

2024年  
第3期  
(总第43期)

浙内准字第0283号  
内部资料 免费交流  
双月·6期/年



# 药讯

PHARMACEUTICAL FORUM



主办：浙江省药学会

## 单位会员风采——浙江震元股份有限公司

浙江震元股份有限公司前身是震元堂，创始于清乾隆十七年（1752年），已有272年历史。震：东方也；元：初始也，寓意“东方第一”。1996年“震元堂”成为首批“中华老字号”；1997年4月，浙江震元（000705）在深交所上市，是国家中医药管理局推荐的全国首家中药商业类上市企业；2007年震元堂以6.35亿元品牌价值位列全国第28位、浙江省第2位、绍兴市首位。目前，浙江震元股份有限公司已经发展成为集科、工、贸于一体大型医药上市公司。

医药工业拥有“拳头产品”。子公司震元制药是国家高新技术企业，从事发酵工业生产50年，在生物发酵、药物合成等领域拥有较强技术优势，近20年为国内罗红霉素原料药最大生产基地，西索米星、注射用氯诺昔康是国内最大生产企业。近年来，公司大力发展战略性新兴产业，“新质生产力”，子公司震元生物“生物定向合成上虞基地项目”纳入国家发改委第一批绿色低碳先进技术示范工程项目清单，运用行业领先的合成生物技术，依托中科院工生所等国内顶尖研发机构，主攻医药、食品、保健品等大健康领域，形成氨基酸、健康糖、抗氧化剂等全新产品群。项目将于2024年年底前进行试生产。

医药商业彰显“区域龙头”。子公司震元连锁连续10多年蝉联全国百强医药连锁企业，下辖门店180多家，2023年，全国连锁药店百强单店中占14家，单店营业额为全国药店平均值的10倍左右。子公司震元医药流通网络覆盖全球7个国家、全国19省54个地市超6300家终端客户。

医药服务打造“数智样板”。供应链事业部拥有绍兴市首家现代医药物流中心和唯一一家自有危化品仓库的化学试剂供应商。其中子公司震元供应链为全国医药供应链“金质奖”十佳供应链企业，仓储面积近4万平米，并携手绍兴市6家公立医院开创全市智慧SPD新模式。

中药产业持续“提档升级”。公司已在全国建立道地药材基地110余个，种植面积超2万亩。子公司震元饮片是全省率先通过GMP认证的中药饮片生产加工企业，建有浙江省唯一的省级中药饮片质量控制技术工程实验室，产能、规模、技术含量均在全省名列前茅，多次在全国神农杯中药饮片质量评定中获得金奖。2023年11月，震元主导制定的全球首个优先级最高的毒性药材国际标准——半夏正式发布，“震产中药”正走出国门，走向世界。

健康产业加快“多业融合”。震元堂母婴护理中心是全国首家国有资本投资的母婴护理中心、全国百强月子会所。2021年，震元堂中医院取得互联网医院牌照。2022年以来震元健康园、健康生活馆、养生馆、药膳品



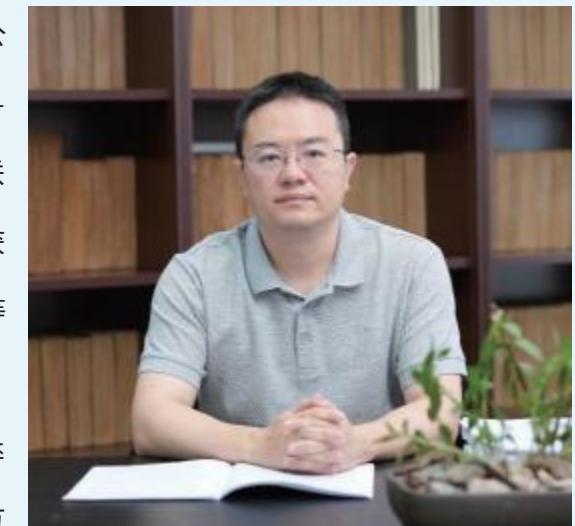
鉴馆、绍兴棒（垒）球体育文化中心商业项目等全新启航。“震元健康百品计划”强势启动，近百款大健康新品新鲜出炉。

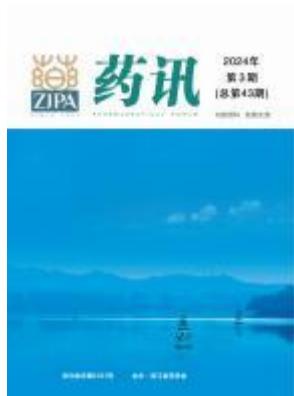
千年越医是绍兴文化的瑰宝，守正与创新是百年震元的时代使命，震元着力做强医药工业、做大医药商业、做优医药服务、做精中药饮片、做活体制机制，致力于打造健康生活引领者！

## 个人会员风采——陈 淬

陈淬，高级经济师，EMBA 硕士学位，浙江天皇药业有限公司总经理。现任浙江省药学会常务理事、中国中药协会石斛专委会副主任、浙江省工商联直属商会副会长、浙江省侨青联副会长、浙江省医药行业协会理事、天台县政协委员。曾荣获浙江省中药材协会“先进个人”，高新区“优秀党务工作者”等荣誉称号。

“一代人有一代人的使命，一代人有一代人的责任”，陈淬始终坚持“守本创新、管理创新”的理念，运用现代经济管理方法，在产品技术研发、商业模式构建、企业发展创新等方面为提升企业经济效益和社会效益寻找新的增长点，在天皇药业的10余年职业生涯中，稳固原有发展基础，紧跟现代企业管理的模式和创新要求，发现目前企业管理中存在的问题不足，运用现代经济管理方法和手段加以改进。任职期间，主持公司营收连续多年突破10个亿，实现稳步增长，并先后获得国家级企业管理现代化创新成果一等奖、中国中药行业工业企业主营业务收入百强、浙江省和谐关系引领示范企业、浙江省成长性最快百强企业等荣誉称号。





双月·6期/年  
2024年第3期  
(总第43期)  
2024年6月28日  
内部资料免费交流  
主办  
浙江省药学会  
编印  
浙江工业大学  
支持单位  
浙江省食品药品检验研究院  
浙江省医疗器械检验研究院  
浙江省药品认证检查中心  
浙江省药品化妆品审评中心  
浙江省医疗器械审评中心  
浙江药科职业大学  
责任编辑  
董作军 孙国君  
编辑人员  
周丽姿  
准印证编号  
浙内准字第0283号  
印 刷  
杭州东晖印务有限公司  
印 数: 250本  
联系方式  
电话 0571-87245802  
地址 杭州市拱墅区大关路  
96号绿地中央广场  
11幢801室  
邮编 310003  
投稿邮箱 yaoxun2019@163.com

# 目 次

## CONTENTS

### ◎ 学会动态

- 1 “接续奋斗谱药学新篇，砥砺前行迎时代挑战”——2024年浙江省医院药学会年会在杭顺利召开
- 2 第一届临床合理用药循证大会顺利召开
- 3 第三届药物经济学与结果研究东方论坛顺利举办
- 4 2024年中日药物制剂与粒子设计研讨会暨浙江省药学会工业药剂学专业委员会年会
- 6 浙江省药学会泌尿外科药械专业委员会成立大会顺利召开
- 6 浙江省药学会一行赴国家药监局药品审评检查长三角分中心学习交流
- 7 浙江省药学会微生物与质量控制专业委员会成功举办“浙里药远航”及“外源性DNA残留量测定”第五期操作培训班
- 7 浙江省药学会邵元昌理事长一行赴湖州考察调研
- 8 赴桐乡开展杭白菊GAP基地调研帮扶活动
- 8 浙江省药学会赴磐安调研“希望之光”组合式人才帮扶模式
- 9 “希望之光”专家组一行赴磐安对接落实今年工作
- 10 2024年药品风险评估与控制策略技术交流会在台州顺利召开

### ◎ 前沿信息

- 11 研究者发现靶向药物抑制脑卒中炎症的潜在机制
- 12 研究人员巧用溶瘤病毒策略抑制三阴性乳腺癌转移

主 编

邵元昌

副主编

董作军 孙国君 王志安

编 委 (按姓名拼音排序)

陈 忠 曹粤锋 董作军  
董恒进 何俏军 洪利娅  
胡富强 李范珠 刘 琛  
卢晓阳 马 珂 瞿海斌  
裘国丽 任文霞 石森林  
苏为科 孙国君 邵元昌  
汪 洋 王建平 王志安  
王知坚 吴华铃 杨 波  
赵青威 甄 辉 詹金彪  
朱 虹

- 12 研究人员发现非小细胞肺癌免疫治疗新靶点和生物标志物  
13 NMPA 批准的新药  
18 FDA 批准的新药  
21 EMA 批准的新药

## ◎ 产业观察

- 22 全国主要城市制药行业AI与大数据技术的应用现状

## ◎ 法规速递

- 30 NMPA(国家药品监督管理局)  
31 EMA(欧洲药品管理局)  
33 FDA(美国食品药品监督管理局)

## ◎ 学术交流

- 34 中药炮制辅料蜂蜜研究进展  
38 1例肺腺癌患者合并血糖异常的病例分析  
42 浅析肠外营养液的并发症及其防治  
45 止吐药物5-HT3受体拮抗剂的比较  
49 浅析新规——《牙膏备案资料管理规定》  
53 紫草中萘醌类成分的提取工艺研究  
59 特瑞普利单抗和安慰剂联合GP治疗复发或转移性鼻咽癌的药物经济学评价

## 学会动态

### “接续奋斗谱药学新篇,砥砺前行迎时代挑战”——2024年浙江省医院药学会年会在杭顺利召开

发展药学“新质生产力”,树牢新时期药学标杆。2024年是全面贯彻落实党的二十大精神的关键之年,是深入实施“十四五”规划的攻坚之年。中国卫生健康事业自党的十八大以来发展迅速,健康中国建设取得了令世人瞩目的成绩,尤其是经过了三年新冠疫情的锤炼,医院药学事业发展得到了新的提升。当前,卫生健康事业发展已进入新的发展阶段,在围绕高质量发展的大背景下,本次会议以“接续奋斗谱药学新篇,砥砺前行迎时代挑战”为主题,将目光聚焦在药学新质生产力构建上,从技术创新、管理创新、制度创新等方面进行系统探讨,使之成为我省医药药学发展新引擎,从而获得新的竞争优势!

——大会主席 卢晓阳

2024年5月10—12日,初夏杭城,繁花似锦,青山如碧,生机勃发。来自省内外的百余名专家学者与六百余位医院药学工作者共聚钱塘江畔,一起见证了2024年浙江省医院药学会的召开。

本次会议由浙江省药学会医院药学专业委员会联合浙江省医院药事管理质控中心、浙江省药理学

会药源性疾病专业委员会、浙江省医师协会临床药师专家委员会等四个组织共同主办。浙江省药学会医院药学专业委员会主任委员卢晓阳教授任大会主席并致开幕词,浙江省药学会邵元昌理事长出席开幕式并致辞。应邀出席开幕式的嘉宾还有中国药学会医院药学专委会主任委员张玉教授、副主任委员陈万生教授、浙江省药学会王志安秘书长、浙江省药学会马珂副秘书长及浙江省药学会医院药学专业委员会、浙江省医院药事管理质控中心、浙江省药理学会药源性疾病专业委员会、浙江省医师协会临床药师专家委员会的各位副主委、委员和青年委员,还有来自北京、湖北、上海、广东等多个省市、各级医院的药学部主任和医院药师。

在本次开幕式上对第三届医院药学创新管理团队奖、第十五届“千红”杯医院优秀药师奖进行了表彰,并发布年会优秀论文,同时启动了四个2024年浙江省药学会医院药学专项科研资助项目,面向全省开放申请。开幕式由浙江省药学会医院药学专业委员会副主任委员王建平、黄萍教授主持。

本次会议在我省奋力推进“两个先行”开局起步的大背景下,以“初心不改护健康,‘药’以奋斗赴征程”为主题,设大会主题报告和十一个主题分论坛,主会场报告主要从国家最新药物政策解读、学科蝶变赋能医院药学高质量发展、临床药学多学科协作优化诊疗模式的实践、人工智能助力药学创新发展等角度进行深入探讨。

展、AMS 体系构建与实践等主题展开,既有宏观层面的工作思路引导,也有微观领域的技术革新应用,为医院药学走高质量内涵式发展道路提供了前瞻性的思路借鉴。各个分会场设置则主要围绕行业关注的重点和热点问题,从公立医院绩效考核与医院药学高质量发展、三医联动、创新药学服务实践、中医药传承创新、各类药物合理应用等方面展开,分享经验,共话未来。

本次会议设妇儿用药安全与精准治疗、抗肿瘤药物合理使用与规范管理、静脉输液合理使用、慢病药物治疗管理、抗感染治疗、麻精药品与疼痛管理、围手术期安全用药、基层药学服务能力建设、创新药学实践及青年药师等十个主题分论坛,邀请了行业主管领导、省内外医院管理、医院药学等多领域的知名专家。基于医院药学领域的热点难点展开交流,这里既有宏观政策解读,亦有微观层面的创新实践,深入研讨新医改态势下药学服务的创新实践和药师职能的转变,为更好的服务于患者,推动医院药学高质量发展聚智赋能。

“汇智药学,浙里先行”,本次科普竞赛单元精彩纷呈,学术交流会场座无虚席,充分体现了我省药师的蓬勃朝气、学习热情及创新能力。然而,正如大会主席卢晓阳主任在开幕式中所说,我们的医院药学工作“看似寻常最奇崛,成如容易却艰辛”,我们所从事的工作,我们所致力于的事业,都是平凡中包含着不凡、容易中暗藏着艰辛,未来,仍将需要我们不忘初心,持之以恒,通过一次次交流与实践,吸纳新理念、谋发新发展,助力我省医院药学事业在“建高峰、强县域、稳基层、优服务”等各个维度齐头并进,在卫生健康现代化道路上走前列、做示范,在新

时期续写高质量发展新篇章。



## 第一届临床合理用药循证大会顺利召开



2024年4月26—27日,由浙江省药学会循证药学专委会主办、浙江大学医学院附属第二医院承办的浙江省药学会第一届临床合理用药循证大会在杭州成功举办。本次会议以“循证用药,安全创新—助力药学服务高质量发展共富之路”为主题,大会邀请了来自国内知名专家学者和全国各级医疗机构同仁,从合理救治、高效管理、全力保供、高质服务等多角度探索药学服务高质量发展路径,并对抗菌药物、特殊药品、抗肿瘤药物、个体化精准用药、慢病用药、药事管理等展开专题讨论。会议吸引了众多医药领域的专家、学者线下参加,展示了循证药学在推动药物创新和提高药物合理使用水平方面的重要作用。

会议开幕式由浙江大学医学院附属第二医院药剂科常务副主任,浙江省药学会循证药学专业委员会主任委员许东航主任主持。浙江大学医学院附属第二医院黄建副院长,浙江省药学会邵元昌理事长以及中国药学会循证药学专委会张伶俐主任委员为大会开幕式致辞。致辞嘉宾们对本次会议的召开表示祝贺,并对省药学会循证药学专委会的工作给予了充分的肯定和支持。

主论坛由浙江大学医学院附属第二医院许东航教授、浙江大学药学院高建青教授和浙江大学医学院附属妇产科医院郑彩虹教授担任主持。首先邀请了四川大学华西第二医院的张伶俐教授带来了《静脉药物配置中心建设循证决策管理》,介绍了PIVAS的概念、全球发展现状,以及推进PIVAS建设与运行的循证研究与决策管理等方面内容,并展示了建设成效。接着北京大学第三医院赵荣生教授分享了《骨质疏松症临床治疗生物制剂循证用药指南》的制定,介绍了骨质疏松生物制剂概述与指南制订背景、指南制订方法与过程、指南推荐意见概要和示例解读。浙江大学医学院附属第一医院卢晓阳教授带来《大型公立医院一院多区同质化药事管理之浙一实践》,分享了大型公立医院一院多区发展的优势、质量管理面临的难点以及主要举措,为综合医院一院多区同质化管理提供了科学可行的思路。浙江大学公共卫生学院朱益民教授分享了《从反应停事件调查看临床医学研究方法》,以反应停事件为例,详细介绍了临床研究的基本方法。中山大学孙逸仙纪念医院伍俊妍教授分享了《慢病患者围手术期合理用药管理》,介绍了围手术期病理生理、慢病围手术期用药管理目的和用药原则等,为慢病药物的围手

术期管理提供了借鉴和启示。最后浙江省人民医院黄萍教授分享了《以标准指南共识推进药学服务同质化》,讲解了标准的分类、标准高质量发展的战略地位以及国家标准化发展纲要的七大任务,详细阐述了标准指南共识推进药学服务同质化发展的重要性。

在这春意盎然的四月,2024年第一届临床合理用药循证大会顺利结束。本次年会共设一个主会场,二个分会场,共有16个主题报告,2场高峰对话,讲题内容丰富,主持总结到位,讨论联系实际。以临床合理用药为核心,聚焦循证药学与指南、循证药学与基础研究等热点问题,共同探讨循证药学领域的实践经验与科研成果,积极推动我国循证药学的健康发展。

## 第三届药物经济学与结果研究 东方论坛顺利举办

2024年4月26—29日,第三届药物经济学与结果研究东方论坛在宁静而优美的杭州临安青山湖畔顺利举行。

随着医疗卫生事业的快速发展和医学科技的突飞猛进,药物经济学和卫生技术评估决策证据在药品市场准入、医保支付方式改革、国家药品集中招标采购、药品临床综合评价、及基本药物目录调整和提升卫生服务质量与效率中存在着巨大的潜力。本次论坛以“卫生技术评估助力医改发展”为主题,共设1个主论坛和12个分论坛,旨在进一步发挥卫生技术评估在确保人民群众享受更加公平和优质高效医疗卫生服务中的作用,促进卫生技术评估与健康结

果研究的发展,评估卫生技术干预手段的临床和经济价值,为政策决策者提供有科学价值的参考信息。

本届东方论坛由浙江省药学会药物经济学与卫生技术评估专业委员会、上海市卫生和健康发展研究中心以及上海市药学会药物经济学专业委员会联合举办,邀请到国内外药物经济学领域、医保等领域的126位知名专家学者给大家传经送宝,800多名学者共赴这场学术盛宴。

论坛开幕式由浙江省药学会药物经济学与卫生技术评估专业委员会主任委员、浙江大学公共卫生学院董恒进教授主持。随后上海市卫生和健康发展研究中心的金春林教授、上海市药学会药物经济学专业委员会的何志高教授以及董恒进教授共同开启联合主办东方论坛的启动仪式。上海市药学会监事长吕迁州教授、浙江省医疗保障研究会常务副会长徐伟伟、浙江省药学会邵元昌理事长分别为会议致开幕辞,表达了对第三届药物经济学与结果研究东方论坛召开的热烈祝贺。

本次主论坛的主题是“卫生技术评估助力医改发展”,上半场由上海市卫生和健康发展研究中心金春林研究员主持,北京大学刘国恩教授和复旦大学胡善联教授分别带来了主题为《卫生技术评估在促进医改中的作用》和《发展卫生技术评估,助力医改高质量发展》的精彩演讲。下半场由暨南大学蒋杰教授主持,天津大学吴晶教授、国家卫健委卫生发展中心研究员顾雪非分别从《健康收益应该集中还是分散分配—来自中国的实证》、《卫生技术评估助力“三医”协同发展》两个主题出发,为大家带来了深入浅出的精彩报告。

在吴久鸿教授的主持下,马爱霞、毛宗福、吴晶、

孙利华、陈英耀、方宇等六位专家围绕“卫生技术评估助力医改发展的关键点及挑战”这一主题,发表自身见解,进行了热烈讨论。

本次论坛还设有12个分论坛,涉及医改与医保、医疗与医保、医保准入与支付、国谈药品落地、药物经济学评价前沿、中医中药、临床综合评价、卫生技术评估、医疗器械卫生技术评估、医保支付方式改革与学科建设、青年论坛等多个主题模块,内容涵盖了当下药物经济学领域许多的前沿问题。分会场的各位讲者为大家带来了五十余场精彩的学术报告,报告内容丰富,交流气氛浓厚,新的研究与进展分享令人耳目一新。

在各界的支持下,药物经济学与结果研究东方论坛至今已成功举办了三届,为来自全国的政府、学界、业界、医疗机构等部门的相关人员搭建学术研讨及成果交流的平台,深受业内的欢迎和认同,呈现出影响力不断提升、参与群体快速壮大的良好态势。

## 2024年中日药物制剂与粒子设计研讨会暨浙江省药学会工业药剂学专业委员会年会



4月21日,2024年中日药物制剂与粒子设计研讨会暨浙江省药学会工业药剂学专业委员会年会在

金华举行。作为2024年金华“双龙科创人才周”系列活动之一,本次会议以“药物制剂工业转化的挑战与对策”为主题,来自中日两国的百余名专家学者和企业代表汇聚一堂,共同探讨药物制剂领域的发展趋势和前沿技术。

本次会议由浙江省药学会工业药剂学专业委员会、浙江大学、浙江大学金华研究院和中国颗粒学会生物颗粒专业委员会联合主办,旨在通过交流与合作,推动中日两国在药物制剂新技术、新品种及工业药剂学粒子设计方面的创新与发展。

浙江省药学会理事长邵元昌,金华市科学技术局党组书记、局长陈夙,日本PLCM(耕藻)研究会会长砂田久一教授出席会议并致辞。浙江大学药学院党委书记胡富强教授担任大会主持。

邵元昌在致辞中强调了生物医药产业是生命健康产业的重要组成部分,是新一轮科技革命和产业变革中创新最为活跃、发展最为迅猛的战略性新兴产业之一,也是我省的重要支柱产业。他指出,工业药剂学是药品研究开发、临床转化、产业化生产等工作的重要基础,是生物医药产业链创新发展的核心关键环节,对于推动产业创新发展、提升药品研发水平具有重要意义。他希望通过此次会议,汇聚全球创新资源,构建高端生物医药产业生态体系,为健康中国建设贡献力量。

陈夙在致辞中提到,金华作为浙江省特色生物医药产业基地,近年来产业发展迅速。此次会议的召开,将为金华生物医药产业的对外合作与交流搭建重要平台,助力金华打造浙中地区生物医药产业创新高地。

会上,多位专家学者带来了精彩的学术报告。

竹内洋文教授详细介绍了OD片剂和OD薄膜的发展变化及近期趋势,为与会者提供了宝贵的行业洞察报告。

竹内淑子博士则对口服崩解膜剂的现状与未来进行了展望,引发了与会者的广泛关注。

浙江省药品监督管理局药品注册与监测评估处主任科员董芳华对药品上市注册及上市后变更政策进行了深入解读,为行业规范发展提供了重要指导。

田林功至阐述了微粒包衣技术的原理、优势和实际应用,并介绍了微粒包衣设备,使与会者对这一技术有了更深刻的理解。

中国颗粒学会荣誉理事崔福德教授带来了题为《原辅料粉体性质对固体制剂过程与产品质量的影响》的报告,她从原辅料粉体的角度出发,深入探讨了其对固体制剂过程与产品质量的影响,为与会者提供了全新的视角和思考。

富仁德昌为制药技术(上海)有限公司所长山中邦昭分享了使用微丸包衣技术的苦味掩味细粒剂和口崩片的制备技术,为药物制剂的创新提供了新的思路和方法。

砂田久一教授回顾了中日药物制剂与粒子设计研讨会的举办历程,并分享了办会经验,为今后的学术交流提供了借鉴。

会议期间,与会者就当前药物制剂领域的前沿技术和热点问题进行提问。专家们耐心解答,并针对“如何提升药物制剂的研发效率”“确保药品的质量与安全”“推动产业创新发展”等方面提供了专业的建议。

本次会议的成功举办,不仅为中日两国的专家学者和企业家搭建了一个交流与合作的平台,也为金

华生物医药产业的创新发展注入了新的活力。通过此次会议,金华本地的生物医药企业得以深入了解国际药物制剂领域的前沿技术与发展趋势,对金华打造浙中地区生物医药产业创新高地具有重要意义。

## 浙江省药学会泌尿外科药械专业委员会成立大会顺利召开



2024年3月29日,浙江省药学会泌尿外科药械专业委员会成立大会在杭州召开。浙江省药学会理事长邵元昌、副理事长兼秘书长王志安、浙江大学医学院附属第一医院嵊州分院副院长王逸民主任等出席本次会议。浙江省药学会副秘书长、组织工作委员会主任委员马珂主持会议。

邵元昌理事长在致辞中深入剖析并解读了泌尿外科药械领域的现状和发展趋势,阐述了成立泌尿外科药械专业委员会的重要性和必要性。他说制定统一的药械使用标准和管理规范,对降低医疗事故发生率、保证药械性能和质量、满足临床需求等均具有重要意义。

王志安秘书长宣读了浙江省药学会同意成立“浙江省药学会泌尿外科专业委员会”的批复。

马珂副秘书长宣读选举办法。经过无记名投票

选举,本次大会产生了41名第一届浙江省药学会泌尿外科药械专业委员会委员,同时浙江大学医学院附属第一医院嵊州分院副院长王逸民教授当选浙江省药学会泌尿外科药械专业委员会主任委员。浙江省中医院金晓东教授、浙江大学医学院附属邵逸夫医院陈艺成教授、宁波市鄞州人民医院翁国斌院长当选副主任委员。

