子三味药，该方出自 800 多年前金代医家张元素所著的《医学启源》，原是专补肺中元气不足，近代古方新用，广泛应用于心血管疾病的预防和治疗。其中人参为君药，发挥补气、益肺生津之效；麦冬为臣药，养阴生津、润肺，配伍人参共同发挥气阴双补之功效；五味子为佐药，具有敛肺止汗、益气生津的功效。三种药味共奏生津止渴、益气养阴、敛阴止汗的功效。特别适用于气阴两虚的心血管疾病患者（爬楼梯易有气短、喘息现象，运动耐量下降；经常乏力、心神不安，爱口干；舌苔淡白，舌质偏红，舌体偏瘦）。工作比较忙的中年人，如果感觉到心力不足、口干舌燥也可以喝生脉散来补气补阴。再比如夏天特别热的时候，很多老人会感到浑身无力，经常出汗，喝一点就会有改善。取人参、麦

冬 5 g、五味子各 5 g，用开水焖半小时到一小时，喝水即可。

葛根芩连汤出自张仲景的《伤寒论》，用于治疗湿热所致的泄泻和痢疾。处方为葛根 15 g、黄连 9 g、甘草 6 g、黄芩 9 g。水煎服。葛根、黄芩、黄连以清热利湿为主，并能升清止泻。“热”主要表现为烦热、口干、口臭，大便后肛门灼热，小便发黄等；“湿”则主要表现为大便黏腻不爽，有排不尽的感觉，医学上称之为里急后重感，或者大便里有白色黏液，不思饮食，舌苔厚等。葛根芩连汤对有上述症状的急性腹泻有良好效果，但若腹泻时间较长，腹部怕冷，或进食稍凉食物就出现腹泻的患者不适用本方。生病期间应饮食清淡、易消化，以免加重肠胃负担。对于腹泻明显的患者还应该多喝糖盐水。

半夏白术天麻汤出自清代医家程钟龄的《医学心悟》，是治疗痰湿眩晕的名方，由半夏、天麻、茯苓、橘红、白术、甘草、生姜、大枣组成，水煎后服用。

方中白术、茯苓健脾去湿，半夏化痰止呕，天麻息风止晕，共治痰湿头晕。中医认为治痰不治气，非其治也，故配伍行气药橘红辅助治疗（现常用陈皮），加姜枣可以调和脾胃。介绍一个针对因脾胃虚弱、风痰困扰的头晕食疗方：天麻 10 g、白术 10 g、茯苓 10 g、陈皮 10 g、生姜 3 片，薏米 20 g，同煮食用。

桂枝汤可以用来调理气虚感冒，由桂枝 30 g、白芍 30 g、炙甘草 20 g、生姜 5 片、大枣 7 枚（掰开）组方。注意药熬好后，应一点点喝，不要一口都喝下去，且只要微微出汗即可。如果是预防体虚感冒，可用玉屏风散，它出自元代朱震亨的《丹溪心法》，仅黄芪、防风、白术三味药。方中黄芪益气固表，白术补气健脾，防风走表而散风邪。三者合用，益气去邪而不伤正，起到很好的补气防感冒的作用。比如经常爱感冒的人，就可提前用上。需提醒的是，该方预防感冒效果较好，治疗感冒则效果不佳。

八珍汤的处方是由当归 10 g、川芎 5 g、白芍 8 g、熟地 15 g、人参 3 g、白术 10 g、茯苓 8 g、炙甘草 5 g 组成，用它炖鸡肉就可以。适用于冬天手脚冰凉、怕冷的人；面色苍白、萎黄，气短的人；容易乏力、嗜睡、流虚汗者；贫血、月经量少、起立时头晕、经期头晕头痛的女士；气血虚月经不调的女士；产后气血亏虚的女士；更年期气血虚的女士。每月喝上几服作为保养，可增强体质、补养气血、延缓衰老。女士经期后喝上四五天，能把内分泌调理得很正常，像脸色发黄、容易疲劳、手脚冰凉、贫血、更年期、孕后虚弱这一类问题都可以用它来调理。

综上所述，中医养生不仅要精于审察潜病、欲病的未然之兆，更要总体把握，综合调理，全面养护，才能达到不得病、少得病的目的^[1]。本文以夏季为例，通过饮食、起居、运动、心态等方面提出养生观点，我们应当传播治未病理念，使中医养生思想与方法，更好地参与到全人类的健康事业中去。

参考文献

- [1] 方雪，王珊，王永生，等. 刍议中医治未病之夏季养生[J]. 国医论坛，2020，35（4）：56-59.
- [2] 赵君豪. 冬夏两季中医养生常识[J]. 健康之路，2018，17（2）：203.

- [3] 谢珺. 夏季中医告诉你如何养生[J].健康驿站, 61.
- [4] 张春晖, 鞠宝兆. 太极拳运动的中医养生保健机理[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11 (7): 17-18
- [5] 郭军华, 何清湖. 谈四时养生之夏季养生[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29 (9): 2731-2733.
- [6] 张登本. 《春秋繁露》与《黄帝内经》理论的构建[J]. 山西中医学院学报 2012, 13 (5): 6-12.
- [7] 郝茜俐. 浅谈中医养生[J].中国实用医药, 2012, 7 (31): 240.
- [8] 付雷. 《黄帝内经》四时养生[J]. 湖北中医学院学报, 2006, 8 (4): 42.
- [9] 李经纬. 中医大辞典[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 1043.
- [10] 夏季养生常用的中医名方[J]. 健康时报, 2021, 8 (6): 1-2.
- [11] 蒋力生, 叶明花. 中医“治未病”的文化意蕴探论[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33 (12): 5313-5316.

我院 2024 年度 2 季度药品集中带量采购政策执行情况分析

库房 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。本文通过分析我院截止 2024 年度第一季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”^[1]。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。

一、正在执行批次情况

2024 年二季度, 我院共执行集采批次 6 批, 其中国家集采 4 批, 省际联盟 2 批。具体情况见表 1。

表 1 我院正在执行批次情况

正在执行批次	执行时间	我院执行品种数	我院执行品规数
--------	------	---------	---------

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
国采九批	2024.03.10-2025.03.09	20	23

二、执行结束批次情况

2024 年第一季度我院执行结束批次 10 批，其中国家集采 4 批，省集采 1 批，省际联盟 5 批。具体执行情况见表 2。

表 2 我院执行结束批次情况

正在执行批次	执行时间	我院执行品规数	已完成品规数	完成比
十六省联盟	2023.04.15-2024.04.14	12	12	100.00%
河南省四批	2023.05.10-2024.05.09	44	43	97.73%
国家集采八批	2023.07.01-2024.06.30	28	26	92.86%
江西联盟	2023.07.01-2024.06.30	2	2	100.00%
国家集采六批 2 轮	2023.07.01-2024.06.30	29	27	93.10%
国家集采四批 3 轮	2023.07.11-2024.06.30	9	9	100.00%
国采五批续签	2023.07.11-2024.06.30	2	2	100.00%
十三省联盟 2 轮	2023.07.11-2024.06.30	39	39	100.00%
湖北联盟 2 轮	2023.07.11-2024.06.30	22	22	100.00%
十四省联盟 2 轮	2023.07.11-2024.06.30	11	11	100.00%

