**药学资讯**

**2019年第四期**

**天津中医药大学第二附属医院 药学部**

目 录

[临床用药反馈 1](#_Toc14856987)

[门诊西药处方审核汇总 1](#_Toc14856988)

[2019年6月西药（含中药注射剂）销售排名前20位 1](#_Toc14856989)

[药政法规 2](#_Toc14856990)

[关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录（化药及生物制品）的通知 2](#_Toc14856991)

[药物警戒 5](#_Toc14856992)

[加拿大警告芬太尼与中枢神经抑制剂联合使用的风险 5](#_Toc14856993)

[日本警告奥司他韦的出血风险 6](#_Toc14856994)

[新西兰警告列汀类降糖药的大疱性类天疱疮风险 7](#_Toc14856995)

[多索茶碱注射液致过敏性休克1例 8](#_Toc14856996)

[合理用药 11](#_Toc14856997)

[川芎对药配伍探析 11](#_Toc14856998)

[地黄丸系列中成药的合理使用 13](#_Toc14856999)

[高脂血症的药物治疗 16](#_Toc14857000)

[退行性骨关节病的中医药治疗 18](#_Toc14857001)

[药源性骨质疏松的致病药物及防治 21](#_Toc14857002)

[信息交流 24](#_Toc14857003)

[二甲双胍临床应用专家共识（2018 年版） 24](#_Toc14857004)

# 临床用药反馈

## 门诊西药处方审核汇总

随机抽取西药门、急诊处方共1778张进行审核，发现问题处方265张。审核结果如下：

问题类型有：①临床诊断书写不全；②用法用量不适宜；③选药不适宜。

具体问题举例：

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **问题类型** | **具体问题** | **使用建议** |
| 临床诊断 书写不全 | 诊断为高血压，开具艾司唑仑 | 艾司唑仑：主要用于抗焦虑、失眠。也用于紧张、恐惧及抗癫痫和抗惊厥。 |
| 诊断为腹痛待查，开具硫酸依替米星注射液 | 开具抗菌药物应具有相应的感染诊断。 |
| 用法用量不适宜 | 罗格列酮钠片 **10mg** QD | 罗格列酮钠片：最大推荐剂量为每日两片(8mg)，每日一次或分两次口服。 |
| 来氟米特片 10mg **TID** | 来氟米特片：口服。由于来氟米特半衰期较长，建议间隔24小时给药。 |
| 选药不适宜 | 诊断为扁桃体炎 乳蛾，开具注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 | 扁桃体炎病原体以链球菌及葡萄球菌等最常见。注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠抗菌谱广，对革兰阳性菌、革兰阴性菌厌氧菌有良好作用，用于扁桃体炎选药级别过高。 |
| 诊断为急性扁桃体炎-乳娥，开具磷酸奥司他韦颗粒 | 磷酸奥司他韦用于甲型和乙型流感的治疗和预防，在非流感季节不建议使用。 |

## 2019年6月西药（含中药注射剂）销售排名前20位

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 排名 | 名称 | 规格 | 单位 | 总金额（元） |
| 1 | 注射用哌拉西林钠舒巴坦钠 | 1.25g | 支 | 348575.24 |
| 2 | 0.9%氯化钠注射液 | 100ml:0.9g | 袋 | 249385.50 |
| 3 | (注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠 | 1.5g | 支 | 222023.55 |
| 4 | 依达拉奉注射液 | 5ml:10mg | 支 | 214231.46 |
| 5 | 大株红景天注射液 | 10ml | 支 | 210042.06 |
| 6 | 小牛血清去蛋白注射液 | 10ml:0.4g | 支 | 201605.00 |
| 7 | 大株红景天注射液 | 5ml | 支 | 200220.02 |
| 8 | 马来酸桂哌齐特注射液 | 2ml:80mg | 支 | 189964.80 |
| 9 | (甘精胰岛素 | 300单位 | 支 | 182408.87 |
| 10 | 疏血通注射液 | 2ml\*10 | 支 | 174625.21 |
| 11 | 莫西沙星氯化钠注射液 | 0.4g | 盒 | 171171.77 |
| 12 | 阿卡波糖片 | 50mg×30 | 盒 | 170364.62 |
| 13 | 头孢地尼分散片 | 50mg\*12 | 盒 | 170360.96 |
| 14 | 喜炎平注射液 | 5ml | 支 | 154678.80 |
| 15 | 银杏二萜内酯葡胺注射液 | 5ml | 支 | 151048.00 |
| 16 | 伏格列波糖分散片 | 0.2mg\*30 | 盒 | 147879.48 |
| 17 | 雷贝拉唑钠肠溶胶囊 | 20mg\*7 | 盒 | 147194.64 |
| 18 | 注射用头孢地嗪钠 | 1g | 支 | 141476.72 |
| 19 | 罗格列酮钠片 | 4mg\*15 | 盒 | 141314.34 |
| 20 | (锐30笔)门冬胰岛素注射液 | 300国际单位(IU) | 支 | 137725.74 |

# 药政法规

## 关于印发第一批国家重点监控合理用药药品目录（化药及生物制品）的通知

**国卫办医函〔2019〕558号**

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委、中医药管理局：

　　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》和国家卫生健康委《关于做好辅助用药临床应用管理有关工作的通知》，国家卫生健康委会同国家中医药局在各地报送的省级推荐目录基础上，形成了《第一批国家重点监控合理用药药品目录（化药及生物制品）》（以下简称《目录》）。现印发给你们，供各地在加强合理用药管理、开展公立医院绩效考核等工作中使用，并提出以下工作要求：

　　一、制定省级和各医疗机构目录

　　各省级卫生健康行政部门要会同中医药主管部门在《目录》基础上，形成省级重点监控合理用药药品目录并公布。公布后及时报国家卫生健康委和国家中医药局备案。各级各类医疗机构在省级目录基础上，形成本机构重点监控合理用药药品目录。省级和各医疗机构的目录应当按照要求以政务公开、院务公开、官方网站公示等形式向社会公布。

　　二、重点监控目录内药品的临床应用

　　各医疗机构要建立重点监控合理用药药品管理制度，加强目录内药品临床应用的全程管理。进一步规范医师处方行为，对纳入目录中的药品制订用药指南或技术规范，明确规定临床应用的条件和原则。已有相关用药指南或指导原则的，要严格按照指南或原则执行。对纳入目录中的全部药品开展处方审核和处方点评，加强处方点评结果的公示、反馈及利用。对用药不合理问题突出的品种，采取排名通报、限期整改、清除出本机构药品供应目录等措施，保证合理用药。

　　三、加强目录外药品的处方管理

　　对未纳入目录的化药、生物制品，医师要严格落实《处方管理办法》等有关规定，按照药品说明书规定的适应证、疾病诊疗规范指南和相应处方权限，合理选择药品品种、给药途径和给药剂量并开具处方。对于中药，中医类别医师应当按照《中成药临床应用指导原则》《医院中药饮片管理规范》等，遵照中医临床基本的辨证施治原则开具中药处方。其他类别的医师，经过不少于1年系统学习中医药专业知识并考核合格后，遵照中医临床基本的辨证施治原则，可以开具中成药处方；取得省级以上教育行政部门认可的中医、中西医结合、民族医医学专业学历或学位的，或者参加省级中医药主管部门认可的2年以上西医学习中医培训班（总学时数不少于850学时）并取得相应证书的，或者按照《传统医学师承和确有专长人员医师资格考核考试办法》有关规定跟师学习中医满3年并取得《传统医学师承出师证书》的，既可以开具中成药处方，也可以开具中药饮片处方。

　　四、加强药品临床使用监测和绩效考核

　　各级卫生健康行政部门、中医药主管部门和各医疗机构要建立完善药品临床使用监测和超常预警制度。重点将纳入目录的药品临床使用情况作为医疗机构及其主要负责人的考核内容，与医疗机构校验、评审评价、绩效考核相结合，考核结果及时公示。对尚未纳入目录管理的药品，做好常规临床使用监测工作，发现使用量异常增长、无指征、超剂量使用等问题，要加强预警并查找原因。对存在违法违规行为的人员要严肃处理。

国家卫生健康委将会同国家中医药局对《目录》进行动态调整。

国家卫生健康委办公厅　　　　　国家中医药局办公室

2019年6月11日

第一批国家重点监控合理用药药品目录

（化药及生物制品）

（排名不分先后）

|  |  |
| --- | --- |
| 序号 | 药品通用名 |
| 1 | 神经节苷脂 |
| 2 | 脑苷肌肽 |
| 3 | 奥拉西坦 |
| 4 | 磷酸肌酸钠 |
| 5 | 小牛血清去蛋白 |
| 6 | 前列地尔 |
| 7 | 曲克芦丁脑蛋白水解物 |
| 8 | 复合辅酶 |
| 9 | 丹参川芎嗪 |
| 10 | 转化糖电解质 |
| 11 | 鼠神经生长因子 |
| 12 | 胸腺五肽 |
| 13 | 核糖核酸Ⅱ |
| 14 | 依达拉奉 |
| 15 | 骨肽 |
| 16 | 脑蛋白水解物 |
| 17 | 核糖核酸 |
| 18 | 长春西汀 |
| 19 | 小牛血去蛋白提取物 |
| 20 | 马来酸桂哌齐特 |

# 药物警戒

## 加拿大警告芬太尼与中枢神经抑制剂联合使用的风险

加拿大卫生部2019年5月发布信息，警告芬太尼与中枢神经抑制剂联合使用引起的呼吸抑制、昏迷和死亡风险。

芬太尼（枸橼酸芬太尼，口/舌下泡腾片）仅用于治疗18岁及以上的癌症患者的突破性疼痛，这些患者已经接受了持续的阿片类药物治疗，并且对持续的基线癌症疼痛耐受。该药自2014年5月起在加拿大上市。

为了确保安全、有效地使用药物，加拿大卫生部回顾了由制造商开展的加拿大芬太尼处方的两项调查。这些调查表明一些处方医师并未充分了解当芬太尼与中枢神经抑制药物如苯二氮䓬类联合使用时的呼吸抑制、昏迷和死亡风险。加拿大卫生部希望提醒医务人员与芬太尼产品专论中的呼吸抑制、昏迷和死亡风险有关的重要安全性和使用信息。

芬太尼治疗应该只在18岁及以上对阿片类药物耐受性强的患者中使用，而且仅用于治疗突破性癌痛。芬太尼不能用于阿片类药物不耐受的患者，包括根据需要间歇使用阿片类药物的患者，因为对于非长期服用阿片类药物的患者任何剂量都可能导致危及生命的呼吸抑制和死亡。阿片类药物耐受性患者包括：每天至少口服60毫克的吗啡；或至少使用25微克/小时的芬太尼贴剂；或每天至少口服30毫克的羟考酮；或每天至少口服8毫克的氢吗啡酮；或每天至少口服25毫克的羟吗啡酮；或每日服用另一种等镇痛剂量的阿片类药物，持续一周或更长时间。

芬太尼与包括苯二氮类在内的中枢神经抑制剂或细胞色素P450 3A4 (CYP3A4)抑制剂合用可能导致呼吸抑制、低血压、深度镇静、昏迷和死亡。

芬太尼应谨慎使用，在与中枢神经抑制剂并用时应减少剂量，如苯二氮䓬类、其他阿片类镇痛药、全麻药、吩噻嗪类等镇静剂、镇静催眠药、抗抑郁药、抗精神病药、抗组胺药、中枢活性止吐药等中枢神经抑制剂（包括酒精和违禁药物）。

同时使用芬太尼与CYP3A4抑制剂可能会增加血浆中芬太尼的浓度，从而增加抑制剂的效果。如果需要同时使用，应考虑减少芬太尼的剂量，直到达到稳定的药物效果，应及时监测病人的呼吸抑制和镇静情况。CYP3A4抑制剂可能包括：茚地那韦、奈非那韦、利托那韦、克拉霉素、伊曲康唑、酮康唑、奈法佐酮、沙奎那韦、特利霉素、阿瑞匹坦、地尔硫卓、红霉素、氟康唑、葡萄柚汁、维拉帕米或西咪替丁。同样重要的是，患者不应该在没有咨询医生前就停止服用芬太尼，突然停药后可能出现戒断症状。如果不再需要该药，接受长期治疗的患者应逐渐停药。

