

临床药师参与1例重症天疱疮患者的药学监护[△]

谢凯^{1*},李志平^{1#},杨洋¹,谢碧香¹,薛汝增²(1.南方医科大学皮肤病医院药剂科,广州 510095;2.南方医科大学皮肤病医院皮肤科,广州 510095)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)10-1272-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.10.21

摘要 目的:探讨临床药师在重症天疱疮患者药物治疗过程中的作用。方法:临床药师参与1例重症天疱疮患者的药物治疗过程。根据患者出现的症状、不良反应及时调整医师的用药方案;针对可能因糖皮质激素减量所致的手、后背出现数粒新发水疱,临床药师建议将醋酸泼尼松片用量调整为入院前剂量70 mg,每日1次;针对患者感染控制不佳,建议将米诺环素胶囊剂量调整为100 mg,每日2次;针对低钾血症,临床药师嘱患者口服补钾,并将其加入果汁、牛奶或者蜂蜜中服用;为预防糖皮质激素引起的骨质疏松,临床药师建议患者服用碳酸钙D₃咀嚼片的同时加服阿仑膦酸钠维D₃片70 mg,每周1次;针对患者口腔黏膜出现的白色念珠菌,根据药敏试验结果,临床药师建议将伊曲康唑胶囊调整为氟康唑胶囊50 mg,每日1次;同时密切关注利妥昔单抗注射液输注后可能出现的输液反应,并行不良反应监测、出院用药教育等药学监护。结果:医师均采纳临床药师建议。患者病情好转,于治疗47 d后出院。结论:临床药师参与了重症天疱疮患者的药物治疗过程,协助医师完善了其治疗方案,保证了患者用药的有效性和安全性。

关键词 天疱疮;重症;药学监护;临床药师

Pharmaceutical Care for a Patient with Severe Pemphigus by Clinical Pharmacist

XIE Kai¹, LI Zhiping¹, YANG Yang¹, XIE Bixiang¹, XUE Ruzeng²(1. Dept. of Pharmacy, Dermatology Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510095, China; 2. Dept. of Dermatology, Dermatology Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510095, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the role of clinical pharmacists in drug therapy for patients with severe pemphigus. **METHODS:** Clinical pharmacists participated in drug therapy for a patient with severe pemphigus. Clinical pharmacist adjusted the doctor's medication plan in time according to the symptoms and adverse reactions of the patients. In view of several new blisters on the hand palms and back that may be caused by hormone reduction, the clinical pharmacist suggested that the dosage of Prednisone acetate tablets should be adjusted to 70 mg before administration, once a day. For poor infection control, it was recommended to adjust the dose of minocycline to 100 mg, bid; for hypokalemia, the clinical pharmacist advised the patients to take potassium orally, and added it into juice, milk or honey for taking; in order to prevent osteoporosis caused by glucocorticoid, the clinical pharmacist suggested that patients supplement Calcium carbonate and vitamin D₃ chewable tablets and Alendronate sodium and vitamin D₃ tablets 70 mg at the same time, once a week. For *Candida albicans* in patient's oral mucosa, according to the results of drug sensitivity test, the clinical pharmacists suggested that Itraconazole capsules should be adjusted to Fluconazole capsules 50 mg, once a day. At the same time, pharmacist paid close attention to the adverse reactions after the infusion of Rituximab injection and pharmaceutical care was provided, such as ADR monitoring, discharge medication education. **RESULTS:** The doctors took all the advice of clinical pharmacists. The patient recovered and was discharged 47 days later. **CONCLUSIONS:** During drug therapy for the patient with severe pemphigus. Clinical pharmacists can help doctors improve the treatment plan so as to ensure the effectiveness and safety of patients' medication.

