

· 药事管理 ·

基于医疗大数据的创伤住院患者抗菌药物使用研究

孙国权¹,舒丽芯²,王晓娟¹,陈盛新²,杨樟卫³,李捷伟²(1.新疆军区药品仪器检验所,乌鲁木齐 830069;2.第二军医大学药学院药事管理与临床药学教研室,上海 200433;3.第二军医大学附属长海医院药学部,上海 200433)

[摘要] **目的** 探讨创伤严重度与抗菌药物使用的关系,为创伤抗菌药物临床应用和战伤救治药材标准制订提供参考依据。**方法** 采取国际疾病分类编码第10版(ICD-10)与简明创伤评分(AIS)对照关联的方法,将ICD-10中创伤诊断编码进行创伤严重度评分分级,统计分析不同创伤评分住院患者抗菌药物使用情况。**结果** 共纳入25 035例,按照AIS分值由轻到重依次划分为1、2、3、4、5共5组,5组患者占总病例的比例分别为21.92%、67.73%、8.86%、0.97%和0.52%;以第二代头孢菌素、第三代头孢菌素、第一代头孢菌素、氟喹诺酮类和青霉素(β 内酰胺酶抑制剂)类为主的复方用药最多,分别占抗菌药物总DDD_s的29.69%、22.57%、20.33%、4.66%和4.47%;使用率排名前10位的品种是头孢呋辛(12.21%)、头孢唑啉(8.31%)、头孢曲松(7.74%)、头孢硫脒(7.34%)、头孢替安(4.87%)、头孢孟多酯(3.68%)、阿莫西林克拉维酸(3.63%)、左氧氟沙星(3.59%)、头孢西丁(3.56%)和氟氯西林(3.52%);庆大霉素(2.27%)、奥硝唑(2.00%)和头孢哌酮他唑巴坦(1.44%)在各自药理学类别中也使用最多。不同创伤评分的住院患者抗菌药物使用品种和数量均不同。**结论** 基于ICD-AIS的创伤评分较好地反映了住院患者创伤严重程度,不同创伤评分的住院患者抗菌药物使用品种、剂量均有差异,为创伤抗菌药物临床应用和战伤救治药材标准制订提供了参考。

[关键词] 创伤评分;医疗大数据;抗菌药物;药物利用

[中图分类号] R95

[文献标志码] B

[文章编号] 1006-0111(2017)05-0466-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.021

Study on the use of antimicrobial agents in hospitalized trauma patients based on medical big data

SUN Guoquan¹, SHU Lixin², WANG Xiaojuan¹, CHEN Shengxin², YANG Zhangwei³, LI Jiewei²(1. Institute of Drug and Instrument Control in Xinjiang Military Command of PLA, Urumqi 830069, China; 2. Department of Pharmacy Administration, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Department of Pharmacy, Changhai Hospital affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between the trauma severity and the usage of antibacterial drugs and to provide reference for standard protocol of proper antibiotic use in wound care. **Methods** ICD-10 and AIS were used to set up the relationship and to analyze the use of antibiotics in patients with different trauma score. **Results** 25 035 trauma patients were enrolled in this study. Those patients were divided into five groups according to the AIS score with least severe as group 1 to most severe as group 5. The patient percentage in group 1 to 5 was 21.92%, 67.73%, 8.86%, 0.97% and 0.52% respectively. The five most frequently used antibiotic classes are second generation cephalosporins, third generation cephalosporins, first generation cephalosporins, fluoroquinolones and penicillin/ β lactamase inhibitor combination, accounted for 29.69%, 22.57%, 20.33%, 4.66% and 4.47% of total DDD_s of antibacterial drugs. Individually, the top 10 antibiotics are cefuroxime (12.21%), cefazolin (8.31%), ceftriaxone (7.74%), cefathiamidine (7.34%), cefotiam (4.87%), ceftazidime (3.68%), amoxicillin/clavulanic acid (3.63%), levofloxacin (3.59%), cefoxitin (3.56%), flucloxacillin (3.52%); gentamicin (2.27%), ornidazole (2.00%) and cefoperazone/tazobactam (1.44%) were used most in their categories respectively. The variety and quantity of antibacterial drugs used for different trauma patients were different. **Conclusion** The trauma score based on ICD-AIS can reflect the severity of trauma. The use of antibiotics in patients with different trauma score can provide reference for the clinical applications of antibiotics in wound care.

