

2024年  
第6期  
(总第46期)



# 药讯

PHARMACEUTICAL FORUM

浙内准字第0283号  
内部资料 免费交流  
双月·6期/年



主办：浙江省药学会

## 单位会员风采——浙江寰领医药科技有限公司

浙江寰领医药科技有限公司成立于2020年5月,注册资本1亿元,是一家研发驱动型的集药品研产销于一体的国家级科技型中小企业、高新技术企业、省专精特新中小企业,已取得药品生产许可证A证和B证。公司拥有一支具有丰富管理和技术经验的专业研发、生产、销售管理团队,秉承“合作、创新、共赢”的理念,致力于与原研药质量和疗效一致的高端仿制药、改良型新药和创新药的研发与生产,确保患者所用每一片药都是好药、放心药。

寰领智能数字化医药生产基地,位于金华健康生物产业园,总投资13亿元,占地176亩,建有片剂、胶囊剂、颗粒剂、口服液剂、贴膏剂、凝胶剂、乳膏剂等十余条智能化生产线和1个可容纳2万个库位的全自动立体仓库,拟打造为国内最大的钙制剂生产基地、全剂型产业化平台和未来工厂示范基地。

研发是企业发展的源动力。2022年公司组建自有研发中心,自研团队本硕博及高级职称人才占比达到30%以上,设立了独立研发实验室,实验室内拥有各类研发仪器设备70余套,现已具备自研固体制剂、液体制剂、外用制剂等剂型的开发能力。同时,公司注重与国内外著名高校、企业合作,以攻克药物研发、生产等技术难关。已取得发明专利4项,待授权发明专利4项,药品批件8项。已获批/已立项的在研产品包括片剂、颗粒剂、口服溶液剂、透皮贴剂、乳膏等30余个,累计研发投入1.5亿元,产品布局在大健康产品、胃肠用药、呼吸道药物、肝胆药物、皮肤外用等多个品类。

展望未来,寰领医药将通过不断的技术创新、卓越的药物研发和转化能力,为患者提供安全、有效、高质量的用药方案,为国民健康事业持续贡献,让生活更美好!



## 个人会员风采——应国清

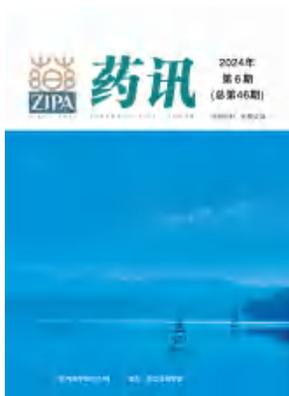
应国清,博士、教授、博士生导师,现为浙江工业大学生物制药研究所所长、药学院生物制药专业负责人。浙江省“新世纪151人才工程”第二层次,曾任浙江工业大学生环学院生物工程实验室主任、药学院制药工程系主任、浙江省科技厅处长助理(挂职)、药学院副院长等职。兼任浙江省药学会理事、浙江省药学会体外诊断试剂专委会主任委员、浙江省药学会海洋药物专委会副主任委员、中国生物化学与分子生物学会酶学专业委员会委员、浙江省生物化学及分子生物学会副理事长、浙江省海洋生物制品产业技术创新战略联盟常务副理事长兼秘书长,以及国家科技部重大专项项目评审专家、国家科技进步奖评审专家等。



应国清教授从事教育教学工作达30余年,多次荣获校级优秀毕业生指导教师、院级优秀教师及院级研究生“我心中的好导师”等称号。主编高等院校制药工程专业系列教材《药物分离工程》入选浙江省“十四五”高等教育省级规划教材;参编国家教育部“十一五”高等教育规划教材《现代酶工程》入选教育部“2007年度普通高等教育精品教材”。应国清教授作为导师指导毕业了100余名的硕士、博士研究生,其中有2位研究生分别创立的两家生物医药公司陆续成功在上海证券交易所科创板上市。

主要研究方向:药物分离纯化、酶催化与修饰等教学与科研工作。主持和参与国家自然科学基金、浙江省自然科学基金、浙江省科技重大科技专项等30余项。应国清教授课题组承担各类科研项目成果转化显著,与合作单位获得NMPA临床试验批件并进入II临床试验研究的新药2项,获得NMPA医疗器械注册证、欧盟CE注册的体外诊断试剂(盒)各1项。已在国内外杂志发表学术论文80余篇。现为Chemical Engineering Journal、Journal of Macromolecular Science、International Journal of Biological Macromolecules等SCI学术刊物审稿人。获得国家发明专利40余项,获得浙江省科技成果二等奖1项、杭州市科技进步二等奖1项。





双月·6期/年  
2024年第6期  
(总第46期)  
2024年12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 工作与交流
- 6 专委会工作
- 8 其他工作

### ◎ 注册与监管

- 9 NMPA批准的新药
- 10 NMPA法规速递
- 14 FDA上市新药
- 15 FDA法规速递
- 16 EMA上市新药
- 16 EMA法规速递

### ◎ 前沿信息

- 18 Nature
- 23 Science
- 27 CELL
- 33 The Lancet

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

◎ 行业研究

- 37 2024年上半年中国医药行业研究报告
- 39 浙江省促进浙产中药传承创新发展实施意见解读
- 42 欧洲药品管理局发布大型语言模型(LLMs)指导原则

◎ 学术交流与科普

- 49 HPLC-CAD法测定醋酸曲安奈德新霉素贴膏中新霉素
- 55 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治的药物经济学系统  
评价
- 63 胰岛素怎么用,药师和你说

## 学会动态

### 工作与交流

聚焦全链条创新 推动高质量发展  
——第九届浙江药学会圆满落幕



省药学会理事长邵元昌致开幕词

11月8日至9日,由省药学会主办的第九届浙江药学会在杭州成功召开。本次大会以“聚焦全链条创新,促进高质量发展”为主题,吸引了众多药学领域的专家学者、企业代表和相关从业人员参会,共同探讨药学领域的最新进展和未来发展方向。大会得到了省药监局、省科协、杭州市钱塘新区等单位的大力支持。省药监局副局长陈魁、省科协学会部副部长周红阳、中国工程院院士郑裕国、中国工程院院士李校堃(线上)以及杭州市钱塘新区党工委委员、区委常委、宣传部部长、杭州医药港党工委书记刘国娟等出席了会议。此外,还有省药学会副理事

长、常务理事、理事,相关高校院所、医药企业、检验机构、医疗单位等的领导、专家共500余人参加会议。



分会场一

大会包括五个分会场报告。

分会场一围绕“药物经济学评价,助力医保准入决策”展开讨论。上海市卫生和健康发展研究中心王海银主任作题为《创新药医保准入及落地》的报告。浙江省中医院谢俊明主任作题为《罕见病(创新)药物的首发定价逻辑分析》的报告。浙江大学董恒进教授作题为《长三角、京津冀医保支付范围一体化进展研究》的报告。浙江大学徐俊芳副教授作题为《协同治理下医保与医药沟通联动现状与机制探索》的报告。



分会场二

分会场二围绕“数智驱动中药转化,赋能新质生产力”展开讨论。浙江省中医院何强教授作题为《浙江省医院制剂发展现状及未来之路》的报告。浙江大学药学院赵璐教授作题为《AI 辅助高内涵筛选技术在中药药效物质发现中的研究探讨》的报告。华中科技大学同济医学院附属同济医院方建国教授作题为《中医药政策与医院制剂的创新发展》的报告。上海中医药大学附属龙华医院杨铭教授作题为《网络药理学评价方法指南与临床研究》的报告。浙江省中医院沈炜主任作题为《基于皮肤科中医外用特色制剂的研发与转化》的报告。杭州市中医院甘灿云主任作题为《基于国医大师经验方归芪益肾颗粒的研发与转化》的报告。丽水市中医院袁宙新主任作题为《基层医院中药制剂特色之路》的报告。杭州市第三人民医院宋秀祖教授作题为《基于自噬机制的生发中药研发》的报告。分会场同时进行了中药制剂研发成果项目路演。主题讨论环节,陈瑞杰、余琪、胡江宁、姚冲、李茵从传统挖掘到创新转化——中药成果转化的策略、挑战与创新路径进行讨论,并针对路演项目进行点评。会议结束后,省药学会副理事长兼秘书长王志安对本分会场的报告进行总结和点评。



分会场三

分会场三围绕“智慧药学与智能制药,催生新产业新模式”展开讨论。华东理工大学任国宾教授作题为《基于人工智能的药物晶型的发现、制备及其性质研究》的报告。浙江大学李承喜教授作题为《多肽及核酸药物的智能自动化合成》的报告。广东工业大学陈文戈教授作题为《基于 CHPS+AI 的智慧药学科研实践》的报告。苏州大学附属第四医院包健安教授作题为《静脉用药调配中心(PIVAS)参数管理》的报告。浙江大学医学院附属第一医院饶跃峰教授作题为《基于未来医院的智慧药房构建》的报告。杭州嘉因生物科技有限公司叶国杰博士作题为《眼科基因治疗的进展和前景》的报告。



分会场四

分会场四围绕“分析技术助力风险发现,推动

药品高质量发展”展开讨论。浙江省食品药品检验研究院副院长陈碧莲致辞。华中科技大学刘钢教授作题为《下一代 SPR 药物分子互作分析技术和应用》的报告。浙江省食品药品检验研究院陆静娴副所长作题为《分析技术助力中药饮片掺伪掺杂研究》的报告。浙江省食品药品检验研究院邵鹏副所长作题为《外用制剂质量研究与控制》的报告。浙江省食品药品检验研究院方翠芬副所长作题为《国家药品抽检中成药质量的风险发现》的报告。浙江省食品药品检验研究院朱坤丹主管药师作题为《氧氟沙星滴耳液质量评价》的报告。浙江省食品药品检验研究院郑成所长作题为《新方法在矿物类中药的鉴别应用》的报告。SCIEX 中国钟晨春博士作题为《从成分表征到质量控制新型液质联用技术助力药物研发评价》的报告。岛津企业管理(中国)有限公司陈鑫专员作题为《前沿成像技术在医药领域的应用》的报告。



分会场五

分会场五围绕“药学管理创新增效,赋力医院高质量发展”展开讨论。省药学会副理事长兼秘书长王志安致辞。浙江大学医学院附属第一医院饶跃峰教授作题为《医院评审视域下的药学高质量发展》的报告。浙江大学医学院附属第二医院何巍教

授作题为《药学管理创新和探讨》的报告。浙江省人民医院方晴霞教授作题为《DRGS 下的合理用药和绩效考核》的报告。武汉大学人民医院郭咸希教授作题为《罕见病创新药品的价值评估思考》的报告。宁波市第二医院芦小燕教授作题为《医院超说明书用药管理及实践》的报告。讨论环节,蒋正立、陈毅芳、庄让笑、夏哲林、徐宏彬等专家围绕“DRG 支付与药事精细化管理”进行探讨交流。

本次大会以“聚焦全链条创新,促进高质量发展”为主题,围绕医药产业政策、创新热点、数智赋能等主题进行学术研讨,这是认真贯彻党的二十届三中全会精神的具体表现。邵元昌理事长表示,未来省药学会将继续秉承“搭平台、做服务、促发展”的工作理念,准确把握当前药学发展形势,为在高质量发展中奋力推进中国特色社会主义共同富裕先行和省域现代化先行贡献力量。

### 省药学会 13 届理事会党员会议



省药学会第 13 届理事会党员会议

11月8日,省药学会理事会功能型党支部(以下简称党支部)召开省药学会 13 届理事会党员会议,为谋深谋实省药学会第二年工作奠定基础。党支部书记邵元昌主持会议。

邵元昌书记分别从注重理论学习,强化政治引领;开展支部活动,强化责任担当;加强廉政建设,保持风清气正三个方面详细介绍了2024年党支部的工作情况。在邵元昌书记主持下,与会党员集体学习了习近平在中央政治局第十五次集体学习时的重要讲话精神、省委十五届五次全会精神以及2024年全省清廉社会组织建设工作要点等最新资料。

### 省药学会 13 届理事会第五次会议



#### 省药学会 13 届理事会第五次会议

11月8日,省药学会13届理事会第五次会议顺利召开。理事长邵元昌主持会议,2位监事以及89位理事等出席会议。邵元昌理事长作了《2024年浙江省药学会工作报告》,从“在党建强会上有新提升”、“在品牌学术活动上有新作为”、“在创新驱动发展上有新突破”、“在科学普及上有新贡献”和“在规范管理上有新提高”5个方面系统总结了过去一年的工作,并提出了明年的工作思路。

王志安秘书长介绍了《2024年浙江省药学会财务报告》、《浙江省药学会专业委员会管理办法(修订稿)》、《浙江省药学会人事管理办法(审议稿)》、成立浙江省药学会青年工作委员会的报告、新成立7个专业委员会的报告、2家企业成为浙江省药学会

单位会员的报告、浙江省药学会购置车辆的报告以及调整部分理事等事宜。

全体与会理事对成立浙江省药学会青年工作委员会、新成立7个专业委员会、2家企业加入浙江省药学会单位会员、浙江省药学会购置车辆、调整部分理事等事宜进行投票表决。经表决,12项议程均以2/3以上票数通过。

全体与会理事对《2024年浙江省药学会工作报告》《2024年浙江省药学会财务报告》《浙江省药学会专业委员会管理办法(修订稿)》《浙江省药学会人事管理办法(审议稿)》进行举手表决。经表决,全票通过上述4项议程。

### 2024 年省药学会科学技术奖颁奖典礼

11月9日,2024年省药学会科学技术奖颁奖典礼在第九届浙江药学大会开幕式上举行。



#### 省药学会科学技术奖一等奖

《抗真菌药物米卡芬净钠的化学-生物合成关键技术研究及产业化》、《中药防治骨质疏松药效物质与靶点机制的基础研究与转化应用》获2024年浙江省药学会科学技术奖一等奖。浙江省药监局副局长陈魁为获奖代表颁奖。



省药学会科学技术奖二等奖

《国家1类新药伏罗尼布开发研究、产业化及推广应用》、《多维闭环的安全用药科普模式构建与实践》、《血瘀证相关斑马鱼模型构建及其在中药药效物质研究中的应用示范》、《半夏国际标准的建立及产业化》获2024年浙江省药学会科学技术奖二等奖。

省药学会副理事长胡季强、吕春雷为获奖代表颁奖。



省药学会科学技术奖三等奖

《硫糖铝胃黏膜保护药物技术开发与产业化研究》、《缬沙坦氨氯地平片(1)研究开发及产业化》、《柳氮磺吡啶连续流工艺开发》获2024年浙江省药学会科学技术奖三等奖。省药学会副理事长何利民为获奖代表颁奖。

## 药健康进万家阳光科普纪行暨走基层 进红村安全用药科普行(丽水站)



走基层、进红村,安全用药科普行

10月13日,省药学会在丽水市遂昌县举办省市级医药学专家“药健康进万家阳光科普纪行暨走基层、进红村,安全用药科普行”活动,到红色教育基地王村口进行党史研学活动、遂昌王村口镇中心卫生院帮扶活动,同期举办了安全用药科普工作经验分享会,为与会嘉宾提供了深入交流与学习的平台。这次“药健康进万家阳光科普纪行暨走基层进红村安全用药科普行”丽水站活动不仅提高了公众对药品安全的认识和合理用药的意识,也推动了基层药学科普工作的开展。同时,各地科普经验的分享也为未来的药学科普工作提供了新的思路和方向。在未来的日子里,将会有更多的药学专家加入到这项公益事业中来,共同为推动“药健康进万家”的目标而努力。

### “学国史,促健康”

#### ——药健康进万家 阳光科普纪行(嘉兴站)



药健康进万家阳光科普纪行(嘉兴站)

10月20日,由省药学会主办,嘉兴市第一医院协办的“学国史,促健康”暨“药健康进万家阳光科普纪行”活动在嘉兴圆满完成。活动邀请了省药学会副秘书长、教育与科普工作委员会主任委员王建平教授、舟山医院药学部郑怀宇主任、湖州市第一人民医院药学部鲁晟主任、嘉兴市第二医院药学部赵利平主任、海宁市人民医院药剂科范盾聪主任等药学专家。

### 山海共富“药”科普

#### ——基层安全用药科普能力提升系列活动(宁波站)



药健康进万家阳光科普纪行(宁波站)

11月17日,由省药学会教育与科普工作委员会和省药学会医院药学专业委员会主办、浙江省中医药学会中医临床研究分会协办、宁波市第二医院承办的“山海共富‘药’科普”基层安全用药科普能

力提升系列活动在宁波成功举办。活动邀请了省级、宁波市、舟山市多位药学专家授课分享药学科普相关经验,吸引了各级医疗机构60多名药师的积极参与。

## 专委会工作

### 省药学会医药法律专业委员会成立大会暨药品(医疗器械)临床试验法律交流会



全体委员合影

10月10日,省药学会医药法律专业委员会成立大会暨药品(医疗器械)临床试验法律交流会在杭州召开。省药学会理事长邵元昌、监事长陈月华、省药学会副秘书长、组织工作委员会主任委员马珂等出席了本次会议。经无记名投票选举,大会选举产生了第一届浙江省药学会医药法律专业委员会委员,同时选举产生主任委员、副主任委员。北京安理(杭州)律师事务所周建伟当选首届浙江省药学会医药法律专业委员会主任委员,李慧、赵丽华、尹石水、吴志强、董晓飞当选为副主任委员。唐依宁、陈维伟担任专委会秘书。

