

2023 年广东省高等职业教育 教学质量与教学改革工程项目



高层次技能型兼职教师王纯叶 学术兼职、社会服务、科研业绩和荣誉 佐证材料

惠州卫生职业技术学院

2023 年 6 月

目 录

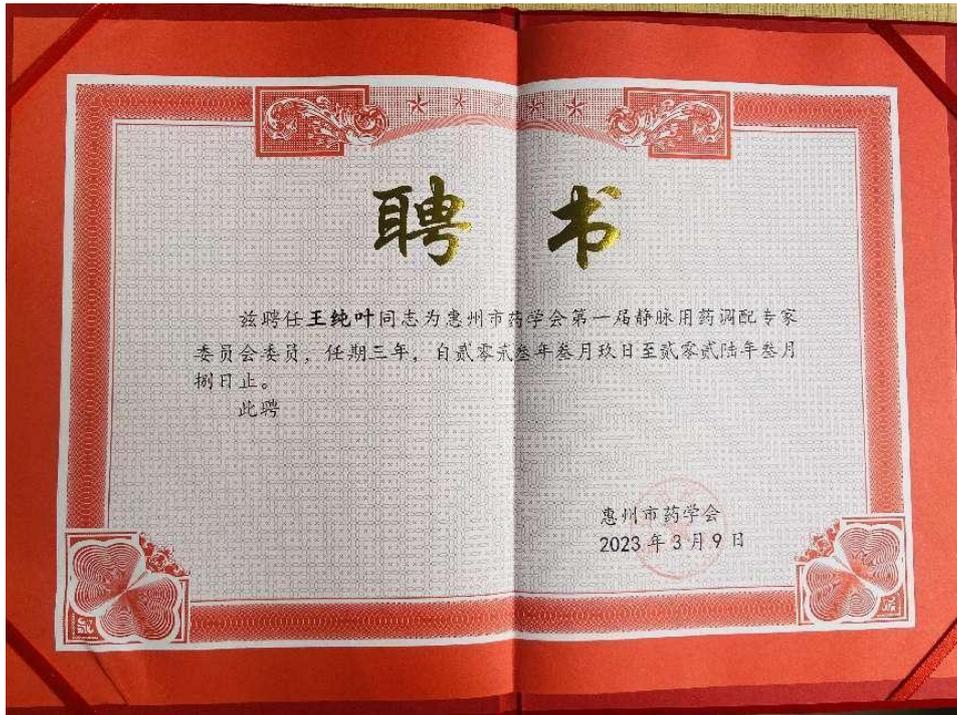
一、学术及社会兼职	1
1. 担任惠州卫生职业技术学院药学专业建设指导委员会委员	1
2. 担任惠州市药学会第一届静脉用药调配专家委员会委员	2
3. 担任惠州市女科技协会会员	2
二、社会服务	3
1. 2019. 8. 13 负责组织线下进社区活动“母乳爱，走进社区”	3
2. 2022. 9. 25 负责组织第十二个世界药师日义诊活动	3
3. 2022. 9. 26 世界避孕日义诊活动	4
4. 2019. 2. 19--2023. 4. 1 在广东卫生信息、惠州市第一妇幼保健院公众号上进行特殊人群安全用药指导、妇幼健康科普宣传	4
三、科研业绩	5
1. 主持惠州市科技计划项目“精准医学下亚甲基四氢叶酸还原酶（MTHFR）基因检测个体化给药”（2016Y050），已通过结题验收	5
2. 主持惠州市科技计划项目“妇产科手术患者术中抗菌药物的追加时机和次数研究”（2020Y017），已通过结题验收	9
3. 发表论文“高脂饮食对氯吡格雷药代动力学影响的 meta 分析”《中南药学》（2021）	11
4. 发表论文“惠州地区儿童流感嗜血杆菌临床分布及耐药性分析”《儿科药理学杂志》（2022）	18
5. 发表论文“复方米非司酮早期人工流产和稽留流产临床研究”《世界最新医学信息文摘》（2022）	22
6. 发表论文“四氢叶酸与叶酸对亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性人群妊娠结局影响”《分析影像学杂志》（2017）	27
7. 发表论文“头孢他啶与奥硝唑氯化钠注射液序贯静滴的稳定性考察”《中国药师》（2017）	31
四、个人荣誉	35
1. 广东省药学会“药健康科普中国行”（惠州站）演讲比赛 获一等奖	35
2. 中国健康促进基金会“药健康科普中国行”（广东站）优秀奖	35
3. 广东省妇幼保健协会“2021 妇幼药事管理创新大赛”优秀奖	36
4. 惠州市卫生健康局、惠州市总工会“国基药健康”临床合理用药技能竞赛“短视频优胜奖”	36
5. 广东省妇幼保健协会“2022 妇儿药学监护优秀案例比赛”荣获优秀奖 .	37

一、学术及社会兼职

1. 担任惠州卫生职业技术学院药学专业建设指导委员会委员



2. 担任惠州市药学会第一届静脉用药调配专家委员会委员



3. 担任惠州市女科技协会会员



二、社会服务

1. 2019. 8. 13 负责组织线下进社区活动“母乳爱，走进社区”



2. 2022. 9. 25 负责组织第十二个世界药师日义诊活动



3. 2022. 9. 26 世界避孕日义诊活动



4. 2019. 2. 19—2023. 4. 1 在广东卫生信息、惠州市第一妇幼保健院公众号上进行特殊人群安全用药指导、妇幼健康科普宣传

【药师说药】传染性软疣是个什么“鬼”？从儿童传染性软疣看抗病毒药物...

原创 王纯叶 广东卫生信息 2019-08-08 00:00 发表于广东



在路边看到这种巨型蜗牛千万不要乱碰！特别是家里有小孩的父母一定要注意！！究竟是什么物种这么厉害？快点击进来看一下！！【警惕】严重可致脑膜炎！遇到这种动物千万别碰，广东路边草丛很常见

孩子进食时，突然出现无法咳嗽，不能说话，或脸色发青几乎无法呼吸时，怎么办？马上收藏这个方法，关键时刻能救命！【速看】多个孩子被噎身亡！再忙也要看：“剪刀、石头、布”关键时刻能救命！

流感，给予抗病毒药物奥司他韦治疗；带状疱疹、生殖器疱疹给予伐昔洛韦类药物治疗；甲肝乙肝丙肝也有明确的抗病毒药物治疗。

每种病毒是否像各类细菌一样都有相应的抗病毒药物治疗呢？药师便从自己女儿这次感染的传染性软疣说起.....

王纯叶

王纯叶

惠州市妇幼保健计划生育服务中心副主任药师
毕业于南方医科大学药物化学专业，硕士研究生

从事临床药学4年，取得中国医师协会南方医院培训基地抗感染专业临床药学证书，擅长妇幼抗感染方面的合理用药及妊娠哺乳期合理用药。



【药师说药】这些儿童肾病综合征用药知识，您该知道→

原创 王纯叶 广东卫生信息 2022-09-04 00:00 发表于广东

广东卫生信息
www.gdws.net

点击蓝色文字或二维码，轻松关注

投稿：888@838.cn 招聘：hr@838.cn



王纯叶

撰稿人：王纯叶



惠州市第一妇幼保健院副主任药师，抗感染专业临床药师，南方医科大学硕士研究生。擅长：抗菌药物安全合理应用；妊娠期和哺乳期用药风险评估，规避药物不合理应用导致妊娠不良结局或因母乳喂养导致的婴幼儿不良药物影响；妊娠合并内外科疾病相关治疗药物的母儿风险评估。

李文斌

审稿人：李文斌



副主任药师，惠州市第一妇幼保健院总药师，广东省妇幼保健协会药学专业委员会副主任委员，广东省药学会第八届药事管理专业委员会委员。

三、科研业绩

近年来，王纯叶教师积极开展科研工作，主持完成惠州市科技计划项目 2 项，在国家级专业刊物上发表论文 5 篇，其中 4 篇为核心论文。

1. 主持惠州市科技计划项目“精准医学下亚甲基四氢叶酸还原酶（MTHFR）基因检测个体化给药”（2016Y050），已通过结题验收

惠州市科技计划项目结题验收申请书

惠州市科学技术局：

我单位承担的市级科技计划项目“精准医学下亚甲基四氢叶酸还原酶（MTHFR）基因检测个体化给药”（编号：20160810）现申请结题验收，请批复。

王纯叶

项目负责人：王纯叶

联系电话：13502271947

单位名称：惠州市第一妇幼保健院

2017年7月31日

惠州市科学技术局批复意见：

负责人：

年 月 日

惠州市科技计划项目结题验收书

专家组成员及意见表

项目编号	20160810		负责人	王纯叶			
项目名称	精准医学下亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 基因检测个体化给药						
专家组成员							
序号	专家组 职务	姓名	工作单位	所学专业	现从事 专业	职称职务	签名
1	组长	郭林	惠州市第一人民医院	药学	临床药学	药剂科副主任 副主任药师	郭林
2	成员	吴永红	惠州市第三人民医院	药学	临床药学	副主任药师	吴永红
3	成员	邓树强	惠东县人民医院	药学	医院药学	药剂科主任 副主任药师	邓树强
4	成员	宏峰	博罗县人民医院	药学	医院药学	副主任药师	宏峰
5	成员	黄创忠	惠州仲恺新区人民医院	药学	医院药学	副主任药师	黄创忠

专家组意见

2017年7月，惠州市科技局组织了该项目的验收。验收专家组听取了项目实施工作总结报告等，考察了现场，审阅了相关资料并进行了质询，经讨论形成验收意见如下：

一、提交的验收材料齐全，符合科技项目验收要求。

二、叶酸在预防胎儿神经管畸形及复发性流产方面起重要作用。MTHFR C677T 和 A1298C 基因等位点有区域性不同。本课题通过收集惠州地区该基因突变的高风险人群，给予2倍国家推荐叶酸剂量可改善妊娠结局，活性叶酸 (5-MTHF) 较普通叶酸并没有明显收益，鉴于价格昂贵，不推荐作为叶酸补充的首选药。

三、财政经费专款专用，符合科技计划项目经费使用管理要求，财务验收通过。

四、项目指标完成了合同规定的社会经济指标要求。

验收结论：通过 不通过

验收等级：合格 良好

验收专家组组长签字：郭林

日期：2017.07.28

惠州市科技计划项目结题验收书

单位意见

同意结题

负责人签字:

晓兰 姜余

(盖章)

日期: 2017.8.1



主管部门意见

负责人签字:

(盖章)

日期:

市科技局意见

同意结题验收

责任人:

姜余勇

(盖章)

日期:

2017.8.1



2. 主持惠州市科技计划项目“妇产科手术患者术中抗菌药物的追加时机和次数研究”（2020Y017），已通过结题验收



编 号: 200427174579116 专题编号: 20200499
技术领域: 临床医学-药学 专题名称: 其它

惠州市科技计划项目申报书 (技术开发类)

项 目 名 称:	妇产科手术患者术中抗菌药物的追加时机和次数研究				
专项资金类别:	惠州市科技专项				
业务类型:	医疗卫生领域				
申请单位:	惠州市第一妇幼保健院				
通 讯 地 址:	惠州市惠城区河南岸演达四路5号惠州市第一妇幼保健院				
项目起止时间:	2020-05-01至2022-05-01				
邮 政 编 码:	516000	单 位 电 话:	0752-7806236	传 真:	0752-7806603
项 目 负 责 人:	王纯叶	联 系 电 话:	0752-7806975	手 机:	13502271947
项 目 联 系 人:	王纯叶	联 系 电 话:	0752-7806975	手 机:	13502271947
电 子 邮 箱:	dyfykjk@126.com				
主 管 部 门:	惠州市科学技术局				
申 报 日 期:	2020-04-01				

惠州市科学技术局
二零二零年制

1 - 27

单位意见

同意结题

负责人签字:



(盖章) 日期: 2021.8.30

主管部门意见

负责人签字:

(盖章)

日期:

市科技局意见

同意结题验收

负责人签字:

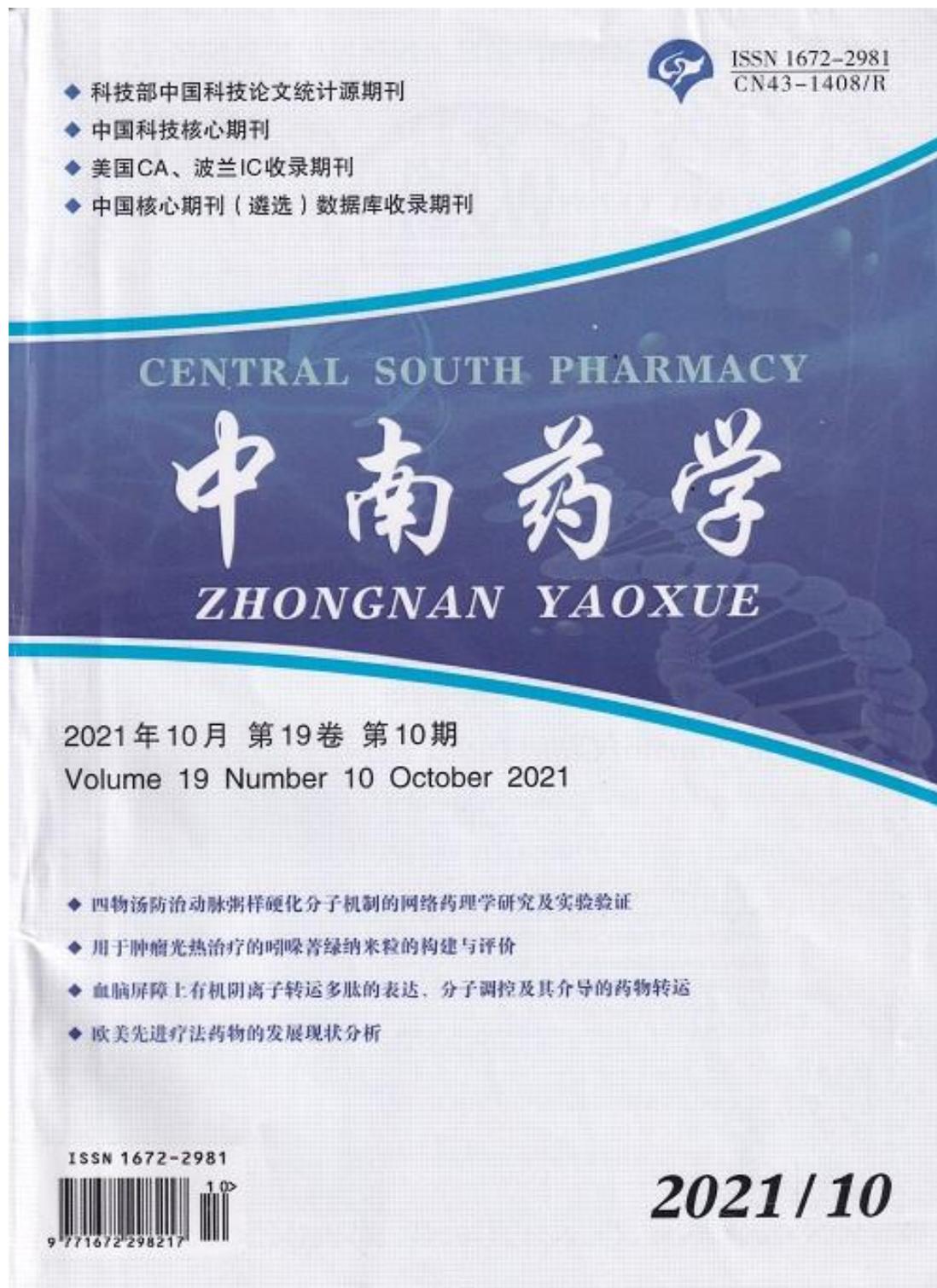
袁俊勇

(盖章)



日期: 2021.8.30

3. 发表论文“高脂饮食对氯吡格雷药代动力学影响的 meta 分析”《中南药学》
(2021)