加拿大卫生部将继续监测有关芬太尼的安全信息，以确定和评估潜在的危害。医务人员应该知道，加拿大产品专论是根据需要定期更新的，并可从制造商或加拿大卫生部的药品数据库中获取。也鼓励医务人员向加拿大卫生部报告任何怀疑与使用芬太尼有关的不良反应。

（加拿大卫生部）

## 日本警告奥司他韦的出血风险

2019年3月，日本厚生劳动省（MHLW）和药械管理局（PMDA）宣布，奥司他韦（商品名为达菲）的说明书应进行修订，以包含出血的不良反应以及与华法林合并使用的注意事项。奥司他韦批准用于A型和B型流感病毒的预防和治疗。在既往3个财政年度期间，日本共报告了30例使用奥司他韦治疗的患者发生出血的病例，其中的3例病例与产品的因果关系不能排除。至今未报告患者死亡的病例。此外，在奥司他韦和华法林联用的患者中未报告有出血的病例。MHLW和PMDA得出结论认为，基于目前对可获得证据审查的结果，有必要对产品说明书进行修订。

（WHO Newsletter）

## 新西兰警告列汀类降糖药的大疱性类天疱疮风险

2019年5月7日，新西兰药品和医疗器械安全管理局（Medsafe）发布信息，警告列汀类抗糖尿病药引起的大疱性类天疱疮风险。

最近，有文献显示用于治疗2型糖尿病的二肽基肽酶-4（DPP-4）抑制剂（也称为“列汀类”）与大疱性类天疱疮相关。

大疱性类天疱疮是一种自身免疫性疾病，会导致表皮下水疱。自身抗体和活化的T淋巴细胞以表皮基底膜中的蛋白质为靶标，触发炎性进程，导致水疱形成。大多数大疱性类天疱疮的病例发生于60岁以上个体，其通常表现为重度瘙痒和充满液体的大水疱（1-3厘米），称为大疱。大疱最终破裂，留下湿润的糜烂皮损，结痂后痊愈而无瘢痕形成，也可能累级黏膜。大疱性类天疱疮通常是一种自限性疾病，其临床病程可持续数月至数年。然而，它也可能是一种严重且潜在致死性疾病，尤其是当皮损分布广泛或对治疗耐药时。

大疱性类天疱疮的风险升高与下列因素有关：高龄；HLA关联提示遗传易感性；暴露于某些药物；合并神经系统疾病（例如卒中、痴呆、帕金森病）、银屑病、癌症、皮肤感染等。

药物性大疱性类天疱疮的病例报告中最常见涉及青霉胺和呋塞米。在国际上也已报告了与卡托普利、青霉素及其衍生物、柳氮磺胺吡啶和局部用氟尿嘧啶相关的病例。病例对照研究发现大疱性类天疱疮与神经安定药、髓袢利尿药和螺内酯存在显著相关性。

最近，有文献显示DPP-4抑制剂与大疱性类天疱疮相关。该关联性的证据最初基于病例报告和国家药物警戒数据库分析，且现已包含了对照性观察性研究。尚未充分了解DPP-4抑制剂与大疱性类天疱疮间关联性的病理机制。

在新西兰获批的DPP-4抑制剂有维格列汀、西格列汀和沙格列汀。在维格列汀和西格列汀的数据表中，大疱性类天疱疮被列为源自上市后经验的不良事件。1965年至2018年间，新西兰不良反应监测中心收到20例怀疑是由药物引起类天疱疮的不良反应报告。其中1例报告与D-青霉胺有关，3例与青霉素衍生物有关，1例与呋塞米有关。尚无涉及与DPP-4抑制剂相关的类天疱疮反应方面的报告。

若怀疑某种药物可引起大疱性类天疱疮，请停药并考虑转诊至皮肤科专科医师。大疱性类天疱疮的一线治疗通常涉及局部或全身用皮质类固醇和支持性治疗，但也可能需要免疫抑制剂治疗。

（新西兰Medsafe网站）

## 多索茶碱注射液致过敏性休克1例

1 临床资料

患者，男，72岁，因“间断胸闷､憋气 3月，喘息 1月”于2018年7月5日入院｡查体：体温36.7 ℃，脉搏90次/分，呼吸16次/分，血压148/87mmHg(1mmHg=0.133kPa)｡双肺呼吸音粗，可闻及少量湿啰音｡血常规示：白细胞7.26×109/L，中性粒细胞百分比61.1%，血小板 250×109/L｡胸部 CT 示：双肺间质性病变，双肺肺气肿，钙化及索条｡患者既往高血压病史7年，平日口服替米沙坦片20mg，氨氯地平片2.5mg，血压控制在 110/70 mmHg，10d前停用降压药；甲状腺功能减退病史3年，现口服左甲状腺素片1.25片｡药物过敏史：1年前曾使用头孢菌素类药物后出现瘙痒胸闷等过敏样表现，具体药物及处置不详｡患者否认食物过敏史，无糖尿病，脑血管病病史｡否认肝炎､结核等传染病病史｡否认输血史，家族遗传史不详｡入院诊断：(1)胸闷待查：慢性阻塞性肺疾病？肺感染？间质性肺炎？；(2)高血压3级(极高危)；(3)甲状腺功能减退｡

患者入院当日(7月5日)14：21 给予多索茶碱注射液(黑龙江福和制药集团股份有限公司，批号180504)0.3g+0.9% 氯化钠注射液 (华仁药业股份有限公司，批号E1803033)100m静脉滴注｡14：55多索茶碱静脉滴注结束后患者出现轻微憋气､胸闷，给予吸氧后症状好转｡15：02经0.9%氯化钠注射液冲输液器后继续给予盐酸氨溴索注射液(天津药物研究院药业有限责任公司，批号1804052)30mg+0.9%氯化钠注射液100mL(华仁药业股份有限公司，批号 E1803033)｡15：39经0.9%氯化钠注射液冲输液器后给予左氧氟沙星氯化钠注射液(第一三共制药有限公司，批号 BT020N1)0.5g静脉滴注，患者无特殊不适｡

7月6日患者于10：50开始静脉输注药物，给予多索茶碱注射液(黑龙江福和制药集团股份有限公司，批号180504)0.3g+0.9%氯化钠注射液(华仁药业股份有限公司，批号 E1803033)100mL，静脉滴注｡2min后患者诉周身瘙痒，胸闷､憋气，立即停药，给予低流量吸氧，注射用甲泼尼龙琥珀酸钠针 40 mg+0.9%氯化钠注射液100mL，静脉滴注，患者血压测不出，意识清，四肢乱动，呼吸困难，给予口咽通气，呼吸机辅助呼吸｡心电图示：窦性心动过速，心率 108 次/分，下壁心梗？急查心肌酶､TNT；11：06 监护示血氧波动在 84% 左右，心率：56~84次/min，血压仍测不出，给予葡萄糖氯化钠注射液500 mL 静脉滴注；11：16 患 者心率 118 次/min，血氧97%，血压78/50mmHg，患者诉畏寒，四肢瘙痒，双 上肢皮肤呈斑片状红疹，成团，不高于皮肤；11：18给予甲泼尼龙琥珀酸钠针 40 mg 静脉推注，患者血氧 100%，心 率 115 次/min；11：20给予盐酸肾上腺素注射液1mg静脉推注；11：25患者心率140次/分，血氧波动在84%~97%，患者诉畏寒，四肢瘙痒未见好转，四肢乱动，呼吸急促；11：26给予盐酸苯海拉明注射液20mg肌肉注射；11：27给予盐酸肾上腺素注射液1mg静脉推注，注射用泮托拉唑钠40mg+0.9%氯化钠注射液100mL，静脉点滴；11：29患者心率104次/min，血氧97%，血压波动在 114-116/63~68 mmHg，患者仍诉瘙痒，畏寒不见好转；11：41 再次给予盐酸肾上腺素注射液1mg静脉推注；11：44给予盐酸苯海拉明注射液20mg肌肉注射；11：47给予葡萄糖氯化钠注射液 500 mL 静脉滴注；11：56给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠针 40 mg 静脉推注；12：00给予盐酸苯海拉明注射液20mg 肌肉注射；12：25给予葡萄糖氯化钠注射液500mL+氯化钾注射液1g静脉滴注｡实验室检查回报：CK-MB：43U·L-1，CK 及 TNT 未见明显异常｡后患者心率波动在80~90次/min，血氧98%~100%，血压102~95/63~84mmHg，患者呼吸平稳，畏寒及瘙痒缓解，继续补液､抑酸､脱敏等对症治疗｡

7月6日继续给予左氧氟沙星注射液0.5g，静脉滴注，qd抗感染；盐酸氨溴索注射液 30 mg+0.9% 氯化钠注射液 100 mL，静脉滴注，bid祛痰治疗，患者未再出现皮疹､胸闷､憋气，喘息症状好转，于2018年7月13日出院｡

2 讨论

患者用药后出现血压迅速下降，四肢厥冷､心动过速；胸闷､憋气､呼吸困难；周身瘙痒､风团样皮疹，符合”过敏性休克”判定标准｡根据国家食品药品监督管理局《药品不良反应报告和监测管理办法》采用的标准，对该患者的药物不良反应进行关联性评价：(1)过敏样反应发生在静脉滴注多索茶碱注射液2min后，时间关系具有合理性；(2)药师检索文献发现有1例多索茶碱注射液出现过敏反应的相关报道｡(3)该患者出现过敏性休克后立即停药，给予脱敏､补液等治疗后好转｡(4)患者入院生命体征平稳，血常规､肝肾功能等均无明显异常；出现过敏性休克时查 CK-MB略有升高，CK 及 TNT 未见明显异常，过敏样反应无法用患者的疾病进展进行解释｡患者发生过敏性休克前仅使用3种药物，其中左氧氟沙星和氨溴索的使用与次日多索茶碱的使用已相隔20h，左氧氟沙星和氨溴索已被大部分消除，并且其与多索茶碱之间未见药物相互作用的报道｡患者出现过敏性休克后仍继续使用左氧氟沙星注射液和氨溴索注射液，未再出现过敏反应，故此过敏性休克无法用患者其他合并药物进行解释｡(5)临床实践再次使用多索茶碱注射液进行药物治疗是不可能的｡因此多索茶碱注射液与过敏性休克的关联性评价为：很可能｡

过敏性休克是外界某些抗原性物质进入已致敏机体后导致的，以急性周围 循环灌注不足为主的全身速发变态反应｡其发生机制为：当已致敏的机体再次接触过敏原，过敏原通过与效应细胞结合的IgE 抗体介导其脱颗粒释放活性物质，产生严重的过敏反应｡刘化侠等就225例过敏性休克致死亡进行分析，在 30 min以内药物过敏性休克致死亡率高达82.22%，其中 51.11% 是 在 10 min 以内引 起死亡的｡本患者入院当日使用多索茶碱注射液后出现轻微憋气､胸闷，给予吸氧后好转，推测为机体首次接触抗原，产生抗体的过程｡次日再次使用多索茶碱注射液为过敏原接触已致敏机体，2min后即发生严重过敏性休克，与相关资料的 统计结果基本一致｡

多索茶碱为新一代具有显著支气管扩张和抗炎作用的甲基黄嘌呤衍生物，通过抑制平滑肌细胞内的磷酸二酯酶发挥松弛支气管平滑肌､抑制喘息的作用｡多索茶碱不良反应主要为恶心､呕吐､上腹部疼痛､头痛失眠､心动过速等｡在赵斌等[5]的茶碱类药物不良反应回顾性文献分析中提到，132例不良反应病例中 (其 中氨茶碱107 例，多索茶碱仅 6例)，43.94%的不良反应发生在用药后 1min~0.5h 之间，以过敏性休克和全身严重过敏为主，但多索茶碱具体发生例数不详｡文献检索显示，多索茶碱致过敏反应2例，肝损害1 例，心律失常 1 例，急性尿储 留 1 例，失眠 1例，精神症状3例，尚无过敏性休克的报道｡张化冰报道的过敏反应表现为心悸､手和头部震颤，并非典型的过敏样表现｡辛宇波等等报道的过敏反应为1例80岁的女性患者，既往有青霉素､头孢菌素过敏性休克的病史，静脉滴注多索茶碱注射液 10 min后，患者出现面色苍白､呼吸困难､四肢抽搐｡