### 2024年省药学会体外诊断学术会议



大会现场

10月19日,由省药学会、省药学会体外诊断试剂专业委员会主办,浙江工业大学药学院与中翰盛泰生物技术股份有限公司承办的“2024年浙江省药学会体外诊断学术会议”在杭州中翰盛泰生物技术股份有限公司顺利召开。本次会议以“创新无界、智引未来”为主题,由浙江省药学会体外诊断试剂专业委员会主任委员、浙江工业大学药学院应国清教授主持。

### 省药学会老年药学专业委员会成立大会



全体委员合影

10月26日,省药学会老年药学专业委员会成立大会在宁波召开。省药学会理事长邵元昌、省药学会副理事长兼秘书长王志安等出席本次会议。经无记名投票选举,大会产生了40名第一届浙江省药学会老年药学专业委员会委员,同时选举产生主任委员、

副主任委员。宁波大学附属第一医院药学部徐宏彬主任当选第一届浙江省药学会老年药学专业委员会主任委员,夏哲林、万晓青、骆松梅当选副主任委员。

### 2024年省药学会基层医院合理用药专业委员会学术年会



会议主会场

11月1日至2日,首届省药学会基层医院合理用药专业委员会学术年会在古城临海举行。来自全省各基层医院的医学和药学同仁们围绕基层医院药学高质量发展、药事管理、医药协同促合理用药等议题进行讨论与交流。本次学术会议由省药学会主办,基层医院合理用药专业委员会和浙江省台州医院承办。

### 省药学会围手术期药学专业委员会成立大会



全体委员合影

11月15日,省药学会围手术期药学专业委员会成立大会在义乌召开。省药学会理事长邵元昌,浙江大学医学院附属第四医院院长吴李鸣,浙江省

药学会副理事长兼秘书长王志安等出席会议。经无记名投票选举,大会产生了49名第一届浙江省药学会围手术期药学专业委员会委员,同时选举产生主任委员、副主任委员。浙江大学医学院附属第四医院药剂科主任吴妙莲当选第一届浙江省药学会围手术期药学专业委员会主任委员,姜赛平、何斌、郑小卫,郑晓玲、林杭娟主任当选副主任委员。

### 聚力融合,筑“术”未来

#### ——浙江省围手术期药学高质量发展大会

11月16日,浙江省围手术期药学高质量发展大会在义乌召开。此次会议由省药学会教育与科普工作专委会主办,浙江大学医学院附属第四医院承办。本次大会是浙江省药学会围手术期药学专业委员会成立后的首次盛会,旨在促进学术、管理、医药共管专家的深度交流,也为推动围手术期药学的高质量发展指明方向并注入新动能。

#### 第十届浙江省海洋药物学术年会



11月23日—24日,由浙江省药学会海洋药物专业委员会主办,浙江大学海洋学院承办的“第十届浙江省海洋药物学术年会”在舟山隆重召开。此次大会以“强化海洋战略科技力量,提升海洋药物

源头创新”为主题,围绕海洋药物源头创新、生成式AI药物设计、微生物与深海资源开发及技术革新等热点问题进行专题报告和研讨。来自省内外高校、科研院所、医药企业单位等一百多专家学者参加会议。新一届海洋药物专委会和青年分委换届改选会议在会上举行。

### 其他工作

在10月31日举办的2024年长三角科技志愿服务联盟年会上,省药学会科普志愿服务队荣获“2024年度长三角优秀科技志愿服务组织”称号,“药之光:大凉山儿童的健康守护者们”荣获“2024年度长三角优秀科技志愿服务品牌活动”称号;浙江省药学会教育与科普委员会秘书蔡田恬荣获2024年度长三角优秀科技志愿者称号。

在10月18日浙江省民政厅发布的2024年全省社会组织品牌展示和领军人物评价工作的通报中,省药学会副理事长兼秘书长王志安获2024年全省社会组织品牌展示和领军人物荣誉。

在11月22日举行的全省科学技术奖励大会上,2023年度浙江省科学技术奖的获奖项目得到了表彰。彭昕教授领导的团队所完成的《浙产道地根茎类药材育产研医融合提升和共富示范》项目,以及寿旦教授领导的团队负责的《补肾健骨中药促进慢性骨髓炎骨修复的基础研究与应用》项目,均荣获了科学技术进步奖二等奖。此外,由浙江省药学会完成的成果鉴定和推荐项目中,浙江大学的董晓武教授团队所完成的《血液恶性肿瘤新型靶向药物研发和临床转化》项目,在此次评选中荣获了科学技术进步奖三等奖。

## 注册与监管

### NMPA 批准的新药

#### 伊努西单抗注射液:治疗原发性高胆固醇血症和混合型血脂异常成人患者

伊努西单抗注射液(商品名:伊喜宁),是由康融东方(广东)医药有限公司申报的 1 类创新药,该药适应症为:在控制饮食的基础上,与他汀类药物、或者与他汀类药物及其他降脂疗法联合用药,用于在接受中等剂量或中等以上剂量他汀类药物治疗后,仍无法达到低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)目标的原发性高胆固醇血症(包括杂合子型家族性和非家族性高胆固醇血症)和混合型血脂异常的成人患者。

伊努西单抗是一种作用靶点为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)的全人源单克隆 IgG1 抗体,通过特异性结合 PCSK9,阻断 PCSK9 与低密度脂蛋白受体(LDLR)结合,阻止 PCSK9 介导的 LDLR 降解,提高细胞表面 LDLR 数目,进而降低血清中 LDL-C 水平。该品种的上市为临床降脂治疗提供了新的治疗选择。

2024 年 9 月 30 日,NMPA 批准了氟泽雷塞片(商品名:达伯特)上市。

#### 艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液: 治疗复发或转移性宫颈癌患者

艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液(商品名:齐倍安),是由齐鲁制药有限公司申报的 1 类创新药,该药适用于既往接受含铂化疗治疗失败的复发或转移性宫颈癌患者的治疗。

艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液是由靶向人程序性死亡受体-1(PD-1)的艾帕洛利单抗与靶向人细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4(CTLA-4)的托沃瑞利单抗组成的双功能组合抗体。可特异性结合 PD-1 和 CTLA-4 受体,阻断 PD-1 与 PD-L1 以及 CTLA-4 与 B7-1/B7-2 两条免疫检查点信号通路,同时解除两条通路对 T 淋巴细胞的抑制作用,促进肿瘤特异性的 T 细胞免疫活化,进而发挥抗肿瘤作用。该品种的上市为复发或转移性宫颈癌患者提供了新的治疗选择。

2024 年 9 月 30 日,NMPA 附条件批准了艾帕洛利托沃瑞利单抗注射液(商品名:齐倍安)上市。

#### 昂戈瑞西单抗注射液:治疗原发高胆固醇血症和混合型血脂异常的成人患者

昂戈瑞西单抗注射液(商品名:君适达),由上海君实生物医药科技股份有限公司申报,适应症为:在控制饮食的基础上,与他汀类药物、或者与

他汀类药物和依折麦布联合用药,用于在接受中等剂量或中等剂量以上他汀类药物治疗之后,仍无法达到低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)目标的原发性高胆固醇血症(非家族性)和混合型血脂异常的成人患者。

昂戈瑞西单抗是一种作用靶点为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)的全人源单克隆 IgG1 抗体,通过特异性结合 PCSK9,阻断 PCSK9 与低密度脂蛋白受体(LDLR)结合,阻止 PCSK9 介导的 LDLR 降解,提高细胞表面 LDLR 数目,进而降低血清中 LDL-C 水平。该品种的上市为临床降脂治疗提供了新的治疗选择。

2024 年 10 月 11 日,NMPA 批准了昂戈瑞西单抗注射液(商品名:君适达)上市。

#### 甲磺酸普雷福韦片:治疗慢性乙型肝炎成人患者

甲磺酸普雷福韦片(商品名:新舒沐),由西安葛蓝新通制药有限公司申报的 1 类创新药,适用于治疗成人慢性乙型肝炎。

甲磺酸普雷福韦片是核苷酸类的肝靶向性前药。口服后,在血液及非靶器官中稳定,使其代谢产物的组织暴露量低;药物进入靶器官肝脏后释放活性代谢产物,并使其浓聚于靶器官,持续发挥抗病毒作用,增效减毒。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2024 年 10 月 28 日,NMPA 批准了甲磺酸普雷福韦片(商品名:新舒沐)上市。

## NMPA 法规速递

### 关于印发 2024 年化妆品标准立项计划的通知

9 月 27 日,国家药监局网站发布了《国家药监局综合司关于印发 2024 年化妆品标准立项计划的通知》(药监综妆〔2024〕76 号)。从发布的《2024 年化妆品标准立项计划》看,总共涉及 54 个项目,其中包括二噁烷限值修订、菌落总数(眼部化妆品、口唇化妆品和儿童化妆品)限值修订、水杨酸(最大允许浓度)修订、人体皮肤斑贴试验修订、化妆品祛斑美白功效测试方法修订、玫瑰花提取物制定等。其他新标准制定还包括透明质酸类、珍珠提取物、冻干粉等,以及牙膏分类目录、牙膏中抗感染组分的检验方法等标准的制定,以满足化妆品行业发展的新需求。

在通知中,国家药监局要求化妆品标准化技术委员会要认真组织各分技术委员会严格按照《化妆品标准制修订工作程序规定(试行)》开展标准制修订工作。承担项目的标委会分技术委员会要做好标准的组织起草、验证、征求意见和技术审查等工作,广泛调研、深入研究,保证标准技术内容的科学性、实用性、可行性,以及与其他化妆品标准和相关标准的协调性,并与化妆品标准化总体规划目标和监管需求相一致。

《2024 年化妆品标准立项计划》的发布,标志着我国化妆品行业标准化工作又迈出了重要一步。这些项目的实施,将有助于提升化妆品产品的安全性和质量水平,推动化妆品行业的健康发展。同时,也提醒化妆品生产企业要密切关注相关标准的修订和

制定情况,及时调整生产工艺和质量控制措施,以适应新的监管要求和市场变化。

### 公开征集《模型引导的罕见病药物研发 技术指导原则(征求意见稿)》意见

10月10日,国家药品监督管理局药品审评中心(CDE)发布《模型引导的罕见病药物研发技术指导原则(征求意见稿)》(以下简称《指导原则》),旨在指导在罕见病药物研发过程中科学合理设计定量药理学研究以及有效应用定量药理学方法,提高罕见病药物研发效率,指导原则中明确指出可以将类器官模型用于罕见病新药研发时的定量药理学的数据来源。

《指导原则》中针对罕见病用药方案的选择与优化提到“罕见病新药研究有时较大程度依赖非临床研究结果,此时可采用定量药理学方法,通过转化研究,最大程度地利用和分析非常有限的临床和非临床数据。例如,临床研究中剂量选择的依据可源于动物研究和/或类器官、分子等体外研究结果。”针对罕见病药物研发数据来源提到:“由于罕见病的特殊性,在罕见病药物研发中充分挖掘和利用一切可利用的数据非常必要。数据来源包括但不限于非临床研究数据、真实世界数据、文献、观察性研究数据以及上市前临床研究数据。”“非临床研究数据包括但不限于基因、分子、细胞、类器官、器官芯片、动物研究数据等。”

此次CDE发布的指导原则(征求意见稿)强调了类器官模型在临床和药物研发中的关键作用。基于人源化临床样本,类器官技术平台能够在较短时间内构建相应类器官,提供更接近人体生理和病理

状态的体外模型,从而减少对动物模型的依赖。特别是在缺乏成熟动物模型的罕见病研究中,类器官展现出独特优势,有助于深入探讨疾病机制、实现临床个体化用药、优化剂量选择以及开发治疗方案,为罕见病等疾病的研究开辟了新的途径。

### 关于发布境内生产药品再注册 申报程序和申报资料要求的通告

10月11日,国家药监局出台《关于发布境内生产药品再注册申报程序和申报资料要求的通告》(2024年第38号)(以下简称《通告》)。《通告》进一步统一省级药品监督管理部门的再注册审查审批标准,优化申报程序,简化申报资料要求,释放新的政策利好,在加强药品再注册管理的同时减轻企业负担。

药品再注册作为药品全生命周期管理的重要一环,在督促企业落实主体责任、发挥省级药品监督管理部门的属地监管责任、持续提升药品质量等方面发挥重要作用。近年来,药品审评审批制度改革深入推进,为适应医药行业发展新模式、新需求,国家药监局调整优化药品再注册相关制度,服务医药产业高质量发展。

《通告》进一步明确了境内生产药品再注册申报程序,对申请、受理、审查审批、送达、终止等环节的时限和要求等进行规定。在优化程序的同时,《通告》科学简化申报资料要求,并且全面实施电子申报,以提高申报效率,便利企业开展工作。

相比既往规定,《通告》给予企业更多准备时间。按照其内容,境内生产药品上市许可持有人和化学原料药登记人应当在药品批准证明文件(包括

药品注册证书、化学原料药批准通知书、药品再注册批准通知书等,下同)有效期届满前12个月至6个月期间申请药品再注册。经审查,符合规定的,予以再注册,发给《药品/化学原料药再注册批准通知书》,药品再注册批准通知书有效期自原药品批准证明文件有效期届满次日起算;原药品批准证明文件有效期届满后批准再注册的,药品再注册批准通知书有效期自省级药品监督管理部门批准再注册之日起算。

在申报资料方面,《通告》规定,境内生产药品再注册申报资料以电子文件形式提交,列出了药品再注册申请表、证明性文件及相关资料、药品上市后评价和不良反应监测情况总结和分析评估情况等材料要求。此外,《通告》对申报资料要求进行科学简化,不再要求提交处方、生产工艺、质量标准以及相关研究等详细技术资料,仅需提供变化情况和结果性汇总信息,在加强药品上市后变更管理的同时为企业减负。

此外,《通告》加强药品再注册周期内未开展商业化规模生产药品的管理,明确相关监管要求,对拟恢复生产的,强化检查、检验要求,筑牢药品安全底线,保障公众用药安全。

《通告》自2025年1月1日起施行。国家药监局鼓励各省级药品监督管理部门结合实际监管工作,优化、细化相关程序和要求,有效控制药品安全风险,提高服务水平。

### 公开征求《医药企业防范商业贿赂风险 合规指引(征求意见稿)》意见

10月11日,国家市场监督管理总局起草了《医

药企业防范商业贿赂风险合规指引(征求意见稿)》(以下简称《指引》),并向社会公开征求意见。

医药是关乎国计民生的重点行业,关系到广大人民群众最关心、最直接、最现实的健康权益。近年来,我国医药领域商业贿赂行为时有发生,违法手段隐蔽性强、花样不断翻新,不仅损害了医药行业公平竞争秩序,更直接影响到人民群众看病就医的切身利益,制约了医药行业的健康可持续发展,社会各界反映强烈。

《指引》的发布旨在预防和遏制医药领域商业贿赂行为,支持和引导医药企业建立健全合规管理体系,在加强监管执法的同时,充分发挥医药企业的主体作用,推动医药领域商业贿赂治理关口从事后执法向事前预防前移,推进医药领域商业贿赂治理长效机制建设,营造风清气正的良好行业环境。

### 关于支持珍稀濒危中药材 替代品研制有关事项的公告

10月21日,国家药监局、国家中医药局发布了《关于支持珍稀濒危中药材替代品研制有关事项的公告》(2024年第129号)(以下简称《公告》)。

《公告》旨在支持珍稀濒危中药材替代品的研制,以加强珍稀濒危野生药用动植物资源保护,并满足临床用药需求。公告明确现阶段重点支持穿山甲、羚羊角、牛黄、熊胆粉、冬虫夏草等珍稀濒危中药材的替代品研制。

《公告》提出了一系列支持措施,包括将临床急需的珍稀濒危中药材替代品研究纳入相关科研项目,支持产学研医协同创新,推动关键技术联合攻坚,加快科研成果转化和推广应用。同时,对研制珍

稀濒危中药材替代品实行优先审评审批,对符合条件的品种可以附条件批准。

此外,《公告》还强调了要加强中药监管科学研究,制定相关技术指导原则,指导科学开展替代品研制。各省级药品监督管理部门将加强对辖区内珍稀濒危中药材替代品生产质量的严格监管,加强不良反应监测与评价。

《公告》的发布将有助于推动珍稀濒危中药材替代品的研制和应用,促进中医药产业的可持续发展,同时也有助于保护珍稀濒危野生药用动植物资源,维护生态平衡。

#### 关于印发生物制品分段生产试点工作方案的通知

10月22日,国家药监局发布了《生物制品分段生产试点工作方案》(国药监药管〔2024〕24号)。

国家药监局组织制定《生物制品分段生产试点工作方案》,遴选符合要求的企业开展生物制品分段生产试点工作,有助于进一步深化药品监管制度改革,培育生物医药领域新质生产力。

方案提出,试点地区应具备生物医药产业集聚、监管能力强等条件,试点品种原则上应为创新生物制品、临床急需生物制品等。方案要求,试点品种的持有人应具备自主研发、质量管理、风险防控和责任赔偿能力,受托生产企业应具备完善的药品质量保证体系和生物制品商业化合规生产经验。同时,持有人和受托生产企业应执行统一的质量管理体系,确保产品质量安全。

在试点过程中,省级药品监督管理局将负责初步遴选试点企业和试点品种,制定细化工作方案,并进行日常监管。国家药品监督管理局将对试点方案

和质量监管方案进行审核,综合评估省级药监局的监管能力、试点企业和试点品种符合性等。

该方案的实施将有助于探索建立科学、高效的全过程管理制度体系,推动生物医药产业优化资源配置,有序融入国际产业链。同时,也有助于提升持有人对生物制品分段生产的质量管理和风险防控能力,确保产品质量安全。

#### 发布《司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症临床试验设计指导原则》

10月31日,国家药监局药审中心发布了《司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症临床试验设计指导原则》通告(2024年第46号),指导司美格鲁肽注射液生物类似药体重管理适应症临床试验设计。