- http://www.nhc.gov.cn/zyyji/s7659/202012/6c00e8559ee54cd29585c7f39e8a23c4.shtml.
- [3] 饶晓明, 李海燕, 李凯. 抗非小细胞肺癌药物奥希替尼研究进展[J]. 安徽医药, 2019, 23(3): 611-614.
- [4] 国家卫生健康委员会. 抗肿瘤药物临床应用管理办法(试行)[EB/OL]. (2020-12-24) [2021-2-18]. http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=556cfd9dad3f44e784b2885d214ad915.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌诊疗指南: 2020[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 112.
- [6] 中国医师协会肿瘤医师分会. IV期原发性肺癌中国治疗指南(2020年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(1): 1-16.
- [7] European Medicines Agency. Tagrisso: EPAR-Product Information[EB/OL]. (2020-10-16) [2021-2-18]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_en.pdf.
- [8] U. S. Food and Drug administration. Prescribing Information TAGRISSO[EB/OL]. (2017-7-28) [2020-12-20]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/208065s006lbl.pdf.
- [9] 李国辉, 杨珺, 戴助, 等. 抗肿瘤药物处方审核专家共识——肺癌[J]. 中国药理学杂志, 2019, 54(10): 847-854.
- [10] HHS, U. S. Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0 [EB/OL]. (2017-11-27) [2021-2-18]. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8_5x11.pdf.
- [11] 蔡丹青, 王佳坤, 林冠, 等. 医院抗肿瘤药物超说明书使用调查分析[J]. 中国药业, 2019, 28(11): 90-93.
- [12] 刘婧琳, 吴春暖, 宋晓坤. 抗肿瘤药物临床超常用药分析[J]. 中国药房, 2020, 31(7): 873-878.
- [13] 郑婷婷, 叶晓芬, 金美玲, 等. 奥希替尼联合卡铂致血小板减少1例[J]. 药物流行病学杂志, 2020, 29(1): 70-71.
- [14] 邹秀娟, 侯坤. 甲磺酸奥希替尼致急性肾衰竭1例[J]. 药物流行病学杂志, 2021, 30(2): 145-146.
- [15] 曹莹, 俞森权, 郑健, 等. 贝伐珠单抗联合奥希替尼治疗晚期肺癌致心力衰竭1例[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(3): 161-162.
- (收稿日期: 2021-01-05; 修回日期: 2021-03-20)

高脂饮食对氯吡格雷药代动力学影响的 meta 分析

王纯叶¹, 黄睿超³, 盛小燕², 王婷¹, 党桂宁², 张国超^{3*}, 黎赛^{2*} (1. 惠州市第一妇幼保健院, 广东 惠州 516007; 2. 南方医科大学中西医结合医院, 广州 510315; 3. 鹤山市中医院, 广东江门 529700)

摘要: 目的 系统评价高脂饮食对氯吡格雷药代动力学的影响。方法 系统检索中国知网、万方、中国生物医学文献服务系统、维普期刊数据库、PubMed、Clinical trials、Cochrane、Web of Science 和 Embase 数据库, 纳入空腹和餐后给药后比较氯吡格雷药代动力学差异的研究, 提取血药浓度-时间曲线下面积 ($AUC_{0\sim t}$)、峰浓度 (C_{max}) 和半衰期 ($t_{1/2}$) 等药代动力学参数, 用 RevMan 5.3 软件对纳入的研究进行 meta 分析。结果 最终纳入 8 篇文献进行 meta 分析, 共 948 名健康志愿者。空腹与餐后相比, 氯吡格雷的 $AUC_{0\sim t}$ (SMD: 2.62, 95%CI: 2.07 ~ 3.17) 和 C_{max} (SMD: 2.10, 95%CI: 1.70 ~ 2.50) 显著下降 ($P < 0.000 01$)。高脂饮食虽然能延长氯吡格雷半衰期, 但差异无统计学意义 (SMD: -0.08, 95%CI: -0.61 ~ 0.44, $P = 0.76$)。与空腹相比, 氯吡格雷的无活性代谢产物 SR26334 的 $AUC_{0\sim t}$ 在餐后显著下降 (SMD: -0.75, 95%CI: -1.16 ~ -0.33, $P = 0.0004$)。结论 高脂饮食对氯吡格雷及其代谢产物在体内的药代动力学行为产生显著的改变, 能提高其生物利用度, 增强体内暴露强度, 降低转化 SR26334 的水平, 可能进一步增强其抗血小板活性。本研究对氯吡格雷临床应用的安全性和有效性有一定的借鉴意义。

关键词: 氯吡格雷; 高脂饮食; 空腹; 药代动力学; meta 分析

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1672-2981(2021)10-2173-06
doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2021.10.034

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82104420); 广东省科技计划项目 (No. 2018B020207009); 广东省中医药局科研项目 (No. 20202119, No. 20201386, No. 20211268)。

作者简介: 王纯叶, 女, 副主任药师, 主要从事抗感染临床药理学和循证药理学研究, E-mail: happychwyang@163.com *通信作者: 张国超, 男, 副主任医师, 主要从事创伤骨科、血栓性疾病防治, E-mail: Simon120@126.com; 黎赛, 男, 主管药师, 主要从事心血管临床药理学和循证药理学研究, E-mail: lisai0716@163.com

Effect of high-fat diet on the clopidogrel pharmacokinetics: A meta-analysis

WANG Chun-ye¹, HUANG Rui-chao³, SHENG Xiao-yan², WANG Ting¹, DANG Gui-ning², ZHANG Guo-chao^{3*}, LI Sai^{3*} (1. Huizhou First Maternal and Child Health Care Hospital, Huizhou Guangdong 516007; 2. Integrated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510315; 3. Heshan Chinese Medicine Hospital, Jiangmen Guangdong 529700)

Abstract: Objective To systematically evaluate the effect of high-fat diet on the clopidogrel pharmacokinetics. **Methods** We searched the databases of CNKI, Wanfang, Chinese Biomedical Literature Service System (CBMdisc), VIP, PubMed, Clinical trials, Cochrane, Web of Science and Embase to include comparative study of pharmacokinetic differences in clopidogrel after fasting and postprandial administration. Pharmacokinetic parameters such as areas under the plasma concentration-time curve ($AUC_{0\sim t}$), peak concentration (C_{max}) and half-life ($t_{1/2}$) were collected. RevMan 5.3 software was used for the meta-analysis. **Results** Totally 8 study involving 948 healthy volunteers were included. Compared with those of postprandial state, the $AUC_{0\sim t}$ (SMD: 2.62, 95%CI: 2.07 ~ 3.17) and C_{max} (SMD: 2.10, 95%CI: 1.70 ~ 2.50) of clopidogrel in fasting state were significantly decreased ($P < 0.000 01$). High-fat diet prolonged the half-life of clopidogrel, but the difference wasn't significant (SMD: - 0.08, 95%CI: - 0.61 ~ 0.44, $P = 0.76$). Compared with that of fasting state, $AUC_{0\sim t}$ of the inactive metabolite of clopidogrel was SR26334 decreased significantly after meals, the difference was significant (SMD: - 0.75, 95%CI: - 1.16 ~ - 0.33, $P = 0.0004$). **Conclusion** High-fat diet significantly changes the pharmacokinetic behaviors of clopidogrel and its metabolites, improving the bioavailability, enhancing the exposure intensity, reducing the level of transformed SR26334, and further enhancing the antiplatelet activity. This study provides reference for the safety and effectiveness of clinical use of clopidogrel.

Key words: clopidogrel; high-fat diet; fasting; pharmacokinetics; meta-analysis

氯吡格雷为临床上用于急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 和冠脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 术后的双联抗血小板药物之一。由于其能显著降低患者的主要心血管不良事件 (major adverse cardiovascular events, MACE), 2013 年美国心脏病协会以及 2017 年冠心病二级预防中国指南将其作为 I A 类推荐^[1-2]。作为一种噻吩并吡啶类前体药物, 氯吡格雷经口服肠道吸收后 (大约 50%), 85% 经羧酸酯酶转化为无活性羧酸代谢产物 SR26334, 剩余的 15% 主要在肝脏 CYP450 酶系统的 CYP2C19 参与下, 经两步代谢最终生成具有活性的噻吩衍生物, 与血小板 ADP 受体结合发挥抗血小板效应^[3-4] (见图 1)。由于存在 CYP2C19 基因多态性^[5]、药物相互作用^[6]、特殊人群^[7]等因素, 氯吡格雷的药代动力学和药效学存在个体差异。上述影响因素中, 饮食的影响往往容易被忽视。有研究显示, 饮食对药物的吸收和代谢过程可产生明显改变^[8]。但饮食是否对氯吡格雷的药代动力学行为产生影响, 尚不明确。本研究通过 meta 分析方法, 评价饮食对氯吡格雷药代动力学的影响,

以期为临床合理用药提供参考依据。

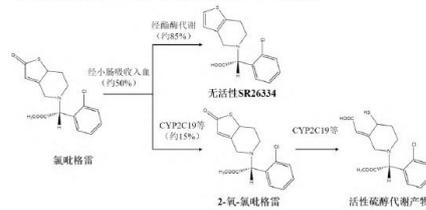


图 1 氯吡格雷体内代谢活化过程
Fig 1 Biotransformation of clopidogrel in vivo

1 资料与方法

1.1 资料来源

系统检索中国知网、万方、中国生物医学文献服务系统、维普期刊数据库、PubMed、Clinical trials、Cochrane、Web of Science 和 Embase 数据库。中文检索词: 氯吡格雷、药代动力学 / 药动学和空腹; 英文检索词: Clopidogrel、Pharmacokinetics 和 Fasting, 采用主题词与自由词相结合的方式检索, 检索时间建库至 2021 年 8 月 6 日。

1.2 纳排标准

文献纳入标准：①生物等效性试验或I期临床研究，资料完整，语种限于中英文；②服用氯吡格雷的健康受试者，年龄、性别、国籍不限；③服药方式分为空腹和餐后组，两组均经过血药浓度检测和分析；④结局指标：不同服药方式的药代动力学参数，包括血药浓度-时间曲线下面积(AUC_{0-*t*})、峰浓度(C_{max})和半衰期(*t*_{1/2})等；⑤参考《以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则》中高脂饮食的标准：高脂高热饮食的热量约800~1000 kcal，其中脂肪约提供不少于食物中50%的热量。

文献排除标准：①综述型文献、病例报道、基础研究及重复性研究；②资料不清晰或出现错误导致不能提取所需数据资料的文献。

1.3 资料提取

由两名评价者独立完成文献筛选并提取以下信息：①第一作者、发表年份、研究地区、纳入分析的患者人数、性别、年龄、体质量、药物剂量；②空腹和餐后氯吡格雷及其代谢产物的C_{max}、AUC_{0-*t*}、*t*_{1/2}指标。如果分别提供了中位数、最小值、

最大值，而没有提供均数和标准差，则用Chowbay等^[9]所述方法估算均数和标准差。如文献提供的是标准误(SE)，则在RevMan中换成标准差。

1.4 统计学分析

用RevMan 5.3软件进行分析，各研究间的异质性采用 χ^2 检验，若无统计学异质性($P > 0.1$ 和 $I^2 < 50%$)采用固定效应模型进行分析；若存在统计学异质性($P < 0.1$ ， $I^2 \geq 50%$)时，采用随机效应模型并进行敏感性分析或亚组分析。采用漏斗图评估发表偏倚。计量资料以标准化均数差(SMD)及其95%置信区间(CI)表示。

2 结果

2.1 文献基本情况

通过检索数据库共获得相关文献47篇，按图2筛选后，最终纳入8篇文献^[10-17]，总计948名健康志愿者。4篇文献研究地区为中国，其余为国外人群。除Hurbin^[10]和Nirogi^[13]的研究外，其余均为仿制药与原研药的生物等效性研究。文献基本资料见表1，筛选流程图见图2。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 高脂饮食对氯吡格雷C_{max}的影响 纳入本

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

纳入研究	发表时间	地区	性别(n)		剂量/mg	样本量(n)		BMI/(kg·m ⁻²)		观察指标
			男性	女性		空腹组	餐后组	空腹组	餐后组	
Hurbin et al ^[10]	2012	美国	129	0	300	64	65	25.6±2.6	25.6±2.6	①②③④⑤
Brvar et al ^[11]	2014	斯洛文尼亚	214	0	75	96	118	24.9±1.8	26.4±2.3	①②③④⑤
Savu et al ^[12]	2016	罗马尼亚	17	22	75	27	12	24.1±3.1	25.84±1.78	①②
Nirogi et al ^[13]	2006	印度	12	0	75	6	6	NA	NA	①②③④
Pei et al ^[14]	2020	中国	NA	NA	75	66	66	19~26	19~26	①②③④
Gong et al ^[15]	2019	中国	182	74	25	128	128	21.8±1.6	21.8±1.7	①②③④
李文博等 ^[16]	2014	中国	126	0	300	70	56	21.9±0.6	21.2±1.7	①②③④
卜海涛等 ^[17]	2019	中国	40	0	75	20	20	NA	NA	①②③④

注(Notes): ①C_{max}; ②AUC_{0-*t*}; ③*t*_{1/2}; ④*t*_{max}; ⑤代谢产物PK参数(pharmacokinetic parameter of metabolite of clopidogrel); NA: 未提供(Not available)。

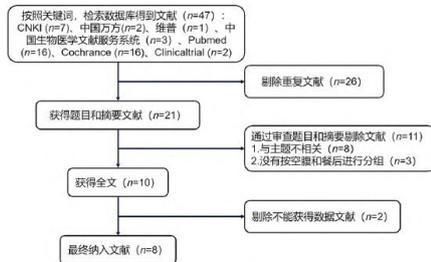


图2 文献筛选流程图

Fig 2 Flow chart of literature screening

研究的8篇文献^[10-17]均报道了高脂饮食对氯吡

格雷的C_{max}水平的影响，各研究之间异质性较大($P < 0.1$ ， $I^2 > 50%$)，用随机效应模型进行分析。按照给药剂量进行亚组分析：①300 mg剂量共纳入2篇文献，总人数255人，结果显示，空腹给药时氯吡格雷的达峰浓度要显著低于餐后给药(SMD: 2.04, 95%CI: 1.46~2.61, $P < 0.00001$)；②75 mg剂量共纳入5篇文献，共427人，结果显示，空腹给药时氯吡格雷的达峰浓度要显著低于餐后给药(SMD: 2.39, 95%CI: 1.58~3.20, $P < 0.00001$)；③25 mg剂量共纳入1篇文献，共256人，结果空腹给药时氯吡格雷的达峰浓度要显著低于餐后给药(SMD: 1.91, 95%CI: 1.61~2.20, $P < 0.00001$)，见图3。

中内药学

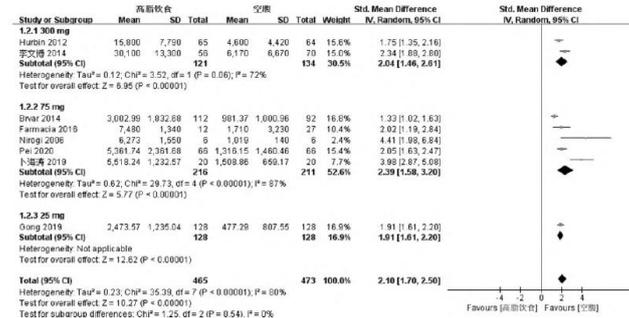


图3 高脂饮食对氯吡格雷 C_{max} 的影响的 meta 分析森林图

Fig 3 Forest plots of effect of high-fat diet on C_{max} of clopidogrel

2.2.2 高脂饮食对氯吡格雷 AUC₀₋₁ 的影响 纳入本研究的 8 篇文献^[10-17]均报道了高脂饮食对氯吡格雷的 AUC₀₋₁ 水平的影响, 各研究之间异质性较大 (P < 0.1, I² > 50%), 用随机效应模型进行分析。同“2.2.1”项下按照给药剂量进行亚组分析: ① 300 mg 剂量结果显示, 空腹给药时氯吡格雷的体内暴露强度要显著低于餐后给药 (SMD: 2.92, 95%CI: 1.79 ~ 4.05, P < 0.000 01); ② 75 mg 剂量结果显示, 空腹给药时氯吡格雷的暴露强度要显著低于餐后给药 (SMD: 2.35, 95%CI: 1.67 ~ 3.02, P < 0.000 01); ③ 25 mg 剂量结果与上述两个结果一致, 空腹给药时氯吡格雷的暴露强度要显著低于餐后给药 (SMD: 3.02, 95%CI: 2.66 ~ 3.38, P < 0.000 01), 见图 4。