本例患者在1年前使用头孢类药物后出现过敏样症状，本次使用多索茶碱注射液 2 min后出现低血压､皮疹瘙痒､胸闷等过敏性休克样表现，在过敏史和发作时间上与文献报道较为相似，而本例过敏性休克样表现更为严重｡多索茶碱由于其不良反应少，平喘作用强，为呼吸科常用平喘药物｡尽管多索茶碱致过敏性休克发生率较低，但若不能及时给予患者处理将导致严重后果｡

本案例提示我们：(1)在使用多索茶碱前，医师､药师应注意询问患者过敏史，对易过敏人群应给予特殊关注｡(2)使用多索茶碱后，特别是用药30min内，医护人员应加强床边巡视，主动询问患者有无不适，并密切观察患者情况｡(3)随时准备好发生过敏反应的相关抢救药品及设备，一旦出现过敏反应立即停止使用多索茶碱，并进行抗休克､抗过敏抢救｡此次发生过敏性休克严重不良反应，将此病例进行报告，希望引起临床医师､护士及药师的注意｡

（摘自《中国医院药学杂志》）

# 合理用药

## 川芎对药配伍探析

对药，是由单味药演变为方剂的肇始，是方剂学中药物组方的基本单位。对药不是任意 2 种药物的机械拼凑，而是依据病情和药性，有针对性、规律性的组合，相较单味药，对药具有组方法度与配伍规律；相对于方剂，对药配伍简单，临床应用更具有针对性，方剂学中某些“小方”即是对药直接应用。

川芎为伞形科植物川芎 Ligusticum chuanxiong Hort．的干燥根茎。始载于《神农本草经》，被列为上品，为常用中药。川芎味辛，性温，少阳本经引经药。据《神农本草经》记载，川芎主治“中风入脑、头痛、寒痹筋挛缓急、金疮、妇人血闭无子”。川芎“直达三焦”，川芎上行头目治头痛，下行血海治经病，中开郁结治胸胁痛，旁达四肢治风湿痹症。川芎活血祛瘀作用广泛，适宜瘀血阻滞各种病症；祛风止痛，效用甚佳，可治头风头痛、风湿痹痛等症。本文主要介绍几种临床较常用的与川芎配伍的药对。

1 川芎配伍当归

 当归、川芎合用，气血同调，补中有行，是临床尤为常见的配伍，数据统计《中医方剂大辞典》中含此对药配伍的方剂共有 1242 首。当归味辛甘性温，质润能补，养血活血，补肝益脾。当归以养血为主，川芎以行气为要，二者配伍气血兼理，补中有行，相须为用，共收补血行血之功。常见配伍的方剂如生化汤重用当归补血活血，化瘀生新，为君药；川芎活血行气，为臣药；二药配伍既养血又活血，既化瘀又生新，兼具温经散寒等功效。温经汤川芎与当归配伍，养血调经，活血祛瘀，使新血生，瘀血去，祛瘀、温经并用。

2 川芎配伍柴胡

川芎配伍柴胡为临床常用疏肝理气，扶正解表对药。两药味皆辛，同入肝胆经，疏肝解郁，兼有行气活血之力。如败毒散川芎行气活血，祛风止痛，柴胡解肌透邪，二药合用共助君药解表透邪，增加行气、宣痹、止痛等功能，共为臣药扶正祛邪。柴胡疏肝散中两药配伍治疗肝气郁滞。柴胡微寒，能散热解表，与行气活血之川芎配伍，能解表退热、疏散少阳之邪。临床用时两药以等量为宜。

3川芎配伍香附

香附味辛苦，入肝脾三焦经，疏肝解郁，理气宽中，调经止痛，《本草纲目》谓香附为“气病之总司，女科之主帅”。川芎香附配伍见于越鞠丸、膈下逐瘀汤、木香顺气丸、香附归芎汤及柴胡疏肝汤等。二药皆取植株根茎，味辛而入足厥阴，然香附偏入气分，川芎偏于血分，二者配伍气血并理，可解肝郁，理气滞，主治气郁、血滞所致的痛证、月经不调等。且二药入肝经，理肝气行肝血，亦可“通因通用”治疗肝郁气滞导致的衄血、吐血。用量可以香附倍川芎，同时应注意二药相加行气之力更悍，故宜炒用，使走窜之力不致太过。越鞠丸中香附行气解郁而为君药，川芎活血行气，治血郁，加强君药行气解郁之功能。

4、川芎配伍黄芪

川芎、黄芪配伍之“川芎黄芪汤”见于《产宝》。黄芪甘温，归脾肺经，张锡纯谓之“既善补气，又善升气”，常用于脾肺气虚诸证。二药相使，黄芪为主，补益气血，使气盛血行，川芎疏导充盛之气血缓骤补之急，为补气活血之常用对药。若用于外科疮疡，黄芪托毒外出，川芎行气活血疏理肌腠，以使毒邪一鼓而出。补阳还五汤重用黄芪补气，气行则血行，祛瘀通络以治标，当归尾补血活血、通络而不伤正为臣药，佐以川芎助君臣活血行气，合而用之，补气、活血、祛瘀通络、标本兼治。

5 川芎对药治疗头痛

“药无引使，则不通病所”，以引经药为佐，配伍“头痛妙药”川芎的对药组合治疗头痛亦为临床常用。根据头痛部位，参以经络循行，选择引经药，使药力直达病所。川芎对蒿本，治头顶部疼痛；川芎对白芷，治疗额头痛；川芎对柴胡，治侧头痛；川芎对羌活，治后头部疼痛；川芎对石膏，治阳明燥结头痛；川芎对荜茇，治风寒头痛；川芎对菊花，治风热头痛；川芎对防风，治风湿头痛；川芎对川楝子，治肝郁头痛；川芎对白僵蚕，治肝火头痛；川芎对天麻，治肝阳头痛；川芎对赤芍，治瘀血头痛。

6 小结

川芎能上行头目，中开郁结，下调经水，旁走脉络，通过中医方剂之君臣佐使配伍、药性配伍、药对配伍等配伍规律，发挥较好的疗效。川芎与不同的药物配伍使用时，能够相得益彰，会产生不同的疗效，临床辨证应仔细辨析，择优而用。研究川芎对药，必须以方剂学与中药学为基础，将对药进行简单的分类，执简驭繁，才能更好的沟通药与方之间的联系，理解以川芎组方的用药规律、加减变化，把握川芎的用药特点，真正达到“以一性之偏药，组合群之妙方”的要求。

## 地黄丸系列中成药的合理使用

在东汉《金匮要略》肾气丸的基础上，后世衍化出了一系列临床常用的地黄丸名方，如六味地黄丸、知柏地黄丸、麦味地黄丸、归芍地黄丸、杞菊地黄丸、明目地黄丸、桂附地黄丸等。这些地黄丸服用方便、疗效确切，但目前临床存在不少误用滥用的情况：比如，很多人认为地黄丸是保健品，即使无身体不适，也可自行购买服用；也有人去找西医医师开地黄丸处方，而西医医师大多对中医药理论的认识不深，难以正确地辨证使用地黄丸。地黄丸系列中成药均能补肝肾，主治肝肾亏虚之腰膝酸软、脉沉等。然而，不同的地黄丸有偏于滋补阴血和温补阳气的不同，主治证则有肝肾阴血亏虚和肾气肾阳虚之别。临床上，肝肾阴虚与肾气肾阳虚皆有腰膝酸软之症，使用时不能仅凭腰膝酸软，就随意选用地黄丸，使用前须明辨阴虚或阳虚、病位之偏重，根据不同地黄丸的功效特点准确选用。

1 金匮肾气丸

金匮肾气丸中生地黄性寒清热养阴，并能“通血脉，逐血痹”；桂枝长于化气行水。全方重在平补肾气，以复肾化气行水之功，故临证出现肾气亏虚、气不化水、肾主水功能下降而见小便不利或小便反多、入夜尤甚，痰饮、水肿、消渴等水液代谢障碍，小便异常变化的表现时，最为适宜。

2 桂附地黄丸

将金匮肾气丸中的干地黄易为熟地黄、桂枝易为肉桂，整方温补肾阳的作用凸显。临床适用于肾阳亏虚，命门火衰证，以温煦不足而见寒象明显为其临证特点，见腰膝冷痛、畏寒肢冷、夜尿频多、遗尿或尿失禁、阳痿、精冷精少、滑泄、宫寒不孕、舌淡而胖、脉沉细等。临床应用以腰痛脚软、畏寒肢冷、舌淡而胖、脉沉细为辨证要点。

3 六味地黄丸

六味地黄丸将肾气丸中的附子、桂枝去掉，将干地黄易为熟地黄而成，变为滋阴补肾的基础方，广泛运用于肝肾阴虚证，见腰膝酸软、头晕目眩、耳鸣耳聋、盗汗、遗精、消渴、骨蒸潮热、手足心热、咽干、牙齿动摇、舌红少苔、脉沉细数等。临床使用以腰膝酸软、头晕目眩、舌燥咽干、舌红少苔、脉沉细数为证治要点。

4 知柏地黄丸

知柏地黄丸是在六味地黄丸方中加入知母、黄柏二味而成。知母、黄柏为滋阴降火的药对，故知柏地黄丸清降虚火之力较六味地黄丸为甚，患者在肝肾阴虚证的基础上，虚火表现明显者，如五心烦热较重、尺脉数有力者，用此丸较为合适。

5 麦味地黄丸

麦味地黄丸是在六味地黄丸方中加入麦冬、五味子而成。麦冬善于养肺阴，五味子善于敛肺滋肾，二药加入六味地黄丸中，金水相生，滋肾阴更强，并兼能补肺阴，主治肺肾阴虚之咳嗽气喘、咳吐痰血、舌红少苔、脉沉细数等；亦可用于咳久伤阴。

6 杞菊地黄丸

杞菊地黄丸是在六味地黄丸方中加入枸杞子、菊花而成。枸杞子滋补肝肾、益精明目，菊花清肝明目、平抑肝阳，二药皆入肝经，都能明目，故该方较六味地黄丸滋补肝肾之力更强，且长于补肝阴以明目，兼能平抑肝阳。主治肝肾阴虚所致的眩晕、两目昏花、视物模糊，或目涩畏光、迎风流泪、舌红少苔、脉弦细等，临床使用以两目昏花或目涩畏光、舌红少苔、脉弦细为证治要点。

7 归芍地黄丸

归芍地黄丸是在六味地黄丸方中加入当归、白芍而成。当归、白芍均入肝经擅补肝血，是补养肝血、调经止痛的重要组合，故该方在补肝肾阴血基础上，尤长于补肝血。主治肝肾阴血亏虚证、月经不调、头晕目眩、耳鸣咽干、午后潮热、腰腿酸痛、脚跟疼痛、脉弦细等。由于方中当归、白芍均为补血调经要药，故对于肝肾阴血亏虚或肝血虚而致月经不调尤为适宜。

8 明目地黄丸

明目地黄丸是六味地黄丸方再加枸杞子、菊花、当归、白芍、剌蒺藜、石决明而成，其组成实则包含了杞菊地黄丸、归芍地黄丸方的药物，故该方兼具有杞菊地黄丸长于补肝阴和归芍地黄丸长于补肝血的特点，刺蒺藜、石决明又均入肝经平肝明目，因此该方养肝清肝明目力更强，善治肝肾阴血不足之目疾。临床使用以两目昏花或目涩畏光、脉沉弦细为证治要点。

综上，肾气虚或肾阳不足轻证宜选用金匮肾气丸。肾阳亏虚证宜用桂附地黄丸。肝肾阴虚证宜用六味地黄丸。阴虚火旺证宜用知柏地黄丸。肺肾阴虚证宜用麦味地黄丸。肝肾阴虚证偏肝阴虚者宜用杞菊地黄丸。肝肾阴血亏虚偏肝血虚者宜用归芍地黄丸。肝肾阴血亏虚之目疾宜用明目地黄丸。地黄丸类中成药宜空腹温水送服或淡盐水送服。用淡盐水送服较好，因盐味咸性寒，取“咸入肾”，可引药入肾，助补肾系列地黄丸直达病所，更好地发挥补肾的作用。