该指导原则旨在规范司美格鲁肽注射液生物类似药在体重管理适应症方面的临床试验设计,确保其科学性和有效性。该药物已被批准用于在控制饮食和增加体力活动的基础上对成人患者的长期体重管理。

指导原则要求,生物类似药的临床试验应进行科学合理的设计,证明试验药与参照药的相似性。这包括进行药代动力学比对试验和临床安全有效性比对试验,以验证试验药与原研药在PK特征和临床疗效方面的相似性。

此外,指导原则还详细规定了试验设计、研究人群、给药方案、评价指标等方面的具体要求。例如,建议选择不合并2型糖尿病的肥胖人群作为受试者,以0.25mg剂量开始司美格鲁肽皮下注射,每周一次,总疗程至少为44周等。

该指导原则的发布将有助于统一生物类似药在体重管理领域的临床试验设计标准,提高试验数据的准确性和可靠性,从而推动相关药物的研发进程。同时,也将为患者提供更多有效的治疗选择,助力减轻肥胖及相关问题带来的负担。

### 关于发布《生物制品分段生产现场检查指南》的通告

11 月 1 日,国家药监局核查中心结合生物制品分段生产特点制定并发布了《生物制品分段生产现场检查指南》。在遵循现行检查法规标准的基础上,检查员可参照指南要求,结合现场检查实际情况,基于质量风险管理原则对生物制品分段生产企业生产质量管理开展检查。

该指南强调了对分段生产企业质量职责的监管,要求持有人建立分段生产企业遴选、监督和终止管理程序,确保各分段生产企业之间的质量管理体系有效衔接与统一。同时,对于变更管理、产品质量回顾以及质量协议中各分段生产企业的职责等方面也提出了具体的要求和检查重点。

此外,指南还强调了信息沟通及传递的重要性,要求建立产品信息追溯机制和信息共享沟通机制,确保分段生产过程中信息的及时有效交流和共享。持有人需组织对生产全过程开展工艺验证,各分段生产企业负责各自生产工序的工艺验证和持续工艺确认。

## FDA 上市新药

### Miplyffa: 治疗 C 型尼曼-匹克病

Miplyffa (arimoclomol), 由 Zevra Therapeutics 研

发的一种用于治疗 C 型尼曼-匹克病 (NPC) 的口服药物。Miplyffa 与酶抑制剂 miglustat 联合使用,被批准用于治疗成人和 2 岁及以上儿童与 NPC 相关的神经系统症状。Miplyffa 是 FDA 批准的第一个治疗 NPC 的药物。

NPC 是一种极其罕见、持续进展、退行性和致命的疾病,会导致进行性神经系统症状和器官功能障碍。它是由 NPC1 或 NPC2 基因的变化引起的,影响胆固醇和其他脂质在细胞内的必要运输,使这些细胞无法正常工作,最终导致器官损伤。Miplyffa 可增加转录因子 EB (TFEB) 和 E3 (TFE3) 的活化,从而上调溶酶体协调表达和调控 (CLEAR) 基因。研究还表明, Miplyffa 能减少人 NPC 成纤维细胞溶酶体中的未酯化胆固醇。这些发现的临床意义尚不完全清楚。在治疗 NPC 方面, Miplyffa 获得了 FDA 的突破性疗法认定、罕见儿科疾病认定、孤儿药认定和快速通道认定。

2024 年 9 月 20 日, FDA 批准了 Miplyffa (arimoclomol) 上市。

### Cobenfy: 治疗成人精神分裂症

Cobenfy (xanomelin 和 trospium chloride) 胶囊, 由 Bristol-Myers Squibb Company 研发, 口服用于治疗成人精神分裂症。它是第一种被批准用于治疗精神分裂症的抗精神病药物。

Cobenfy 含有 xanomelin 和 trospium chloride 两种成分, 其中的 xanomelin 是选择性乙酰胆碱 M1 和 M4 受体激动剂 (M1/M4 偏好毒蕈碱乙酰胆碱受体激动剂), 通过激活 M1 受体增强前额叶皮层和海马体的胆碱能神经传递, 从而改善认知功能。同时, 通

过激活 M4 受体,可调节纹状体和中脑边缘多巴胺能通路,有助于缓解阳性和阴性症状。xanomelin 非常容易透过血脑屏障。Trospium chloride 是一种 M 受体阻断剂(非 CNS 渗透性、非选择性毒蕈碱拮抗剂,外周组织的毒蕈碱受体拮抗剂),几乎不能透过血脑屏障,trospium chloride 的加入确保了 xanomelin 的作用主要限于中枢神经系统,最小化了外周副作用。由于毒蕈碱受体不在关键的大脑区域表达,患者可以避免许多与经典多巴胺类药物相关的副作用。

2024 年 9 月 26 日,FDA 批准了 Cobenfy 上市。

#### **HYMPAVZI: 治疗不伴凝血因子抑制物的 血友病 A 或血友病 B 患者**

HYMPAVZI(马塔西单抗/marstacimab-hncq),由辉瑞公司(Pfizer Inc.)研发,用于规律性治疗不伴凝血因子抑制物的血友病 A(先天性凝血 VIII 因子缺乏症)或血友病 B(先天性凝血 IX 因子缺乏症)的 12 岁以上患者,以减少出血的发作。

HYMPAVZI 是美国首个且唯一获批用于治疗血友病 A 及血友病 B 的抗组织因子途径抑制剂(抗 TFPI),通过减少天然存在的 TFPI 的数量和活性起作用,从而增加产生的凝血酶的量。凝血酶是一种对血液凝固至关重要的酶,有助于减少或防止出血发作的频率。HYMPAVZI 是美国首个通过预充自动注射笔给药的血友病创新疗法,只需每周一次,皮下注射,给药便捷。

2024 年 10 月 11 日,FDA 批准了 HYMPAVZI 上市。

## **FDA 法规速递**

### **《以电子格式递交监管文件—使用 eCTD 规范的 特定人用药品申请与相关文件递交》**

2024 年 9 月 11 日,FDA 发布了《以电子格式递交监管文件—使用 eCTD 规范的特定人用药品申请与相关文件递交》指南终稿第八版。该指南中,FDA 描述了电子递交的适用范围、实施时间、eCTD 规范结构以及递交接收日期。

该指南明确了使用 eCTD 规范进行提交的标准和流程,适用于根据《联邦食品、药品与化妆品法》第 505(b)、(i)或(j)条款和《公共卫生服务法》第 351(a)或(k)条款递交的某些新药临床试验申请(IND)、新药上市许可申请(NDA)、仿制药上市许可申请(ANDA)等文件,以及这些递交类型的后续递交,包括变更、补充和报告。

eCTD 电子提交的优势在于可提高申报资料的管理效率,降低申报成本,提升审批的效率和一致性,促进全球药品注册申报的协调统一,并在安全性和数据完整性方面具有显著优势。

### **《癌症临床试验中的核心患者结局报告》指南**

2024 年 10 月,FDA 发布了《癌症临床试验中的核心患者结局报告》指南,为申请人提供了在癌症临床试验中收集一套核心患者报告结局的建议,同时还讨论了工具选择与试验设计的相关考量要点。

患者结局报告(Patient-reported Outcome, PRO)是一种基于患者报告来评估临床结果(Clinical

Outcome Assessment, COA) 的方法,直接来源于患者对他们自身健康状况的报告,且报告中患者的反应不会有临床医生或其他人的任何修改或解释。指南建议申办人收集五种核心类型的患者结局报告(PRO)数据,包括疾病相关症状、有症状的不良事件、整体副作用影响概括性度量、身体功能和任务功能。这些数据的收集和分析有助于更全面地评估癌症药物的有效性和安全性。

指南强调了 PRO 评价措施的异质性降低了来自癌症试验的 PRO 数据的监管效用,因此使用符合目的的 PRO 测量对一组核心 PRO 进行系统性评价可以促进高质量数据的产生。同时指南也给出了降低缺失数据量及其对结果可解释性影响的一系列建议。指南适用于旨在证明对生存期、肿瘤应答或延缓进展的影响的抗癌药的注册试验,不适用于仅证明患者报告的症状或功能影响具有临床意义的改善的情况。

该指南的发布为癌症临床试验中的患者结局报告数据的收集和分析提供了重要的指导和建议。

## EMA 上市新药

### Alhemo (concizumab/康赛珠单抗)

Alhemo 是一种针对出血性疾病的创新药物,专门用于治疗血友病患者,将以预充式注射笔的形式提供,其中含有 15 mg/1.5 ml、60 mg/1.5 ml、150 mg/1.5 ml 或 300 mg/3 ml 的康赛珠单抗。康赛珠单抗作为 Alhemo 的一种活性成分,是一种人源化单克隆抗体,可靶向组织因子途径抑制剂(TFPI)和

Xa 因子(FXa)抑制剂。与传统的凝血因子替代疗法不同,康赛珠单抗不直接补充缺失的凝血因子,而是通过调节内源性凝血机制来间接增强凝血反应,即通过抑制 TFPI 的活性,解除其对凝血通路的抑制作用,允许凝血因子 Xa 充分发挥作用,启动凝血级联反应。

血友病 A 和血友病 B 分别是由于缺少凝血因子 VII 和 IX 引起的。康赛珠单抗的作用机制无需针对特定的凝血因子缺陷,即使在缺乏 VIII 或 IX 的情况下,也能够启动凝血因子下游的激活过程,从而有效地帮助血友病 A 或 B 患者形成血栓。

2024 年 10 月 17 日,欧盟人用药品委员会(CHMP)通过了积极意见,建议授予药品 Alhemo 上市权。

## EMA 法规速递

### 促进监管合作,提高 mpox 药物的可及性

2024 年 10 月 25 日,国际监管机构发布了一份报告,重点介绍了猴痘疫苗和治疗方法的开发、临床试验和可用性,以及 EMA 在国际药品监管联盟(ICMRA)的支持下组织的研讨会的成果。

2024 年 8 月,世界卫生组织(WHO)宣布猴痘为国际关注的突发公共卫生事件(PHEIC)。猴痘是一种通过动物(主要是啮齿动物)传播给人的疾病,但也可以通过直接接触在人之间传播。它在中非和西非的某些地区流行。刚果民主共和国和几个邻国目前病例激增是因为猴痘进化枝 I 毒株在人体中引起的反应比进化枝 II 毒株更为严重。在该疫情爆

发期间,药品的供应一直是最大的挑战之一。

会议参与者共同讨论了非洲国家当前的流行病学状况、猴痘疫苗的可用性、建立有效监测系统的必要性、批准新疫苗和治疗方法的最佳监管途径以及如何尽快填补儿童和孕妇使用疫苗的相关证据。

国际监管机构强调进行大规模临床试验的必要性,因为这些试验最有可能产生相关证据,从而加快猴痘药物的开发和批准。他们还一致认为,采用更协调的方法将是应对当前和未来公共卫生紧急情况的最有效策略。

### **Translarna;EMA 再次确认不再续发**

#### **杜氏肌营养不良症药物上市权**

2024年10月18日,在重新审查现有数据后,EMA人用药物委员会(CHMP)确认了先前的建议,即不再续签药物 Translarna (ataluren)的有条件上市许可。最新一轮评估的结论是,Translarna 的有效性尚未得到证实。

Translarna 用于治疗2岁及以上能够行走的患有杜氏肌营养不良症的患者,该病是由一种称为肌营养不良蛋白基因“无义突变”的遗传缺陷引起的。CHMP在2023年9月对 Translarna 发布了初次的负面意见,并在2024年1月根据销售该药品的公司提出的要求进行了第一次重新审查,最终确认了该负

面意见。2024年6月,应欧盟委员会的要求,委员会重新审视了该意见,评估了在决策过程中提交的更多真实世界数据,并审查了现有数据的全面性。此外,委员会还考虑了新的科学顾问小组的意见。此次评估后,CHMP 的建议依然是负面的。

随后,该公司申请进行另一次重新审查。CHMP 重新评估了作为特定义务进行的研究(研究041)的结果以及患者登记数据,并考虑了该公司提供的新分析。结果显示相关数据并无统计意义,研究未能确认 Translarna 的有效性。作为此次重新审查的一部分,CHMP 还重新评估了一项比较两个登记处患者健康结果的研究数据。在这项研究中,来自 STRIDE 登记处的患者在2015年至2022年期间平均接受了5.5年的 Translarna 治疗,而来自 CINRG DNHS 登记处的患者未接受 Translarna 治疗,并在2006年至2016年期间接受了随访。但委员会无法从相关数据中得出有关 Translarna 治疗优势的结论。除此之外,CHMP 还指出,Translarna 的作用机制尚未在其他研究中得到证实,且这些研究表明 Translarna 对抗肌萎缩蛋白的产生影响非常小。

最终,CHMP 建议不再续签 Translarna 在欧盟的上市许可。EMA 将该意见提交至欧盟委员会,欧盟委员会将发布适用于所有欧盟成员国的具有法律约束力的最终决定。

## 前沿信息

### Nature

#### Nature Metabolism: 揭示 1 型糖尿病中

##### 胰高血糖素分泌受损的机制

2024 年 9 月 23 日,牛津大学糖尿病、内分泌学和代谢中心张全团队在期刊《Nature Metabolism》上发表了题为“Loss of electrical  $\beta$ -cell to  $\delta$ -cell coupling underlies impaired hypoglycaemia-induced glucagon secretion in type-1 diabetes”(1 型糖尿病中  $\beta$ -细胞与  $\delta$ -细胞电偶联的丧失是低血糖诱导的胰高血糖素分泌受损的基础)的研究论文。在这项研究中,团队表明从 1 型糖尿病(type-1 diabetes, T1D)患者中分离出的胰岛中,低葡萄糖不会刺激胰高血糖素的分泌,这种缺陷在患有 T1D 的非肥胖糖尿病小鼠中也有重现。

该研究使用非肥胖型糖尿病(non-obese diabetic, NOD)小鼠(一种广泛使用的含有人类 T1D 多基因的小鼠模型)来探索糖尿病患者低血糖诱导的胰高血糖素分泌受损的原因。T1D 的发作与血糖的突然增加相关。在 140 只小鼠的队列中(雌雄各半),有 31 只雌性,8 只雄性患上了 T1D,雌性发病时间早于雄性约 10 周(T1D 与胰腺胰岛素含量减少 97%、胰岛面积减少约 80%,以及胰岛素免疫反应性

和  $\beta$  细胞面积几乎完全丧失相关,而胰高血糖素含量却几乎保持不变)。

可扩散细胞间因子对胰岛激素分泌的调节,已得到充分证实。该研究提供的数据,强调了由  $\beta$  细胞和  $\delta$  细胞的间隙连接的电信号传导的重要性。即残余  $\beta$  细胞功能的保护作用,是由  $\beta$  细胞到  $\delta$  细胞电耦合和  $\beta$  细胞超极化介导的,而不是由分泌因子介导的,其导致生长激素抑制素分泌的刺激和胰高血糖素分泌的抑制。只要循环 C 肽水平(反映内源性  $\beta$  细胞功能)保持在正常值的 15% 以上,T1D 患者发生低血糖的风险就会降低。研究结果最终为使用减少生长抑素作用或分泌的药物,作为恢复 T1D 中低血糖诱导的胰高血糖素分泌的手段,提供了实验依据。最近的研究数据,表明了这种策略的临床效用。

(摘自《Nat Metab (2024)》<https://doi.org/10.1038/s42255-024-01139-z>)

#### Cell Death & Disease: SETD8 抑制剂和

##### 一种新型的肿瘤生物标志物

2024 年 9 月 28 日,西班牙国立癌症研究中心研究人员在期刊《Cell Death & Disease》上发表了研究论文,题为“SETD8 inhibition targets cancer cells with increased rates of ribosome biogenesis”(SETD8 抑制剂靶向具有增加核糖体生物合成速率的癌细胞),

该研究中,研究人员报告了新型 SETD8 抑制剂, SETD8(也称为 KMT5A、PR-SET7 或 SET8)是 SET (Su(var)、Enhancer of zeste、Trithorax)家族的组蛋白甲基转移酶的一部分,是唯一能够催化组蛋白 H4 赖氨酸 20(H4K20me1)甲基化的酶。这种组蛋白修饰之前被认为与一系列细胞功能有关,如染色质压缩、转录、有丝分裂或 DNA 修复。该抑制剂在研究人员试图鉴定阻止 53BP1 病灶形成的化学物质时被发现,而 53BP1 焦点的形成是由 H4K20 甲基化介导的。与之前的报告一致,SETD8 抑制剂能够诱导 p53 表达,尽管它们对 p53 活性细胞或缺陷细胞同样有一定毒性。热稳定性蛋白质组学揭示,这些化合物对细胞核核仁有特殊的影响,这一结论也得到了荧光显微镜和电子显微镜的证实。同样,Setd8 的敲除会导致细胞核核仁应激,并影响核糖体的生成,这表明 SETD8 抑制剂的主要药效靶点是核仁。此外,通过全基因组 CRISPR 筛选发现,调节 SETD8 抑制剂毒性的基因中富集了核仁因子。因此,SETD8 抑制剂的毒性与 MYC 或 mTOR 活性(核糖体生物生成的关键调节因子)相关。总之,该研究提供了一类 SETD8 抑制剂和一种识别最有可能对该疗法产生响应的肿瘤的新型生物标志物。

癌症基因组测序工作揭示,肿瘤细胞中存在的许多驱动突变发生在与染色质调控相关的基因上。这些发现大大提高了研究者开发靶向表观遗传调节剂(“表观遗传药物”)的热情,如今表观遗传学已成为癌症治疗领域非常活跃的领域。针对表观遗传调节剂治疗癌症的初步证据来自 DNA 甲基转移酶(DNMT)抑制剂 5-阿扎胞苷(5-Aza),该药物在 1976 年的临床试验中就被证明对急性髓细胞白血