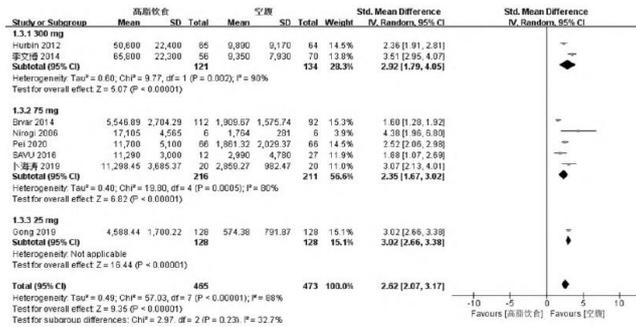


图4 高脂饮食对氯吡格雷 AUC₀₋₁ 的影响 meta 分析森林图

Fig 4 Forest plots of effect of high-fat diet on clopidogrel AUC₀₋₁

2.2.3 高脂饮食对氯吡格雷 t_{1/2} 的影响 共有 7 篇文献^[10-11, 13-17]报道了高脂饮食对氯吡格雷半衰期的影响, 共 899 人, 各研究之间异质性较大 (P < 0.1, I² > 50%), 用随机效应模型进行分析。结果显示高脂饮食对氯吡格雷的半衰期无影响 (SMD: -0.08, 95%CI: -0.61 ~ 0.44, P = 0.76), 见图 5。

2.2.4 高脂饮食对氯吡格雷代谢产物 SR26334 药动学的影响 共有 2 篇文献^[10-11]报道了高脂饮食对 SR26334 C_{max} 和 AUC₀₋₁ 的影响。结果显示, 高脂饮食能显著减少 SR26334 在体内的峰浓度 (SMD: -0.75, 95%CI: -1.16 ~ -0.33,

2.92, 95%CI: 1.79 ~ 4.05, P < 0.000 01); ② 75 mg 剂量结果显示, 空腹给药时氯吡格雷的暴露强度要显著低于餐后给药 (SMD: 2.35, 95%CI: 1.67 ~ 3.02, P < 0.000 01); ③ 25 mg 剂量结果与上述两个结果一致, 空腹给药时氯吡格雷的暴露强度要显著低于餐后给药 (SMD: 3.02, 95%CI: 2.66 ~ 3.38, P < 0.000 01), 见图 4。

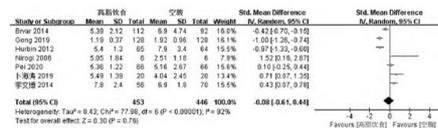


图5 高脂饮食对氯吡格雷 t_{1/2} 的影响的 meta 分析森林图

Fig 5 Forest plots of effect of high-fat diet on t_{1/2} of clopidogrel

P = 0.0004), 说明空腹状态能促进氯吡格雷向 SR26334 的转化。结果显示高脂饮食虽然能减少 SR26334 在体内的暴露强度, 但与空腹相比 AUC₀₋₁ 无显著差异 (SMD: -0.20, 95%CI: -0.41 ~ 0.02, P = 0.07), 见图 6。

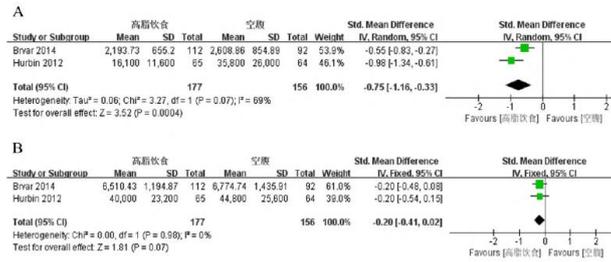


图6 高脂饮食对氯吡格雷代谢产物 SR26334 药动学参数 C_{max} (A) 和 AUC_{0-1} (B) meta 分析森林图
Fig 6 Forest plots of effect of high-fat diet on C_{max} (A) and AUC_{0-1} (B) metabolite of SR26334

2.3 发表偏倚和异质性分析

本研究的发表偏倚主要由漏斗图进行分析评估。高脂饮食对氯吡格雷 C_{max} 、 $t_{1/2}$ 以及 AUC_{0-1} 影响结果显示, 点基本均匀分布中线或合并 SMD 值两侧, 提示偏倚控制较好, 发表偏倚对此次 meta 影响较小, 结论较为准确 (见图 7)。本次

分析的异质性检验显示 C_{max} 、 AUC_{0-1} 和 $t_{1/2}$ 的异质性较大, 但通过亚组分析和逐个剔除纳入文献分析, 显示合并结果未发生明显变化, 说明分析结果较稳定。由于高脂饮食对氯吡格雷代谢产物 SR26334 药动学参数影响纳入文献较少 (2 篇), 故不应用漏斗图进行发表偏倚评估。

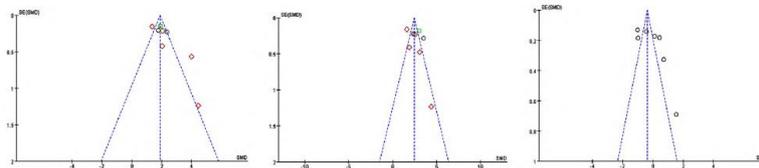


图7 高脂饮食对氯吡格雷药动学 C_{max} (A)、 AUC_{0-1} (B) 和半衰期 (C) 影响的漏斗图
Fig 7 Invert funnel plot of high-fat diet on C_{max} (A), AUC_{0-1} (B) and half-time (C) of clopidogrel

3 讨论

药物进入人体后, 发挥药效作用前, 要经过机体对药物的吸收、分布、代谢和排泄处置过程。各种内外因素通过影响这四个过程来调节药物在体内的血药浓度, 进而影响该药的药理作用强度和程度。目前药物相互作用、疾病状态、基因多态性等是临床上关注较多的影响因素, 而饮食对药物药代动力学的影响却往往被人们所忽视^[18-19]。氯吡格雷为常用的口服抗血小板药物, 其作用受诸多因素的影响, 容易造成血小板反应多样性, 进而出现氯吡格雷抵抗, 发生血栓事件^[20]。在众多影响因素中, CYP2C19 基因多态性以及竞争该酶的药物相互作用研究成为目前研究氯吡格雷个体化用药的热点, 而饮食是否对其吸收、代谢甚至抗血小板活性产生影响, 关注甚少^[21]。因此, 本文通过 meta 分析方法, 评价饮食对氯吡格雷药代动力学的影响, 并分析其原因, 旨在引起大家关注饮食对药物造成的影响, 为其临床合理用药提供参考。

研究结果显示, 餐后口服氯吡格雷后, 其达峰时间明显延长 (t_{max} 从空腹组的 0.58 ~ 1.0 h 延长至餐后组的 1.5 ~ 3.0 h), C_{max} 显著增加, 体

内的暴露水平明显提高, $t_{1/2}$ 有所延长。由于食物的影响, 氯吡格雷转化为 SR26334 的过程也受到抑制, 导致 SR26334 在体内的暴露强度和水平存在不同程度的下降。上述结果提示, 氯吡格雷在食物的影响下生物利用度增加, 酯酶代谢途径受到抑制, 无活性产物的暴露水平下降。推测氯吡格雷经 CYP2C19 代谢途径可能被激活, 其转化为活性成分硫醇代谢物水平有望升高, 其抗血小板活性可能也会相应的提高。

口服给药方式最容易被食物从吸收和代谢两个环节影响药物的体内药代动力学过程^[22]。首先, 食物通过改变改变胃肠道的 pH 值、排空速率, 促进胆汁分泌来影响药物的吸收。其次, 当药物进入体内后, 食物中的脂肪、维生素等成分能够调节药物代谢酶的活性进一步影响药物在体内的暴露水平。在本研究中, 氯吡格雷和代谢产物 SR26334 的体内药代动力学过程受饮食改变明显, 可能的原因包括: ① 氯吡格雷主要在小肠吸收, 食物可能导致胃排空速率减慢, 致使药物连续不间断达到小肠吸收部位, 避免达到过饱和状态, 药物吸收总量可能增加; ② 氯吡格雷为脂溶

性药物, 高脂高热食物会刺激胆汁流量, 增加血流量和淋巴液的循环, 胆汁中胆酸盐可增加亲脂药物的溶解度, 促进药物吸收^[23], 增加药物的生物利用度; ③ 高脂高热饮食导致吸收入血的胆固醇酯、三酰甘油等物质增加, 该类物质可能会竞争性抑制代谢氯吡格雷为 SR26334 的羧酸酯酶活性^[24], 从而导致 SR26334 在体内的暴露强度下降。

本 meta 分析存在的局限性: 首先, 纳入研究有 4 篇文献来自中国, 其他地区的文献相对较少, 且样本量相对有限, 得出的结论可能存在一定局限性; 其次, 纳入的研究都只关注了氯吡格雷原形药物以及无活性产物 SR26334 在空腹和进食后的药代动力学状态, 而实际发挥抗血小板作用的硫酸酯代谢物的药代动力学变化并未检测, 而且纳入的研究只探讨饮食对药代动力学的影响, 未进一步报道长期的高脂饮食与氯吡格雷抗血小板作用以及心血管事件之间的关系。此外, 数据没有按年龄、性别等其他可疑因素分层, 因此还需要更多的数据进行更精确的分析。

参考文献

[1] O' Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2013, 127 (4): e362-e425.

[2] 中国心血管病预防指南 (2017) [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46 (1): 10-25.

[3] Urtane I, Aitullina A, Pukite K. Clopidogrel and the possibility of drug-drug interaction in primary health care [J]. *J Young Pharm*, 2013, 5 (1): 18-21.

[4] Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Clopidogrel pathway [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2010, 20 (7): 463-465.

[5] Gurbel PA, Bergmeijer TO, Tantry US, et al. The effect of CYP2C19 gene polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel 5-mg, prasugrel 10-mg and clopidogrel 75-mg in patients with coronary artery disease [J]. *Thromb Haemost*, 2014, 112 (3): 589-597.

[6] Wang H, Qi J, Li Y, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic kidney disease [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84 (1): 88-96.

[7] Goodman SG, Clare R, Pieper KS, et al. Association of proton pump inhibitor use on cardiovascular outcomes with clopidogrel and ticagrelor: Insights from the platelet inhibition and patient outcomes trial [J]. *Circulation*, 2012, 125 (8): 978-986.

[8] Choi JH, Ko CM. Food and drug interactions [J]. *J Lifestyle Med*, 2017, 7 (1): 1-9.

[9] Chowbay B, Li H, David M, et al. Meta-analysis of the influence of MDR1 C3435T polymorphism on digoxin pharmacokinetics and MDR1 gene expression [J]. *Br J Clin*

Pharmacol, 2005, 60 (2): 159-171.

[10] Hurbin F, Boulenc X, Daskalakis N, et al. Clopidogrel pharmacodynamics and pharmacokinetics in the fed and fasted state: A randomized crossover study of healthy men [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52 (10): 1506-1515.

[11] Brvar N, Lachance S, Levesque A, et al. Comparative bioavailability of two oral formulations of clopidogrel: Determination of clopidogrel and its carboxylic acid metabolite (SR26334) under fasting and fed conditions in healthy subjects [J]. *Acta Pharm*, 2014, 64 (1): 45-62.

[12] Savu SN, Silvestro L, Mircioiu C, et al. Development of in vitro in vivo correlation models for clopidogrel tablets to describe administration under fasting and fed conditions [J]. *Farmacia*, 2016, 2 (64): 302-312.

[13] Nirogi RV, Kandikere VN, Mudigonda K. Effect of food on bioavailability of a single oral dose of clopidogrel in healthy male subjects [J]. *Arzneimittelforschung*, 2006, 56 (11): 735-739.

[14] Pei T, Yang J, Hu C, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of clopidogrel hydrogen sulfate tablets in fed and fasted conditions: An open-label, randomized, semireplicated crossover study in healthy chinese volunteers [J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2020, 9 (7): 813-820.

[15] Gong L, Fu C, Bi L, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of low-dose clopidogrel in healthy Chinese volunteers under fasted and fed conditions [J]. *Drug Metab Pharmacokin*, 2019, 34 (5): 300-307.

[16] 李文博, 丁黎, 任显全, 等. 高变异药物硫酸氢氯吡格雷片的人体生物等效性及饮食影响 [J]. *中国药理学杂志*, 2014, 49 (16): 1437-1441.

[17] 卜海涛, 陈新洋. 评价空腹和餐后服用两种硫酸氢氯吡格雷片的生物等效性 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19 (11): 120-121.

[18] 黄林清, 张恩娟, 张昭. 食物对药物吸收代谢的影响 [J]. *中国药房*, 2002, 13 (2): 52-53.

[19] 陈艳君, 刘梅, 靳倩, 等. 食物影响口服药物吸收的研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2018, 27 (10): 1137-1143.

[20] 黄晓晖, 刘雪姣, 周国华. 氯吡格雷个体化用药研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2019, 32 (4): 443-448.

[21] Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2013, 94 (3): 317-323.

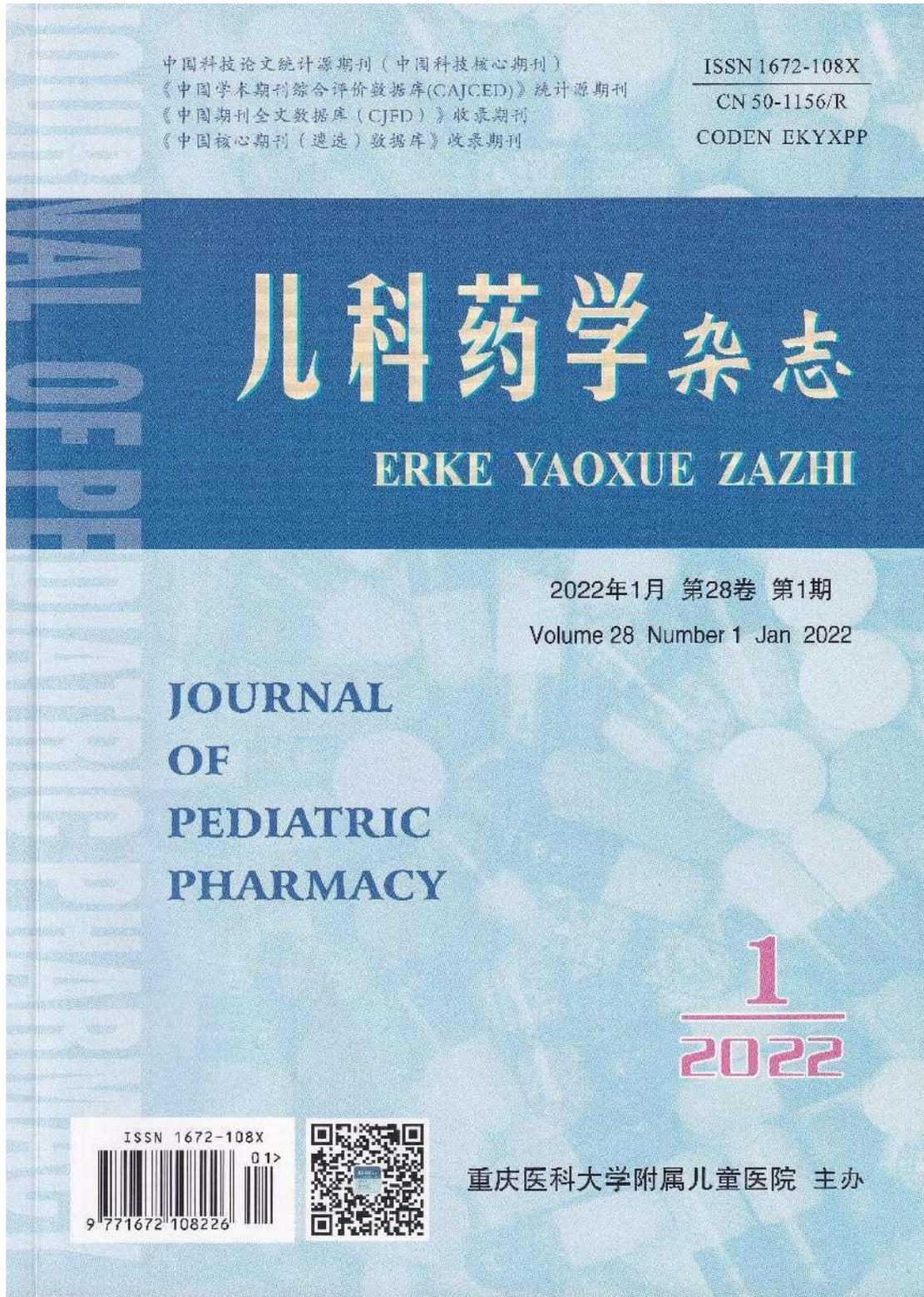
[22] Evans AM. Influence of dietary components on the gastrointestinal metabolism and transport of drugs [J]. *Ther Drug Monit*, 2000, 22 (1): 131-136.