KEYWORDS Pemphigus; Severe; Pharmaceutical care; Clinical pharmacist

天疱疮是一种由表皮细胞松解引起的自身免疫性大疱性皮肤病,以皮肤和黏膜上广泛分布的大疱和糜烂为特征,严重时可引起继发感染而危及患者生命^[1]。该

病的治疗药物主要包括糖皮质激素、免疫抑制剂、免疫球蛋白及抗菌药物等。目前,治疗天疱疮的首选药物仍是糖皮质激素,但由于该病病程较长,长期应用糖皮质激素后引起的不良反应较多,如胃肠道溃疡甚至出血、骨质疏松、血糖血脂异常等^[2],故需在应用糖皮质激素的同时予以患者护胃、补钙、补钾等对症治疗,并密切关注血糖血脂变化。有研究发现,糖皮质激素联合免疫抑制剂和新型生物制剂,不仅可减少激素的用量,还能提高

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703123);南方医科大学科研启动计划(No.PY2018N101)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:020-83027581。
E-mail:848005353@qq.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。电话:020-83028375。
E-mail:Dantegz@foxmail.com

疗效,降低不良反应和并发症的发生率^[3]。利妥昔单抗是一种重组人/鼠嵌合型抗CD20单克隆抗体,能特异性地与B细胞跨膜抗原CD20结合,启动介导B细胞溶解的免疫反应,从而减少天疱疮抗体的产生及其对表皮细胞的免疫损伤,具有毒副作用小、疗效显著和患者耐受性良好等优点^[4]。近年来,该药已广泛用于治疗重症天疱疮,尤其适用于标准免疫抑制疗法无效的顽固性天疱疮,其疗效更为明显^[5-6]。本文分析了临床药师参与我院1例重症天疱疮患者应用利妥昔单抗的治疗过程,从患者病情变化、药物疗效和不良反应等方面进行分析并及时给予用药建议,旨在探讨临床药师在该症药物治疗中的作用,并为个体化用药方案制订及临床合理用药提供参考。

1 病例资料

患者,女性,28岁,身高162 cm,体质量51 kg,于2018年5月3日无明显诱因出现口腔糜烂伴疼痛,未予重视,于某私人诊所以口腔溃疡治疗3个月后,口腔内糜烂面增多并伴疼痛,于中山大学附属口腔医院治疗并行病理活检示“天疱疮”,予醋酸泼尼松片50 mg,每日1次,治疗2周后好转,并遵医嘱将醋酸泼尼松片用量减至45 mg,每日1次。随后面部出现红斑、水疱,于2018年10月9日至广东省中医院大学城分院皮肤科门诊就诊,诊断为“天疱疮”,予甲泼尼龙片60 mg,每日1次,治疗2周后皮疹无好转,改用甲泼尼龙片40 mg,每日1次+环孢素胶囊200 mg,每日2次。约治疗1个月后,患者面部皮疹增多,头皮出现红斑、水疱,于2018年12月被该院收治入院,予甲泼尼龙片40 mg,每日1次+环孢素胶囊200 mg,每日2次。治疗3 d后,患者头面部皮疹加重,躯干出现皮疹,予静注人免疫球蛋白20 g,静脉滴注,每日1次,连用5日,但效果不佳;予甲泼尼龙片40 mg+注射用磷酰胺600 mg,静脉注射,每周1次,连续治疗3周后患者出现呕吐症状,但未见新发皮疹,出院后继续予甲泼尼龙片40 mg+甲氨蝶呤片30 mg,每周1次,1周后皮疹再次加重,并于2019年1月30日再次入该院,予以注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg,静脉滴注,每日1次(2019年1月30日-2019年2月1日),后增量至80 mg,每日1次(2019年2月2-6日),2月6-19日改用地塞米松磷酸钠注射液10 mg,静脉滴注,每日1次,1月31日-2月2日静注人免疫球蛋白20 g,静脉滴注,每日1次,冲击治疗,2月14-16日予吗替麦考酚酯片500 mg,每日1次,2月20-21日予血浆置换后,患者无新发皮疹,出院并继续口服醋酸泼尼松片70 mg,每日1次,1周后皮疹渐增多。

该患者于2019年3月5日因疾病复发入我院。入院查体:血压87/129 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),呼吸20

次/min,心率70次/min,体温37℃;皮肤科检查:口腔黏膜可见数个红斑,红斑上可见糜烂面,头面部、躯干可见大小不等、形态不规则的红斑,其上可见糜烂面并伴渗液,且渗液部位可见黑褐色结痂,局部可见少许绿豆至黄豆大小水疱,棘层细胞松解现象检查显示阳性,外阴少许糜烂。辅助检查——(1)右颊黏膜病理:黏膜上皮棘层松解,上皮内水疱形成,部分区域上皮剥脱,基底细胞附着于固有层并呈乳头状;(2)额部病理:基底细胞层和棘细胞层分离,基底细胞层上见裂隙,裂隙内可见棘层松解,表皮内偶见红染角质形成细胞,真皮浅层血管周围可见以淋巴细胞为主的炎症细胞浸润,结合临床和免疫荧光结果病变符合天疱疮的病理改变;(3)免疫荧光指标:免疫球蛋白G(IgG)、补体C3网格状沉积,IgA、IgM均为阴性。

