

全国192家医疗机构26 011例创伤性颅内损伤患者的药物利用分析^Δ

谭建霞^{1*},何志高^{1#^a},舒丽芯^{2#^b},杨樟卫³(1.同济大学附属东方医院药学部,上海 200120;2.海军军医大学药学院药事管理与临床药理学教研室,上海 200433;3.上海长海医院药学部,上海 200433)

中图分类号 R651.1⁵;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)24-3441-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.24.28

摘要 目的:了解创伤性颅内损伤患者的药物应用状况及用药特点,为促进创伤性颅内损伤患者的临床合理用药提供参考。方法:采用金额排序分析和用药频度(DDDs)分析等方法,对全国192家医疗机构2016年6月1日—2017年5月31日期间创伤性颅内损伤住院患者电子病历中的人口统计学信息、诊断信息、药品信息等进行汇总、统计、分析。结果:26 011例创伤性颅内损伤患者中,男性占72.4%,女性占27.5%;31~50岁者占总数的57.0%;交通伤为最主要的致伤因素(占33.8%),而高处坠落伤导致的住院时间最长、费用最多;诊断疾病占比排前3位的分别是未特指的颅内损伤(占55.3%)、脑震荡(占19.6%)、弥散性脑损伤(占13.0%),而局部脑损伤的平均住院时间最长、平均住院费用和药品费用最高。使用金额排前3位是神经系统药物(17 887.5万元)、血液和造血器官药(6 149.6万元)、全身用抗感染药(4 946.1万元)。在神经系统药物中,脑保护药物金额和DDDs均居首位;不同损伤严重程度的患者中,使用脑保护药物组的平均药品费用及住院费用均显著高于未使用组($P<0.05$),而两组的平均住院时间差异均无统计学意义($P>0.05$)。在血液和造血器官药中,血液代用品和灌注液金额占比最高,其中的静脉注射液、静脉注射液添加剂、血液和相关制品分别占35.51%、19.17%、17.17%。在全身用抗感染药中,金额排序前3位的分别是第三代头孢菌素类药物、碳青霉烯类药物、第二代头孢菌素类药物;DDDs排序前3位的分别是第二代、第三代头孢菌素类药物和氟喹诺酮类药物。结论:创伤性颅内损伤患者所用药物以神经系统药物、血液和造血器官药、全身用抗感染药为主,大多为对症治疗药物,总体使用基本合理,但仍存在脑保护药物滥用等问题。因此,对脑保护药物等的使用还需进一步加强管理和严格控制,从而进一步提高临床合理用药水平。

关键词 创伤性颅内损伤;药物利用分析;用药金额;用药频度;脑保护药物

Analysis of Drug Use in 26 011 Patients with Traumatic Intracranial Injury from 192 Hospitals in China

TAN Jianxia¹, HE Zhigao¹, SHU Lixin², YANG Zhangwei³ (1. Dept. of Pharmacy, the Affiliated Dongfang Hospital of Tongji University, Shanghai 200120, China; 2. Dept. of Pharmacy Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmacy, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Dept. of Pharmacy, Shanghai Changhai Hospital, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the situation and characteristics of drug use in patients with traumatic intracranial injury, and to provide reference for rational use of drugs in patients with traumatic intracranial injury. **METHODS:** By amount sorting analysis and DDDs analysis, electronic medical records of inpatients with traumatic intracranial injury in 192 hospitals during Jun. 1st 2016-May 31st 2017 were summarized and analyzed statistically in respects of demographics, diagnosis, drug information, etc. **RESULTS:** Among 26 011 patients with traumatic intracranial trauma, the male accounted for 72.4% and the female accounted for 27.5%. The patients aged 31-50 years accounted for 57.0%. The traffic injury was the main injury factor (33.8%), and high falling injury caused longest hospitalization day and highest cost. Top 3 types of traumatic intracranial injury in the list of diagnosed diseases ratio were unspecified intracranial injury (55.3%), concussion (19.6%), diffuse brain injury (13.0%), among which average hospitalization day, average hospitalization cost and drug cost of patients with local cerebral injury were the longest or highest. Top 3 drugs in the list of cost were nervous system drugs (178 875 thousand yuan), blood and

Δ 基金项目:全军后勤科研重大项目(No.AWS14L012)