[23] Charman WN, Porter CJ, Mithani S, et al. Physicochemical and physiological mechanisms for the effects of food on drug absorption: The role of lipids and pH [J]. *J Pharm Sci*, 1997, 86 (3): 269-282.

[24] Xu Y, Zhang C, He W, et al. Regulations of xenobiotics and endobiotics on Carboxylesterases: A comprehensive review [J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokin*, 2016, 41 (4): 321-330.

(收稿日期: 2021-07-18; 修回日期: 2021-08-14)

4. 发表论文“惠州地区儿童流感嗜血杆菌临床分布及耐药性分析”《儿科药学杂志》（2022）



惠州地区儿童流感嗜血杆菌流行特点及耐药性分析

王纯叶, 李文斌, 黄雪霞, 邝燕兰 (惠州市妇幼保健计划生育服务中心, 广东惠州 516007)

[摘要]目的: 探讨惠州地区儿童流感嗜血杆菌的分布特点及其耐药性, 为临床合理用药提供参考。方法: 回顾性分析广东省惠州市妇幼保健计划生育服务中心 2017 年 1 月至 2019 年 3 月检出的 475 株流感嗜血杆菌的分布情况, 采用 K-B 法行药敏试验。结果: 临床流感嗜血杆菌的感染主要以儿科病区为主, 高达 98.31%。标本类型以痰液为主, 达 97.89%。流行时间有明显规律性, 且与以往报道不同, 主要集中在每年 3~6 月。流感嗜血杆菌对氨苄西林、头孢呋辛耐药率逐年上升, 由 2017 年的 58.15%、33.70% 逐渐上升到 2019 年第 1 季度的 78.57%、62.50% ($P < 0.05$)。对头孢曲松耐药率逐年上升, 由 2017 年的 5.43% 上升到 2019 年的 19.64% ($P < 0.05$)。对复方磺胺甲噁唑耐药率较高, 但有下降趋势。对美罗培南、左氧氟沙星敏感性较高。结论: 根据流感嗜血杆菌流行时间分布规律可以更好地经验性诊断儿童感染的病原菌, 流感嗜血杆菌的耐药分析可以更好地指导临床合理用药。

[关键词] 流感嗜血杆菌; 耐药性; 合理用药

[中图分类号] R446.5; R725.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2022)01-0053-03

Epidemic Characteristics and Drug Resistance of *Haemophilus Influenzae* in Children from Huizhou

Wang Chunye, Li Wenbin, Huang Xuexia, Kuang Yanlan (Maternity and Child Healthy Care and Birth Control Service Center of Huizhou, Guangdong Huizhou 516007, China)

[Abstract] Objective: To probe into the distribution characteristics and drug resistance of *Haemophilus influenzae* in children from Huizhou, so as to provide reference for rational clinical drug use. Methods: The distribution of 475 strains of *H. influenzae* in Maternity and Child Healthy Care and Birth Control Service Center of Huizhou from Jan. 2017 to Mar. 2019 was analyzed retrospectively, and drug sensitivity test was performed by K-B method. Results: The infection rate of *H. influenzae* was 98.31% in pediatric patients. The main types of specimens were sputum, accounting for 97.89%. Different from previous reports, the epidemic time was mainly concentrated from Mar. to Jun. each year. The drug resistance rate of *H. influenzae* to ampicillin and cefuroxime increased year by year, from 58.15% and 33.70% in 2017 to 78.57% and 62.50% in the first quarter of 2019 ($P < 0.05$). The drug resistance rate of *H. influenzae* to ceftriaxone increased year by year, from 5.43% in 2017 to 19.64% in 2019 ($P < 0.05$). The drug resistance rate to compound sulfamethoxazole was relatively high, yet there was a downward trend. The sensitivity to meropenem and levofloxacin was relatively high. Conclusion: According to the epidemic time of *H. influenzae*, the pathogenic bacteria infection in children can be diagnosed more empirically, and the drug resistance analysis of *H. influenzae* could better guide the rational use of drugs in clinical practice.

[Keywords] *Haemophilus influenzae*; drug resistance; rational drug use

流感嗜血杆菌 (*Haemophilus influenzae*, Hi) 是一种没有运动力的革兰阴性菌, 于 1892 年由费佛博士在流行性感冒患者中发现, 是一类兼性厌氧生物^[1]。流感嗜血杆菌是寄生在咽喉及口腔黏膜的条件致病菌, 主要引起脑膜炎、肺炎、鼻咽炎等^[2]。在发展中国家, 流感嗜血杆菌是引起 <5 岁儿童急性呼吸道感染死亡的重要病原菌^[3]。既往报道流感嗜血杆菌检出季节以冬春季 (1~3 月) 为主^[4-5], 广西柳州曾报道流感嗜血杆菌的流行以春秋两季为高峰期, 最高分离率出现在 5 月和 9 月, 分别为 15.87% 及 16.92%, 最低分离率出现在 7 月和 8 月, 为 2.67% 和 1.63%^[6]。本研究回顾性分析广东省惠州市妇幼保健计划生育服务中心 2017 年 1 月至 2019 年 3 月送检标本中分离的 475 株流感嗜血杆菌的时间分布

规律及耐药特点, 旨在为惠州地区临床合理使用抗菌药物提供参考。

1 资料和方法

1.1 菌株来源

475 株流感嗜血杆菌均分离于我院 2017 年 1 月至 2019 年 3 月门诊及住院患者送检标本, 剔除同一患者单次入院不同时间分离出的相同菌株。

1.2 方法

统计 475 株流感嗜血杆菌感染患者的基本资料, 包括标本类型、送检科室、与同时期平均气温关系及时间分布规律。并分析流感嗜血杆菌对氨苄西林、阿莫西林/克拉维酸、头孢呋辛、头孢曲松、美罗培南、左氧氟

作者简介: 王纯叶 (1984.10-), 女, 硕士, 副主任药师, 主要从事临床药学工作, E-mail: happychwyang@163.com。

沙星、复方磺胺甲噁唑、阿奇霉素的耐药情况。

1.3 细菌鉴定及药敏

细菌鉴定采用法国梅里埃 VITEK2 COMPACT 全自动微生物鉴定和药敏分析系统, NH 鉴定卡(法国梅里埃), 嗜血杆菌巧克力平板(广州市迪景生物科技有限公司); 药敏试验采用 K-B 法: HTM 药敏试验琼脂平板(重庆庞通医疗器械有限公司), 抗生素纸片(温州市康泰生物科技有限公司)。质控菌株为流感嗜血杆菌 ATCC49247, 药敏试验结果判断参照 CLSI 标准^[7-8]。

1.4 统计学方法

应用 WHONET 5.6 软件进行耐药率分析, 应用 SPSS 19.0 软件对病原菌耐药率变迁进行分析, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 流感嗜血杆菌的标本来源分布

475 株流感嗜血杆菌中, 465 株来源于痰液, 5 株来源于眼分泌物, 2 株来源于血液, 3 株来源于阴道分泌物。流感嗜血杆菌菌检出以痰液为主(97.89%)。

2.2 流感嗜血杆菌科室分布

475 株流感嗜血杆菌中, 467 株来源于儿科病区(98.31%), 8 株来源于妇产科及门诊眼科等。

2.3 流感嗜血杆菌时间季节分布

每年第 1、2 季度流感嗜血杆菌检出率最高, 第 3 季度明显下降, 第 4 季度最低。初步判断流感嗜血杆菌的时间分布具有明显规律, 见表 1。

表 1 流感嗜血杆菌的时间(季节)分布

时间	流感嗜血杆菌数	本季度总菌株数	占病原菌比例/%
2017 年 1 季度	81	530	15.28
2017 年 2 季度	81	548	14.78
2017 年 3 季度	18	519	3.47
2017 年 4 季度	4	592	0.68
2018 年 1 季度	58	449	12.92
2018 年 2 季度	113	676	16.72
2018 年 3 季度	36	575	6.26
2018 年 4 季度	9	484	1.86
2019 年 1 季度	75	423	17.73
合计	475	4 796	9.90

2.4 流感嗜血杆菌时间(月)分布及与同期平均气温关系

475 株流感嗜血杆菌主要分布于每年 3-6 月, 与同时期平均气温密切相关。平均最高气温 20~30℃ 且平均最低气温 14~25℃ 时, 流感嗜血杆菌最活跃。见图 1。

2.5 流感嗜血杆菌药敏分析

475 株流感嗜血杆菌对抗菌药物氨苄西林、头孢呋辛耐药率逐年上升, 由 2017 年的 58.15%、33.70% 逐渐上升

到 2019 年第 1 季度的 78.57%、62.50%, 差异有统计学意义(χ^2 分别为 12.59、22.49, $P < 0.05$)。说明流感嗜血杆菌对氨苄西林、头孢呋辛耐药率耐药性明显。对头孢曲松耐药率亦逐年上升, 由 2017 年的 5.43% 上升到 2019 年的 19.64%, 差异有统计学意义($\chi^2 = 17.41$, $P < 0.05$)。对美罗培南、左氧氟沙星耐药率基本保持较低水平。对复方磺胺甲噁唑耐药率有下降趋势。见表 2。

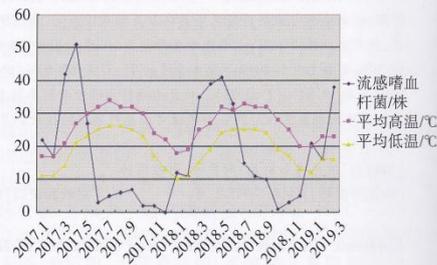


图 1 流感嗜血杆菌时间(月)分布与同期平均气温

表 2 2017 年至 2019 年 1 季度 475 株流感嗜血杆菌对抗菌药物耐药率

抗菌药物	对抗菌药物耐药率			χ^2	P
	2017 年 (184 株)	2018 年 (216 株)	2019 年 (75 株)		
氨苄西林	58.15	70.83	78.57	12.59	<0.05
阿莫西林/克拉维酸钾	51.63	51.85	56.36	0.46	>0.05
头孢呋辛	33.70	51.85	62.50	22.49	<0.05
头孢曲松	5.43	18.52	19.64	17.41	<0.05
美罗培南	7.73	0.46	0	19.85	<0.05
左氧氟沙星	0	0	0	-	-
复方磺胺甲噁唑	80.25	56.02	57.14	15.32	<0.05
阿奇霉素	25.00	22.69	32.69	0.187	>0.05

注: 头孢曲松、美罗培南、阿奇霉素只有敏感判断标准, 此处为不敏感率

3 讨论

流感嗜血杆菌属嗜血杆菌属, 为条件致病菌, 常定植于人类鼻咽部, 以飞沫传播多见, 对婴幼儿致病力较强。我院是地级市妇幼保健院, 流感嗜血杆菌标本主要来源于儿科病区的痰液。有报道显示, 免疫功能紊乱是正常菌群易感的高危因素^[9-11], 尤其是 <2 岁婴幼儿因机体特异性抗体水平低下, 流感嗜血杆菌易在呼吸道发生定植, 也是婴幼儿容易发生呼吸道感染的重要原因^[12]。婴幼儿流感嗜血杆菌的检出率较高, 有研究显示流感嗜血杆菌在新生儿肺炎的致病菌中排名第 5 位。国外流感嗜血杆菌导致的新生儿肺炎为 1.6%~4.9%, 约占侵入性细菌感染的 5.0%, 多继发于病毒感染及免疫力低下^[13-14]。流感嗜血杆菌感染有一定的季节特点, 本研究结果显示惠州地区流感嗜血杆菌主要分布于每年 3-6 月, 与国内部分研究不同^[4,6]。国内不同地区流感嗜血

杆菌活跃期不同可能与气候有关。提示根据本地区流感嗜血杆菌流行时间,给予婴幼儿接种流感嗜血杆菌疫苗具有重要意义。

近年来有研究报道流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率为 21%~48%^[15-17]。本研究结果显示,氨苄西林、头孢呋辛耐药率逐年上升,流感嗜血杆菌耐药率的增加与抗菌药物的不合理应用相关。2019 年第 1 季度流感嗜血杆菌对氨苄西林的耐药率已达到 78.57%,提示我院氨苄西林已不能用于流感嗜血杆菌引起的感染。流感嗜血杆菌对阿莫西林/克拉维酸钾耐药率低于对氨苄西林耐药率,提示流感嗜血杆菌产酶是耐药的原因之一。有研究报道产 β-内酰胺酶是流感嗜血杆菌对氨苄西林的主要耐药机制^[18]。常见的 β-内酰胺酶有 TEM-1 和 ROB-1 型两种,其中 90% 以上为 TEM-1^[19]。我院未开展流感嗜血杆菌产 β-内酰胺酶项目,根据流感嗜血杆菌对氨苄西林耐药率>75% 以及对阿莫西林克拉维酸钾较高耐药率可推测,本地区儿童流感嗜血杆菌产 β-内酰胺酶株逐年增加,耐药情况严峻。第二代头孢菌素在儿童使用的安全性较高,且不必做皮试,一直是儿童流感嗜血杆菌感染的一线用药。2019 年第 1 季度流感嗜血杆菌对头孢呋辛耐药率上升到 62.5%,提示第二代头孢菌素已不能用于本地区儿童流感嗜血杆菌感染的经验用药。第三代头孢菌素头孢曲松耐药也呈逐年上升趋势,表明流感嗜血杆菌对 β-内酰胺类抗菌药物耐药形式严峻。流感嗜血杆菌对喹诺酮类药物耐药率一直偏低,可能与这类药物在儿童群体的限制用药相关。

综上所述,流感嗜血杆菌检出主要以儿童为主,且有明显的时间分布规律,不同地区流行时间不同,惠州地区以每年 3-6 月最流行,建议医护人员在每年 3-6 月儿童呼吸道感染时应该经验性考虑流感嗜血杆菌感染病原体,并且提醒家长及时给儿童接种流感嗜血杆菌疫苗。经验性抗感染治疗时需要考虑本地区及儿童病原体特殊性,及时了解本地区细菌流行病学特点及耐药性,对于治疗儿童呼吸道感染意义重大。流感嗜血杆菌对 β-内酰胺类药物耐药率连续 3 年呈上升趋势,应引起临床高度重视。

参考文献:

[1] SHIMOL S B, DAGAN R. *Haemophilus influenzae*: still a relevant invasive pathogen [J]. *Isr Med Assoc J*, 2012, 14(7): 432-434.
[2] 王辉,任健康,王明贵. 临床微生物学检验[M]. 北京:人民卫生出版社,2015: 425.
[3] 孙秋凤,陈正荣,黄莉,等. 2008 至 2012 年苏州地区住院患

儿下呼吸道感染细菌病原学分布及耐药性分析[J]. 中华临床感染病杂志,2014,7(1): 39-44.