入院诊断:重症天疱疮。

2 治疗过程

入院第2日,经家属同意后予生物制剂治疗,拟在治疗前完善外周血自然杀伤(NK)细胞、B淋巴细胞亚群绝对计数、外周血T淋巴细胞亚群、结核菌素试验、T细胞斑点试验、天疱疮抗体等相关检查,以明确有无禁忌证,故暂时继续入院前治疗方案醋酸泼尼松片70 mg,每日1次+泮托拉唑钠肠溶片40 mg,每日1次+碳酸钙D₃咀嚼片1.5 g,每日1次+氯化钾缓释片1 g,每日2次。

入院第8日(3月12日),患者面部红斑和头部渗出较入院时减少,躯干、上肢无明显新发水疱。复查NK细胞/淋巴细胞比重5%、B细胞/淋巴细胞比重20%、NK细胞绝对数 1×10^7 个/ μL 、B细胞绝对数464个/ μL 、外周血T淋巴细胞亚群绝对计数、T细胞斑点试验、抗核抗体、天疱疮抗体等均未见明显异常。将该患者转入层流洁净病房,以避免感染,并行首次利妥昔单抗治疗,同时予心电监护,密切监测患者输注过程有无不适;将醋酸泼尼松片用量减至15 mg,每日1次,并予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg,每日1次。

入院第10日(3月14日),患者面部红斑逐渐减少,头部渗出减轻,后背、双手见潮红,散在数粒新发水疱,考虑到其双手、后背出现数粒新发水疱可能为激素减量、病情控制不佳所致,故临床药师建议将醋酸泼尼松片用量改为原用量70 mg,每日1次,并密切关注利妥昔单抗注射液输注后的不良反应,嘱加强营养,避免感染,医师采纳该建议。

入院第16日(3月20日),患者后背、双手仍见潮红及散在新发水疱,背部见表皮松解,尼氏征阳性,复查B细胞/淋巴细胞比重0、NK细胞绝对数 1×10^8 个/ μL 、B细胞绝对数0,天疱疮抗体:抗桥粒芯蛋白1抗体IgG>200.0 RU/mL(较正常值高),抗桥粒芯蛋白3抗体IgG>

200.0 RU/mL(较正常值高);行第2次利妥昔单抗治疗。

入院第19日(3月23日),患者双手仍出现数粒新发水疱,小阴唇肿胀,表面有糜烂,会阴部细菌涂片可见大量革兰氏阳性球菌、革兰氏阴性杆菌;手掌水疱处细菌培养结果示:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌阳性;敏感药物:万古霉素、利奈唑胺、达托霉素、米诺环素、替考拉宁、阿米卡星。医师予米诺环素胶囊50 mg,每日2次,临床药师考虑到患者免疫力低下,嘱注意观察抗菌药物使用过程中患者会阴部是否肿胀、疼痛有无好转,有无恶心、呕吐等胃肠道不适或皮疹,并注意加强营养,医师采纳该建议。

入院第23日(3月27日),患者行第3次利妥昔单抗治疗,复查B细胞绝对数0、NK细胞/淋巴细胞比重10%、B细胞/淋巴细胞比重0、NK细胞绝对数88个/ μ L,免疫力较低,医师嘱加强护理及床旁隔离,以防止继发感染。

入院第24日(3月28日),患者会阴部肿胀稍有好转,但仍可见糜烂面,考虑患者当前感染控制不佳,临床药师建议将米诺环素胶囊剂量调整为100 mg,每日2次,同时外用夫西地酸乳膏,并密切观察会阴部皮损变化,医师采纳该建议。

入院第25日(3月29日),患者诉双手仍有新发皮损,右手腕水疱增大伴疼痛,但面部红斑及头部渗出减少,后背、双手仍见潮红,散在数粒新发水疱,背部可见表皮松解,约1/2表皮缺损,予银离子敷料覆盖,并予静注人免疫球蛋白20 g,静脉滴注,每日1次,连续5日,以冲击治疗,临床药师建议静注人免疫球蛋白须单独输注,不得与其他药物混合使用。