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。部分品种完成度不佳，可能有以下几个原因：

1、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，也可能与药品本身性质、医保政策、就诊人次等多种因素相关，部分患者更倾向进口、国谈药品，对于换药接受困难^[2]；

2、部分集采品种存在多批次报量，或同规格多厂家情况，执行压力较大；

3、部分集采品种厂家供货不及时、货源不稳定，导致临床无法及时、合理用药，同时影响集采批次

执行进度。

针对以上情况，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。

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。

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。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^[3]。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。

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] 龚镜, 廖秀月, 郑欣. 某院带量采购实施效果分析及建议[J]. 海峡药学, 2024, 36(05): 105-108.
- [3] 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.

基于网络药理学和分子对接的当归芍药散抗动脉粥样硬化的作用机制 预测研究

临床药学室 王盼盼

摘要: 目的: 采用网络药理学方法研究当归芍药散抗动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 的有效成分与作用机制。方法: 通过中药系统药理学数据库及分析平台 TCMSP 数据库, 以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$, 类药性 (drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为筛选指标, 获得当归芍药散的主要化学活性成分及相关疾病作用靶点; 通过 Swiss Target Prediction 在线平台预测相关疾病靶点; 采用 UniprotKB 在线平台规范化合物作用的蛋白质靶点; 通过 TTD 和 Drugbank 数据库获取 AS 的主要作用靶点, 利用 String 在线平台分析蛋白质相互作用并构建 PPI 网络; 通过 MCODE 插件对关键靶点进行模块分

析。将共有靶点利用 Enrichr 数据库进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析, Reactome 分析进行 KEGG 通路分析, 利用分子对接筛选与关键靶点作用的主要活性成分。结果: 筛选得到当归芍药散中活性成分有过氧麦角固醇、茯苓酸、芍药内酯苷、啤酒甾醇等 42 个, 当归芍药散-抗 AS 共同靶点 22 个。从富集结果图可得出主要通路为 FGFR1 信号通路、Rap1 信号通路、药物代谢、含血清素的突触和细胞色素 P450 代谢异种生物等信号通路, 分子对接结果显示茯苓酸和啤酒甾醇可能是当归芍药散抗 AS 最主要的两个化合物。结论: 基于网络药理学方法, 得到了当归芍药散治疗 AS 可能存在的作用机制, 为临床治疗和进一步的研究奠定了基础和方向。

关键词: 网络药理学; 动脉粥样硬化; 当归芍药散; 有效成分; 靶点预测

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是指在动脉及其分支的动脉壁内膜及内膜下有脂质沉着 (主要是胆固醇及胆固醇酯), 并且伴有中层平滑肌细胞移行至内膜下增生, 使内膜增厚, 形成黄色或灰黄色状如粥样物质的斑块⁰, AS 经常采取他汀类等药物治疗, 但临床数据显示他汀类药物具有较强的肌毒性, 且与其他药物联用时横纹肌溶解的发生率大幅提升。因此, 研究开发新型治疗 AS 药物具有重要意义⁰。

随着人们对中药的认识, 逐渐的而形成了一种中药的毒副作用相对于西药小的意识, 所以人们迫切的希望中药制剂能够应用于 AS 的治疗。中药方剂当归芍药散已有上千年的应用历史, 该方经历代的发展, 在不同医籍中的组成剂量、功能主治均有差异, 可用于 40 余种疾病的治疗⁰。当归芍药散高、低剂量组均能降低实验性动脉粥样硬化家兔血清 TC、TG、LDL-c 含量, 降低 AI, 升高 HDL-c 含量, 从而有效调整血脂; 当归芍药散高、低剂量组均可促进实验 AS 早期家兔主动脉平滑肌细胞的凋亡及 Bax 蛋白表达, 而降低其增殖率和对凋亡起抑制作用 Bcl-2 的表达量。表明当归芍药散防治 AS 的机制可能与以上因素有关⁰。

网络药理学是在系统生物学和多向药理学快速发展的基础上提出的药物设计新方法和新策略, 内容涵盖各种组学、系统生物学、基因的连接性和冗余度以及基因的多效性、计算生物学和网络生物学分析等。它在“疾病-基因-靶点-药物”相互作用网络的基础上, 通过分析基因网络库、蛋白网络库、疾病网络库、药物网络库等现有数据库的信息资料, 结合从实验中获得的谱图数据, 利用专业网络分析软件及算法, 系统、整体的揭示疾病-疾病、疾病表型-靶点蛋白、靶点蛋白-药物、药物-药物之间关联的奥秘, 从网络的层面观察药物对疾病的干预与影响, 揭示复杂药物协同作用于人体的奥秘, 从而找出高效低毒的多靶点新药⁰⁻⁰。中医理论具有系统观与整体论的思想, 虽与网络药理学的理念不可简单地相提并论, 但它们有一共同点的, 即十分注重在整体条件下开展研究在致病因素或者药物干预下机体及网络系统的整体反应, 不仅仅是观察某些局部的病灶或表型改变⁰⁻⁰。同时, 复方中多种有效成分以低于它们中某一单体治疗剂量进入人体后有选择地反复作用于某种疾病的多个直接靶点 (治标) 和间接靶点 (治本) 从而达到治疗疾病目的⁰, 然而网络药理学需要重点研究和期望的正是这些特点。

1 方法

1.1 当归芍药散中六味中药的活性成分收集与筛选

中药制剂在口服进入人体后, 要经过吸收、分布、代谢与排泄等过程, 即 ADME 过程。从 TCMSP

(<http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>) 中检索当归芍药散中 6 味中药各自相关化学成分的 ADME 参数, 利用药物定性指标口服生物利用度 $OB \geq 30\%$ 与类药性 $DL \geq 0.18$ 进行初步筛选, 以分别获得 6 味中药的活性化学成分, 通过 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 数据库^[11]获得上述活性化学成分的 canonical SMILES 结构⁰⁻⁰。

1.2 当归芍药散中六味中药的活性成分作用靶点的预测

将从 PubChem 数据库获得的 canonical SMILES 结构式导入 Swiss Target Prediction (<http://www.swiss-target-prediction.ch/>) 数据库^[16]预测当归芍药散活性化合物靶点。并通过 UniProt (<http://www.uniprot.org/>) 数据库, 限定物种为人, 将检索得到的所有靶点蛋白校正为其标准名称。