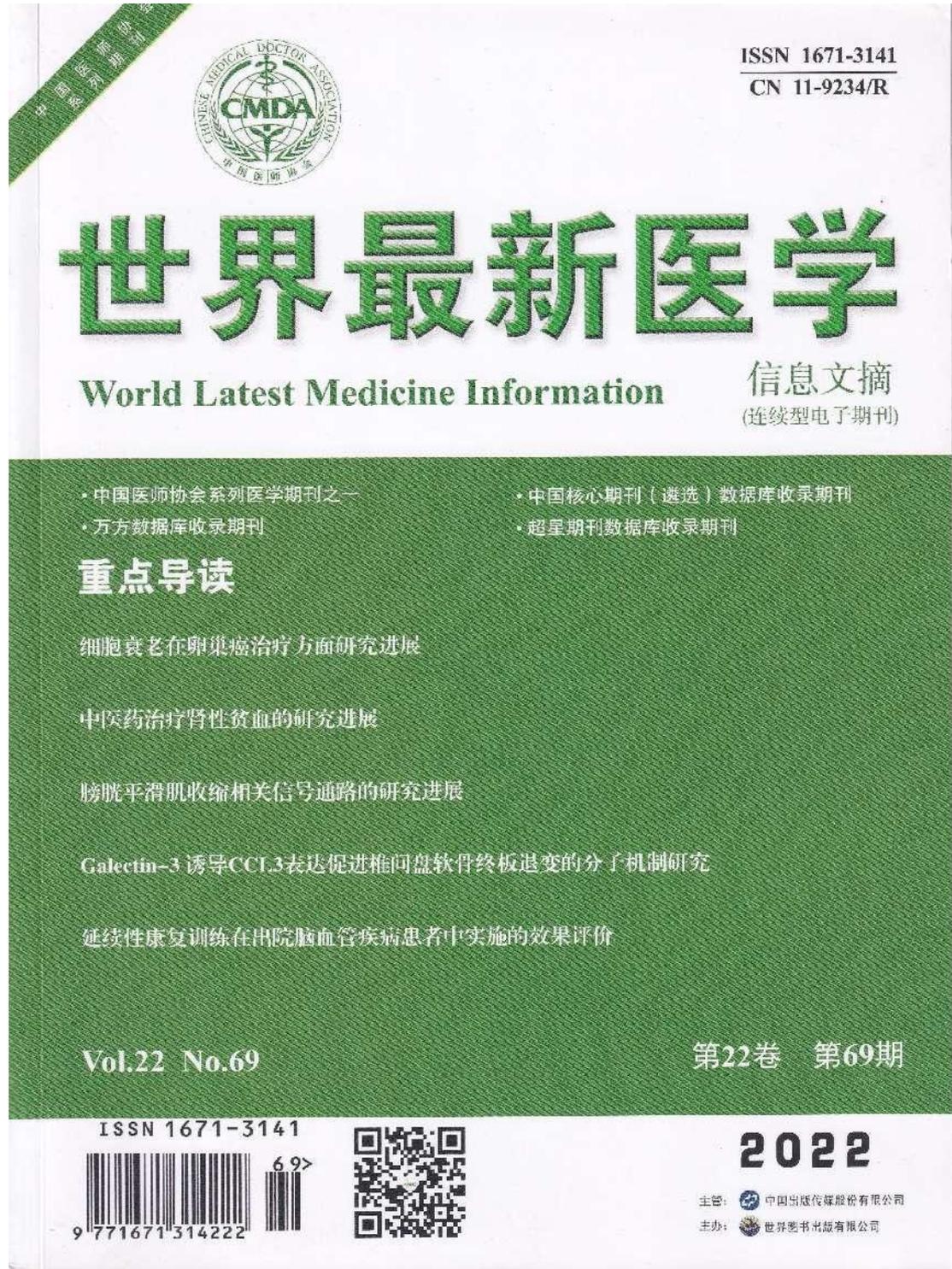
[4] 陶琪,李永祥. 学龄前儿童流感嗜血杆菌感染的流行病学特征与耐药性研究[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(14): 2114-2117.
[5] 陈淑娟,李国铀,林丽容. 流感嗜血杆菌的分布及耐药性分析[J]. 中国实用医药,2014,9(29): 190-191.
[6] 丁燕玲,谭丽丽,徐少林,等. 柳州地区儿童感染流感嗜血杆菌及肺炎链球菌的情况分析[J]. 中国妇幼保健,2017,32(14): 3185-3187.
[7] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, twenty-sixth informational supplement [S]. CLSI document, 2016.
[8] CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, twenty-seventh informational supplement [S]. CLSI document, 2017.
[9] 张丽丽,乔森. 2016 年某院痰培养病原菌的分布情况分析[J]. 检验医学与临床,2017,14(21): 1-4.
[10] 林华杰,周世娟,周文娟. 2013-2015 年惠东地区儿童呼吸道感染流感嗜血杆菌感染流行病学特征及耐药性分析[J]. 实用预防医学,2017,24(7): 831-833.
[11] 任吟莹,黄莉,王美娟,等. 儿童呼吸道副流感病毒感染临床特征及流行病学特点[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(4): 270-274.
[12] 田欣伦,王世波,郑妹颖,等. 原发性纤毛运动障碍 17 例临床特点分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2017,40(4): 278-283.
[13] 韩长磊. 常州市 2009-2013 年出生儿童 b 型流感嗜血杆菌疫苗接种情况[J]. 江苏预防医学,2017,28(2): 185-186.
[14] 李学朝,李娟生,孟蕾,等. 甘肃省 2009-2015 年发热呼吸道感染症候群主要病原的 Bayes 判别分析法分类研究[J]. 中华流行病学杂志,2017,38(8): 1094-1097.
[15] 李娟,李艳,李丛荣,等. 儿童呼吸道感染肺炎链球菌、流感嗜血杆菌检出情况及耐药性变迁[J]. 儿科药学期刊,2016,22(2): 34-37.
[16] 丁正祥,王义长,徐小红. 2013-2014 年三门县儿童呼吸道感染嗜血杆菌生物分型及耐药性分析[J]. 儿科药学期刊,2016,22(4): 40-43.
[17] 刘东华,胡艳华,王少敏. 5 岁以下儿童呼吸道感染流感嗜血杆菌血清学分型及耐药性分析[J]. 儿科药学期刊,2014,20(12): 27-29.
[18] 杨晓华,谭南,林爱心,等. 儿童呼吸道感染嗜血杆菌的耐药性分析[J]. 中国感染与化疗杂志,2014,14(5): 436-439.
[19] 孙燕,孔菁,张泓,等. 2005-2014 年 CHINETI 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(2): 153-159.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2019-10-28 修回日期:2019-12-30)

《儿科药学期刊》投稿邮箱: <http://www.ekyxzz.com.cn>。

5. 发表论文“复方米非司酮早期人工流产和稽留流产临床研究”《世界最新医学信息文摘》（2022）



复方米非司酮早期人工流产和稽留流产临床研究

王纯叶, 李文斌, 陈晓平

(惠州市第一妇幼保健院, 广东 惠州 516007)

摘要:目的: 观察复方米非司酮片、米非司酮片联合米索前列醇片治疗终止8-12周妊娠及稽留流产的临床疗效和安全性。方法: 回顾性分析惠州市第一妇幼保健院自2020年1月到2020年10月自愿终止8-12周妊娠132例, 米非司酮组(A组)66例, 复方米非司酮组(B组)66例; 稽留流产332例, 米非司酮组(C组)66例, 复方米非司酮组(D组)266例。A、C组予以米非司酮50mg, bid, 口服, 在第4次服药后的12h阴道放置碘伏湿化的米索前列醇片0.6mg。B、D组予以复方米非司酮35mg, qd, 口服, 在第2次服药后的12h阴道放置碘伏湿化的米索前列醇片0.6mg。比较4组患者的药流成功率和药物不良反应的发生情况。结果: A组和B组、C组和D组患者的平均年龄为27.65、30.42、30.09、30.00岁, 怀孕胎次均值为2.68±0.21、2.58±0.16、2.32±0.30、2.52±0.15次, 超声胎龄平均值为60.43±0.78、62.35±1.12、59.30±1.95、55.30±1.20天, 分析均采用双样本均值分析, P为0.15为差异无统计学意义, 组间具有可比性(P>0.05)。A、B、C、D药流成功率分别为42.42%(28/66)、40.91%(27/66)、34.85%(23/66)、43.23%(115/266), 计数资料比较采用 χ^2 检验, A、B组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.17, P=0.86$), C、D组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.24, P=0.22$)。A组和B组住院时长、药流成功平均住院时长比较差异无统计学意义(P>0.05)。米索前列醇片给药次数、给药剂量A组和B组比较无统计学差异(P>0.05)。C组和D组住院时长、药流成功平均住院时长比较差异无统计学意义(P>0.05), 米索前列醇片给药次数、给药剂量C组和D组比较差异无统计学意义(P>0.05)。A、B、C、D组患者发生恶心呕吐分别为20、22、19、114例; 发热分别为3、4、3、5例; 腹泻分别为10、8、12、20例。A、B、C、D组药品不良反应发生率分别为50.40%、51.12%、51.34%、52.38%, 差异无统计学意义($\chi^2=0.78, P=0.32$)。结论: 复方米非司酮联合米索前列醇片终止早期妊娠及稽留流产疗效与米非司酮联合米索前列醇效果相当, 且不良反应方面也未体现出优越性。

关键词: 复方米非司酮; 米非司酮; 早期人工流产; 稽留流产

中图分类号: R714.21 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.09.016

本文引用格式: 王纯叶, 李文斌, 陈晓平. 复方米非司酮早期人工流产和稽留流产临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(069): 79-82.

Clinical Trial of Compound Mifepristone and Mifepristone in the Treatment of Termination Pregnancy from 8 to 12 Weeks and Missed Abortion

WANG Chun-ye, LI Wen-bin, CHEN Xiao-ping

(Huizhou First Maternal and Child Healthcare Hospital, Huizhou Guangdong 516007)

ABSTRACT: Objective To observe the clinical efficacy and safety of compound mifepristone tablets, mifepristone tablets combined with misoprostol tablets in the treatment of 8-12 weeks of pregnancy termination and missed abortion. Methods 132 cases of 8-12 weeks pregnancy voluntarily terminated in our hospital from January 2020 to October 2020 were retrospectively analyzed, including 66 cases in mifepristone group (group A), 66 cases in compound mifepristone group (group B), 332 cases of missed abortion, 66 cases in mifepristone group (Group C) and 266 cases in compound mifepristone group (Group D). Group A and group C were given mifepristone 50mg bid oral, and placed 0.6mg of misoprostol tablets humidified with iodophor in vagina 12 hours after the fourth administration. Group B and group D was given compound mifepristone 35mg qd oral, and placed 0.6mg of misoprostol tablet humidified with iodophor 12 hours after the second medication. The success rate of drug abortion and the incidence of adverse drug reactions

作者简介: 王纯叶, 女(1984-), 研究生, 民族: 汉; 籍贯: 河南民权; 研究方向: 抗感染及妇科内分泌; 职称: 药学副主任药师。

were compared among the four groups. Results The success rates of drug abortion in groups A, B, C, D were 42.42% (28/66), 40.91% (27/66), 34.85% (23/66), 43.23% (115/266), the difference was not significant between group A and group B ($P=0.86$, $P>0.05$), and without significant between group C and group D ($P=0.22$, $P>0.05$). The average length of stay in groups A, B, C and D were 4.35 ± 0.61 , 4.44 ± 0.64 , 4.35 ± 1.42 and 3.93 ± 0.78 respectively. There was no significant difference between groups A and B ($P=0.68$, $Z < 1.96$), and there was no significant difference between groups C and D ($P=0.11$, $Z < 1.96$). The adverse drug reactions were based on nausea and vomiting, fever and diarrhea in four groups. The incidence of adverse drug reactions in groups A, B, C, D were 50.40%, 51.12%, 51.34%, 52.38%, without significant difference ($P=0.78$). Conclusion The efficacy of compound mifepristone combined with misoprostol in terminating early pregnancy and missed abortion is similar to mifepristone combined with misoprostol, and the adverse reactions do not show superiority.

KEY WORDS: compound mifepristone; mifepristone; early artificial abortion; missed abortion

0 引言

复方米非司酮是米非司酮和双炔失碳酯的复合物,同时具有抗孕激素及抗雌激素的作用。目前复方米非司酮说明书适应证为与米索前列醇片序贯合并使用,可用于终止停经49天内的早期妊娠,有报道其终止7周内药物流产效果等同于或者优于单用米非司酮联合米索前列醇^[1-6]。49天内妊娠与7周以上早期妊娠、稽留流产,母体雌孕激素及人绒毛膜促性腺激素水平不同,滋养细胞穿透能力,侵入了子宫内膜、内基层及血管程度不同,相应终止不同妊娠阶段时药物疗效亦不同。但实际临床复方米非司酮联合米索前列醇应用于终止7周以上妊娠及稽留流产,此种情况为超说明书用药。本研究旨在观察自2020年1月到2020年10月自愿终止8-12周妊娠及稽留流产464例复方米非司酮片联合米索前列醇片终止8-12周早期妊娠及稽留流产的疗效、住院时长和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析我院自2020年1月至2020年10月自愿终止8-12周妊娠及稽留流产。诊断与入选标准:符合《妇产科学》^[7]和《现代计划生育学》^[8]中关于妊娠及稽留流产的诊断标准,并符合药物流产的适应证。妊娠8-12周者,自愿要求终止妊娠且年龄45周岁以下的健康妇女。

排除标准:有药物流产禁忌证者(曾患过严重或现患有心血管、呼吸、消化、内分泌、泌尿生殖、神经系统疾患者),有明显过敏体质者,带有宫内节育器而妊娠者,宫外孕或疑似宫外孕者,妊娠剧吐者,吸烟超过每天20支或嗜酒者。按照上述标准,纳入的研究对象早期妊娠132例,稽留流产332例。

1.2 药品

米非司酮片,规格:25mg,批准文号:国药准字H10950003,生产企业华润紫竹药业有限公司;复方米非司酮片,规格每片35mg,批准文号:国药准字H20040365,生产企业:湖北葛店人福药业有限责任公司;米索前列醇片,规格0.2mg,批号,批准文号国药准字H20084598,生产企业浙江仙居制药股份有限公司。

1.3 分组与治疗方法

132例早期妊娠患者中使用米非司酮66例为A组,使用复方米非司酮66例为B组。332例稽留流产患者使用米非司酮66例为C组,使用复方米非司酮266例为D组。A、C组予以米非司酮50mg, bid,口服,在第4次服药后的12h阴道放置碘伏湿化的米索前列醇片0.6mg,根据患者的宫缩及妊娠物排出情况间隔3小时口服0.4mg米索前列醇片。B、D组予以复方米非司酮35mg, qd,口服,在第2次服药后的12h阴道放置碘伏湿化的米索前列醇片0.6mg,根据患者的宫缩及妊娠物排出情况间隔3小时口服0.4mg米索前列醇片。

1.4 指标观察和疗效判定

于药流过程中观察药物疗效,分为药流完全、药流不全及失败。评价标准:成功:服药后完全排出孕囊,超声检查发现子宫腔没有暗区,也没有回声;不全:服药后排出孕囊,超声检查发现子宫腔有暗区,存在强光团回声,必须实施清宫术;失败:服药后8小时孕囊还是没有排出,超声检查发现子宫腔中仍有孕囊,必须实施人工流产术进行妊娠终止。

药物不良反应按照《现代计划生育学》^[8]判定。

1.5 统计学分析

结果采用SPSS 19.0进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用z-检验,双样本均值分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。计数资料采用率表示,比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

A组和B组、C组和D组患者的平均年龄为27.65、30.42、30.09、30.00岁,怀孕胎次均值为 2.68 ± 0.21 、 2.58 ± 0.16 、 2.32 ± 0.30 、 2.52 ± 0.15 次,超声胎龄平均值为 60.43 ± 0.78 、 62.35 ± 1.12 、 59.30 ± 1.95 、 55.30 ± 1.20 天,分析均采用双样本均值分析, $P > 0.15$ 为差异无统计学意义,组间具有可比性($P > 0.05$)。

2.2 临床疗效评价

A、B、C、D药流成功率组分别为42.42% (28/66)、40.91% (27/66)、34.85% (23/66)、43.23% (115/266),计数资料比较采用 χ^2 检验,A、B组比较差异无统计学意义

($\chi^2=0.17, P=0.86$),C、D组比较差异无统计学意义($\chi^2=1.24, P=0.22$)。A组和B组住院时长、药流成功平均住院时长比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。米索前列醇片给药次数、给药剂量A组和B组比较无统计学差异($P > 0.05$)。C组和D组住院时长、药流成功平均住院时长比较差异无统计学意义($P > 0.05$),米索前列醇片给药次数、给药剂量C组和D组比较无统计学差异($P > 0.05$)。见表1。