入院第31日(4月4日),患者行第4次利妥昔单抗治疗;患者血钾偏低(3.2 mmol/L),考虑为长期应用糖皮质激素所致,根据低钾血症治疗原则^[7],首选口服补钾,为降低患者口服补钾胃肠道反应,临床药师嘱患者将相应药物加入果汁、牛奶或者蜂蜜中服用。患者口腔黏膜真菌涂片可见白色念珠菌,予伊曲康唑胶囊0.2 g,每日1次,经验治疗。

入院第35日(4月8日),患者已完成利妥昔单抗联合静注人免疫球蛋白冲击治疗的疗程,旧皮损明显干涸愈合,未见明显新发皮损。针对患者低钙(1.98 mmol/L),因维生素D可促进钙的吸收,故临床药师建议患者在补钙的同时服用阿仑膦酸钠维D₃片70 mg,每周1次,医师采纳该建议。

入院第37日(4月10日),患者未见明显新发红斑、水疱,背部皮损疼痛粘连情况明显好转,医师将醋酸泼尼松片剂量调整为55 mg,每日1次,同时继续予静注人免疫球蛋白5 g,每日1次,巩固治疗。

入院第39日(4月12日),患者口腔黏膜白色念珠菌药敏试验结果显示:5-氟胞嘧啶、两性霉素、氟康唑敏感;根据该药敏结果,临床药师建议将伊曲康唑胶囊调整为氟康唑胶囊50 mg,每日1次,医师采纳该建议。

入院第42日(4月15日),患者持续好转,医师将醋酸泼尼松片剂量调整为40 mg,每日1次。

入院第47日(4月20日),患者全身未见明显新发红斑、水疱,原红斑水疱糜烂面已基本干涸结痂,部分痂皮脱落,遗留淡褐色色素沉着,口腔见极少量糜烂面,头皮厚痂基本脱落,遗留淡粉色基底面,病情好转,准予出院。患者住院期间主要药物使用情况见表1。

表1 患者住院期间主要药物使用情况

Tab 1 Use of main medicine during hospitalization

时间	药物及用法用量
2019年3月6-11日	醋酸泼尼松片70 mg,每日1次,口服+碳酸氢D ₃ 咀嚼片1.5 g,每日1次,口服+氯化钾缓释片1 g,每日2次,口服+洋托拉唑钠肠溶片40 mg,每日1次,口服
2019年3月12-13日	醋酸泼尼松片15 mg,每日1次,口服+注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg,每日1次,静脉滴注+利妥昔单抗注射液600 mg,每周1次,静脉滴注+碳酸氢D ₃ 咀嚼片1.5 g,每日1次,口服+洋托拉唑钠肠溶片40 mg,每日1次,口服
2019年3月14日-4月9日	醋酸泼尼松片70 mg,每日1次,口服+碳酸氢D ₃ 咀嚼片1.5 g,每日1次,口服+洋托拉唑钠肠溶片40 mg,每日1次,口服
2019年3月20日	利妥昔单抗注射液600 mg,每周1次,静脉滴注
2019年3月23-27日	米诺环素胶囊50 mg,每日2次,口服
2019年3月27日	利妥昔单抗注射液600 mg,每周1次,静脉滴注
2019年3月28日-4月12日	米诺环素胶囊100 mg,每日2次,口服
2019年3月29日-4月3日	静注人免疫球蛋白20 g,每日1次,静脉滴注
2019年4月4-11日	利妥昔单抗注射液600 mg,每周1次,静脉滴注+伊曲康唑胶囊0.2 g,每日1次,口服+相应补钾药物于果汁中,每日1次,口服
2019年4月10日	静注人免疫球蛋白5 g,每日1次,静脉滴注
2019年4月8-20日	阿仑膦酸钠维D ₃ 片70 mg,每周1次,口服+碳酸氢D ₃ 咀嚼片1.5 g,每日1次,口服
2019年4月10-14日	醋酸泼尼松片55 mg,每日1次,口服+碳酸氢D ₃ 咀嚼片1.5 g,每日1次,口服+洋托拉唑钠肠溶片40 mg,每日1次,口服
2019年4月12日-20日	氟康唑胶囊50 mg,每日1次,口服
2019年4月15日-20日	醋酸泼尼松片40 mg,每日1次,口服+碳酸氢D ₃ 咀嚼片1.5 g,每日1次,口服+洋托拉唑钠肠溶片40 mg,每日1次,口服