1.3 筛选抗 AS 的相关靶点

以动脉粥样硬化 “Atherosclerosis” 为关键词, 通过 TTD (<http://bidd.nus.edu.sg/BIDD-Databases/TTD/TTD.asp>) 数据库、Drugbank (<https://www.drugbank.ca>) 数据库, 搜索 AS 的相关基因, 合并疾病数据库靶点, 去除重复基因和假阳性基因。将筛选得到的当归芍药散活性化合物靶点与 Atherosclerosis 靶点输入到 Venny 2.1 (<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 以获取当归芍药散活性化合物靶点与 AS 靶点的交集, 即关键靶点。进一步利用 Cytoscape 3.6.1 软件构建“当归芍药散-活性化合物-治疗 AS 靶点”网络图, 并进行网络拓扑分析, 预测当归芍药散治疗 AS 的主要活性化合物。

1.4 当归芍药散活性成分-抗 AS 靶点的 PPI 网络构建

将所得到的交集共同靶点导入 excel, 删除重复值, 然后将其提交至功能蛋白联系网络 (STRING) 数据库 (<https://string-db.org/>), 选择 “Multiple proteins” 然后输入上述所得共同靶点, 构建蛋白互作 (PPI) 网络模型, 将生物种类设定为 “Homo sapiens”, 最小互相作用阈值设定为 “highest confidence” (>0.9), 得到 PPI 网络, 并通过 CytoScape3.6.1 中的 MCODE 插件对 PPI 网络进一步分析, 得到潜在蛋白质功能模块, 并通过 DAVID v 6.8 数据库 (The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery, <https://david.ncifcrf.gov/>) 分析其参与的生物学进程对其功能进行描述。

1.5 GO 功能富集分析与 KEGG 通路富集分析

将上述所获得的当归芍药散治疗 AS 的关键靶点, 上传至在线综合性基因富集分析 Enrichr (<https://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr/>) 数据库^[17]。利用 P 值大小为指标反映基因分子功能 (Molecular Function, MF) 分析、细胞组成 (cellular component, CC) 分析、生物过程 (biological process, BP) 和 KEGG 通路富集分析的情况。进一步将当归芍药散治疗 AS 的共有靶点输入 Reactome (<http://www.reactome.org/>)^[18]数据平台进行分析。通过 Reactome 分析获得当归芍药散治疗 AS 作用靶点的结构化信息以及相关通路的分析报告。

1.6 分子对接

筛选 PPI 中 degree 值排名靠前的核心靶点蛋白, 从 RCSB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库中获得核心靶蛋白的蛋白配体复合物, 利用 PyMOL 软件将蛋白除水除配体。采用 SystemsDock Web Site (<http://www.swissdock.ch/>) 将核心靶蛋白与当归芍药散活性化合物进行分子对接验证, 评价当归芍药散活

性化合物与靶蛋白之间的结合活性，根据其结合能大小而筛选出当归芍药散治疗 AS 的潜在核心化合物。

2 结果

2.1 获取当归芍药散活性成分靶点

通过 TCMSMP 数据库共获得当归芍药散中当归、白芍、川芎、茯苓、白术、泽泻 6 味中药的相关成分 534 个，根据 ADME 参数筛选标准，同时满足 $OB \geq 30\%$ 与 $DL \geq 0.18$ 指标的活性成分共有 54 个，根据中国药典及近五年已发表的文献报道补充未预测到的活性化合物的已知成分和靶点，合并后删除重复值共得到活性成分 42 个纳入研究。泽泻共检索到 46 种活性成分，经筛选后纳入 6 种活性成分研究；当归共检索到 125 种活性成分，经筛选后纳入 2 种活性成分研究；白芍共检索到 85 种活性成分，经筛选后纳入 11 种活性成分研究；川芎共检索到 189 种活性成分，经筛选后纳入 5 种活性成分研究；茯苓共检索到 34 种活性成分，经筛选后纳入 15 种活性成分研究；白术共检索到 55 种活性成分，经筛选后纳入 3 种活性成分研究。结果如表 1 所示。

表 1 当归芍药散活性化合物基本信息

药物	PubChem CID	化合物	OB/%	DL
泽泻	12303645	sitosterol	36.91	0.75
泽泻	15558620	Alisol B	34.47	0.82
泽泻	14036811	Alisol B 23-acetate	35.58	0.81
泽泻	101306923	alisol C	32.7	0.82
泽泻	14036813	alisol C monoacetate	33.06	0.83
泽泻	6436630	1-Monolinolein	37.18	0.3
当归	222284	beta-sitosterol	36.91	0.75
当归	5280794	Stigmasterol	43.83	0.76
白芍	70698143	paeoniflorgenone	87.59	0.37
白芍	9841735	Palbinone	43.56	0.53
白芍	85332606	Lactiflorin	49.12	0.8
白芍	442534	Paeoniflorin	53.87	0.79
白芍	24868421	Albiflorin	66.64	0.33
白芍	21631106	benzoyl paeoniflorin	31.27	0.75
白芍	64971	Betulinic acid	55.38	0.78
白芍	222284	beta-Sitosterol	36.91	0.75
白芍	12303645	sitosterol	36.91	0.75
白芍	5280863	kaempferol	41.88	0.24
白芍	9064	Cianidanol	54.83	0.24
川芎	5282184	Ethyl linoleate	42	0.19
川芎	161748	Myricanone	40.6	0.51
川芎	160179	Perlolyrine	65.95	0.27
川芎	12303645	sitosterol	36.91	0.75
川芎	6037	FA	68.96	0.71
茯苓	10743008	16alpha-Hydroxydehydrotrametenolic acid	30.93	0.81
茯苓	12309443	Trametenolic acid	38.71	0.8
茯苓	15226717	Dehydropachymic acid	35.11	0.81
茯苓	10181133	Cerevisterin	37.96	0.77

茯苓	15225964	Dehydrotumulosic acid	31.07	0.82
茯苓	5283628	Stellasterol	43.51	0.72
茯苓	5351516	Ergosterol peroxide	40.36	0.81
茯苓	9805290	Polyporenic acid C	38.26	0.82
茯苓	73402	Eburicoic acid	38.7	0.81
茯苓	5484385	Pachymic acid	33.63	0.81
茯苓	5471851	Poricoic acid A	30.61	0.76
茯苓	5471852	Poricoic acid B	30.52	0.75
茯苓	56668247	Poricoic acid C	38.15	0.75
茯苓	73299	Hederagenin	36.91	0.75
茯苓	15250826	Dehydroeburicoic acid	44.17	0.83
白术	73170	α -Amyrin	39.51	0.76
		(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-Dimethyl-17-[(2R,5S)-5-propan-2-yl-octan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3-ol		
白术	15976101		36.23	0.78
白术	14448075	8 β -ethoxy atractylenolide III	35.95	0.21