病(acute myeloid leukemia, AML)有效。其他成功的例子还包括组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)抑制剂,已被批准用于治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤,以及组蛋白甲基转移酶 EZH2 抑制剂,已被批准用于治疗罕见的软组织肉瘤和滤泡性淋巴瘤。

综上,本文报告了研究人员发现的一类新的 SETD8 抑制剂,并提供了机制分析,表明该疗法对核糖体生物发生率高的肿瘤(如 MYC 癌基因驱动的肿瘤)特别有效。

[摘自《Cell Death&Disease》15, Article number: 694 (2024)]

### Nature:揭示肿瘤在 2D 与 3D 空间中的 进化策略和微环境互动

2024 年 10 月 30 日,美国华盛顿大学医学院丁莉团队在期刊《Nature》上发表了题为“Tumour evolution and microenvironment interactions in 2D and 3D space”(二维和三维空间中的肿瘤演化和微环境相互作用)的研究论文。该研究通过共同配准来自 16 个样本的 48 个连续空间转录组学(spatial transcriptomics, ST)切片来重建 3D 肿瘤结构,这提供了对肿瘤空间组织和异质性的见解。此外,通过使用无监督深度学习算法并整合 ST 和索引协同检测(co-detection by indexing, CODEX)数据,研究确定了免疫热区和冷区,并增强了 3D 亚克隆周围的免疫衰竭标记。这些发现通过与 2D 和 3D 空间中局部微环境的相互作用,有助于理解空间肿瘤进化,为肿瘤生物学提供有价值的见解。

耐药性亚克隆通常出现在癌症中,肿瘤微环境(tumour microenvironment, TME)可以通过多种机

制,进一步驱动耐药性。通过将 ST 数据与其他数据类型集成,以检查精细克隆结构并识别细胞间相互作用 (cell - cell interactions, CCI) 与微环境。CODEX 多重成像则可以通过空间定位蛋白质,以此来达到进一步补充 ST 方法的目的。克隆进化仍然是癌症最棘手的问题之一。肿瘤通过突变积累和基于适应度的选择,对环境和治疗刺激的空间和时间适应。以前的研究集中在通过突变推断进化历史,但新技术已经使对空间克隆动力学的研究有了更深入的了解。

该研究中,报告了 6 种不同癌症中 131 个肿瘤 ST 切片的综合特征:乳腺癌 (breast cancer, BRCA)、结肠直肠癌 (colorectal carcinoma, CRC)、胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)、肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC)、子宫体子宫内膜癌 (uterine corpus endometrial carcinoma, UCEC) 和胆管癌 (cholangiocarcinoma, CHOL)。该研究证明,在这些微区域内存在不同的基因克隆,它们有特异性拷贝数变异 (copy number variations, CNV) 并且在致癌途径 (尤其是 MYC 途径) 中具有不同的活性。免疫-肿瘤和基质-肿瘤相互作用,在这些肿瘤区域之间有所不同。这项研究强调了原发性和转移性肿瘤之间的不同特征,包括肿瘤生长模式和转录的差异。研究结果也证实了 3D 空间内不同切片中亚克隆和微区域的连通性。这些重建突出了肿瘤-免疫间期生态位和相互作用。

总之, TME 的暴露被认为是肿瘤变异的第二个主要驱动因素,与微区域边缘癌细胞深度相关的不同转录模式,以及与 TME 免疫细胞相邻的边缘细胞中的特异性富集基因表达,都有关。在实体瘤中,该

研究已经表征了空间不同的肿瘤亚克隆的结构和分布,并通过扰动基因集重叠分析发现,这些亚克隆对相同化合物的反应存在差异。展望未来,预计 3D 数据分析将在癌症研究中发挥越来越重要的作用,技术的进步将推动更深入的分析,从而进一步增强我们对肿瘤的理解。

[摘自《Nature》634, pages 1178-1186 (2024)]

### Communications Biology: 慈惠会医科大学 利用 iPSC 技术成功培育人猪嵌合肾类器官

2024 年 10 月 8 日,日本慈惠会医科大学横尾隆团队在期刊《Communications Biology》上发表了题为“Generation of human-pig chimeric renal organoids using iPSC technology”(利用 iPSC 技术制备人猪嵌合类肾器官)的研究论文。这项研究的重点是生产人猪嵌合肾类器官,因为猪是目前最有前途的异种移植物种。对现有培养系统进行改造,使两个物种的肾脏能够连续发育,从而成功创建人猪嵌合肾类器官。此外,该方法可用于生成人源化异种肾,用于未来的临床应用。该研究提供优化培养条件使早期肾脏发育超越物种障碍,从而为加速临床目的的人源化异种肾脏制造研究奠定了基础。

近年来,将猪器官作为人体器官移植的替代移植物引起了人们的关注,且已经进行了几项利用猪肾的开创性临床研究。一方面,近年来积极开展了利用人诱导多能干细胞 (induced pluripotent stem cell, iPSC) 的器官发生研究。另一方面,使用囊胚互补的嵌合体器官方法也引起了人们的关注,其中,人类多能干细胞被注射到囊胚阶段的胚胎中,这些胚胎经过基因工程改造,不发育特定器官。但是,由此

产生的动物仍然存在伦理问题,因为很难选择性地将人类细胞专门移植到物种间生物体内的目标器官中。

通过将人类 iPSC 衍生的细胞注入不同物种动物的发育器官中进行种间嵌合器官生长被认为是解决器官生产的一种有前途的方法。事实上,在该研究之前,通过利用不同物种的产前肾脏发育环境,实现了异源(包括人类)嵌合肾脏的部分创造。此外,该研究团队的异种移植研究表明,与成体器官移植相比,猪胎肾异源移植到成年猴子上,仅导致较低的免疫排斥反应。

猪被认为是最理想的器官异种移植供体,它们的器官大小相似、生理功能类似于人类、生长迅速,以及易于器官获取,因此,在嵌合肾生产方面具有多项优势。在猪器官的异种移植中,免疫排斥的挑战不断得到解决,团队的最终目标是通过创造人源化猪肾脏,来克服免疫障碍

在该研究中,为了构建一个能够跨物种肾脏发育的培养系统,团队最初修改了现有的人鼠混合类器官培养系统,以延长存活时间,并促进其组成物种的肾脏发育。然后,团队验证了该方法对猪胎儿肾细胞的适用性,最终实现了人猪嵌合类器官的创建。最重要的是,确定的培养条件不仅用于人类异种嵌合肾类器官,而且用于未来临床用途的人类异种嵌合肾。

该研究提供的证据表明,科学界可以通过优化培养条件,使用人、小鼠和猪肾细胞,来实现跨物种肾脏发育。虽然进一步推进肾脏发育以获得肾功能,仍然是一个未来的挑战,但已建立的培养技术具有巨大的潜力,可以加速未来针对临床应用的人源

化猪肾生成的研究。

[摘自《Communications Biology》7, 1278(2024)]

### Nature Communications:揭示胃肠道间质瘤基因组与转录组全景

2024年11月3日,中国科学院上海营养与健康研究所王跃祥、上海交通大学医学院附属仁济医院曹晖等团队在期刊《Nature Communications》上发表了题为“Genomic and transcriptomic landscape of human gastrointestinal stromal tumors”(人类胃肠道间质瘤的基因组和转录组学研究)的研究论文。在该研究中,团队提出了4种具有不同基因组特征、表达谱、免疫特征、临床特征和亚型特异性治疗策略的突出亚型。这种大规模的分析描述了胃肠道间质瘤(Gastrointestinal stromal tumor, GIST)的情况,并为GIST的发病机制和精确治疗提供了进一步的见解。

GIST是最常见的肉瘤,通常起源于胃或小肠。大多数GIST是通过激活KIT(75-80%)或PDGFRA(5-10%)中的突变而触发的。GIST在临床上具有异质性,在个体患者中表现出的疾病侵袭程度也不同,一些低风险病灶保持稳定数年,而另一些病灶则迅速进展为广泛的转移性疾病。TKI抑制KIT/PDGFRα是唯一确定的GIST全身治疗策略。在晚期情况下,TKI耐药突变的演变是不可阻挡的,会进一步导致患者预后不良。

在这项研究中,通过对全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)、全外显子测序(whole-exome sequencing, WES)和全转录组测序(whole-transcriptome sequencing, WTS)的综合分析,团队获得了GIST的综合基因组和转录组景观,并提出了具

有不同基因组特征、表达谱、免疫特征、临床特征和亚型特异性治疗策略的4种突出亚型。此外,团队在GIST中发现了一个反复突变的基因YLPM1,并进行了功能验证。

GIST因其基因组和转录组独特性,具有非常低的编码突变率,这是迄今为止在人类癌症中观察到的最低体细胞编码突变率之一。随着GIST的进展,体细胞编码突变、拷贝数变异(copy number variations, CNV)和结构变异(structural variations, SV)的数量会增加。在侵袭性GIST中,染色体分裂和kataegis这两种大规模的基因组重排事件起着重要作用,它们在塑造侵袭性GIST基因组结构中发挥着关键作用。转移性GIST表现出高度复杂的肿瘤异质性,这可能与酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKI)治疗的失败和GIST的持续适应性演变有关。

多组学研究揭示了GIST的不同分子亚型,并且这些亚型对不同的治疗策略有不同的敏感性。例如,C2亚型(CD8发炎亚型、肠道GISTs)可能对免疫治疗有潜在反应,而C3亚型(免疫沙漠亚型)显示频繁的CDKN2A畸变,可能对KIT抑制剂和CDK4/6抑制剂的联合治疗有反应。已建立的风险分类与C1-C4分类之间存在高度重叠,C1亚型描述了低风险和中风险GIST,而C4亚型包含PDGFRA突变。

GIST中频繁出现的YLPM1突变表明,YLPM1是一种潜在的GIST特异性肿瘤抑制因子,其失活有助于GIST维持增殖信号传导。因此,针对YLPM1缺陷的分子干预可能具有GIST的治疗潜力。GIST的多组学综合分析不仅提供了对GIST发病机制的

补充和更全面的理解,而且为加速基础研究向临床更精确治疗的转化提供了机会。

[摘自《Nature Communications》15, 9495(2024)]

### Nature Neuroscience: 美国艾伦脑科学研究所揭示阿尔茨海默病的革命性多模态细胞图谱

2024年10月14日,美国艾伦脑科学研究所Ed S. Lein团队在期刊《Nature Neuroscience》上发表了题为“Integrated multimodal cell atlas of Alzheimer’s disease”(阿尔茨海默症的综合多模式细胞图谱)的研究论文。该研究使用定量神经病理学,将供体置于疾病假性进展评分中。假性进展分析揭示了两个疾病阶段:病理学缓慢增加的早期阶段,存在炎性小胶质细胞、反应性星形胶质细胞、生长抑素抑制神经元丢失,以及少突胶质细胞前体细胞的髓鞘再生反应;病理学呈指数级增加的后期,兴奋性神经元、Pvalb和Vip抑制性神经元亚型的丢失。

阿尔茨海默病(Alzheimer’s disease, AD)的特征是标志性病理肽沉积和神经退行性变,这些肽在部分重叠的神经解剖轴和颞轴上进展。通常认为,这个过程符合从大脑皮层开始出现 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )斑块的刻板印象,以及始于脑干和边缘系统的过度磷酸化Tau(hyperphosphorylated Tau, pTau)聚集[神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFT)]。

由BRAIN Initiative细胞普查网络(BRAIN Initiative Cell Census Network, BICCN)和BRAIN Initiative细胞图谱网络(BRAIN Initiative Cell Atlas Network, BICAN)催化的最新工作在实验和定量分析方面建立了最佳实践,以利用单细胞基因组学、空间转录组学和补丁测序(patch sequencing, patch-

seq)方法,来表征细胞特性并建立脑细胞类型的知识库。BICCN和BICAN正在绘制第一个小鼠和人脑的全脑细胞图谱。

目前的研究集中在颞中回(middle temporal gyrus, MTG),这是一个涉及语言、语义记忆处理和高阶视觉处理的领域。许多研究证明,MTG是衰老或临床前AD相关的内侧颞叶pTau与AD更高级阶段之间的过渡区,新皮层pTau延伸到大脑中,与痴呆密切相关。这种将跨研究数据整合到公共参考的策略具有高度可扩展性,并为AD社区提供了一个统一的框架。

美国艾伦脑科学研究所在大脑MTG区域构建了AD的综合图谱,该区域是AD病理学的过渡区域,并且拥有最多的细胞类型表型聚合知识。AD的进展可以分为两个主要时期:早期阶段,病理水平较低,认知功能尚未受损,但已出现神经元丢失和早期淀粉样蛋白病理;晚期阶段则表现为AD病理、神经元丢失和认知障碍的显著增加。在AD的早期和晚期,不同类型的神经元和非神经元细胞表现出不同的变化,其中包括特定类型的兴奋性神经元和抑制性神经元的丢失。研究结果揭示了严重受影响的供体表现出广泛的细胞功能障碍,这可能是AD病理学和随后认知能力下降的生物学结果。该研究提供了对AD细胞和分子事件的详细理解,有助于定义受影响细胞的具体类型、位置和疾病进展中的时间点,为未来的治疗策略提供了潜在的靶点,具有重要的临床意义。

(摘自《Nat Neurosci (2024)》<https://doi.org/10.1038/s41593-024-01774-5>)

## Science

**Science Advances:** 美国约翰霍普金斯大学郑雷团队揭秘:信号素3D如何重塑巨噬细胞,加速胰腺癌侵袭

2024年10月16日,约翰霍普金斯大学医学院郑雷团队在期刊《Science Advances》上发表了题为“Semaphorin 3D promotes pancreatic ductal adenocarcinoma progression and metastasis through macrophage reprogramming”(通过巨噬细胞重编程使信号蛋白3D化促使胰腺导管腺癌的进展和转移)的研究论文。该研究表明,改变信号蛋白(semaphorin, SEMA)3D表达导致患癌几率增加,并且神经来源的SEMA3D被胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDA)细胞“劫持”,以促使KRAS中的生长和转移MUT-dependent方式。

PDA是一种令人沮丧的恶性疾病,是癌症致死的第三大原因,与其他癌症类型相比,其生存率最低,为12%。神经周围浸润(Perineural invasion, PNI)是肿瘤细胞侵袭到神经或周围神经的肿瘤,是PDA的一个特征,发生在80%至100%的人类PDA中,并且与患者预后不良和侵袭性肿瘤特征有关。

在最近一项PDA的单核和空间转录组分析研究中,轴突引导分子与PNI和不良预后有关。该研究此前对膜联蛋白A2(一种PDA相关肿瘤抗原和转移相关蛋白)调节的信号通路进行分析,确定了SEMA3D及其辅助受体丛蛋白D1(plexin D1, PLXND1)和神经纤毛蛋白-1,通过自分泌和旁分泌信号传导,参与增加神经迁移和PDA细胞侵袭性,

以促进 PDA 进展和转移。

TME 信号转导可以将巨噬细胞重编程为 M2 样巨噬细胞,这既可以支持 PDA 的进展和转移,也可以影响免疫疗法的疗效。在这项研究中,团队使用 PDA 的基因工程小鼠模型,验证了肿瘤和神经来源的 SEMA3D 都通过巨噬细胞重编程,促进肿瘤进展和转移的假设。

总的来说,SEMA3D 的表达与人类 PDA 肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞(+ tumor-associated macrophages, TAM)的浸润和极化密切相关。该研究结果不仅揭示了 SEMA3D 在 PDA 进展中的重要作用,还表明 SEMA3D 是一个潜在的癌症治疗靶点,强调了靶向 SEMA3D 所有来源的重要性。未来的研究将集中于开发靶向 SEMA3D 的治疗剂,并探索多个轴突引导分子如何协同促进 PDA 的进展和转移。这些发现为 PDA 的治疗提供了新的视角,并可能引导开发出更有效的治疗策略。

(摘自《Science Advances》第 10 卷,第 42 期)

### Science Advances: 揭示抑制肌球蛋白 II, 激活 T 细胞肿瘤攻击新机制

2024 年 11 月 1 日,中国医学科学院、北京协和医学院基础医学研究所刘玉英团队在期刊《Science Advances》上发表了题为“Suppression of non-muscle myosin II boosts T cell cytotoxicity against tumors”(抑制非肌球蛋白 II 增强 T 细胞对肿瘤的毒性)的研究论文。通过使用来自小鼠和癌症患者的 T 细胞,该研究发现 NKX3-2 维持 ADGRB3 表达的活性需要非肌球蛋白 II(non-muscle myosin II, NM II), ADGRB3 形成丝状肌动蛋白(filamentous actin, F-肌

动蛋白)组织,并最终归因于 T 细胞在肿瘤微环境中的牵引力降低。在动物模型中,抑制 T 细胞中的 NM II-NKX3-2-ADGRB3 通路,可有效抑制肿瘤生长并提高检查点特异性免疫疗法的疗效。

NM II 利用源自三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的能量来改变肌动蛋白动力学,并密切参与 T 细胞活化、迁移和突触形成。NM II 对于免疫突触的形成似乎是必不可少的,但它以某种方式影响了免疫突触的稳定性。同工型 NM II 还抑制生长的肌动蛋白束,以控制神经元生长锥中的神经突生长,并影响突起的形成、细胞收缩力、黏着斑、肌动蛋白应力纤维组织和尾部回缩。此外,研究表明,抑制 NM II A 会通过稳定微管,来促进细胞迁移和膜褶皱。