[Key words] trauma score; medical big data; antibacterial drugs; drug use

[作者简介] 孙国权,博士,研究方向:药物政策与临床评价.Tel:18999998985;Email:stridesun@126.com

[通讯作者] 李捷伟,主任药师,博士生导师,研究方向:药事管理和临床药学.Email:jwli@smmu.edu.cn

感染是创伤的重要并发症^[1],抗感染药物的合理选用直接关系到创伤患者的救治效果。当前抗菌药物的耐药问题被世界卫生组织(WHO)认定为21世纪最大的健康问题之一^[2]。我国是世界上最大的抗菌药物生产国和消费国,2013年,我国人用抗菌药物的使用量占全球的48%,人均用量约为英国的5倍^[3],造成抗菌药物耐药问题十分严峻。为了解我国创伤患者抗菌药物使用的真实情况,笔者对基于国际疾病分类诊断(ICD)中的创伤诊断病例数据进行了评分分级,并统计分析相应等级病例抗菌药物使用品种和剂量,为创伤抗菌药物临床应用和战伤救治药材标准制订提供循证依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源 数据来源于第二军医大学附属长海医院科研数据中心。该中心收集了全国197所样本医院住院患者的诊疗数据,包括住院患者人口统计学信息、诊断信息、医嘱信息、收费明细表以及实验室检查等可结构化的数据。

1.2 病例纳入标准 本研究选取129所三级医院病例,住院患者年龄限定在18~60岁之间,住院时间为3~30 d,主要诊断中第一诊断ICD-10编码为S00-S99,但主要诊断中其他诊断不含S00-S99和T00-T14编码的病例^[4],同时排除传染病、肿瘤和院内感染患者,治疗结果包括治愈、好转、无效和死亡,统计时间为2014年1月1日至12月31日。

1.3 创伤严重度分级 ICD虽然一定程度上包含了疾病的严重程度^[5],但无法直接给出创伤严重度的评估值。简明创伤分级标准(AIS)是目前应用最广泛的创伤严重度评分方法,分值1、2、3、4和5分别表示轻度损伤、中度损伤、较重度损伤、重度损伤和危重度损伤^[6-8]。基于ICD编码的创伤评分在国外已有30多年的应用经验,具有代表性的是MacKenzie编制的国际疾病分类-简明损伤定级(ICD-AIS)对应表法^[9]。本研究参照第四军医大学统计学教研室研究制订的ICD-9六位数编码标准的

ICD-AIS对应关系表^[10],并与ICD-10进行了恰当的转换,成功对ICD-10创伤诊断编码进行了严重度评分分级。

1.4 药品数据标准化匹配 长海医院科研数据中心根据国家食品药品监督管理局(CFDA)药品注册信息数据库,参照美国国家药品代码目录(NDC)对药品基础信息进行整理,并标记产品属性、管理属性和临床属性,如国家基本药物、解剖治疗学及化学分类系统(ATC)分类,建立了药品标准编码及数据库。依据该数据库,笔者将提取到的129所医院药品数据统一进行标准化,以便对药品使用数据进行汇总处理。

1.5 抗菌药物DDD_s计算 DDD值是药品用于成人主要适应证的平均日剂量,主要来自于WHO的解剖学、治疗学及ATC分类系统,对于ATC中没有的DDD值,参考《新编药理学(第17版)》和少数药品说明书的推荐日剂量;DDD_s=某药总用量/该药的DDD值。

