

那屈肝素临床应用药学专家意见

徐蕾¹ 张伟霞¹ 许倍铭¹ 刘洪奕¹ 姜慧婷¹ 卞晓岚¹ 吕迁洲² 黄仲义³

(1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科 上海 200025; 2. 复旦大学附属中山医院药剂科 上海 200032; 3. 上海市静安区中心医院药物临床试验办公室 上海 200040)

摘要 那屈肝素是一种低分子肝素, 使用方便, 临床应用较广。可用于围手术期预防静脉血栓栓塞性疾病; 治疗已形成的深静脉血栓; 联合阿司匹林用于不稳定性心绞痛和非 Q 波性心肌梗死急性期的治疗及预防血液透析体外循环中的血凝块形成等。本文重点介绍那屈肝素的药剂学特点、药效学及药动学特点、临床应用方案、特殊人群的使用、安全性问题及处理建议等, 为临床医生提供用药参考, 促进那屈肝素的合理应用。

关键词 那屈肝素 抗凝药 临床应用

中图分类号: R973.2; R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-1533(2022)21-0012-06

引用本文 徐蕾, 张伟霞, 许倍铭, 等. 那屈肝素临床应用药学专家意见 [J]. 上海医药, 2022, 43(21): 12-17.

Opinions of pharmaceutical experts on clinical application of nadroparin

XU Lei¹, ZHANG Weixia¹, XU Beiming¹, LIU Hongyi¹, JIANG Huiting¹, BIAN Xiaolan¹, LYU Qianzhou², HUANG Zhongyi³

(1. Department of Pharmacy, Ruijin Hospital affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Department of Pharmacy, Zhongshan Hospital affiliated to Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. the GCP Office, the Central Hospital of Jing'an District, Shanghai 200040, China)

ABSTRACT Nadroparin is a low molecular weight heparin and can be easily and widely used in clinical practice. It can be used for the perioperative prevention of venous thromboembolic disease, the treatment of formed deep vein thrombosis, the treatment of unstable angina and non-Q wave myocardial infarction in acute phase in combination of aspirin, and prevention of blood clot formation during hemodialysis extracorporeal circulation and so on. This article focuses on the pharmaceuticals characteristics of nadroparin, pharmacodynamics and pharmacokinetic characteristics, clinical application programs, use in special populations, safety issues and suggestions and so on, so as to provide reference for clinical doctors and promote the rational use of nadroparin.

KEY WORDS nadroparin; anticoagulants; clinical application

肝素是由美国的 Jay McLean 于 1916 年发现的^[1], 必须静脉内给药, 并需要经常监测活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)。1976 年发现的低分子肝素 (low molecular weight heparin, LMWH) 是肝素大分子中的一部分, 这一发现引入了一种新的、对患者更方便的皮下给药方法, 且不需要频繁地监测 APTT^[2]。1978 年, 全球第 1 个 LMWH——那屈肝素问世, 之后, 其他 LMWH 陆续被研发成功。目前上市的至少有 9 种化学性质不同的 LMWH, 除了那屈

肝素是钙盐外, 其他 LMWH 均是钠盐结构, 且那屈肝素是临床最常用的 5 种 LMWH 之一^[3]。近年来新型口服抗凝剂的上市扩大了医生在抗凝剂方面的选择, 然而 LMWH 在急性血栓栓塞并发的预防和治疗中仍有重要作用。本文旨在增加医务工作者对那屈肝素的了解, 为临床医生提供更客观、全面的用药参考, 从而促进那屈肝素的合理应用。

1 那屈肝素的药剂学特点

那屈肝素采用亚硝酸降解法制备^[4], 目前主要有粉针剂和水针剂两种剂型。粉针剂采用冷冻干燥技术制备, 能保持药物原有的理化性质、易于长期稳定保存^[5], 并易重新复水而恢复活性。但相对于粉针剂, 水针剂不需

作者简介: 徐蕾, 主管药师。研究方向: 抗凝药物
通信作者: 吕迁洲, 主任药师。研究方向: 医院药学
共同通信作者: 黄仲义, 主任药师。研究方向: 医院药学及新药临床试验