2.3 安全性评价

A、B、C、D组患者发生恶心呕吐分别为20、22、19、114例;发热分别为3、4、3、5例;腹泻分别为10、8、12、20例。A、B、C、D组药品不良反应发生率分别为50.40%、51.12%、51.34%、52.38%,差异无统计学意义($\chi^2=0.78, P=0.32$)。

3 讨论

复方米非司酮含有米非司酮30mg和双炔失碳酯5mg,同时具有抗孕激素及抗雌激素的作用。双炔失碳酯又称抗孕-53号,其主要抗生育机制为抑制排卵,降低血浆孕酮水平,抗雌激素活性,抑制子宫内膜发育,抗着床,直接损伤蜕膜和滋养层细胞等^[9]。复方米非司酮说明书适应证为与米索前列醇片序贯合并使用,可用于终止停经49天内的早期妊娠。原米非司酮原说明书适应证为终止停经49天内的早期妊娠,随着临床用药经验的积累及越来越多的循证证据证明米非司酮用于终止8-16周的妊娠,说明书于2019年8月14日修改为可用于终止16周(112天)以内的宫内妊娠。与米非司酮相

表1 四组药流结果组间比较($\bar{x} \pm s$)

	孕8-12 ⁺ 周		P值	稽留流产		P值
	A(n=66)	B(n=66)		C(n=66)	D(n=266)	
药流成功平均住院天数	4.35 ± 0.61	4.44 ± 0.64	0.68	4.35 ± 1.42	3.93 ± 0.78	0.11
平均住院天数	4.81 ± 0.65	4.97 ± 0.52	0.70	4.74 ± 1.12	4.64 ± 0.54	0.52
米索前列醇量(mg)	0.69 ± 0.25	0.72 ± 0.58	0.89	0.75 ± 0.30	0.8 ± 0.10	0.89
米索前列醇给药次数	1.25 ± 0.5	1.53 ± 0.80	0.56	1.56 ± 0.56	1.58 ± 0.44	0.53

比,复方米非司酮终止早期妊娠与稽留流产的效果目前报道结果并不一致^[10-11]。

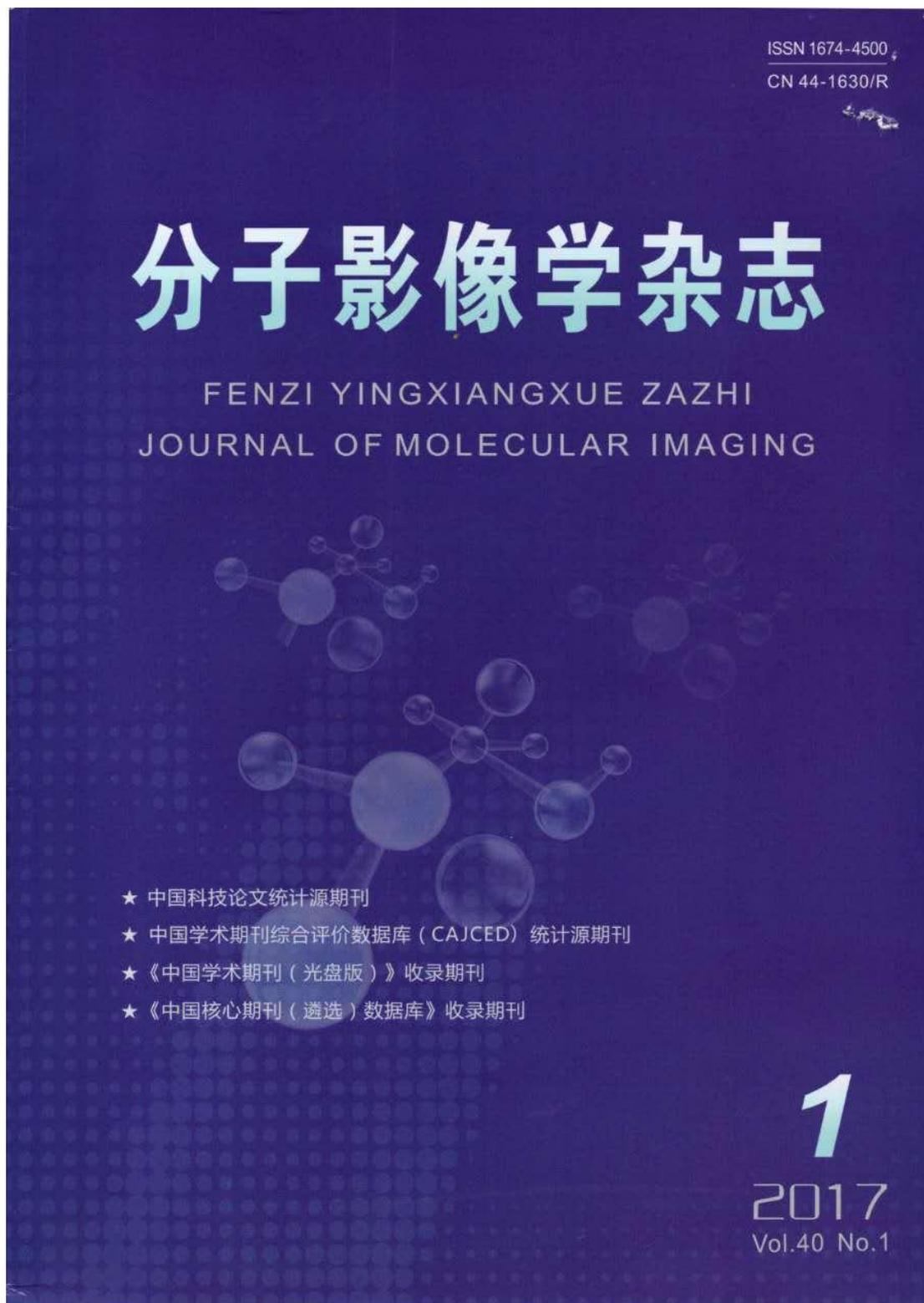
本研究结果显示,终止早期妊娠的A组和B组,稽留流产的C组和D组,复方米非司酮的疗效、平均住院日与米非司酮无统计学差异,安全性方面也没有体现出优越性。本研究复方米非司酮用于终止8-12周妊娠及稽留流产药物疗效不同于以往研究。朱燕莉、吴东辉、毕小平研究结果一致表明复方米非司酮用于终止早期妊娠药流成功率优于米非司酮^[12-14],观察组与对照组药流成功率分别93.3(56/60) vs 80.0%(48/60)、96.7%(58/60) vs 80.0%(48/60)、85%(51/60) vs 66.67(40/60),而本研究复方米非司酮与米非司酮用于终止8-12周妊娠药流成功率分别为42.42%(28/66)、40.91%(27/66),差异无统计学意义($P>0.05$)。刘青青、赵瑞丽及王蕾报道复方米非司酮用于治疗稽留流产疗效优于米非司酮^[15-17],观察组与对照组药流成功率分别64.61(115/178) vs 7.87%(14/178)、86%(43/50) vs 46(23/50)、90%(54/60) vs 70(42/60),而本研究复方米非司酮与米非司酮用于治疗稽留流产成功率分别为34.85%(23/66)、43.23%(115/266),差异无统计学意义($P>0.05$)。王蓓颖等研究指出复方米非司酮用于治疗稽留流产成功率与米非司酮相当76.29%(74/97) vs 77.36%(41/53)^[18]。

综上所述,复方米非司酮用于终止8-12周早期妊娠及治疗稽留流产疗效及安全性不优于米非司酮,可用于终止停经49天内的妊娠,不推荐用于终止8-12周早期妊娠及治疗稽留流产。

参考文献

- [1] 李瑞燕, 葛楠, 秦佳佳. 复方米非司酮终止早期妊娠的临床疗效探讨[J]. 生殖与避孕, 2007, 27(3): 234-236.
- [2] 吴文娟, 陈茜. 复方米非司酮和米非司酮终止早期妊娠的临床疗效比较[J]. 中国实用医药, 2009, 4(3): 164-165.
- [3] 子学珍. 复方米非司酮配伍米索前列醇终止早孕疗效观察[J]. 当代医学, 2011, 17(4): 113-114.
- [4] 李晓平, 张永水, 曹宇梅, 等. 复方米非司酮配伍米索前列醇终止稽留流产269例疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(31): 4465-4466.
- [5] 沈敏勤. 米非司酮片与复方米非司酮片终止早期妊娠临床效果观察[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(75): 68.
- [6] 徐博, 郑美, 徐磊. 复方米非司酮联合米索前列醇终止早期妊娠50例[J]. 医药导报, 2016, 35(suppl): 31-32.
- [7] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第9版北京: 人民卫生出版社, 2019: 43-44.
- [8] 程利南, 车毅. 现代计划生育学[M]. 上海: 复旦大学出版社, 2014: 260-265.
- [9] NEULEN J, WILLIAMS R F, BRECKWOLDT M, et al. Noncompetitive anti-oestrogenic actions of progesterone antagonists in primate endometrium: enhancement of oestrogen and progesterone receptors with blockade of post-receptor proliferative mechanism[J]. Hum Reprod, 1996, 11(7): 1533-1537.
- [10] 李海霞, 郑丽萍. 复方米非司酮与米非司酮终止早孕临床疗效对比分析[J]. 海峡药学, 2012, 24(10): 168-170.
- [11] 潘光记, 肖文敏. 复方米非司酮联合米索前列醇治疗稽留流产的效果分析[J]. 当代医药论丛, 2017, 15(13): 113-114.
- [12] 朱燕莉. 复方米非司酮和米非司酮终止早期妊娠的临床效果比较[J]. 中国临床新医学, 2017, 10(7): 666-668.
- [13] 吴东辉, 赵雅萍. 观察复方米非司酮配伍米索前列醇终止早期妊娠的临床疗效[J]. 中国性科学, 2018, 27(2): 67-70.
- [14] 毕小平. 复方米非司酮配伍米索前列醇终止妊娠早期的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(101): 140-165.
- [15] 刘青青, 叶宁荷, 陈艳, 等. 复方米非司酮用于稽留流产的疗效观察[J]. 生殖与避孕, 2011, 31(3): 214-215.
- [16] 赵瑞丽. 探讨复方米非司酮联合米索前列醇应用在稽留流产中的临床疗效[J]. 中国卫生标准管理, 2016, 7(17): 85-86.
- [17] 王蕾. 复方米非司酮联合米索前列醇对稽留流产的效果研究[J]. 实用妇科内分泌杂志, 2017, 4(34): 23-24.
- [18] 王蓓颖, 李晓翠, 王海云. 复方米非司酮片联合米索前列醇片治疗终止10-16周妊娠及稽留流产的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(4): 499-517.

6. 发表论文“四氢叶酸与叶酸对亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性人群妊娠结局影响”《分析影像学杂志》（2017）



临床研究

四氢叶酸与叶酸对亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性人群妊娠结局影响

王纯叶¹, 钟婉平², 黄良喜³, 陈剑虹¹, 李文斌¹

¹惠州市第一妇幼保健院, 广东 惠州 516007; ²南方医科大学, 广东 广州 510515; ³惠州市中心人民医院, 广东 惠州 516007

摘要:目的 比较叶酸和活性叶酸补充对亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性人群妊娠结局影响。方法 采用前瞻性随机实验收集我院 30-40 岁有既往流产史或畸形胎儿史女性并记录实验对象体质质量指数。从中筛选 MTHFR677T/1298C 基因突变的高风险人群 80 名, 随机分为实验组 40 名, 对照组 40 名。实验组给予活性三代叶酸 800 μg/d, 对照组给予叶酸 800 μg/d。每周电话随访记录流产、妊娠并发症及妊娠结局例数。结果 对照组、实验组年龄、流产次数、基因突变风险等级及服药时长无显著性差异。经过平均 40 周的电话随访跟踪, 对照组孕妇妊娠结局: 足月正常胎儿 32 例, 早产儿 4 例, 早孕期流产 2 例, 晚期流产 1 例; 实验组 1 例中途退出, 足月正常胎儿 30 例, 早产儿 1 例, 早孕期流产 5 例, 晚期流产 2 例。两组娩出活胎均无神经管畸形胎儿及其他结构畸形胎儿。两组妊娠结局经 Mann-Whitney U 检验, $P > 0.05$ 无统计学差异。结论 对于 MTHFR677T、A1298C 基因突变高风险人群给予亚甲基四氢叶酸无明显益处。建议高龄、有不良妊娠结局史女性叶酸每日补充量可由 400 μg/d 提高至 800 μg/d。
关键词:亚甲基四氢叶酸还原酶基因多态性; 高风险人群; 亚甲基四氢叶酸; 妊娠结局

Methyltetrahydrofolate and folic acid supplementation in methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms: a randomized controlled trial

WANF Chunye¹, HUANG Liangxi², CHEN Jianhong¹, LI Wenbin¹

¹First Maternity and Child Care of Huizhou, Huizhou 516007, China; ²South Medical University, Guangzhou 510515, China; ³The Center People's Hospital of Huizhou, Huizhou 516007, China

Abstract: Objective Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms reduce the ability of synthesis methyltetrahydrofolate. So the methyltetrahydrofolate supplement pregnancy outcome was compared to the folic acid supplement in methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. **Methods** The 80 participants were women with recurrent abortion, aged 35 to 40 years, methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms. The cases were randomly assigned to receive either folic acid or methyltetrahydrofolate according to the stratified blocked randomization by age, the number of previous abortions and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. Participants took daily 800 μg methyltetrahydrofolate or 800 μg folic acid from at least 12 weeks before conception to the 24th week of the pregnancy. Pregnancy complications and pregnancy outcome of two groups were followed-up. **Results** After an average of 40 weeks of tracking, 32 cases of pregnant women in the folic acid group delivered their babies full term, 4 cases premature delivery, 2 cases early miscarriage and 1 case late abortion. In the methylenetetrahydrofolate group, a case was dropped, 30 cases of pregnant women delivered their babies full term, 5 cases premature delivery, 2 cases early miscarriage, 1 case late abortion. There was no significant difference in pregnancy outcome between two groups. **Conclusion** The results don't support any beneficial effect of 5-MTHF and folate supplementation in women with recurrent abortion with any MTHFR C677T and/or A1298C polymorphism.