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail:930016905@qq.com

a 通信作者:主任药师,副教授,博士。研究方向:药事管理、药品政策、药物经济学。电话:021-61569835。E-mail:zhigaohe@hotmail.com

b 通信作者:副教授。研究方向:军队药材供应、药事管理。电话:021-81871320。E-mail:lixinshu@ymail.com

hematopoietic agents (61 496 thousand yuan) and anti-infective agents for whole body (49 461 thousand yuan). Among nervous system drugs, the cost and DDDs of brain protective drugs were the highest. Among patients with different injury severity degrees, average drug cost and hospitalization cost of brain protective drugs group were significantly higher than no treatment group ($P<0.05$), but there was no statistical

significance in average hospitalization day between 2 groups ($P>0.05$). Among blood and hematopoietic organ drugs, the cost of blood substitutes and perfusate accounted for the highest proportion, among which intravenous injection, intravenous injection additives, blood and related preparation accounted for 35.5%, 19.17%, 17.17%, respectively. Among anti-infective agents for whole body, top 3 drugs in the list of cost were third-generation cephalosporins, carbapenem and second-generation cephalosporins. Top 3 drugs in the list of DDDs were third-generation cephalosporins, second-generation cephalosporins and fluoroquinolone. CONCLUSIONS: The drugs for traumatic intracranial injury patients are mainly nervous system drug, blood and hematopoietic agents, anti-infective agents for whole body. Most of drugs are symptomatic treatment drugs, and their use is basically reasonable. There still are problems such as brain protective drugs are used too frequently. So, the use of brain protective drugs should be further strengthened and strictly controlled so as to further improve the level of clinical rational drug use.

KEYWORDS Traumatic intracranial injury; Drug utilization evaluation; Consumption sum; DDDs; Brain protective drugs

近年来,随着社会经济水平的快速发展,各种外力因素(如交通事故等)导致的创伤性脑损伤病例不断增加,据统计全世界每年约有1 000多万人遭受各种类型和不同程度的创伤性脑损伤^[1]。其中,创伤性颅内损伤不仅比例较高,病情往往也较重,药品消耗占比大^[2-3],但针对该方面用药的利用研究报道较少,而已有研究所涉及的地域往往较为局限。鉴于此,笔者对全国192家医疗机构在2016年6月1日—2017年5月31日期间创伤性颅内损伤住院患者的药物利用数据进行挖掘和统计、分析,以了解这类患者的药物应用状况及用药特点,为促进其临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

研究资料来源于上海长海医院科研数据中心,该中心收集了全国192家医疗机构(三级医院143家,二级医院49家)2016年6月1日—2017年5月31日期间收治的创伤性颅内损伤(主要诊断中第一诊断为创伤性颅内损伤,国际疾病分类编码ICD-10三位编码为S06)住院患者的电子病历信息(涉及人口统计学信息、诊断信息、药品信息等)。本研究采集的人口统计学信息包括患者年龄、性别、就诊省份、就诊时间、致伤因素等,诊断信息包括疾病名称、疾病编码、损伤严重程度等,药品信息包括药品名称(含通用名称)、剂型、规格、数量、金额、所属类别等。损伤严重程度依据格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS),通过考察患者的睁眼反应、言语反应和运动反应3项指标进行评分并累计。昏迷程度分为轻、中、重、特重型4型:轻型,总分13~15分,伤后昏迷20 min以内;中型,总分9~12分,伤后昏迷20 min~6 h;重型,总分6~8分,伤后昏迷6 h以上;特重型,总分3~5分,深度昏迷或脑死亡。

1.2 研究方法

采用金额排序分析、用药频度(DDD)分析等方法,对纳入患者的药物利用情况进行分析。DDD=某药品年使用总量/该药品的限定日剂量(DDD)值。DDD值是

指药品为达到主要治疗目的用于成人的平均日剂量,参考《新编药理学》(第17版)推荐的主要适应证成人平均日剂量并结合临床用药习惯及药品说明书确定。DDD可客观反映某药品的使用频率及临床应用情况,其值越大则说明该药品的使用频率越高、临床对于该药品的选择倾向性越大。疾病名称按照国际疾病分类编码ICD-10中的名称进行统计。患者所用药物依据药品的解剖学、治疗学及化学分类系统(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC)进行分类。

1.3 统计学方法

利用军队科研数据中心搭建的Oracle 11G平台,使用MySQL 7软件提取数据,采用Excel 2016软件对各项数据进行处理,并采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的采用 t 检验进行组间比较,不符合正态分布的采用Wilcoxon秩和检验进行组间比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者性别、年龄分布情况及各致伤因素对应的住院天数、费用情况