要溶媒, 临床使用操作较简单, 可避免二次污染, 且剂量更为准确。

那屈肝素是钙盐制剂, 皮下注射后稳定、速效, 钙离子是细胞修复的成分, 使内皮细胞损伤得以修复^[6], 没有溶血作用, 不会引起注射部位血肿、硬结。此外, 钙离子可以增强 LMWH 抗 Xa 因子活性, 加强抗血栓作用。动物实验与临床试验均有证据表明, 使用钙盐类 LMWH (那屈肝素钙) 对于动物或患者骨密度的影响较小, 骨质疏松的发生率明显降低, 患者的生存质量得到提高^[7-8]。

2 那屈肝素的药效学及药动学特点

那屈肝素通过与抗凝血酶 (antithrombin, AT) 结合, 抑制凝血因子 Xa 活性, 从而快速抑制血栓形成, 但对凝血因子 IIa 影响较小^[9]。比较不同的 LMWH 之间的抗 Xa/IIa 比值: 那屈肝素为 3.2、贝米肝素 8.0、瑞肝素 4.2、依诺肝素 3.9、亭扎肝素为 2.6、达肝素为 2.5、舍托肝素为 2.4, 那屈肝素具有高效的抗 Xa 活性及较高的安全性^[10-11]。此外, 那屈肝素发挥抗凝作用还可能与促进组织因子途径抑制物 (tissue factor pathway inhibitor, TFPI) 的合成和释放有关, 产生抗血小板聚集作用^[12-13]。

那屈肝素平均分子量为 3 600~5 000 道尔顿, 皮下注射能很快被吸收并且吸收率近 100%。在使用后约 3 h 达到血浆峰值。当皮下注射剂量小于 185 IU/kg 时, 抗 Xa 和 IIa 的作用强度呈剂量依赖性; 当皮下注射剂量大于 6 150 IU/d 时, 可能出现蓄积。那屈肝素抗 Xa 活性的半衰期较普通肝素长, 大约为 3.5 h, 而抗凝血因子 IIa 的活性在血浆中消失得很快。该药主要通过肾脏以少量代谢的形式或原形清除。单次 3 075 IU 皮下注射给药后, 20 位年轻健康志愿者的表观分布容积 (apparent volume of distribution, Vd) 为 6.77 L。皮下或静脉给药后, 基于抗 Xa 作用的半衰期分别为 2.3~5 h 和 2.2~3.6 h, 血浆清除率约为 1.2~1.3 L/h, 然而与健康人群相比, 老年患者群体因肾功能减退, 其清除率可明显下降至 0.59~0.78 L/h^[14]。

3 那屈肝素的临床应用方案

那屈肝素目前主要应用于预防静脉血栓栓塞性疾病; 治疗已形成的深静脉血栓; 联合阿司匹林用于不稳定性心绞痛和非 Q 波性心肌梗死急性期的治疗; 预防血液透析体外循环中的血凝块形成。其中, 预防性治疗、治疗性用药均应采取皮下注射给药方式; 血透治疗给药应通

过血管内注射, 不能用于肌肉注射。下面以那屈肝素粉针剂为例, 将逐一介绍其在预防性治疗、治疗性用药、血液透析时的临床应用方案和相关循证证据。

3.1 预防性治疗

1) 普通外科手术 每日单次注射那屈肝素 3 075 IU, 第 1 剂应在手术前 2 h 注射, 随后每日 1 次, 平均使用时间小于 10 d。预防应贯穿整个危险期或至少要到患者能积极走动, 不再有深静脉血栓形成的危险时停止。

2) 骨科手术 (如髋关节置换手术) 术前 12 h 及术后 12 h, 一般那屈肝素按照每日剂量 41 IU/kg 给药, 可达及包括手术后的第 3 日, 从术后第 4 日起, 按照每日 61.5 IU/kg 给药, 应持续治疗, 贯穿整个危险期或至少要到患者能积极走动, 不再有深静脉血栓形成的危险时停止。应注意单次每日剂量应根据患者体质量调整: 体质量 < 51 kg, 从术前到术后第 3 日每日每次用量 2 050 IU, 从第 4 日起每日每次用量 3 075 IU; 体质量 51~70 kg, 从术前到术后第 3 日每日每次用量 3 075 IU, 从第 4 日起每日每次用量 4 100 IU; 体质量 > 70 kg, 从术前到术后第 3 日每日每次用量 4 100 IU, 从第 4 日起每日每次用量 6 150 IU。