1.6 数据处理 应用软件Oracel 11g、PL/SQL 7、SPSS 22.0和Excel 2007。

2 结果与分析

2.1 创伤患者基本情况 符合纳入标准并使用抗菌药物的创伤病例数共25 035例,并根据AIS创伤评分分值由轻到重依次划分为1、2、3、4、5共5组,5组患者占总病例比例分别为21.92%、67.73%、8.86%、0.97%和0.52%。住院患者平均年龄为(38.13±11.88)岁,平均住院天数为(10.99±6.10)d,平均治愈率为79.12%,平均病死率为0.07%。除AIS评分1组无死亡病例外,其余各组随创伤严重度升高,病死率随之增加,AIS评分5组的病死率高达10%。住院患者住院平均总费用随创伤严重度升高而增加(除评分4组较评分3组有所减少外)。详见表1。

2.2 抗菌药物使用类别情况 25 035例患者共使用了22个类别的抗菌药物,位列前5位的分别是第

表1 按AIS创伤评分值分组创伤患者的分布与治疗结果

组别	住院人次 (次)	平均年龄 (岁)	治愈率 (%)	病死率 (%)	平均住院天数 (t/d)	平均总费用 (元)
1组	5 487	36.49±11.52	78.09	0.00	9.07±5.33	12 004.64±11 598.56
2组	16 957	38.26±11.83	79.39	0.01	11.19±6.05	21 806.02±18 598.57
3组	2 217	40.70±12.63	81.87	0.05	13.78±6.44	33 155.61±23 294.87
4组	244	39.70±11.67	77.87	0.82	12.48±7.14	24 076.83±26 793.50
5组	130	43.91±10.72	42.31	10.00	15.80±8.11	50 467.20±42 382.16
合计	25 035	38.13±11.88	79.12	0.07	10.99±6.10	20 833.86±19 075.22

二代头孢菌素、第三代头孢菌素、第一代头孢菌素、氟喹诺酮类和青霉素(β-内酰胺酶抑制剂)类的复方,分别占抗菌药物总 DDDs 的 29.69%、22.57%、20.33%、4.66% 和 4.47%;随着创伤严重度增加,抗菌药物使用的人均 DDDs 也明显呈上升趋势,详见表 2、表 3。

2.3 抗菌药物使用品种情况 共使用了 108 个品种的抗菌药物,口服和注射剂型分别占总 DDDs 的 7.40% 和 92.60%;使用 DDDs 排名前 10 位的品种为:头孢呋辛(12.21%)、头孢唑啉(8.31%)、头孢曲松(7.74%)、头孢硫脒(7.34%)、头孢替安

(4.87%)、头孢孟多酯(3.68%)、阿莫西林克拉维酸(3.63%)、左氧氟沙星(3.59%)、头孢西丁(3.56%)和氟氯西林(3.52%);其中,排名 14 位的庆大霉素(2.27%)、排名 16 位的奥硝唑(2.00%)和排名 20 位的头孢哌酮他唑巴坦(1.44%),在各自类别中也是使用最多的;随着创伤评分值增大,头孢唑啉、头孢呋辛、头孢硫脒、头孢替安、阿莫西林克拉维酸和氟氯西林使用率逐渐减少,庆大霉素、头孢哌酮他唑巴坦等使用率显著增加,头孢曲松和左氧氟沙星使用率基本持平;随着创伤评分值增大,头孢硫脒、头孢替安、头孢地嗪、庆大霉素、头孢哌酮他唑巴坦、奥