新当选的主任委员王逸民教授作表态发言,他表示将利用专业委员会平台,促进学术交流、科研合作,推动泌尿外科用药及器械的规范管理和创新发展,为临床提供更多支持与服务。未来工作将聚焦以下领域:①推动科研工作,构建产学研用相结合的创新体系,促进泌尿外科药械技术的快速发展和产业化;②加强与企业的合作与交流,鼓励和支持药械创新,推动高质量科研项目实施;③定期召开委员会会议,总结经验、规划未来、交流成果和应用经验,促进专业发展。同时,积极探索与国内外同行的合作机会,引入先进技术和管理理念,提升泌尿外科药械领域整体水平。

## 浙江省药学会一行赴国家药监局药品审评检查长三角分中心学习交流

2024年4月15日,浙江省药学会邵元昌理事长一行赴国家药监局药品审评检查长三角分中心学习交流,副理事长兼秘书长王志安陪同。

分中心杨进波主任,详细介绍了分中心自成立以来认真贯彻落实国家药监局党组各项决策部署,坚持不懈以理论武装凝心聚魂,努力以改革创新精神推进党的建设,走出了一条以党建为引领深化药

品审评审批制度改革促进医药产业创新发展的新路径,有力推动区域生物医药产业创新发展。

目前,生物医药产业是长三角最具竞争力的优势产业之一,创新水平居于全国前列。2020 年 12 月 22 日国家药监局与上海市政府签订合作协议,国家药监局药品审评检查长三角分中心在上海市浦东新区挂牌成立,这标志着我国药品审评审批制度改革创新迈出新的一步。

### 浙江省药学会微生物与质量控制专业委员会成功举办“浙里药远航”及“外源性 DNA 残留量测定”第五期操作培训班

为满足生物制药企业产品质量控制中工艺杂质检测的需求,提升从业人员的专业技能与理论素养,解决产品开发及验证过程中的问题,4 月 25 至 26 日,浙江省药学会微生物与质量控制专业委员会联合浙江省食品药品检验研究院举办“浙里药远航”及“外源性 DNA 残留量测定”第五期操作培训班。来自江苏恒瑞医药股份有限公司、苏州药明巨诺生物科技有限公司、上海三维生物技术有限公司、山西威奇达光明制药有限公司、杭州九源基因工程股份有限公司等多家生物医药企业技术人员参加。

培训先进行外源性 DNA 残留量测定相关理论的学习,包括外源性 DNA 残留量测定的法规解读和安全性评估,随后由专家给大家详细介绍了样品前处理的基本原理和荧光定量 PCR 原理。

按照“现场教学、现场操作、随教随学”的培训理念,理论培训结束后学员按照分组开展外源性

DNA 残留量测定的实操培训,专家手把手现场指导学员进行从样品前处理、上机、数据分析到报告导出的全流程,并对仪器使用、维护保养等关键问题进行了详细介绍。

最后,专家针对外源性 DNA 残留量测定中出现的常见问题和方法验证结合具体案例与学员们进行了分享交流,对学员们提出的回收率问题和分析操作中的难点和易错点进行了详细的解答,并给出了有效的改进意见。

### 浙江省药学会邵元昌理事长一行赴湖州考察调研



3 月 27 日至 28 日,浙江省药学会理事长邵元昌在浙江省药学会监事长陈月华陪同下赴湖州市考察调研,了解长兴县医共体集团药事管理的特色工作和湖州市企业药品生产经营情况。湖州市市场监督管理局党组成员、总工程师朱春妹,湖州市食品药品检验研究院院长、湖州市药学会秘书长王新财,长兴县人民医院副院长张亮等参加活动。

张亮副院长首先介绍了长兴县人民医院总体情况,包括医共体集团主要组成单位、药事管理人员配备等。长兴县医共体集团药事管理部门是集医疗、科研、教学、供应管理为一体的综合型药学部门,是

浙江省县域医共体药学专科联盟牵头单位、浙江省基层县域医共体药事管理示范单位(第一批),在全国率先开展了医共体药事管理方面的探索和研究。

长兴县人民医院药学部主任林彬从开展医共体药事管理同质化、均质化、标准化工作、依托信息化平台建设积极推进医共体内智慧化合理用药管理、加强基层人才队伍建设培养合理用药“守门人”、创新药学服务模式提升药学服务质量等方面详细介绍了医共体集团药事管理部门的经验做法,取得的主要成效。通过医共体药事管理人员共同努力,极大程度上保障了基层患者的用药安全,为基层患者提供高质量药学服务。

### 赴桐乡开展杭白菊 GAP 基地 调研帮扶活动



2024年4月8日,为进一步推进我省《中药材生产质量管理规范》的有序实施,按照《浙江省药品监督管理局办公室关于组建中药材 GAP 专家工作组的通知》要求,桐乡杭白菊帮扶组专家毛碧增、王汉荣、浦锦宝等赴我省第一批中药材 GAP 监督实施示范建设重点企业桐乡浙农杭白菊科技有限公司和嘉兴东方国药饮片股份有限公司共建的浙农桐乡杭白菊基地开展实地帮扶,浙江省药学会理事长邵元

昌、副理事长兼秘书长王志安、嘉兴市市场监督管理局药化处蔡渊处长等参加了调研帮扶活动。

邵元昌理事长对嘉兴局药化处对中药材 GAP 工作的重视和各位专家的精准指导表示感谢。他说,要准确把握发展机遇,党的十八大以来,以习近平同志为核心的党中央把中医药工作摆在更加突出的位置,党的二十大报告中明确指出要“促进中医药传承创新发展,推进健康中国建设”。要充分认识推进实施中药材 GAP 工作的重大意义,中药材 GAP 的实施将为中药生产提供质量更加稳定的原料药材,也将在助力乡村振兴和加快农业农村现代化建设中发挥积极作用。当然与 GMP 相比,实施中药材 GAP 的可控性相对较差,对药材的均一性和可追溯性等提出了新的挑战,企业要进一步加强对中药材 GAP 的理解,整合各方的特长和力量,要向管理要效益、向技术要效益、向信息化要效益,提高实施效益和效率。建议开展一次系统的自查,及时补缺,在专家的支持下形成下一步工作方案,倒排时间,扎实推进。

### 浙江省药学会赴磐安调研“希望之光” 组合式人才帮扶模式



2024年4月28—29日,为了进一步优化“希望之光”组合式人才产业人才“组团式”帮扶模式、探索磐安县全域GAP示范区建设情况,浙江省药学会邵元昌理事长,副理事长兼秘书长、“希望之光”组合式人才帮扶团专家组组长王志安等赴磐安考察调研。磐安县委常委、副县长卢理强,磐安县中药产业发展促进中心主任张红林,浙农农业技术研究有限公司总经理王华刚,县科协及组织部相关人员等参加活动。

与会人员首先听取了卢理强常委等关于磐安全域GAP示范区建设的最新进展,特别是在“联建共享基地”、“政府产地仓+储备库”以及“中药材优质优价”等方面的深入思考和积极实践。通过政府牵头引导,最大程度调动药材种植企业、药品生产企业及广大药农的积极性,促进中药材GAP模式的快速扩面推广。此外,与会人员还就6月下旬即将举办的“全国首届浙贝母产业发展大会暨磐安浙贝母产销对接会”的流程细节进行了细致的研讨。

邵元昌理事长说,磐安县委县政府对浙江省药学会承担的“希望之光”组合式人才帮扶项目的支持表示衷心感谢,对磐安县正在积极推进的中药材全域GAP工作给予充分肯定。建议当地可充分利用浙江省药学会GAP专委会、“希望之光”专家组等专业力量,为磐安GAP模式提供专业评价与评估,提供更加广泛的科普宣传、技术推广、技术指导等,以助力磐安推进全域GAP示范区建设,促进磐安县中药产业高质量发展。

在调研期间,邵元昌理事长等一行先后考察了江南药镇养生博览馆,全面了解了“浙江省中药产业大脑—磐安中药材GAP云平台”的运营状况,

实地踏访了冷水镇潘潭村浙贝母GAP示范基地的种植现状,考察了“磐农中药材产地仓(浙江省中药储备库试点)”的建设情况。

## “希望之光”专家组一行赴磐安 对接落实今年工作

2024年4月23—24日,为深入贯彻落实习近平总书记考察浙江重要讲话精神,结合省委新春第一会关于全面加强“三支队伍”建设的部署要求,切实落实省委人才工作会议精神,“希望之光”专家组组长、浙江省药学会副理事长兼秘书长王志安一行赴磐安县科协、县人才办对接落实今年“希望之光”组合式人才磐安帮扶团相关工作。

专家组一到磐安就在县科协主席胡平良、县人才办胡炜主任的陪同下直奔位于磐安县冷水镇庄头村的浙贝母规范生产(GAP)基地,听取了浙农中药科技(磐安)有限公司王华刚总经理的有关浙贝母规范化生产基地建设情况的介绍,询问了当地农民对浙贝母开展规范化生产的体会和建议,就浙贝母采收前的浙贝母生产后期管理提出了建议。

为进一步优化“希望之光”组合式人才产业人才“组团式”帮扶模式,进一步细化方案,实现精准对接,按照磐安县科协胡主席的建议,浙江省药学会、磐安县科协、人才办三方对“希望之光”组合式人才帮扶团助力山区海岛县高质量发展推进会(龙游会议)间隙提出的《“希望之光”磐安县组合式人才帮扶团2024年度重点工作任务》进行了深入讨论。大家一致认为要进一步按照磐安县特色主导产业—中药产业发展需求,成立专家服务小组,为磐

安县中药产业发展提供点对点的协同创新服务,有针对性地开展专家与企业对接,另外要进一步强化项目引进、成果转化、人才培养、决策咨询等,促成创新成果在磐安县落地转化,助力磐安中药产业链协同创新和高质量发展。



## 2024 年药品风险评估与控制策略技术 交流会在台州顺利召开



3月28—29日,由浙江省药学会药物分析专业委员会主办,中国毒理学会管理毒理与风险评估专业委员会、浙江省原料药安全研究中心、台州市药品监管与产业发展研究会、台州临海原料药基地医药创新与审评柔性服务站协办,浙江华海药业股份有限公司承办的“2024年药品风险评估与控制策略技术交流会”在台州顺利召开,本次论坛以“行业聚焦、科技引领,推动我国药品风险评估与控制水平高质量发展”为主题,邀请国内外知名专家授课,涉及药品中遗传毒性杂质风险评估与控制解读药品遗传杂质毒性风险评估的法规要求和注册要点,追踪国内外控制新策略、新方法以及新技术的应用进展,共有来自全省医药行业的200余名代表参加。

本次会议为省内外医药工作者,特别是药品风险评估与控制策略行业的同仁搭建了分享成果、交流合作、和谐共赢的学术交流平台。未来省药学会药物分析专业委员会将继续围绕服务医药行业重大需求,针对我省原料药产业发展,开展协同创新、学术交流、技术对接,在解决技术问题、攻克关键技术、助力我省打造生命健康科创高地方面发挥积极作用。

## 前沿信息

### 研究者发现靶向药物抑制脑卒中炎症的潜在机制

缺血性脑卒中是指由于脑部血管突然阻塞导致血液不能流入大脑而引起脑组织损伤的疾病,具有发病率、致死率、致残率、复发率高等特点。目前,针对缺血性脑卒中的治疗集中于早期再灌注以挽救卒中部位受损的神经元。然而,再灌注会导致炎症反应以及局部释放活性氧,从而引起继发性神经组织损伤。因此,有效改善脑缺血再灌注损伤对于卒中部位脑组织的保护及其功能恢复至关重要。

2024年3月,哈尔滨工业大学杨奎琨教授、新加坡国立大学陈小元教授、深圳湾实验室饶浪研究员和哈尔滨医科大学李千教授团队在 *Advanced Materials* (IF: 29.4) 上在线发表了题为“Neutrophil membrane-camouflaged polyprodrug nanomedicine for inflammation suppression in ischemic stroke therapy”的文章,文章介绍了中性粒细胞膜包覆的活性氧响应聚芬戈莫德纳米前药(NRNs)的设计与构建,并将其用于缺血性脑卒中再灌注损伤的靶向治疗。

芬戈莫德是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的用于多发性硬化临床治疗的鞘氨醇-1-磷酸受体(S1PR)调节剂,研究表明可有效缓解脑卒中诱发的神经系统损伤。然而芬戈莫德对神经系统损伤的

保护和修复功能存在浓度依赖性,而血脑屏障的存在使得大部分芬戈莫德难以进入卒中部位发挥功效。此外,口服或注射高剂量芬戈莫德会导致严重的心脏毒性,极大限制了芬戈莫德在脑卒中临床治疗中的应用。

课题组通过设计并构建中性粒细胞膜包覆的活性氧响应聚芬戈莫德纳米前药用于缺血性脑卒中再灌注损伤的靶向治疗。一方面,中性粒细胞膜包覆的聚合前药纳米载体可以通过本身的炎症趋向性有效穿越血脑屏障,提高脑卒中部位的靶向药物递送效率,另一方面,该纳米载体的活性氧响应性确保药物在脑卒中部位选择性释放,从而降低芬戈莫德的毒副作用,在改善卒中预后领域具有强大潜力。研究表明,相对于游离芬戈莫德药物,聚芬戈莫德纳米前药能更好地改善脑卒中小鼠的认知能力和运动能力,同时表现出显著降低的心脏毒性和感染风险。该研究还通过单细胞测序分析(sc RNA-seq)发现,聚芬戈莫德纳米前药可通过调节炎症部位的小胶质细胞关键基因 *Cebpb* 的表达,实现炎症抑制效果。该研究不仅为芬戈莫德在脑卒中治疗中的应用提供了新平台,还为聚合纳米前药在疾病治疗诊断中的应用提供了新思路。

(摘自 *Adv. Mater.* 2024, 36, 2311803)

## 研究人员巧用溶瘤病毒策略抑制三阴性乳腺癌转移

三阴性乳腺癌(TNBC)具有较高的远处转移率,缺乏有效的治疗方法。TNBC患者的总生存期较差,需要进一步研究疾病发生和进展的驱动因素。流行病学和大规模基因测序研究表明,TNBC肿瘤具有高度异质性,几乎没有共同的可操作靶点。随着肥胖、高血糖、高脂血症、高胰岛素血症的流行,代谢紊乱普遍出现,导致TNBC发病率增加。促进TNBC进展的潜在代谢异常包括总胆固醇、循环低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、胰岛素升高和高密度脂蛋白胆固醇降低。胆固醇生物合成升高是多种癌症的标志,包括胶质母细胞瘤、结直肠癌和乳腺癌。

载脂蛋白A1(ApoA1)是高密度脂蛋白(HDL)的主要蛋白质成分,在调节胆固醇转运和维持细胞胆固醇稳态中起着关键作用。ApoA1影响TNBC进展和转移的确切机制仍不完全清楚。

溶瘤病毒(OVs)是一种自然产生的病毒,或通过基因工程改造在肿瘤细胞内选择性复制,导致肿瘤细胞被破坏,同时保留正常细胞。腺病毒、单纯疱疹病毒和牛痘病毒是目前癌症治疗临床前研究和临床试验中最常用的三种病毒。腺病毒是研究最广泛的病毒之一,由于它们具有多种优点,如易于基因组操作和制造高病毒滴度的可行性。

4月3日,南京大学魏继武、杨馥铭和广西医科大学左曙光共同通讯在期刊《Journal of Experimental & Clinical Cancer Research》上在线发表题为“Oncolytic adenovirus encoding apolipoprotein A1 suppresses

metastasis of triple-negative breast cancer in mice”的研究论文,本研究为TNBC提供了一种基于靶向胆固醇代谢失调的溶瘤病毒治疗策略。研究结果也为ADV-ApoA1治疗TNBC的后续临床试验奠定了基础。三阴性乳腺癌(TNBC)具有高度侵袭性,在治疗方面面临重大挑战。在这项研究中,研究人员阐明了胆固醇在TNBC进展和转移中的作用和机制。值得注意的是,研究人员首次发现ApoA1通过调节胆固醇/IKK/FOXO3a/KRT14轴对TNBC转移的抑制作用。此外,研究人员开发了一种表达ApoA1的溶瘤腺病毒,它能有效地增强胆固醇外排,从而抑制TNBC的生长和转移。重要的是,这种治疗方法在恒河猴和叙利亚仓鼠中都表现出良好的耐受性。这项研究为开发有效的TNBC治疗方法提供了见解。

综上所述,本研究为TNBC提供了一种基于靶向胆固醇代谢失调的溶瘤病毒治疗策略。研究结果也为ADV-ApoA1治疗TNBC的后续临床试验奠定了基础。

(摘自Journal of Experimental & Clinical Cancer Research (2024) 43:102)

## 研究人员发现非小细胞肺癌免疫治疗新靶点和生物标志物

肺癌是癌症相关死亡的最常见原因,非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌的大多数。肺癌的发生、生长和转移受肿瘤微环境(TME)的极大影响,TME由肿瘤细胞、浸润免疫细胞、癌症相关成纤维细胞、细胞外基质等成分组成。近年来,免疫疗法改变了肺癌的治疗策略,免疫疗法靶向TME,提高了NSCLC患

者的生存率。表现出“热”免疫特征的肿瘤被更多的免疫细胞浸润,这些肿瘤患者更有可能从免疫治疗中获益。肿瘤细胞可以通过分泌细胞因子、趋化因子和外泌体来调节 TME,更好地了解这种相互作用对于 NSCLC 的新诊断、预后和治疗策略的发展至关重要。

I 型干扰素信号转导最初因其抗病毒作用而被发现,并已探索其在肿瘤生物学中的作用。通常,I 型干扰素信号的激活具有抗肿瘤作用,例如抑制肿瘤细胞的生长和转移以及调节免疫细胞的浸润。这些作用是通过诱导干扰素刺激基因 (ISG) 的表达来实现的,包括编码趋化因子和主要组织相容性复合物 (MHC) 分子的基因。I 型干扰素信号转导也介导肿瘤对免疫治疗的反应。目前正在探索涉及 I 型干扰素信号转导的新型抗癌治疗方法,其中一些方法已处于临床试验阶段。

5 月 18 日,南京大学宋勇、刘红兵共同通讯在期刊《Cell Death Discovery》上在线发表题为“NAT10-mediated upregulation of GAS5 facilitates immune cell infiltration in non - small cell lung cancer via the MYBBP1A-p53/IRF1/type I interferon signaling axis”的研究论文,研究结果表明,GAS5 可以作为抗 PD-1/PD-L1 治疗的理想预测生物标志物,也是提高 NSCLC 免疫治疗方案疗效的新治疗靶点。

在研究中,研究人员发现了肿瘤细胞来源的 GAS5 在调节肿瘤微环境中的肿瘤抑制作用。GAS5 在临幊上与 NSCLC 中巨噬细胞和 T 细胞的浸润呈正协调,GAS5 的过表达促进了巨噬细胞和 T 细胞在体外和体内的募集。机制上,GAS5 通过直接结合 MYBBP1A 并促进 MYBBP1A-p53 相互作用来稳

定 p53,并增强 p53 介导的 IRF1 转录,从而激活 I 型干扰素信号并增加下游 CXCL10 和 CCL5 的产生。研究人员还发现 I 型干扰素信号的激活与 NSCLC 更好的免疫治疗效果相关。此外,GAS5 的稳定性受 NAT10 的调控,NAT10 是负责 N4 - 乙酰胞苷 (ac4C) 修饰的关键酶,与 GAS5 结合并介导其 ac4C 修饰。总的来说,肿瘤细胞衍生的 GAS5 可以通过 MYBBP1A-p53/IRF1 轴激活 I 型干扰素信号传导,促进免疫细胞浸润,并可能与免疫治疗疗效相关,从而抑制 NSCLC 的进展。研究结果表明,GAS5 是 NSCLC 联合治疗的有前景的预测标志物和潜在治疗靶点。

综上所述,研究结果表明,GAS5 可以作为抗 PD-1/PD-L1 治疗的理想预测生物标志物,也是提高 NSCLC 免疫治疗方案疗效的新治疗靶点。

(摘自 Cell Death Discovery (2024) 10:240)

## NMPA 批准的新药

秦威颗粒:治疗急性痛风性关节炎风湿郁热证患者

秦威颗粒,是由成都华西天然药物有限公司申报的中药 1.1 类创新药,用于治疗急性痛风性关节炎风湿郁热证患者。

该药品开展了随机、双盲、安慰剂平行对照的多中心临床试验。临床试验研究结果显示,关节疼痛消失时间、消失率等疗效指标,试验组优于安慰剂组。

急性痛风性关节炎是痛风的一种典型表现,是由单钠尿酸盐沉积所致的晶体相关性关节病,与嘌

呤代谢紊乱、尿酸排泄障碍所致的高尿酸血症直接相关,属于代谢性风湿病。中医认为,本病多见于青壮年男性,身体壮实,肥胖,因多食肥甘油腻、酒肉之品,脾运虚弱,湿浊内蕴,热毒内结而发病。该药品清热除湿祛风、活血通络止痛,用于急性痛风性关节炎风湿郁热证的治疗,症见关节疼痛、关节肿胀、关节局部发热、口渴喜饮等。该药品的上市为急性痛风性关节炎患者提供了又一种治疗选择。

2024 年 3 月 15 日,NMPA 批准了秦威颗粒上市。

盐酸伊普可泮胶囊:治疗既往未接受过补体抑制剂治疗的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)成人患者

盐酸伊普可泮胶囊(商品名:飞赫达),是由 Novartis Pharma Schweiz AG 申报的 1 类创新药。该药用于治疗既往未接受过补体抑制剂治疗的阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)成人患者。

本次获批是基于一项关键性Ⅲ期 APPOINT-PNH 全球以及中国亚组临床研究的结果(中国入组 50% 受试者)。该研究证实了盐酸伊普可泮胶囊在既往未接受过补体抑制剂治疗的成人 PNH 患者中的疗效、安全性和耐受性,在接受治疗 24 周后,大多数患者的血红蛋白水平达到 12g/dL 或以上,几乎所有患者实现避免输血,患者报告的疲劳也有所改善。

PNH 是一种慢性、进行性、危及生命的血液系统罕见疾病,临床主要表现为贫血、阵发性血红蛋白尿、骨髓造血功能衰竭和血栓形成等。PNH 可在任何年龄发生,但更常见于 30~40 岁人群,对青壮年造成终身沉重的负担。目前 PNH 的标准治疗方式是抗补体 C5 疗法,但在接受治疗后,仍有大部分患者存在残留贫血、疲乏和输血依赖。盐酸伊普可泮

胶囊是全球同类首创的特异性补体 B 因子口服抑制剂,作用于免疫系统的补体旁路途径中的近端通路,可全面控制血管内溶血和血管外溶血,弥补抗 C5 抗体治疗的缺陷,开创了 PNH 靶向治疗的全新时代。作为成人 PNH 治疗的首个口服单药疗法,盐酸伊普可泮胶囊可提高治疗依从性,改善用药体验,提高生活质量。

2024 年 4 月 30 日,NMPA 批准了盐酸伊普可泮胶囊(商品名:飞赫达)上市。

恩替司他片:治疗局部晚期或转移性乳腺癌患者

恩替司他片(商品名:景助达),是由泰州亿腾景昂药业股份有限公司申报的 1 类创新药。该药品联合芳香化酶抑制剂用于治疗激素受体(HR)阳性、人类表皮生长因子受体-2(HER-2)阴性,经内分泌治疗复发或进展的局部晚期或转移性乳腺癌患者。

2021 年 7 月,在中国开展的恩替司他联合依西美坦治疗激素受体(HR)阳性、人类表皮生长因子受体 2(HER-2)阴性晚期乳腺癌患者的随机、双盲、对照Ⅲ期临床研究达到了预设的主要研究终点。结果显示,恩替司他联合依西美坦对比安慰剂联合依西美坦可以显著改善经内分泌治疗失败的 HR 阳性、HER-2 阴性晚期乳腺癌患者的无进展生存期(PFS),差异具有统计学显著性,且安全性数据良好。

该研究共入组了 354 例患者,中位年龄为 52 岁(范围 28~75 岁),ECOG 0 分和 1 分的比例分别为 53.7% 和 46.3%。大约 31.9% 的患者为原发内分泌耐药,38.7% 的患者既往曾接受过解救化疗。大多数患者(68.9%) 在基线存在内脏转移。组间的基线特征基本均衡。研究结果显示:恩替司他组的 PFS

较安慰剂组显著延长,疾病进展或死亡的风险降低24%,并且总生存期呈现获益趋势,死亡风险降低16.3%。绝经前或围绝经期患者从恩替司他联合方案的治疗获益与绝经后患者一致。研究的安全性数据与药物已知的安全性特征一致,部分血液学毒性发生率及严重程度低于同类药物。

乳腺癌(Breast Cancer),轻称乳癌,是女性常见的恶性肿瘤,发自乳腺上皮细胞的增殖失控。恩替司他是一种新型、口服的组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂,通过选择性抑制I类HDAC,特别是针对有代表性的HDAC 1、2、3 亚型,从而调节组蛋白的超乙酰化并促进特定基因的转录活化,最终抑制细胞增殖、加快终末分化和/或诱导凋亡。发挥抗肿瘤作用。该药品上市为激素受体(HR)阳性、人类表皮生长因子受体-2(HER-2)阴性的局部晚期或转移性乳腺癌患者提供了新的治疗选择。

2024年4月30日,NMPA批准了恩替司他片(商品名:景助达)上市。

瑞普替尼胶囊:ROS1 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者

瑞普替尼胶囊(商品名:奥凯乐/AUGTYRO),由Bristol-Myers Squibb Company申报的1类创新药,适用于ROS1阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。

一项单臂(无对照组)、开放标签(研究者与受试者均了解真实给药情况)的1/2期研究结果显示,在TKI(酪氨酸激酶抑制剂)初治患者(n=71)中,客观缓解率为79%,无进展生存期为35.7个月,中位缓解持续时间为34.1个月。在既往接受过一种