3 药学监护

3.1 给药方法的监护

利妥昔单抗应贮存于2~8℃冰箱中避光保存,且应现配现用;应用时将利妥昔单抗注射液加入0.9%氯化钠注射液250 mL中,缓慢静脉滴注30 min;若无不良反应,则继续滴注,2 h内滴完;若发生输液相关或过敏反应,应暂时减慢或停止输注。利妥昔单抗的不良反应主要为发热、寒战、低血压、瘙痒、呼吸困难、血管神经性水肿等,通常发生在首次输注开始后30 min内^[8],因此在给药30 min前,可给予止痛药(如布洛芬)和抗过敏药(如地塞米松),并密切观察患者情况,以预防相关不良反应的发生。

3.2 不良反应的监测

3.2.1 糖皮质激素的使用 糖皮质激素长期应用可引起诸多不良反应,可刺激胃酸、胃蛋白酶的分泌并抑制

胃黏液分泌,降低胃黏膜的抵抗力,诱发或加剧消化性溃疡,严重者可导致上消化道出血^[2]。因此,临床药师建议在使用糖皮质激素时需同时使用泮托拉唑钠肠溶片以保护胃黏膜,同时加强消化道出血监测,嘱患者或家属注意观察大便颜色和性状,并监测大便隐血,以防止消化道出血。长期应用糖皮质激素可导致机体营养物质及水电解质代谢紊乱,患者可出现血压、血糖、血脂升高以及低血钾、低蛋白等症状^[2],故临床药师建议将相应补钾药物加入果汁、牛奶或蜂蜜中服用,同时密切监测血压、血糖、血脂及电解质等指标;此外,由于糖皮质激素的使用可导致体内钙缺失,因此需注意骨质疏松的发生,应定期检查骨密度,因此临床药师建议使用碳酸钙D₃片补钙的同时使用阿仑膦酸钠维D₃片。

3.2.2 静注人免疫球蛋白的使用 针对糖皮质激素和免疫抑制剂难以控制或出现严重不良反应的患者,临床常将静注人免疫球蛋白作为辅助治疗的手段,以迅速控制病情,减少糖皮质激素与免疫抑制剂的用量和副作用,是重症天疱疮患者理想的辅助治疗药物^[8]。该药的常规使用剂量为20 g,连用5日,冲击治疗;病情若未缓解,可每月重复1次(5 g)维持治疗,直至病情控制,且多联合激素及免疫抑制剂使用^[9]。有研究认为,静注人免疫球蛋白联合利妥昔单抗效果更好^[9-10]。静注人免疫球蛋白的不良反应较少见,主要为头痛、恶心呕吐、皮疹、寒战、心动过速等^[11],通常发生在静脉滴注开始1 h内。因此,临床药师建议静注人免疫球蛋白时须单独输注,且不得与其他任何药物混合使用;在必要时可减慢或暂停输注,也可在使用静注人免疫球蛋白前给予糖皮质激素或抗组胺药,以预防输液反应的发生。

3.2.3 真菌感染的防治 天疱疮患者因长期、大剂量使用糖皮质激素及免疫抑制剂,极易诱发继发感染^[12]。患者入院第19日时小阴唇肿胀,表面糜烂,经药敏试验后,医师予米诺环素胶囊50 mg,每日2次。治疗3 d后,患者小阴唇肿胀稍有好转,但仍可见糜烂面,临床药师认为用药剂量不足,建议将米诺环素剂量调整为100 mg,每日2次,同时外用夫西地酸钠乳膏,医师采纳该建议。入院第31日,患者口腔黏膜处见白色分泌物,可能与其持续使用激素治疗且口腔黏膜溃疡明显有关,医师考虑真菌感染,行口腔黏膜真菌涂片及培养检查示白色念珠菌,予以伊曲康唑。入院第39日,口腔黏膜白色念珠菌药敏显示为5-氟胞嘧啶、两性霉素、氟康唑敏感,故临床药师据此建议将伊曲康唑调整为氟康唑,医师采纳该建议。