表 2 按类别统计患者抗菌药物 DDDs 占比情况

序号	抗菌药物类别	DDD _s 占比(%)					
		1 组	2 组	3 组	4 组	5 组	平均值
1	第二代头孢菌素	26.54	31.35	29.22	17.24	5.61	29.69
2	第三代头孢菌素	24.51	21.58	23.82	26.53	28.00	22.57
3	第一代头孢菌素	22.58	20.56	16.91	10.81	7.04	20.33
4	氟喹诺酮类	5.10	4.35	5.43	6.53	4.52	4.66
5	青霉素(β-内酰胺酶抑制剂)类复方	3.40	4.85	4.57	3.00	2.93	4.47
6	抗菌药复方	3.72	3.45	6.64	11.13	20.90	4.12
7	耐 β-内酰胺酶的青霉素类	2.51	3.99	3.26	0.72	0.59	3.52
8	其他氨基糖苷类	2.56	2.99	4.59	7.29	12.23	3.21
9	咪唑衍生物	3.25	2.09	1.79	10.19	3.87	2.42
10	β-内酰胺酶敏感的青霉素类	1.81	1.52	0.39	0.28	0.15	1.43
11	广谱青霉素类	1.72	1.15	1.26	0.88	0.15	1.27
12	大环内酯类	0.69	0.77	0.34	0.30	0.00	0.69
13	单环 β-内酰胺类	0.72	0.66	0.37	2.23	0.19	0.66
14	糖肽类抗菌药	0.35	0.12	0.38	1.15	3.49	0.24
15	碳青霉烯类	0.05	0.09	0.33	0.76	8.29	0.19
16	其他抗菌药	0.35	0.16	0.05	0.00	0.00	0.18
17	第四代头孢菌素	0.01	0.14	0.55	0.27	0.00	0.16
18	四环素类	0.03	0.07	0.00	0.68	0.90	0.07
19	硝基呋喃衍生物	0.00	0.06	0.03	0.00	1.00	0.05
20	酰胺醇类	0.03	0.05	0.01	0.00	0.13	0.04
21	其他喹诺酮类	0.04	0.01	0.04	0.00	0.00	0.02
22	链霉素类	0.03	0.00	0.01	0.00	0.00	0.01

注:本研究 DDD_s 占比指该类药 DDD_s 占该评分组总 DDD_s 的比值;抗菌药物复方主要为 β-内酰胺酶抑制剂的复方制剂

硝唑人均 DDDs 增加,其余抗菌药物人均 DDDs 均有所减少。详见表 4、表 5。

3 结论与讨论

3.1 基于 ICD-AIS 的创伤评分较好地反映了患者创伤严重程度 AIS 是当今国际上公认的以解剖损伤为依据的损伤严重度定级法,亦是其他一些衍生方法的基础,能对创伤严重程度进行较为客观的评估和比较^[11]。本研究中随着创伤评分分值的增加,住院患者的住院时间、住院费用以及创伤患者的病

死率都显著增加,说明了基于 ICD-AIS 的创伤评分方法能较为准确地地区分住院患者的创伤严重程度,为不同创伤评分患者的药物使用研究提供依据和参考。

3.2 不同创伤评分患者抗菌药物使用品种存在差异 从总体上看,不同创伤评分的住院患者使用抗菌药物的品种结构有所不同,轻-中度创伤(创伤评分分值为 1~3)主要以第一、二、三代头孢菌素为主,重度创伤(创伤评分分值为 4 和 5)以氨基糖苷类、抗菌药复方和第三代头孢菌素为主。其原因可

表3 按类别统计患者抗菌药物人均 DDDs 使用情况($\bar{x}\pm s$)