3) 肿瘤治疗 国内外相关权威指南均推荐 LMWH 作为肿瘤相关静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE) 的一线抗凝治疗药物。英国国家卫生与临床优化研究所指南^[15] 建议 LMWH 是众多内科及手术患者预防 VTE 的一线用药。美国国家综合癌症网络指南^[16] 推荐 LMWH 用于肿瘤患者的 VTE 预防及治疗。国内《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南 (第三版)》^[17] 提出伴肿瘤患者推荐 LMWH, 不伴肿瘤推荐新型口服抗凝药。《胸部恶性肿瘤围术期静脉血栓栓塞症预防中国专家共识 (2018)》^[18] 指出药物预防推荐应用 LMWH, 高危患者预防时长为 7~10 d, 极高危患者 30 d。虽然 VTE 防治指南不断更新发展, LMWH 属于肿瘤患者一线抗凝治疗方案的地位不可撼动, 这是目前很多指南及共识都肯定并认可的。PROTECHT 试验^[19] 旨在评估那屈肝素预防转移性或局部晚期实体癌化疗门诊患者血栓栓塞事件的临床益处, 试验将 1 150 例转移性或局部晚期癌症患者 (肺癌、胃肠道癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌或头颈癌) 以双盲方式随机分配接受皮下注射那屈肝素 (3 800 IU 抗 Xa, 每天 1 次, $n=779$) 或安慰剂 ($n=387$), 比例为 2 : 1。研究治疗的化疗持续时间最长为 4 个月。结果显示在接受化疗的转移性或局部晚期癌症患者中, 那屈肝素可降低

• 药物临床 •

血栓栓塞事件的发生率。那屈肝素组患者血栓栓塞事件发生率低于安慰剂组 (3.9% vs 2.0%, 单侧 $P=0.02$), 两组发生严重出血事件的比率相似 (0% vs 0.7%, 双侧 $P=0.18$)。应用于肿瘤患者的 VTE 预防, 推荐剂量那屈肝素注射液 3 800 IU/注射用那屈肝素 3 075 IU 就足够了。

4) 其他高危患者 (呼吸衰竭和 / 或呼吸道感染和 / 或心力衰竭) 目前, 在血栓栓塞事件预防中使用那屈肝素的剂量和持续时间信息是有限的。建议根据体质量调整剂量, 治疗应持续整个风险期。

3.2 治疗性给药

1) 深静脉栓塞 那屈肝素每日给药 2 次, 期间间隔 12 h。应在开始口服抗凝剂 (包括维生素 K 拮抗剂) 的同时治疗, 除非存在禁忌。应用治疗应持续到国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 在标准范围内, 通常需要 10 d。给药剂量按照每次 92 IU/kg, 或可根据患者的体质量, 参照 1 025 IU/10 kg 的剂量每 12 h 注射。当患者体质量大于 100 kg 或低于 40 kg 时, 那屈肝素的用量估计存在困难, 会出现给药过量或不足量的情况发生, 应当加强该类患者的出血、血栓监护。

2) 不稳定性心绞痛和非 Q 波性心肌梗死 那屈肝素每日给药 2 次, 期间间隔 12 h。如联合使用阿司匹林 (推荐先负荷剂量服用 160~325 mg, 后维持剂量在 75~325 mg)^[20-21]。那屈肝素初始的给药方式为: 一次性静脉推注和皮下注射给药, 按照 93 IU 抗 Xa 因子 /kg, 通常治疗时间为 6 d^[22-23]。

3) 血液透析 (预防血液透析体外循环中的血凝块形成) 血液透析过程中凝血的预防 (针对慢性肾功能不全患者, 无其他出血危险因素): 需要对每例患者进行剂量优化。对于无出血风险的患者, 将单次剂量 70 IU/kg 剂量的那屈肝素注入动脉, 血透持续 4 h 或少于 4 h。或可根据患者体质量调整使用剂量: 体质量 < 51 kg, 每次用量 3 075 IU; 体质量 51~70 kg, 每次用量 4 100 IU; 体质量 > 70 kg, 每次用量 6 150 IU。在持续 4 h 以上的血透疗程中, 可给予额外剂量, 后续透析过程中的剂量应根据需要进行调整。