2.2 当归芍药散活性成分治疗 AS 作用靶点及主要成分预测

通过 Swiss Target Prediction 数据库预测共获得当归芍药散化合物靶点 731 个，从 TTD 数据库获取 AS 疾病靶点 23 个，Drugbank 数据库 47 个，合并两个疾病数据库检索结果并删去重复项，得到 59 个 AS 相关基因靶点。将筛选的当归芍药散 (SYDGS) 活性成分靶点与 AS 靶点在 Venny2.1 作图，在软件中将疾病靶点带入 list1 方格，将药物靶点带入 list2 方格，取交集，绘制韦恩图，得到当归芍药散活性成分与 AS 的共同靶点 22 个。见图 1。

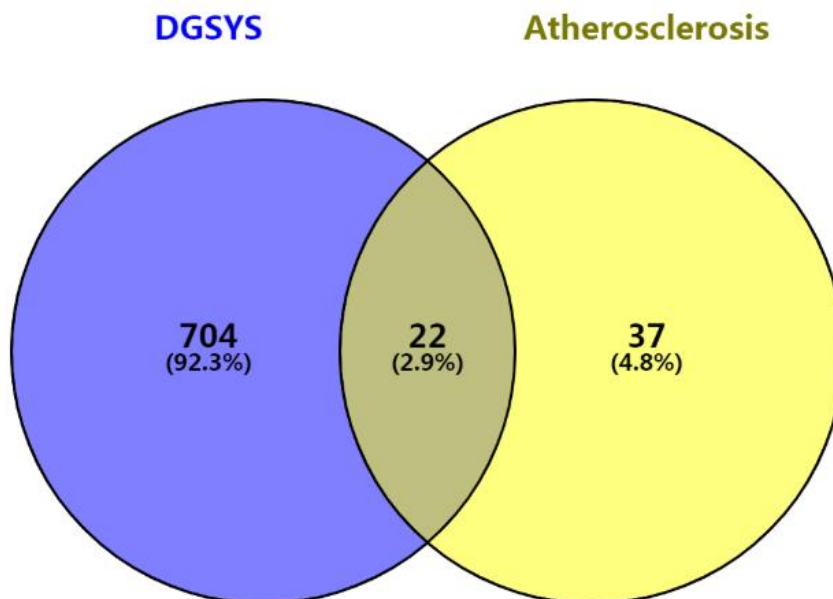


图 1 当归芍药散-抗 AS 共同靶点 Venny 图

2.3 当归芍药散活性成分-抗 AS 靶点 PPI 网络的构建

将筛选得到的当归芍药散活性成分-抗 AS 共同靶点提交至 string 在线平台，得到当归芍药散抗 AS 关键靶点 PPI 交互信息，使用 Cytoscape 3.6.1 软件将靶点的度值 (degree 值) 进行可视化展示，显示各靶点具有很好的互作关系，见图 2-A。图中节点表示蛋白，边表示蛋白之间的关联，degree 值越大，其在网络中与节点相连的数目越多，节点越大，越重要。其中，在网络中 degree 值前 4 名的靶点为：ALB、CYP3A4、CYP2C9、CYP2D6。

进一步将 PPI 网络分为 4 个模块，见图 2-B，以 combine score 进行聚类分析。聚类得到的 Nodes、Density 和 Quality 值越大表示可信度越高，而 P-value 值越小则可信度越高。见表 2。选取各模块基因利用 DAVID 数据库进行生物过程、分子功能以及 KEGG 通路分析。结果显示，模块 1 主要参与单萜类、类固醇和药物代谢过程，影响类固醇羟化酶活性和氧结合活性，介导药物代谢-细胞色素 P450 和血清素能突触通路而发挥作用。模块 2 主要参与细胞基质粘附和整合素介导的信号通路，通过 Rap1 信号通路和肌动蛋白细胞骨架的调节发挥作用。模块 3 主要通过调节炎症反应中涉及的细胞因子产生而发挥作用。模块 4 主要参与炎症因子的产生和心肌细胞增殖的正调控，影响血红素结合和氧化还原酶活性，通过 Rap1 信号通路和 MAPK 信号通路而发挥作用。

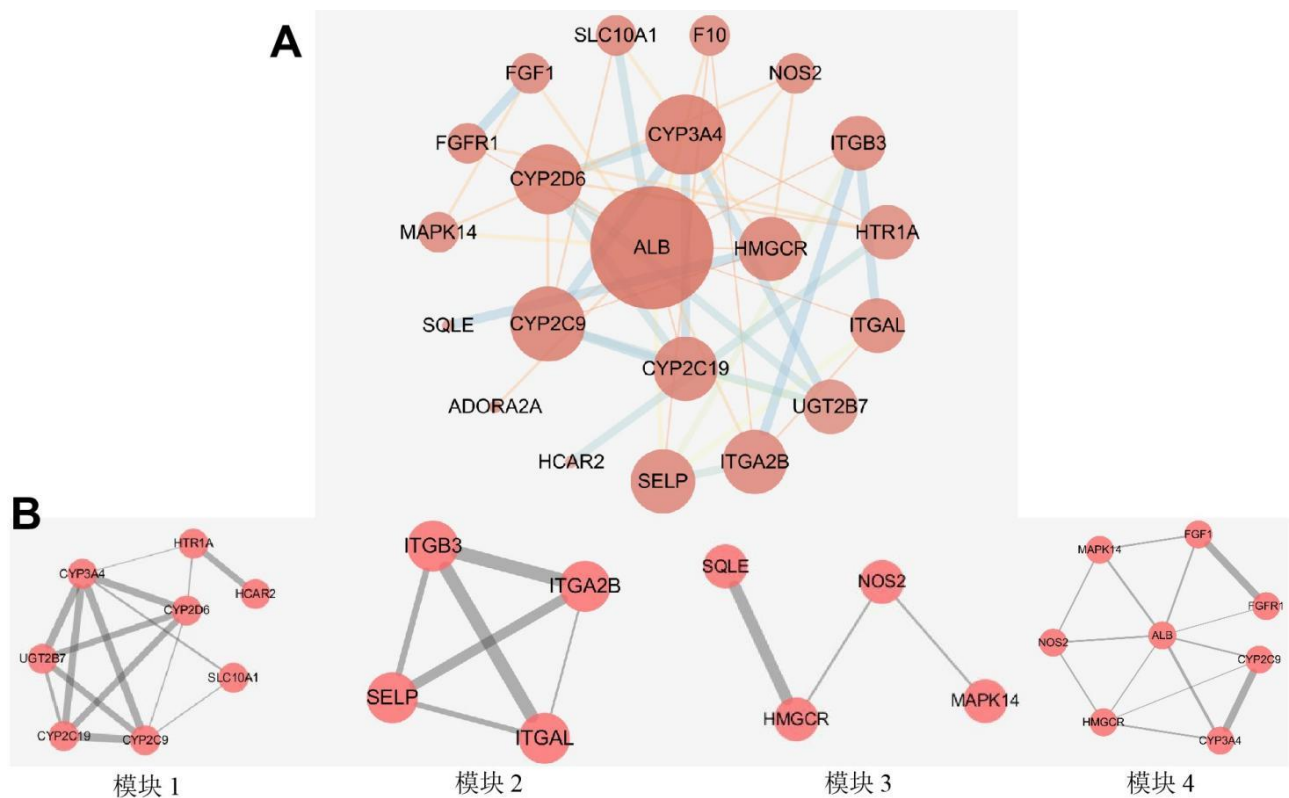


图 2 蛋白相互作用 PPI 网络 (A) 和模块分析 (B)