序号	抗菌药物类别	人均 DDDs					
		1组	2组	3组	4组	5组	平均值
1	第二代头孢菌素	4.30±3.31	4.59±4.24	5.50±5.30	5.12±3.85	5.46±3.37	4.62±4.19
2	第三代头孢菌素	6.39±6.59	6.66±5.71	7.66±6.14	7.98±8.66	8.72±7.15	6.73±6.05
3	第一代头孢菌素	4.17±4.48	3.74±4.44	4.10±5.00	3.96±7.00	4.06±6.80	3.87±4.53
4	氟喹诺酮类	3.82±4.16	3.99±4.01	4.84±4.22	4.63±3.25	5.42±6.78	4.06±4.09
5	青霉素(含β内酰胺酶抑制剂)类的复方	6.28±8.00	8.24±11.51	7.78±14.00	3.14±2.04	4.56±1.74	7.66±11.09
6	抗菌药复方	5.86±5.98	5.39±4.44	7.32±6.39	5.96±4.32	8.34±6.46	5.87±5.20
7	耐β内酰胺酶的青霉素类	7.98±5.08	10.03±5.43	10.90±5.49	5.25±3.78	9.25	9.71±5.43
8	其他氨基糖苷类	2.26±2.83	2.55±4.10	3.80±8.81	7.27±10.22	5.77±5.46	2.74±4.86
9	咪唑衍生物	2.82±2.68	3.70±4.95	4.62±3.60	5.46±2.94	8.61±7.53	3.54±4.22
10	β内酰胺酶敏感的青霉素类	1.84±3.91	1.44±4.83	0.40±1.48	0.18±0.10	0.18±0.07	1.38±4.37
11	广谱青霉素类	4.51±8.95	4.49±5.70	6.01±9.86	3.22±3.32	2.40	4.60±7.16
12	大环内酯类	3.08±3.11	3.66±4.27	2.93±2.15	3.29±2.42	0.00	3.48±3.91
13	单环β内酰胺类	3.58±2.94	5.14±8.98	5.05±5.31	8.17±17.56	3.00	4.73±7.77
14	糖肽类抗菌药	3.04±5.24	2.24±3.57	2.28±4.55	5.05±5.90	10.85±7.80	2.88±4.79
15	碳青霉烯类	3.08±2.00	4.27±2.98	3.96±3.05	2.79±2.51	10.75±8.90	5.17±5.29
16	其他抗菌药	1.71±1.77	1.91±1.51	2.00±1.62	0.00	0.00	1.83±1.62
17	第四代头孢菌素	2.63±3.36	11.13±11.19	11.72±10.14	6.00	0.00	10.48±10.25
18	四环素类	12.00	15.00±16.03	0.00	15.00	7.00±4.24	12.89±11.95
19	硝基呋喃衍生物	0.00	6.61±7.34	3.25±0.35	0.00	7.75±3.89	6.32±6.43
20	酰胺醇类	10.00	13.38±7.74	2.67	0.00	2.00	9.74±7.56
21	其他喹诺酮类	2.75±2.56	1.18±1.04	1.72±0.94	0.00	0.00	1.63±1.55
22	链霉素类	6.00±5.66	0.00	2.00	0.00	0.00	4.67±4.62

表4 按品种统计创伤患者抗菌药物 DDDs 占比情况

序号	抗菌药物名称	DDD _s 占比(%)					
		1组	2组	3组	4组	5组	平均值
1	头孢呋辛	8.94	13.40	12.80	6.68	1.77	12.21
2	头孢唑啉	8.99	8.55	6.81	2.64	1.54	8.31
3	头孢曲松	12.76	6.44	5.81	7.33	9.57	7.74
4	头孢硫脒	6.23	7.87	7.00	3.82	4.08	7.34
5	头孢替安	6.00	4.70	3.96	5.11	1.88	4.87
6	头孢孟多酯	2.67	3.91	4.65	2.44	0.84	3.68
7	阿莫西林克拉维酸	2.79	4.03	3.43	0.85	0.39	3.63
8	左氧氟沙星	4.25	3.32	3.99	3.72	2.61	3.59
9	头孢西丁	3.74	3.77	2.51	1.12	0.60	3.56
10	氟氯西林	2.51	3.99	3.26	0.72	0.59	3.52
11	头孢地嗪	2.28	2.96	3.32	5.11	0.00	2.85
12	头孢美唑	2.85	2.51	2.77	1.21	0.53	2.58
13	拉氧头孢	1.69	2.72	2.45	2.56	0.87	2.45
14	庆大霉素	1.57	2.11	3.43	5.62	11.52	2.27
15	五水头孢唑林	1.41	2.46	2.25	3.80	0.90	2.22
16	奥硝唑	2.43	1.75	1.64	9.65	3.86	2.00
17	头孢拉定	5.37	0.99	0.36	0.55	0.00	1.83
18	头孢他啶	1.04	1.62	2.04	2.33	7.34	1.60
19	头孢米诺	1.05	1.64	2.21	0.09	0.00	1.54
20	头孢哌酮他唑巴坦	1.17	1.32	2.27	4.20	2.25	1.44