地黄丸系列中成药宜定期间断服用。丸剂类中成药相比汤剂的药量小，起效较缓慢，往往需坚持服用一段时间。服用一段时间后宜找专业中医师辨证和给予服药指导，看是否需要继续服用或另换它药，必要时交替服用。例如，肝肾阴虚患者出现有虚火之象，但虚火不甚，单服六味地黄丸恐其降火力不及，单服知柏地黄丸又恐其过于寒凉伤阳碍脾，则可予六味地黄丸和知柏地黄丸交替使用。

## 高脂血症的药物治疗

一、高脂血症的概念和流行病学

高脂血症通常指血浆中的胆固醇和（或）甘油三酯升高，高脂血症的临床分型包括高胆固醇血症、高甘油三酯血症、混合型高脂血症、低高密度脂蛋白血症。中国居民营养与慢性病状况报告 (2015 年)中指出中国成人血脂异常总体患病率40.4%。人群血清胆固醇水平的升高将导致2010 年-2030 年期间我国心血管病事件约增加920 万。

二、高脂血症的药物治疗

1、他汀类

（1）作用特点：他汀类能显著降低血清TC、LDL-C 和Apo B 水平，也能降低血清TG 水平和轻度升高HDL-C 水平。适用于高胆固醇血症、混合性高脂血症和ASCVD 患者。

（2）不良反应：肝功能异常（转氨酶升高）、肌肉不良反应（肌痛、肌炎和横纹肌溶解）。

（3）禁忌：失代偿性肝硬化及急性肝功能衰竭患者禁用。

（4）相互作用：①与环孢素、贝特类、大环内脂类抗生素同时使用时增加肌炎的发生率； ②与CYP药物代谢系统有关的药物同时使用可能发生不利的药物相互作用。

2、贝特类

（1）作用特点：通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体α和激活脂蛋白脂酶而降低血清TG 水平和升高HDL-C 水平。

（2）不良反应：消化不良、胆石症、肝脏血清酶升高、肌病。

（3）禁忌：严重肾病和严重肝病患者禁用。

（4）相互作用：①增强香豆素类抗凝药的疗效，合用时应减少口服抗凝药剂量； ②可使高蛋白结合率的药物（苯妥英钠、呋塞米等）药效增强，合用时应调整剂量；③与部分他汀类药物合用增加横纹肌溶解症的发生率。

3、烟酸类

（1）作用特点：大剂量时具有降低TC、LDL-C 和TG 以及升高HDL-C的作用。调脂作用与抑制脂肪组织中激素敏感脂酶活性、减少游离脂肪酸进入肝脏有关。

（2）不良反应：颜面潮红、肝脏损害、高尿酸血症、高血糖、棘皮症、消化道不适。

（3）禁忌：慢性活动性肝病、活动性消化性溃疡和严重痛风者禁用。

（4）相互作用：加强神经节阻滞剂（如经皮吸收的尼古丁或血管活性药物如硝酸盐、钙通道阻滞剂和类肾上腺素的抑制剂）的降血压作用。

4、胆酸螯合剂（树脂类）

（1）作用特点：胆酸螯合剂为碱性阴离子交换树脂，可阻断肠道内胆汁酸中胆固醇的重吸收。与他汀类联用，可明显提高调脂疗效。

（2）不良反应：胃肠道不适、便秘、影响某些药物的吸收。

（3）禁忌：异常β 脂蛋白血症和血清TG ＞ 4.5 mmol/L禁用。

（4）相互作用：延缓或降低其他与之同服的药物的吸收，特别是酸性药物。这些药物包括噻嗪类利尿剂、普萘洛尔、地高辛等；长期服用可导致维生素的缺乏，应补充脂溶性维生素。

5、胆固醇吸收抑制剂

（1）作用特点：能有效抑制肠道内胆固醇的吸收，促进肝脏LDL受体的合成，加速LDL代谢。

（2）不良反应：头疼和消化道症状。

（3）禁忌：妊娠期和哺乳期禁用。

（4）相互作用：与他汀联用可发生转氨酶增高和肌痛等副作用。

6、其他调脂药

（1）作用特点：普罗布考通过掺入LDL 颗粒核心中，影响脂蛋白代谢，使LDL 易通过非受体途径被清除。主要适用于高胆固醇血症，尤其是HoFH 及黄色瘤患者。

（2）不良反应：胃肠道反应、头晕、头痛、失眠、皮疹；极为少见的严重不良反应为QT 间期延长。

（3）禁忌：室性心律失常、QT 间期延长、血钾过低者禁用。

（4）相互作用：与可导致心律失常的药物合用时，应注意不良反应发生的危险性增加；加强香豆素类药物的抗凝血作用；加强降糖药的作用。

三、调脂药物的合理使用

1、调脂药物的选择

高胆固醇血症：首选他汀类，如单用他汀类不能使血脂达到治疗目标值可加用依折麦布；高甘油三酯血症：首选贝特类和烟酸类，也可选用n-3脂肪酸抑制剂；混合型高脂血症：（1）以TC与LDL-C增高为主，首选他汀类。（2）以TG增高为主，选用贝特类。（3）以TC、LDL-C与TG均显著升高，可联合用药。

2、联合用药

他汀类与依折麦布：两种药物分别影响胆固醇的合成和吸收，可产生良好协同作用。在大剂量使用他汀类药物仍不达标时，加用依折麦布为最佳选择。依折麦布不良反应小，联合使用患者耐受性好，不增加肝脏毒性、横纹肌溶解风险。

他汀类与贝特类：两者联用能更有效降低LDL-C 和TG 水平及升高HDL-C水平。由于他汀类和贝特类药物代谢途径相似，均有潜在损伤肝功能的可能，并有发生肌炎和肌病的危险，合用时发生不良反应的机会增多，因此，他汀类和贝特类药物联合用药的安全性应高度重视。

他汀类与烟酸类：联合治疗可显著升高HDL-C，而不发生严重的不良反应。烟酸增加他汀类药物的生物利用度，可能有增加肌病的风险，需要监测ALT、AST、CK。联用时有升高血糖的风险，应加强血糖监测。

他汀类与胆酸螯合剂：合用协同降低血清LDL-C水平，增加各自的降脂作用，并不增加各自的不良反应。

他汀类与n-3脂肪酸：合用用于治疗混合型高脂血症，并不会增加各自的不良反应。

## 退行性骨关节病的中医药治疗

退行性骨关节病又称骨性关节炎、增生性关节炎，好发于中老年人群，体力劳动者居多，大多发生于脊柱及关节部位，以颈椎、胸椎、腰椎、膝关节等全身负重关节为主。调查统计，近 20 年我国因关节疾病入院就诊的病患不断增多，退行性骨关节病变(骨关节炎)作为最常见关节疾病，约有半数＞60 岁的民众受困于该疾病，且因运动不当或外伤致使该病呈年轻化趋势。中医药作为退行性骨关节病变患者又一重要治疗手段，因其药效温和且无不良反应广受医患推崇。本文旨在分析中医药在退行性骨关节病变治疗中的应用价值。

一、病因及临床表现

该病主要是由于脊柱及关节的慢性劳损，引起关节及脊柱生物力学改变，受力的脊柱、关节极易造成椎间盘退变、骨质增生、关节退变，导致组织水肿、粘连、炎症、肉芽组织形成、纤维骨化等一系变化。机体的退行性改变导致关节软骨代谢失调，出现代偿性增生，最终使关节部分或完全丧失功能，病变部位出现疼痛、肿胀、变形、活动不利等一系列症状，临床表现为缓慢发展的关节疼痛、压痛、僵硬、关节肿胀、活动受限和关节畸形等，严重影响患者工作和生活。

二、中医对该病的认识

退行性骨关节病属中医学“骨痹”的范畴。《素问·痹论》云：“风寒湿三气杂至，合而为痹也。”认为风寒湿之邪是导致痹证的常见原因。《杂病源流犀烛·诸痹流源》补充说：“痹者，闭也。三气杂至，壅蔽经络，血气不行，不能随时祛散，故久而为痹。”风寒湿邪侵袭人体引起气血凝滞亦是导致痹证的常见原因。《医林改错》载“痹证有瘀血”。《内经》“肝主筋”“肾主骨”，是指肝藏血，能濡筋而束骨，肾藏精髓能滋骨而充骨。“肝为罢极之本”“肾为作强之官”，所谓“罢极”“作强”都与人的劳作、活动相关。“正气存内、邪不可干，邪之所凑、其气必虚。”可见痹证是由于正虚于内，腠理不密，风寒湿之邪侵犯机体，阻滞经络，致气血凝滞，血行不畅，以致筋肉、关节酸胀麻木而重痛，甚至关节肿大畸形。本病的发生与肝、肾、筋、骨、风、寒、湿、瘀有密切的关系。肝肾亏虚、精血不足，不能充养、束约骨骼，是发生本病的内在原因。风、寒、湿、瘀、邪阻经脉致不通则痛，为本病发生的外在因素。故本病病因病机为“本虚标实，邪实正虚”。肝肾亏虚、精血不足为本，风、寒、湿、瘀为标。中医学认为肾气盛、肾精足、髓化生有源、骨质得养，则机体发育健全，骨骼外形及内部结构强健；肾气衰则骨骼及关节发育不良，筋骨不坚、不能充骨。肝为营血之府，肝血足则筋脉强，能束骨而利关节，肝血虚则筋骨松动不稳，不能束骨。故肾充骨、肝束骨，椎体及关节才能正常运动。中年以后肝肾逐渐亏虚、日常过度劳作易耗精血，致气血逐渐亏虚，筋骨失其所养，兼风寒湿毒瘀侵入人体，流注关节，造成气血瘀阻局部，致使筋骨失其濡养而发病。

三、中医药治疗

退行性骨关节病变起病较隐匿且病情发展缓慢，多数患者确诊时其病症较为严重，患者可根据患者临床表现结合影像学检查确诊，当下西药治疗尚无特效药，以对症治疗为主，如患者疼痛时服用解热镇痛药物、关节肿胀有积液者给予局部封闭疗法或抽液治疗、麻木患者可服用 B 族维生素类药物，虽均可缓解病痛，但治疗效果均不理想。

中医治疗作为保守治疗方式，随着近几年养生文化的兴盛，越来越引起民众关注，当下以推拿按摩、针灸疗法及中药汤剂为主。大量临床资料显示：推拿按摩治疗退行性骨关节病变疗效较佳，医者将其手法归为止痛手法、解痉手法、消除关节肿胀手法等；针灸疗法以局部疼痛穴位为主(阿是穴)，结合辨证选穴(痛痹者加关元、肾俞，行痹者加血海、膈俞，着痹者加足三里与阴陵泉)均能缓解病痛感改善关节功能，具有较高的应用价值。