在该研究中,证明 NM II 部分抑制增强了细胞力,从而增强了细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTL)的杀伤功能。NM II 部分抑制通过 NKX3-2 下调 ADGRB3 的转录,最终导致 F-肌动蛋白网络重组,从而增强 CD8+ T 细胞施加的牵引力。此外,在各种类型的肿瘤中,上调的 NKX3-2-ADGRB3 级联反应与 CD8 T 细胞的不良肿瘤浸润和预后有关。

总之,该研究确定了非肌肉肌球蛋白 II(NM II)、NKX3-2、ADGRB3 和 F-肌动蛋白之间的相互作用轴在调节 T 细胞毒性中的关键作用。这一轴通过调节 F-肌动蛋白相关细胞骨架,影响 T 细胞的活化、增殖和杀伤功能。Bleomycin(Ble)能够以剂量依赖性方式靶向 NM II 活性,其中低剂量 Ble 通过重新排列 F-肌动蛋白增加牵引力,从而增强 T 细胞对肿瘤的细胞毒性。此外,操纵 NM II 活性提供了

通过调节肌动蛋白细胞骨架网络来改善 T 细胞介导的免疫反应的可能性。在癌症患者中,外周血 CD8 T 细胞中 NKX3-2 的水平较健康志愿者高,这可能是对肿瘤相关机械应力的反应。T 细胞对呈递的抗原表现出机械反应,这有助于它们与靶标接触并发挥足够的杀伤作用。因此,探索 T 细胞生物物理特性在不同生物和病理背景下的适应性,将成为一个有趣的研究方向,有助于深入理解 T 细胞在免疫反应中的作用及其在癌症治疗中的潜在应用。

(摘自《Science Advances》第 10 卷,第 44 期)

### Science Translational Medicine:

#### CGRP/RAMP1 阻断:子宫内膜异位症新疗法

2024 年 11 月 6 日,哈佛医学院波士顿儿童医院 Victor Fattori 和 Michael S. Rogers 领导的研究团队在期刊《Science Translational Medicine》上发表了题为“Nociceptor-to-macrophage communication through CGRP/RAMP1 signaling drives endometriosis-associated pain and lesion growth in mice”(通过 CGRP/RAMP1 信号传导的伤害感受器与巨噬细胞之间的通信驱动小鼠子宫内膜异位症相关的疼痛和病变生长)的研究论文,研究了内膜异位症(endometriosis)相关的疼痛和病变生长的机制。内膜异位症是一种影响高达 15% 女性的炎症性疾病,目前的治疗方法对许多患者效果不佳。研究显示,伤害感受器的消融能够减少疼痛、单核细胞的募集和病变大小,表明伤害感受器的激活和神经肽的释放对内膜异位症病变的生长和疼痛有作用。

子宫内膜异位症是一种常见的妇科疾病,其病灶由活化的 CGRP+感觉神经纤维支配,这些神经纤

维在疾病的发展和疼痛传递中起着重要作用。研究表明,子宫内膜异位症病灶能直接激活 TRPA1+和 TRPV1+感觉神经纤维,导致 CGRP(降钙素基因相关肽)的释放。CGRP 通过 RAMP1 信号通路改变巨噬细胞表型,抑制其吞噬作用并支持子宫内膜细胞的生长。这一发现揭示了 CGRP-RAMP1 信号通路在子宫内膜异位症中的关键作用。

该研究调查了通过 CGRP/RAMP1 信号传导的感受器神经元与巨噬细胞之间的交流在驱动子宫内膜异位症相关疼痛和病灶生长中的作用。研究人员发现,小鼠和人类子宫内膜异位症病灶含有降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide, CGRP)及其共受体活性修饰蛋白(receptor activity modifying protein 1, RAMP1)。在小鼠中,感受器神经元消除可减少疼痛、单核细胞募集和病灶大小,这表明感受器神经元激活和神经肽释放有助于子宫内膜异位症的发病机制。从机理上讲, CGRP 改变了巨噬细胞表型,抑制了吞噬作用,并以依赖于 RAMP1 的方式支持子宫内膜细胞生长增加。对有病灶的小鼠使用 FDA 批准的阻断 CGRP-RAMP1 信号传导的药物可减少机械性痛觉过敏、自发性疼痛和病灶大小,这表明针对这一轴可能为子宫内膜异位症患者带来临床获益。

总之,对于使用 FDA 批准的药物阻断 CGRP-RAMP1 信号通路可以减轻疼痛并缩小病灶,这一效果在小鼠子宫内膜异位症模型中得到了证实。这表明,针对感觉神经-巨噬细胞 CGRP/RAMP1 轴的治疗策略可能为子宫内膜异位症患者提供新的治疗方法。这种治疗方法的潜力在于其能够针对疾病的病因,而不仅仅是症状,从而改善治疗效果并减少复

发。因此,这一研究方向不仅增进了对子宫内膜异位症病理机制的理解,也为开发新治疗策略提供了科学依据。

(摘自《Science Translational Medicine》第 16 卷,第 772 期)

### Science: DeepMind 开源 AlphaFold3 代码, 引领 AI 蛋白质预测革命

2024 年 11 月 11 日, Catherine Offord 在期刊《Science》上发表了题为“Google DeepMind releases code behind its most advanced protein prediction program”的文章。当 DeepMind 在 5 月 8 日的《Nature》杂志上宣布 AlphaFold3 时,研究人员称这项技术不仅能预测蛋白质的结构,还能预测它们如何与 DNA、RNA 和其他蛋白质相互作用,这对药物发现和其他领域是一个福音。但他们批评了这一宣布本身:尽管《Nature》杂志的编辑指南规定,计算代码必须与发表的研究一起提供,但新论文只包含了“伪代码”——程序运行的步骤列表——以及一个在线门户的链接,允许科学家每天进行有限数量的预测。

这种做法与 DeepMind 在 2021 年在《Nature》杂志上发表的 AlphaFold2 的完整代码的做法形成对比,并与开放性、可复制性和同行评审的公认标准背道而驰,研究人员在一封公开信中争辩,这封信获得了数百个签名。在受到批评后,DeepMind 承诺在论文发表后的 6 个月内发布完整的代码供非商业用途使用。现在,它兑现了这一承诺。计算模型本身已经在代码库 GitHub 上以非商业许可证公开,而帮助调整 AI 模型工作的数字可供完成简短申请表的学

者使用。

AlphaFold3 是一个先进的 AI 蛋白质预测软件, AlphaFold3 是 AlphaFold 的最新化身,这款 AI 彻底改变了仅基于氨基酸序列的蛋白质结构预测,并在今年早些时候为两位 DeepMind 研究人员 John Jumper 和 Demis Hassabis 赢得了诺贝尔化学奖。然而,直到今天,研究人员只能通过 DeepMind 的在线门户使用该程序,该门户每天只允许 20 个请求,并且分子集有限。在社区的批评和要求之后, AlphaFold3 的完整计算机代码才被供非商业用途使用。其能够预测蛋白质结构及其与其他分子的相互作用,这对药物发现等领域具有重要意义。AlphaFold3 的发布可能会促进科学界对蛋白质结构预测方法的进一步研究和改进。对于 DeepMind 最初优先开发在线门户而不是发布代码的决定,研究人员的看法不一,一些人认为这限制了研究的开放性,而另一些则认为这对于计算能力有限的团队来说更实用。尽管现在发布了代码,但一些研究人员认为基于伪代码的替代实现仍然有价值,并且有助于方法的复制和未来的改进。一些研究团队计划将 AlphaFold3 的代码集成到他们的软件中,以提高预测效率和准确性。

(摘自《Science》Doi:10.1126/science.zvqdw12)

### Science Immunology:

#### B 细胞与内源性逆转录病毒的免疫防御

2024 年 11 月 8 日,耶鲁大学医学院免疫生物学系和霍华德休斯医学研究所 Akiko Iwasaki 领导的研究团队在期刊《Science Immunology》上发表了题为“A B cell screen against endogenous retroviruses

identifies glycan-reactive IgM that recognizes a broad array of enveloped viruses” (针对内源性逆转录病毒的 B 细胞筛选可识别聚糖反应性 IgM, 该 IgM 可识别多种包膜病毒) 的研究论文。

该研究聚焦于内源性逆转录病毒 (Endogenous retroviruses, ERVs), 这些病毒构成了脊椎动物基因组的很大一部分, 是古老遗传入侵者的遗迹。ERVs 在 B 细胞缺乏的小鼠中重新激活, 表明 B 细胞在宿主抗 ERV 免疫中起着重要作用。研究通过抗原诱捕策略富集对 ERV 表面抗原反应的 B 细胞, 以研究 B 细胞如何贡献于宿主的 ERV 免疫。

该研究发现了表达天然 IgM 抗体的 ERV 反应性 B-1 细胞, 这些细胞在未免疫的小鼠中存在, 并在先天免疫传感器刺激下数量增加。通过对 ERV 反应性 B-1 细胞的 B 细胞受体库进行分析, 揭示了 Igh VH 基因的使用增加, 这些基因产生的抗体特异性针对 ERV 糖蛋白上的末端 N-乙酰葡萄糖胺 (N-acetylglucosamine, GlcNAc) 结构域, 并通过补体途径介导抗 ERV 反应。这些抗体不仅能识别 ERV, 还能识别其他包膜病毒的糖蛋白, 但不识别自身蛋白。研究结果揭示了天然抗体的一种先天抗病毒机制, 这些抗体对包膜病毒具有广泛的反应性, 构成了一种能够阻止感染性 ERV 出现的天然抗体库。

总之, 研究发现 ERV 反应性 B-1 细胞主要表达天然 IgM, 这些 IgM 能够通过识别 ERV 上的特定糖结构来抑制 ERV 的激活。此外, 这些抗体的分泌受到先天免疫传感器的刺激, 如 TLR7 和 TLR9 的激活。研究还发现, ERV 反应性 B-1 细胞在小鼠的腹膜 B-1 细胞群中富集, 这些细胞具有独特的基因表达模式, 与促进自身更新和存活特征一致。

该研究为理解 ERVs 在宿主体内的控制机制提供了新的视角, 并揭示了 B-1 细胞在抗病毒天然免疫中的作用。研究表明, 针对 ERVs 的天然抗体可能在防御外源性包膜病毒感染中发挥作用, 这为开发新的抗病毒策略提供了潜在的靶点。未来的研究需要进一步探索 ERVs 的调控机制, 以及这些天然抗体在抗病毒反应中的具体作用, 从而为预防和治疗相关疾病提供新的策略。

(摘自《Science Immunology》第 9 卷, 第 101 期)

## CELL

### Cell: 细胞间纳米管介导的线粒体转移增强

#### T 细胞代谢适应性和抗肿瘤功效

2024 年 9 月 14 日, 德国雷根斯堡莱布尼茨免疫治疗研究所的 Jeremy G. Baldwin 在《cell》上发表了题为“细胞间纳米管介导的线粒体转移增强 T 细胞代谢适应性和抗肿瘤功效”的论文, 该文提供了免疫治疗领域的全面概述, 重点介绍了针对各种疾病的新型免疫治疗方法的开发和应用。

众所周知, 线粒体丢失和功能障碍会导致 T 细胞耗竭, 这是基于 T 细胞的免疫疗法成功的主要障碍。在这篇文章中作者描述了一种向 T 细胞提供外源性线粒体的创新平台, 去克服了这些限制。研究人员发现骨髓基质细胞与 T 细胞建立纳米管连接, 并利用这些细胞间高速公路将基质细胞线粒体移植到 CD8+T 细胞中。最佳线粒体转移需要在供体和受体细胞上都使用 Talin2。捐献线粒体的 CD8+T 细胞表现出增强的线粒体呼吸和备用呼吸能力。当

转移到荷瘤宿主中时,这些增压的 T 细胞扩增更稳健,浸润肿瘤的效率更高,并且与不吸收线粒体的 T 细胞相比,表现出更少的耗竭迹象。结果显示线粒体增强的 CD8+T 细胞介导了卓越的抗肿瘤反应,延长了动物的存活时间。这些发现将细胞间线粒体转移确立为细胞器医学的原型,为下一代细胞疗法开辟了途径。

总之,这些发现建立了细胞间线粒体转移作为一个有前途的基于细胞器的技术平台,以改善接受下一代细胞治疗的患者的结果。这些结果的临床转化将需要进一步研究以确定线粒体转移的替代标志物或显著提高转移速率。CD8+T 细胞中线粒体转移的更大限制可能是目前适度的转移速率,这可能会阻止将该技术扩大到临床相关的细胞剂量。从该研究中得出的机理数据为旨在提高传输效率的未来工作提供了蓝图。

(摘自 Cell 187, 1-17, November 14, 2024 )

### Cell: 使用蛋白脂载体安全有效地

#### 在体内递送 DNA 和 RNA

2024 年 9 月 19 日,加拿大阿尔伯塔大学的 Douglas W. Brown 在《cell》上发表题为“使用蛋白脂载体安全有效地在体内递送 DNA 和 RNA”的研究论文,该文向我们展示了通过使用 FAST-PLV 平台和几种给药途径递送 mRNA 和 pDNA,从而在广泛的组织中表达。

遗传药物广泛应用的一个关键限制是缺乏高度耐受、持久和广泛分布的核酸细胞内递送平台。鉴于当前病毒和非病毒方法的优势和局限性,研究人员开发了一种蛋白脂载体(PLV)平台,该平台将

工程病毒融合蛋白整合到基于脂质的配方中,以实现低免疫原性和高耐受性的核酸货物的细胞内递送。PLV 平台利用源自无包膜融合原性正呼肠孤病毒的融合相关小跨膜(FAST)蛋白。FAST 蛋白的长度为 100-200 个残基,是已知最小的病毒融合原。这些融合蛋白在病毒感染的细胞内表达,并被运送到在质膜上,它们促进细胞-细胞膜融合,产生多核合胞体,促进病毒传播。FAST 蛋白在生理 pH 值下起作用,不需要特定的细胞受体,使它们能够融合几乎所有的细胞类型。之前在概念验证实验中表明,FAST 含蛋白脂质体诱导脂质体与细胞融合,并促进包裹膜不透货物的细胞内递送。该研究评估了一组嵌合 FAST 蛋白构建体的融合活性,以鉴定一种高活性 FAST 蛋白嵌合体,该嵌合体被配制成由耐受性良好的脂质组成的 PLV。实验证明 FAST-PLVs 包含一个核酸传递平台,在体外和体内介导封装的 mRNA 和 DNA 的有效传递和表达,同时在啮齿动物和非人灵长类动物(NHP)模型中保持良好的耐受性、低免疫原性和良好的生物分布。

总之,本文提出了一种将 FAST 蛋白的融合诱导活性与基于脂质的非病毒传递载体的安全性和可扩展性相结合来实现全身核酸传递的方法。考虑到 FAST-PLVs 的小尺寸,也包括其高效、低免疫原性、高耐受性和到达肝外组织的能力,预计 FAST-PLVs 将有大量的临床应用,使低成本基因药物在不久的将来得以开发。

(摘自 Cell 187, 5357-5375, September 19, 2024)

### Cell: 动态变构驱动自分泌和旁分泌 TGF- $\beta$ 信号传导

2024 年 10 月 31 日,美国加州大学的金明亮在

《cell》上发表题为“动态变构驱动自分泌和旁分泌 TGF- $\beta$  信号传导”的研究论文,该文描述了一种动态的异构体机制,驱动着自分泌和旁分泌的 TGF- $\beta$  信号传导。

在该项研究中,首先验证了没有 TGF- $\beta$ 1 释放的自分泌信号传导具有生理相关性。实验人员设计了仅全局表达 *tgfb1* 的敲入小鼠,其突变的 *furin* 切割位点不能释放 TGF- $\beta$ 1。这些小鼠中的 TGF- $\beta$  信号转导在存活、繁殖并免受 TGF- $\beta$ 1 缺陷的致命早期组织炎症时保持完整,证明与其潜在复合物结合的成熟 TGF- $\beta$  可以被激活、与其受体结合并发出信号。其次,追求允许 TGF- $\beta$ 1 与 TGF- $\beta$ Rs 结合而不释放的机制。描述了一种动态变构模型,其中,在与  $\alpha$ v $\beta$ 8 结合后,L-TGF- $\beta$ RGD 结合区周围局部构象熵的减少增加了 L-TGF- $\beta$ /GARP 远端区域周围的构象熵,使成熟的 TGF- $\beta$  暴露于 TGF- $\beta$ Rs 而不释放。为了支持该模型,研究人员确定了 L-TGF- $\beta$ 3/GARP 的结构,显示 L-TGF- $\beta$ 1 和- $\beta$ 3 的基础构象熵的程度,不仅决定了不依赖整合素的 TGF- $\beta$  激活的基础水平,还决定了可用于驱动整合素依赖性 TGF- $\beta$  激活的熵。L-TGF- $\beta$ 3 中整合素介导的熵变水平高于- $\beta$ 1 导致成熟 TGF- $\beta$ 3 的旁分泌释放,但不导致- $\beta$ 1 的旁分泌释放,表明自分泌和旁分泌 TGF- $\beta$  信号传导的亚型特异性机制。此外,可以通过稳定  $\alpha$ v $\beta$ 8/L-TGF- $\beta$ /GARP 的不同柔性结构域来操纵熵重分布的方向。

总体而言,所研究的结构和基于细胞的方法揭示了一种基于蛋白质动态的变构机制,该机制在远距离上跨蛋白质复合物重新分配构象熵,该机制与肌动蛋白细胞骨架力无关,并决定自分泌和旁分泌

TGF- $\beta$  功能。总之,这些结果促进了对 TGF- $\beta$  家族成员的潜伏期和激活的机制理解,为通过柔性细胞表面蛋白的蛋白质动态介导的信号传播的结构理解提供了路线图。