3.2.4 利妥昔单抗输液反应的监测 利妥昔单抗是重组人/鼠嵌合型抗CD20单克隆抗体,尽管其抗体人源化改造程度高、异种蛋白免疫原性较低、不良反应较轻,但

仍会导致超敏反应和输注反应的发生^[12]。利妥昔单抗为异体蛋白,首次用药时极易发生输注反应,尤其是输注开始的2 h内,且非首次用药也可见。因此,在首次输注时需先使用组胺H₁受体拮抗剂类药物预防过敏反应,临床药师预先告知患者或家属可能会出现的不不良反应,如发热、寒颤、皮疹、恶心、呕吐、低血压、呼吸困难等^[13],若出现上述反应需及时告知医务人员并予以对症处理。

3.3 出院用药教育

患者出院后需继续服用醋酸泼尼松控制病情。由于糖皮质激素易诱发或加重溃疡,甚至引起消化道出血等不良反应,而质子泵抑制剂可降低胃酸分泌、加速溃疡愈合^[14]。因此,患者在服用糖皮质激素期间,需同时服用泮托拉唑钠肠溶片;对于糖皮质激素引起的骨质疏松,给予碳酸钙D₃片、阿仑膦酸钠维D₃片。由于出院后患者需要服用的药物较多,故临床药师向患者及其家属详细说明各种药物的用法用量、注意事项及可能出现的不不良反应,特别强调需坚持规律服药,并在医师、药师指导下调整药物用量,切勿随意更改剂量或停药。

4 结语

由于该患者在外院已系统应用糖皮质激素及环孢素、环磷酰胺、甲氨蝶呤、大剂量丙种球蛋白冲击、血浆置换等治疗,但皮疹症状控制一般,因此医师考虑患者对激素治疗反应差,可考虑给予生物制剂治疗。有研究认为,利妥昔单抗联合静注人免疫球蛋白不仅有助于天疱疮的疾病控制,还可预防感染,使患者在缓解病情的同时减少不良反应的发生^[15]。故在使用利妥昔单抗的同时联合静注人免疫球蛋白冲击及维持治疗,以增强患者机体免疫力^[6];同时,临床药师根据患者感染、控制情况以及不良反应发生情况,及时调整药物剂量,选择合理的抗菌药物,参与整个治疗过程,将药理学理论和临床实践相结合,进一步协助医师完善了患者的治疗方案,并确保了用药的合理、有效、安全。

参考文献

- [1] 曾抗,贺朝霞,孙乐栋,等.天疱疮121例临床分析[J].皮肤性病诊疗学杂志,2010,17(6):411-413.
- [2] 赵箫陶,黄慈波.糖皮质激素的合理使用[J].临床药物治疗杂志,2010,8(1):23-28.
- [3] 李军,郑和义,刘跃华,等.利妥昔单抗在天疱疮治疗中的应用[J].中国医学科学院学报,2009,31(1):107-110.
- [4] 侯存军,李中伟,赵天恩.天疱疮的诊断及治疗研究进展[J].中国皮肤性病学杂志,2008,22(2):115-117.
- [5] TAVAKOLPOUR S, MAHMOUDI H, BALIGHI K, et al. Sixteen-year history of rituximab therapy for 1 085 pemphigus vulgaris patients: a systematic review[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.11.005.

中药抗人呼吸道合胞病毒感染的研究进展[△]

郑海涛^{1*}, 闫永彬¹, 任献青¹, 翟文生¹, 张霞¹, 袁斌², 丁樱^{1#} (1.河南中医药大学第一附属医院儿科, 郑州 450003; 2.南京中医药大学附属医院儿科, 南京 210029)

中图分类号 R285;R978.7;R282 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)10-1276-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.10.22