表 2 各模块基本信息

Custer	Nodes	Density	Quality	P-value	Gene
--------	-------	---------	---------	---------	------

1	8	0.536	0.652	0.002	CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4、HCAR2、HTR1A、SLC10A1、UGT2B7
2	7	0.667	0.583	0.012	ADORA2A、ALB F10、ITGA2B、ITGAL、ITGB3、SELP
3	6	0.533	0.348	0.061	ALB、FGF1、HMGCR、MAPK14、NOS2、SQLE
4	8	0.5	0.412	0.142	ALB、CYP2C9、CYP3A4、FGF1、FGFR1、HMGCR、MAPK14、NOS2

2.4 中药-成分-靶点网络构建

利用可视化软件 Cytoscape 绘制当归芍药散治疗 AS 的“中药-成分-靶点”网络图，见图 3。其中绿色是当归芍药散抗 AS 的活性成分，黄色为当归芍药散靶点与 AS 靶点的共有靶点。进一步根据网络拓扑分析得到当归芍药散治疗 AS 主要作用的活性成分为过氧麦角固醇(Ergosterol peroxide)、茯苓酸(Pachymic acid)、芍药内酯苷(Albiflorin)、啤酒甾醇(Cerevisterin)、去氢茯苓酸(Dehydropachymic acid)、 β -谷甾醇(beta-sitosterol)、谷甾醇(Sitosterol)、星鱼甾醇(Stellasterol)、豆甾醇(Stigmasterol)、芍药新苷(Lactiflorin)等。

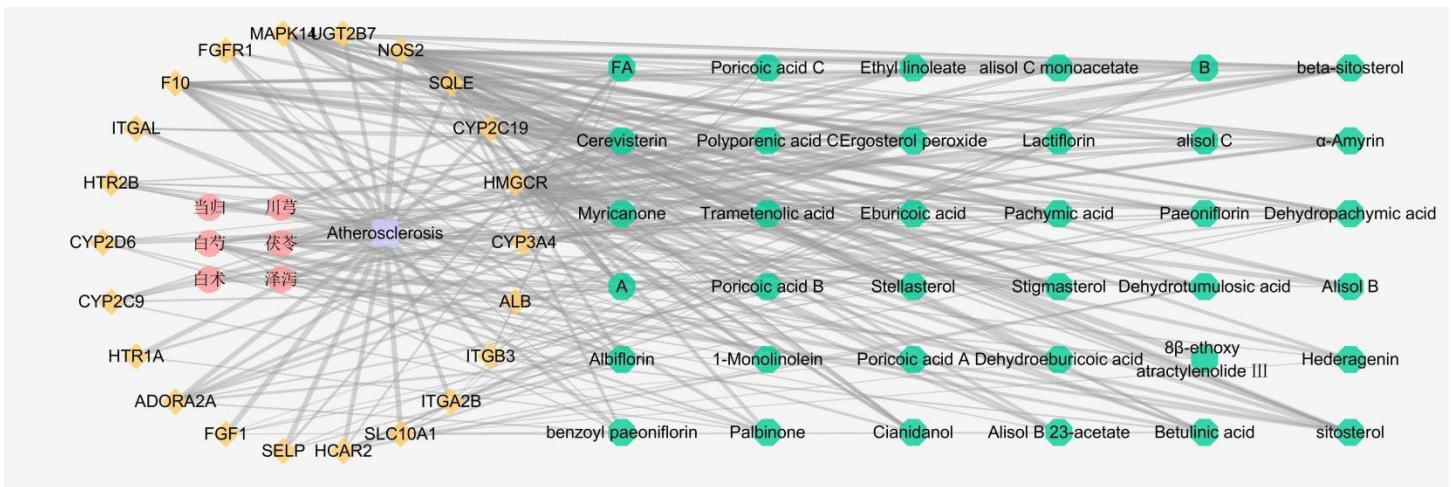


图 3 “当归芍药散-活性成分-抗 AS 靶点”网络图

2.5 GO 功能富集与 KEGG 通路富集结果分析

通过 Enrichr 数据库对当归芍药散治疗 AS 的共有靶点进行 GO 功能富集分析。按照 P 值 ($P < 0.05$) 进行筛选，结果显示当归芍药散治疗 AS 的生物过程 (biological process, BP) 主要是细胞对萜类、外源药物分解、药物以及类固醇代谢过程等，每条结果之间相差不大，富集程度逐渐降低。当归芍药散治疗 AS 的细胞组成 (Cellular component, CC) 主要是血小板颗粒膜、质膜和片状脂质体膜等，其他的富集程度相对较小，影响也相对较小。当归芍药散治疗 AS 的细分子功能 (Molecular Function, MF) 主要是类固醇经

化酶活性，氧化还原酶活性、血红素结合和花生四烯酸环氧酶活性，其他的富集程度相对较小，影响也相对较小，结果见图 4。图中条带长度表示 *P* 值大小，条带越长 *P* 值越小。