(摘自 Cell 187, 1-20, October 31, 2024)

### Cell: 脑脊液蛋白质组学鉴定常染色体显性阿尔茨海默病的早期变化

2024年9月26日,美国华盛顿大学的沈媛媛及 Carlos Cruchaga 在《cell》发表了题为“脑脊液蛋白质组学鉴定常染色体显性阿尔茨海默病的早期变化”的论文,该论文的主要目标是与非携带者相比,辨别在脑脊液和血浆中阿尔茨海默病突变携带者中呈现早期变化的蛋白质。研究人员旨在确定阿尔茨海默病最早的生物标志物,有可能为阿尔茨海默病的症状前阶段提供有价值的见解,并启用早期干预策略。

研究人员检查了 286 名突变携带者和 177 名非携带者的脑脊液蛋白质,并开发了一个多层回归模型来区分这两组之间具有不同伪轨迹的蛋白质。他们使用独立的阿尔茨海默病和散发性阿尔茨海默病数据集验证了他们的发现,并采用机器学习来开发和验证预测模型。该研究确定了 137 种在突变携带者和非携带者之间具有不同轨迹的蛋白质,其中 8 种在传统的阿尔茨海默病生物标志物之前就发生了变化。这些蛋白质被分为三个阶段:早期(应激反应、谷氨酸代谢、神经元线粒体损伤)、中期(神经元死亡、凋亡)和晚期无症状期(微胶质细胞变化、细胞通信)。预测模型揭示了一个由 6 种蛋白质组成的子集,与传统生物标志物相比,该子集更有效地区

分了突变携带者和非携带者。

总之,该研究利用了显性遗传阿尔茨海默氏症研究网络(DIAN)参与者,代表了迄今为止对阿尔茨海默病的全面蛋白质组学分析。通过稳健的方法检测出许多失调的蛋白质,在疾病早期表现出改变的模式,即使在严格的多次测试校正后仍保持统计学意义,突出了阿尔茨海默病中脑脊液蛋白质组的深刻变化。这加强了脑脊液蛋白质组学在研究疾病病理生理学方面的价值。此外,该研究在阿尔茨海默病和散发性阿尔茨海默病的脑脊液蛋白质组之间得出了相似之处,表明了显著的相似之处,但也确定了可能导致对携带阿尔茨海默病基因任何突变的人进行个性化治疗的差异。最终,研究者的结果为创建预测模型和确定潜在的治疗靶点奠定了基础,增强了对阿尔茨海默病的理解,并促进了更有效的未来治疗方法的开发。

(摘自 Cell 187, 1-18, October 31, 2024)

### Cell:对快速眼动睡眠至关重要的 脑桥-髓环及其在帕金森病中的缺陷

2024年10月31日,日本筑波大学的柏木光明在《cell》上发表了题为“对快速眼动睡眠至关重要的脑桥-髓环及其在帕金森病中的缺陷”的研究论文,在这项研究中,基于脑桥被盖的转录组学分析,确定了在快速眼动睡眠期间调节快速眼动睡眠/非快速眼动睡眠和肌肉肌张力的特定神经元亚型,在SLD中建立对促进REMS的神经元的遗传途径使研究者能够进一步检查它们的分布、上游和下游回路以及与人类睡眠障碍的相关性。

这项研究首先确定了位于桥脑亚外侧背侧被盖

区(Subldt)的一种特定神经元亚型,它们表达皮质释放激素结合蛋白(Crhbp)并促进快速眼动睡眠(REM睡眠)。其中Crhbp+S,L,Vn神经元的消融减少了快速眼动期间的睡眠并损害了肌肉张力,Crhbp+subbltdt投射到Gi神经元促进快速眼动睡眠,Crhbp+subLDT投射到BF神经元促进非快速眼动睡眠,CamkIIa+DPGi、Pr神经元通过投射到嗅觉下被盖核促进快速眼动睡眠,在快速眼动睡眠期间,LPGi中假定的谷氨酸能神经元的活动最大,因此可能有助于在快速眼动睡眠期间激活Crhbp+subbltdt投射到Gi神经元。CamkIIa+DPGi、Pr神经元诱导快速眼动睡眠,至少部分是通过嗅觉下被盖核的投射。这些Crhbp+神经元投射到延髓,并与一氧化氮合酶1(Nos1+)神经元相互作用,Nos1+神经元还投射到控制宽前脑活动的区域。形成一个桥脑-延髓回路,构成了REM睡眠的核心回路。重要的是,这项研究发现,在帕金森病伴有REM睡眠行为障碍的患者中,Crhbp+神经元明显减少,这为理解这种神经退行性疾病中睡眠缺陷的机制提供了见解。

综上所述,Crhbp+subbltdt神经元可能是改善帕金森症进展的靶点。在未来,重要的是要检查这些发现是否为开发改善帕金森伴睡眠不足的方法提供线索。

(摘自 Cell 187, 1-18, October 31, 2024)

### Cell:药物治疗后肠道微生物群落行为的出现

2024年10月31日,德国海德堡大学的Sarela Garcia-Santamarina在《cell》上发表了题为:“药物治疗后肠道微生物群落行为的出现”的论文,该项研究调查了肠道微生物群在复杂社区环境下对药物治

疗的反应,并与单一细菌物种的反应进行了比较。

研究人员组装了一个由6个门26个属的32个物种组成的合成群落,代表健康人类肠道微生物群落,在37℃的厌氧条件下在改良歧阜厌氧培养基肉汤(mGAM)中培养,并测试了30种不同药物对该群落及其单一物种的影响。在30种测试药物中,21种是人类靶向药物,9种是抗感染药物。他们发现,在所有药物-微生物相互作用中的26%中,群落表现出与单一物种反应不同的新兴行为。其中,药物敏感物种在群落环境中受到保护的"交叉保护"现象比"交叉敏感"现象(即物种在群落中更易受药物影响)多出6倍。然而,在较高药物浓度下,这种群落保护作用会减弱,而交叉敏感性则会增加,表明微生物群落的抗逆能力在受到较强干扰时可能会崩溃。研究人员证明,药物的生物转化和生物富集都有助于观察到的交叉保护现象,并确定了负责降解和解毒某些药物的特定酶和物种。

总之,研究确定大多数药物-肠道细菌相互作用在所在区域中保持不变,但几乎每种药物都会发生特定区域成员的交叉保护和/或交叉敏感。了解所在区域环境中发生变化的此类相互作用可能有助于在未来建立更准确的区域对药物反应的预测模型。研究进一步表明,群落对某些药物的恢复力高于单个物种,但达到一定的浓度限度之后区域保护下降,交叉敏感和个体化行为占主导地位,这绘制了控制药物与肠道细菌之间相互作用的一些潜在机制。

(摘自 cell 187, 6346-6357, October 31, 2024)

### Cell: 花叶 sarbecovirus 纳米颗粒在接种疫苗前的动物中引发交叉反应反应

2024年10月3日,美国加州理工学院的 Alexander A. Cohen 在《cell》上发表了题为:"花叶 sarbecovirus 纳米颗粒在接种疫苗前的动物中引发交叉反应反应",该论文评估了一种基于嵌有8种不同冠状病毒受体结合域(RBD)的嵌体纳米颗粒的泛冠状病毒疫苗。

该研究为开发一种可以预防未知 sarbecovirus 和新 SARS-2 变体的疫苗使用了一种方法,该方法涉及同时显示随机排列在基于蛋白质的60聚体纳米颗粒(镶嵌-8b RBD 纳米颗粒)上的8种不同的 sarbecovirus RBD,并评估了 Ab 对代表匹配(纳米颗粒上的 RBD)和不匹配(RBD 不在纳米颗粒上)病毒的 RBD 的反应。该团队发现,与动物模型中的同型(SARS-2 RBD)纳米颗粒相比,马赛克-8b 纳米颗粒显示出增强的异源结合和对 sarbeco 病毒攻击的保护。与单一 SARS-CoV-2 RBD 纳米颗粒相比,嵌体-8b 纳米颗粒引发了更广泛的交叉反应性抗体反应,并在动物模型中提供了对 SARS-CoV-2 和不匹配的 SARS-CoV-1 的保护。表位分析显示,与主要针对可变表位的单一疫苗相比,嵌体-8b 疫苗更倾向于刺激针对更保守 RBD 表位的抗体。这些结果表明,嵌体-8b 纳米颗粒疫苗可能能够保护人群免受当前和未来 SARS-CoV-2 变异体以及其他可能从动物传播到人类的冠状病毒的感染。

综上所述,该结果支持一个模型,在该模型中,OAS 影响对免疫原的反应,但免疫系统也可以产生新的反应。因此,提倡使用最大多价的 sarbecovirus

下一代疫苗,这些疫苗不需要在单次免疫中更新,而不是不断更新新的单价或二价疫苗。

(摘自 cell 187, 5554–5571 October 3, 2024)

### Cell:病毒 DNA 聚合酶结构揭示了 抗病毒药物耐药性的机制

2024 年 10 月 3 日,美国哈佛医学院的 Sundaresh Shankar 在《cell》发表了题为:“病毒 DNA 聚合酶结构揭示了抗病毒药物耐药性的机制”的研究论文,该文旨在揭示高分辨率冰冻电子显微镜结构揭示了疱疹病毒(HSV) DNA 聚合酶全酶复合物的关键机制,这些机制驱动了药物选择性和耐药性。

该研究通过高分辨率冷冻电子显微镜结构揭示了单纯疱疹病毒 DNA 聚合酶全酶复合物的关键机制:催化亚基 Pol 和可溶性因子 UL42 结合 DNA 来促进持续的 DNA 合成;在没有进入核苷酸的情况下,观察到 Pol 处于多种构象状态,其中手性结构域采取了闭合状态;药物结合结构显示抗病毒药物可能选择性地结合更容易采取闭合构象的酶;分子动力学模拟和一种耐药突变体的冷冻电子显微镜结构表明,某些耐药突变通过调节构象动力学而不是直接影响药物结合来产生耐药性。这些结构为理解这种重要病毒 DNA 聚合酶的药物选择性和耐药性机制提供了见解。构象动力学可能受到疱疹病毒聚合酶与其他蛋白质相互作用的影响。额外的结构和 MD 模拟可能有助于进一步描述抗病毒耐药机制。未来的实验可以使用单分子荧光共振能量转移来评估耐药突变对疱疹病毒聚合酶指结构域构象动力学的影

响。总之,药物结合的结构进一步阐明了抗病毒药

物如何选择性地结合更容易采取闭合构象的酶。未来评估耐药突变对疱疹病毒聚合酶手指结构域构象动力学影响的实验可以使用单分子荧光共振能量转移进行 ACV,除了是核苷酸结合的竞争性抑制剂外,还是专性链终止器,它与生长中的 DNA 结合会产生一个“死端”复合物,下一个核苷酸就会在其中结合。确定这种 DNA 引物被 ACV 终止的死端复合体的低温电镜结构对于理解药物作用和耐药性的机制也很重要。

(摘自 cell 187, 5572–5586 October 3, 2024)

### Cell:STK19 定位 TFIIF 进行游离转录偶联 DNA 修复

2024 年 11 月 12 日,美国哈佛医学院的 Tycho E. T. Mevissen 在《cell》上发表了题为:“STK19 定位 TFIIF 进行游离转录偶联 DNA 修复”的研究论文,该论文描述了在青蛙卵提取物中建立一个无细胞系统来研究转录偶联核苷酸切除修复(TC-NER)的过程。

研究人员为了在青蛙卵提取物中实现高效和可诱导的转录,首先构建了一个质粒,其中包含一个强基础启动子,两侧是 GAL4 上游激活序列;在实现了有效的无细胞转录后,为了在体外概括转录偶联核苷酸切除修复,则在转录起始位点下游的转录 DNA 链 122 或 322 个碱基对中放置了顺铂 1,3-GTG 链内交联;进一步测试无细胞系统是否概括了真正的 TC-NER,并解决了该系统中的修复是否需要先前表征的蛋白质-蛋白质相互作用和活性后,再使用限制性内切酶,其交错切割允许两条 DNA 链分化。并且,已有数据提供了强有力的证据表明,STK19 是作用于无差错修复上游的核心 TC-NER 因子。为

了确定 STK19 如何促进修复, 研究使用 AF-M 筛选潜在的 STK19 相互作用因子。随后, 使用单颗粒冷冻电镜来解析 STK19 的结构, 该结构与含有 CSB、CSA-DDB1、DDA1、ELOF1 和 UVSSA 的 RNAPoIII 延伸复合物结合。结构预测引导的诱变进一步表明, STK19 也在功能上与 TFIH 的 XPD 亚基相互作用。最后, 研究人员确定了 CSA 和 UVSSA 的 C 端尾部之间的界面, 这对 TC-NER 至关重要。

研究表明, 虽然这些提取物可以支持全基因组 NER, 但它们缺乏关键的 TC-NER 因子, 如 CSB、CSA、UVSSA、ELOF1 和 STK19。通过补充这些因子的重组版本, 作者能够在体外重建高效的 TC-NER。使用 AlphaFold-Multimer 和低温电子显微镜分析表明, STK19 是 TC-NER 复合物的一个组成部分, 与 CRL4CSA 和 RNA 聚合酶 II 相互作用。作者提出, STK19 有助于将 TFIH 复合物定位在停滞的 RNA 聚合酶前面, 以促进损伤验证和修复。

总之, 该文提出了一个 STK19 如何促进 TC-NER 的模型。van den Heuvel 等人的随附手稿将 STK19 确定为哺乳动物细胞中重要的 TC-NER 因子, 并同样得出结论, 它将下游 DNA 上的 TFIH 置于停滞的 RNA Pol II 之前。

(摘自 Cell 187, 1-16 December 12, 2024)

## The Lancet

**Lancet: 局部晚期宫颈癌患者诱导化疗后标准  
放疗与单独标准放疗 (GCIG INTERLACE):  
一项国际性、多中心、随机 3 期试验**

2024 年 10 月 19 日, 英国伦敦大学的 Mary

McCormack《lancet》上发表了题为“局部晚期宫颈癌患者诱导化疗后标准放疗与单独标准放疗 (GCIG INTERLACE): 一项国际性、多中心、随机 3 期试验”的研究论文, 该论文研究了放疗联合或不联合诱导化疗, 以确定诱导化疗是否能提高无进展生存期和总生存期。

该研究在巴西、印度、意大利、墨西哥和英国的 32 个医疗中心进行。在 2012 年 11 月 8 日至 2022 年 11 月 17 日期间, 入组了 500 名符合条件的患者, 患有局部晚期宫颈癌 (FIGO 2008 年淋巴结受累的 I B1 期疾病, 或 I B2、II A、II B、III B 或 IV A 期疾病) 的成人 ( $\geq 18$  岁) 被随机分配 (1:1) 单独放疗组 ( $n=250$ ) 或诱导化疗联合放疗组。在 500 名患者中发现 354 名 (70%) 患有 II B 期疾病, 56 名 (11%) 患有 III B 期疾病。215 例 (43%) 患者的盆腔淋巴结呈阳性。230 例 (92%) 接受诱导化疗的患者至少有 5 个周期。诱导化疗和放疗之间的中位间隔为 7 天。然后接受基于顺铂的标准放疗 (每周一次静脉注射顺铂 40mg/m<sup>2</sup>) 持续 5 周, 分 20-28 次进行 45.0-50.4Gy 外照射放疗加近距离放射治疗, 以达到至少 2Gy 等效剂量 78-86Gy) 单独或诱导化疗 (每周一次静脉注射卡铂, 接受者操作曲线下面积 2 和紫杉醇 80mg/m<sup>2</sup> 持续 6 周), 最后是标准的基于顺铂的放疗。研究人员对 212 名 (85%) 诱导化疗联合放疗组的参与者和单独放疗组的 224 名 (90%) 参与者给予 4 个或更多周期的顺铂。462 名 (92%) 参与者接受了外照射放疗和近距离放射治疗, 中位总治疗时间为 45 天。中位随访 67 个月, 诱导化疗联合放疗组的 5 年无进展生存率为 72%, 单独放疗组为 64%, 风险比 (HR) 为 0.65

(95%CI 0.46-0.91,  $p=0.013$ )。诱导化疗联合放疗组的 5 年总生存率为 80%, 单独放化疗组为 72%, HR 为 0.60(95%CI 0.40-0.91,  $p=0.015$ )。放化疗组 250 例个体中有 147 例(59%)报告了 3 级或更高级别的不良事件, 而单独放化疗组的 250 例个体中有 120 例(48%)报告了 3 级或更高级别的不良事件。这些数据说明了短程诱导化疗后放化疗可显著提高局部晚期宫颈癌患者的生存率。

总之, 这种短程诱导化疗方案在 7 天内进行放化疗可提高局部晚期宫颈癌患者的生存率。它现在应被视为一种护理标准, 并被纳入未来试验的设计中, 这些试验探索纳入治疗局部晚期宫颈癌的新药物。

(摘自 lancet Volume 404, Number 10462, p1493-1614, 2024 October 19, 2024)

#### **Lancet: 替米沙坦、氨氯地平 and 吲达帕胺的新型低剂量三联单药组合与双重组合治疗高血压的疗效和安全性: 一项随机、双盲、主动对照的国际临床试验**

2024 年 10 月 19 日, 英国伦敦大学的 Anthony Rodgers 在《lancet》上发表题为“替米沙坦、氨氯地平 and 吲达帕胺的新型低剂量三联单药组合与双重组合治疗高血压的疗效和安全性: 一项随机、双盲、主动对照的国际临床试验”的研究论文, 该研究指出这种新型低剂量三联 SPC 为临床实践中管理高血压提供了一种新的治疗选择, 可能改善血压控制。