注:本研究 DDD_s 占比指该药 DDD_s 占该评分组总 DDD_s 的比值

表5 按品种统计患者使用抗菌药物人均 DDDs 情况($\bar{x} \pm s$)

序号	抗菌药物名称	人均 DDDs					平均值
		1组	2组	3组	4组	5组	
1	头孢呋辛	4.51±3.47	4.82±4.16	5.81±6.05	5.24±4.41	5.50±3.54	4.87±4.29
2	头孢唑啉	2.99±3.93	2.49±3.82	2.60±4.15	1.32±3.35	1.71±2.21	2.58±3.87
3	头孢曲松	10.18±8.32	8.83±7.45	9.39±8.19	6.44±6.57	9.31±8.60	9.26±7.82
4	头孢硫脒	5.78±4.28	6.28±4.83	7.90±5.47	11.98±8.44	9.07±11.95	6.35±4.88
5	头孢替安	3.83±3.10	3.46±3.06	4.20±3.79	6.24±4.48	7.31±3.86	3.63±3.17
6	头孢孟多酯	4.46±2.95	5.37±5.19	5.61±3.84	5.36±2.89	4.33±1.53	5.24±4.69
7	阿莫西林克拉维酸	12.03±9.25	16.55±13.79	21.78±21.07	6.25±2.38	6.00	15.88±13.82
8	左氧氟沙星	3.76±4.11	4.11±4.16	4.97±4.09	4.31±3.21	4.51±2.87	4.11±4.13
9	头孢西丁	3.97±2.42	3.87±3.52	4.06±3.15	3.52±2.27	4.67±6.13	3.91±3.28
10	氟氯西林	7.98±5.08	10.03±5.43	10.90±5.49	5.25±3.78	9.25	9.71±5.43
11	头孢地嗪	9.26±6.43	11.59±6.94	13.47±6.72	28.06±22.26	0.00	11.47±7.30
12	头孢美唑	4.22±3.37	4.56±3.15	6.53±4.44	4.44±2.42	4.13±3.36	4.64±3.38
13	拉氧头孢	3.51±2.42	4.34±2.69	4.97±2.49	4.68±3.01	4.50±3.97	4.26±2.66
14	庆大霉素	2.01±2.77	2.38±4.32	3.82±10.11	7.71±11.60	5.98±5.58	2.61±5.31
15	五水头孢唑林	5.02±3.22	5.66±4.34	6.81±5.02	13.92±10.85	4.67±2.00	5.74±4.42
16	奥硝唑	3.19±3.07	4.16±5.55	4.82±3.69	5.44±3.01	10.00±7.20	3.99±4.73
17	头孢拉定	5.71±5.08	4.39±4.02	2.32±2.65	4.04±4.42	0.00	5.00±4.65
18	头孢他啶	4.01±3.06	5.39±3.60	6.49±3.98	8.54±7.00	8.16±6.13	5.38±3.78
19	头孢米诺	4.17±2.59	5.39±2.84	5.94±3.57	2.00	0.00	5.24±2.96
20	头孢哌酮他唑巴坦	4.43±2.89	5.03±3.02	6.67±3.66	7.09±4.23	8.75±5.93	5.22±3.24

能是由于第一、二代头孢菌素常用于骨、关节感染和皮肤及软组织感染,头孢唑啉和头孢呋辛常作为围术期预防用药优选品种,第三代头孢菌素适用于敏感肠杆菌科细菌等 G⁻ 菌所致严重感染^[12]。从研究结果看,头孢唑啉和头孢呋辛是轻-中度创伤抗菌药物首选,头孢曲松、庆大霉素和头孢哌酮他唑巴坦在重度创伤中使用率高,在创伤抗感染药物的选择和战伤救治药材标准配备中应优先考虑。