风寒湿痹证，多为肢体、关节酸痛、关节活动受限，遇寒或活动时疼痛加剧，患者脉弦紧或涩，治疗应以补肝肾、活血温经通络止痛为主，患者可服用三痹汤、加减木防己汤或蠲痹汤。①三痹汤源于《妇人大全良方》卷三。药方：秦艽15 g，川芎15 g，川独活15 g，生地黄 15 g，川续断 30 g，防风 30 g，人参30 g，当归 30 g，甘草 30 g，桂心 30 g，细辛30 g，杜仲(去皮，与姜汁混炒)30 g，白芍30 g，川牛膝30 g，白茯苓30 g，黄芪 30 g， 加 300 m L 水 煎 熬 ， 加 生 姜 3片、大枣 1 枚，煎至 150 m L，空腹热服，可治气血不足、手足拘挛及风痹、气痹。②加减木防己汤出自 《温病条辨》卷二，作为清热通络方剂，有祛湿蠲痹之效。药方：白通草6 g，桂枝9 g，薏仁9 g，滑石12 g，防己 18 g，石膏 18 g，加 800 m L 水熬至 300 m L，早中晚温服，可缓解患者关节疼痛，如桂枝与石膏合用有通络功效，防己能舒缓关节，滑石、薏仁可祛湿舒筋，综合应用以上药物能祛湿除热，温经通络，缓解关节肿痛。③蠲痹汤俗称祛风之剂，源于 《医学心悟》。药方：甘草 2.5 g，桂心 2.5 g，羌活 3 g，秦艽 3 g，独活 3 g，乳香 4 g，木香 4 g，海风藤 6 g，当归 9 g，桑枝9 g。水煎服可祛风除湿，可益气活血。④瘀血痹阻证患者患处刺痛、疼痛较剧、关节屈伸困难且病情易反复，骨关节僵硬变形，治疗以活血化瘀、通络止痛为主，患者可服用身痛逐瘀汤，该药出自《医林改错注释》。药方：羌活3 g，秦艽 3 克，香附 3 g，川芎 6 g，地龙 6 g(去土)，甘草 6 g，五灵脂(炒)6 g，没药 6 g，桃仁 9 g，当归 9 g，红花 9 g。水煎服有活血祛瘀、通痹止痛的功效，多用于治疗肩痛、臂痛、腰腿或周身疼痛者。若患者体质较虚可加 30～60 g 黄芪，秦艽、羌活能祛风除湿，当归、桃仁、红花、川芎能活血，地龙能通经，香附、灵脂能祛瘀血，综合应用多种药物可最大程度发挥药效，改善患者机体内部环境，增强其抗病能力。⑤肝肾不足证患者多伴有腰膝酸软、筋肉萎缩、肢体麻木问题，部分患者甚至会出现晕眩、耳鸣症状，严重影响其生活质量。治疗应以滋补肝肾、活经通络为主，患者可服用加味六味地黄丸。该药出自 《医宗金鉴》 卷五十五，常用以治疗先天不足引发的筋骨软弱疾病，有补肝肾益精血的功效。药方：麝香1.5 g，鹿茸9 g，牡丹皮15 g，泽泻15 g，五加皮15 g，怀山药24 g，茯苓24 g，山茱萸30 g，熟地黄30g，炼制蜜丸。成人服用 6 g，小儿服用4.5 g、盐汤送服。关节肿痛者可加入全蝎 6 g，胆南星 15 g；肌肉萎缩者加蜂房10～15 g、生地黄30～45 g。患者可口服汤药调节机体内环境，提高疗效。陈哲等在《中西医结合治疗退行性膝骨关节病效果分析》 中指出，在常规西药治疗的基础上加入中医辨证治疗，即患者加服中医汤剂其疗效佳，且患者关节疼痛、僵硬及活动功能等指标改善较为理想，能保障患者生活质量，具有较高应用价值。

此外，退行性骨关节病变患者还可行中药熏洗疗法，借助中药熏蒸、浸浴患处，该疗法最早出自 《内经》“其有邪者，渍形以为汗”。孙凯等在《骨关节退行性变采用中药洗剂治疗的疗效观察》 指出，在常规治疗的基础上加之中药洗剂，其疗效显著，值得推广应用。

## 药源性骨质疏松的致病药物及防治

骨质疏松是一种以骨矿物质含量低下、骨结构破坏、骨强度降低、易发生骨折为主要特征的全身骨代谢障碍性疾病。长期、大剂量使用影响骨代谢药物而引发的骨质疏松称为药源性骨质疏松。药源性骨质疏松可严重降低患者的生活质量及用药依从性，进而影响原发疾病的治疗效果。

1 致病药物、临床表现及作用机制

1.1促进骨吸收的药物

1.1.1口服抗凝药

华法林等口服抗凝药主要用于防治血栓栓塞性疾病。由其引起的骨质疏松常发生在桡骨远端、脊柱和髋骨，也见于肋骨，作用机制可能与其抑制降钙素沉积、促进骨吸收有关。

1.1.2钙调磷酸酶抑制剂

环孢素和他克莫司等钙调磷酸酶抑制剂主要用于器官移植后的排异反应及自身免疫性疾病。骨质疏松为其常见不良反应，多发生在脊柱部位，作用机制可能与其显著增加骨吸收有关。

1.1.3促性腺激素释放激素类药物

戈那瑞林，亮丙瑞林和戈舍瑞林等促性腺激素释放激素类药物主要用于治疗前列腺癌、绝经前期及围绝经期的子宫内膜异位症和乳腺癌。由其引起的骨质疏松常发生在脊柱、髋骨和桡骨远端，作用机制可能与其提高甲状旁腺素介导的破骨细胞活性，加速骨转换有关。

1.2抑制骨矿化的药物

1.2.1强效利尿药

呋塞米等强效利尿药主要用于治疗水肿和充血性心力衰竭。由其引起的骨质疏松常累及全身，尤其是髋部等非脊柱部位。作用机制可能是药物抑制钠离子和氯离子的重吸收进而抑制钙离子的吸收，增加钙离子在肾脏的排泄。

1.2.2质子泵抑制剂

奥美拉唑等质子泵抑制剂主要用于治疗消化性溃疡。由其引起的骨质疏松常发生在腰椎和髋骨部位，作用机制可能为质子泵抑制剂通过减少胃酸分泌改变了胃和十二指肠的酸性环境，进而影响钙离子的吸收，增加骨折风险，且风险与剂量、治疗时间呈正相关。

1.3促进骨吸收、抑制骨形成的药物

1.3.1噻唑烷二酮类降糖药

罗格列酮、吡格列酮等噻唑烷二酮类降糖药主要用于治疗胰岛素抵抗的2 型糖尿病。由其引起的骨质疏松常表现为全身骨骼受累，多见于女性患者，骨折部位常见于上肢，累及肱骨和手部；下肢骨折多在足部。作用机制可能与其促进绝经后女性破骨细胞分化和骨吸收，抑制成骨细胞分化和骨形成有关。

1.3.2肝素

肝素主要用于防治静脉血栓。常用的肝素多为普通肝素，由其引起的骨质疏松常发生在脊柱和肋骨。作用机制可能与其增加骨胶原溶解，促进骨吸收并抑制骨形成有关。低分子肝素引起骨质疏松的风险低于普通肝素。

1.3.3甲状腺激素

甲状腺激素主要用于治疗甲状腺功能减退和呆小症等。甲状腺激素替代治疗时，骨转换还与促甲状腺激素水平有关，促甲状腺激素水平较高者发生骨质疏松的倾向更高。

1.3.4甲氨蝶呤

甲氨蝶呤主要用于治疗白血病和自身免疫性疾病等。由其引起的骨质疏松常发生在下肢，如胫骨远端。作用机制可能与其减少成骨细胞活性、增加破骨细胞生成有关。甲氨蝶呤长期大剂量用于化疗可导致甲氨蝶呤骨病，临床表现为三联征：骨痛、骨质疏松症、压缩性骨折。

1.3.5芳香酶抑制剂

阿那曲唑等芳香酶抑制剂主要用于治疗绝经后雌激素或孕激素受体阳性的晚期乳腺癌。由其引起的骨质疏松常发生在下颌骨和脊柱部位，作用机制可能与药物降低体内雌激素水平有关。

1.3.6蛋白酶抑制剂

利托那韦、茚地那韦等蛋白酶抑制剂主要用于治疗人类免疫缺陷病毒( HIV) 等逆转录病毒的感染。由其引起的骨质疏松常发生在髋骨、脊柱和肱骨远端。HIV 感染者由于营养不良和慢性感染造成的细胞因子水平升高本身就可能引起骨质疏松，而使用蛋白酶抑制剂治疗的患者发生骨质疏松的比例远高于未用药者。

1.4促进骨吸收、抑制骨形成及骨矿化的药物

1.4.1糖皮质激素

糖皮质激素的药理作用主要为抗炎、抗休克及免疫抑制作用。由其引起的骨质疏松是最常见的药源性骨质疏松，通常累及全身骨骼，尤其多见于脊柱、肋骨和髋骨。

1.4.2抗癫痫药

抗癫痫药主要用于控制各种类型癫痫发作。其引起骨质疏松的机制可能为： 诱导CYP450，加速维生素 D 的分解。

2 监测、预防和治疗

对应用可引起骨质疏松药物的患者，应在必要时监测其尿钙、血 1，25( OH)2D3、磷酸以及骨转换生化标志物的水平，包括骨形成标志物(血清碱性磷酸酶、骨钙素、骨碱性磷酸酶、Ⅰ型前胶原氨基端前肽、Ⅰ型前胶原羧基端前肽) 和骨吸收标志物(血清抗酒石酸酸性磷酸酶、血清Ⅰ型胶原交联羧基末端肽等) ，也可进行骨密度检测。一旦患者出现药源性骨质疏松，最有效的干预措施是立即停用致病药物或减少给药剂量，同时给予抗骨质疏松药物治疗，最大程度减少药源性骨质疏松对患者的危害。

药源性骨质疏松的预防包括以下 3 个方面： 干预不良生活方式，如低钠、高钾、高钙和高非饱和脂肪酸饮食，加强体育运动，戒烟限酒；适当补充钙剂和维生素 D 制剂；严格控制致病药物的使用品种、给药方式、剂量及疗程，降低骨质疏松的风险。

药物治疗可根据临床实际情况选择钙剂、维生素D 制剂、双膦酸盐类药物、降钙素、雌激素类药物、选择性雌激素受体调节剂、氟化物、甲状旁腺素、锶盐、维生素 K2等。

3 小结

药物在治疗疾病的同时，还可能诱导一些疾病的发生。药源性骨质疏松的早期症状易被忽略，一旦进展为骨骼变形甚至骨质疏松性骨折，将大大增加患者的病残率与致死率。临床在使用可能引起药源性骨质疏松的药物时，应对个体进行评估，预测风险，用药期间密切监测患者的骨密度，尤其是长疗程用药时。如果诊断为骨质疏松，应停用或减少致病药物剂量，并给予相应治疗，将患者受到的损害降至最低。

# 信息交流

## 二甲双胍临床应用专家共识（2018 年版）

二甲双胍应用于临床已有 60 余年历史，是目前全球应用最广泛的口服降糖药之一，为全球防控糖尿病的核心药物。二甲双胍具有良好的单药/联合治疗疗效和安全性证据、卫生经济学效益证据、明确的预防心血管并发症等临床证据。

二甲双胍在我国已有 30 余年临床应用经验。2014 年版《二甲双胍临床应用专家共识》的问世和2016 年版的更新，为我国临床医生正确认识、合理使用二甲双胍提供了重要的学术参考。近两年，二甲双胍相关基础和临床研究证据不断丰富，新型降糖药物与二甲双胍联合使用的临床证据不断涌现，因此，我国内分泌临床专家、药学专家再次对《二甲双胍临床应用专家共识》进行更新。推荐意见见表 1。