ROS1 TKI且未接受过化疗的患者(n=56)中,客观缓解率为38%,中位缓解持续时间为14.8个月。在基线时可测量的脑转移患者中,8名未接受TKI治疗的患者中,有7名观察到了颅内应答;在12名接受过TKI治疗的患者中,有5名观察到了颅内应答。

肺癌是中国最常见的癌症类型,也是癌症死亡的主要原因。2022年中国肺癌新发病例约87.1万例,死亡病例约76.7万例。非小细胞肺癌约占肺癌的85%,约70%的非小细胞肺癌在初步诊断时为局部晚期或转移。ROS1阳性非小细胞肺癌是一种较为罕见的肺癌类型,特征是患者的肿瘤细胞中存在ROS1基因的突变或融合,近年来发病率呈上升趋势。瑞普替尼是一种酪氨酸蛋白激酶原癌基因ROS1和原肌球蛋白受体酪氨酸激酶(TRKs)TRKA、TRKB及TRKC的抑制剂。该药品的上市为ROS1阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者提供了新的治疗选择。

2024年5月11日,NMPA通过优先审评审批程序批准了瑞普替尼胶囊(商品名:奥凯乐/AUGTYRO)上市。

苯磺酸克利加巴林胶囊:  
治疗成人糖尿病性周围神经病理性疼痛

苯磺酸克利加巴林胶囊(商品名称:思美宁),由海思科医药集团股份有限公司申报的1类创新药。该药品用于治疗成人糖尿病性周围神经病理性疼痛(diabetic peripheral neuropathic pain,DPNP)。

根据海思科此前新闻稿介绍,在治疗中国DPNP人群的2/3期临床研究中,与安慰剂相比,经克利加巴林治疗的患者从第1周起疼痛减轻。治疗

13周,在40mg/d和80mg/d两个剂量下,其能够显著降低DPNP患者的每日疼痛评分(ADPS)。在研究中,患者出现轻度至中度TEAE,主要为头晕,无需额外治疗。该产品在发挥作用时无需滴定剂量,便于临床医生灵活使用,对患者来说服用也很方便。

DPNP往往被称为“糖痛”,是糖尿病的严重并发症之一,主要表现为持续性或间断发作的烧灼样、针刺样、撕裂样、跳痛、电击样、刀割样和压迫样疼痛,一旦发现,不仅严重影响患者生活质量,还可能导致功能障碍甚至残疾。在神经内科开展的一项针对1547例中国门诊患者DPNP研究调查(PDN-SCOPE研究)显示,高达73.11%的糖尿病合并DPNP患者为中重度疼痛,但不足20%患者接受了DPNP处方药物治疗。可见,在中国,DPNP患者的治疗存在很大不足。DPNP形成的机制错综复杂,包括外周敏化、中枢敏化、下行抑制系统的失能、离子通道的改变等,并且多种机制相互影响。糖尿病累及周围神经损伤后,背根神经节与轴突细胞膜上的电压门控离子通道发生不同程度改变,引起受损神经出现自发性放电和痛性神经病变。苯磺酸克利加巴林是第三代中枢神经系统钙离子通道调节剂,据公开资料显示,其具有独特的并三环笼状结构,对中枢神经系统 $\alpha$ 2 $\delta$ 亚基靶点结合力更强,生物利用度更高,药代动力学呈线性特征,治疗指数更高,中枢安全性更高;具有无需滴定、快速起效、耐受良好、持续有效等特点,有望替代普瑞巴林、加巴喷丁,具有成为慢性神经性疼痛首选用药的潜力。

2024年5月20日,NMPA批准了苯磺酸克利加巴林胶囊(商品名称:思美宁)上市。

### 甲磺酸瑞齐替尼胶囊:治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者

甲磺酸瑞齐替尼胶囊(商品名:瑞必达),由上海倍而达药业有限公司申报的1类创新药。该药适用于既往经表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗时或治疗后出现疾病进展,并且经检测确认存在EGFR T790M突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者的治疗。

2022年9月,倍而达药业在ESMO大会上公布了一项关于该药的II期临床试验结果。该试验共纳入了43例患者,旨在全面评估瑞齐替尼在治疗EGFR T790M阳性晚期或复发性NSCLC患者时的安全性、耐药性、药代动力学及疗效。根据试验数据,瑞必达展现出了显著的疗效。经盲法独立中央审查(BICR)评估,其客观缓解率(ORR)高达83.7%(95% CI:69.3-93.2),疾病控制率(DCR)也达到了97.7%(95% CI:87.7-99.9)。该药物的中位缓解持续时间(DOR)为19.3个月(95% CI:15.8-25.0),中位无进展生存期(PFS)为20.7个月(95% CI:13.8-24.8),中位总生存期(OS)更是长达25.3个月(95% CI:25.0-26.2)。

肺癌是世界上最常见的恶性肿瘤之一,已成为我国城市人口恶性肿瘤死亡原因的第1位。非小细胞型肺癌包括鳞状细胞癌(鳞癌)、腺癌、大细胞癌,与小细胞癌相比其癌细胞生长分裂较慢,扩散转移相对较晚。非小细胞肺癌约占所有肺癌的80%,约75%的患者发现时已处于中晚期,5年生存率很低。瑞必达(瑞齐替尼)作为一种EGFR激酶抑制剂,对EGFR突变体(如EGFR T790M、L858R)具有不可逆

的抑制作用。在 NSCLC 患者中,EGFR 敏感突变率约为 50%,这些患者通常首先接受第 1/2 代 EGFR-TKI 治疗。多数患者在治疗一年后会出现耐药和疾病进展,其中约 60% 的患者为 EGFR T790M 耐药突变。对于这些患者来说,瑞必达(瑞齐替尼)作为第三代 EGFR-TKI,提供了一种新的、更为有效的治疗选择。

2024 年 5 月 20 日,NMPA 批准了甲磺酸瑞齐替尼胶囊(商品名:瑞必达)上市。

注射用舒巴坦钠/注射用度洛巴坦钠组合包装:  
治疗 18 岁及以上患者由鲍曼-醋酸钙不动杆菌复合体敏感分离株所致医院获得性细菌性肺炎 (HABP)、呼吸机相关性细菌性肺炎 (VABP)

注射用舒巴坦钠/注射用度洛巴坦钠组合包装(商品名:鼎优乐/XACDURO),由 Entasis Therapeutics, Inc. 申报的 1 类创新药。该药品用于治疗 18 岁及以上患者由鲍曼-醋酸钙不动杆菌复合体敏感分离株所致医院获得性细菌性肺炎 (HABP)、呼吸机相关性细菌性肺炎 (VABP)。

注射用舒巴坦钠/注射用度洛巴坦钠组合包装 (sulbactam-durlobactam, SUL - DUR) 的疗效已在 3 期 ATTACK 临床试验中得到明确证实。该试验的主要目标是对比 SUL-DUR 与多黏菌素 E 在治疗不动杆菌感染患者时的安全性和实际疗效。在这一全球性的研究中,再鼎医药特别负责了中国患者的招募工作。经过严谨的数据分析,SUL-DUR 在主要评价指标—碳青霉烯类耐药不动杆菌感染患者的 28 天全因死亡率上,与多黏菌素 E 相比,展现了统计学上的非劣效性。更为显著的是,SUL-DUR 在临床治愈率方面表现出明显的优势。此外,SUL-DUR

的耐受性良好,并且在整个研究期间,其安全性特征均得到了充分的验证。这不仅体现在患者的死亡率相对较低,更在于其肾毒性明显小于对比药物,为患者提供了更为安全的治疗选择。

鲍曼不动杆菌-醋酸钙复合体 (ABC) 作为一种革兰氏阴性病原体,主要侵袭重症患者,常常导致严重的肺炎和血流感染。除了这些,它还能侵袭泌尿道、皮肤等多个身体部位,给患者带来极大的健康风险。据统计,中国每年约有 30 万例不动杆菌感染病例,其中高达 74% 的病例对碳青霉烯类药物产生了耐药性,这一数据凸显了当前治疗此类感染所面临的严峻形势。SUL-DUR 是含注射用舒巴坦钠和注射用度洛巴坦钠的组合包装产品。舒巴坦是一种  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物和 Ambler A 类丝氨酸  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,度洛巴坦是一种二氮杂二环辛烷、非  $\beta$ -内酰胺类的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,可保护舒巴坦不被  $\beta$ -内酰胺酶降解。该药品上市为由鲍曼-醋酸钙不动杆菌复合体敏感分离株所致医院获得性细菌性肺炎、呼吸机相关性细菌性肺炎患者提供了新的治疗手段。

2024 年 5 月 20 日,NMPA 通过优先审评审批程序批准了注射用舒巴坦钠/注射用度洛巴坦钠组合包装(商品名:鼎优乐/XACDURO)上市。

依沃西单抗注射液(商品名:依达方):治疗经表皮生长因子受体 (EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗后进展的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者

依沃西单抗注射液(商品名:依达方),由康方赛诺医药有限公司申报。该药品用于经表皮生长因

子受体( EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂( TKI) 治疗后进展的 EGFR 基因突变阳性的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌( NSCLC) 患者。

据康方生物宣布 , 其自主研发的全球首创双特异性抗体新药依沃西单抗注射液(商品名 : 依达方 , PD-1/VEGF 双抗) 在与帕博利珠单抗( K 药) 的头对头Ⅲ期临床研究中取得了显著优势。这项名为 HARMONi-2( AK112-303) 的研究针对的是 PD-L1 表达阳性( PD-L1 TPS $\geq$ 1%) 的局部晚期或转移性非小细胞肺癌( NSCLC) 患者。独立数据监察委员会( IDMC) 进行的期中分析显示 , 依沃西单抗达到了无进展生存期( PFS) 的主要研究终点 , 相较于帕博利珠单抗显著延长了患者的无进展生存期 , 风险比( HR) 显著优于预期。这一成果意味着依沃西单抗成为全球首个且唯一在Ⅲ期单药头对头临床研究中证明疗效显著优于 K 药的药物。

NSCLC 是常见的肺癌类型 , 占所有肺癌病例的 85% 。 EGFR TKI 靶向治疗已成为 EGFR 突变 NSCLC 患者极为重要的治疗手段。对于存在 EGFR 突变的患者 , 这类靶向药物具有高度的特异性和有效性。它能够针对性地抑制肿瘤细胞中的 EGFR 信号通路 , 从而阻止肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。 PD-1/VEGF 双特异性抗体新药通过同时阻断 PD-1 和 VEGF 两个靶点 , 可以解除肿瘤细胞对 T 细胞的抑制作用 , 同时抑制肿瘤血管的生成 , 从而发挥更好的抗肿瘤作用。依沃西单抗注射液是一种靶向结合人血管内皮生长因子 -A( VEGF-A) 和 PD-1 的 IgG1 亚型人源化双特异性抗体 , 可同时与 VEGF-A 、 PD-1 结合 , 竞争性阻断 VEGF-A 、 PD-1 与其配体的相互作用 , 发挥抗肿瘤活性。该品种的上市为

患者提供了新的治疗选择。

2024 年 5 月 24 日 ,NMPA 通过优先审评审批程序批准了依沃西单抗注射液(商品名 : 依达方) 上市。

## FDA 批准的新药

Zevtera: 治疗金黄色葡萄球菌血流感染(菌血症)( SAB) 成人患者

Zevtera , 由 BASILEA PHARMACEUTICA INTERNATIONAL LTD ALLSCHWIL 公司开发的一种用于静脉给药的头孢菌素类抗生素 , 适用于治疗金黄色葡萄球菌血流感染(菌血症)( SAB) 成人患者 , 包括右侧感染性心内膜炎 , 急性细菌性皮肤和皮肤结构感染( ABSSSI) 成人患者 , 以及患有社区获得性细菌性肺炎( CABP) 的成人和儿童患者( 3 个月至 18 岁以下)。

此次 FDA 的批准是基于 Zevtera 在 3 项( NCT03138733 、 NCT03137173 和 NCT00326287) 关键的Ⅲ期临床研究中表现出的积极结果 , 这 3 项临床研究分别评估了 Zevtera 用于 SAB 、 ABSSSI 和 CABP 患者治疗的安全性和有效性。

NCT03138733 是一项随机、双盲、多中心的Ⅲ期临床研究 , 共入组 390 名 SAB 患者。在试验中 , 研究人员随机分配了 192 名受试者接受 Zevtera 治疗 , 198 名受试者接受 Daptomycin( 达托霉素 ) 作为对照治疗。 Zevtera 治疗组在开始后前 8 天每 6 小时静脉注射一次 , 之后每 8 小时静注一次 , 对照组每 24 小时静脉注射一次。随机分组 70 天后 , 临床结果显示 , 在有效性方面 , 接受 Zevtera 治疗的受试组略高

于对照组;在安全性方面,两组患者发生不良反应或严重不良反应的比例相似。这些数据表明 Zevtera 的治疗效果并不比达托霉素差。

NCT03137173 是一项随机、双盲、多中心的Ⅲ期临床研究,共入组 679 名 ABSSSI 患者,其中 335 名受试者接受 Zevtera 治疗,另外 344 名受试者接受万古霉素/氨曲南治疗。本次试验的主要疗效终点是意向治疗(ITT)人群开始治疗 48-72 小时后的早期临床反应。结果显示,两组治疗的成功率和安全性相似,非劣效性得到证实,表明 Zevtera 的治疗效果并不比万古霉素/氨曲南差。

NCT00326287 是一项随机、双盲、多中心的Ⅲ期临床研究,共入组 638 名 CABP 患者。其中 314 名受试者接受 Zevtera 治疗,324 名受试者接受 Ceftriaxone(头孢曲松)联合或不联合 Linezolid(利奈唑胺)治疗。疗效的主要衡量指标是治疗结束后 7-14 天进行的临床治愈率检测。结果显示,接受 Zevtera 治疗的受试组和对照组临床治愈率接近,这表明对于 CABP 患者而言,静脉注射 Zevtera 的疗效并不亚于头孢曲松联合或不联合利奈唑胺。

综上结果证明了 Zevtera 这种抗生素的可用性。

SAB 是一种致病菌由局部侵入血流,但未在血流中生长繁殖,只是短暂的一过性通过血液循环到达体内适宜部位后再进行繁殖而导致的疾病。ABSSSI 是一种病灶面积至少达  $75\text{cm}^2$  的细菌性感染(病灶面积按照测量的充血(红斑)、水肿或硬结累及范围计算);患者同时伴有淋巴结肿大或发热(口腔温度  $\geq 38^\circ\text{C}$ )等全身症状。社区获得性肺炎是在院外由细菌、病毒、衣原体和支原体等多种微生物所引起的。主要临床症状是咳嗽、伴或不伴咳痰和胸

疼,前驱症状主要有鼻炎样症状或上呼吸道感染的症状,如鼻塞、鼻流清涕、喷嚏、咽干、咽痛、咽部异物感、声音嘶哑、头痛、头昏、眼睛热胀、流泪及轻度咳嗽等。Zevtera 的上市为患者提供了一种新的用药选择。

2024 年 4 月 3 日,FDA 批准了 Zevtera 上市。

Ojemda:治疗 6 个月及以上携带 BRAF 融合或重排或 BRAF V600 突变的复发或难治性小儿低级别胶质瘤(pLGG)患者

Ojemda,由 DAY ONE BIOPHARMACEUTICALS INC 开发首个,也是唯一一个获得 FDA 批准的 II 型 RAF 抑制剂,适用于治疗 6 个月及以上携带 BRAF 融合或重排或 BRAF V600 突变的复发或难治性小儿低级别胶质瘤(pLGG)患者。

FDA 此次加速批准是基于一项多中心、开放标签的Ⅱ期试验 FIREFLY-1(NCT04775485),共纳入 137 名 6 个月至 25 岁的 pLGG 患者,其中第 1 组 77 名患者(疗效分析),第 2 组 60 名患者(提供额外安全性数据)。第 1 组的 7 名(9%)患者和第 2 组的 21 名(35%)患者采用口服混悬液给药;其他患者均采用片剂给药。患者根据体表面积( BSA ) (范围:290 至  $476\text{mg}/\text{m}^2$ ,最大剂量为 600mg)每周接受一次 Ojemda 治疗,直到出现疾病进展或不可接受的毒性。

第 1 组有效性评估试验中,根据神经肿瘤学高级别胶质瘤反应评估(RANO-HGG)标准,患者的客观缓解率(ORR)为 67%,达到了第 1 组主要终点。根据儿科神经肿瘤学低级别胶质瘤反应评估(RANO)标准的 ORR 为 51%,达到第 1 组次要终点。1、2 组的安全性分析中,最常见的治疗相关不良事件(TRAE)是头发颜色变化(76%)、肌酸磷酸激酶升

高(56%)和贫血(49%)。42%的患者发生≥3级TRAE。137例患者中只有9例(7%)因TRAE而停药。总的来说,这些结果表明Ojemda单药治疗总体耐受性良好,在携带BRAF突变的pLGG的儿童和年轻人中具有临床意义和临床活性。

pLGG是儿童中诊断最多的脑肿瘤,占所有儿童脑肿瘤的约30%。BRAF是pLGG中最常见的改变基因,高达75%的儿童具有BRAF改变。直到现在,尚无药物获得批准用于携带BRAF融合的pLGG患者。Ojemda是一种II型RAF激酶抑制剂,可抑制突变BRAF V600、野生型BRAF和野生型CRAF激酶,并且具有大脑渗透性。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2024年4月23日,FDA加速批准了Ojemda上市。

Xolremdi:治疗12岁及以上  
患有WHIM综合征的患者

Xolremdi,由X4 PHARMACEUTICALS INC开发的一种选择性CXC趋化因子受体4(CXCR4)拮抗剂,适用于12岁及以上患有WHIM综合征的患者,以增加循环成熟中性粒细胞和淋巴细胞的数量。这是首款专门用于WHIM综合征患者的疗法。

FDA此次批准是基于一项全球性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的4WHIMⅢ期临床试验结果。试验共招募了31名12岁及以上的患者,每天口服给药一次400mg Mavorixafor(n=14)或安慰剂(n=17),为期52周,评估Xolremdi对WHIM综合征患者的疗效和安全性。研究发现,在接受治疗的14名患者中,平均绝对白细胞计数、中性粒细胞绝

对计数(ANC)和绝对淋巴细胞计数(ALC)从基线增加到正常范围,并且在研究期间,Mavorixafor治疗显著增加了ANC和ALC水平超过阈值的持续时间。与安慰剂相比,Mavorixafor组的年化感染率降低了60%,总感染评分降低了40%,此外,Mavorixafor组的感染持续时间和类型以及抗生素使用方面有更大的减少。综上结果表明了Mavorixafor能够提高中性粒细胞和淋巴细胞的绝对数量,增强WHIM患者的抗感染能力。

WHIM综合征是一种罕见的原发性免疫缺陷和慢性中性粒细胞减少性疾病,表现为疣(Warts)、低丙种球蛋白血症(Hypogammaglobulinemia)、感染(Infektion)以及无效生成性慢性粒细胞缺乏(Myelokathexis)的四联症,是一种常染色体显性遗传病,最常见的基因突变为CXCR4蛋白羧基末端杂合子突变。患者的典型特征是血液中中性粒细胞和淋巴细胞水平降低,因此会出现严重和/或频繁的感染。CXCR4是趋化因子受体,是一种七次跨膜蛋白,属于GPCR家族。CXCR4主要与CXCL12结合,参与多种生理和病理过程。正常情况CXCR4调节细胞迁移和定位,刺激细胞移动。CXCR4通路信号失调可引起癌细胞生长、侵袭、转移和血管生成,在癌症转移、造血干细胞移植、免疫疾病等发生发展中发挥重要作用。Xolremdi阻断CXCR4与CXCL12的结合,增加中性粒细胞和淋巴细胞从骨髓进入外周循环的动员,解决WHIM综合征的CXCR4通路功能障碍。Xolremdi突破性靶向疗法,从病因上提高患者中性粒细胞和淋巴细胞的绝对数量,进而增强抗感染能力。Xolremdi的获批为WHIM综合征患者提供了一种新的治疗选择。

2024年4月29日,FDA批准了Xolremdi上市。

## EMA 批准的新药

### Altuvocet:治疗 A 型血友病患者

Altuvocet( efanesoctocog alfa), 由赛诺菲和瑞士 Orphan Biovitrum(Sobi)共同开发的一款长效 A 型血友病疗法。

Altuvocet 获得积极意见是基于Ⅲ期临床 (XTEND-1 和 XTEND-kids) 的结果, 在这些研究中所有年龄段患者接受每周一次的治疗, 获得显著的出血保护效果, ABR 均值 <1 及 80- 88% 的患者未发生自发性出血, 并在 52 周时与基线相比能显著改善关节健康、疼痛和生活质量等。

A 型血友病又名遗传性抗血友病球蛋白缺乏症或 FVIII 缺乏症, 在遗传性凝血病中占首位, 是由于 X 染色体上的抗血友病球蛋白基因 (FVIII 基因) 突变。主要表现为出血倾向, 出血部位广泛, 常反复发生, 可形成血肿, 关节变形, 死因多为颅内出血。Altuvocet 每周给药一次即可使 FVIII 活性接近正常水平和高于正常水平 40%, 能增加出血的保护效果。Altuvocet 的获批为 A 型血友病患者提供了一种新的治疗选择。

2024 年 4 月 26 日, EMA 批准 Altuvocet( efanesoctocog alfa) 上市。

### Jeraygo:治疗至少经三种抗高血压药物治疗后的难治性高血压成人患者

Jeraygo(aprocitentan), 由 Idorsia 和 Pharmaceuti-

cals Deutschland GmbH 共同申报, 用于治疗至少经三种抗高血压药物治疗后的难治性高血压成人患者。

Tryvio 的有效性数据来自 PRECISION 研究 (NCT03541174), 这是一项多中心、盲法、随机、平行对照 3 期全球临床研究。研究纳入先前接受至少三种降压药物治疗后  $SBP \geq 140$  mmHg 的难治性高血压患者, 经 4 周安慰剂导入期后, 患者以 1 : 1 : 1 的比例接受为期 4 周的试验药 12.5mg 或 25mg 及安慰剂治疗双盲第 1 阶段研究, 随后进入 32 周的单盲 (患者) 第 2 阶段研究, 所有患者均接受 25mg 试验药治疗, 第 3 阶段是为期 12 周的双盲、随机和安慰剂对照的戒断部分, 重新随机 25mg 试验药或安慰剂。主要终点为第 1 阶段结束时 (WK4) 坐位 SBP (SiSBP) 较基线变化, 关键次要终点 36 到 40 周间 SiSBP 谷值变化。经 12.5mg 每日一次的治疗 4 周, 主要终点 SiSBP 较基线变化 (-15.4) 显著优先安慰剂组 (-11.6), 两者差异有统计学意义 ( $p = 0.043$ )。

高血压(也称血压升高), 是血液在流动时对血管壁造成的力量值持续高于正常的现象。Tryvio 是一种内皮素 (endothelin, ET) 受体拮抗剂, 能够阻断 ET-1 与 ET<sub>A</sub>&ET<sub>B</sub> 受体的结合, ET-1 通过其受体 ET<sub>A</sub> 和 ET<sub>B</sub> 能调节损害性生物效应比如血管收缩、纤维化、细胞增殖和炎症, 而对于高血压, ET-1 可导致内皮功能障碍、血管增厚和外形改变、交感神经激活、增加醛固酮合成。Tryvio 的获批为高血压患者提供了一种新的治疗选择。

2024 年 4 月 26 日, EMA 批准了 Tryvio 上市。

# 全国主要城市制药行业 AI 与大数据技术的应用现状

寿炳超 孙国君

浙江工业大学

随着 AI 技术的发展, AI 技术基本实现了药物研发与市场化全流程的覆盖,特别是在药物发现和临床前阶段取得了显著进展。药物发现和临床前研发阶段是 AIDD 的主要优化环节,也是 AI 制药企业主要的研发及商业化方向。利用 AI 技术,企业能够在药物发现和临床前研发阶段,节约大量湿试验成本与时间成本,并实现高通量筛选,助力更多新靶点的发现与“老药新用”的适应症拓展。未来 AI 技术将持续发展,相信能够在药品临床开发、上市后生产与商业化等方面更进一步。

## 一、全国主要典型城市的 AI 制药发展现状比较

### 1. AI 制药企业分布和创业背景

截至 2022 年底,我国已有 AI 制药初创企业近 80 家。除武汉、成都两市各有 1 家外,其余全部位于沿海城市。其中,长江三角洲最多,占了 45%,渤海经济圈和大湾区平分秋色,各占 1/4。就具体区域来看,北京、上海、深圳最多,分别有 18 家、15 家和 13 家。苏州、杭州、南京和广州次之,分别有 8 家、8 家、3 家、3 家。

AI 制药企业总部之所以选择这些区域落户,与这些城市所拥有的高校/科研院所资源之多是分不开的,因我国 AI 制药公司最大的创业背景是来自高

校和研究院的成果转化。在中国近 80 家 AI 制药企业中,有高校/研究院背景的占了 4 成、资深药化专家创业的占了 25%、名校博士创业的占了 1/5,三类合计占比超过 8 成。

在研究所和高校背景中,尤以北大、清华、西湖大、上海交大、中科院为创业前沿阵地,这些机构已孵化转化出了华深智药(清华大学 AIR 孵化)、英飞智药(北大前沿交叉学科研究院)、燧坤智能(清华大学)、天骜科技(上海交通大学背景)等公司。浙江省在人工智能和大数据领域拥有雄厚的科研实力和扎实的产业基础,2020 年 12 月浙江省重点产业技术联盟—浙江省人工智能产业技术联盟成立;2021 年,张江牵头成立了“张江 AI 新药研发联盟”,至今已经有 20 多家企业加入。