3.3 不同创伤评分住院患者抗菌药物剂量存在较大差异 随着创伤评分分值的增加,使用各类抗菌药物的人均 DDDs 均有显著增加。头孢硫脒、庆大霉素、头孢哌酮他唑巴坦、头孢地嗪、奥硝唑等使用剂量均有显著增加。主要是由于创伤后感染是由多因素引起,包括受损机体的免疫反应以及损伤的环境、机制和部位等,可能因为创伤严重度越高,细菌感染部位以及侵入的细菌数量也越多,需要增加抗菌药物的使用剂量。我们可以根据创伤患者的严重度,较为精确地估算抗菌药物所需的 DDDs,为战救药材抗菌药物标准数量的制订提供参考。

通过基于 ICD-AIS 的创伤评分方法,笔者恰当地对创伤严重程度进行了评分和分级,从 129 所医院的创伤病例中掌握了不同创伤评分住院患者的抗菌药物品种选择,也明确了现有阶段不同程度创伤住院患者抗菌药物使用剂量情况,降低了少数医院在药物使用中存在选择偏倚问题的影响,为抗菌药

物临床应用和战伤救治药材标准的制订提供了参考依据。当然,本研究对战伤救治药材标准遴选也有一定的局限性,由于本研究未区分伤部和伤型的影响,也未考虑战争创伤特点与平时创伤会有所不同,因此,在战伤救治药材标准制订时应结合现代作战创伤特点统筹考虑。

【参考文献】

[1] Tribble DR, Conger NG, Fraser S, et al. Infection-associated clinical outcomes in hospitalized medical evacuees after traumatic injury: trauma infectious disease outcome study [J]. J Trauma, 2011, 71 (1S):S33-42.

[2] 宋方,何晓静,菅凌燕.美国控制细菌耐药有关政策及对我国的启示[J].中国临床药理学杂志,2014,(8):736-738.

[3] Zhang QQ, Ying GG, et al. Comprehensive evaluation of antibiotics emission and fate in the river basins of China: Source analysis, multimedia modeling, and linkage to bacterial resistance[J]. Environ Sci Technol, 2015, 49(11):6772-6782.

[4] 卫生部.卫办综发[2011]166号,卫生部办公厅关于印发《疾病分类与代码(修订版)》的通知[S]. 2011-12-30.

[5] Rutledge R, Osier T. The ICD-9-Based illness severity score: a new model that outperforms both DRG and APR-DRG as predictors of survival and resource utilization [J]. J Trauma, 1998, 45:791-799.

[6] Committee on Injury Scaling. The Abbreviated Injury Scale, 1998 revision (AIS-98)[S]. Des Plaines (IL): Association for the Advancement of Automotive Medicine, 1998.

[7] Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, et al. The injury severi-

ty score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care [J]. J Trauma, 1974, 14: 187-196.

[8] Linn S. The injury severity score importance and uses [J]. Ann Epidemiol, 1995, 5: 440.

[9] MacKenzie EJ, Steinwachs DM, Shankar B. Classifying trauma severity based on hospital discharge diagnoses. Validation of all ICD-9 CM to AIS-85 conversion table [J]. Med Care, 1989, 27: 412-422.

[10] 薛富波, 王玉琨, 徐勇勇. 创伤国际疾病分类编码向 AIS 分值转换规则的研究 [J]. 中华创伤杂志, 2003, 19: 385-388.

[11] 陈维庭. 正确掌握和使用创伤评分法 (AIS-ISS) [J]. 创伤外科杂志, 2001, 2 (2): 81-82.

[12] 卫生部. 国卫办医发 [2015] 43 号, 关于印发抗菌药物临床应用指导原则 (2015 年版) 的通知 [S]. 2015-07-24.