该试验于 2021 年 7 月 9 日至 2023 年 9 月 1 日期间进行。将 1385 名参与者随机分为四组: 551 名受试者接受 GMRx2 治疗, 276 名受试者接受替米沙坦-吲达帕胺治疗组, 282 名受试者接受替米沙坦

-氨氯地平治疗, 276 名受试者被分配到氨氯地平-吲达帕胺组。平均年龄为 59 岁 (SD. 11), 712 名 (51%) 参与者自我报告为女性, 673 名 (48.6%) 男性, 筛选访视时的平均临床血压为 142/85 毫米汞柱, 平均服用 16 种降压药。在服用 GMRx2 半剂量后, 随机分组时的平均临床血压水平为 133/81 毫米汞柱, 平均家庭血压水平为 129/78 毫米汞柱。在第 12 周时, GMRx2 组的平均家庭收缩压为 126 毫米汞柱, 低于每种双重组合: -2.5 (95%CI. -3.7 至 -1.3,  $p<0.0001$ ) 与替米沙坦-吲达帕胺, -5.4 (-6.8 至 -4.1,  $p<0.0001$ ) 与替米沙坦-氨氯地平, 以及 -4.4 (-5.8 至 -3.1, -3.1,  $p<0.0001$ ) 与氨氯地平-吲达帕胺的比较。对于相同的比较, 第 12 周时临床血压的差异为 4.3/3.5 mm · Hg、5.6/3.7 mm · Hg 和 6.3/4.5 mm · Hg (均  $p<0.001$ )。第 12 周时临床血压控制率低于 140/90 毫米汞柱 (GMRx2) (74%) 优于每种双重组合 (范围 53-61%)。GMRx2 组有 11 名 (2%) 参与者因不良事件而停止治疗, 替米沙坦-吲达帕胺组有 4 名 (1%), 替米沙坦-氨氯地平组有 3 名 (1%) 参与者, 氨氯地平-吲达帕胺组有 4 名 (1%) 参与者, 该试验首次评估替米沙坦、氨氯地平 and 吲达帕胺作为三重半剂量和三倍标准剂量联合治疗高血压的影响。该试验评估了比以前研究更低的血压水平的疗效, 并表明三联疗法比二联疗法更有效, 显著降低了家庭和诊所的血压, 并改善了半剂量和标准剂量的血压控制。治疗方案耐受性良好, 因不良事件而退出的人数没有增加。

总之, 替米沙坦、氨氯地平 and 吲达帕胺的半剂量和标准剂量的新型三联 SPC 在降低血压方面比二联疗法更有效, 并且耐受性良好。与单独用药相比,

SPC 可用性的增加有望提高依从性,并且此处测试的干预措施可以促进临床相关的疗效改善,适用于大量在双重联合治疗后血压仍未控制的高血压患者。

(摘自 lancet Volume 404, Issue 10462, p1536-1546, October 19, 2024)

### **Lancet:孟加拉国儿童单剂破伤风类毒素结合疫苗后的 5 年疫苗保护 (TyVOID):一项整群随机试验**

2024 年 10 月 12 日,英国牛津大学的 Firdausi Qadri 和 Farhana Khanam 在《lancet》上发表了题为“孟加拉国儿童单剂破伤风类毒素结合疫苗后的 5 年疫苗保护 (TyVOID):一项整群随机试验”,这项研究延长了之前在孟加拉国进行的一项针对伤寒结合疫苗 (TCV) 的集群随机对照试验的随访时间,以评估 5 年内疫苗保护力的减弱。

该研究进行了一项整群随机对照试验 (TyVAC; ISRCTN11643110) 于 2018 年至 2021 年期间在孟加拉国达卡。根据 9 个月至 15 岁的儿童居住集群的随机化结果,在 2018 年 4 月 15 日至 2019 年 11 月 16 日期间接种单剂伤寒结合疫苗或日本脑炎疫苗。根据方案,接受日本脑炎疫苗的儿童被邀请在 2021 年 1 月 6 日至 8 月 31 日的最后一次就诊时接受伤寒结合疫苗。这项后续研究将原始试验的随访延长至 2023 年 8 月 14 日。本研究的主要终点是比较 2018-19 年接受伤寒结合疫苗的儿童(之前的伤寒结合疫苗组)和 2021 年接受疫苗的儿童(最近的伤寒结合疫苗组)血培养证实的伤寒发生率,以评估疫苗保护的相对下降,评估 5 年内疫苗保护力是否减弱。研究人员发现,与 2021 年最近接种伤寒结合

疫苗的儿童相比,2018-2019 年接种的儿童在 2021-2023 年间的伤寒发病风险增加了 3 倍,表明疫苗效力随时间而下降。疫苗在接种后 3-5 年的保护效力估计为 50%,2 岁以下接种的儿童疫苗有效性从 85%下降到 24%,下降的最快。而疫苗保护作用的减弱与抗 VIIgG 抗体水平的下降相关,年轻接种者的衰减速度更快。这些结果表明,可能需要在入学年龄左右给予伤寒结合疫苗加强剂,特别是对于年幼时接种的儿童,以维持保护效果。此外,还使用检测阴性设计进行了一项嵌套研究,将最近的伤寒结合疫苗和以前的伤寒结合疫苗组与未接种疫苗的个体进行比较,并在 1500 名儿童的子集中进行了免疫原性研究。

总之,这项研究揭示了在接种疫苗后 3-5 年单剂伤寒结合疫苗所赋予的保护作用下降,在年龄较小时接种疫苗的儿童中观察到更明显的减弱。这一发现与不同年龄组抗体浓度的衰减一致。考虑到衰变,对于在 2 岁以下接种疫苗的儿童,可以考虑在入学年龄前后接种加强剂,以在儿童患伤寒风险最大的学年维持对伤寒结合疫苗的保护。

(摘自 lancet Volume 404, Issue 10461, 1419-1429, October 12, 2024)

### **Lancet: 适应文化并基于认知行为疗法的干预对英国南亚妇女产后抑郁症的疗效 (ROSHNI-2): 一项多中心、随机对照试验**

2024 年 10 月 12 日,英国曼彻斯特大学的 Nusrat Husain 和 Farah Lunat 在《lancet》上发表了题为“适应文化并基于认知行为疗法的干预对英国南亚妇女产后抑郁症的疗效 (ROSHNI-2):一项多中

心、随机对照试验”的研究论文,该论文评估了一种名为“积极健康计划”(PHP)的文化适应性认知行为疗法(CBT)干预措施在英国南亚妇女产后抑郁中的疗效。

该研究采取随机对照试验,采用文化适应招募和内部试点,将积极健康计划(干预组)与常规治疗(对照组)对患有产后抑郁症的英国南亚女性进行了比较。该研究在英国的五个中心进行。参与者年龄在 16 岁或以上,符合 DSM-5 抑郁症标准,并且婴儿年龄为 0-12 个月。随机化(1:1)按中心分层,区块大小为 18,并通过独立的远程电话服务完成积极健康计划在 4 个月内进行了 12 次小组会议。主要结局是随机分组后 4 个月抑郁恢复情况(定义为汉密尔顿抑郁量表[HDRS]评分 $\leq 7$ ),并在 12 个月时进行了评估。研究发现,在随机分组后 4 个月,积极健康计划组(281 人中的 138[49%])显著高于对

照组(281 人中的 105[37%];调整比值比 1.97[95%CI 1.26-3.10])。在 12 个月的随访中,这种差异不再显著(1.02[95%CI 0.62-1.66])。即积极健康计划组中有更高比例的参与者从抑郁中恢复,与对照组相比存在显著差异。然而,在 12 个月的随访中,这一差异不再显著。研究结果表明,文化适应的积极健康计划干预措施可以帮助更快地从产后抑郁中恢复,但需要进一步研究来维持治疗效果并建立扩大规模的策略。

总之,这些结果都说明了开发和测试旨在解决远程干预治疗效果的护理模式的潜力。未来的研究应优先考虑扩大积极健康计划的策略,将类似的干预措施纳入公共心理健康保健框架,以实现长期利益。

(摘自 lancet Volume 404, Issue 10461, p1430-1443, October 12, 2024)

## 行业研究

# 2024 年上半年中国医药行业研究报告

### 一、行业概况

2024 年上半年,医药行业的表现整体承压,但不同子板块表现不一。医药制造业整体增速放缓,多个医药子行业的营业收入和净利润均出现下滑。根据报告,496 家医药上市公司发布的半年报显示,总营收同比下滑 0.44%,净利润同比下滑 0.92%。不过,化学制剂、血液制品、医疗耗材等板块展现了较强的增长韧性,尤其是中成药、西成药及一次性耗材等的出口表现良好。

### 二、2024 年上半年影响行业业绩的关键因素

#### 1. 积极因素

技术升级:创新药和高端医疗器械的持续研发推动了行业高质量发展。比如,10 家创新药企业的 14 种药品取得了显著的销售增长,其中百济神州的泽布替尼销售增长 122%。

出海市场扩展:医药出海逐渐成为中国企业的重要收入来源。上半年中国药企达成了约 42 项 License-out 授权合作,总金额达 255 亿美元,同比增长 80%。

政策护航:多项政策支持医药创新,从审批到价格管理,形成了完整的创新生态链。政府政策支持创新药参照国际定价,尤其是在医保体系上给予支持,有助于推动医药行业高质量发展。

#### 2. 负面因素

价格下跌:由于集采政策扩大,一些医药产品和医疗器械的价格持续下跌,特别是原料药、疫苗等领域竞争激烈,压缩了利润空间。

投融资低迷:2024 年上半年,医药健康领域的一级市场融资完成 415 笔,但融资额同比下降 32.3%。资金紧缩对生物医药企业的研发投入和人才稳定性造成了一定影响。

产业链“去中国化”:全球供应链调整和国际局势波动推动了部分医药产业链的“去中国化”趋势。中国原料药出口因国际竞争加剧而受到冲击。

### 三、2024 年下半年展望:四大值得关注的子板块

#### 1. 创新药

创新药具备较大的增长空间。中国创新药的市场份额仅为美国的 15%,未来市场拓展空间大。下半年,市场对适应症人群广、临床效果佳以及支付价格稳固的创新药品种有较高期待。尤其是广适应症、出海产品、以及医保谈判续约品种有望稳步提升业绩。

#### 2. 血液制品

血液制品需求稳定且供给不足,供需矛盾为行业的长远增长提供动力。随着“十四五”期间多个

省份新增血浆站并提升采浆技术,供给侧改善预示着该行业将迎来高景气阶段。领先企业如天坛生物、华兰生物均计划增加采浆能力。

### 3. 品牌中药

品牌中药在成本端与市场端均具有独特优势。在量价齐升的推动下,品牌中药在新推出的 OTC 产品和大健康消费品领域表现出色。云南白药、东阿阿胶等龙头品牌表现亮眼,部分品种的独家竞争优势和品牌效应有效抵御了原材料涨价和集采降价的影响。

### 4. 医疗耗材

医疗耗材板块的业绩在下半年将继续释放,尤其是一次性耗材和创新耗材品种具有较强的市场需求。一次性耗材在经历了产能出清和全球需求回暖后,其业绩预计将实现显著提升;创新耗材中,介入无植入、可降解、可吸收类产品具备良好的市场前景,成为下半年的增长点。

## 四、市场表现及资金流向

2024 年 8 月,医药生物板块指数收跌 3.28%,表现较沪深 300 略有抗跌,但整体仍处于低迷状态。下半年,公募基金的医药配置比例下滑到 5.36%,处于近年低位。北向资金则在医药板块维持相对稳定的持仓,有望在下半年逐步回流。此外,医药板块的估值目前处于历史较低水平,尤其是化学制药和中药子板块的估值有所下降。

## 五、美国医保政策的影响

2024 年上半年,美国医保谈判带来的降价措施(降幅中位数达 66%)将对全球创新药市场产生深远影响。虽然 IRA 法案规定的价格降幅在 2026 年生效,但对制药企业的未来定价和市场竞争策略提出了新的挑战。随着全球创新药支付环境趋紧,未来药品开发或将转向大适应症和早期前线疗法。

## 六、风险与挑战

2024 年下半年,医药行业仍面临政策、国际局势和融资环境的潜在风险。部分产业链的“去中国化”可能进一步影响中国药企的国际竞争力,而集采政策的持续扩展和原材料价格波动等外部压力将影响企业盈利能力。同时,部分生物医药项目的投融资困难可能影响研发和人才稳定性。

## 七、总结

2024 年上半年中国医药行业在增速放缓的背景下迎来结构化转型。下半年,创新药、血液制品、品牌中药、医疗耗材等细分板块表现潜力较高,得益于技术升级、政策扶持和供给侧改善。虽然行业整体面临成本压力和国际环境挑战,但随着新药研发提速和医疗需求的持续增长,医药行业在中长期内有望实现稳定增长。

(摘编自粤开证券《医药行业业绩表现及影响因素分析——2024 年上半年医药行业分析》)

# 浙江省促进浙产中药传承创新发展实施意见解读

为推动浙产中药高质量发展,浙江省人民政府办公厅发布了《关于进一步促进浙产中药传承创新发展的实施意见》(以下简称《实施意见》)。该文件以中药传承和创新为核心,明确发展总目标,部署重点任务,为浙江中医药现代化和中医药强省建设提供了重要指引。以下对《实施意见》的主要内容进行梳理和解读。

## 一、总体目标

《实施意见》以全面提升浙产道地药材质量水平为核心,以增强浙产中药创制活力为重点,深入推进中医中药融合发展,加快实现中医药现代化和中医药强省建设。根据规划,到2027年,全省将构建起种植、加工、流通、使用等环节更加完善的中药质量体系。中药材种植规模将达到100万亩,中药全产业链综合产值达到1000亿元。同时,依托信息化和现代化手段,实现全省二级以上公立中医医院追溯管理全覆盖,新老“浙八味”中药材的使用量显著提高。

## 二、重点任务

《实施意见》从品质提升、科技创新与保护、推广使用、数字化赋能、支持与管理五个方面提出了重点任务。

### (一) 强化浙产中药品质提升

《实施意见》围绕种植、加工、标准三个维度部署了相关任务:

1. 种植品质提升:支持建设“道地药园”基地、“三无一全”品牌基地、《中药材生产质量管理规范》(GAP)基地、林下道地中药材种植基地和良种繁育基地,推行“六统一、可追溯”管理模式。深化“科技强林”“机械强林”行动,加快林地经营权流转,开展林业股份合作制改革,推进林下道地中药材种植基地认定和监测工作。

2. 加工品质提升:深入规范中药材产地加工程序,遵循传统加工习惯,更新中药饮片生产企业采购目录,并推广“共享车间”试点,提升初加工效率。大力传承与创新中药炮制技术,挖掘“浙八味”等经典技艺,建设2个以上国家级传承基地。支持生产加工企业技术集成与工艺创新,新建3家中医药智能工厂、未来工厂,推动中药加工智能化发展,全面提升浙产中药品质与市场竞争力。

3. 标准体系完善:发布《浙江省道地药材目录(第二批)》,完善中药材全产业链生产标准,制定铁皮石斛、灵芝、山茱萸等食品安全地方标准,制修订100项中药炮制规范和中药配方颗粒质量标准,制定40项道地药材质量等级标准。同时,推动建立中医药国际标准化合作基地,支持申报5项浙产道地药材国际标准,全面提升浙产中药国际化水平。

### (二) 强化科技创新与保护

中药的现代化发展离不开科技创新和知识产权保护。《实施意见》提出以下方向:

1. 建设创新平台:着力打造中医药领域科技创新平台,推进中医药协同创新网络建设,加强国家药监局重点实验室和中药真实世界研究中心建设,分批设立医药创新和审评柔性服务站。谋划建设中医药领域重大科技基础设施,支撑科技成果产业化,认定符合申报条件的省重点实验室。支持高水平研究型中医院和省中医药研究院建设,强化多学科交叉联合攻关,推动浙产中药研究与转化。

2. 推动制剂研发转化:持续加大重大科技项目部署力度,支持重大疾病、罕见病等领域中药创新药的研发,且给予财政支持。推动“千方百剂”项目,重点支持浙产道地药材为原料的中药制剂研发和转化,新增医疗机构中药制剂50种,新增中药新药批件10件。

3. 加强知识产权保护:通过快速保护服务、地理标志培育等手段,提升中药产业知识产权保护能力。支持申报重要农业文化遗产,促进农业文化遗产创造性转化、创新性发展。

### (三) 强化推广使用

推广使用是中药从田间走向临床的重要环节。《实施意见》提出:

1. 打造区域品牌:推动磐安江南药镇等中药材特色小镇能级提升,培育15个中药材产业强镇。做优做深“食药同源”产业,支持“浙江十大药膳”品牌,增强“衢六味”“丽九味”等区域品牌影响力。

2. 促进优质优价:建立中药全链条追溯标准体系和服务平台,推动浙产道地药材的全链条质量追溯,实现“来源可查、去向可追、责任可究”。全省二级以上公立中医医院实现追溯全覆盖,推广中药饮片分级质控评价,完善医保支付政策,确保饮片品规

达到200种以上。

3. 推动临床使用:鼓励医疗机构优先采购和使用道地药材,研发和推广中药制剂,支持中药配方颗粒的合理使用,完善医保支付政策,为中药临床使用提供保障。

4. 促进产业融合:发展“中医药+”模式,实施中药材产业换道领跑战略。支持保健食品、特医食品、康养产品等领域的研发与应用,推动中药材非药用部位深度开发和资源循环利用。发展“中医药+旅游”,建设特色小镇、研学基地等,促进中药产业与文旅康养融合,推进中医药“走出去”,鼓励参与国际展会,支持国家中医药服务出口基地建设。