### 2. 合作项目和临床进展比较

截至 2022 年,我国 AI 制药头部企业英矽智能不但订单金额跻身全球第四,而且订单数量高居全国第一,与传统制药企业进行了 23 项合作。其次是位于深圳的晶泰科技,开展了 16 项合作。杭州剂泰医药和北京的望石智慧位居第 3~4 位,分别开展了 5 项和 4 项合作。上海宇道生物、北京星药科技、北京星抗原生物和南京燧坤智能等 4 家 AI 制药企业

并列第五,都开展了3项合作。

深圳的未知君生物和北京的深度智耀都各进行了1项合作。除英矽智能、冰洲石生物之外,未知君、埃格林医药、红云生物、药物牧场等企业也拥有了临床I期管线资产。另外,2022年还有4家AI制药企业获IND批件,即劲风生物(2月)、宇耀生物

(3月)、费米子(10月)、德睿智药(12月)。(详见图4-2)。

这些数据表明,北京、上海和深圳的AI制药领先于其他典型城市,这三地发展AI制药具有较为深厚的开放基础、AI/ML基础和文化底蕴,杭州依然需要不断努力。

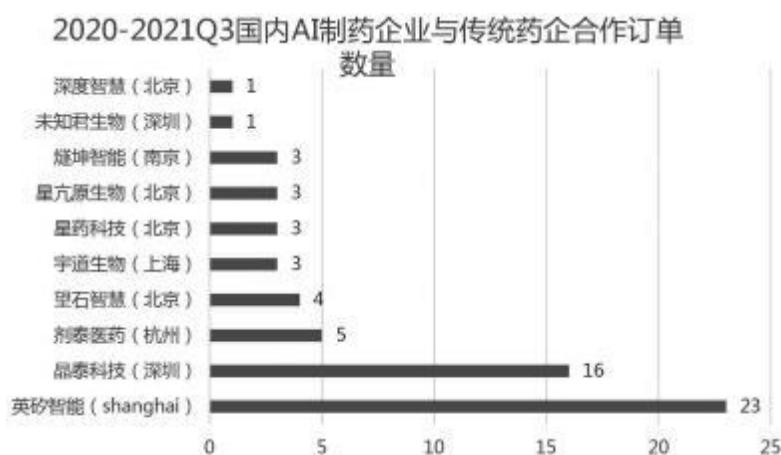


图 1-1 2020—2021Q3 国内 AI 制药企业与传统药企合作订单数量

从AI制药企业临床进展方面,相较于2021年仅有少数几家AI+新药企业将管线推进临床的情况,2022年国内有更多AI+新药企业收获AI管线临床资产。

发展飞速却相对低调的AI药企埃格林医药和锐格医药,去年均有药物进入临床II期。冰洲石科技于2022年4月和8月宣布将此前已经在美国开展期临床的AC0682产品和AC0176产品,获得

NMPA的IND批准。英矽智能继2022年2月在新西兰完成抗纤维化小分子抑制剂ISM001-055(用于治疗特发性肺纤维化)的I期患者给药后,于7月完成临床I期的国内患者给药。剂泰医药自主研发的2.2类改良新药MTS004口服片也于2022年6月获CDE批准IND。此外,中以海德(深圳)、宇耀生物、德睿智药等快速成长的行业新锐同样有突出进展。

表 1-2 2022 年国内 AI+新药企业最新临床进展

公司名称	药物名称	适应症	最新临床进展
埃格林医药	EG-301	眼底干性黄斑病变	在美临床II期
锐格医药	RGT-075	二型糖尿病和肥胖症	在美临床II期
英矽智能	ISM001-005	特发性肺纤维化(IPF)	新西兰临床I期/国内临床I期
未知君	XBI-302	急性移植排斥症(aGVHD)	在美临床I期
冰洲石科技	AC0682	乳腺癌(晚期)	在美临床I期/国内临床I期
冰洲石科技	AC0176	前列腺癌	在美临床I期/国内获批IND
药物牧场	DF-006	慢性乙肝(CHB)	临床I期
剂泰医药	MTS004	神经退行性疾病	国内临床I期
费米子	FZ002	慢性疼痛	临床I期
中以海德	HDM-8421034	乙肝	国内临床I期
德睿智药	MDR-001	肥胖症和二型糖尿病	在美获批IND
宇耀生物	YY001	治疗PD-1抗体敏感和不敏感的晚	国内临床I期

## 二、全国主要典型城市的 AI 制药发展环境比较

### 1. 杭州和典型城市的生物医药产业综合发展环境比较

从发展环境上看,杭州市和全国主要城市进行的比较,政策支持、产业布局等方面,杭州市与其他城市一样,支持政策力度都很大,产业布局都根据本地特色进行了精心设计、合理布局,但是除上海以外,其他城市都未出台促进 AI/ML 技术制药领域应用的专门政策, AI 制药企业也是各自自由布局,并未形成专门的集聚区。从 AI 的技术基础层面来看,杭州市与深圳、上海和北京的技术基础基本相同,苏州相对较弱。智力支持方面,杭州市位于北京和上

海之后,与深圳相比难分伯仲,苏州则再次之。在市场需求和容量方面,上海为第一位,苏州第二,杭州则相对而言最弱。在人才支持方面,杭州市对 AI 制药发展所需的中间人才储备相对充足,而高层次人才、尤其是 AI 制药相关所需的实干型高层次人才则显得严重不足。从上述简单的比较而言,杭州市 AI 制药的发展环境在全国主要城市的比较中具有一定优势的,可以排进第一梯队,目前位居第二梯队。

目前,国内 AIDD 行业相关政策起始于“十四五”时期,主要以政府宏观政策为主,相应的执行发展政策及监督政策,还需要随着国内行业深入发展而进行细化和完善。

表 2-1 国内 AIDD 行业相关宏观政策汇总

时间	政策名称	AIDD 相关政策内容
2022 年 1 月	《“十四五”医药工业发展规划》	以新一代信息技术赋能医药研发。探索人工智能、云计算大数据等技术在研发领域的应用,通过对生物学数据挖掘分析、模拟计算,提升新靶点和新药物的发现效率。在实验动物模型构建、药物设计、药理药效研究、临床试验、数据分析等环节加强信息技术应用,缩短研发周期、降低研发成本。推进健康医疗大数据的开发应用和整合共享,探索建立统一的临床大数据平台,为创新药研发及临床研究提供有力支撑。
2022 年 5 月	《“十四五”生物经济发展规划》	信息技术支撑新药研制。利用云计算、大数据、人工智能等信息技术,对治疗适应症与新靶点验证、临床前与临床试验、产品设计优化与产业化等新药研制过程进行全程监管,实现药物产业的精准化研制与规模化发展。提升制药装备的自动化、数字化和智能化水平,发展基于人工智能的药物结晶、超临界萃取和色谱分离、固体制剂生产在线检测、连续培养生物反应器、蛋白质大规模纯化、冷链储存运输等信息化制药装备。
2022 年 7 月	《关于加快场景创新以人工智能高水平应用促进经济高质量发展的指导意见》	推动人工智能技术成为解决数学、化学、地学、材料、生物和空间科学等领域的重大科学问题的新范式,充分发挥人工智能技术在文献数据获取、实验预测、结果分析等方面作用,重点围绕新药创制、基因研究、生物育种研发、新材料研发、深空深海等领域,以需求为牵引谋划人工智能技术应用场景,融合人工智能模型算法和领域数据知识实现重大科学问题和发现的研究突破。

表 2-2 全国主要典型城市 AI/ML 制药产业发展环境

城市	产业发展环境
杭州市	政策支持方面,如杭州市近 3 年颁布了多个鼓励杭州市生物医药产业发展的政策。智力支持方面,区域内拥有高水平大学和研究院所,如浙江大学、西湖大学、之江实验室等。AI 技术基础方面,拥有极强大的 AI 和大数据环境和基础,如阿里巴巴、网易、丁香园等;产业布局方面,产业布局“一核四园多点”,雁阵式发展已成型;拥有多家国内外知名的生物医药企业,众多孵化和孵化成功的大批小企业;人才支持方面,拥有大批的 AI 和大数据高端人才,拥有活跃的投资环境。

续表

城市	产业发展环境
北京市	政策支持方面,北京市近2年制定了如《关于北京市推动先进制造业和现代服务业深度融合发展的实施意见》等多个鼓励北京市生物医药产业发展的政策,政府重视程度高,政策机制宽松灵活。智力支持方面,区域内拥有全国最高水平的大学和研究院所,如北京大学、清华大学、中国科学院、北生所等。AI技术基础方面,北京市以布局AI技术创新与产业发展为主,拥有极强大的AI和大数据环境和基础,如京东、百度、字节跳动和国际大公司等都将总部设在北京;产业布局方面,北京基本形成了“北研发、南研发”的产业布局;集聚了多家国内外知名的生物医药企业,三类械获批数量国内领先;全产业链布局、开放式发展;人才支持方面,北京市AI和大数据高端人才资源丰富,投融资环境活跃。
上海市	政策支持方面,上海市近年来制定了多个促进生物医药产业发展的行动方案,如发布实施《计算生物学行动计划》,2023年的产业周上海市政府就发布了多个行动计划(方案),其他如上海市进一步完善多元支付机制支持创新药械发展的若干措施》等政策制度也陆续发布实施。智力支持方面,区域内拥有全国高水平的大学和研究院所,如复旦大学、上海交通大学、中国科学院上海药物所、中国医药工业研究总院等。AI技术基础方面,拥有较强大的AI和大数据环境和基础,大力度鼓励民间资本投资新型基础设施,代表性企业如英特尔(上海)、英伟达(上海)、拼多多和其他国际大公司等都在上海设立总部,外向型和国际化程度高;产业布局方面,上海的布局以张江为引领的“1+5+x”产业空间格局,推进“智造空间建设行动计划”,好企业不缺用地、好产业不缺空间;集聚了多家国内外知名的生物医药企业,1类创新药获批数量全国第一,三类械获批数量国内第二;人才支持方面,拥有大批的AI和大数据高端人才,国家级医药人才超过1000位,院士、长江学者等高水平人才占全国1/5以上。
深圳市	政策支持方面,深圳市近年来制定了多个促进生物医药产业发展的行动方案,如2023年2月,深圳市发布《深圳市促进生物医药产业集群高质量发展的若干措施》等三个文件。智力支持方面,区域内拥有全国高水平的大学和研究院所较少,但是拥有国家生物产业基地、南方科技大学、暨南大学深圳校区和深圳大学等。AI技术基础方面,深圳市聚焦整合算力资源,建设城市级算力统筹调度平台,推进“千行百业+AI”,AI和大数据企业能力极强,代表性企业如腾讯、华为、工业富联、晶泰科技和其他国际大公司等都在深圳设立总部;产业布局方面,深圳市生物医药产业主要以坪山区为主,基本形成“一核多中心”的发展格局,各区发展定位、路径不同,实现协同发展;集聚了众多国内外知名的生物医药企业,BT&IT深度融合,也有比较好的产业融资环境。人才支持方面,拥有大批的AI和大数据高端人才,有院士、长江等学者多人。
苏州市	政策支持方面,苏州市近年来制定了多个促进生物医药产业发展的行动方案,如2022年《苏州市生物医药产业创新集群实施方案》和《关于支持建设苏州生物医药及高端医疗器械国家先进制造业集群的政策措施》(“苏州生物医药十二条”)。智力支持方面,区域内拥有全国高水平的大学和研究院所较少,拥有苏州大学等,但是部分国家级科研院所落户苏州,如中科院系统的上海药物所、中国医学科学院系统医学研究所、中科院生物化学与细胞生物学研究所等都在苏州设立了分支机构。AI技术基础方面,苏州市AI技术基础较薄弱,但是苏州市持续聚焦IT&BT深度融合,园区拥有AI相关企业1500余家, AI和大数据企业能力极强,代表性企业如百图生科;产业布局方面,苏州市生物医药产业主要以坪山区为主,基本形成“二核多极”的发展格局;集聚了众多国内外知名的生物医药企业,生物医药相关企业超过2000家,BT&IT深度融合,产业融资环境最好。人才支持方面,拥有大批的AI和大数据高端人才,已有中外院士团队近30个,入选国家级人才工程超百人、各级领军人才超千人,形成了产才融合的发展格局。

数据来源:由作者收集整理。

## 2. 城市AI与生物医药融合人才基础比较

经上述比较,人才已成为杭州市AI制药发展的最大影响因素和阻碍之一。为此我们梳理了这些城市所拥有的全国性大专院校和科研院校和人才数量

等进行进一步比较。显然,杭州市所拥有的AI人才对支持AI制药产业发展的作用不强,尤其是相关高水平科研院所和高层次领军人才的缺乏。

表2-3 全国主要相关城市AI制药人才基础比较

城市	人才基础
杭州市	科研院所:浙江大学、西湖大学、之江实验室、中国药科大学(杭州)创新药物研究院。 AI药企(8家):德睿智药、西湖欧米、剂泰医药等。
北京市	科研院所:中国科学院、中国医学科学院、北京大学、清华大学、北京生命科学研究所等;拥有中国科学院院士67名,中国工程院院士49名,数量合计占全国40%以上; AI药企(18家):百图生科、深势科技、华深智药、望石智慧、哲源科技、星药科技等。

续表

城市	人才基础
上海市	科研院所:上海交通大学、复旦大学、上海中医药大学、中科院上海药物研究所、中国医药工业研究院、上海生物制品研究所。 AI 药企(15 家):晶泰科技、英矽智能、深势科技、冰洲石生物、寻百会生物、锐格医药等。
深圳市	科研院所:深圳大学、南方科技大学、深圳先进技术研究院、深圳湾实验室、深圳医学科学院、国家基因库。 AI 药企(13 家):晶泰科技、未知君、中以海德、埃格林医药、新合生物、云深智药等。
苏州市	科研院所:中科院苏州生物医学工程技术研究所、苏州大学生物医学研究院。 AI 药企(8 家):英矽智能、腾迈医药、双运生物、予路乾行等。

### 三、生物医药产业制造能级提升同 AI 与大数据技术应用面临的困难和机遇

从国内外 AI 和大数据与生物医药相融合的程度看,第一轮检验完成后,第二轮检验也基本接近完成,有望迎来第三轮爆发式增长。短期内 AI 初创公司数量基本稳定,超半数公司融资轮次在 A 及 A+ 轮,新进入公司在订单、客户关系和产业链布局方面面临较高的入行门槛。AI 和大数据对制药行业的商业模式主要包括 CRO、Biotech 和软件服务三种,这三种服务或商业模式都具有一定的客户黏性,短期内竞争强度就有限,长期行业则马太效应更强,技术、数据和业务等多个细分方面将成为重点。杭州市虽然有一些 AI 制药企业, AI 和大数据基础人才也有一定的储备,但是从产业发展的角度看,优势与劣势、机会与威胁都需要加以梳理。

#### 1、AI 与大数据技术在提升生物医药产业制造能级中的障碍和威胁

根据 AI(人工智能)与大数据技术的性质,结合生物医药产业发展的特点, AI 和大数据制药发展中将面临以下几方面的障碍和威胁。

首先,数据获取方面,高质量的数据获取成为制约发展的主要因素。对于医药研发与生产组织(CXO 企业),数据安全和隐私保护、数据质量以及数据处理速度等问题可能会对 AI 大数据技术的实

施效果产生不良影响。这些企业必须认真考虑如何在确保技术实施效果的同时,对成本效益与业务流程改进的可能性进行权衡。国内对与相关数据的开放获取没有权威的机构和渠道,数据的真伪、质量优劣无法判断。

其次,算法和应用场景的匹配方面, AI 制药的算法模型体现在多个维度,不同的算法可能有不同的侧重方向,因此优势也各不相同。制药企业和 AI 制药企业合作时,还需关注研究成果的可持续性和可扩展性。与国外相比,我国的 AI 制药反而较为平静,整个行业依然保持了一份期待、质疑和好奇并存的氛围。只有通过有效的跨学科合作,可以帮助实现技术和产业的深度融合。因此算法的稀缺和算力的高端化限制了众多企业的参与。

第三,在技术转化阶段,最重要的临床试验阶段并没有有效攻克,大分子药物研发主要停留在药物发现阶段。互联网和传统制药企业正在以投资等形式进行尝试,以化合物筛选为例,各家产品出现了同质化竞争现象,商业模式也不能明显区分,国内 AI 制药尚在初创和初步应用阶段,因此行业需要特别关注技术成熟度、市场需求、政策法规等因素。在推动科技成果高效转化过程中,打通技术研发和市场应用之间的各个环节,并建立完善的产学研合作机制是关键。

第四,跨学科人才的短缺。人才是推动 AI 大数据技术与生物医药产业融合的最重要驱动力。然而,目前跨学科人才的短缺可能会限制这一领域的创新和发展。虽然有高校设立了人工智能制药课题组及学院,但是培养具有生物医药和 AI 大数据技术的跨学科人才不能打破人才培养的规律和要求,因此复合型人才缺乏已成为 AI 制药的短板和不足。加大人才培养力度,可以为产业的可持续发展提供源源不断的智力支持。

第五, AI/ML 制药的价值体现方面。虽然理论上具有诸多优势,但实际应用中需要提供患者、医生和药企等多方共赢的价值方案,才能真正推动这一领域的普及化发展。虽然目前的临床前管线中, AI 和大数据驱动的管线已经占到了一半,并且在管线总量中, AI 驱动的管线也已占到了 10%, 增长的速度有增无减。按照目前的趋势, 2023—2024 年和 2026 年将是两个关键的时间节点。2023—2024 年是验证 AI 制药是否与模型计算结果一致,取得临床试验的有效性结果, 2026 年则将是 AI 驱动的药物上市的关键时期, AI 制药的市场态度和相关举措将更加清晰, 行业也将逐渐定型。技术的不确定性, 给 AI 制药带来了诸多的威胁和发展障碍。

## 2. AI 与大数据技术在提升生物医药产业制造能级中的优势和机会

首先,全国主要城市在 AI 制药的产业链较为完善。AI 产业链的上游是数据集和计算平台供应,如云计算平台的软硬件供应,其中数据集提供的医药数据是行业的关键竞争壁垒,云计算平台用于保障底层架构的算力供给;其中,搭建高通量数据生成能力的智能实验室,将成为数据公司的核心竞争力,而

自研数据能力也是 AI 制药企业间的竞争壁垒。中游是 AI 药物研发算法开发企业,包括 AI 药物研发企业和相应的 IT 企业,在医药数据集的基础上依托内部训练工具及 AI 开发工具等进行模型的搭建和训练,IT 企业则通过自建的 AI 药物研发平台集提供算力、计算夸奖服务方式参与 AI 药物研发。AI 制药的下游则是传统药企和 CRO 公司,处于中游的 AI 药物研发企业或 IT 企业将其药物研发阶段的服务直接出售给传统药企或给传统药企提供药物研发服务的 CRO、CDMO 企业,传统药企和 CRO 也可以成为 AI 药物研发的直接需求者。以杭州市为例从杭州市的 AI 制药产业链分析,多数 AI 制药企业为了自研 AI 制药平台,都建有高通量数据生成的智能实验室,从而为自研平台提供相应的模型和算法的训练数据。中游的 AI 药物研发企业和 IT 企业,杭州市也不缺,如德睿智药、西湖欧米、碳硅智慧等 AI 制药企业以及百度、阿里巴巴等大型的 IT 巨头都可以提供相应的中游技术基础和自研平台。下游的 AI 制药需求企业,杭州市是浙江省制药产业的核心和龙头,新药创制的市场需求持续存在。所以从 AI 制药的产业链完整程度上看,杭州市和北京市、上海市以及深圳市相比不落下风,完全具备赋能生物医药产业、后发先至的实力,这也是 2020 年后众多 AI 制药企业选择总部落户杭州的主要原因。

其次,主要城市基本都具有 AI 制药企业所需的各项资源,这是它们市发展 AI 制药的底气。AI 制药是生物医药的未来,首先需要的资源无非就是高质量的、大量的数据,适合的算法模型和和充足的算力。这些资源前面已经阐述。其次, AI 制药的技术基本都来自高校科研院所的科研成果转化,因此也

即预示着 AI 技术发展必须紧跟前沿或者就是前沿；同时，其算法和算力则不是生物医药产业所具备的，必须借助 IT 行业，如阿里巴巴、百度、腾讯以及丁香园、药融圈等企业，这些城市具有这样的实力保障 AI 药物研发所需的算法和算力。还有就是发展 AI 制药需要有丰富的各类人才和松的融资渠道和融资环境，以杭州市为例杭州市的融资渠道和风投都很活跃，IT 人才杭州市非常的集中，这是其他典型城市所不具备的，杭州市 AI 制药技术基础十分扎实。杭州在生物医药和人工智能大数据领域独树一帜。目前，AI 药物研发市场的主体以 IT 巨头、AI 药物研发和大型药企三类企业为主，杭州市这三类企业均具备，其中 IT 巨头可以提供算法模型和算力，AI 药物研发企业可以提供相应的智能制药技术，大型药企不仅是大量基础数据的供应者，还是 AI 制药技术的需求者。另外，丰富的医疗资源和人才聚集为 AI 大数据技术的发展提供了优越的温床。许多知名的生物医药企业与研究机构在这里生根发芽，茁壮成长。值得一提的是，杭州的 AI 技术发展十分迅速，并已成功应用于生物医药领域，取得了较好的成功案例。

第三，AI 制药的实力十分强劲。以杭州市为例，杭州市现有的 8 家 AI 制药企业中，德睿智药和剂泰医药都有自研管线，且管线的进度在全国其他 AI Biotech 制药企业中的进度都属于领先水平。其他几家 AI 企业有西湖大学知名学者成果转化而来，也有清华大学、美国芝加哥大学和 MIT 等顶尖高校毕业的人创业，具有国际视野，有多个 AI 制药企业生来还设有外海外分支机构，部分 AI 制药企业的官方网站直接都是英文的网站，合作的对象也是瞄准

国际上头部的大型跨国企业，其次是国内的头部制药企业、CRO 等，技术水平和国际化视野体现的淋漓尽致。杭州市 AI 制药企业的这些表现几乎和北京、上海、深圳的 AI 制药企业基本相同。虽然杭州市 AI 制药企业建立时间较晚，入行时间较短，但是确实具备了出生即巅峰的潜力和实力。另外，杭州以及整个浙江省的生物医药需求持续增长，为 AI 大数据技术的应用提供了广袤的市场空间。同时，杭州生物医药行业的创新和研发能力也得到了国内外的高度认可，进一步推动了 AI 大数据技术的需求。杭州的生物医药行业已形成了一条完整且一流的产业链，为 AI 大数据技术的应用提供了稳定而强大的支持。从研发到生产、销售，每一个环节都充满了勃勃生机。

第四，AI 制药的外部环境较友好。以浙江省和杭州市为例浙江省和杭州市政府一直以来都高度重视生物医药产业的发展，并为此出台了一系列鼓励创新的政策。这些政策不仅为生物医药企业的发展提供了保障，也为 AI 大数据技术的应用提供了良好的政策环境。随着人工智能技术和生物医药技术的持续进步与发展，AI 大数据技术在生物医药领域的应用将更加广泛。面对这巨大的机遇，杭州需要进一步整合资源、优化结构、提升企业竞争力，并积极应对可能出现的挑战。只有在不断创新与发展的道路上不断前行，才能抓住这个黄金时代的机遇，为生物医药产业的繁荣贡献力量。还有就是杭州市高校和研究机构的 AI 技术和生物制药技术融合基础较好。杭州的高校与研究机构在生物医药领域的深厚研究实力为 AI 大数据技术的应用提供了强大的后盾。杭州的一些代表性生物医药企业已经走在了

AI 大数据技术应用的前沿。例如,剂泰医药,作为一家 AI 制药企业,已经在利用 AI 技术进行药物研发和药物递送方面取得了重大突破。他们的战略眼光与技术实力赋予了杭州在生物医药 AI 大数据技术领域的竞争优势。

总的来说,全国主要城市在生物医药 AI 大数据

技术领域拥有显著的优势和美好的前景。然而,我们必须保持清醒,继续努力推动技术创新与产业升级。只有这样,我们才能确保在生物医药 AI 大数据技术领域的领先地位,为全球生物医药产业的繁荣与发展贡献力量。

## 法规速递

NMPA

国家药监局关于印发药品抽检探索性研究原则及程序的通知(国药监药管〔2024〕15号)

2024年3月29日,国家药品监督管理局印发了《药品抽检探索性研究原则及程序》,进一步规范药品抽检工作,指导各地药品监管部门及药品检验机构科学开展探索性研究,更好地发挥药品抽检服务药品监管的实际效能。

探索性研究是指在药品抽检中,除按照药品标准进行检验并判定药品是否符合标准规定之外,根据监管工作需要,进一步针对抽检样品可能存在的质量风险,采用药品标准以外的检验项目和检测方法对药品质量进行进一步分析研究的过程,可为防控潜在风险隐患、提升药品质量水平、加强药品监管提供技术支撑。

本原则及程序主要适用于在药品抽检中按程序开展的探索性研究,以及基于检验和探索性研究结果对抽检品种质量状况进行的相关分析工作。

国家药监局关于进一步做好药品经营监督管理有关工作的公告(〔2024〕第48号)