[收稿日期] 2015-12-08 [修回日期] 2017-08-07
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 418 页)

稳定性考察。加速试验放置条件为温度 (40 ± 2) °C、相对湿度 (75 ± 5) % , 分别于第 1、2、3、6 个月末取样; 长期试验放置条件为温度 (25 ± 2) °C , 相对湿度 (60 ± 10) % , 分别于第 3、6、9、12 个月末取样。已完成的稳定性试验考察结果显示, 各项考察指标均未发生显著变化 (表 4)。

表 4 依巴斯汀分散片稳定性试验结果 (%)

时间	性状	溶出度	有关物质				含量
			杂质 A	杂质 B	其他杂质	总杂质	
加速试验							
0 个月	白色片	96.0	0.02	0	0.06	0.14	100.09
1 个月	白色片	95.1	0.02	0	0.06	0.22	100.64
2 个月	白色片	95.9	0.04	0	0.06	0.22	99.65
3 个月	白色片	94.9	0.05	0	0.09	0.40	99.80
6 个月	白色片	94.3	0.05	0	0.07	0.40	100.20
长期试验							
0 个月	白色片	96.0	0.02	0	0.06	0.14	100.09
3 个月	白色片	95.3	0.02	0	0.07	0.24	99.84
6 个月	白色片	95.7	0.03	0	0.06	0.18	100.36
9 个月	白色片	95.3	0.03	0	0.06	0.25	99.57
12 个月	白色片	94.6	0.04	0	0.06	0.31	99.82

4 讨论

固体分散体技术是口服固体制剂常用的难溶性药物增溶技术, 使用较普遍的有熔融法、溶剂法、溶剂-熔融法、喷雾干燥法等手段^[6]。本实验将低熔点原料熔融、分散于水溶性纤维素衍生物羟丙甲纤维素的热水中, 以此黏性混悬液作为湿法制粒的黏合剂, 制备分散片。所得依巴斯汀分散片溶出速度快, 质量可控, 稳定性良好, 制备方法可为原料药低熔点的小规格快速溶出制剂开发提供参考。

文献报道的固体分散体中原料药多为无定形, 当原料转变为无定形之后, 往往会带来制剂中原料药结晶或重新聚集等老化现象, 影响制剂溶出的稳定性。本实验中热熔分散体内依巴斯汀仍具有原料

晶型的主要特征, 从热熔分散体中羟丙甲纤维素用量对溶出并无显著性影响的结果观察, 依巴斯汀溶出度提高的主要原因可能在于通过热熔分散提高了依巴斯汀的比表面积, 与微粉化存在类似效果。羟丙甲纤维素在热熔固体分散体中的增溶作用可能是通过高分子的骨架阻滞作用, 防止在后续制备、存储过程中依巴斯汀微晶的重新聚集, 这种热熔分散的增溶方法可获得更好的制剂稳定性, 相对机械粉碎的微粉化工艺优势明显。依巴斯汀熔融后冷却所得晶型与原料晶型一致也可能与选用的原料药有关, 依巴斯汀原料晶型是热力学稳定的形态, 且原料未见多晶型的报道。通过热熔分散技术是否可以获得无定形的固体分散体, 进一步改进是否可以更大程度地提高制剂溶出速率, 热熔分散工艺是否可在其他速释制剂开发中进行推广, 与机械微粉化比较有何优势, 将是今后进一步研究的方向。

【参考文献】

[1] 西班牙艾美罗医用药物工业有限公司. 依巴斯汀片说明书 [Z]. 2014 年版.

[2] 日医工株式会社. 依巴斯汀口腔崩解片 [P]. 特开 2008-143853. 2006-06-26.

[3] 魏振平, 胡会国, 毛世瑞, 等. 西沙比利 HPMC 固体分散体的制备及对药物体外释放促进作用 [J]. 中国药理学杂志, 2004, 2 (6): 129-133.

[4] Tsunashima D, Yamashita K, Ogawara K, et al. Preparation of extended release solid dispersion formulations of tacrolimus using ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose by solvent evaporation method [J]. J Pharm Pharmacol, 2016, 68 (3): 316-323.

[5] Jung HJ, Ahn HI, Park JY, et al. Improved oral absorption of tacrolimus by a solid dispersion with hypromellose and sodium lauryl sulfate [J]. Int J Biol Macromol, 2016, 83 (2): 282-287.

[6] Vo CL, Park C, Lee BJ. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 85 (3): 799-813.

[收稿日期] 2016-06-13 [修回日期] 2016-11-15
[本文编辑] 顾文华