全国192家医疗机构在2016年6月1日—2017年5月31日期间共收治26 011例创伤性颅内损伤住院患者,其中,男性18 848例(占72.4%),平均年龄(42.0±13.7)岁;女性7 163例(占27.5%),平均年龄(44.6±13.1)岁。患者年龄以31~50岁者居多,占总数的57.0%;其次是51~60岁者,占23.7%。

创伤性颅内损伤的致伤因素主要有交通伤、高处坠落伤、平地跌倒伤、运动伤、物体砸落伤、机械致伤、利器穿刺伤、殴打施加伤等。其中,交通伤是最主要的致伤因素(占33.8%),其次为意外损伤(占21.5%)、殴打施加伤(占17.3%)等。高处坠落伤导致的平均住院时间、住院费用以及药品费用均居第1位,分别为20.7天、57 023.7元、19 703.0元,提示高处坠落所导致的创伤性颅内损伤可能往往更为严重;而交通伤导致的创伤性颅内损伤占比居第1位,详见表1。

表1 创伤性颅内损伤患者的致伤因素及相应住院时间、费用情况

Tab 1 Injury factors, hospitalization days and cost of patients with traumatic intracranial injury

致伤因素	例数	占比, %	平均住院时间, d	平均住院费用, 元	平均药品费用, 元
交通伤	8 783	33.8	18.9±30.8	37 551.7±67 026.7	17 490.3±29 234.0
意外损伤	5 588	21.5	18.3±30.8	23 395.6±46 280.1	15 845.1±27 883.0
殴打施加伤	4 510	17.3	17.6±36.4	8 728.4±21 851.5	7 347.2±13 275.8
平地跌倒伤	4 276	16.4	18.8±27.9	33 279.2±58 723.9	17 356.6±29 351.5
利器穿刺伤	633	2.4	17.3±20.4	16 513.4±37 640.5	8 205.1±13 555.5
其他伤	633	2.4	16.1±23.2	26 658.6±52 064.8	16 297.7±28 052.3
物体砸落伤	504	1.9	17.8±26.0	28 124.5±51 660.7	15 267.7±22 665.9
高处坠落伤	410	1.6	20.7±41.9	57 023.7±94 553.3	19 703.0±28 989.0
运动伤	337	1.3	17.0±20.1	18 667.9±64 679.3	17 531.5±46 293.5
机械致伤	226	0.9	19.3±25.6	17 975.4±30 038.3	19 606.2±28 941.2
火器伤	69	0.3	11.4±8.8	17 399.2±19 630.5	11 312.9±14 224.6
不明因素致伤	42	0.2	8.6±8.5	15 344.7±17 026.5	5 540.1±10 576.7
合计	26 011	100	18.3±31.0	34 959.7±63 226.3	16 534.0±28 548.1

2.2 创伤性颅内损伤患者的诊断疾病及相应住院时间、费用情况

创伤性颅内损伤患者的诊断疾病占比排前3位的分别是未特指的颅内损伤(占55.3%)、脑震荡(占19.6%)、弥散性脑损伤(占13.0%);平均住院时间排前2位的是局部脑损伤(48.5 d)、颅内损伤伴延长的昏迷(42.6 d);平均住院费用和药品费用最高的为局部脑损伤,分别为104 760.8、53 144.6元,详见表2。

表2 创伤性颅内损伤患者的诊断疾病及相应住院时间、费用情况

Tab 2 The type of diagnosed disease, corresponding hospitalization days and cost of patients with traumatic intracranial injury

疾病编码	疾病名称	例数	占比, %	平均住院时间, d	平均住院费用, 元	平均药品费用, 元
S06.9	未特指的颅内损伤	14 391	55.3	18.6±32.9	39 020.7±69 833.5	18 046.1±30 769.9
S06.0	脑震荡	5 100	19.6	9.6±12.7	7 855.6±11 964.0	4 451.0±6 066.9
S06.2	弥散性脑损伤	3 376	13.0	24.5±28.9	46 075.0±62 061.7	22 603.2±29 968.9
S06.5	创伤性硬膜下出血	890	3.4	22.6±27.0	48 372.3±63 204.0	21 353.9±26 947.1
S06.4	创伤性硬膜外出血	815	3.1	21.1±20.9	43 882.7±65 483.9	20 411.1±28 362.4
S06.6	创伤性蛛网膜下出血	741	2.8	15.0±15.8	24 917.4±40 262.5	12 901.2±19 620.9
S06.8	其他颅内损伤	481	1.8	29.0±33.2	71 977.8±84 230.8	34 561.5±44 218.5
S06.3	局部脑损伤	117	0.4	48.5±48.9	104 760.8±102 228.2	53 144.6±53 025.9
S06.7	颅内损伤伴延长的昏迷	96	0.4	42.6±56.2	92 363.5±109 750.0	37 668.2±49 576.6
S06.1	创伤性大脑水肿	4	<0.1	25.0±38.3	39 628.8±29 911.1	21 195.9±17 409.4
合计		26 011	100	18.3±31.0	34 959.7±63 226.3	16 534.0±28 548.1