2024年4月22日,国家药监局发布了《关于进一步做好药品经营监督管理有关工作的公告》(以

下简称《公告》),以进一步加强药品经营环节监管,规范药品经营许可管理,保障药品经营环节质量安全。

《公告》强调了关于药品批发企业开办与换证问题、药品零售企业开办要求、关于药品经营范围的规定、关于零售连锁的管理、关于批零一体企业的管理、关于自主售药机的管理、关于委托储存运输的管理、关于异地设库的管理、鼓励引导性措施和关于药品管理销售的监督等十方面的问题。

国家药监局关于发布优化化妆品安全评估管理若干措施的公告(〔2024〕第50号)

为引导化妆品行业提升化妆品安全评估能力和水平,规范开展化妆品安全评估工作,推进化妆品安全评估制度有序实施,依据《化妆品监督管理条例》《化妆品注册备案管理办法》《化妆品安全评估技术导则(2021年版)》等法规规章,国家药监局于2024年4月22日发布了《优化化妆品安全评估管理若干措施》(以下简称《措施》)。

《措施》主要强调要加强技术指导,提升化妆品安全评估能力;整合原料数据资源,提高原料数据使用便利性;创新评估报告管理机制,促进产品上市提质增速;推动安全评估体系建设,提高产品安全保障水平。

《措施》自2024年5月1日起施行。

国家药监局关于发布《化妆品检查管理办法》通知(药监综械注〔2024〕第52号)

2024年4月29日,国家药品监督管理局发布了《化妆品检查管理办法》,以加强化妆品监督管理,规范化妆品检查工作。

《化妆品检查管理办法》(以下简称《办法》)共8章47条,于2024年11月1日开始施行。《办法》的主要内容包括着重保障企业合法权利,保护企业陈述申辩权、知情权和商业机密,并会在安全风险隐患排除后及时解除风险控制措施;严格检查纪律;补充检查取证效力;强化检查稽查衔接;规范跨区域协查与违法线索通报;依法处理拒绝、逃避检查行为。

国家药监局药审中心关于发布《中药改良型新药研究技术指导原则(试行)》的通告(2024年第24号)

2024年5月13日,为进一步落实《中共中央国务院关于促进中医药传承创新发展的意见》《国家药品监督管理局关于促进中药传承创新发展的实施意见》等对于鼓励中药二次开发、促进中药产业高质量发展的要求,指导申请人开展中药改良型新药的研究,促进中医药传承精华、守正创新,国家药监局药审中心发布《中药改良型新药研究技术指导原则(试行)》(以下简称《指导原则》)

《指导原则》基于中药研发现状及实际研发需求,针对中药增加功能主治、改变已上市中药剂型、改变已上市中药给药途径,及已上市中药生产工艺或辅料等改变引起药用物质基础或药物吸收、利用明显改变等不同改良情形下的中药改良型新药研发的药学、药理毒理及临床研究相关技术要求作了规

定,以期为中药改良型新药研发提供技术指导和参考。

《指导原则》还规定,改变剂型、改变给药途径、改变生产工艺或辅料的中药改良型新药应当围绕临床应用优势和产品特点分别说明新剂、新给药途径、新生产工艺或新辅料选择的合理性,并根据研究情况,参照中药新药相关要求开展药学研究工作。生产工艺、辅料等发生改变的,应当说明相关变化情况,参照已上市中药药学变更研究技术指导原则相关要求进行研究、评估,提供研究资料。中药改良型新药的质量控制水平应当符合中药新药质量控制的要求,促进药品质量不断提升。

《指导原则》,自发布之日起施行。

EMA(欧洲药品管理局)

植物源起始物料种植和采集质量管理规范(GACP)指南

2024年4月12日,欧洲药品管理局(EMA)发布了《植物源起始物料种植和采集质量管理规范(GACP)指南》。

药用植物的栽培、生产和初级加工对草药制剂中使用的活性药物成分(API)的质量有直接影响。由于药用植物和草药物质固有的复杂性,这些原料的质量需要一个足够的质量保证系统,用于收集和/或种植、收获和初级加工。

本指南旨在解决与用于草药制剂的草药物质的种植、采集和初级加工相关的具体问题。其主要目的是通过为药用植物和草药物质的获取建立适当的质量标准,确保它们在种植、收集、加工和储存的所

有阶段都得到适当处理,从而确保患者的安全。

该指南从质量管理、人员和培训、厂房设施、设备、文件、种子和繁殖材料、栽培、采集、收获、初加工、包装、存储和分发等方面进行规定。

#### 吸入和鼻腔产品的药品质量-科学指南

2024年4月12日,EMA发布了《吸入和鼻腔产品的药品质量-科学指南》。

质量指南涉及用于将活性成分输送到肺部或鼻黏膜以引起局部或全身效应的人用药的质量方面。指南草案讨论了吸入和鼻腔药品的具体质量问题,还考虑了安全性检测(例如辅料和浸出物)的需求。其它质量方面(例如,杂质、工艺验证、稳定性测试、质量标准)以及安全性和有效性方面在其它指南(包括 ICH 指南)中进行了阐述。指南不包括有关药物开发研究设计和主要用于吸入和鼻腔药品的分析方法(例如级联冲击器分析)的详细指南。

该质量指南文件的制定是为了取代 2006 年的指南,EMA 表示,其目标是将 2006 年指南与相关已发布的问题和答案进行整合,同时“考虑该领域的最新进展、常见做法和新法规,包括医疗器械法规。”一些现有文本仍然存在,但大多数小节的标题和内容已发生变化。EMA 建议添加一些新小节并完全删除其它小节。

其中一项补充是关于新型辅料的小节,EMA 解释指出,制药商应该为以前未在吸入产品中使用过的辅料提供“生产、表征和控制的完整细节,并交叉参考支持安全性数据。”EMA 还要求提供供应商的名称和地址以及生产和纯化过程的概要。

该指南将在 2024 年 10 月 31 日结束公开征求

意见。

#### 关于修订《人类生殖和哺乳期药品风险评估指南:从数据到标签》的概念文件

2024年5月2日,EMA发布了“关于修订《人类生殖和哺乳期药品风险评估指南:从数据到标签》的概念文件”的公告。

2023 年药物警戒风险评估委员会( PRAC) 和人用药品委员会( CMPP) 的工作计划列出了几项旨在实施“特殊人群和产品”指南的活动。这包括进一步优化这两个委员会之间的密切合作,以修订“CHMP 关于药品对人类生殖和哺乳的风险评估指南:从数据到标签( EMEA/CHMP/203927/2005)”。本概念文件概述了本指南中计划更新的领域。这是由 CHMP、PRAC、非临床工作组( NcWP)、3Rs 工作组( 3RsWP)、文件质量审查工作组( QRD) 和医疗保健专业人员工作组( HCPWP) 的成员组成的起草小组制定的。

目前该评估指南为评估人类对母体、胎儿或儿童的不良影响风险以及对生育能力的影响提供了临床和非临床数据整合过程的指导。此外,还有关于如何通过产品特性摘要( SmPC) 向消费者传达潜在或已知风险的指导。

本指南还包括确定药品是否应在妊娠期间禁忌症的决策方案,为 SmPC 提供了关于怀孕和哺乳期间使用建议的标准化文本示例。

SmPC 和产品说明书( PL) 中包含的关于怀孕和哺乳的措辞旨在帮助医疗保健专业人员和患者在怀孕和哺乳期间做出关于使用药品的个人决定,以及在意外使用时应采取的行动。

## FDA( 美国食品药品管理局)

体内生物利用度( Bioavailability , BA) 和生物等效性( Bioequivalence , BE) 研究的数据完整性”  
的指南草案

2024 年 4 月 2 日 ,FDA 发布了一份题为 “体内生物利用度( Bioavailability,BA) 和生物等效性(Bio-equivalence ,BE) 研究的数据完整性” 的指南草案。

该指南的目的是向申办方和检测机构管理人员提供建议 , 以实现和维护为支持研究性新药申请( IND) 、新药申请( NDA) 和简略新药申请( ANDA) 而递交的 BA 和 BE 研究的临床和生物分析部分的数据完整性 ; 以及实现并维护为支持 CDER 监管的生物制品许可申请( BLA) 及修订和补充而递交的临床药理研究的生物分析部分的数据完整性。此外 ,

该指南中的建议也适用于非临床研究的生物分析部分。 FDA 还鼓励申办方和检测机构在进行其他研究( 包括体外、药理学和毒理学研究) 时考虑这些建议。

人类同种异体细胞扩增用于基于细胞的医药产品的安全性检测

2024 年 4 月 29 日 , FDA 发布了 “人类同种异体细胞扩增用于基于细胞的医药产品的安全性检测” 的安全性检测指南。

该指南旨在帮助同种异体细胞治疗产品的申办人制定适当的细胞安全检测策略 , 以支持研究性新药申请( IND) 或生物制品许可申请( BLA) 。该指南适用于培养的同种异体细胞 , 包括细胞库和组合产品 , 不包括用于非细胞产品( 例如病毒、基因治疗载体或重组蛋白) 的宿主细胞。

# 中药炮制辅料蜂蜜研究进展

孙萱翥,赵金凯

诸暨市人民医院

蜂蜜为蜜蜂科昆虫中华蜜蜂 *Apis cerana* Fabricius 或意大利蜂 *Apis mellifera* Linnaeus 所酿的蜜。春至秋季采收,滤过。本品为半透明、带光泽、浓稠的液体,白色至淡黄色或橘黄色至黄褐色,放久或遇冷渐有白色颗粒状结晶析出。气芳香,味极甜。文献记载中药辅料蜂蜜能降低毒性、缓和药性、增强疗效、矫臭矫味、便于调剂和制剂、提高药物净度,确保用药质量。近年来,中药辅料蜂蜜现代化研究如火如荼。但目前缺乏对中药辅料蜂蜜研究的系统总结,本文从真伪鉴别、成分药效、炮制工艺、炼制研究四个方面对蜂蜜现代研究进行总结归纳,以期全面对蜂蜜深入研究奠定基础。

## 1 真伪鉴别

蜂蜜极容易掺假且掺假手段不一。蜂蜜的掺假包括直接掺假和间接掺假,直接掺假包括直接向蜂蜜中添加一定比例的糖浆或向单花蜜中掺入低价单花蜜或杂花蜜;间接掺假包括给蜜蜂喂养白糖或糖浆。目前,对于蜂蜜的真伪鉴别研究也非常多,随着科学技术的发展,检测手段在实际应用中会更加快速准确。袁玉伟等归纳了检测手段,如用稳定性碳同位素检测技术来对是否添加 C4 植物糖(如玉米

糖浆和甘蔗糖浆)的蜂蜜进行检测;根据纯蜂蜜具有一定的光谱性和旋光性用近红外光谱仪测定法和旋光法来检测蜂蜜是否掺假;用差示扫描量热法测定法(DSC)来检测掺假蜂蜜中的热量特征变化;用显微镜检法检测蜂蜜中是否掺入蔗糖以及用淀粉酶活性测定法来检测是否添加了诺维信耐温淀粉酶。万伟杰等提到用酶值法对蜂蜜进行检测,以淀粉酶值作为蜂蜜质量的一个标准;运用色谱法(包括离子色谱法和高效液相色谱法等)对蜂蜜中的寡糖多糖进行定性检测以及蛋白质和氨基酸含量检测来对蜂蜜进行鉴别。邓勇等提出运用薄层色谱法和高效液相色谱联用电喷雾检测器法对其葡萄糖、果糖、麦芽糖和蔗糖进行快速鉴别和定量分析来判断是否有外源性糖类掺入。屠振华等提出运用近红外光谱结合模式识别法来对蜂蜜中掺入果葡糖酱和果葡糖水进行检测,结果显示均具有很高的准确率。吴燕涛等总结了蜂蜜的检测方法,包括质谱分析技术、色谱分析技术、光谱分析技术、DSC、同工酶分析技术、显微镜技术等,其中显微镜技术检测的 3 个方面:一是特定的花粉;二是淀粉颗粒;三是蔗糖碎片。除此之外,其他的检测技术还包括酶活性检测法、电子舌技术、茚三酮法检测氨基酸、液相色谱-同位素比值质

谱法与元素分析-同位素比值质谱法共用等。

## 2 成分药效

### 2.1 化学成分

蜂蜜中的成分包括糖类物质、水分、酶类、多酚类化合物、矿物质、羧甲基糠醛等,其中又以糖类物质为主,蜂蜜总含量的65%以上是果糖和葡萄糖,除了单糖外还包括一些寡糖,如麦芽三糖、麦芽糖、蔗糖、松三糖等。

### 2.2 评价蜂蜜质量的成分

蜂蜜中的糖分、水分、酶、多酚类化合物、5-羟甲基糠醛(5-HMF)等成分含量能够初步评价蜂蜜的质量。糖分的含量是评价蜂蜜质量一个重要的指标。水分含量作为蜂蜜成熟度高低的一个评价指标,水分含量高会导致蜂蜜容易发酵变质,含量低说明蜂蜜的成熟度高。蜂蜜中的酶是由蜜蜂咽下腺分泌产生的,主要有淀粉酶、蔗糖酶、过氧化氢酶、葡萄糖氧化酶,还有少量的类蛋白酶、还原酶、脂酶等,能够促进蜂蜜的成熟。多酚类化合物是保证蜂蜜具有广泛生物学活性的物质基础,主要包括酚酸类化合物和黄酮类化合物,协同蜂蜜中的其它成分共同发挥蜂蜜的抑菌、抗氧化、调节血糖等作用。5-HMF是蜂蜜在热加工和保存过程中生成的一种具有难闻气味的黑色有毒物质。蜂蜜中5-HMF主要由蜂蜜中的氨基酸和葡萄糖或果糖在酸性条件下发生美拉德反应生成。研究发现,5-HMF能够对人的眼睛、粘膜、皮肤等产生刺激,能够引起细胞和基因突变,摄入过多会引起中毒,甚至引发癌症。因此,在蜂蜜的国际贸易中5-HMF属于强制性检测指标,规定其含量应≤40mg/kg。羧甲基糠醛作为蜂蜜的一种

内源性污染物,是衡量蜂蜜新鲜程度和是否经过高温处理的一个重要指标。

### 2.3 药理药效作用

蜂蜜性味甘平,归肺、脾、大肠经,具有补中润燥、止痛解毒的功效。其药理作用包括能够促进组织再生、治疗创面,润肺止咳,抗菌、抗氧化,促进消化、润肠通便,保护心血管,抗肿瘤,增强机体免疫力,解毒作用,影响糖代谢。研究发现蜂蜜对化脓性金黄色葡萄球菌、乙型溶血性链球菌、绿脓杆菌、部分大肠杆菌都有明显的抑制效果。曹炜等发现蜂蜜具有抗氧化活性跟其所含的总酚酸含量有关,研究结果显示蜂蜜中总酚酸含量最高的蜂蜜,其抗氧化作用最强。潘虹等发现蜂蜜对秘模型小鼠的小肠具有推进作用,能够加快小鼠的排便。韩在刚等发现蜂蜜和小剂量通便灵在治疗老年便秘患者具有很好的疗效。Subrahmanyam发现蜂蜜能治疗烧伤病人,并且效果显著,说明蜂蜜具有抗菌消毒,促进组织的再生长的作用。詹行楷等研究发现消毒蜂蜜能够促进角膜上皮的愈合。潘文东等临床观察蜂蜜能够促进创面愈合,认为其可能通过促进肉芽组织和上皮细胞生长、控制创面感染、清除坏死组织等途径实现的。曹炜发现将猪油核蜂蜜一起熬制成的蜂蜜猪油膏对儿童咳嗽具有很好的缓解作用。Shadkam等研究发现蜂蜜能够显著缓解咳嗽症状,改善儿童的睡眠质量。Paul等发现养麦蜜和右美沙芬在治疗上呼吸道感染的儿童的治疗效果没有显著性差异,说明养麦蜜和右美沙芬一样具有镇咳的作用,并且养麦蜜的毒副作用远远低于右美沙芬。

## 3 炮制工艺

通过查阅古籍和现行全国各省炮制规范,整理

出中药辅料炼蜜的炮制工艺。见表 1。

表 1 辅料蜂蜜的炮制工艺

来源	炼蜜工艺	引用
古籍文献	蜜,皆先火上煎,掠去其沫,令色微黄,则丸经久不坏。	梁代《本草经集注》
	蜜四两铜器中文武火煎之稍如饴状,搅之勿令焦。	宋代《普济本事方》
	凡炼沙蜜,每斤入水四两,银石器内,以桑柴火慢炼,掠去浮沫,至滴水成珠不散乃用,谓之水火炼法。	明代《本草纲目》
	炮制用蜂蜜常为炼蜜,即将生蜜加适量水煮沸,滤过,去沫及杂质,稍浓缩而成。	福建省中药饮片炮制规范 2012 版
	取原药材,放置于温火上不停搅拌至蜂蜜融化为止,用纱布滤过。继续沸煮,蒸发去水分,至蜜液透明,即得。	青海省藏药炮制规范 2010 版
现行全国各省 炮制规范	炮炙用蜂蜜,须经炼蜜,即炼蜜。系用蜂蜜经加热炼熟后的蜜。将蜂蜜置锅内,加热至沸,掠去浮沫,趁热滤去杂质,再放入锅内,继续加热,待其色变深,迅速取出,备用。	北京市中药饮片炮制规范 2008 版
	取蜂蜜置锅内,加适量清水,加热至沸,捞去泡沫,滤去死蜂及杂质,再倾入锅内炼至起细泡时(习称鱼眼泡)取出。	甘肃省中药炮制规范 2009 版
	取净蜂蜜,置锅内,文火熬炼至黄棕色,滴成水珠。	广西壮族自治区中药饮片炮制规范 2007 版
	取生蜂蜜,加入适量沸水,煮沸,除去泡沫,滤除杂质,继续炼制金黄色。	贵州省中药饮片炮制规范 2005 版
	取净蜂蜜置锅内,用文火熬炼,滤去沫,炼至“搭丝”,取出,放凉	河南省中药饮片炮制规范 2005 版
	取净蜂蜜,置锅内熬至起“米筛花”泡状,呈黄棕色,能“滴水成珠”为度。	江西省中药饮片炮制规范 2008 版
	将原药滤去杂质。系用蜂蜜经加热炼熟后的蜜。将蜂蜜置锅内,加热至沸,掠去浮沫,乘热滤去杂质,再放入锅内,继续加热,待其色变深,迅速取出,备用。	上海市中药炮制规范 2008 版
	取净蜂蜜,加热至初沸(105 °C—115 °C),除去浮沫,炼至淡黄色,起泡并逸出水汽时,称为“嫩蜜”。继续炼至黄棕色(116 °C—118 °C),起荸荠样大泡时,称“中蜜”;再继续炼至深棕色(119 °C—122 °C),黏性减弱时,称为“老蜜”。按具体要求,适时取出,放凉。	浙江省中药饮片炮制规范 2015 版

## 4 炼制研究

### 4.1 炼制前后蜂蜜理化性状的变化

蜂蜜的理化性状包括水分、色泽、粘度、酸度、密度、波美度等。蜂蜜通过炼制后,其水分含量将降低,色泽加深,黏度、酸度、密度、波美度均增大。李先端等对蜂蜜炼制的温度、时间与蜂蜜含水量、酸度、密度的关系进行了研究,结果表明随着温度的升高、时间的延长,水分降低,酸度、密度增加。刘晓秋等对蜂蜜及其在 80 °C、90 °C、100 °C、110 °C、120 °C

进行炼制后的水分、吸光度值、酸度进行了研究,结果表明,随着温度的升高,炼蜜的含水量降低、酸度增加、色泽加深。吴国瑞等发现随水分含量降低,炼蜜相对密度线性增加,黏度呈指数性增加,3 个参数间具有良好的相关性,可直接采用含水量来表征炼蜜物理性状。杨前浩等发现洋槐蜂蜜、荆条蜂蜜、油菜蜂蜜在 5 °C ~ 25 °C 范围内,蜂蜜的黏度随温度升高而降低,随含水量升高而降低。

### 4.2 炼制前后蜂蜜化学成分的变化

蜂蜜的化学成分包括糖分、5-HMF、酶等物质。

蜂蜜通过炼制后,其葡萄糖与果糖含量升高,5-HMF含量增大,酶活性降低。余林生等研究了温度对蜂蜜淀粉酶和5-HMF的影响,结果表明淀粉酶活性随着加热温度的升高、时间的延长呈下降趋势,5-HMF含量则随着加热温度的升高、时间的延长呈上升趋势,而且温度越高,上升速率越大。曾哲灵研究发现蔗糖转化酶对热的敏感性高于淀粉消化酶,当热处理温度分别低于40℃和30℃时,蜂蜜中的淀粉酶和蔗糖转化酶活性受温度影响小,不发生热失活;而当热处理温度高于以上温度时,随着温度的升高和受热时间的延长,这两种酶发生热失活。鲜洁晨等研究了炼蜜温度与时间对果糖、葡萄糖、5-HMF含量的影响,结果表明,随着温度的升高和时间的延长,蜂蜜中果糖和葡萄糖含量降低,5-HMF含量升高。李静媛等测定了9种未加工天然蜂蜜和热加工后蜂蜜中的淀粉酶、蔗糖转化酶、葡萄糖氧化酶和过氧化氢酶的含量,对比分析发现,不同植物来源的天然蜂蜜中,四种酶的含量有显著差异,而加热导致各种酶的含量均显著降低。曾哲灵等发现在蜂蜜的热加工过程中,加热的温度是影响淀粉酶值的主要因素,时间为次要的;当加热温度低于40℃时,洋槐、紫云英、枣花和椴树4种蜂蜜的淀粉酶值随贮存时间的延长而变化较小,活性基本稳定,表明蜂蜜可在40℃以下长时间保存。

#### 4.3 炼制前后蜂蜜其他成分的变化

热加工对蜂蜜中的多酚类化合物、氨基酸、挥发性成分等其他营养成分有影响,刘海丰等发现,80

℃灭菌15 min、55℃浓缩45 min、45℃解晶1 h等热加工均使酚类化合物含量发生显著下降。赵浩安等发现热处理会引起总氨基酸含量发生显著性变化,加热温度越高、时间越长,氨基酸损失越严重。

热加工对蜂蜜中微生物的影响。HANGALORE等发现蜂蜜经短时间的红外线热处理,酵母菌数量显著减少。未加热的蜂蜜中酵母数量比加热的蜂蜜样品高5倍左右,而加热蜂蜜在贮藏过程中酵母数量无明显变化。BUCEKOVA等发现微波加热能有效杀灭微生物,但会破坏蜂蜜中与抑菌活性相关的酶,从而影响蜂蜜的抑菌活性。

## 5 总结

通过对中药炮制辅料蜂蜜的真伪鉴别、成分药效、炮制工艺、炼制研究四个方面进行归纳总结,发现蜂蜜的真伪鉴别在现有基础上还需要做大量的研究和实践,充分利用现代化技术和仪器来提高真伪鉴别的准确率;其次蜂蜜具有很好的药理活性、抗氧化能力,能提高中药炮制饮片的疗效,缓和药性;蜂蜜通过炼制后,其理化性状及化学成分会发生很大的变化。但由于炼制工艺的不统一,传统的炼蜜工艺主要依赖于经验,不可控性大,且温度受热不均匀等方面的原因,需要对蜂蜜的炮制工艺需要进一步研究。综上所述,本文通过梳理了中药炮制辅料蜂蜜的研究进展,为深入研究中药炮制辅料蜂蜜的质量及工艺奠定了一定的基础。

# 1 例肺腺癌患者合并血糖异常的病例分析

楼 江

杭州市第一人民医院

近年来，恶性肿瘤发病率呈逐年上升趋势，肿瘤患者合并血糖异常升高也呈上升趋势，这可能与肿瘤引起的内分泌副综合征、化疗药物以及辅助用药等因素有关，目前尚未见肿瘤患者治疗期间的血糖控制目标范围，但密切监视治疗过程中血糖水平是肿瘤临床药师在临床的重要关注点之一，以下就 1 名肺腺癌患者化疗期间合并血糖异常进行分析，来探讨临床药师在监护与治疗高血糖中所起的作用。

## 1 病例摘要

### 1. 1 基本信息

患者，男，49岁，主因“确诊肺腺癌 1 月余，2 周期化疗后”入院。2022-11，患者无明显诱因出现头痛、无恶心呕吐不适，于外院行头颅 MRI 示：脑内多发强化灶，考虑肿瘤转移性病变，转移瘤可能性大，2022-12 行胸部 CT 示：1. 左肺上叶肿块，考虑肺癌；2. 双肺多发小结节，考虑转移；3. 左肺门及纵隔淋巴结肿大；4. 胸 9 椎体骨质破坏，考虑转移；5. 肝脏多发结节灶，考虑转移。2023-1-3，患者因左肺占位在局麻下行 CT 引导下穿刺，提示：低分化肺腺癌，免疫组化：CD56(-)，CK5/6(-)，Napsin A(+)，P63(-)，TTF-1(+)，P40(-)，CK7(+)，Ki67(+)，约

20%)，AJCC 分期：T4N2M1c (IV B 期)，基因检测提示：未见突变基因。根据 NCCN 指南于 2023-1-10 和 1-31 行培美曲塞 0.9g 静注 d1+奈达铂 50mg 静注 d1-d3 Q3W 方案化疗。患者既往体健，无高血压、糖尿病等慢病史，无传染病史，患者本次入院 PS 评分 0-1 分，拟行第 3 周期化疗入院。