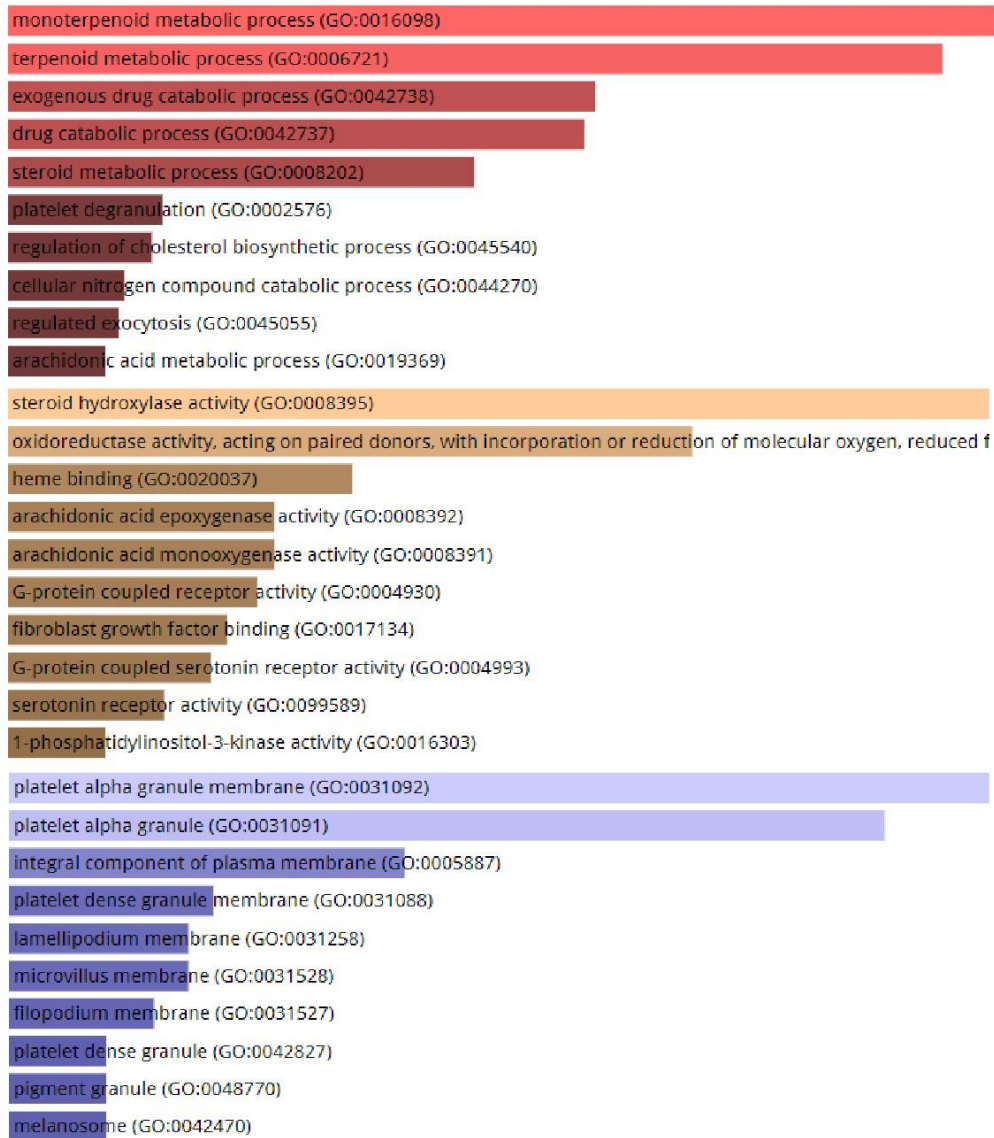


图 4 当归治疗 AS 的 GO 富集分析（红色：BP；黄色：MF；紫色：CC）

通过 Enrichr 数据库对当归芍药散治疗 AS 的共有靶点进行 KEGG 通路分析。按照 *P* 值 ($P < 0.05$) 进行筛选，结果显示当归芍药散治疗 AS 主要涉及通路有 Rap1 信号通路、药物代谢、含血清素的突触、细胞色素 P450 代谢异种生物等信号通路。详见图 6，图中条带长度表示 *P* 值大小，条带越长 *P* 值越小。见图 5。

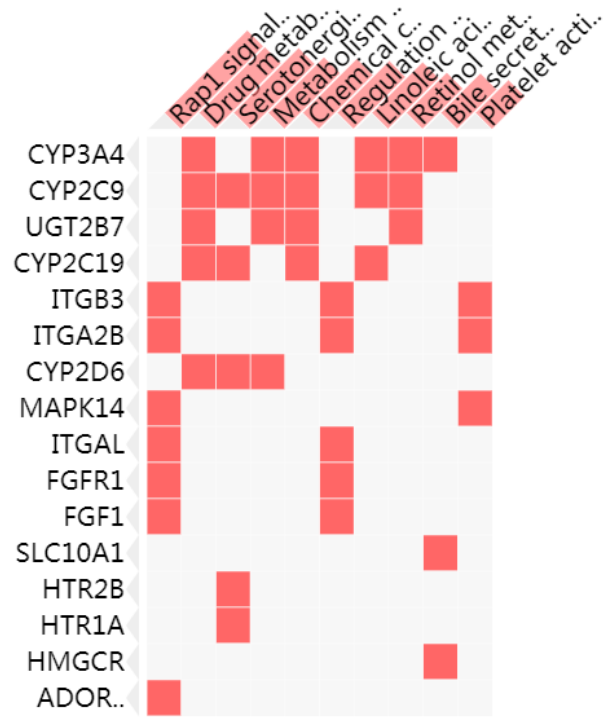


图 5 当归芍药散治疗 AS 的 KEGG 通路分析

进一步对当归芍药散治疗 AS 的共有靶点进行 Reactome 分析。图 6 中每一个圆形“爆发”的中心代表作用途径，黄色表示靶点在该途径的过度表示，浅灰色指没有明显代表性的路径。结果显示当归芍药散治疗 AS 涉及多种生命活动事件，依次为信号转导、免疫系统、新陈代谢、细胞周期、细胞对外界刺激反应、细胞程序化死亡等。

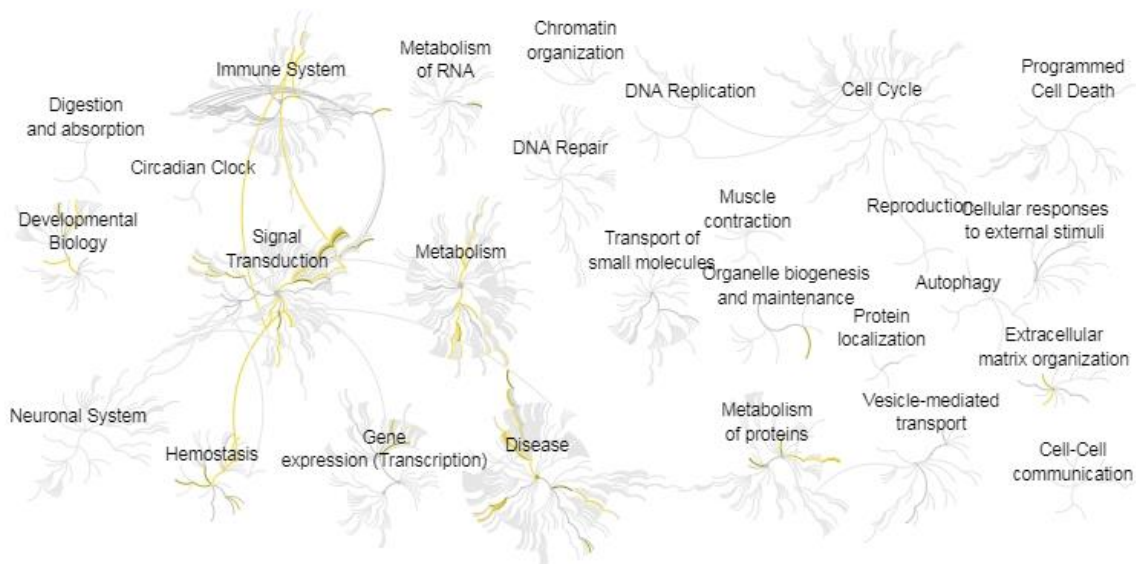


图 6 当归芍药散治疗 AS 的共有靶点的全基因组概述

当归芍药散治疗 AS 的 Reactome 通路富集分析，根据 P 值 ($P < 0.01$) 得到 276 条通路，选取前 20 条信号通路 (FDR 值从小到大进行排序) 绘制气泡图，见图 7。主要涉及异型生物物质 (Xenobiotics)、FGFR1