3.3 与其他药物联用

因药效学相互作用而需避免联合应用的药物有阿哌沙班、达比加群酯、米非司酮、高三尖杉碱酯、利伐沙班、尿激酶等; 需减量、调整治疗方案的联用药物: 水蛭素类 (地西卢定)、雌激素衍生物、有抗凝或抗血小板作用

的草药 (如苜蓿、人参)、黄体酮; 需要注意监测血钾指标的联用药物: 5-氨基水杨酸衍生物、血管紧张素 II 受体阻滞剂、水杨酸类、保钾利尿剂等^[24]。

4 特殊人群的使用

4.1 老年人

应使用与其他成人相同的体质量调整剂量进行那屈肝素的治疗。当老年患者肾功能受损时或肾功能不全时, 建议在治疗前评价肾功能。随着肾功能减退, 药物的出血风险随之升高, 当肌酐清除率在 30~50 mL/min 的患者, 医生应根据患者的出血和血栓风险进行综合评估, 均衡考量是否减少药量。预防血栓时: ①轻度肾功能不全患者 (肌酐清除率 > 50 mL/min) 采用正常剂量。②中度肾功能不全患者 (肌酐清除率 30~50 mL/min) 建议减量使用, 减少 25%~33% 合适。③严重肾功能不全患者 (肌酐清除率 < 30 mL/min) 将剂量减低 25%~33%。治疗血栓时: ①轻度肾功能不全患者 (肌酐清除率 > 50 mL/min) 采用正常剂量。②中度肾功能不全患者 (肌酐清除率 30~50 mL/min) 建议减量使用, 减少 25%~33% 合适。③严重肾功能不全患者 (肌酐清除率 < 30 mL/min) 禁用。

4.2 妊娠及哺乳期

妊娠期间及产后的抗凝治疗, 可使用那屈肝素^[25]。多项研究 (共计 64 项研究, 2 777 次妊娠)^[26] 得出: 妊娠期使用 LMWH 肝素 (包括那屈肝素) 预防或治疗 VTE 既安全又有效。静脉和动脉血栓形成的发生率分别为 0.8% 和 0.5%, 严重出血发生率仅 2%、皮肤反应发生率 1.8%, 以及骨质疏松性骨折发生率 0.04%, 都为可接受的低水平, 没有出现母体死亡以及肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT)。哺乳期使用那屈肝素不通过胎盘, 不会引起胎儿的抗凝^[25]。预防剂量: 那屈肝素的标准预防剂量通常会随着妊娠进展和患者体质量的增加而加大, 直到达到最大剂量: 0.1 mL/10 kg, 每日 1 次。治疗剂量: 那屈肝素根据患者的体质量, 参照 0.1 mL/10 kg 的剂量每 12 h 注射, 每日 2 次。不推荐使用每日 1 次的剂量方案 (0.2 mL/10 kg), 因为要避免较高的峰值和较低的波谷水平。对使用那屈肝素治疗剂量抗凝的妊娠女性, 常规不需监测实验室检测值 (例如抗 Xa 因子活性水平), 但有一些专家推荐监测。如要进行监测, 可在给药后 4~6 h 检测抗 Xa 因子活性水平的峰值, 逐渐调整用药剂量至推荐的水平^[27]。

4.3 儿童

儿童抗凝治疗方面, LMWH 肝素(包括那屈肝素)较普通肝素以及华法林, 对 VTE 儿童患者或存在 VTE 风险的儿童更安全有效^[28-29]。由于儿童可从饮食中摄入大量维生素 K, 这会影响华法林的效果, 而那屈肝素受饮食影响较小。相较于普通肝素, 那屈肝素经皮下给药, 给药更容易, 这对静脉通路不佳的婴幼儿尤为重要。建议给药剂量随年龄而异, 新生儿每千克体质量所需的单位剂量大于年龄较大儿童。危重患儿可能也需要更大的剂量。肾功能不全的患儿需要剂量调整及密切监测抗因子 Xa 的水平。存在重度肾功能不全时不应使用^[30-31]。

4.4 血液透析患者

为防止透析环路中凝血, 给予那屈肝素抗凝, 理论上, 该药不会进入患者体循环(除非剂量过大)。对于出血风险较高的患者可以使用减半的剂量进行透析治疗。在每一个透析过程中, 都应该仔细监测患者血液中是否有出血或凝血的迹象^[32]。