2.3 患者所用药品类别和金额情况

创伤性颅内损伤患者所用药品金额排前3位的分别是神经系统药物(17 887.5万元)、血液和造血器官药(6 149.6万元)、全身用抗感染药(4 946.1万元),其中神经系统药物金额远远高于其他类别,详见表3。

2.4 患者神经系统药物利用情况

2.4.1 神经系统药物各亚类利用情况 创伤性颅内损

表3 创伤性颅内损伤患者所用药品类别和金额情况

Tab 3 Types and amounts of drugs used in patients with traumatic intracranial injury

药品类别	品种数, 种	金额, 万元	排序
神经系统药物	174	18 657.90	1
血液和造血器官药	106	6 149.66	2
全身用抗感染药	255	4 946.15	3
中成药内科学用药	710	3 548.95	4
心血管系统药物	228	3 354.98	5
消化道和代谢方面的药物	452	3 078.91	6
呼吸系统药物	145	1 016.49	7
肌肉-骨骼系统药物	126	849.99	8
抗肿瘤药及免疫调节剂	60	522.11	9
全身激素制剂	38	150.54	10
皮肤病用药	108	114.46	11
其他	9	61.60	12
抗肿瘤用中成药	17	52.37	13
民族药	23	18.88	14
骨伤科用中成药	16	16.95	15
感觉器官药物	55	11.11	16
耳鼻喉科用中成药	36	0.78	17
中成药外科用药	3	0.21	18
皮肤科用中成药	11	0.21	19
抗寄生虫药、杀虫药和驱虫药	3	0.07	20

伤患者所用神经系统药物各亚类中,脑保护药物金额占比为80.24%,远远高于其他亚类,其人均药费、DDDs及人均DDDs同样远远高于其他亚类。这提示大多数情况下医师倾向给予创伤性颅内损伤患者脑保护药物。除此外,该类患者使用镇痛药、抗癫痫药、镇静催眠药、麻醉剂等也相对较多,详见表4。

表4 创伤性颅内损伤患者神经系统药物各亚类的利用情况

Tab 4 Utilization of various subtypes of nervous system drugs in patients with traumatic intracranial injury

神经系统药物各亚类用药	品种数, 种	金额, 万元	金额占比, %	金额排序	人均药费, 元	DDDs	人均DDDs
脑保护药物	26	14 971.49	80.24	1	5 755.8	1 496 519.5	1 57.5
镇痛药	18	1 698.02	9.10	2	652.8	458 772.8	2 17.6
抗癫痫药	12	765.89	4.10	3	294.5	161 690.5	5 6.2
镇静催眠药	18	569.88	3.05	4	219.1	203 567.8	4 7.8
麻醉剂	23	496.83	2.66	5	191.0	378 026.7	3 14.5
解热镇痛药	38	94.66	0.51	6	36.4	21 571.5	6 0.8
抗精神病药	14	35.16	0.19	7	13.5	16 470.7	7 0.6
抗痴呆药	5	15.52	0.08	8	6.0	5 271.6	8 0.2
中枢兴奋药	1	4.28	0.02	9	1.6	390.5	11 0.0
抗抑郁药	13	4.27	0.02	10	1.6	5 178.1	9 0.2
抗帕金森药	6	1.84	0.01	11	0.7	4 325.3	10 0.2

2.4.2 使用脑保护药物对患者住院时间、费用的影响 由于各地医院对创伤性颅内损伤的诊断依据不同,而多数诊断方式不能区分损伤严重程度,因此仅选取依据GCS量表对损伤严重程度进行评分的患者,其中轻型创伤性颅内损伤患者3 362例,中型创伤性颅内损伤患