表1主要推荐意见

|  |  |
| --- | --- |
| 项目及推荐内容 | 推荐级别 |
| **一、临床地位与使用时机** |  |
| 如无禁忌证和不耐受，二甲双胍是治疗 T2DM 的首选和全程药物，且应一直保留在糖尿病治疗方案中 | A |
| 二甲双胍是超重或肥胖 T2DM 患者首选用药，同样适用于体重正常患者，疗效和不良反应与 BMI 无关 | A |
| 二甲双胍有效降低糖尿病前期人群发生 T2DM 风险，目前我国尚未批准用于预防糖尿病 | C |
| **二、作用机制** |  |
| 二甲双胍主要通过减少肝糖输出、改善 IR、减少小肠内葡萄糖吸收和激活 AMPK 而降低血糖 |  |
| **三、剂量与临床疗效** |  |
| 二甲双胍起效最小剂量 500 mg/d，最佳有效剂量 2000 mg/d，成人最大推荐剂量 2550 mg/d。二甲双胍的疗效具有剂量依赖效应。在患者可以耐受的情况下，建议逐渐加量至最佳有效剂量 | A |
| 二甲双胍具有可靠的降糖疗效，单药治疗可使 HbA1c 下降 1. 0%～2. 0%（去除安慰剂效应后） | A |
| 二甲双胍可与其他任何非胰岛素类降糖药物联合应用；足剂量单用二甲双胍治疗 3 个月血糖控制不佳的患者，可考虑加用第二种降糖药，进一步获得明显的血糖改善 | A |
| 二甲双胍与胰岛素联合可以进一步改善血糖控制和减少胰岛素用量，并减少胰岛素治疗引起的体重增加和低血糖风险 | B |
| T1DM 患者如需控制血糖，可在胰岛素治疗基础上加用二甲双胍 | A |
| **四、特殊人群用药** |  |
| 二甲双胍可用于 10 岁及以上儿童；二甲双胍应用于老年人群时并无年龄限定。但因老年患者可能已出现肾功能减退，应在用药前及接受药物治疗期间定期检查肾功能并根据肾功能调整二甲双胍的剂量 | B |
| 二甲双胍在患者血清转氨酶超过 3 倍正常上限时应避免使用 | B |
| 肾功能不全患者需通过 eGFR 水平调整二甲双胍剂量：eGFR≥60 ml/（min·1.73 m2）无需调整剂量，eGFR 为 45～59ml/（min·1.73 m2）需调整剂量，eGFR＜45 ml/（min·1.73 m2）禁用 | B |
| eGFR＞60 ml/（min·1.73 m2）患者造影前或检查时停用二甲双胍，在检查完至少 48 h 且复查肾功能无恶化后可继续用药；eGFR 为 45～59 ml/（min·1.73 m2）患者使用造影剂及全身麻醉术前 48 h 应暂时停用二甲双胍，之后还需停药 48～72 h，复查肾功能无恶化后可继续用药 | A |
| **五、安全性** |  |
| 二甲双胍主要不良反应是胃肠道反应，多出现在治疗后 10 周。随着治疗时间延长，大多数患者可逐渐耐受或症状消失。小剂量起始，逐渐加量，适时调整剂量，非缓释制剂分次随餐服用，或改成 1 次/d 的缓释制剂，可减少胃肠道反应 | A |
| 二甲双胍本身无肝、肾毒性 | B |
| 目前尚无确切证据证明二甲双胍与乳酸酸中毒有关。在掌握好禁忌证的前提下，长期应用二甲双胍不增加乳酸酸中毒风险 | B |
| **六、对心血管系统的影响** |  |
| 二甲双胍具有明确的心血管保护作用。二甲双胍可减少新诊断及已经存在心血管疾病的 T2DM 患者的心血管事件发生风险 | A |

A：强力推荐，证据肯定，能够改善健康结局，利大于弊；B：推荐，有较好证据，能够改善健康结局，利大于弊；C：不作为常规推荐，有证据能够改善健康结局，但无法明确风险获益比；D：不推荐，证据不足或对健康结局弊大于利

一、临床地位与使用时机

1. 二甲双胍是治疗 T2DM 的一线首选和全程用药：二甲双胍具有可靠的短期和长期降糖疗效，单独使用可有效降低 T2DM 患者的 FPG 及 PPG，可使 HbA1c 下降 1. 0%～2. 0%（去除安慰剂效应后），可使中国新诊断 T2DM 患者的 HbA1c 降低1. 8%（含安慰剂效应）且不受体重影响。在相似的基线 HbA1c 条件下，最佳有效剂量（2000 mg/d）的降糖疗效优于其他口服降糖药。二甲双胍缓释片与普通片的疗效相似。二甲双胍单药治疗疗效不佳的患者，联合其他口服降糖药可进一步获得明显的血糖改善（Ⅰ级）。与其他口服降糖药作为一线治疗相比，以二甲双胍作为一线治疗的患者加用第 2 种口服降糖药或需要联合胰岛素治疗的时间最晚，后续需要调整治疗方案的概率也最低。二甲双胍联合胰岛素可进一步降低HbA1c，减少胰岛素用量、体重增加和低血糖风险。另外，二甲双胍具有心血管保护作用。二甲双胍的长期治疗与新诊断 T2DM 患者及已经存在心血管疾病的 T2DM 患者的心血管事件发生风险下降显著相关（Ⅰ级）。荟萃分析显示，二甲双胍可降低糖尿病患者的全因死亡率。二甲双胍具有良好的安全性和耐受性，单独使用不增加低血糖的发生风险，其胃肠道反应多为一过性，不导致肾脏损害，长期使用不增加高乳酸血症或乳酸酸中毒风险。与其他降糖药物相比，二甲双胍具有良好的成本-效益比（Ⅰ级）。因此，新近国内外糖尿病指南均建议，二甲双胍是治疗 T2DM 的首选药物和联合治疗方案中的基础治疗药物，且应一直保留在糖尿病治疗方案中。

2. 二甲双胍是 T2DM 患者的首选用药且不受体重限制：回顾性和前瞻性临床研究结果均显示，二甲双胍在超重、肥胖、正常体重的 T2DM 患者中疗效相当（Ⅰ级）。因此，体重不是能否使用二甲双胍治疗的决定因素。无论对于超重、肥胖或体重正常的患者，国内外主要糖尿病指南均推荐二甲双胍为治疗 T2DM 的首选用药。

3. 二甲双胍可预防糖尿病：二甲双胍能够减少糖尿病前期人群发生糖尿病的风险，具有良好耐受性和长期的有效性。DPP是一项糖尿病预防计划的随机对照研究，结果显示，强化生活方式干预和二甲双胍（850 mg，2 次/d）治疗，3 年内 T2DM 的发生率分别降低 58% 和 31%（Ⅰ级）。DPP 随访研究显示，生活方式干预组和二甲双胍组与安慰剂组相比，10 年内糖尿病的发生率分别降低了 34% 和18%（Ⅰ级）。DPP/DPPOS结果显示，与强化生活方式干预相比，二甲双胍减少糖尿病前期发展为糖尿病的发生率，减少患者体重增加，且接受二甲双胍干预者 10 年内医疗花费更低（Ⅰ级）。印度 IDPP 研究显示，二甲双胍单独或与强化生活方式干预联合应用均能降低糖尿病的发生风险26. 4% 和 28. 2%（Ⅱ级）。印度 D‐CLIP 研究显示，二甲双胍（1000 mg/d）联合生活方式干预可显著降低超重或肥胖糖尿病前期人群进展为 T2DM的发生率（Ⅱ级）。目前我国尚未批准二甲双胍用于预防糖尿病。

二、作用机制

二甲双胍降低高血糖的主要机制为作用于肝脏，抑制糖异生，减少肝糖输出；作用于外周组织（肌肉、脂肪），改善肌肉糖原合成，降低 FFA，提高 IS，增加对葡萄糖的摄取和利用；作用于肠道，抑制肠壁细胞摄取葡萄糖，提高 GLP‐1 水平；激活 AMPK，改善肌肉、脂肪、肝脏的能量代谢。

三、剂量与临床疗效

1. 二甲双胍的最小、最大及最佳使用剂量：临床研究显示，在 500～2000 mg/d 的剂量范围内，二甲双胍的降糖效果与剂量呈正相关。500 mg/d二甲双胍可降低 HbA1c 0. 6%（去除安慰剂效应），2000 mg/d 可降低 HbA1c 2. 0%，且胃肠道反应与1000 mg 或 1500 mg 无明显差异。UKPDS 研究中二甲双胍强化治疗剂量中位数达 2550 mg/d。因此，二甲双胍起效的最小推荐剂量为 500 mg/d，最佳有效剂量为 2000 mg/d。成人普通片可用的最大剂量为 2550 mg/d，缓释剂型推荐最大用量为2000 mg/d。

2. 二甲双胍使用剂量的调整：二甲双胍的剂量调整原则为“小剂量起始，逐渐加量”。开始时服用 500～1000 mg/d，l～2 周后加量至最佳有效剂量 2000 mg/d 或最大耐受剂量。二甲双胍可在进餐时服用或餐后立即服用。考虑药物的临床疗效及患者依从性，可采用简化的剂量方案，建议起始 500 mg，2 次/d，如无明显胃肠道不良反应，随后可逐步增至 1000 mg，2 次/d。二甲双胍的血浆半衰期为 5. 1 h，但其同时分布于红细胞储藏室，使全血消除半衰期达 17. 6 h。二甲双胍 1000 mg，2 次/d，可维持 24 h 有效血药浓度。可根据患者状况个体化治疗，通常每日剂量 1500～2000 mg，分2～3 次服用。从二甲双胍普通片转换为缓释片时，推荐相同剂量转换。应注意肝肾功能不全的患者需要调整剂量，详见第 4 节 中“特殊人群用药”。

3. 二甲双胍的剂型：目前国内外主要有单一成分的二甲双胍普通片（250 mg/片、500 mg/片或850 mg/片）、二甲双胍缓释片或胶囊（500 mg/片或 500 mg/胶囊）、二甲双胍肠溶片或胶囊（250/500 mg/胶囊）、二甲双胍粉剂，以及与其他口服降糖药（如磺脲类药物或 DPP‐4 抑制剂）组成的复方制剂。

4. 不同剂型二甲双胍疗效的区别：不同剂型的二甲双胍主要区别在于给药后溶出释放方式不同，普通片剂在胃内崩解释放；肠溶片和胶囊在肠道崩解释放；缓释片和缓释胶囊在胃肠道内缓慢溶出、释放。相对于普通片剂而言，缓释制剂一天一次可能具有更好的胃肠道耐受性 ，可提高患者的用药依从性。研究显示，等剂量二甲双胍缓释片 1 次/d 与普通片 2 次/d 或 3 次/d 降低HbA1c 能力相当。回顾性研究显示，患者缓释片用药依从性显著提高。

5. 二甲双胍单药治疗的降糖疗效：一项随机、双盲、平行对照研究结果显示，在减去安慰剂效应后，二甲双胍单药治疗 29 周可降低 FPG 3. 2 mmol/L、PPG 4. 0 mmol/L、HbA1c 1. 8%（Ⅰ级）。在中国人群开展的安慰剂对照的临床研究中，每日 1000mg 或 1700 mg 二甲双胍单药治疗可以使 HbA1c分别降低 0. 7% 和 1. 0%（去除安慰剂效应后）（Ⅰ级）。一项前瞻性、随机对照研究显示，在新诊断的曾经接受短期胰岛素治疗后的 T2DM 患者中，以二甲双胍（2000 mg/d）为基础的口服降糖药治疗组与甘精胰岛素治疗组的降糖疗效相当（Ⅰ级）。一项前瞻性、随机对照研究显示，在新诊断的T2DM 患者中，二甲双胍（1500 mg/d）的降糖疗效和阿卡波糖（300 mg/d）相当（Ⅰ级）。

6. 二甲双胍联合磺脲类药物的疗效：二甲双胍可改善 IR，减少肝糖输出；磺脲类药物可促进胰岛素分泌，两类药物联合，作用机制互补，具有更全面针对 T2DM 病理生理的特点，但应注意低血糖风险。二甲双胍联合格列本脲比单用二甲双胍或单用格列本脲能更好地控制 FPG 和 HbA1c（Ⅰ级）。磺脲类药物血糖控制不佳的患者治疗 18周后，格列吡嗪/二甲双胍复合制剂治疗的血糖达标率（HbA1c＜7. 0%）为 36. 3%，分别是单用二甲双胍治疗（8. 9%）和单用格列吡嗪治疗（9. 9%）的4. 1 倍和 3. 7 倍，同时复合制剂治疗组 FPG 水平控制更好（Ⅰ级）。二甲双胍联合格列喹酮治疗的 HbA1c 降低幅度（1. 7%）显著高于二甲双胍联合阿卡波糖治疗（0. 9%），且两个治疗组间低血糖、体重增加差异无统计学意义（Ⅰ级）。

7. 二甲双胍联合噻唑烷二酮类药物的疗效：二甲双胍联合噻唑烷二酮类药物能更好地降低HbA1c，显著改善胰岛功能和 IR，但联合治疗药物的不良反应（体重增加、升高 LDL-C）高于单用二甲双胍；罗格列酮/二甲双胍的复合制剂与单用二甲双胍比较，复合制剂降低 HbA1c 和 FPG 更显著。故 IR 严重的患者可考虑二甲双胍联合噻唑烷二酮类药物的治疗方案。

8. 二甲双胍联合格列奈类药物的疗效：格列奈类药物属于餐时促胰岛素分泌剂，与二甲双胍联用具有协同作用。在新诊断高 HbA1c 水平的T2DM 患者中，瑞格列奈和二甲双胍联合比单用瑞格列奈更有效降低 HbA1c，而低血糖发生风险无显著增加。故在二甲双胍联合磺脲类药物且低血糖发生风险较高时，可考虑选用二甲双胍联合格列奈类药物。在二甲双胍基础上加用米格列奈，可进一步降低 HbA1c、FPG 和 PPG，并提高达标率，而不良事件的发生率差异无统计学意义。