摘要 目的:为抗人呼吸道合胞病毒(hRSV)的新药研发和hRSV感染治疗策略的制定提供参考。方法:以“中药”“人呼吸道合胞病毒”“有效成分”“复方”“Chinese medicine”“Human respiratory syncytial virus”“Active ingredient”“Compound”等为中英文关键词,在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Medline等数据库中组合查询2002年8月—2020年2月发表的相关文献,对抗hRSV中药有效成分、单味中药及中药复方的相关研究进行论述。结果与结论:共检索到相关文献146篇,其中有效文献56篇。有抗hRSV药理作用的中药成分有黄芩苷、荜苳苷、大黄素、大蒜多糖、绿原酸、甘草酸等,单味中药有桑白皮、虎杖、板蓝根、甘草、夏枯草、黄芩、金银花等,中药复方有银翘散、扶正解毒化痰方、定喘汤、清气解毒方、苏黄止咳胶囊、清肺口服液、莲花清瘟颗粒、金欣口服液、柴葛口服液、金振口服液等。其相关作用机制主要包括在体内外直接抑制hRSV活性,降低病毒滴度,减轻炎症反应;或通过抑制hRSV相关基因的表达,调控相关信号通路及炎症细胞因子、关键蛋白的表达,影响hRSV的生物学过程;或通过代谢途径,调节hRSV感染后导致的代谢紊乱;或通过免疫调节作用,减轻气道炎症,减少神经源性介质等。目前,抗hRSV中药及其复方有效成分的复杂性以及有效成分对潜在作用靶点研究的局限性均极大程度地制约了中医药的现代化和国际化进程。研究者应利用现代技术优化中药及其复方的药效物质基础研究,并深入探讨其作用机制,以促进中药的合理利用与研发。

关键词 中药;人呼吸道合胞病毒;有效成分;单味中药;中药复方

据相关文献报道,几乎所有婴幼儿在2岁前都曾感染过人呼吸道合胞病毒(Human respiratory syncytial virus, hRSV)^[1-2]。hRSV不仅是导致婴幼儿罹患下呼吸道感染性疾病的主要病原体^[3],也是老年人和免疫缺陷患者发生感染性疾病进而导致住院和死亡的重要原

因^[4-5]。当前,西医缺少针对hRSV的有效的特异性抗病毒药物,且相关疫苗的研发应用尚未成熟^[6]。临床采取的治疗措施以支气管扩张药、激素类抗炎药和免疫调节剂等药物为主,虽能取得一定疗效,但上述药物所导致的相关毒副作用(如过敏反应^[7]、影响生长发育和骨代

[6] ALLEN KJ, WOLVERTON SE. The efficacy and safety of rituximab in refractory pemphigus: a review of case reports[J]. *J Drugs Dermatol*, 2011, 6(9): 883-889.
[7] 汪文英, 陈守华, 王银娥, 等. 低钾血症患者不同补钾途径及护理措施[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 28(2): 224-226.
[8] AMAGAI M, IKEDA S, SHIMIZU H, et al. A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2009, 60(4): 595-603.
[9] 中国医师协会皮肤科医师分会自身免疫疾病亚专业委员会. 寻常型天疱疮诊断和治疗的专家建议[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(11): 761-765.
[10] ATZMONY L, HODAK E, LESHEM YA, et al. The role of adjuvant therapy in pemphigus: a systematic review

and meta-analysis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2015, 73(2): 264-271.
[11] GREGORIOU S, GIATRAKOU S, THEODOROPOULOS K, et al. Pilot study of 19 patients with severe pemphigus: prophylactic treatment with rituximab does not appear to be beneficial[J]. *Dermatology*, 2014, 228(2): 158-165.
[12] 陈丽红, 朱冠男, 施秀明, 等. 并发严重皮肤感染的重症寻常型天疱疮15例临床分析[J]. 临床皮肤科杂志, 2012, 41(8): 471-472.
[13] 王娟, 崔琪, 吴慧珍, 等. 165例单抗类抗肿瘤药物不良反应报告分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(13): 1296-1298.
[14] 顾有守. 全身应用糖皮质激素的不良反应及防治对策[J]. 皮肤病与性病, 2016, 38(1): 16-18.
[15] 陈颖炜. 利妥昔单抗在皮肤科的应用[J]. 临床皮肤科杂志, 2012, 4(2): 127-129.

△ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81574025, No.81873340, No.81873343)

* 主治医师, 博士。研究方向: 中医药防治小儿肺系和肾系疾病。电话: 0371-66212322。E-mail: zhenghaitao22@163.com

通信作者: 主任医师, 教授, 博士生导师。研究方向: 儿科疾病。电话: 0371-66221361。E-mail: dingying3236@sina.com

(收稿日期: 2019-11-27 修回日期: 2020-04-04)

(编辑: 陈宏)