者1 765例,重型创伤性颅内损伤患者2 505例,特重型创伤性颅内损伤患者863例。在不同损伤严重程度的患者中,使用脑保护药物组的平均药品费用及住院费用均显著高于未使用组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而两组患者的平均住院时间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表5。

表5 不同损伤严重程度患者使用与未使用脑保护药物的住院时间及费用比较

Tab 5 Comparison of hospitalization days and cost in patients with different severity of injury receiving and not receiving brain protective drugs

损伤严重程度	脑保护药物使用与否	例数	平均住院时间,d	平均住院费用,元	平均药品费用,元
轻型	使用	1 884	8.4±10.8	14 589.3±20 231.5	9 004.4±10 603.8
	未使用	1 478	7.3±6.3	10 445.6±18 379.1	2 001.8±2 297.4
	<i>P</i>		0.28	0.04	<0.001
中型	使用	1 002	15.6±15.3	24 956.6±39 520.7	17 770.4±26 394.1
	未使用	763	14.8±13.0	19 463.5±30 055.8	2 727.0±3 449.6
	<i>P</i>		0.13	0.02	<0.001
重型	使用	1 449	30.6±38.1	77 044.4±79 300.1	21 155.4±32 319.6
	未使用	1 056	27.7±32.4	55 638.0±56 042.0	3 512.8±6 113.4
	<i>P</i>		0.19	<0.001	<0.001
特重型	使用	519	35.1±50.2	110 313.1±146 420.5	25 269.9±36 544.2
	未使用	344	46.5±88.3	123 556.3±181 161.5	5 852.3±11 422.3
	<i>P</i>		0.67	0.01	<0.001

2.5 患者血液和造血器官药利用情况

创伤性颅内损伤患者所用血液和造血器官药各亚类中,金额占比排前3位的均是血液代用品和灌注液,即静脉注射液(占35.51%)、静脉注射液添加剂(占19.17%)、血液和相关制品(占17.17%);其次则是止血药中的抗纤维蛋白溶解药(占14.26%)和其他(9.71%),详见表6(由于血液代用品和灌注液亚类中大多数药物的DDD值无明确规定,故此表中未统计该类药物的DDD值)。

2.6 患者全身用抗感染药利用情况

创伤性颅内损伤患者所用全身用抗感染药各亚类中,金额排序前3位的分别是第三代头孢菌素类药物(1 622.98万元)、碳青霉烯类药物(1 023.96万元)、第二代头孢菌素类药物(493.91万元);DDD排序前3位的分别是第三代头孢菌素类药物(94 635.5)、第二代头孢菌素类药物(28 962.6)、氟喹诺酮类药物(22 586.3),详见表7。

3 讨论

3.1 创伤性颅内损伤患者的基本特点

在26 011例创伤性颅内损伤患者中,男性发病率为女性的2.63倍,提示男性在社会生活中比女性更易遭受脑部损伤,与其他研究结果^[4]较为一致。患者年龄主要集中在31~50岁,提示由于中青年男性活动范围广、社

表6 创伤性颅内损伤患者血液和造血器官药各亚类及亚亚类利用情况

Tab 6 Utilization of subtypes and sub-subtypes of blood and hematopoietic organs drugs in patients with traumatic intracranial injury

血液和造血器官药各亚类	亚亚类	品种数,种	金额,万元	金额占比,%	金额排序
血液代用品和灌注液	静脉注射液	24	2 184.02	35.51	1
	静脉注射液添加剂	8	1 178.61	19.17	2
	血液和相关制品	9	1 055.90	17.17	3
	灌注液	2	13.88	0.23	9
	止血药				
止血药	抗纤维蛋白溶解药	8	877.21	14.26	4
	维生素K类	3	0.76	0.01	13
	其他	18	597.33	9.71	5
抗贫血药	维生素B ₁₂ 和叶酸	4	60.02	0.98	7
	铁制剂	10	6.04	0.10	10
	其他	2	5.43	0.09	11
抗血栓形成药	肝素类	5	130.57	2.12	6
	抗血小板药	10	35.10	0.57	8
	维生素K拮抗药	1	0.04	0.00	14
	其他	2	4.71	0.08	12

表7 创伤性颅内损伤患者全身用抗感染药各亚类利用情况

Tab 7 Utilization of various subtypes of anti-infective drugs for whole body in patients with traumatic intracranial injury