9. 二甲双胍联合 α‐糖苷酶抑制剂的疗效：二甲双胍与 α‐糖苷酶抑制剂联合，可兼顾 FPG 和PPG。超重 T2DM 患者在二甲双胍疗效不佳时，加用阿卡波糖能更好控制 HbA1c、FPG 和体重。在中国 T2DM 人群中的随机、对照研究显示，二甲双胍和磺脲类联用的降糖疗效优于二甲双胍和阿卡波糖联用（Ⅰ级）。这两种药物都有一定的胃肠道不良反应，联合应用可能增加胃肠道不良反应。

10. 二甲双胍联合 DPP‐4 抑制剂的疗效：二甲双胍与 DPP‐4 抑制剂的联合治疗，可针对 T2DM不同的病理生理缺陷，发挥机制互补、协同增效的降糖作用。二甲双胍单药控制不佳的 T2DM 患者加用 DPP‐4 抑制剂可有效改善血糖水平且耐受性良好（Ⅰ级）。若患者无禁忌证或不耐受，建议在二甲双胍单药足量治疗 3 个月疗效不佳时，可考虑开始联合 DPP‐4 抑制剂治疗。

11. 二甲双胍联合 SGLT‐2 抑制剂的疗效：目前已在我国上市的 SGLT‐2 抑制剂包括达格列净、恩格列净和卡格列净。SGLT‐2 抑制剂可有效抑制肾脏近曲小管 SGLT‐2 的活性，减少肾小管上皮细胞对葡萄糖的重吸收，增加尿中葡萄糖的排泄，从而降低血糖。随机对照试验和荟萃分析均显示，二甲双胍单药控制不佳的 T2DM 患者加用 SGLT‐2 抑制剂可进一步改善血糖，显著减轻体重及改善血压。

12. 二甲双胍联合 GLP‐1 受体激动剂的疗效：二甲双胍联合 GLP‐1 受体激动剂，可进一步降低 FPG 和 HbA1c，提高血糖达标率，改善胰岛 β 细胞功能和 IR，降低体重和 SBP，且不增加严重低血糖发生的风险（Ⅰ级）。在我国 T2DM 人群中开展的随机分组、对照性研究显示，利拉鲁肽联合二甲双胍与格列美脲联合二甲双胍降糖疗效相当，前者体重和血压显著降低，低血糖发生风险减少，但患者对二甲双胍联合利拉鲁肽治疗所导致的胃肠道反应的耐受性更差。

13. 二甲双胍联合胰岛素的疗效：二甲双胍可增强肝脏和肌肉组织的 IS，口服降糖药联合治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者启动胰岛素治疗后应保留二甲双胍。与胰岛素单药治疗相比，二甲双胍联合胰岛素可进一步降低 HbA1c，减少胰岛素用量、体重增加和低血糖风险；二者联合可能与心血管疾病和肿瘤风险下降相关（Ⅰ级）。HOME 研究显示，较单纯胰岛素治疗，二甲双胍联合胰岛素治疗显著提高降糖疗效，降低胰岛素用量（胰岛素日剂量平均减少 19. 63 IU），且体重增加更少（Ⅰ级）。对该研究次级终点的分析显示，二甲双胍治疗与大血管事件相对风险降低40% 相关。MERIT 研究显示，与门冬胰岛素30 单药治疗相比，二甲双胍联合门冬胰岛素 30 不仅有效控制血糖，且不增加低血糖，胰岛素所需剂量和患者体重增加更少（Ⅰ级）。回顾性研究显示，一日多次胰岛素注射或胰岛素泵强化治疗的住院 T2DM 患者，联合二甲双胍治疗后可显著减少血糖波动和夜间低血糖发生风险。

14. 新诊断、初始 HbA1c 高的 T2DM 患者经过短期胰岛素强化治疗后改成以二甲双胍为基础的口服降糖药治疗方案：一项中国研究发现，将短期胰岛素治疗后的 T2DM 患者随机分为甘精胰岛素治疗组和以二甲双胍为基础的口服降糖药治疗组，治疗 24 周后，两组降糖疗效相当，且以二甲双胍为起始的口服降糖药治疗方案简单易行，依从性好，较好地控制体重，成本‐效益比更佳。一项为期 2 年的开放标签、平行分组、对照临床研究显示，经胰岛素治疗后的 T2DM 患者，随机分别接受二甲双胍单药治疗或每 3 个月进行为期 1～2周的间断甘精胰岛素联合赖脯胰岛素强化治疗，使用二甲双胍单药治疗较间断胰岛素治疗能更好改善胰岛 β 细胞功能和 HbA1c 水平（Ⅱ级）。因此，接受短期胰岛素治疗的新诊断 T2DM 患者在高血糖症状得到改善后，可考虑改成以二甲双胍为基础的口服降糖药治疗方案。

15. 二甲双胍应尽早足量使用以维持更长的达标时间：在 500～2000 mg/d 剂量范围之间，二甲双胍疗效呈剂量依赖效应，且相比其他降糖药物 ，二甲双胍具有更好的成本‐效益比。ADOPT 研究显示，在新诊断 T2DM 患者中，二甲双胍（2000 mg/d）单药治疗可在 4 年内使受试者平均 HbA1c 水平维持在 7% 以下（Ⅰ级）。在一项长达 104 周的对照临床研究中，与西格列汀（100 mg/d）单药治疗相比，二甲双胍（2000 mg/d）单药治疗使受试者平均 HbA1c 水平维持在 7% 以下的时间增加约 24 周（Ⅰ级）。因此，在患者可耐受的情况下，单药最佳剂量（2000 mg/d）的二甲双胍治疗不但使血糖尽早达标，且得到更长时间的良好控制。

16. 二甲双胍用于胰岛素治疗的 T1DM 患者：T1DM 患者在胰岛素治疗基础上可加用二甲双胍，尤其适用于胰岛素剂量较大、体重增加明显的患者；但 DKA、糖尿病高血糖高渗综合征、糖尿病乳酸酸中毒患者禁用二甲双胍。临床研究发现，在 T1DM 患者中联合使用二甲双胍不仅能减少胰岛素用量，还可进一步降低血脂水平，尤其是LDL‐C 水平。对于单用胰岛素治疗血糖控制不佳的 T1DM 患者，如联合二甲双胍，可降低胰岛素用量 10%，减少使用胰岛素所带来的体重增加。荟萃分析显示，二甲双胍能降低 T1DM 患者的日常胰岛素剂量、体重及血脂水平，且不增加低血糖及 DKA 的发生风险（Ⅰ级）。

17. 二甲双胍的减重效果：二甲双胍具有减轻体重的作用。中国新诊断 T2DM 患者经二甲双胍单药治疗 16 周，正常、超重、肥胖患者的体重分别下降 1. 47 kg、2. 81 kg、2. 92 kg；基线 BMI 越高、WC 越大的患者，使用二甲双胍治疗后体重下降越多；但患者基线 BMI 水平对二甲双胍的疗效无影响。磺脲类、格列酮类和胰岛素等药物的使用可增加患者体重，联合二甲双胍可减轻上述药物对体重增加的影响；HOME 研究显示，与单用胰岛素治疗相比，二甲双胍联合胰岛素治疗体重少增加 2. 28～3. 85 kg（Ⅰ级）。由于不同研究的入组人群及试验方法存在一定差异，其结果可能有所不同。

四、特殊人群用药

1. 二甲双胍在心力衰竭患者中的应用：二甲双胍禁用于急性和不稳定性心力衰竭的患者。二甲双胍本身不会导致心力衰竭，也不会对心力衰竭患者造成不良影响。二甲双胍的治疗还可能与糖尿病患者心力衰竭和死亡发生风险的减少有关，与伴心力衰竭糖尿病患者的存活率提高相关。2018 年 ADA 糖尿病指南指出，如果肾功能正常，二甲双胍可用于病情稳定的充血性心力衰竭患者。欧洲版和中文版二甲双胍说明书中已删除慢性心力衰竭的禁忌证。

2. 65 岁以上老年患者使用二甲双胍：对于肾功能正常的老年 T2DM 患者，二甲双胍仍是一线首选用药，并没有具体的年龄限制。老年患者合理应用二甲双胍可以达到良好的降糖效果，且较少的低血糖风险对老年患者也有一定益处，但已出现肾功能减退的老年患者，需要定期监测肾功能（3～6 个月检查 1 次），并根据 eGFR 调整二甲双胍的剂量，原则如下：eGFR 为 45～59 ml/（min·1.73 m2）需调整剂量；eGFR＜45 ml/（min·1.73 m2）时禁用（具体调整方法详见本节肾功能不全患者的使用）。适合我国 CKD 患者的 eGFR 评估 公 式 为 ：eGFR［ml/（min·1.73 m2）］＝175 ×Scr-1. 234（mg / dl）× 年 龄-0. 179（ 女 性 × 0. 79）。

3. 二甲双胍用于儿童和青少年糖尿病患者：无需以胰岛素作为起始治疗的 10 岁及以上T2DM 患儿，诊断糖尿病后可予生活方式干预，不达标者以二甲双胍为起始治疗药物。二甲双胍可用于 10 岁及以上 T2DM 儿童或青少年，每日最高剂量不超过 2000 mg，不推荐用于 10 岁以下儿童。

4. GDM 患者使用二甲双胍：虽然国际多个学术组织推荐二甲双胍可用于 GDM 患者，但我国尚无二甲双胍孕期应用的适应证。《中国 2型糖尿病防治指南（2017 年版）》建议，如孕期有特殊原因需要继续服用二甲双胍的患者，应在充分告知孕期使用二甲双胍利弊前提下，在胰岛素基础上加用二甲双胍。2018 年 ADA 指南建议，胰岛素是治疗 GDM 的首选药物。在胰岛素不能使用的情况下可以考虑使用二甲双胍，但由于其能够通过胎盘，对胎儿的发育和出生后的长期影响尚需评估。2018 年 ACOG 妊娠期糖尿病临床指南建议，胰岛素是 GDM 患者的一线治疗药物，二甲双胍是可以选择的二线药物，当孕妇拒绝胰岛素治疗，或产科大夫认为患者不能安全使用胰岛素治疗时，可选用二甲双胍。哺乳期妇女应慎用，必须使用时，应停止哺乳。

5. 二甲双胍在肝功能不全的 T2DM 患者中的使用：二甲双胍不经过肝脏代谢，无肝脏毒性。一项系统性评价结果显示，二甲双胍对肝病的治疗有益，特别是在有 IR 和炎症反应的情况下。荟萃分析显示，二甲双胍较噻唑烷二酮类药物可显著改善患者碱性磷酸酶水平。肝功能严重受损会明显限制乳酸的清除能力，建议血清转氨酶超过 3 倍正常上限或有严重肝功能不全的患者应避免使用二甲双胍。

6. 二甲双胍在肾功能不全的 T2DM 患者中的使用：二甲双胍本身不会对肾功能有影响，但临床存在仅根据蛋白尿就停用二甲双胍的使用误区。建议根据患者 eGFR 的水平调整二甲双胍剂量：eGFR≥60 ml/（min·1.73 m2）无需调整剂量，eGFR 为 45～59 ml/（min·1.73 m2）之间需调整剂量，eGFR＜45 ml/（min·1.73 m2）禁用（Ⅴ级）。2018 年 ADA 指南对二甲双胍在肾功能不全患者的使用中认为 ，二甲双胍用于 eGFR＞45ml/（min·1.73 m2）的患者无需调整剂量，患者eGFR 为 30～45 ml/（min·1.73 m2）需评价风险与收益，禁用于 eGFR＜30 ml/（min·1.73 m2）的患者。二甲双胍中文版说明书指出，在没有其他可能增加乳酸酸中毒风险时，二甲双胍可用于中度肾功能不全患者 3a 级［Cr Cl 为 45～59 ml/min 或eGFR 为 45～59 ml/（min·1.73 m2）］，并需要调整剂量：通常起始剂量 500 mg 或 850 mg，1 次/d，最大剂量 1000 mg/d，分 2 次服用（Ⅴ级）。新近研究显示，1500 mg/d 二甲双胍对 CDK 3a 期安全，1000 mg/d 二甲双胍对 CKD 3b 期安全，500mg/d 二甲双胍对 CKD 4 期安全。