突变受体激活(FGFR1 mutant receptor activation)信号通路、FGFR1 信号通路(Signaling by FGFR1 in disease)、类固醇的代谢 (Metabolism of steroids)、Maresin 样 SPM 的生物合成 (Biosynthesis of maresin-like SPMs)、血小板脱颗粒 (Platelet degranulation)、SREBF (SREBP) 激活基因表达 (Activation of gene expression by SREBF/SREBP) 等通路。其中，最主要的为 FGFR1 信号通路，多条通路信息均与其有关，影响最大。

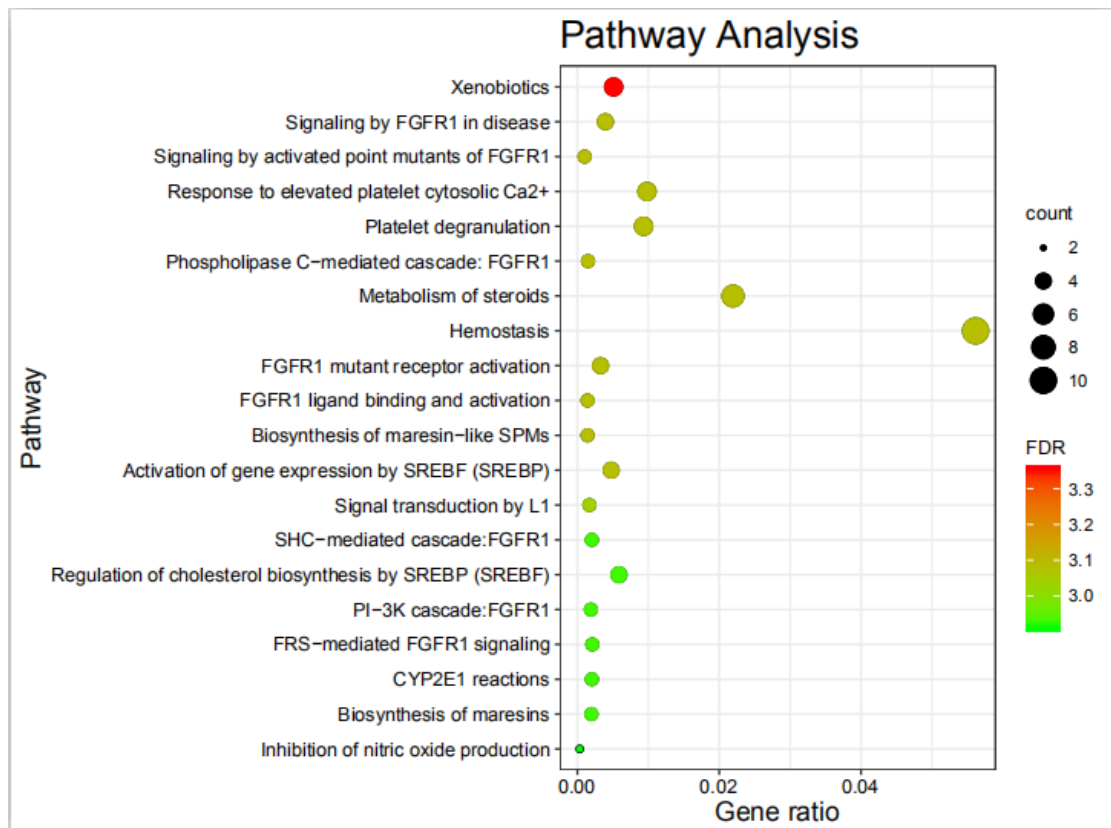


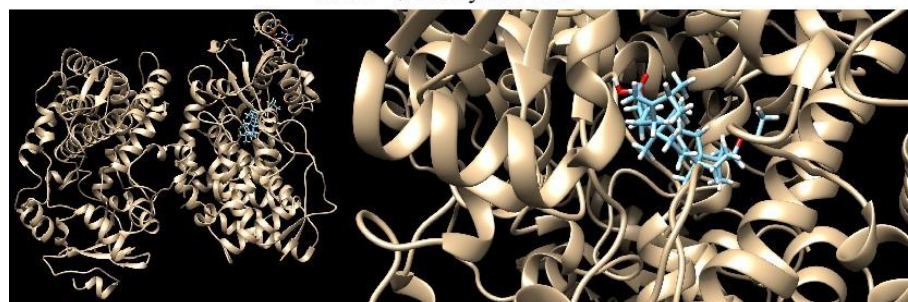
图 7 当归芍药散治疗 AS 的 Reactome 通路富集分析

2.6 分子对接

本研究选取 PPI 分析中 degree 值排名前 4 的蛋白，将其与当归芍药散活性化合物进行分子对接验证。一般认为 FullFitness 绝对值越高，对接效果越好。分子对接结果显示，ALB、CYP3A4 和 CYP2C9 靶点对接得分最高的化合物均为茯苓酸 (Pachymic acid)；CYP2D6 对接得分最高的化合物为啤酒甾醇 (Cerevisterin)。利用 UCSF 软件将以上 4 对蛋白质与化合物的相互作用进行优化，见图 8，对接效果最好的前 4 名活性化合物与 ALB、CYP3A4、CYP2C9 和 CYP2D6 的 FullFitness 绝对值见表 3。因此，提示茯苓酸和啤酒甾醇可能是当归芍药散抗 AS 的重要活性化合物。



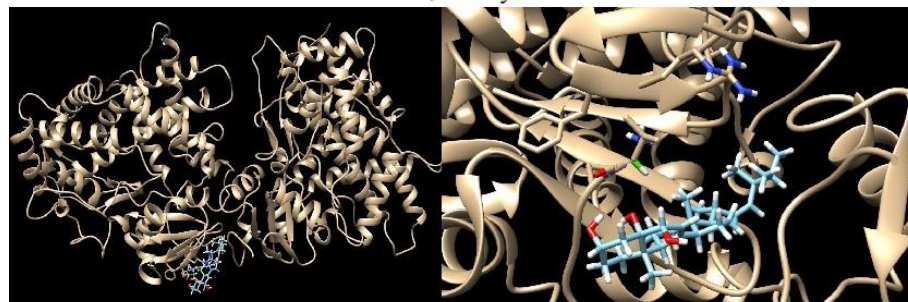
ALB 与 Pachymic acid



CYP3A4 与 Pachymic acid



CYP2C9 与 Pachymic acid



CYP2D6 与 Pachymic acid

图 8 与前 4 位核心蛋白对接评分最高的活性化合物

表 3 前 4 名活性化合物 FullFitness 绝对值

PubChem CID	活性成分	ALB	CYP3A4	CYP2C9	CYP2D6
75412560	Ergosterol peroxide	3715.0703	4797.7188	2375.141	3988.3867
74823266	Pachymic acid	3749.669	4833.2466	2398.8467	4006.3179
102186880	Albiflorin	3678.904	4757.505	2329.718	3946.271
44561398	Cerevisterin	3744.7717	4825.2847	2393.078	4017.2566