全身用抗感染药各亚类	品种数,种	金额,万元	构成比,%	金额排序	DDDs	DDDs排序
第三代头孢菌素类药物	19	1 622.98	33.24	1	94 635.5	1
碳青霉烯类	4	1 023.96	20.97	2	22 342.1	4
第二代头孢菌素类药物	12	493.91	10.11	3	28 962.6	2
糖肽类药物	3	427.03	8.74	4	9 453.4	8
含β-内酰胺酶抑制剂复合制剂	8	412.40	8.45	5	14 423.7	6
氟喹诺酮类药物	8	211.46	4.33	6	22 586.3	3
四环素类药物	3	211.28	4.33	7	2 183.8	11
其他抗菌药物	5	144.67	2.96	8	2 426.3	10
第一代头孢菌素类药物	8	132.34	2.71	9	12 159.5	7
其他头孢菌素类药物	1	90.23	1.85	10	2 179.3	12
氨基糖苷类药物	6	46.10	0.94	11	20 584.0	5
青霉素类药物	11	40.24	0.82	12	5 014.8	9
单环内酰胺类药物	1	8.13	0.17	13	644.0	17
第四代头孢菌素类药物	2	6.71	0.14	14	815.3	16
林可霉素类药物	2	6.39	0.13	15	1 315.5	13
大环内酯类药物	8	4.27	0.09	16	1 285.5	14
氯霉素类药物	2	1.03	0.02	17	127.4	18
磺胺类与甲氧苄啶的复方制剂	2	0.07	<0.01	18	1 134.5	15

会活动多,遭受脑部损伤风险较高^[5]。交通伤患者占比最高,提示交通事故仍是首要的致伤因素^[6],不仅呈多发性,且通常损伤程度重(如硬膜下/外血肿往往伴随颅内高压,加重继发性损伤)、伤情复杂(如脑组织挫裂伤、脑神经损伤等)、治疗难度大、医疗费用高昂,因此加强交通安全管理,采取有效措施减少交通事故发生极其重要。在创伤性颅内损伤患者的诊断疾病中,局部脑损伤多为原发性脑干损伤,其通常病情较复杂、程度较重,多需抢救和手术治疗,住院时间较长,费用最高。另外,创

伤性颅内损伤往往伴随长期的后遗症以及后续的康复治疗,会对家庭和社会造成严重的经济负担。

3.2 神经系统药物利用特点

创伤性颅内损伤患者多以手术治疗为主,以麻醉剂、镇静催眠药、镇痛药、抗癫痫药等为对症治疗药物,故其使用金额相对较高基本合理。而在创伤后存在一系列的脑部继发反应,如脑水肿、颅内高压等,可能加重脑损伤,故在对症治疗的同时,临床倾向给予脑保护药物防止进一步的神经损伤^[7-9]。脑保护药物是一类营养脑组织、增强神经细胞生存能力的药物群^[10]。依据《药物新编学》(第17版)、《中国颅脑创伤病人脑保护药物指南》^[11]的界定,在神经系统用药中药理作用为脑保护的药物包括神经节苷脂、自由基清除剂、肽类神经营养药物等。但到目前为止,国外已完成的200多项临床随机双盲前瞻性对照研究中,几乎没有发现一种脑保护药物对颅脑损伤患者有肯定的疗效^[10-12]。尽管相关指南建议慎用肽类神经营养药物^[11-12],但由于其独特的药理作用,使得其临床应用范围广、用量大、使用金额较高。

本研究发现,创伤性颅内损伤患者所用神经系统药物中脑保护药物金额、DDD_s排序均为第1位,且远远高于其他几个亚类,特别是单唾液酸四己糖神经节苷脂钠注射液、依达拉奉注射液,其使用金额及在神经系统药物中的占比分别高达3 510.67万元、19.6%和1 165.49万元、6.5%。这提示该亚类临床上使用广泛且频繁,且多数价格相对较高。而进一步比较发现,在不同损伤严重程度的患者中,使用脑保护药物者的平均住院费用及药品费用均显著高于未使用者,但住院时间差异均无统计学意义。这提示该亚类在临床上存在非必要使用的趋势,其确切的疗效仍然需要大样本、多中心双盲随机对照研究加以验证。盲目地使用脑保护药物不仅会加重患者的经济负担,还可能引发相关的不良反应。因此,建议临床在使用脑保护药物时应权衡利弊,尽量选用指南推荐品种,避免使用疗效不确定、经济负担高的品种,慎用指南不推荐使用的品种。