7. 患者造影或全身麻醉术前停用二甲双胍及恢复服用时间：eGFR＞60 ml/（min·1.73 m2）患者，在检查前或检查时必须停止服用二甲双胍，在检查完成至少 48 h 后且仅在再次检查肾功能无恶化的情况下才可以恢复服用。向血管内注射碘化造影剂可能导致肾功能衰竭，引起二甲双胍蓄积和增加乳酸酸中毒的 风险。中度肾功能不全［eGFR 为 45～59 ml/（min·1.73 m2）］患者，在注射碘化造影剂及全身麻醉术前 48 h 必须停止服用二甲双胍，在检查完成至少 48 h 后且仅在再次检查肾功能无恶化的情况下才可以恢复服用。

五、安全性

1. 二甲双胍禁忌证：二甲双胍禁忌证包括（1）中度（3b 级）和严重肾衰竭或肾功能不全［Cr Cl＜45 ml/min 或 eGFR＜45 ml/（min∙1.73 m2）］；（2）可造成组织缺氧的疾病（尤其是急性或慢性疾病的恶化），如失代偿性心力衰竭、呼吸衰竭、近期发作的心肌梗死、休克；（3）严重感染和外伤、外科大手术、低血压等；（4）已知对盐酸二甲双胍过敏者；（5）急性或慢性代谢性酸中毒，包括有或无昏迷的DKA（DKA 需用胰岛素治疗）；（6）酗酒者；（7）接受血管内注射碘化造影剂者，可暂时停用本品；（8）维生素 B12、叶酸缺乏未纠正者。

2. 二甲双胍常见不良反应：二甲双胍常见不良反应包括腹泻、恶心、呕吐、胃胀、乏力、消化不良、腹部不适及头痛，发生于治疗早期，多数患者可耐受。随着治疗时间的延长，上述不良反应可基本消失。小剂量开始，逐渐增加剂量或者改用二甲双胍缓释制剂是减少不良反应的有效方法。

3. 二甲双胍胃肠道反应与剂量的关系：二甲双胍引起的胃肠道反应发生多出现在治疗早期（绝大多数发生于前 10 周），多数患者随着治疗时间的延长，可逐渐耐受或症状消失。一项多中心、双盲、安慰剂对照研究显示，二甲双胍（1000mg/d）起始治疗，其胃肠道反应发生率为 24%，已接受二甲双胍 1000 mg/d 治疗的患者将剂量增至2500 mg/d 时，胃肠道反应发生率差异无统计学意义（Ⅰ级）。国内报道二甲双胍的胃肠道反应发生率为 15%，且与患者的体重、二甲双胍使用剂量无明显相关。如果二甲双胍增加剂量后发生严重胃肠道反应，可降至之前的较低剂量，耐受后再尝试增加剂量。二甲双胍缓释剂型可能具有更好的胃肠道耐受性，如患者不能耐受普通片，可试用缓释剂型。

4. 二甲双胍对维生素 B12吸收的影响：已有研究显示，长期服用二甲双胍可引起维生素 B12水平下降。国内荟萃分析显示，二甲双胍增加维生素 B12缺乏症的风险（增加 1. 09 倍）。其机制可能为（1）小肠蠕动的改变刺激肠道细菌过度生长，竞争性抑制维生素 B12吸收；（2）维生素 B12内因子水平的变化及钴胺素内吞受体的相互作用；（3）二甲双胍可以抑制回肠末端维生素 B12内因子复合物钙依赖性吸收（该抑制作用可以通过补充钙剂逆转）。一项研究显示，虽然二甲双胍可导致血清维生素 B12水平降低，但可改善细胞内维生素 B12代谢。长期使用二甲双胍者可每年测定 1 次维生素 B12水平，如缺乏应适当补充维生素 B12。

5. 二甲双胍与肝肾损伤：二甲双胍通过胃肠道吸收进行血液循环，几乎不与血浆白蛋白结合，不经过肝脏代谢，不竞争肝脏 P450 酶，在体内也不降解，而是直接作用于肝脏和肌肉，减少肝糖异生，增加肌肉葡萄糖酵解。因此，二甲双胍无肝毒性，推荐剂量范围内用药的肝功能正常者，不会造成肝损害。但肝功能受损者使用二甲双胍时应谨慎，因为肝功能受损会明显限制其对乳酸盐的清除能力。二甲双胍主要以原形经肾小管从尿中排出，清除迅速，12～24 h 约清除 90%。二甲双胍肾脏清除率约为肌酐清除率的 3. 5 倍。因此，二甲双胍本身对肾脏没有损害。另有研究提示，二甲双胍可能具有肾脏保护作用。但在肾功能不全患者中，二甲双胍的肾脏清除率下降，清除半衰期延长，导致血浆二甲双胍浓度上升，乳酸性酸中毒风险增加，因此肾功能不全患者在使用二甲双胍时，需根据肾功能情况调整使用剂量或停用（具体调整方法详见第 4 节中“特殊人群用药”）。低氧血症患者应避免使用二甲双胍。

6. 二甲双胍与乳酸酸中毒：目前尚无确切证据支持二甲双胍使用与乳酸酸中毒有关，肝、肾功能正常患者长期应用并不增加乳酸酸中毒风险。COSMIC 研究结果显示，使用二甲双胍的乳酸酸中毒发生率与其他降糖治疗无明显差异（Ⅰ级）。研究表明，肾功能正常患者使用二甲双胍不增加乳酸酸中毒风险，且二甲双胍发生乳酸酸中毒的几率不高于其他口服降糖药。

7. 二甲双胍与认知功能：二甲双胍对认知功能的影响目前尚不明确。研究显示，二甲双胍可通过 AMPK 信号通路激活下游神经干细胞中的非典型蛋白激酶 C（a PKC）‐CBP 通路，促进新神经元的生长，或对神经系统损伤有修复作用。回顾性队列研究提示，T2DM 患者发生的帕金森风险是非糖尿病患者的 2. 2 倍，其中单独使用磺脲类药物治疗的患者风险增加了 57%，但磺脲类药物与二甲双胍联用者的风险未见增加。

8. 二甲双胍与非降糖药物的相互作用：（1）下述情况建议密切监测血糖并调整二甲双胍和/或相互作用的药物剂量：使用氨氯吡咪、地高辛、吗啡、普鲁卡因胺、奎尼丁、奎宁、雷尼替丁、氨苯喋啶、甲氧苄氨嘧啶和万古霉素等经肾小管排泌的阳离子药物，会影响肾功能或二甲双胍分布；（2）下述情况需密切监测血糖：同时服用噻嗪类药物或其他利尿剂、糖皮质激素、吩噻嗪、甲状腺制剂、雌激素、口服避孕药、苯妥英、烟碱酸、拟交感神经药、钙离子通道阻滞剂和异烟肼等可引起血糖升高的药物。而在这些药物停用后，要密切注意低血糖的发生；合并服用氯磺丙脲的患者在换用二甲双胍的最初 2 周要密切监测血糖，氯磺丙脲在体内有较长滞留，易发生低血糖；（3）二甲双胍有增加华法林的抗凝血倾向；（4）树脂类药物（如苏合香、血竭、乳香等）与二甲双胍合用会减少其吸收。

六、对心血管系统的影响

1. 二甲双胍心血管保护作用：二甲双胍通过有效改善糖尿病和非糖尿病患者的 IR，降低基础和负荷后胰岛素水平，起直接或间接的心血管保护作用。UKPDS 研究显示，使用二甲双胍的肥胖 T2DM 患者的全因死亡风险相对下降 35%、心肌梗死风险下降 39%（Ⅰ级）；UKPDS 10 年随访研究显示，使用二甲双胍治疗带来的大血管并发症及死亡风险的获益具有延续效应，且其降低死亡和心肌梗死的作用显著优于磺脲类和胰岛素（Ⅰ级）。REACH 研究结果显示，二甲双胍治疗 2 年，全因死亡相对风险下降 24%。HOME研究结果提示，二甲双胍联合胰岛素比单用胰岛素可以减少大血管事件风险。意大利多中心队列研究将纳入的 T2DM 患者（平均 67 岁）按年龄及 eGFR 分层，结果提示，与其他降糖药物治疗相比 ，二甲双胍组心血管事件发生风险降低 。SPREAD 研究结果显示，对于有冠心病病史的T2DM 患者，与格列吡嗪组相比，二甲双胍组的主要终点事件发生风险降低 46%（Ⅰ级）。

2. 二甲双胍的心血管保护作用机制：二甲双胍可能通过减少心血管疾病的风险因素而达到心血管保护作用。心血管疾病的风险因素包括血脂异常 、IR、肥胖 、高血压 、非酒精性脂肪性肝病（NAFLD）等。控制风险因素是减少心血管事件的重要措施。二甲双胍目前已被证实可降低血糖、改善 NAFLD 和 IR（尤其是肝脏和肌肉）、减轻体重、改善血脂（主要改善 TG、LDL‐C 及 TC 水平，对 HDL‐C 改变不明显）和抗凝等。此外，二甲双胍可直接改善血管内皮细胞功能，增加血流量。

七、其他作用

1. 二甲双胍改善血脂的作用：二甲双胍能够改善脂肪合成与代谢。多项研究显示，二甲双胍可显著降低 T2DM 患者血浆 TG、LDL‐C 及TC 水平，但对 HDL‐C 改变不明显。

2. 二甲双胍改善 NAFLD 作用：中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组颁布《中国非酒精性脂肪性肝病诊疗指南（2010 年修订版）》提出，除非存在明显的肝损害（例如血清转氨酶大于 3 倍正常值上限）、肝功能不全或失代偿期肝硬化等情况，NAFLD 患者可安全使用二甲双胍（Ⅴ级）。有 14 项临床研究评价了二甲双胍对NAFLD 患者肝脏组织学、血清酶学和 IR 等指标的改善情况。所有研究均显示胰岛素抵抗指数明显改善，13 项研究显示血清酶学（谷丙转氨酶、谷草转氨酶）明显下降，5 项研究显示二甲双胍对肝脏炎症、脂肪变性和纤维化有显著改善作用。

3. 二甲双胍治疗 PCOS 作用：国内外应用二甲双胍治疗 PCOS 已有十余年历史。美国内分泌学会推荐 ，二甲双胍可作为 PCOS 合并T2DM/IGT 患者，生活方式干预（一线治疗）失败或月经不规则且无法应用避孕药（二线治疗）的情况下的一种治疗药物。AACE/ACE PCOS 临床诊治指南中推荐二甲双胍可作为青少年女性PCOS 单药或联合避孕药和抗雄激素药治疗的一线用药。在偏瘦的青少年女性中，最低日剂量控制在 850 mg 可有效改善 PCOS 症状；在超重和肥胖的青少年女性中，二甲双胍日治疗剂量常需要增至 1500～2500 mg（Ⅴ级）。二甲双胍还可减轻绝经前 PCOS 妇女的代谢综合征相关症状。循证医学证据表明，二甲双胍可降低血浆胰岛素水平，增加 IS，降低雄激素水平，提高雌二醇水平，改善 PCOS 患者的多毛症，使月经规律、诱导排卵。同时，二甲双胍用于 PCOS 患者除改善 IR和高血糖症等代谢状况，还可以改善 PCOS 患者的排卵、受孕及生产存活率。PCOS 患者可从500 mg/d 开始，每周加量 500 mg，直至 2000 mg/d（分 2 次餐时或餐后服用），维持数月，直至排卵，恢复月经，待发现怀孕时停药。国外也有用到2500 mg/d，安全性依然良好。目前我国药监部门未批准二甲双胍用于治疗 PCOS。

4. 二甲双胍的抗肿瘤作用：糖尿病可能是多种肿瘤，如乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌、子宫内膜癌等的风险因素。多项研究显示，二甲双胍可激活 AMPK 通路，而 AMPK 通路的激活除影响代谢外，还可抑制肿瘤的发生发展。多项荟萃分析结果显示，二甲双胍治疗与肺癌、前列腺癌、直肠癌、乳腺癌等癌症风险降低相关。