5 安全性问题及处理建议

那屈肝素总体耐受性较好, 常见的不良反应包括不同部位的出血(常见于有其他危险因素的患者)、一过性转氨酶升高、注射部位小血肿(某些是硬结, 通常几天后会消失)、以及钙质沉着(常见于钙磷代谢异常如慢性肾功能衰竭患者)。那屈肝素可引起的严重不良反应有:

1) HIT 以血小板计数降低为主要表现, 罕见但严重, 可引发血栓形成, 并最终导致死亡。当出现血小板水平显著降低(与基线值相比 30%~50%)、治疗中出现血栓、弥散性血管内凝血等情况下, HIT 诊断应被考虑, 那屈肝素的治疗须停止。也可参考国际上对于 HIT 的诊疗思路, 结合 4T's 评分^[33]、血小板数量动态监测、HIT 抗体检测和(或)血小板功能测定来明确诊断。建议如果曾有在使用肝素治疗的过程中发生 HIT 的病史(无论是普通肝素还是 LMWH), 须权衡利弊后才考虑使用那屈肝素治疗。在这种情况下, 须进行频繁的临床检测以及血小板计数评估, 至少每日 1 次。一旦发生 HIT, 应立即中止治疗。无论哪种肝素(包括普通肝素和 LMWH)治疗过程中发生 HIT, 应首先考虑使用其他不同类型的抗血栓药物进行替代。如果无法获得, 而又必须使用肝素的话, 可以考虑使用另一种 LMWH。同样地, 也须进行频繁的临床检测以及血小板计数评估, 至少每日 1 次,

并尽早终止治疗。由于存在发生 HIT 的可能, 无论是否存在上述提到的血小板减少症的病史、无论针对何种适应证或使用何种剂量, 在使用那屈肝素的过程中, 全程监测血小板计数是必需的。在 90% 的 HIT 患者中, 血小板计数减少至其基线值的 50% 以上是主要的表现。应特别注意具有高血小板计数基线的患者, 即使其血小板降低 50% 以上仍可能在正常范围之内^[34]。

2) 出血风险 在一些具有其他危险因素, 包括高龄、酗酒、肝功能衰竭、肾功能衰竭、严重动脉性高血压、正在使用抗血小板药物、消化性溃疡病史或者其他可能引起出血的器质性损伤、具有绒毛膜-视网膜血管疾病以及进行过脑部、脊髓或眼外科手术的患者中, 使用那屈肝素时应特别注意出血风险增加的可能^[35]。

6 结语

那屈肝素具有明显的抗 Xa 活性, 而只具有轻微的抗 IIa 活性, 出血风险远低于肝素, 对血小板影响小, 皮下注射生物利用度高、半衰期长、抗栓效果突出。那屈肝素可作为预防性用药和治疗性用药使用, 有水针剂和粉针剂两种类型的药品, 规格和剂量有所不同, 临床使用需要注意。另外目前临床上可用的不同低分子肝素产品的化学和药动学有所不同, 不同低分子肝素制剂的分子量差异也会导致其抑制因子 Xa 与抑制凝血酶的比例存在差异。由于目前比较不同低分子肝素产品临床结局的研究极少, 因此, 不同低分子肝素的剂量不能随意互换。

参考文献

- [1] Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin[J]. Br J Haematol, 2008, 141(6): 757-763.
- [2] Hemker HC. A century of heparin: past, present and future[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(12): 2329-2338.
- [3] Brouwers JRB, van Lennep JER, Beinema MJ. Biosimilars of low molecular weight heparins: relevant background information for your drug formulary[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(11): 2479-2486.
- [4] 刘妍妍, 李雷刚, 王新, 等. 亚硝酸降解法制备低分子肝素工艺的研究[J]. 农产品加工(学刊), 2012(1): 11-15.
- [5] 武华丽, 胡一桥. 冷冻干燥制剂的稳定性研究进展[J]. 中国药学杂志, 2001, 36(7): 436-438.
- [6] 诸逸菲, 王纯, 马维娜. 低分子肝素注射液的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(97): 122-123.
- [7] Folwarczna J, Janiec W, Sliwiński L. Effects of heparin and low-molecular-weight heparins on bone mechanical properties in rats[J]. Thromb Haemost, 2004, 92(5): 940-946.