3.3 血液和造血器官药利用特点

由于脑部创伤多引起失血及体液减少,患者易发生代谢性及呼吸性碱中毒,严重时可能出现休克。临床通常会及时应用血液代用品和灌注液以维持血浆渗透压及血容量来预防休克,因此该亚类消耗量大、金额占比最高(金额为4 432.41万元,占72.08%),特别是其中的静脉注射液(如甘露醇、甘油果糖、脂肪乳等)和静脉注射液添加剂(如氯化钠、氯化钾等)为临床常规的补液制剂,在创伤性颅内损伤患者治疗中的地位尤为重要。同时,血液循环系统障碍是脑部创伤后常见的病理生理学现象,表现多为早期短暂的血液高凝状态及随后的纤溶

亢进。临床多应用抗血栓形成药及止血药改善患者创伤后血液循环,其中多采用肝素类抗血栓、抗纤维蛋白溶解药止血,而后的使用金额占比排在该类药物的第2位。

3.4 全身用抗感染药利用特点

创伤性颅内损伤后感染影响广泛,可波及脊髓、被覆组织及其邻近的多种组织^[13]。该类患者被认为是院内感染的高危人群,因此抗感染药的使用已成为该类患者治疗中的重要环节,相关指南建议应及时应用全身广谱抗菌药物^[14]。全身用抗感染药金额排前3位的分别是第三代头孢菌素类药物(1 622.98万元)、碳青霉烯类药物(1 023.96万元)、第二代头孢菌素类药物(493.91万元);DDD_s排前3位的分别是第三代、第二代头孢菌素类药物和氟喹诺酮类药物(分别为94 635.5、28 962.6、22 586.25)。头孢菌素类及氟喹诺酮类药物均具有抗菌谱广、抗菌作用强、不良反应相对较小等优势,特别是第三代头孢菌素类药物优势更为明显(对铜绿假单胞菌作用强,对革兰氏阳性、阴性菌均有作用,且对多种 β -内酰胺酶稳定,同时不良反应更小等^[13])。头孢哌酮舒巴坦DDD_s(21 417.7)排首位,其使用金额(400.00万元)也排在第2位。该药为第三代头孢菌素类药物与 β -内酰胺酶抑制剂的复合制剂,适用于产 β -内酰胺酶的大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌等肠杆菌科细菌、铜绿单胞菌和拟杆菌属等厌氧菌所致的各种严重感染,对不动杆菌也有良好的抗菌作用。另外,碳青霉烯类药物抗菌谱广、抗菌活性强,对需氧、厌氧菌均具有抗菌作用^[14-15],临床应用也较为广泛。美罗培南在全身用抗感染药中使用金额(602.89万元)居第1位,其对革兰氏阳性、阴性需氧和厌氧菌均具有抗菌作用,在多重耐药菌感染、需氧菌与厌氧菌混合感染、重症感染及免疫缺陷患者感染等的抗菌治疗中发挥着重要作用。

综上所述,创伤性颅内损伤患者所用药物以神经系统药物、血液和造血器官药、全身用抗感染药等为主,大多为对症治疗药物,总体使用基本合理,但仍存在脑保护药物滥用等问题。因此,对脑保护药物等的使用还需进一步加强管理,并需在相关临床疗效证据支持下严格控制其使用范围,使得其应用更趋于合理,从而进一步提高临床合理用药水平。

参考文献

- [1] MAJDAN M, PLANCIKOVA D, BRAZINOVA A, et al. Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis[J]. *Lancet Public Health*, 2016, 1(2):e76-e83.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. *Severe traumatic brain injury*[EB/OL]. (2016-01-11)[2017-06-15]. <http://www.cdc.gov/traumaticbraininjury/severe.html>.

灵芝多糖的药理作用及其机制研究进展^Δ

陈文华^{1*},程显好²,谭会颖¹,苏阳¹,郭宁¹,孙晓蕾¹,郑晓文¹,刘政¹,邢帅¹,徐凌川^{1#}(1.山东中医药大学药学院/山东省药用真菌重点实验室,济南 250355;2.鲁东大学农学院/山东省食用菌技术重点实验室,山东烟台 264025)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)24-3446-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.24.29