### 1. 2 治疗过程

患者 2 周期化疗后入院，根据 RECIST 版评价标准行影像学检查，同时完善血常规和肝肾功能等检查。胸及上腹部 CT 检查示：1. 左肺上叶肿块较前明显缩小；2. 双肺多发结节较前增多；3. 纵隔淋巴结较前缩小；4. 胸 9 椎体部分骨质破坏，范围较前增大。颅脑 MRI 平扫+增强示：脑内多发肿瘤，较前减少、缩小。2 周期化疗后，综合疗效评价：疾病稳定。

血常规未见明显异常：WBC：4.78 \* 10<sup>9</sup> 个/L，Neu#：2.13 \* 10<sup>9</sup> 个/L，Hb：120g/L(↓)，PLT：204 \* 10<sup>9</sup> 个/L；肝肾功能未见明显异常：AST：51U/L(↑)，ALT：23U/L，TBIL：6.1 μmol/L，DBIL：1.7 μmol/L，肌酐：73 μmol/L，肾小球滤过率(eGFR)：103.54 mL/min(↓)；空腹血糖：7.16 mmol/L(↑)。患者既往无糖尿病史，考虑一过性血糖升高，按计划给予第 3 周期化疗，具体为：培美曲塞

0.9g d1+奈达铂 50mg d1-d3, Q3W。因培美曲塞皮疹发生率较高,在培美曲塞使用前1天、当天和后1天给予地塞米松(4mg, bid, po)预防皮疹的发生。药师建议患者化疗期间监测患者血糖变化,避免激素和肿瘤双重因素影响患者血糖,如发现异常,可给予快速处理,以避免酮症酸中毒。2023-2-24,患者接受第3周期化疗,2-25,患者血糖异常升高,空腹血糖13.7 mmol/L,3餐后血糖均高于20 mmol/L,见图1。2-26,给予二甲双胍+阿卡波糖降血糖处理,

血糖仍异常偏高,26日晚间患者诉头痛不适,复查尿常规:尿糖:4+(↑),酮体:阴性,立即给予10U胰岛素降血糖处理。2-27,为避免酮症酸中毒,药师建议3餐前给予短效胰岛素门冬胰岛素6 IU+睡前给予长效胰岛素地特胰岛素注射液10 IU控制空腹和餐后血糖。4天后,患者餐前血糖控制在6-9 mmol/L,餐后血糖控制在8.5-13 mmol/L,复查血常规及生化后无明显异常出院。

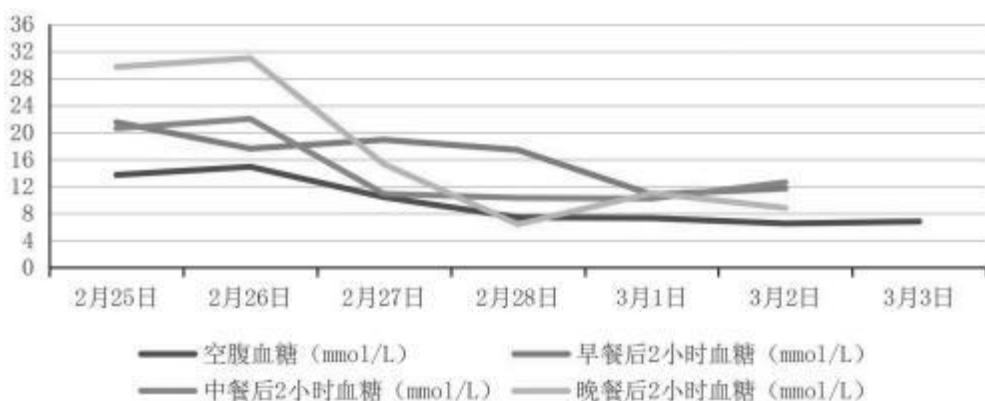


图1 患者血糖变化图

## 2 讨 论

### 2.1 影响肿瘤患者血糖异常的因素

影响肿瘤患者血糖异常的因素可能有:1、恶性肿瘤对糖代谢异常的影响:糖酵解是恶性肿瘤细胞的主要供能方式,研究发现肿瘤细胞糖酵解能力是正常细胞的20-30倍,提取的葡萄糖约为周围正常细胞的10倍,恶性肿瘤糖酵解产生大量乳酸,经血液运输进入肝脏,为糖异生提供充足的原料,导致葡萄糖转化转换增加和外周组织利用葡萄糖障碍,引起高血糖,而长期的高血糖状态,为肿瘤细胞提供了丰富的营养基;同时长期高血糖产生大量氧自由基,可诱导ROS大量蓄积,进一步激活四条经典途径如多元醇通路、蛋白激酶C通路、晚期糖基化终末产

物和己糖胺途径,造成DNA突变,增加细胞恶性转化能力,最终诱导细胞癌变。2、化疗药物对血糖的影响:①美国化疗不良反应评价体系CTCAE从2003年版就开始关注化疗引起血糖水平波动的问题,指出部分化疗药物如氨甲蝶呤、环磷酰胺、顺铂、长春新碱、紫杉醇和5-氟尿嘧啶等均可引起血糖水平升高,诱发或加重糖尿病,甚至出现高血糖高渗状态和酮症酸中毒、昏迷、死亡,但多数是一过性,偶尔也可为永久性。②化疗药物还可能对肝、肾功能可有不同程度损害,影响葡萄糖的摄取及生成肝糖原、胰岛素的灭活减弱,可使血糖水平升高;③同时化疗常会使机体产生应激反应,也易糖耐量异常。3、化疗辅助用药对血糖的影响:①糖皮质激素作为化疗

的辅助药物,常用于预防过敏、呕吐等,糖皮质激素可引起高血糖;②化疗中常出现发热、腹泻、过敏和水肿等,使用NSAIDs、噻嗪类利尿剂及奥曲肽等辅助药物,有时也可引起血糖水平升高;③化疗前潜在糖耐量异常患者,化疗中使用较多的葡萄糖制剂,可进一步损害糖耐量,诱发或加重糖尿病。

影响该患者血糖异常可能因素有:①患者既往无糖尿病史,前2周期化疗未出现血糖异常情况,本次入院空腹血糖7.16 mmol/L(↑),可能与肿瘤引起的内分泌副综合征有关;②为预防培美曲塞引起的皮疹,在化疗前、化疗当天和化疗后一天,患者口服地塞米松(4mg,bid),糖皮质激素是参与血糖双向调节的重要激素,可通过促进脂肪生成和异生,抑制葡萄糖的氧化磷酸化,减低组织对葡萄糖的利用和减少糖原合成等而降低胰岛素的敏感性,导致血糖浓度的升高;③化疗使机体处于应激状态,可使血糖暂时升高。

## 2.2 肿瘤患者血糖控制目标及药物选择

### 2.2.1 血糖控制目标

肿瘤患者血糖异常升高的患者可分为无糖尿病基础疾病和有糖尿病基础疾病两类。对于无糖尿病基础疾病的患者,化疗后出现的血糖异常可参照CTCAE(Version 4.0)指南评估血糖异常级别,作出相应处理,并随访追踪其糖尿病发生情况。对于有糖尿病基础疾病的患者,尚无研究能确定血糖的控制范围。2009年,NICE-SUGAR研究认为重症患者空腹血糖控制在10.0 mmol/L比控制在4.5-6.0 mmol/L在90天以后的生存率更高。Villarreal-Garza C等研究显示肿瘤患者无论是否合并糖尿病,当平均血糖控制在130 mg/dl以下时,其生存状态明

显高于血糖水平在130 mg/dl以上者,见图2。同时部分降糖药有增加某些肿瘤发生或转移的风险,因此针对肿瘤糖耐量异常的患者,降糖药物的选择尤为重要。

### 2.2.2 降糖药物选择

胰岛素及其类似物降血糖效果显著,具有适用范围广、调整策略灵活和肝肾功能安全性好等特点,是放化疗患者血糖异常的首选药物,但近来研究显示胰岛素可能会增加某些肿瘤发生或转移风险,这可能与胰岛素或其类似物促有丝分裂能力有关。血糖异常升高的肿瘤患者,可参照糖尿病的治疗进行常规处理,餐后血糖高的患者,可在3餐前15-30min使用短效胰岛素或超短效胰岛素;伴有空腹血糖高的患者,可在睡前使用低精蛋白胰岛素或地特胰岛素;同时还需避免由于摄食量与药物剂量不匹配导致的低血糖风险,因此胰岛素使用过程中,应加强血糖的监测。

二甲双胍作为2型糖尿病治疗的首选药物,可能还有降低肿瘤发生和死亡风险的作用。二甲双胍降低肿瘤风险与多种机制有关,除改善胰岛素敏感性,阻断IGF-1途径外,还可阻断肿瘤干细胞的分化,以及通过阻断线粒体内电荷转运,抑制蛋白质合成和增加细胞捕获等。二甲双胍适用于代谢稳定合并2型糖尿病,同时处于非放化疗周期内,肝肾功能良好的肿瘤患者。

Jacob P等在英国每月医生协会杂志对肿瘤伴高血糖患者,药物使用建议如下:避免静脉使用胰岛素,除非患者接受肠外营养支持;肾功能和胃肠道反应较好的患者,鼓励使用二甲双胍;针对餐后高血糖患者,首选短效磺脲类药物;伴有恶心、呕吐患者,可

选用胰岛素促泌剂或超短效胰岛素类似物;假如需要使用胰岛素,首选短效或超短效类似物;基础胰岛素+口服药的治疗方案,可转换成每日两次预混胰岛素;如果高血糖不易控制,可采用3+1的强化治疗方案;如果患者同时使用类固醇激素治疗,需调整胰岛素的剂量。

### 3 讨 论

本例是1名肺腺癌患者,既往无糖尿病史,入院时空腹血糖略高,使用培美曲塞+奈达铂双药化疗过程中,出现空腹和餐后血糖偏高的现象,药师在整个治疗过程中密切监测患者血糖水平,从肿瘤内分泌综合征、化疗药物以及糖皮质激素等因素分析异常升高的原因,同时在药物选用方面积极给予临床建议,使用3+1胰岛素后,患者血糖得到有效控制,

后顺利渡过整个化疗期,在生命体征平稳和血糖控制后,顺利出院。

药师在对该患者的监护过程中,总结了对于类似对无糖尿病史,但血糖异常升高的患者,其监护措施包括:①入院发现空腹血糖偏高,在化疗前还应测糖化血红蛋白,空腹及餐后2h血糖测定,排除糖尿病或糖耐量试样阳性,及早了解患者的血糖控制水平,待患者血糖控制好后,再行化疗;②督促患者在院期间规律用药,合理膳食,避免服用引起血糖异常的食物;③仔细审核医嘱,当发现治疗药物与降糖药物间存在有临床意义的相互作用时,可进行干预;④尽可能减少使用可导致血糖升高药物,如糖皮质激素;⑤尽可能使用生理盐水作为溶媒,如必须用葡萄糖作为溶媒,可补充适量的胰岛素。

# 浅析肠外营养液的并发症及其防治

林晓庆

苍南县妇幼保健院

肠外营养液是由葡萄糖、脂肪乳、氨基酸、维生素、电解质和微量元素等各种营养要素制剂混合配制而成,经静脉途径供应给病人治疗的一种全合一溶液。肠外营养液成分复杂,是各种物质混合在一起的高营养溶液,极易滋生病菌,故易引起发热和导管相关性并发症等并发症。

## 1 发 热

发热是肠外营养液常见并发症,可能有以下几点原因:(1)配置或使用过程中污染(包括微生物污染和热原污染)。由于肠外营养液经二次暴露与外界接触可能增加了微生物和热原的污染机会,同时输液的热原质量指标是限量的,肠外营养液成分众多,虽各成分输液原有的各种热原限量达标,但混合后的各限量项叠加在一起,可能超过阈值,而发生热原反应。(2)肠外营养液输注速度过快,超过了脂肪吸收最大速度(成人 $2-3\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ),可能产生发冷或发热的急性症状,因此使用含脂肪乳注射液的肠外营养,应严格控制脂肪乳的用量及滴速。(3)肠外营养液含复方氨基酸注射液,其中低分子氨基酸在体内经代谢后产生氨,血氨含量过高可能引起恶心呕吐和发热等类热原样输液反应。(4)肠

外营养液含不溶性微粒,超过限量易引起类热原样输液反应。

## 2 导管相关性并发症

导管相关性并发症主要是指置管引起的并发症,为输注肠外营养液留置在中心静脉导管,可能引起各种并发症,如气胸、血胸、动脉损伤、空气栓塞、心率不齐等。

## 3 感染相关性并发症

感染性并发症是指在营养支持期间出现排除其它原因的寒战、发热,拔除导管后症状减轻或消除,导管尖端标本细菌培养与周围静脉血培养结果相一致。肠外营养液是细菌良好培养基,适宜微生物迅速生长。感染并发症发生可能以下几点原因:(1)肠外营养液在配置或保存过程中,由于操作不当或空气洁净度不符合要求,导致肠外营养液在使用前就已发生污染;(2)沿导管窦道、裂隙感染;(3)患者原有菌血症或有细菌感染性疾病;(4)患者在进行肠外营养液支持时,可导致肠道粘膜变薄,肠粘膜屏障功能下降,胃肠道内细菌过度生长,容易引起肠道细菌移位。此外,肠外营养病人出现发热时应进行

鉴别诊断,以排除导管败血症以外的原因,如切口感染、肺炎、尿路感染、腹腔内感染以及输液反应。据统计,在肠外营养病人特别是病情危重者中,因发热怀疑有导管引起的败血症,导致拔管,后发现与导管有关者仅占 1/4,对导管外的发热原因应作细致分析与检查,以免延误治疗。

#### 4 代谢相关性并发症

肠外营养液输注的营养物质与病人本身的代谢不能相适应时,则可产生一系列代谢并发症,主要为各种营养物质代谢紊乱所引起,可有以下几种临床表现:(1)正常成年人能耐受  $0.5\text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  的葡萄糖量,经适应后可增加至  $1.2\text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。婴幼儿、老年人以及在一些疾病状态下葡萄糖耐量下降,易于发生高血糖症,是居导管感染之后占第二位的常见并发症。在输注高浓度葡萄糖时,因内生胰岛素持续高分泌,导致在突然停止输注高浓度葡萄糖后会出现低血糖。一般发生在停止输液后 15 - 30 min,表现为口唇、四肢麻木、皮肤潮冷、口渴、后枕部头痛、头晕、脉速、血压下降、严重者抽搐、中枢神经系统损伤,甚至死亡。在输液过程中要防止输液系统突然中断,及时调整胰岛素的用量,杜绝在停止输液时而不停用胰岛素;(2)高氨血症是氨基酸代谢异常的一种临床表现。血氨升高直接与氨基酸液输注速度成正比,精氨酸在氨转化为尿素过程中具有重要作用,精氨酸不足可产生高氨血症,在肠外营养液液中加入  $2\text{-}3\text{ mmol}/(\text{kg} \cdot \text{d})$  精氨酸或谷氨酸盐,能纠正高血氨状态。因此在婴儿、危重病人或营养不良者,应测定血氨值,必要时加用精氨酸;(3)脂肪乳剂输注太快或超剂量使用则会导致高脂血症,

进而引发脂肪超载综合征。脂肪超载综合征是以血中甘油三酯浓度突然增高、发热、肝脾肿大、凝血病及最终器官功能衰竭为特征,提示肝脏对外源性脂质的清除功能丧失。由于这一病变发病突然,进展迅速,因此临床使用前,应对患者病情全面综合分析,对肝肾功能不全、失代偿性糖尿病、肥胖伴高血脂中风的患者,输注脂肪乳注射液应慎重,必须在输注前检查甘油三酯,以防脂肪超载综合征的发生;(4)肝脏胆汁淤积是肠外营养液的严重并发症,可能发展为肝硬化和肝衰竭。这个并发症在儿童和新生儿中较常见。患者有黄疸、高胆红素血症,血浆中  $\gamma$ -谷氨酰转移酶和碱性磷酸酶升高。组织学上出现门脉及其周围胆汁淤积和广泛纤维化,疾病终末期有肝硬化表现。

#### 5 其他并发症

除上述并发症外,肠外营养液还可能引起水电解质紊乱、高钙血症、低磷血症、胆石症、胆囊炎和代谢性骨病等。使用肠外营养液的过程中能注意处方配伍的稳定性、药物配比的适宜性、配置顺序的合理性和无菌操作的正确性将对降低肠外营养液的并发症起到至关重要的作用。

#### 6 肠外营养液并发症的防治

为了防止肠外营养液引起相关的并发症,葡萄糖、脂肪乳和氨基酸应根据人体的基本需求量和患者的个体差异,选择适宜的配比。《肠外肠内营养指南》规定:肠外营养支持患者所提供非蛋白热氮量的比值应在 100-150 : 1 之间,才能保证良好的人体蛋白质合成。葡萄糖是循环中重要的碳水化合物

能源,可被机体大部分细胞利用,是肠外营养中的碳水化合物,在应激情况下葡萄糖的转换率增加,但氧化代谢率并不以相同比例增加。葡萄糖负荷输注可能导致过度喂养,在体内转化为脂肪,在肝脏内堆积,引发脂肪肝、肝功能损害和胆汁淤积。因此,肠外营养须强调双能量来源的重要性,即能量必须由糖和脂肪一起提供,脂肪供能应占非蛋白热卡 30 - 50%。除了供能,脂肪乳剂的另一重要作用是提供必需脂肪酸,在每日膳食推荐量中,必需脂肪酸亚麻酸和亚油酸的推荐量分别为总能量的 0.5- 1%、3 - 5%。每 100ml 浓度为 20%的长链脂肪乳剂,亚麻酸与亚油酸含量分别为 10.4g (52%) 和 1.6g (8%)。折算一下,为了保证必需脂肪酸的摄入,完全禁食患者的脂肪乳剂应当不低于 0.2 g/kg · d。如果是中长链混合脂肪乳剂的话,总量需加倍。肠外营养液配置顺序的准确无误是保证混合液稳定性的重要因素。钙剂和磷酸盐应分别加入不同的溶液内稀释,以免发生磷酸钙沉淀。在加入氨基酸和葡萄糖混合液后,检查有无沉淀生成,如确认没有沉淀,再加脂肪乳液体。而且混合液中不能加入其他药物,除非已有资料报道或验证过。具体配置操作步骤为:(1)微量元素和电解质加入氨基酸溶液中;(2)磷酸盐加入葡萄糖液中;(3)将上述两液转入 3L 静脉营养输液袋中。如需要,可将另外数量的氨基酸和葡萄糖在此步骤中加入;(4)将水溶性维生素和脂溶性维生素混合加入脂肪乳中;(5)将脂肪乳、维生素混合液转移入 3L 静脉营养输液袋中;(6)排气,轻轻摇动 3L 静脉营养输液袋中的混合物;

肠外营养液的配置过程要求严格执行无菌操作。肠外营养液配置间是万级洁净空间。操作台局部 100 级水平层流,即尘粒最大允许数/ $m^3$  :  $\geq 0.5 \mu m$  的粒子 $<3500$  个,  $5 \mu m$  的粒子为零;微生物的最大允许数:浮游菌/ $m^3$   $< 5$  个,沉降菌/皿 $< 1$  个;换气次数:垂直层流  $\geq 0.3 \text{ m/s}$ ,水平层流  $\geq 0.4 \text{ m/s}$ ;温度  $18^{\circ}\text{C} - 26^{\circ}\text{C}$ ;相对湿度 45% - 65%。工作人员更衣、手消毒后进无菌缓冲间,着无菌衣、帽、口罩后进入无菌间,着无菌手套按无菌操作技术配制肠外营养液。每例患者的肠外营养液的配制操作时间应尽量控制在 15 min 内,将配制完毕的肠外营养液包排完空气并将排气口终端无菌封闭严实,输液端应保存完好,不得污染。肠外营养液在临床使用时也需格外注意无菌操作。因为肠外营养液含有丰富的糖类、脂质、氨基酸等营养物质,很容易成为微生物的良好培养基;有报道输注肠外营养液的导管比用于输注其他药物的导管感染风险高。故临床使用时要注意严格无菌操作,进针点要保持无菌状态,防止感染。肠外营养液对减少术后并发症、提高抢救的成功率和降低病死率等方面起到了重要作用,临床使用越来越广泛。但同时由于肠外营养液是十几种甚至是几十种不同性质的药物混合而成,并且营养液是微生物生长繁殖的良好培养基,导致肠外营养液并发症众多,产生的原因比较复杂。因此,为了确保肠外营养液的安全、有效,药师应提高无菌操作的意识,承担相应的职责,仔细审核药物配伍稳定性和药物配比适宜性,使处方更加合理、规范,同时做好肠外营养液的宣教工作。

# 止吐药物 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂的比较

詹六月

浙江华海药业股份有限公司

恶心呕吐是化疗和术后常见的消化道反应,剧烈的恶心呕吐可能导致病人脱水、电解质紊乱、摄入不足、一般状况衰弱,甚至还可能导致吸入性肺炎。临幊上,常用“司琼类”药物止吐,该类药物品种繁多,临幊医生经常会咨询:临幊常用的“司琼类”药物那么多,哪种止吐效果最强?该如何选择?使用昂丹司琼止吐效果不佳时,是否可以换用阿扎司琼或托烷司琼等等?

其实,临幊常用的止吐“司琼类”药物都属于 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂。研究表明化疗药物可刺激体内 5-羟色胺(5-HT) 的释放,并通过 5-HT<sub>3</sub> 受体介导将信号传至呕吐中枢引起呕吐。而 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂可通过选择性阻断 5-HT 与 5-HT<sub>3</sub> 受体的结合而起作用,现临幊广泛用于防治肿瘤放化疗、麻醉及手术引起的恶心呕吐,本文就“司琼类”药物的用法用量、药动学特性和不同人群安全性展开讨论。

## 一、药物简介

### 1.1 昂丹司琼

昂丹司琼是首个(1991 年)上市的高选择性 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂,对放化疗所致的呕吐疗效显著,无锥体外系反应以及神经抑制症状等副作用。研究表明大剂量的昂丹司琼可能引起 QT 间期延长,因此

静脉注射昂丹司琼的单次最大剂量不应超过 16mg。2012 年 12 月 4 日,FDA 考虑到心脏问题风险,宣布 32mg 静注剂量的昂丹司琼撤出市场。

### 1.2 格拉司琼

格拉司琼是 1991 年上市的强效、高选择性外周和中枢神经系统 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂。临床试验表明,它对中等致吐的抗肿瘤化疗,与昂丹司琼的疗效相同,其透皮贴剂作用持续时间长达 5 天。

### 1.3 托烷司琼

托烷司琼是 1992 年上市的高选择性外周和中枢神经系统 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂。目前缺乏大型临幊证据证明其临幊有效性,其预防化疗所致恶心呕吐的证据和推荐级别为 2B。有未控制高血压的患者应谨慎使用,避免应用 10mg 以上的剂量,以免引起血压进一步升高的危险。

### 1.4 阿扎司琼

阿扎司琼于 1995 年上市,其对大鼠大脑皮质 5-HT<sub>3</sub> 受体亲和力为昂丹司琼的 2 倍,与格拉司琼等同。

### 1.5 多拉司琼

1998 年上市,作用类似于昂丹司琼和格拉司琼。多拉司琼注射剂可导致剂量依赖性 QT、PR 及

QRS 间期延长。2010 年 12 月 17 日,FDA 告知患者和医疗卫生人员,甲磺酸多拉司琼注射剂型不建议用于预防化疗所致的恶心呕吐。

### 1.6 帕洛诺司琼

帕洛诺司琼于 2003 年上市,是目前唯一的第 2

代 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂,其与 5-HT<sub>3</sub> 受体的亲和力是第一代药物的 30-100 倍,半衰期显著延长,对化疗所致的急性呕吐控制率高,耐受性良好,不良反应较其他同类药小。临床常用 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂的用法用量,见表 1。

表 1 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂的用法用量

药物	给药途径	止吐剂量(第 1 天)	止吐剂量(第 2 天)	止吐剂量(解救治疗)	最大剂量
昂丹司琼	静注	8-16mg	8-16mg	16mg	/
	口服	16-24mg	8mg bid 或 16mg qd	16mg	/
格拉司琼	静注	3mg	3mg	3mg	9mg
	口服	2mg qd 或 1mg bid	2mg qd 或 1mg bid	2mg qd 或 1mg bid	口服
托烷司琼	静注	5mg	/	/	/
	口服	5mg	/	/	/
阿扎司琼	静注	10mg	10mg	/	20mg
多拉司琼	口服	100mg	100mg	100mg	/
帕洛诺司琼	静注	0.25mg	/	/	/
	口服	0.5mg	/	/	/

## 二、5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂的药动学特性

临幊上常用的 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂种类繁多,按其作用特点分为第一代和第二代。第一代 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂包括昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼等,第二代仅有帕洛诺司琼。

第一代 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂与 5-HT<sub>3</sub> 受体的亲和力相似,半衰期均 < 9 小时,其中昂丹司琼的半衰期最短为 4 小时左右,对急性恶心呕吐的疗效确切,对高剂量顺铂的完全控制率为 48% - 73%,对中致

吐性化疗药物的完全控制率为 60-85%,但第一代 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂对迟发性呕吐的控制不佳,对预期性恶心呕吐的疗效也不理想。第二代 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂与 5-HT<sub>3</sub> 受体的亲和力较第一代强 30-100 倍,药物血浆半衰期长达 40 小时,对急性恶心呕吐的控制率并未显著优于第一代 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂,但对迟发性呕吐的控制率明显优于第一代。5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂的药动学参数,见表 2。

表 2 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂的药动学参数

药物名称	血浆蛋白结合率(%)	主要代谢酶(CYP <sub>450</sub> )	血浆半衰期(h)	排泄途径
昂丹司琼	56%	3A4,2D6,1A2	4	44-60% 的代谢产物经肾脏排泄
格拉司琼	60%	3A4	8.9	12% 的原形药物及 47% 的代谢产物从尿中排出,其余以代谢物形式从粪便排出