3 讨论

本课题通过 TCMSP 筛选出了当归芍药散中的 42 中活性成分，其中当归只有两种活性成分，又尝试通过其他途径获取当归有效成分仍无收获。相对而言，得到中药茯苓和白芍中的有效成分比较多，分别为 15 种和 11 种。预测并筛选出了当归芍药散抗 AS 的 22 个靶点，并通过多种方式对靶点做 GO 富集分析和 KEGG 通路富集分析，得出当归芍药散抗 AS 的作用机制主要是与细胞对萜类、外源药物分解、药物以及类固醇代谢等过程有关，血小板颗粒膜、质膜和片状脂质体膜等是其参与的主要细胞组分，从而影响类固醇羟化酶活性，氧化还原酶活性、血红素结合和花生四烯酸环氧酶活性等分子功能，通过调控 Rap1 信号通路、药物代谢、含血清素的突触、细胞色素 P450 代谢异种生物等信号通路而发挥其治疗作用。有研究显示^[19]，由 MetS-1EV 携带的 Rap1 可能是对心血管代谢危险因素诊断价值的新决定因素，并暗示 Rap1 是对抗 AS 发展的有希望的治疗靶标。

Reactome 通路分析发现，当归芍药散治疗 AS 涉及信号转导、免疫系统、新陈代谢、细胞周期、细胞对外界刺激反应、细胞程序化死亡等生命活动事件。主要涉及的通路为异型物质 (Xenobiotics)、FGFR1 突变受体激活 (FGFR1 mutant receptor activation) 信号通路、FGFR1 信号通路 (Signaling by FGFR1 in disease)、类固醇的代谢 (Metabolism of steroids)、Maresin 样 SPM 的生物合成 (Biosynthesis of maresin-like SPMs)、血小板脱颗粒 (Platelet degranulation)、SREBF (SREBP) 激活基因表达 (Activation of gene expression by SREBF/SREBP) 等。但最主要的为 FGFR1 信号通路。Chong Huang^[20]等人研究结果显示通过下调 miR-200b-3p 激活 α -Klotho/FGFR1/FGF23 轴来抑制 VSMC 钙化。可见 FGFR1 信号通路与 AS 有着密切的关系。

分子对接结果显示，与 ALB、CYP3A4 和 CYP2C9 靶点对接得分最高的化合物均为茯苓酸；CYP2D6 对接得分最高的化合物为啤酒甾醇。这提示了我们茯苓酸和啤酒甾醇可能是当归芍药散抗 AS 最主要的两个化合物，为我们的下一步研究奠定了基础。

参考文献

- [1] 王浩然,于春江.动脉粥样硬化发生机制及治疗药物的研究进展[J].首都医科大学学报, 2010,31(06):828-833.
- [2] 高凤凤,裴艳玲,任越,等.基于网络药理学与分子对接技术研究黄精抗动脉粥样硬化的作用机制[J/OL].药理学学报:1-21[2020-05-23]. <https://doi.org/10.16438/j.0513-4870.2020-0299>.
- [3] 尚玮玮,乔善义.当归芍药散研究概况[J].中国中药杂志,2006(08):630-633.
- [4] 张莉芳.当归芍药散防治动脉粥样硬化的实验研究[D].河北医科大学,2003.
- [5] 刘昌孝.对中药现代化及中药国际化发展的思考[J].中国药房,2016,27(11):1441-1444.
- [6] 张彦琼,李梢.网络药理学与中医药现代研究的若干进展 [J].中国药理学与毒理学杂志, 2015,29(6):883-892.
- [7] Wang J, Li XJ. Drug targets discovery based on dynamic signal transduction networks [J]. Acta Pharm Sin (药理学学报),2010, 45: 1-8.
- [8] Xu Y, Chen CC, Yang L, et al. Evaluation on hepatotoxicity caused by *Dioscorea bulbifera* based on analysis

- of bile acids [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2011, 46: 39–44.
- [9] 刘志华,孙晓波.网络药理学:中医药现代化的新机遇[J].*药学报*,2012,47(06):696-703.
- [10] 周俊.中药复方—天然组合化学库与多靶作用机理[J].*中国中西医结合杂志*,1998(02):67.
- [11] KIM S,CHEN J,CHENG T,et al. Pub Chem 2019 update: im-proved access to chemical data [J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(D1): D1102-D1109.
- [12] 靳会会,侯季秋,陈雅丽,等.基于网络药理学的川芎嗪治疗冠心病分子机制研究[J/OL].*辽宁中医药大学报*:1-9.
- [13] 高耀,高丽,高晓霞,等.基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究[J].*药学报*,2015,50(12):1589-1595.
- [14] 汝锦龙.中药系统药理学数据库和分析平台的构建和应用[D].西北农林科技大学,2015.
- [15] 吴磊宏,王毅,范晓辉.网络药理学技术工具:网络可视化及网络分析[J].*中国中药杂志*,2011,36(21):2923-2925.
- [16] DAINA A, MICHELIN O, ZOETE V. Swiss target prediction: Up-dated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Research*, 2019,47 (W1):W357-W364.
- [17] 邹家丽,李安遥,王启铭,等.归肾经补阳药的网络药理学机制研究[J].*中草药*,2019,50(08):1838-1847.
- [18] Fabregat A, Sidiropoulos K, Viteri G, et al. Reactome diagram viewer: data structures and strategies to boost performance. *Bioinformatics (Oxford, England)*. 2018 Apr;34(7) 1208-1214.
- [19] Liliana Perdomo,Xavier Vidal-Gomez,Raffaella Soleti, et al. Carmen Martinez. Large Extracellular Vesicle-Associated Rap1 Accumulates in Atherosclerotic Plaques, Correlates with Vascular Risks and Is Involved in Atherosclerosis[J]. *Circulation Research*,2020.
- [20] Huang C, Zhan JF, Chen YX, et al. LncRNA-SNHG29 inhibits vascular smooth muscle cell calcification by downregulating miR-200b-3p to activate the α -Klotho/FGFR1/FGF23 axis. *Cytokine*. 2020 Aug 17;136:155243.