摘要 目的:为灵芝多糖功能特性的进一步研究提供参考。方法:以“灵芝”“多糖”“药理作用”“*Ganoderma lucidum*”“Polysaccharide”“Pharmacological action”等为关键词,组合查询2013年1月—2017年12月发表的收录于PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,就灵芝多糖药理作用及其机制的研究进展进行综述。结果与结论:共检索到相关文献956篇,其中有效文献57篇。灵芝多糖具有抗肿瘤、调节免疫、抗糖尿病、保护肝脏、保护心肌细胞、抗癫痫、抗辐射等多种药理作用,其可能机制包括调节早期生长反应因子1、转化生长因子β₁、血管内皮生长因子、白细胞介素10、水通道蛋白1、Bcl-2、Bax、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等因子或其编码基因的表达;降低机体氧化应激水平,增加胰岛素敏感性;抗自由基脂质过氧化,提高肝脏抗氧化能力;缩小心肌梗死面积,降低血清肌酸激酶水平和肌钙蛋白含量;上调谷氨酸转运体的表达,降低神经细胞兴奋性;调控相关蛋白激酶信号转导通路等。现有研究多集中在功能性验证阶段,基础研究较多,而临床应用研究相对较少,其具体机制仍有待进一步深入探讨。

关键词 灵芝;多糖;药理作用;机制;研究进展

灵芝[*Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst.]为灵芝科灵芝属真菌,又称瑞草、仙草、灵草,是我国传统的珍贵药材。灵芝性平、味甘,归心、肺、肝、肾经,具有

补气安神、止咳平喘的功效。相关研究表明,多糖是灵芝的主要次生代谢产物之一,具有独特的药用和保健价值,是国内外学者的研究热点之一^[1]。为了解灵芝多糖

- [3] HUEBNER ARS, CASSEDY A, BROWN TM, et al. Use of mental health services by adolescents after traumatic brain injury: a secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. *PM R*, 2018, 10(5):462-471.
- [4] 范文超,方健,秦峰,等. 661例颅脑损伤患者伤情特点和结局危险因素分析[J]. *中华创伤杂志*, 2012, 28(7):584-587.
- [5] 申放,杨延斌,江惠婷,等. 颅脑损伤患者住院费用及影响因素分析[J]. *中国卫生统计*, 2013, 30(6):869-871.
- [6] 杨朝华,夏勇,成洋,等. 519例颅脑交通伤流行病学分析[J]. *中华创伤杂志*, 2014, 30(3):243-244.
- [7] 吴鹏,王跃飞,邵灵敏,等. 神经节苷脂对颅脑损伤后认知功能障碍疗效的系统评价[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2015, 20(7):395-397.
- [8] 陈桃,郭渠莲. 神经节苷脂联合神经生长因子治疗小儿脑损伤的效果观察[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(5):728-730.
- [9] 肖桂荣,王赵伟,朱仁,等. 洋丁苯酞注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2016, 17(1):51-54.
- [10] 陆秀芬,陈春峰. 162例颅脑外伤患者脑保护药物使用情况分析[J]. *中国处方药*, 2017, 15(10):26-28.
- [11] 江基尧. 中国颅脑创伤病人脑保护药物治疗指南[J]. *中华神经外科杂志*, 2008, 24(10):723-724.
- [12] 江基尧. 颅脑创伤临床救治指南[M]. 4版. 上海:第二军医大学出版社, 2015:172-179.
- [13] 黄春兰. 头孢菌素类抗感染药物的临床合理应用[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(23):4523-4524.
- [14] 张楠,陆红柳,杨慧鹃,等. 某院碳青霉烯类抗菌药物的临床应用调查与用药合理性评估[J]. *中国药房*, 2016, 27(29):4047-4050.
- [15] 梁艳粉. 呼吸内科碳青霉烯类抗生素的应用情况及用药合理性分析[J]. *河北医药*, 2017, 39(21):3336-3339.

(收稿日期:2018-03-24 修回日期:2018-11-11)

(编辑:周 箐)

Δ 基金项目:国家中医药管理局中医药行业科研专项项目(No.201407002);山东省中医药管理局中医药科技发展计划项目(No.2017-530);山东省现代农业产业技术体系创新团队建设任务(No.鲁农科技字[2016]18号);山东省现代农业产业技术体系食用菌产业创新团队建设任务

* 硕士研究生。研究方向:中药质量控制与品质评价、药用真菌学。电话:0533-5374329。E-mail:1836575810@qq.com

通信作者:教授。研究方向:生药学、中药质量控制与品质评价、药用真菌学。E-mail:xulingchuan518@sina.com