续表

药物名称	血浆蛋白结合率(%)	主要代谢酶( CYP <sub>450</sub> )	血浆半衰期(h)	排泄途径
托烷司琼	60%	2D6	8	代谢正常者,8%以原型经尿排出,70%以代谢物形式从尿中排泄,粪中排出约占15%,几乎均为代谢物
阿扎司琼	31.2%	-	9	主要由尿液排泄
多拉司琼	75%	2D6,3A4	7.5	2/3尿排泄,1/3粪便排泄
帕洛诺司琼	62%	3A4,2D6,1A2	40	约80%尿排泄

### 三、5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂的不良反应

5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂均较安全,且耐受性良好,通常只有轻至中度和短暂的不良反应,极少需要停药。常见的不良反应包括轻度的头痛,短暂无症状的转氨酶升高和便秘。另外,昂丹司琼、格拉司琼、多拉

司琼可能引发心律失常,及心电图PR间期或QT间期延长较为常见,而帕洛诺司琼、格拉司琼缓释剂及透皮贴剂的心律失常发生率则大大降低,主要不良反应见表3。

表3 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂的不良反应

不良反应类型	昂丹司琼	格拉司琼	托烷司琼	阿扎司琼	多拉司琼	帕洛诺司琼
头痛、发热	++	++	++	++	++	++
腹痛、腹泻	++	++	++	+	++	+
便秘	++	++	++	+	+	--
皮疹、皮炎	++	++	--	++	++	+
急性张力障碍	++	++	--	++	++	--
肝酶升高	++	++	++	++	++	+
支气管痉挛	+	--	--	--	--	--
心动过速、心悸	++	--	+	+	+	+
低血钾症	++	--	--	--	--	+ ,高钾+
癫痫发作	++	--	--	--	--	--
胸痛	++	--	--	--	--	--
血压	--	+	+	--	--	+
呃逆	++	--	+	+	+	--
过敏症状	++	+	+	+	+	--
头痛、发热	++	++	++	++	++	++
腹痛、腹泻	++	++	++	+	++	+
便秘	++	++	++	+	+	--
皮疹、皮炎	++	++	--	++	++	+

备注:+ :发生;++ :易发生;-- :未见;

#### 四、临床使用注意事项

(1) 严格控制适应症:5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂仅适用于肿瘤化疗、放疗或手术所致的呕吐。

(2) 第一代5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂具有类似的止吐作用和安全性,可以互换,口服和静脉用药的临床疗效和安全性相似。

(3) 帕洛诺司琼对急性呕吐的疗效与第一代5-

HT<sub>3</sub>受体拮抗剂相似,但对化疗所致的迟发性恶心呕吐效果更优。

(4) 化疗药物可通过多种途径引起恶心呕吐,单用一种5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂效果不佳时,可联合其他类别的止吐药物。但不建议两种5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂联用,可能会增加不良反应。

# 浅析新规——《牙膏备案资料管理规定》

蒋莹丽

浙江省食品药品检验研究院

随着经济程度的发展,中国已成为世界最大的牙膏生产国和消费国。本文通过牙膏的监管历史、新规对牙膏的定义、牙膏的备案形式及牙膏备案资料的准备,使消费者对牙膏有更全面的认识,同时通过对牙膏备案及检验的分析和解读,促使牙膏企业更好地理解和掌握该《规定》。

## 1 牙膏的监管历史

从建国初期到上世纪 90 年代,牙膏的监管工作一直由国家轻工部门依据相关法规按一般工业品管理;2000 年 3 月,国家轻工业局撤销,牙膏行业管理改为由行业组织依照相关法规在中国轻工业联合会、国家工信部指导下自律管理;2005 年,原质检总局依据《中华人民共和国工业产品生产许可证管理条例》,对牙膏生产企业实施生产许可管理,颁发化妆品生产许可证;2007 年,原国家质检总局发布第 100 号《化妆品标识管理规定》第三条写明把用于牙齿的产品纳入化妆品;2013 年机构改革后,原食品药品监管总局统一承担了化妆品监管职能,对牙膏生产企业继续颁发化妆品生产许可证;2020 年 6 月 16 日,国务院发布《化妆品监督管理条例》,规定牙膏参照有关普通化妆品的规定进行管理;2023 年 3

月 23 日《牙膏监督管理办法》印发,明确了牙膏产品的定义、备案、安全、功效宣称等要求;2023 年 9 月 25 日国家药监局发布了《关于贯彻落实牙膏监管法规和简化已上市牙膏备案资料要求等有关事宜的公告》(2023 年第 124 号),就贯彻落实牙膏监管法规要求和简化已上市牙膏产品备案资料要求等有关事宜作了说明;2023 年 11 月 22 日国家药监局发布《牙膏备案资料管理规定》,明确了牙膏产品备案的一系列具体要求。至此,牙膏的监管模式正式确立,牙膏备案工作也于 12 月 1 日起正式实施。

牙膏产品的监管迎来了一个新的时代,随着牙膏监管法规紧锣密鼓的陆续出台,意味着牙膏市场将引起一场变革,牙膏产品的质量安全将大大提高,牙膏产品的功效宣称将更规范化。

## 2 牙膏的定义

《牙膏监督管理办法》第三条明确规定牙膏是指以摩擦的方式,施用于人体牙齿表面,以清洁为主要目的的膏状产品。牙膏的属性是膏状,主要有清洁口腔和牙齿的作用,那么牙粉、漱口水、属于“消”字号的口腔抑菌膏、口腔抗菌膏、“械”字号的口腔脱敏膏、牙齿美白凝胶这一类产品都不属于牙膏,不

参照牙膏的管理。

### 3 牙膏的备案形式

牙膏实行备案管理,国产的牙膏上市前要向备案人所在地省、自治区、直辖市药品监督管理部门备案,进口的牙膏在进口前要向国家药品监督管理局备案(国家药品监督管理局也可以依法委托具备相应能力的省、自治区、直辖市药品监督管理部门实施进口牙膏备案管理工作)。

### 4 牙膏备案资料的准备

《牙膏备案资料管理规定》分为三章总共三十二条加三个附件,第一章为总则,主要是对备案资料的格式、内容作出了规范性要求;第二章为用户信息相关资料要求,明确了用户的企业资质和主体责任及需提交的资料项目和要求,这与化妆品用户注册的程序和流程基本相同;第三章为牙膏备案资料要求,是对各项资料要求进行了细化,并对技术性要求作出了具体规定。牙膏备案人进行备案时,应当提交以下资料:一、备案人的名称、地址、联系方式;二、生产企业的名称、地址、联系方式;三、产品名称信息;四、产品配方;五、产品执行的标准;六、产品标签样稿;七、产品检验报告;八、产品安全评估资料。根据关注度具体解析以下几方面内容:

#### 4.1 产品配方

产品配方为生产投料配方,需要提交包括原料序号、原料名称、百分含量、使用目的、备注等内容的配方表。

4.1.1 该表需要详细列出全部原料的标准中文名称,如有 INCI 名称或者英文名称也应当一并提供,

以确保信息的准确性。但目前国家药监局明确《牙膏已使用原料目录》会是一个动态目录,现阶段企业主要参照现行的 GB22115-2008《牙膏用原料规范》与《已使用化妆品原料目录(2021 版)》进行原料名称的填写;

4.1.2 全部原料应当按质量百分比记以递减顺序排列,含两种或者两种以上成分的原料(香精除外)应当列明组成成分及相应含量;

4.1.3 根据原料在产品中实际发挥的主要作用标注主要使用目的,要与原料的理化性质、产品属性、配方工艺等相符,另如果功效原料不是单一成分,应当在使用目的栏中明确其具体的功能成分。

#### 4.2 产品执行的标准

产品执行的标准包括产品名称、全成分、生产工艺简述、感官指标、微生物和理化指标及其质量控制措施、使用方法、安全警示语、储存条件、使用期限等内容,应当符合国家有关法律法规、强制性国家标准和技术规范的要求。

4.2.1 同一产品同时使用两种或者两种以上制膏工艺的,需分别简述各自的生产工艺,提交检验报告时仅需提交其中一种工艺生产样品的完整产品检验报告,其他工艺生产样品的微生物与理化检验报告;

4.2.2 宣称防龋、抑牙菌斑、抗牙本质敏感、减轻牙龈问题功效的牙膏,应当明确功效原料的控制范围,并提交相应的检验报告;

4.2.3 根据产品实际控制的微生物和理化指标提交相应的质量控制措施,保证牙膏产品的质量安全;

#### 4.3 产品标签

牙膏产品标签至少包括备案人及生产企业信息、全成分标识、净含量、使用期限、安全警示语、产

品名称相关解释说明等。

4.3.1 标注的所有信息都需填报在标签样稿中,且不得超出标签样稿中的内容;

4.3.2 添加氟化物的牙膏应当标明氟添加量,添加氟化物的儿童牙膏,还需标注单次使用限量;

4.3.3 宣称防龋、抑牙菌斑、抗牙本质敏感、减轻牙龈问题功效的,应当在标签中标注具体的功效成分。

4.3.4 牙膏安全警示用语的标注,如牙膏限用组分、准用组分的警示用语和安全事项相关标注要求、其他需标注的注意事项等,例如对添加氟化物的非儿童牙膏需标注“本产品不适用于儿童”。

#### 4.4 产品检验报告

一般包括微生物与理化检验报告、毒理学试验报告、功效评价报告等。

4.4.1 牙膏备案人可根据产品配方、类别委托相关技术机构出具产品检验报告,相应的技术机构需具备相应的检验或评价能力;

4.4.2 牙膏备案人可自行或委托受托生产企业对产品进行微生物和理化项目的检验;

4.4.3 微生物与理化检验的样品要求是同一批号的产品,其他检验项目要求受检样品相关信息与备案产品信息保持一致即可;

4.4.4 不可豁免口腔黏膜刺激试验的情形包括产品宣称儿童使用的;产品宣称具有防龋、抑牙菌斑、抗牙本质敏感、减轻牙龈问题功效的;产品使用尚在安全监测中新原料的;

4.4.5 牙膏仅宣称清洁功效的可免于功效评价,宣称清洁以外其他功效的,需进行人体功效评价或者其他功效评价,如牙膏宣称具有防龋、抑牙菌斑、抗牙本质敏感、减轻牙龈问题功效的需进行人体功效

评价,其中含氟牙膏符合要求的可免于对防龋功效进行评价。

牙膏产品虽然与化妆品在管理上或形式上有很共性,但《规定》依据牙膏的功效类别、使用人群、产品特点等提出了资料提交的不同要求,突出了其监管重点,更科学地保证牙膏的质量安全。

#### 4.5 安全评估报告

牙膏产品参照《化妆品安全评估技术导则》有关原则和要求对配方中各成分进行安全评估,可通过查找公开数据资料、三年以上安全使用历史客观证明材料、根据导则提供毒理学终点评估资料、开展急性经口毒性试验、致突变试验、致敏性试验等毒理学试验等任一方式完善产品安全评估资料。

### 5 儿童牙膏的界定

《规定》也对儿童牙膏和仅出口的牙膏作了相关备案要求,尤其提及儿童牙膏是宣称适用于年龄在12岁以下(含12岁)儿童的牙膏,宣称功效仅限于清洁、防龋,同时对儿童牙膏的包装、标识都有更严格的规定,儿童牙膏销售包装可视面需标注“应当在成人监护下使用”“不能食用”“谨防吞咽”等相关警示用语。目前市场上儿童牙膏存在添加了食品级原料、宣称可吞咽食用等现象,儿童正处于生长发育期,尤其幼儿刷牙时更易吞咽牙膏,因此儿童牙膏的监管将更为严格,安全性要求更高。

《牙膏备案资料管理规定》的发布对牙膏企业备案牙膏产品提供了技术指导依据,也让更多的消费者了解牙膏备案产品的具体要求,使消费者全面地、正确地认识牙膏产品。同时也促进牙膏行业更规范化,牙膏企业依据新法规及时作出策略调整,持

续、平稳地保障牙膏市场健康发展。涉企相关措施建议如下:1. 梳理现有上市牙膏产品目录,明确需保留的牙膏产品;2. 整理相关牙膏产品的配方、执行标准、产品标签、检验报告、安全性评估资料等内容;3. 做好本企业已使用牙膏原料目录、质量管理体系、

不良反应监测和评价体系等内容;4. 对牙膏名称、功效宣称有歧义的尤其涉及医疗用语的,虚假或夸大宣称的及时作出调整;5. 对涉及儿童牙膏的从原料使用、功效宣称、安全性评价等方面重新审查,及时整改所发现的问题,并进行相应的包装设计升级。

# 紫草中萘醌类成分的提取工艺研究

程静雯

浙江工业大学

## 1 绪论

### 1.1 紫草简介

紫草,拉丁文名为 *Arnebia euchroma*,是紫草科植物新疆紫草 *Arnebia euchroma* (Royle) Johnst. 或内蒙古紫草 *Arnebia guttata* Bunge 的干燥根,可用于血热毒盛、斑疹紫黑、麻疹不透、湿疹、疮疡以及水火烫伤等症的治疗。其有效成分主要可分为两大类:一类是以萘醌类成分为主的脂溶性成分,另一类是以多糖为主的水溶性成分。其中萘醌类成分在抗炎,抗肿瘤及免疫调节方面都有一定的功效,该成分极性较小,易溶于石油醚、乙酸乙酯、氯仿等有机溶剂,近年来随着人们对于中医药领域关注度的逐步增加,国内外研究人员对于中药紫草的有效部位及临床应用等方面探索也在逐步深入。但由于其有效成分较不稳定,受温度影响较大,因此,合理高效地提取和制备紫草的有效部位非常关键,并且对其提取方法的研究和相关产品的开发和利用也具有重要的现实意义。

### 1.2 紫草的药理作用

#### 1.2.1 抗菌消炎作用

紫草的抗炎作用有多个靶点,王玥等对其抗炎作用进行了梳理总结,表明紫草对关节炎、哮喘、乳腺炎、牛皮癣、糖尿病角膜炎、心脏病及肝脏损伤等

方面均有抗炎效果。除此之外,紫草提取物还对某些革兰氏阳性菌如金黄色葡萄球菌、巨大芽孢杆菌、树突状微杆菌、黄微球菌等菌种有一定抑制作用,对某些革兰氏阴性菌如铜绿假单胞菌、大肠杆菌、中间耶尔森氏菌、柯氏柠檬杆菌等也可同样抑制,还可抑制一些真菌,如白色念珠菌、皮肤毛孢子菌和草本枝孢菌等。

#### 1.2.2 抗肿瘤作用

中药紫草中含有的醌类化合物是紫草中重要的抗肿瘤活性成分,阿卡宁、丁酰阿卡宁、异戊酰阿卡宁、紫草素 *isovalerylalkannindimer*、 $\beta$ -acetoxy-*isovaleryl alkannin dimer*、5,8-O-二甲基-11-脱氢阿卡宁、 $\beta$ -乙酰氨基异戊酰阿卡宁等成分均具有较好的抗肿瘤作用。由于长期潜伏着抑制各种癌细胞的功能,能有效干扰蛋白质与 DNA 之间的联系,因而在抗癌方面表现出良好的活性,结构类似柔红霉素,能通过酶激酶-3 的糖原合成抑制  $\beta$ -链蛋白信号的传导,使上皮-间质的转化发生逆转,从而起到抑制三阴性乳腺中癌细胞转移的作用;另外,从紫草中分离出来的 7 种化合物对人胃癌细胞系 MGC-803 和肝癌细胞系 BEL-7402 两个肿瘤细胞的生长抑制作用也较为显著。

### 1.2.3 抗氧化作用

研究表明,机体衰老、肿瘤和心脑血管疾病发生与发展的主要原因之一是大量的自由基堆积所导致,抗氧化物质的存在能使体内自由基的产生和消除处于相对平衡的状态,从而可以预防和治疗一些相应的疾病。紫草萘醌类成分的基本结构单元为羟基萘醌,研究认为此结构单元是发挥抗氧化作用以及自由基清除的基础结构。丁怀宇等研究表明,紫草粗提物对鹅油有较好的抗氧化作用,说明紫草粗提物可用于油脂类成分的抗氧剂,并且该实验对比了紫草粗提物与常用合成抗氧化剂TBHQ的抗氧化效果,结果表明,两者的抗氧化作用相当,说明紫草粗提物在未来有望代替TBHQ而成为天然的抗氧化剂。

### 1.3 紫草的化学成分

经过不断的研究发现,紫草主要有两大类有效成分:水溶性成分和脂溶性成分,为萘醌类色素。水溶成分主要为多糖类,质量分数在2%左右,以具有免疫调节、抗肿瘤等作用。紫草萘醌是紫草的主要活性成分之一,由于其具有抗炎、抗肿瘤、抑菌等作用,故而在临床有广泛的使用,其母核通常为5,8-二羟基萘醌,并具备异己烯边链。由于其旋光性的不同,从新疆紫草根中分离出的数10种萘醌化合物分为了R-型和S-型,其中R-型命名为紫草素,S-型则被命名为阿卡宁。萘醌类包括紫草素(Shikonin)、β-羟基异戊酰紫草素(β-Hydroxyisovalerylshikonin)、乙酰紫草素(Acetylshikonin)、去氢阿卡宁(Dehydroalkannin,去氢异紫草素)、β,β-二甲基丙烯酰紫草素(β,β-Dimethylacrylshikonin)、去氧紫草素(Deoxyshikonin)等成分,其中β,β-二甲基丙烯酰紫草素含量最高。紫草单萜酚类化合物具有

至少1个酚基、1个亲酯基团等结构,是前列腺素类生物合成抑制剂特有的结构。近年来,已从紫草药材中可分得众多脂肪族化合物,如9-(2',5',-二羟基苯基)壬酸乙酯,阿魏酸辛酯,二十四酸二十四酯,阿魏酸二十四酯以及二十四烷酸,二十九烷醇。此外,紫草中还存在苯酚和苯醌类,酚酸类,三萜酸和甾醇类,生物碱类以及黄酮类成分。

### 1.4 紫草的提取工艺研究

国内外对于紫草提取工艺也有较多的研究,如潘晓鹃等以总萘醌提取量以及β和β'-二甲基丙烯酰阿卡宁的组分收得率作为单因素试验的指标,对比热回流,超声和渗漉法提取效率,选择高效适宜的提取方法,通过正交设计和多指标综合评分法优化所选提取方法工艺参数,结果为渗漉法提取紫草萘醌总成得率及β和β'-二甲基丙烯酰阿卡宁得率最高,不仅如此,还进行了正交试验对渗漉法提取紫草萘醌工艺进行优化,优化的结果为是药材粒度20目,乙醇体积分数95%,渗漉速度0.7mL·min<sup>-1</sup>,浸泡时间4h。谈静等采用紫外分光光度法计算总萘醌的得率,并对比了渗漉,回流和温浸所用料液比、浸泡时间及浸泡次数,对紫草乙醇提取的工艺条件(65°C)进行了优化,以及对浸渍法和超声提取法的提取效率进行了研究,并通过L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)进行了正交试验,以总萘醌的含量作为指标,得到优选的醇提工艺为:浸泡2次,每次12小时,并加10倍量95%乙醇,该方法取效率较高,且过程容易控制、溶出杂质量较少,具有较好的实际利用价值。

## 2 方法

### 2.1 药材的含量测定

取本品适量,取约0.5g,精密称定,置100ml量

瓶中,加乙醇至刻度,4小时内时时振摇,滤过。精密量取续滤液5ml,置25ml量瓶中,加乙醇至刻度,摇匀。照紫外-可见分光光度法,在516nm波长处测定吸光度,按左旋紫草素( $C_{16}H_{16}O_5$ )的吸收系数为242计算,即得。

## 2.2 标准曲线的制备

精密称取左旋紫草素对照品10.0mg,置于25mL容量瓶中,并用无水乙醇溶解定容,即得质量浓度为0.4mg/mL的对照品溶液。

分别精密量取对照品液0.3,0.4,0.5,0.6,0.7mL置于10mL容量瓶中,并用无水乙醇定容。采用紫外-可见分光光度法,在516nm处测定吸光度。

## 2.3 提取溶剂选择

称取四份3.00g紫草粗粉,各加入10倍量甲醇、乙醇、石油醚和乙酸乙酯溶剂,超声1h,离心过滤,减压浓缩,取相同质量提取物,稀释一定倍数后测量吸光度,计算收率,重复实验。

## 2.4 单因素考察实验

### (1) 料液比的选择

称取五份3.00g紫草粗粉,分别加入5倍、10倍、15倍、20倍、30倍量石油醚,超声30min,离心过滤,取上清液稀释一定倍数后,测量吸光度并计算总萘醌含量,重复实验。

### (2) 提取时间的选择

称取五份3.00g紫草粗粉,各加入10倍量石油醚,分别超声20min、30min、40min、50min、60min,离心过滤,同上。

### (3) 提取次数的选择

称取四份3.00g紫草粗粉,各加入10倍量石油

醚,超声30min,分别提取1、2、3、4次,离心过滤,同上。

## 2.5 正交实验设计

以单因素实验中的最优条件为中心设计正交实验,选择提取次数(A)、料液比(B)、提取时间(C)作为考察因素,以总萘醌量作为评价指标,每个因素选取3个水平,采用 $L_9(3^4)$ 正交表安排,因素水平见表2-1。

表2-1 正交实验设计表

编号	提取次数(次)A	料液比(倍)B	提取时间(min)C
1	1	10	20
2	2	15	30
3	3	20	40

## 3 结果与分析

### 3.1 药材的含量鉴定

根据药典方法对实验药材进行含量测定(测量三次),并通过计算公式计算左旋紫草素含量。

$$A = E \times c \times l \quad (式1)$$

$$m = c \times V \quad (式2)$$

$$\omega = \frac{m}{M} \times 100\% \quad (式3)$$

计算可得左旋紫草素含量为2.66%。

### 3.2 标准曲线制备

以吸光度(y)为纵坐标,左旋紫草素对照品(x)质量为横坐标进行回归分析,得标准曲线方程为: $y = 22.375x - 0.0015$ , $R^2 = 0.9997$ ,在0.012~0.028mg质量范围内,二者的线性关系良好。

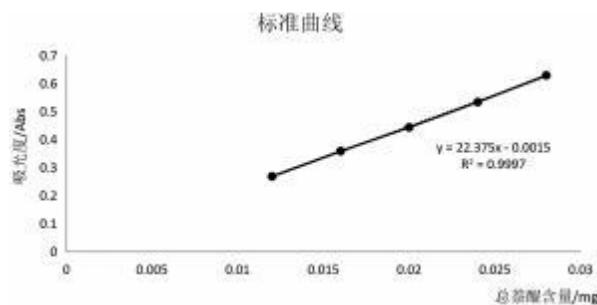


图 3-1 左旋紫草素标准曲线图

### 3.3 提取溶剂选择

$$\text{收率} = \frac{\text{提取物中总苷酮含量}}{\text{药材中总苷酮含量}} \times 100\% \quad (\text{式 4})$$

不同提取溶剂的收率如表 3-2 所示。

表 3-2 提取溶剂收率表

提取溶剂	收率/%	
	1	2
甲醇	20.15	22.33
乙醇	43.75	51.75
石油醚	65.75	70.5
乙酸乙酯	63.25	50.75

根据上述数据综合可得,紫草中类苷酮成分的最佳提取溶剂是石油醚,用该溶剂提取出的苷酮类成分含量最高。

### 3.4 单因素实验

#### 3.4.1 提取时间

由数据可得,随着提取时间的增加,紫草总苷酮的含量呈升高的趋势,当提取时间为 30 min 时,紫草总苷酮含量达到最大值。

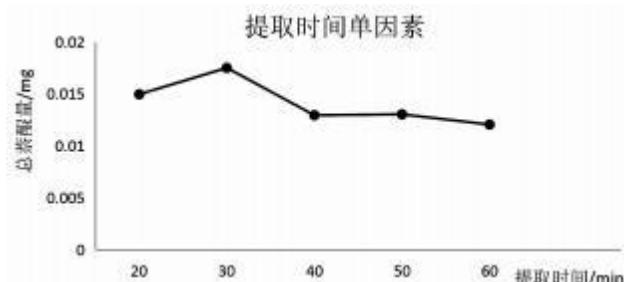


图 3-2 提取时间与总苷酮量关系图

#### 3.4.2 料液比

由数据可得,随着料液比的增加,紫草总苷酮的含量呈升高的趋势,当料液比为 20 倍时,紫草总苷酮含量达到最大值。

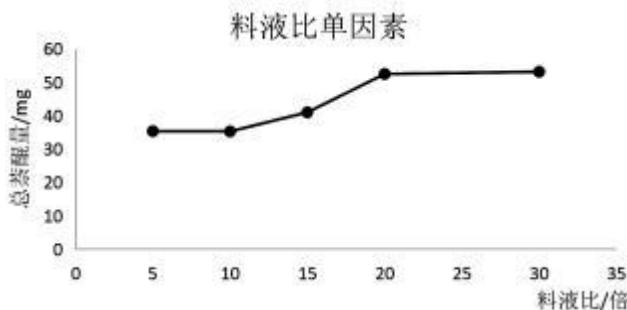


图 3-3 料液比与总苷酮量关系图

#### 3.4.3 提取次数

提取次数作为补充实验进一步验证了实验结果的可靠性。由数据可得,提取两次相比提取一次而言,总苷酮的含量并未大幅度增加,而提取三次使得紫草总苷酮含量有较高的提升,提取四次使得紫草总苷酮含量仍在上升,但出于经济与实际的生产成本问题,可选择提取三次作为最佳工艺。