• 药物临床 •

- [8] 王鹏鸽, 胡芝芝, 张丹丹, 等. 不同类型肝素对维持性血液透析患者骨密度的影响 [J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(7): 391-394.
- [9] Hao C, Sun M, Wang H, *et al.* Low molecular weight heparins and their clinical applications[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 163: 21-39.
- [10] Jeske WP, Walenga JM, Hoppensteadt DA, *et al.* Differentiating low-molecular-weight heparins based on chemical, biological, and pharmacologic properties: implications for the development of generic versions of low-molecular-weight heparins[J]. Semin Thromb Hemost, 2008, 34(1): 74-85.
- [11] Beretta G, Gelmini F, Merlino M, *et al.* A simplified screening procedure for determination of total N-NO groups (TNG) and nitrite (NO₂⁻) in commercial low-molecular-weight heparins (LMWH) by selective chemical denitrosation followed by high-sensitivity chemiluminescence detection (NO-analyzer, NOA) [J]. J Pharm Biomed Anal, 2009, 49(5): 1179-1184.
- [12] Collignon F, Frydman A, Caplain H, *et al.* Comparison of the pharmacokinetic profiles of three low molecular mass heparins—dalteparin, enoxaparin and nadroparin—administered subcutaneously in healthy volunteers (doses for prevention of thromboembolism)[J]. Thromb Haemost, 1995, 73(4): 630-640.
- [13] 高天明, 付强. 低分子肝素对重度妊高征患者血浆 D-二聚体及血小板聚集功能的影响 [J]. 大连医科大学学报, 2004, 26(3): 193-196.
- [14] Davis R, Faulds D. Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical use in the prevention and treatment of thromboembolic disorders[J]. Drugs Aging, 1997, 10(4): 299-322.
- [15] Dawoud D, Lewis S, Glen J, *et al.* Venous thromboembolism in over 16s: reducing the risk of hospital-acquired deep vein thrombosis or pulmonary embolism. NICE guideline [NG89][M]. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2018: 14.
- [16] NCCN. Cancer-associated venous thromboembolic disease (version 1. 2019)[EB/OL]. (2019-02-28)[2021-12-02]. https://media.mycme.com/documents/385/nccn_guidelines_96189.pdf.
- [17] 李晓强, 张福先, 王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南 (第三版) [J]. 中国血管外科杂志 (电子版), 2017, 9(4): 250-257.
- [18] 李辉, 姜格宁. 胸部恶性肿瘤围术期静脉血栓栓塞症预防中国专家共识 (2018 版) [J]. 中国肺癌杂志, 2018, 21(10): 739-752.
- [19] Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, *et al.* Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(10): 943-949.
- [20] 宋莉, 颜红兵, 刘臣, 等. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者在介入治疗围术期应用磺达肝癸钠与那屈肝素的安全性和疗效比较 [J]. 中国循环杂志, 2015, 30(2): 111-115.
- [21] 刘睿方, 吕树铮, 陈韵岱. 择期 PCI 术前应用那屈肝素和达肝素钠安全性有效性的对比研究 [J]. 心肺血管病杂志, 2008, 27(5): 264-267.
- [22] 余丹, 贾三庆. 依诺肝素和那屈肝素治疗非 ST 段抬高的急性冠状动脉综合征 [J]. 岭南心血管病杂志, 2008, 14(1): 30-33.
- [23] 闫宇翔, 李静, 郭梅, 等. 那屈肝素钙治疗急性冠状动脉综合征的疗效和安全性 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(11): 1317-1320.
- [24] Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, *et al.* Biochemical and pharmacologic inequivalence of low molecular weight heparins[J]. Ann N Y Acad Sci, 1989, 556: 333-353.
- [25] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识 [J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(9): 701-708.
- [26] Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy[J]. Blood, 2005, 106(2): 401-407.
- [27] Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, *et al.* American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy[J]. Blood Adv, 2018, 2(22): 3317-3359.
- [28] Klaassen ILM, Sol JJ, Suijker MH, *et al.* Are low-molecular-weight heparins safe and effective in children? A systematic review[J]. Blood Rev, 2019, 33: 33-42.
- [29] Bidlingmaier C, Kenet G, Kurnik K, *et al.* Safety and efficacy of low molecular weight heparins in children: a systematic review of the literature and meta-analysis of single-arm studies[J]. Semin Thromb Hemost, 2011, 37(7): 814-825.
- [30] Brandão LR, Shah N, Shah PS. Low molecular weight heparin for prevention of central venous catheterization-related thrombosis in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(3): CD005982.
- [31] Schloemer NJ, Abu-sultaneh S, Hanson SJ, *et al.* Higher doses of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) are needed to achieve target anti-Xa concentrations in critically ill children[J]. Pediatr Crit Care Med, 2014, 15(7): e294-e299.
- [32] Guéry B, Alberti C, Servais A, *et al.* Hemodialysis without

systemic anticoagulation: a prospective randomized trial to evaluate 3 strategies in patients at risk of bleeding[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97187.