Keywords: methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms; people of high risk; methyltetrahydrofolate; pregnancy outcome

叶酸维持细胞正常功能, 足量的叶酸在预防胎儿神经管畸形及复发性流产方面起非常重要作用^[1]。叶酸本身没有治疗作用, 需要在体内经亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)还原成 5-甲基四氢叶酸(5-MTHF), 参与

调解同型半胱氨酸水平、一碳单位供给, 促进胎儿神经管发育、防止流产等作用^[2]。而 MTHFR 基因 C677T 和 A1298C 基因等位点的多态性影响着其编码酶的活性、血清和红细胞叶酸浓度、血浆同型半胱氨酸浓度、NTDs 及复发性流产风险^[3-7]。677T 基因型是发生习惯性流产及胎儿神经管发育异常的高危因素^[8], 677TT 基因型孕妇流产风险增加 2.54 倍, 298CC 基因型孕妇, 流

收稿日期: 2016-10-18

基金项目: 惠州市科技计划项目(20160810)

作者简介: 王纯叶, 主管药师, E-mail: happychunye@163.com

产风险增加2.23倍^[9],在中国人群中,携带有677T基因突变人较多^[10]。2013年高利洁^[11]发表惠州地区MTHFR基因677多态性数据与北方其他地区有差别。

以上研究表明MTHFR基因C677T和A1298C呈多态性分布,有地区区域性特点。该基因多态性影响育龄期女性叶酸代谢,可能对于高风险人群目前日剂量400 μg叶酸补充无法降低不良妊娠发生风险及同型半胱氨酸水平^[12]。补充活性叶酸5-MTHF可能降低MTHFR677T和A1298C高风险人群不良妊娠结局发生率。近年对于MTHFR基因C677T和A1298C基因多态性分布与出生缺陷及复发性流产关系研究较多,但是基于不同区域给予高风险人群补充5-MTHF研究甚少。目前市面上出现基因公司推出的活性叶酸产品,为此我们收集惠州地区MTHFR高风险人群,采用前瞻性随机对照试验,比较叶酸和5-MTHF在高风险人群中妊娠结局效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2016年1~10月有妊娠意愿前来我院门诊咨询女性。纳入标准:(1)年龄30~40岁;(2)有流产史或有畸形胎儿史;(3)同意签署基因测定同意书。通过门诊检查排除夫妻双方染色体异常、生殖道异常、内分泌疾病(糖尿病、甲状腺功能异常、多囊卵巢综合征、高泌乳素血症等)、自身免疫性疾病(抗磷脂综合征、系统性红斑狼疮等)、原有高血压、或其他心肝肾异常患者。从中筛选MTHFR677 1298基因突变的高风险人群80名,基因突变高风险人群包括677等位基因CT或TT,1298基因AC或CC任一等位基因,记录参与对象的体质指数,随机分为实验组40名,对照组40名。

1.2 方法

(1)基因筛查是抽取实验对象静脉血4 mL,置于肝素抗凝血管中,-20℃保存。根据DNA抽提试剂盒操作说明,测定MTHFR677T和A1298C两个基因位点,采取连接酶检测反应法进行基因分型;(2)叶酸干预实验组给予活性叶酸800 μg/d,对照组给予叶酸800 μg/d;两组药物剂量是根据Tempfer^[13]设定。服药时长为计划怀孕前3月~孕3月,孕中后期根据风险评定给予相应剂量补充;(3)观察指标及试验跟踪回访叶酸补充期间每周电话回访确认两组实验对象未服用其他富含叶酸的补充剂。记录试验期间两组早产、足月生产、流产例数、妊娠并发症及其他妊娠结局。

1.3 统计学方法

利用SPSS20.0统计学软件处理结果。计量资料采用均数±标准差表示,两组间比较采用t检验。计数资料采用Mann-Whitney U检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

(1)分组结果对照组、实验组年龄、流产次数及服药时长采用计量资料t检验,P=0.705,两组无统计学差异(表1);基因突变风险等级采用计数资料Mann-Whitney U检验,P=0.818/0.699,两组无统计学差异(表2);(2)妊娠结局经过平均40周的跟踪,对照组孕妇妊娠结局足月正常胎儿32例,早孕期流产2例,晚期流产1,早产儿4例;实验组1例中途退出,足月正常胎儿30例,早孕期流产5例,晚期流产2,早产儿1例。两组娩出活胎均无神经管畸形胎儿及其他结构畸形胎儿。两组妊娠结局经Mann-Whitney U检验,P>0.05,无统计学差异(表3)。

表1 实验组对照组计量因素比较(n=40)

因素	叶酸组	MTHF组
年龄(岁)	35.6±4.5	35.6±5.0
BMI(kg/m ²)	25.8±3.5	26.1±4.1
既往流产(次)	2.1±0.7	2.1±0.5
服药时长(周)	27.3±1.2	27.4±0.8

表2 实验组对照组基因多态性因素比较(n=40)

MTHFR基因	叶酸组	MTHF组
MTHFR677CT	C/C	20
	C/T	16
	T/T	4
Mann-Whitney U	P=0.818	
MTHFR1298AC	A/A	26
	A/C	9
Mann-Whitney U	P=0.699	

表3 实验组对照组妊娠结局

妊娠结局	叶酸组(n=40)	MTHF组(n=39)
足月正常胎儿	32	30
早产儿	4	5
早期流产	2	2
晚期流产	1	1
Mann-Whitney U	P=0.751	

3 讨论

MTHFR是叶酸代谢通路中的关键酶。该酶相关基因位点多态性也被证实与编码酶的活性、叶酸浓度、血浆同型半胱氨酸浓度密切相关^[14]。临床试验显示,在叶酸摄入量无显著性差异的情况下,血清叶酸水平677 TT比 TC、CC型个体的血清叶酸水平低20%左右^[15];在血叶酸浓度低时,MTHFR677 TT型同型半胱氨酸水平比 CC、CT型高30%左右^[16]。MTHFR相关基因位点基因型分布在部分中国女性人群中的研究表明,MTHFR677TT基因型在中国北方和南方的比例相差27%左

右,而在北方和南方内部各省差异较少(北方相7%左右,南方相差2%左右);中国北方 MTHFR1298 CC 基因型的比例较南方低4.10%^[8]。所以基于惠州本地区 MTHFR 677TT/1298CC 基因多态性中的高风险人群研究是必要。

随着基因检测指导下的个体化药学发展,临床药师参与产前个体化用药,开展了本次基于惠州地区 MTHFR677 1298 基因突变的高风险人群研究,研究对象为80例,随即分为实验组和对照组,两组实验对象影响结果的因素条件无统计学差异,包括年龄、体质指数、既往流产次数、服用叶酸时长及 MTHFR677 1298 基因风险。两组妊娠结局经小样本的计数统计方法 Mann-Whitney U 检验,无显著性差异($P=0.751$)。Azita^[17]报道阿富汗地区育龄期女性随即双盲对照试验验证给予5-MTHF 是否比叶酸对于 MTHFR677 1298 高风险人群更有益处。结果两组流产例数、体内叶酸及半胱氨酸浓度无显著性差异。结论为5-MTHF 较叶酸并不能给 MTHFR677 1298 高风险人群带来较多益处。其与本实验主要不同点为纳入的实验对象为阿富汗地区育龄期女性,叶酸和5-MTHF 补充量为1000 μg/d。不同地区人群 MTHFR677 1298 基因突变类型不同,既使惠州地区与国内北方地区 MTHFR677 1298 多态性也有差别^[18]。另外各国地区对于育龄期女性叶酸补充量不同,我国对于正常人群推广400 μg/d。本实验给予800 μg/d 是基于 Tempfer CB^[14] 设定,国内有关复发性流产与叶酸关系研究^[18-21] 及国内制剂规格而定。MTHFR677 1298 基因突变降低合成5-甲基叶酸的能力,实验当中补充800 μg/d 叶酸是国家推荐400 μg/d 的2倍,这一剂量增加 MTHFR 底物量,可能提高四氢叶酸还原酶的还原活性,进而增加体内5-MTHF 含量,起到避免不良妊娠结局作用。而市售5-甲基四氢叶酸目前价格较合成叶酸昂贵,多是由基因公司宣传销售,无法推广为育龄期女性免费服用优生优育药品。目前我国二胎政策已于2016年1月1日正式开放,高龄孕产妇数目显著增加,为保证优生优育,建议高龄、有不良妊娠结局史女性叶酸每日补充量可由400 μg/d 提高至800 μg/d。

参考文献:

[1] Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism with special references to cardiovascular disease and neural tube defects[J]. *J Inher Metab Dis*, 2011, 34(1): 75-81.
 [2] Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, et al. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in People with kidney disease: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2012, 34(8): e3533-7.
 [3] 韩红敏,沈浣,王艳妮,等. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因677位多态性、高同型半胱氨酸与复发性流产[J]. *生殖与避孕*, 2012, 32(7): 486-9.
 [4] Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the hordaland homocysteine study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(4):

962-8.
 [5] Bergen NE, Jaddoe VW, Timmermans S, et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: the Generation R Study[J]. *Inter J Obstetr Gynaecol*, 2012, 119(6): 739-51.
 [6] Furness D, Fenech M, Dekker G, et al. Folate, vitamin B12, vitamin B6 and homocysteine: impact on pregnancy outcome[J]. *Matern Child Nutr*, 2013, 9(2): 155-66.
 [7] Kim MW, Ahn KH, Ryu KJ, et al. Preventive effects of folic acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97273-8.
 [8] 贺宪民,张群,杨琦,等. 四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成酶还原酶基因多态性研究[J]. *中国计划生育学杂志*, 2010, 15(1): 13-8.
 [9] Farah P, Momi Ta, Suraksha A. Polymorphism in MTHFR, MTHFD, and PAI-1 and recurrent miscarriage among north India women[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(4): 1171-7.
 [10] Yang B, Liu Y, Li Y, et al. Geographical distribution of MTHFR C677T, A1298C and MTRR A66G gene polymorphisms in China: findings from 15357 adults of Han nationality[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57917-21.
 [11] 高利洁,鲁衍强,芮欣忆,等. 惠州汉族女性亚甲基四氢叶酸还原酶和甲硫氨酸合成还原酶的基因多态性分布[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2013, 34(1): 140-3.
 [12] Krista SC, Zhu JH, Ling H, et al. MTHFR677CT genotype is associated with folate and homocysteine concentrations in a large population-based, double-blind trial of folic acid supplementation[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(6): 1365-72.
 [13] Tempfer CB, Kurz C, Bentz EK, et al. A combination treatment of prednisone, aspirin, folate, and progesterone in women with idiopathic recurrent miscarriage: a matched-pair study[J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(1): 145-8.
 [14] Khosravi F, Zarei S, Ahmadvand NA, et al. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene mutation and different subgroups of recurrent miscarriage and implantation failure[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2014, 31(1): 121-4.
 [15] Nishio K, Goto Y, Kondo T, et al. Serum folate and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism adjusted for folate intake[J]. *J Epidemiol*, 2008, 18(3): 125-31.
 [16] de Bree A, Verschuren WM, Boke AL, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T mutation on the relations among folate intake and plasma folate and homocysteine concentrations in a general population sample[J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77(3): 687-93.
 [17] Azita H, Farhad V, Zahra Y, et al. Methyltetrahydrofolate vs folic acid supplementation in idiopathic recurrent miscarriage with respect to methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms: a randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2014, 10(12): 1-12.
 [18] 熊雯,谢聪,黄娟,等. 复发性流产患者叶酸代谢水平及叶酸干预对妊娠影响研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(1): 77-80.
 [19] 速存梅. 育龄妇女血清和红细胞叶酸水平与不良妊娠结局的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(2): 241-3.
 [20] 张爽,鲁衍强,芮欣忆,等. 不同5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶基因型人群叶酸补充效果评价[J]. *天津医药*, 2013, 41(7): 628-31.
 [21] Luo J, Sivaramank, Nouh A, et al. Elevated plasma level of homocysteine independent risk factor for peripheral neuropathy[J]. *British J Med Res*, 2014, 4(1): 161-9.

7. 发表论文“头孢他啶与奥硝唑氯化钠注射液序贯静滴的稳定性考察”《中国药师》（2017）



头孢他啶与奥硝唑氯化钠注射液序贯静滴的稳定性考察

王纯叶¹ 王婷¹ 李文斌¹ 詹云丽² 贾利红³ (1. 惠州市第一妇幼保健院药剂科 广东惠州 516007; 2. 惠州市食品药品检验所; 3. 惠州市第一妇幼保健院产科)

摘要 目的: 考察注射用头孢他啶与奥硝唑氯化钠注射液序贯静滴的稳定性。方法: 测定两药配伍后的 pH, 溶液颜色变化, 采用紫外分光光度计测定吸收曲线变化及含量变化。结果: 头孢他啶奥硝唑混合液质量比为 1:25, 1:50, 1:100 时, 分别在 40, 45, 48 min 颜色由微淡黄色变为淡粉红色, 随着时间延长混合液颜色逐渐加深。奥硝唑头孢他啶混合液质量比 1:400, 1:800, 1:1600, 3 h 内混合液无颜色变化。以上两种模拟临床序贯静滴顺序的混合液峰型, 含量均无明显变化。结论: 头孢他啶与奥硝唑氯化钠注射液序贯静滴时配伍后可能会发生颜色变化。临床药师建议先静滴奥硝唑氯化钠注射液, 再序贯静滴头孢他啶。

关键词 头孢他啶; 奥硝唑; 配伍; 紫外分光光度法; 稳定性

中图分类号: R942 文献标识码: A 文章编号: 1008-049X(2017)08-1505-03

Stability of Ceftazidime and Ornidazole Chloride Sodium Injection with Sequential Intravenous Dripping

Wang Chunye¹, Wang Ting¹, Li Wenbin¹, Zhan Yunli², Jia Lihong³ (1. Department of Pharmacy, the First Maternity and Child Care of Huizhou, Guangdong Huizhou 516007, China; 2. Institute for Food and Drug Control of Huizhou; 3. Department of Obstetric, the First Maternity and Child Care of Huizhou)

ABSTRACT Objective: To investigate the compatible stability of ceftazidime and ornidazole chloride sodium injection with sequential intravenous dripping. **Methods:** The contents and the absorption curves of ceftazidime and ornidazole sodium chloride injection in the mixture were determined by UV. The appearance of the solution was observed and the pH value was determined. **Results:** With the quality ratio of ceftazidime to ornidazole at 1:25, 1:50 and 1:100, the mixture color changed from light yellow to light pink in 40, 45 and 48 min, respectively, and gradually deepened with the extension of time. With the quality ratio of ornidazole to ceftazidime mixture at 1:400, 1:800 and 1:1600, the color was stable in 3 h. There were no evident changes in the appearance, pH, content and absorption curves. **Conclusion:** The solution containing ornidazole and ceftazidime might have changes in color. Clinical pharmacist suggests that ornidazole chloride sodium injection be given intravenously, and then sequentially followed by ceftazidime.

KEY WORDS Ceftazidime; Ornidazole; Compatibility; UV; Stability

奥硝唑是继甲硝唑, 替硝唑之后第三代硝咪唑类药物, 其抗菌谱覆盖大部分厌氧菌, 常与头孢菌素类联合治疗由厌氧菌和肠杆菌科细菌引起的盆腔、腹腔感染^[1]。产褥感染多发于产后 42 d 之内, 在药敏结果回报前, 临床经验性选择头孢菌素联合奥硝唑抗感染治疗。我院临床发现 1 例产褥感染患者, 予 0.9% 氯化钠注射液 100 ml + 注射用头孢他啶 2.0 g, ivd, bid, 奥硝唑氯化钠注射液 100 ml, ivd, bid 联合抗感染治疗, 静滴完头孢他啶, 未冲管和更换输液器, 将输液器直接插入奥硝唑氯化钠注射液, 约 40 min 发现奥硝唑注射液颜色变为粉红色, 立即停止输液, 未发现患者出现不良反应。为探讨变色原因及配伍后药物含量变化, 本文对头孢他啶与奥硝唑氯化钠注射液序贯静滴的稳定性进行考察, 报道如下。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

UV-2100 紫外可见分光光度计, (北京瑞利分析仪器公司); F-50 pH 计, (北京华运安特科技仪器公司)。

1.2 试剂

注射用头孢他啶 (山东罗欣药业, 规格: 0.5 g, 批号: 316091039), 奥硝唑氯化钠注射液 (四川科伦药业, 规格: 100

ml: 0.5 g, 批号: S1604286), 0.9% 氯化钠注射液 (浙江杜邦药业, 批号: 1606140208); 头孢他啶对照品 (批号: 130484-201205, 中国食品药品检定研究院), 奥硝唑对照品 (批号: 100608-200701, 中国食品药品检定研究院)。

2 方法与结果

2.1 检测波长确定

取注射用头孢他啶, 奥硝唑氯化钠注射液各适量, 分别加水稀释制成浓度约为 $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 溶液, 以纯化水为空白对照, 200~400 nm 波长扫描, 结果头孢他啶最大吸收波长为 257 nm, 奥硝唑在此波长处有少量吸收, 用双波长法测定头孢他啶含量, 在奥硝唑吸收曲线上精选 257 nm 的等波长吸收为 353 nm, 即头孢他啶的测定波长为 257 nm, 参比波长为 353 nm。奥硝唑氯化钠注射液最大吸收波长为 319 nm, 此波长处无头孢他啶吸收, 确定该波长为奥硝唑测定波长, 见图 1。

2.2 空白对照液配制

精密称取注射用头孢他啶 0.1 g 置 100 ml 量瓶中, 用纯化水稀释制成 $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的溶液, 即得空白对照液 I; 取奥硝唑氯化钠注射液适量。用纯化水稀释制成 $10 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的溶液, 得空白对照液 II。