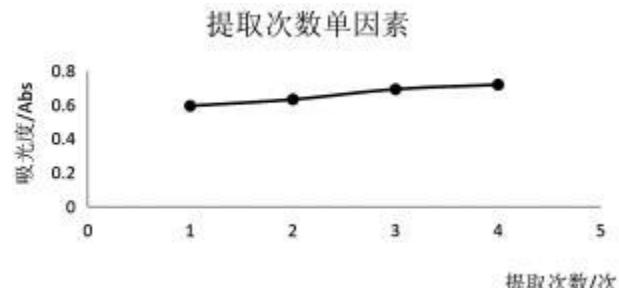


图 3-4 提取次数与总苷酮量关系图

## 3.5 正交实验

表 3-2 正交实验结果表

编号	次数	料液比	时间	空白	总萘醌	收率
1	1	1	1	1	38.8268	52.8256
2	1	2	2	2	39.0084	53.0726
3	1	3	3	3	40.6145	55.2579
4	2	1	2	3	42.2765	57.5191
5	2	2	3	1	40.5377	55.1533
6	2	3	1	2	41.6313	56.6412
7	3	1	3	2	48.2053	65.5855
8	3	2	1	3	54.2263	73.7772
9	3	3	2	1	57.3687	78.0527
K1	118.45	129.31	134.68	136.73		
K2	124.45	133.77	138.65	128.84		
K3	159.80	139.61	129.36	137.12		
k1	39.48	43.10	44.89	45.58		
k2	41.48	44.59	46.22	42.95		
k3	53.27	46.54	43.12	45.71		
R	13.78	3.44	3.10	2.76	$A_3B_3C_2$	

表 3-3 总萘醌量方差分析表

方差来源	离差平方和	自由度	均方	F 值	P 值
A	332.8641	2	166.4320	22.9028	0.0418
B	17.8074	2	8.9037	1.2252	0.4494
C	14.5053	2	7.2526	0.9980	0.5005
D(误差)	14.5338	2	7.2669		

由实验数据可得,影响紫草中萘醌类成分的因素顺序为 A (提取次数) > B (料液比) > C (提取时间),确定最佳实验方案为  $A_3B_3C_2$ ,由方差分析结果可得,因素 A(提取次数)的 P 值 < 0.05,说明该因素影响较为显著,因素 B (料液比)、C (提取时间) P 值 > 0.05,说明两因素无显著影响。由于正交实验结果与单因素实验结果相一致,可说明此三种实验因素交互作用不显著。

## 3.6 验证实验

称取紫草药材 3.00 g,各加入 10 倍量石油醚,

超声 30 min,分别提取 3 次,离心过滤,取上清液稀释相同倍数后,测量吸光度并计算总萘醌含量。得到三次总萘醌量均值为 58.106 mg, RSD 为 1.843%,说明精密度良好,表明  $A_3B_3C_2$  为最佳工艺,即提取 3 次,料液比为 20 倍,提取时间为 30 min。

## 4 总结与展望

## 4.1 总结

本实验旨在对紫草中的萘醌类成分进行提取工艺优化,由于紫草中的萘醌类成分属于脂溶性成分,

故选择极性较小的四种溶剂：甲醇、乙醇、石油醚和乙酸乙酯进行提取，实验结果表明，石油醚的提取效率高于其他三种溶剂，因此选择石油醚作为最佳提取溶剂。在此实验基础上，进一步对超声法进行了实验条件的选择，以提取次数、提取时间及料液比作为实验因素进行考察，通过单因素实验确定了提取条件的范围，并由该结果制定了正交实验方案，以总藜芦碱含量为评价标准，得到实验的最佳工艺为提取3次，料液比为20倍，提取时间为30 min，并且证明了提取次数因素影响较为显著，且三种实验因素交互作用不显著。本实验优选的工艺稳定可行，可为紫草总藜芦碱的后期开发提供实验依据。

#### 4.2 展望

作为一种常见植物，紫草具有凉血、活血、清热解毒等功效，是日常生活中必不可少的药材，历代医家对紫草应用于各种疾病的治疗都十分重视。对于紫草总藜芦碱的提取优化仍有许多改进之处，例如采用更加高效节能的提取方法或对有效成分的动态监测等，在现有的研究基础上，进行合理的筛选，继续不断优化提取条件，这对于高效生产具有深远的意义。采取减少溶剂使用、降低环境污染、高效降能的提取工艺将使得紫草在未来化生产方面具有更加广阔的应用前景。

# 特瑞普利单抗和安慰剂联合 GP 治疗复发或转移性鼻咽癌的药物经济学评价

谢欣彤 张少雅 孙国君

浙江工业大学

鼻咽癌(Nasopharyngeal Carcinoma, NPC)是初步发生于鼻咽黏膜,常见于咽隐窝的恶性肿瘤,地理分布在东亚和东南亚。据记录,中国的年龄标准化发病率为3.0‰。全世界每年约有86 000例发病和5万例死亡。鼻咽癌发病与许多因素有关,其中EB病毒感染、遗传因素较为确定,而在鼻咽癌的流行区域,比如中国南方,存在最多的是与EBV感染相关的非角化性癌(>95%)。

NPC 患者的标准治疗是以铂类为主的 GP 化疗。在一项Ⅲ期研究中,GP 在延长 PFS 方面优于 5- 氟尿嘧啶加顺铂。另一项Ⅲ期随机对照研究(GEM20110714)也证实,吉西他滨联合顺铂(GP)较氟尿嘧啶联合顺铂(PF)一线治疗 R/M NPC [无进展生存期(PFS),风险比(HR),0.55;95% 置信区间(CI),0.44-0.68; p<0.0001]具有更强和持久的抗癌活性。虽然其安全性可控,但复发或转移性鼻咽癌单独化疗的长期疗效有限,因此,需要针对 RM-NPC 患者的新的联合治疗策略来提高生存率。外源性和内源性诱导 EBV 诱导的潜伏膜蛋白 1(LMP1)可以增加程序性细胞死亡蛋白 1 配体 8(PD-L1)的表达。高比例(接近 70%)的 PD-L1

阳性和肿瘤周围有明显淋巴细胞的侵润现象,这表示鼻咽癌很可能从免疫治疗中获益。而临床试验表明,国产 PD-1 免疫治疗药特瑞普利单抗(Toripalimab)对晚期鼻咽癌具有显著的疗效。特瑞普利单抗成为首个获得 FDA 突破性疗法认定的国产 PD-1 免疫治疗药。特瑞普利单抗联合 GP 作为 RM-NPC 一线治疗的 1A 期研究也显示了良好的疗效,且安全性可控。在这项国际性、双盲、随机、安慰剂对照的Ⅲ期临床试验中,我们比较了特瑞普利单抗和安慰剂联合作为一线治疗的 GP 化疗的 RM- NPC 患者。此研究表明,与安慰剂联合 GP 相比,特瑞普利单抗加 GP 显著改善(中位 PFS 为 11.7 个月 vs. 8.0 个月)。

虽然 TGP 疗法与 PGP 疗法相比具有良好的效果,但药品价格与后期不良反应费用较昂贵,因此有必要对两种疗法进行药物经济学评价。本研究从中国卫生体系角度出发,建立 Markov 模型,采用成本-效用分析法评估 2 种方案治疗 RM-NPC 患者的经济性,为国内临床特瑞普利单抗的合理使用提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 目标人群

本研究基于一项在中国大陆、台湾和新加坡的35家研究中心对289例RM-NPC进行的多中心、随机、开放标签的Ⅲ期试验。

### 1.2 治疗方案

患有转移性鼻咽癌的患者随机以1:1的比率接受试验治疗组(TGP):特瑞普利单抗(240 mg ·m<sup>-2</sup>,第1天)+吉西他滨(1,000 mg ·m<sup>-2</sup>,第1天和第8天)+顺铂(80 mg ·m<sup>-2</sup>,第1天)治疗,每3周一次,共6个疗程,之后仅在每3周为一个周期的第1天接受特瑞普利单抗(240 mg ·m<sup>-2</sup>)维持治疗(直到疾病进展或出现不可耐受的毒性);对照组治疗组(PGP):接受安慰剂(240 mg ·m<sup>-2</sup>,第1天)+吉西他滨(1,000 mg ·m<sup>-2</sup>,第1天和第8天)+顺铂(80 mg ·m<sup>-2</sup>,第1天)治疗,每3周一次,共6个疗程,之后仅在每3周为一个周期的第1天接受安慰剂(240 mg ·m<sup>-2</sup>)维持治疗(直到疾病进展或出现不可耐受的毒性)。

### 1.3 模型构建

本研究应用TreeAge pro 2011软件创建Markov模型,此模型包括无进展生存期(PFS)、疾病进展(progressive disease, PD)和死亡(Death),见图一。假设所有患者初始状态都处于PFS状态,随着Markov模型开始循环,患者有可能仍处于PFS状态

或者进入其他两种状态,但两两状态之间过程不可逆。Markov模型循环周期与治疗方案周期一致,时间跨度为10年。根据《中国药物经济学评价指南2020》的建议,对成本和效用按照5%的贴现率进行计算。本研究以质量调整生命年(quality-adjusted life years, QALYs)作为健康产出指标,计算TGP治疗方案相比于PGP治疗方案的增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER),同时以3倍我国人均国内生产总值(gross domestic product, GDP)为意愿支付(willingness-to-pay, WTP)阈值评价其经济性。本文中的人均GDP均指2021年我国人均GDP(80 976元),则阈值WTP=242928.00元·QALY<sup>-1</sup>。

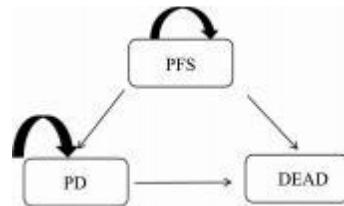


图1 Markov状态转移模型

### 1.4 数据参数

利用该试验Ⅲ期临床数据,运用GetData Gmph Digitizer和R语言软件,对鼻咽癌患者生存曲线进行参数模拟,本研究对两组治疗方案的PFS曲线和OS曲线进行Weibull分布和Log-Normal分布模拟,计算各状态之间的转移概率,模拟结果见表1。

表1 局部复发或转移性鼻咽癌患者生存曲线拟合参数

生存曲线	Weibull分布参数		Log-Normal分布参数	
	$\gamma$	$\lambda$	u	$\sigma$
特瑞普利单抗联合吉西他滨和顺铂 PFS 曲线	1.7862	0.0074		
特瑞普利单抗联合吉西他滨和顺铂 OS 曲线	1.5598	0.0020		
安慰剂联合吉西他滨和顺铂 PFS 曲线	2.0576	0.0082		
安慰剂联合吉西他滨和顺铂 OS 曲线			3.4400	0.8414

## 1.5 成本与效用

本研究从中国医疗卫生角度出发,因此在分析中仅考虑了直接医疗成本,包括药物成本,检查成本,实验室测试成本以及严重不良事件的管理成本。本研究中药品费用基于患者体质量为65 kg、体表面积为1.72 m<sup>2</sup>的标准患者所需剂量进行计算;由于每个省份中标价不一样,本文药物价格数据来自药智网2022年公布的:广东、广西、福建、湖南四个省份药品中标价格的均价,以上省份是我国鼻咽癌高发地区,具有代表性。检查费用包括放射检查、影像学检查、血常规检查和常规生化检查等。本文药品不良反应治疗相关成本参考Zhu Y et al. 2022的研究

究,此研究队列与本文研究一致,并已将成本贴现至2022年,见表2。

本研究处于PFS与PD状态的效用值主要参考已发表的文献,特瑞普利单抗联合GP疗法与安慰剂联合GP疗法处于PFS状态的效用值为0.76(0.61-0.91)、PD状态为0.35(0.28-0.42)。

## 1.6 敏感性分析

本研究进行了单因素敏感性分析和概率敏感性分析以确定模型中参数对结果的影响。单因素敏感性分析的有关模型输入参数的取值范围见表2。概率敏感性分析主要是将表2中参数按其分布通过二阶蒙特卡洛模拟1000次随机抽样来进行分析。

表2 Markov模型的成本和效用值参数

参数	均值	范围		分布	来源
		下限	上限		
特瑞普利单抗联合吉西他滨和顺铂					
药品单价/元					
特瑞普利单抗(规格:80mg)	2475	1980	2970.0	Gamma	药智网
顺铂(规格:10mg)	318.4	254.72	382.08	Gamma	药智网
吉西他滨(规格:200mg)	1254.4	1003.52	1505.28	Gamma	药智网
管理不良反应成本/元	12068.57	9654.86	14427.43	Gamma	[10]
实验室测试成本/元	491.03	347.57	589.97	Gamma	[19]
检查成本/元	148.58	104.64	344.72	Gamma	[19]
安慰剂联合吉西他滨和顺铂					
管理不良反应成本/元	11824.76	9459.81	14189.71	Gamma	[10]
实验室测试成本/元	491.03	347.57	589.97	Gamma	[19]
检查成本/元	148.58	104.64	344.72	Gamma	[19]
PFS效用	0.76	0.61	0.91	Beta	[19]
PD效用	0.35	0.28	0.42	Beta	[19]
贴现率	0.05	0	0.08	PSA固定	

## 2 结果

### 2.1 基础分析结果

基础分析结果见表3,安慰剂联合GP疗法

(PGP)成本为87848.9094元,可获得1.4747 QALYs;特瑞普利单抗联合GP(TGP)成本为137738.8673元,可获得1.7051 QALYs;TGP方案可

多获得 0.2304 QALYs,但其成本比 PGP 方案多花费 49889.96 元,其 ICER 值为 216545.0917 元/QALY<sup>-1</sup>,低于 WTP 阈值(242928.00 元/QALY<sup>-1</sup>),因此 TGP 方案具有经济性。

表 3 TGP 对比 PGP 的成本-效用基础分析结果

组别	成本/元	效用/QALY	增量成本/元	增量效用/QALY	ICUR/元 · QALY <sup>-1</sup>
PGP	87848.9094	1.4747	-	-	-
TGP	137738.8673	1.7051	49889.96	0.2304	216545.0917

## 2.2 敏感性分析结果

### 2.2.1 单因素敏感性分析结果

分析结果见图二,患者处于 PFS 状态的效用值、特瑞普利单抗成本是较为敏感的变量。其中,当 PFS 状态的效用值变化范围在 0.61 ~ 0.91 之间,IC-

ER 值变化为 174214.24 ~ 286049.97 元/QALY;当特瑞普利单抗成本变化范围在 1980 ~ 2970 元之间时,ICER 值变化为 174210.49 ~ 258879.69 元/QALY,将可能超过本研究设定的 WTP 阈值,则 TGP 方案将可能不具有经济性。

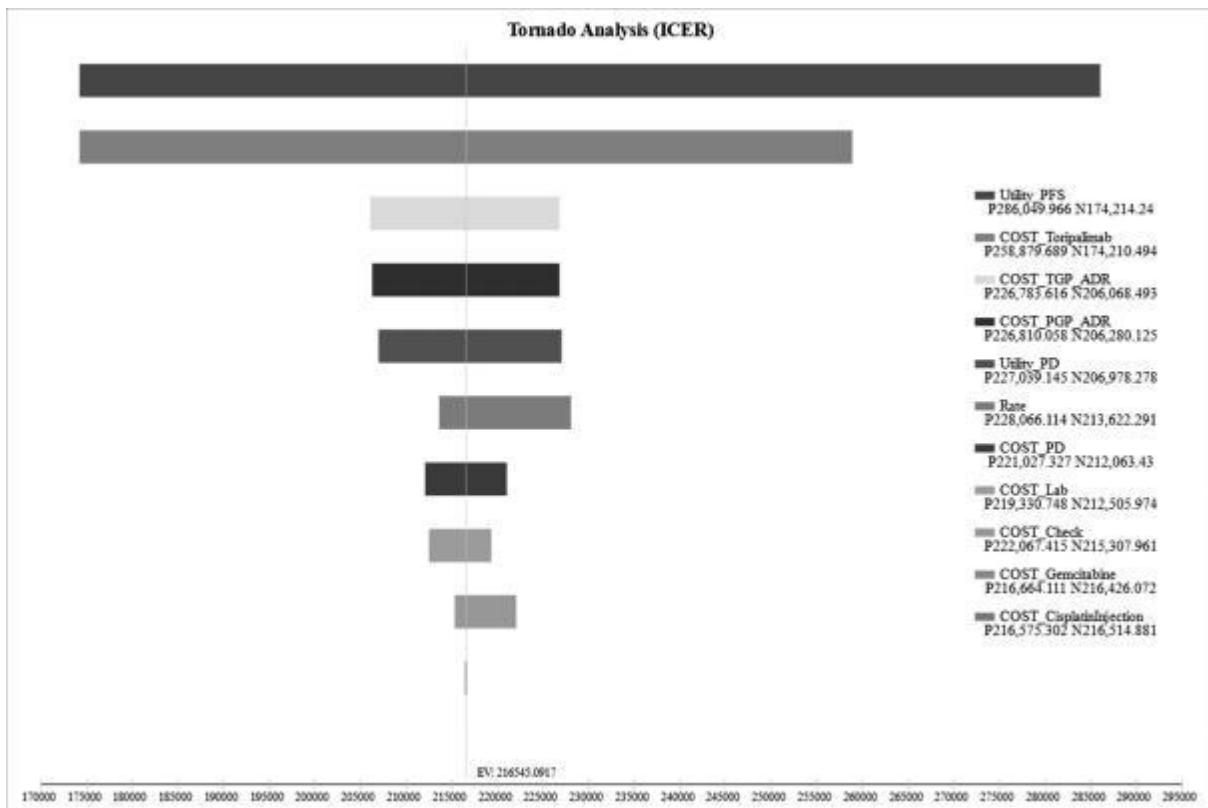


图 2 单因素敏感性分析旋风图

### 2.2.2 概率敏感性分析结果

成本-效用散点图见图 3,结果可见,所有散点分布在第一象限,表示 TGP 疗法能带来更多的健康

效用,但同时花费的成本更多;并且可以发现大部分散点均落在 WTP 阈值线的下方,说明在 WTP 阈值为 3 倍人均 GDP (242928.00 元/QALY) 时,TGP 方

案具有经济性的概率更高。

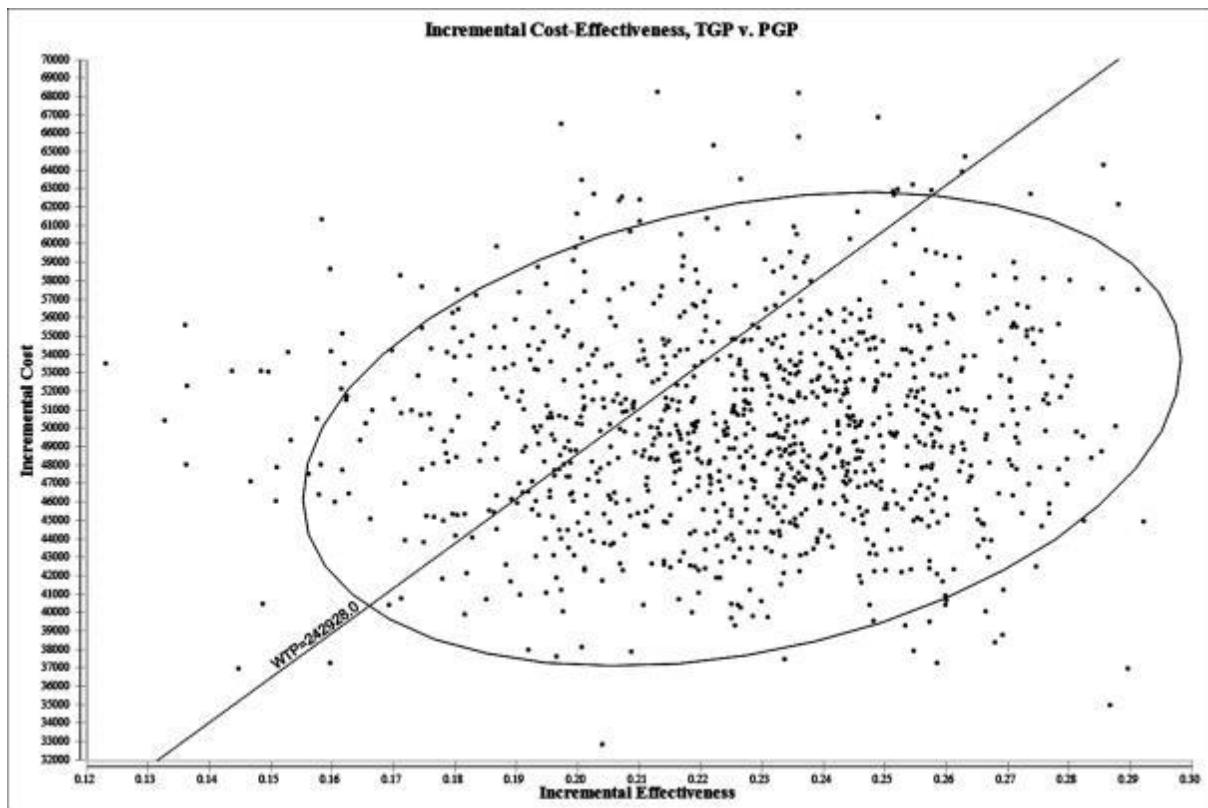


图3 成本-效用散点图

成本-效用可接受曲线结果见图4,当 WTP 为 3 倍人均 GDP (242928.00 元/QALY) 时,TGP 疗法具

有经济性的概率为 73.9%,当 WTP 为 437270.40 元/QALY 时,TGP 疗法具有经济性的概率为 100%。

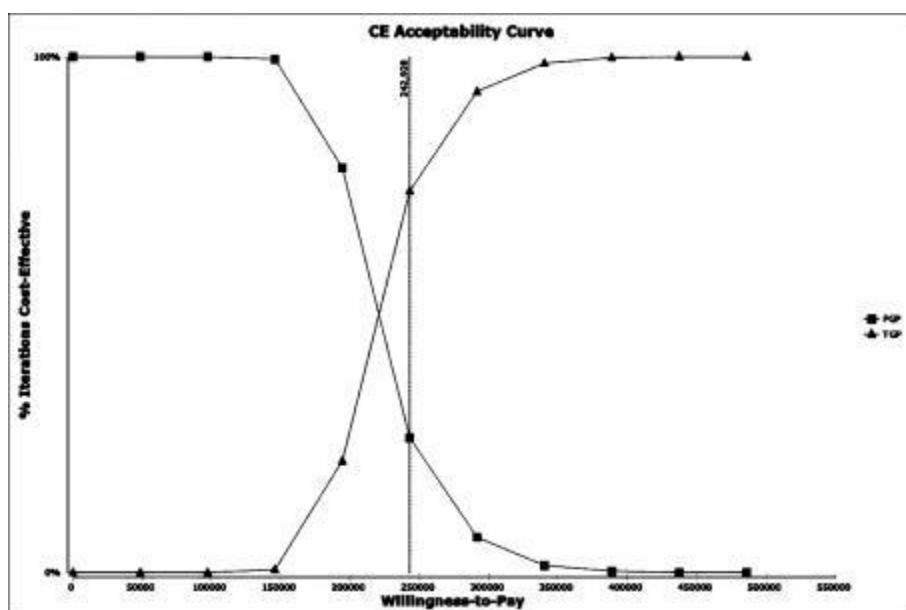


图4 成本-效用可接受曲线

### 3 讨论

大多数复发或转移性鼻咽癌患者对放疗或化疗两种治疗方法具有敏感性,但总生存期较短。在过去的几年中, RM-NPC 患者的预后较差,治疗选择有限。本研究比较了 TGP 化疗方案与 PGP 化疗方案对复发或转移性鼻咽癌一线治疗的疗效和毒性,我们发现,与接受 PGP 作为一线治疗的患者相比,接受 TGP 化疗的 RM-NPC 患者的无进展生存期显著延长。尽管免疫疗法已成为治疗各种恶性肿瘤疾病的重要突破之一,有较高的生存益处,但中国目前对 RM-NPC 的经济学评价较少,因此本研究综合了最新的一项诊断 RM-NPC 的Ⅲ期临床数据,并进行了成本-效用分析,以评估特瑞普利单抗联合 GP 治疗、安慰剂联合 GP 治疗的有效性。

本研究的分析结果表明,从中国医疗体系的角度来看,TGP 疗法的 ICER 值为 216545. 09/QALY,低于 WTP 阈值(242928. 00 元/QALY),因此与 PGP 疗法相比,TGP 方案更具有成本-效用优势。单因

素敏感性分析结果表明,PFS 状态的效用值、特瑞普利单抗的成本对敏感性分析结果影响最大,且随着效用值增加,ICER 值将可能高于本研究设定的 WTP 阈值,TGP 方案将不再具有经济优势。概率敏感性分析结果显示,在以 3 倍人均 GDP 为 WTP 阈值的情况下,TGP 方案具有经济性的概率为 73. 9%。

本研究存在一些局限性。首先,本研究所需生存数据是外推生存曲线获得的,因此结果存在潜在的不确定性。其次,国内地域不同,则其人均 GDP 也会有所不同,这会导致 WTP 阈值发生变化。所以本研究是从我国卫生体系的角度出发,仅考虑直接医疗成本。

本研究结果显示,与安慰剂联合 GP 疗法相比,特瑞普利单抗联合 GP 疗法更具有经济性。但是特瑞普利单抗的价格十分昂贵,会为患者带来一定的经济负担,因此需要进一步降低价格来为患者减负。