- [33] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,《中华医学杂志》编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识(2017)[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(6): 408-417.

- [34] 卢长林, 倪如吻, 杨进冈, 等. 那屈肝素用于急性冠状动脉综合征患者介入诊疗中的安全性和有效性[J]. 中国医学科学院学报, 2007, 29(4): 514-516.
- [35] 刘颖, 王长来, 陈绍良, 等. 依诺肝素和那屈肝素联合阿司匹林、氯吡格雷治疗高危急性冠脉综合征[J]. 江苏医药, 2005, 31(6): 404-407.

(收稿日期: 2021-12-08)

(上接第4页)

4 结语

我院复杂糖尿病药物治疗管理体系的构建与应用主要分为3个部分, 其中第一部分主要是围绕新型降血糖药物的疗效和安全性开展系列循证药理学评价, 以解决药物治疗管理过程中的药学问题; 第二部分主要是进行真实世界研究, 以提高降血糖药物的合理使用水平; 第三部分是构建并应用同质化、规范化的复杂糖尿病药物治疗管理体系, 以提高复杂糖尿病患者的血糖达标率。我院复杂糖尿病药物治疗管理的实践和经验, 可为其他医疗机构开展同质化、规范化的药物治疗管理提供参考。

参考文献

- [1] Li Y, Teng D, Shi X, *et al.* Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369: m997.
- [2] Russell AW, Baxter KA, Askew DA, *et al.* Model of care for the management of complex type 2 diabetes managed in the community by primary care physicians with specialist support: an open controlled trial [J]. Diabet Med, 2013, 30(9): 1112-1121.
- [3] Shi FH, Li H, Cui M, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 576.
- [4] Shi FH, Li H, Shen L, *et al.* Appraisal of non-cardiovascular safety for sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials [J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 1066.

- [5] Shi FH, Li H, Shen L, *et al.* High-dose sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors are superior in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(9): 2125-2136.
- [6] Shi FH, Li H, Yue J, *et al.* Clinical adverse events of high-dose vs low-dose sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of 51 randomized clinical trials [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11): dgaa586.
- [7] Shi FH, Li H, Shen L, *et al.* Beneficial effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on left ventricular function [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(4): 1191-1203.
- [8] Shi FH, Yue J, Jiang YH, *et al.* Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors use improves the satisfaction with anti-diabetic agent treatment: a questionnaire-based propensity score-matched study [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 787704.
- [9] Shi FH, Li H, Kong LC, *et al.* Sulfonylureas use is not associated with increased infarct size in patients with type 2 diabetes and ST-segment elevation myocardial infarction [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 658059.
- [10] Shi FH, Shen L, Pan MM, *et al.* The successful rapid adjustment of blood glucose in a patient with acute coronary syndrome, renal insufficiency, and diabetes: a case report of management coordinated by clinical pharmacists and clinicians [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 756.
- [11] Shi FH, Shen L, Yue J, *et al.* Intervention by clinical pharmacists can improve blood glucose fluctuation in patients with diabetes and acute myocardial infarction: a propensity score-matched analysis [J]. Pharmacol Res Perspect, 2021, 9(2): e00725.

(收稿日期: 2022-09-22)

《Nature》子刊: 研究发现多种皮肤疾病止痒新途径及潜在药物

近日, 北大-清华生命科学联合中心雷晓光课题组与中国医学科学院皮肤病医院杨勇教授和中科院物理所姜道华研究员课题组合作, 在《Nature Chemical Biology》发表的一篇研究报告中揭示了靶向瞬时受体电位离子通道香草素亚家族3(transient receptor potential vanilloid 3, TRPV3) 离子通道蛋白小分子抑制剂的作用机制, 并证实其具有治疗多种皮肤疾病的潜能。

(摘自生命科学联合中心)