通讯作者: 王纯叶 Tel: (0752) 7806759 E-mail: happychiwang@163.com

1505

www.zgys.org

研究报告

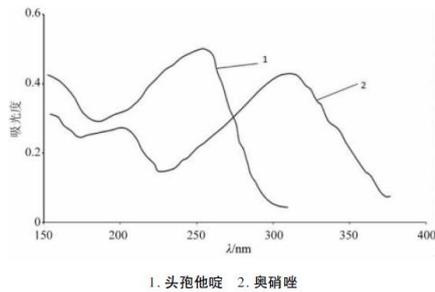


图1 头孢他啶和奥硝唑的紫外吸收光谱图

2.3 标准曲线绘制

精密称取头孢他啶对照品和奥硝唑对照品各0.1 g, 置100 ml 量瓶中, 以纯化水配制浓度为5, 10, 15, 20, 25, 30 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 头孢他啶溶液, 10, 15, 20, 25, 30, 35 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 奥硝唑溶液, 分别在257 nm, 319 nm 测吸光度, 以吸光度为横坐标, 浓度为纵坐标制标准曲线, 得 $A_{\text{头}} = 0.310C + 0.014$ ($r = 0.999$), $A_{\text{奥}} = 0.040C + 0.013$ ($r = 0.9998$)。头孢他啶, 奥硝唑分别在5~30 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, 10~35 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 浓度范围内均有良好的线性关系。

2.4 加样回收试验

分别精密称取注射用头孢他啶0.15 g, 奥硝唑0.15 g (奥硝唑氯化钠注射液15 ml) 置100 ml 量瓶中, 再加入头孢他啶对照品, 奥硝唑对照品各0.05 g, 纯化水稀释至刻度, 摇匀, 再取上述配伍液1 ml 置100 ml 量瓶中, 纯化水稀释至刻度, 制成含头孢他啶和奥硝唑各20 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 混合液以257 nm 为测定波长, 353 nm 为参比波长, 测定吸光度 A_1, A_2 值, 计算 $A_d (A_1 - A_2)$ 值, 代入回归方程计算回收率为100.14%, $RSD = 0.18\%$ ($n = 5$); 在319 nm 测奥硝唑 A_m 值, 代入回归方程计算回收率为99.76%, $RSD = 0.19\%$ ($n = 5$)。

2.5 模拟临床配伍溶液的制备

2.5.1 配伍一 注射用头孢他啶2.0 g 溶解于0.9% 氯化钠溶液100 ml 中, 以60 滴/min 速度静脉滴注, 接近滴注完毕时 (残留约0.5 ml), 拔出针头插入0.5% 奥硝唑氯化钠溶液100 ml 中继续滴注。在室温20℃, 配置头孢他啶与奥硝唑质量比1:100, 1:50, 1:25 配伍溶液, 每20 min 检测溶液颜色变化, 沉淀或气体生成及溶液 pH, 并测定吸光度。

2.5.2 配伍二 奥硝唑氯化钠溶液以60 滴/min 速度静脉滴注, 接近滴注完毕时 (残留约0.5 ml), 拔出针头插入100 ml 稀释好的2 g/100 ml 头孢他啶溶液中继续滴注。在室温20℃, 配置头孢他啶与奥硝唑质量比1600:1, 800:1, 400:1 配伍溶液, 每20 min 检测溶液颜色变化, 沉淀或气体生成及溶液 pH, 并测定吸光度。

2.6 配伍稳定性试验

2.6.1 混合液外观及 pH 变化 结果见表1。配伍一3种浓度混合液颜色均发生变化, 质量比1:25 混合液, 在40 min 时最先变为粉红色, 1:50, 1:100 的混合液分别于45 min, 50 min 时变为粉红色, 与临床反应的变色时间和颜色一

致, 配伍液 pH 随着头孢他啶含量增加而变大。配伍二3种混合液放置3h 未见颜色变化, pH 随奥硝唑含量增加而变小。配伍一、二混合液均无沉淀或气体产生。

表1 3 h 内配伍液外观及 pH 变化

质量比 (头孢他啶:奥硝唑)	颜色变化	沉淀、 气体生成	pH	变色时间
1:100	微粉红色	无	3.35	50min
1:50	粉红色	无	3.60	45min
1:25	粉红色	无	3.72	40min
1600:1	微黄色	无	7.20	3h
800:1	微黄色	无	7.15	3h
400:1	微黄色	无	6.82	3h

2.6.2 配伍液含量及吸收曲线变化 分别精取注射用头孢他啶0.1 g 置100 ml 量瓶中, 加入0.5% 奥硝唑氯化钠注射液20 ml, 再用纯化水稀释至刻度, 制成含头孢他啶和奥硝唑各10 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 混合液, 分别在1, 2, 3 h 取样, 以对照液 I 为空白, 以257 nm 为测定波长, 353 nm 为参比波长, 分别测定吸光度 A_1, A_2 值, 计算 $A_d (A_1 - A_2)$ 值, 代入回归方程计算含量; 以对照液 II 为空白, 在319 nm 测奥硝唑 A_m 值, 代入回归方程计算含量。以0 h 测的含量为100% 计算不同配伍时间的百分含量, 结果见表2。同时对各配伍液在200~400 nm 波长范围扫描, 未见吸收曲线改变。

表2 3 h 内配伍液中头孢他啶, 奥硝唑含量 (%) 与峰形变化

时间(h)	头孢他啶	奥硝唑	峰形
0	100.00	100.00	无变化
1	99.12	100.01	无变化
2	99.78	100.00	无变化
3	98.56	99.06	无变化

3 讨论

由表1 可见, 质量比1:25 的注射用头孢他啶与奥硝唑氯化钠注射液的混合液, 在40 min 时变为粉红色, 1:50, 1:100 的混合液分别于45 min, 50 min 时变为粉红色, 与临床反应的变色时间和颜色一致。且随着头孢他啶质量比增大, 变色反应时间越短。一般临床滴注100 ml 注射液是在30~35 min 滴注完毕, 期间肉眼观察不到颜色变化, 只有超过40 min 时才发现配伍颜色变化。而配伍二模拟液3个浓度比的混合液放置3 h 未见颜色变化, 沉淀或气体产生, pH 也未见明显变化。

由表2 可见, 3 h 内头孢他啶和奥硝唑氯化钠注射液的配伍液含量均在初始时刻浓度的98% 以上, 没有明显变化 (<5%)^[2], 两药物吸收峰形也未见变化, 说明配伍液中无新物质生成。需要说明的是本实验采用的是双波长法测定配伍液中头孢他啶含量, 该方法消除了奥硝唑在测定波长257 nm 对吸光度影响, 但是配伍液可能会有其他杂质在测定波长及参比波长有吸收, 影响吸光度, 这是本实验需要待改善的地方。

文献报道多种头孢菌素类药与奥硝唑配伍, 溶液发生颜色变化, 且国外文献少, 主要为国内报道, 未见头孢他啶与奥硝唑配伍液颜色变化^[3-10]。头孢菌素类与奥硝唑配伍液颜

1506

色变化原因可能与国内生产工艺,合成过程中产生的杂质,配伍液 pH 变化及配伍液浓度比等有关。本试验结果显示,头孢他啶与奥硝唑配伍液颜色变化主要与浓度比相关,紫外分光光度双波长法显示两者含量未见明显变化,也未见新的吸收峰出现。有文献报道奥硝唑注射液生产储存过程中会有少量的 2-甲基-5-硝基咪唑生成,其含量随 pH 增高成正比^[11-13],2% 头孢他啶氯化钠注射液 pH 为 6.4~6.8^[14],而奥硝唑氯化钠注射液本身 pH 偏低为 3.35~3.51^[15],所以随着头孢他啶残留液混入奥硝唑氯化钠注射液中含量增多,前者混入的量影响后者 pH,奥硝唑氯化钠溶液的变色反应可能与其 pH 变化有关,并且发生变色反应所用时间与混入头孢他啶量呈负相关,这与本试验验证结果一致。

综上所述,鉴于头孢他啶与奥硝唑配伍液变色反应的存在,为避免未知不良事件的发生,建议在两者联合抗感染治疗时,先静滴奥硝唑注射液,后序贯静滴头孢他啶注射液。或者静滴头孢他啶注射液后,用 0.9% 氯化钠注射液冲洗输液系统,再静滴奥硝唑注射液。奥硝唑为时间依赖性抗菌药物,为保证抗感染药物治疗效果,不建议为避免配伍液变色反应而有意图缩短奥硝唑静滴时间。

参 考 文 献

1 陶莉莉,李惠芳,樊云.奥硝唑治疗厌氧菌性盆腔炎感染的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(3):681-685
2 中国药典[S].2015年版.二部.附录 23
3 李荣,任美萍,曾静怀.头孢唑肟钠与奥硝唑氯化钠注射液配伍变色的考察[J].中国药物警戒,2013,10(4):247-248

4 张晓钰,刘冬,张晋,等.注射用头孢唑肟钠与奥硝唑注射液的配伍稳定性研究[J].中国医院用药评价与分析,2015,15(2):167-170
5 杨志海,章梅华.奥硝唑注射液接瓶头孢唑肟钠注射液后稳定性考察[J].中国药师,2012,15(5):690-692
6 刘素琴,沈国琴,徐建国.奥硝唑注射液连续注射用头孢曲松钠的稳定性考察[J].中国药师,2014,17(3):518-519
7 黄林莺.奥硝唑注射液与注射用盐酸头孢甲肟存在配伍禁忌[J].护理实践与研究,2013,10(8):6
8 樊国斌,李素娟,沈钦华.临床输液中浑浊沉淀和药液变色的现象分析[J].抗感染药学,2013,10(4):289-292
9 李余良,张勇,李睿.头孢曲松钠与奥硝唑氯化钠注射液连续输注变色分析[J].内蒙古中医药,2013,8(1):54
10 牟必鸿,李胜前,李勇.一例头孢唑肟钠联合奥硝唑氯化钠注射液连续静滴致变色反应分析[J].临床合理用药,2015,8(4C):165
11 魏春燕,王文娣,梁艳芳.HPLC法测定奥硝唑注射液中 2-甲基-5-硝基咪唑的含量[J].中国药师,2012,15(9):1291-1293
12 谢莉,赵书文,陈佳,等.HPLC测定奥硝唑注射液中的有关物质[J].华西药理学杂志,2012,27(4):441-442
13 杜佳秋,何佳佳,朱培曦.奥硝唑氯化钠注射液中有物质 HPLC法测定[J].中国医药工业杂志,2014,7(9):684-686
14 廖素文,董雪芳,涂雪琼.注射用头孢他啶稳定性研究[J].中国药业,2013,12(5):48
15 徐志文,刘小娟,陈晓云,等.奥硝唑氯化钠注射液处方筛选及初步稳定性研究[J].亚太传统医药,2014,10(1):24-26
(2016-4-24 收稿 2017-05-11 修回)

(上接第 1495 页)

2.10 回收率试验

采用加样回收法。精密称取已知含量的样品 6 份(每份约相当于阿司匹林 100 mg),分别精密加入水杨酸对照品贮备溶液 4,5,6 ml,按“2.3”项下的方法制备供试品溶液,按本法色谱条件测定,计算回收率,结果平均回收率为 99.12%,RSD 为 0.75% (n=6)。

2.11 检出限试验

取对照品溶液逐级稀释进样测定,直到信号噪声比为 3,结果检出限为 1.5 ng (S/N=3)。

2.12 样品测定

取 3 批样品,分别按现行标准和本法测定,均在 30 min 内进样,按外标法以峰面积计算,现行标准规定含游离水杨酸不得过阿司匹林标示量的 1.5%,结果见表 2。

表 2 样品测定结果(标示量%, n=3)

批号	现行标准	本法
116009	0.3%,符合规定	0.2%,符合规定
160605	0.9%,符合规定	0.6%,符合规定
150901	1.9%,不符合规定	1.2%,符合规定

3 讨论

3.1 本法检测波长选择 303 nm,跟现行标准的 254 nm 比较,水杨酸的响应值更高,使检测的灵敏度增加,检出限可达

1.5 ng。

3.2 从“2.8”项稳定性试验结果可以看出,两种方法随着样品溶液放置时间的延长,水杨酸的含量均有不同程度的增加,在放置 1 h 时,现行标准方法测得结果为本方法的 1 倍,放置 4 h 时,更是达到了 3 倍多,从表 2 样品测定结果分析,按现行标准检验,游离水杨酸的测定结果明显偏高,容易对结果的符合性造成误判,为了保证检验结果的准确性,按本方法测定时,供试品溶液配制好后建议在 1 h 内进样。相对而言,本法稳定性较现行标准方法大幅提高,检测结果更接近真实,不易造成误判,不失为阿咖酚散中水杨酸检查的一种好方法,也为今后修订标准提供一个思路。

参 考 文 献

1 国家药品标准[S].化学药品地方标准上升国家标准.第 10 册.2002,96
2 周霞,白文莉,张树云,等.阿咖酚散中杂质水杨酸检查要点探讨[J].首都医药,2010,17(16):63-64
3 韦日伟,王昆,吴先富,等.药物中有关物质检查方法的研究进展及应用[J].中国药师,2015,5(15):83-84
4 中国药典[S].2015年版.二部.544
(2017-01-24 收稿 2017-03-09 修回)

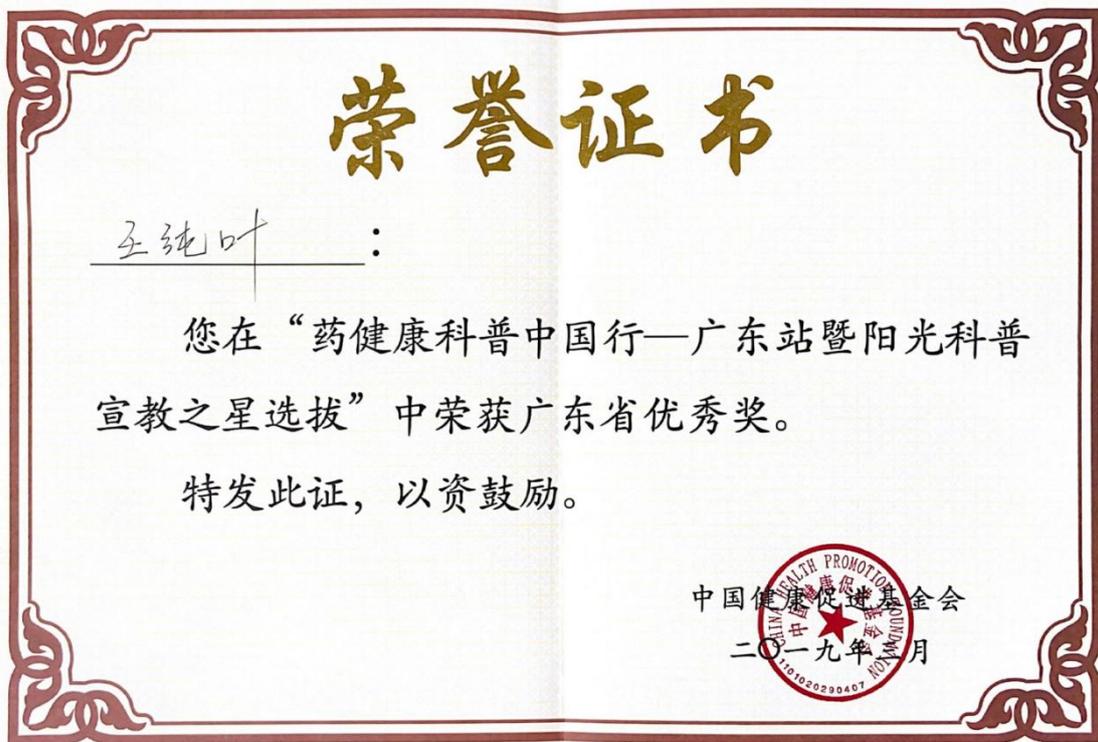
1507

四、个人荣誉

1. 广东省药学会“药健康科普中国行”（惠州站）演讲比赛 获一等奖



2. 中国健康促进基金会“药健康科普中国行”（广东站）优秀奖



3. 广东省妇幼保健协会“2021 妇幼药事管理创新大赛”优秀奖



4. 惠州市卫生健康局、惠州市总工会“国基药健康”临床合理用药技能竞赛“短视频优胜奖”



5. 广东省妇幼保健协会“2022 妇儿药学监护优秀案例比赛”荣获优秀奖