### (四) 强化数字赋能

在数字化转型背景下,浙江着力推进中药产业的数字化发展:

1. 数字化监管:深化“中医处方一件事”改革,建设大数据综合分析与监测预警系统,加强中药医疗机构使用监管预警。优化“黑匣子”应用系统,扩大中药品种接入数量,提升在线监测和安全监管水平。完善中药产业大脑,推动与“浙里中医大脑”等系统互联共享。

2. 企业数字化转型:鼓励中药制造企业申报省级生产制造方式转型示范项目,符合条件的按规定给予财政支持。山区海岛县申报的项目可适当降低投资额。鼓励企业建设省级重点工业互联网平台,对符合条件的,省财政给予最高500万元补助。

3. 产业数字化发展:构建中药农业、工业、商业场景应用,沉淀行业知识并建立知识模型。推广省食用林产品追溯平台,探索中药产业数据要素价值释放路径,支持真实世界研究数据采集与应用,迭代

升级浙江中药数字化标本馆,加快中药鉴定技术传承创新发展。

#### (五) 强化支持与管理

为了保障政策落地,《实施意见》从组织协调、人才培养、金融支持等方面提供保障措施:

1. 加强部门协同:充分发挥行业协会、学会和医疗机构的作用,强化政策落实的协同推进。

2. 加强人才培养:中医药高等院校、高水平研究院、行业协会、学会等应加强合作,构建浙产中药种植、企业生产加工、部门监管的人才培养课程体系,分类别开展培训,培养适应中药产业高质量发展的专业人才。同时,加强中药材产业技术队伍建设,开展技能竞赛,利用各类资源建立中药检查员实训基地,提升审评、检验、检查等队伍能力。

3. 提供金融支持:结合农业“双强”行动,财政支持新型农业经营主体建设中药材生产基地、购置先进设施设备、推广技术模式。鼓励中医药项目纳入“4+1”专项基金,支持保险机构提供全周期风险保障,并对中药企业研发费用提供加计扣除。

#### 三、政策亮点

浙江的《实施意见》在全国范围内具有示范意义,其亮点包括注重传承与创新并重,既强调中药传

统加工和炮制技术的保护,又推进科技创新和现代化生产;全链条质量追溯,通过数字化手段实现全链条追溯管理,为中药质量提供可靠保障;推动国际化发展,支持国际标准建设和服务出口,让浙产中药迈向更广阔的市场。

#### 五、结论

《浙江省人民政府办公厅关于进一步促进浙产中药传承创新发展的实施意见》为浙江省中药行业的未来发展指明了方向。政策从品质提升、科技创新、市场推广、数字化转型、人才支持等多个方面提出了具体措施,为中药产业的发展提供了全面的保障。未来五年,浙江省的中药行业将有望实现生产规模、技术水平和品牌影响力的显著提升,成为中医药强省和创新型省份建设的重要支撑。

政策的实施将进一步巩固“浙八味”等道地药材的市场地位,增强浙江中药企业的核心竞争力,并推动中药在健康产业、旅游产业等多领域融合发展,为浙江省在国内外中药市场占据更高的地位奠定坚实基础。浙江中药的传承创新之路将不仅为本地经济带来增长,还将为全国中药产业提供宝贵的借鉴经验。

# 欧洲药品管理局发布大型语言模型（LLMs）指导原则

欧洲药品管理局 EMA 和药品局总部(HMA) 于 2024 年 9 月向欧洲药品监管工作人员发布了关于在工作中使用大型语言模型(LLMs) 的层次指导原则和建议, 以促进安全、负责任和有效地使用 LLMs。本文将具体阐述该指导原则的

内容。

## 1 词汇表

该表格为动态更新的术语表, 所列术语的定义均来源于相关法律文件, 但并非其法律定义。

人工智能(AI)	一种机器驱动的系统, 设计为在不同的自主性水平下运行, 并可能在部署后展现出自适应能力。该系统能够根据从输入中接收到的显性或隐性目标信息, 推断如何生成能够影响物理或虚拟环境的输出, 如预测、内容、建议或决策。
聊天机器人	聊天机器人是模拟人类与终端用户对话的计算机程序, 现代大多数聊天机器人依赖人工智能技术, 尤其是大型语言模型。
基础模型	基于广泛数据训练的模型, 可适应广泛的下游任务, 如 GPT 1
差错	大型语言模型的输出虽看似合理, 但也会偏离用户输入的问题或以前生成的上下文信息。
通用人工智能	一种能够广泛应用并具备适应性的人工智能系统。虽然“通用人工智能”常被用作基础模型的同义词, 但一些学者认为“通用”的范围比“基础模型”更为广泛, 因为其侧重于通用功能, 而非模型开发的具体特征。这一术语是《人工智能法案》中使用的主要术语。
生成式人工智能	可以生成新的内容, 如文本、音频、图像、代码和视频
大型语言模型(LLMs)	生成式人工智能的一类, 专注于外部生成
提示	描述生成式 AI 模型应执行任务的文本, 指的是任何提供给 LLMs 的文本, 这些提示可能对用户并不显而易见。例如, 一个组织可能提供一个允许用户编写查询的聊天机器人, 但其背后可能包含底层提示。

## 2 介绍

### 2.1 什么是大型语言模型

大型语言模型(LLMs) 是生成式人工智能或基础模型的一种类型。通过对大量文本数据的训练, LLMs 能够根据输入或请求(提示) 生成自然语言的响应。

简而言之, LLMs 的训练过程分为两个阶段: 首先是预训练阶段, 在此阶段, 模型利用大量文本数

据, 通过对标记(文本单位或词语) 之间的统计关系进行数字化转换, 学习并生成权重; 随后进入微调阶段, 在该阶段, 预训练后的模型通过标记的示例进行监督学习, 更新权重, 以便优化模型在特定任务上的表现。

虽然用户经常与聊天机器人和 LLMs 进行交互, 但二者并不完全相同。聊天机器人可以由大型语言模型或其他技术支持, 而大型语言模型也可应

用于其他聊天机器人程序。例如,GPT-4是一个大型语言模型,而 ChatGPT 是一个基于该模型的聊天机器人。

## 2.2 使用大型语言模型

LLMs 通常用于开发通用或定制化的聊天机器人。通用聊天机器人能够处理广泛的查询,作为一个多功能的计算机程序,它能够应对各类问题。像 ChatGPT 或 BingAI 这样的通用聊天机器人便是基于开放的在线 LLMs 开发的。与之相对,定制化聊天机器人则是针对特定领域或问题进行量身定制的,能够有效回答该领域的专业问题。

此外,LLMs 还广泛应用于信息处理自动化或知识/数据挖掘领域。在这种应用场景中,开发者为 LLMs 设定一个标准化的“锁定提示”,并将原始数据输入到模型中。用户可以根据需要检索处理过的数据或导航结果,而每次输入的提示基本保持一致,唯一变化的只是提供给 LLMs 的数据。例如,LLMs 可被用于开发应用程序,该程序可根据预设格式对委员会的会议记录进行自动总结,其中提示内容始终相同,变化的仅是输入的会议记录。

LLMs 也可以应用于人工智能虚拟助手。这些应用能够响应文本或语音输入,执行用户指定的任务,例如安排日程。其主要任务包括:

**写作辅助:**协助草拟电子邮件、创建内容、校对和改写文本。

**信息检索与总结:**快速筛选大量数据,提取相关信息并总结长篇文章。

**语言翻译:**提供不同语言之间的文本翻译。

**教育与辅导:**为用户提供教育支持,帮助构建复杂学科的理解。

**编程语言支持:**根据用户需求,推荐适合的代码。

根据其可用性和访问权限,LLMs 可分为两大类:开源模型(公众可免费访问)和闭源模型(作为商业产品开发,通常需要许可证或订阅)。

访问 LLMs 通常是通过第三方实现的,其中可能涉及提供基于 LLMs 技术开发或集成的专业工具组织。根据用户与 LLMs 的互动方式,我们可以将 LLMs 的应用划分为以下几种类型:

**第三方、开源或封闭源代码、外部托管、在线可用:**用户通过在线界面与语言模型进行交互。此类交互依赖于第三方提供的界面,可能存在自定义功能限制,并且与内部系统的集成能力较弱。

**第三方、外部托管,企业解决方案的一部分:**此类界面通常更为全面,旨在融入更大的系统框架中。用户通过集成 LLMs 与其他工具共同使用,可能包括数据管理、分析等附加功能。

**第三方、开源、内部托管:**与前述类别类似,但交互由用户自行控制,且该模式允许更多的定制化。用户可自由调整托管环境,实施与其他系统的集成,并在开源的情况下对模型进行修改。

**内部再培训:**这一类别提供了最高水平的互动定制,完全由组织内部决定。用户可以广泛定制界面,与内部数据源进行集成以增强生成能力,或通过微调提升模型性能。在这种模式下,组织的额外数据可以集成到第三方 LLMs 中,或用于改进由外部实体开发的模型。此外,组织还可以选择利用自身的数据与团队资源,在内部开发和训练 LLMs,尽管这一过程通常需要较大投资。

用户与 LLMs 的交互方式可能会直接影响灵活

性、控制能力、资源需求和系统集成的可能性。因此,在为特定工作流程选择适当的模型时,需综合考虑这些因素。

### 2.3 安全和负责任地使用 LLMs

如前所述,LLMs 具备强大的任务执行能力,包括文本生成、翻译、编码支持及知识检索等功能。其中,许多功能也可以用于支持药品监管系统中的各类任务和流程。然而,LLMs 的使用并非没有挑战和风险。在一些看似简单的任务中,LLMs 有时会出现不准确或无关的反馈。此外,随着监管机构处理许多新颖任务(例如涉及新活性物质的任务),LLMs 可能尚未接触到相关的科学或监管信息,从而导致其在解答科学或监管问题时存在一定的局限性。与此同时,这些技术的验证过程也具有一定的挑战性。

LLMs 能够处理不同用户输入的信息,从简短段落到整篇文档均可处理。在此过程中,输入可能会被存储并进一步处理,这给机密信息、数据保护和隐私方面带来一定的风险。LLMs 通常是在大量文本数据基础上进行训练,其中包括来自公共资源的数据。这些公共网络抓取的数据集可能包含个人数据,而这些数据往往可能不准确或存在错误。因此,要通过适当控制措施解决数据保护风险,显得尤为困难。考虑到 LLMs 以数十亿乃至万亿级别的参数存储其学习数据,纠正、删除甚至访问 LLMs 已学习的个人数据几乎是不可能实现的。

此外,如果没有恰当的保护措施,LLMs 的输出可能会泄露敏感信息或个人隐私信息,导致潜在或实际的数据泄露问题。更严重一些,输出内容可能侵犯其他法律权利(如版权),或带来伦理上的影响,例如影响个体选择自由或价值观。因此,监管机

构应告知相关工作人员,只有在确保安全和负责任的使用前提下,才能充分发挥 LLMs 的潜力。

## 3 一般伦理考虑

2018年,欧洲科学与新技术伦理小组(EGE)发布了关于人工智能、机器人和自主系统伦理使用的声明。该小组作为欧盟委员会的道德顾问,根据欧盟条约及《欧盟基本权利宪章》所阐述的基本价值观,提出了一系列原则,包括尊严、自主、责任、正义、公平、民主、法治、问责、安全、身心健康、数据保护与隐私、可持续性等。随后,欧盟委员会成立的高水平专家组(HLEG)于2019年发布了《可信人工智能框架》。该框架倡导基于基本权利的方法,重点关注人工智能的设计、开发与应用,并提出四项核心伦理原则:自主性、预防伤害、公平性与可解释性。基于这些原则,HLEG 提出了七项要求,认为实现这些要求,运用技术与非技术手段,才能实现值得信赖的人工智能。这些要求包括:问责制、人类监督与监管、技术稳健性与安全性、隐私与数据管理、透明度、多样性、非歧视与公平性,以及社会与环境福祉。

上述原则和要求适用于所有人工智能系统。Weidinger 等人在2021年发表的关于危害的伦理和社会风险的核心手稿中,从开发者和用户的角度出发,重点关注了 LLMs 的使用及其交互作用。论文指出了以下几类风险:

**歧视、排斥性与毒性:**社会危害可能来源于 LLMs 生成的歧视性或排斥性文本,诸如延续刻板印象、排斥性规范和有害语言内容等。

**信息危害:**数据保护的侵权行为可能导致危害,包括滥用、不当使用、泄露个人数据或其他敏感信

息,以及不安全的数据存储和管理方式。

**虚假信息危害:**LLMs 传播虚假或误导性信息(包括误导性医疗信息)可能造成的危害,亦可能来源于不道德或非法行为所产生的内容。

**恶意使用:**故意利用 LLMs 实施伤害的行为,如欺诈、大规模虚假信息传播和生成网络攻击代码,可能带来严重风险。

**人机交互风险:**LLMs 应用中的不安全设计,如聊天机器人,以及与其交互时出现的风险,包括对 LLMs 输出(自动化倾向)、透明度和问责制的过度依赖及刻板印象的强化(例如,将“女性”名称赋予烹饪类聊天机器人)等。

**自动化、获取和环境风险:**环境危害、社会不平等、人类劳动力转移,以及硬件和数据利益获取的不同路径也可能带来风险。

基于这些伦理原则,个人数据的保护问题应特别关注。虽然本文着重讨论 LLMs 的使用,但个人数据的处理可能发生在 LLMs 的开发、实施和应用的各个阶段,且不一定总是显而易见。因此,必须确保在 LLMs 生命周期的每一阶段都严格遵守相关的数据保护法规和其他法律要求。

## 4 用户原则

### 4.1 采取适当的措施,以确保数据的安全输入

与 LLMs 的交互通常始于用户提供的提示、任务或查询。虽然提示可以是简单的问题形式,例如“用 100 个单词解释药物警戒”,但通常会包含上下文信息,或要求 LLMs 利用用户已有的数据,例如“总结这段文字”。对于某些交互,LLMs 仅基于提示中的信息进行处理,而对于其他交互,LLMs 则可

能借助其他地方生成的信息。

与 LLMs 的首次交互至关重要,尤其是在确保其合法性、责任性和安全性方面。用户需要清楚了解 LLMs 的功能和局限性,这样才能有效发挥其潜力,同时谨慎应对潜在的风险。充分的认识将帮助用户在与这些工具互动时作出明智决策。

确保 LLMs 中原始数据安全使用的关键要素有两个:

**了解 LLMs 的部署方式:**用户需要明确 LLMs 是本地部署并完全由组织控制,还是基于开放在线模型,且可能会复用提示数据。

**谨慎的提示设计(或人工优化):**这是避免敏感数据暴露给 LLMs 的基础,能够确保更高质量的输出并减少因提示设计不当导致的偏差风险。

**建议:**

(1)积极学习并了解您计划使用的 LLMs 应用程序,并根据组织对该程序的控制能力调整提示内容。

(2)仔细编写您的提示,包括任何第三方生成的文本(非您本人创作),并检查内容以避免输入敏感信息,例如个人数据、商业机密、受知识产权保护的数据、合同约定不允许分享的数据以及其他机密信息,如密码和令牌。

(3)小心复制粘贴操作。隐藏文本可能会在您复制的文档中被引入,这可能会影响 LLMs 的行为,进而给您和组织带来风险。如果输入数据来源于原始文档,请确保您信任该数据源。

运用批判性思维并交叉检查输出,LLMs 在生成内容方面表现优异,但如果直接采用输出结果,可能会带来严重风险。LLMs 通过大量文本建立词语之

间的统计关联,并利用这些关联生成新的内容。这意味着,LLMs 可能会输出看似连贯但实际上不相关、错误、带有偏见,或是直接从已有文献中复制的内容。因此,用户在使用输出结果时应保持谨慎,凭借自己的判断评估文本的可信度、准确性和可靠性,判断模型是否遵循了指令,输出是否相关、是否有偏见,以及是否涉及版权或剽窃等问题。潜在风险越大,审查的力度应越强。

建议:

(4) 避免过度依赖自动化,保持积极的怀疑态度;审查所有 LLMs 输出的准确性、可靠性和公正性。根据应用场景的关键性,评估输出审查的范围,考虑其风险性——是简单的低风险应用,还是涉及敏感信息的复杂场景?

(5) 若输出内容为您不熟悉的新信息,建议重新措辞,以降低侵犯版权或剽窃的风险。

(6) 若输出内容主要来源于 LLMs 的生成,建议将其标明为 LLMs 生成结果。

(7) 要求 LLMs 确认其回复,并提供可靠的消息来源以验证输出结果;对于摘要或内容提取任务,应要求 LLMs 仅使用提供的文件或内容中的文本,并引用具体句子以便进行核对,必要时开展额外的质量控制活动。

(8) 在编程时,检查 LLMs 生成的代码语法是否正确。然而,语法的正确性并不能保证代码的逻辑、数学内容或安全编码的准确性。因此,您应始终验证和测试 LLMs 生成的代码。

#### 4.2 不断学习如何有效地使用 LLMs

负责任地使用 LLMs 要求用户熟悉该技术,并掌握与之互动的有效方法。在药品监管领域,人工

智能的应用旨在促进公共健康,并以最低的成本提高 LLMs 的效益。然而,随着 LLMs 技术的迅速发展,相关风险也可能随之变化。因此,持续的学习和更新知识对于应对这些变化的风险至关重要。LLMs 的用户应进行持续学习,以确保这些技术在监管科学和药品监管中的应用既安全又高效,且符合负责任的使用标准。

建议:

(9) 持续更新自身对 LLMs 的使用知识,包括掌握如何调整相关设置,以提升交互效率并降低财务和环境成本。

(10) 如需了解更多关于(额外)培训的信息,请联系欧洲药品监管网络中的培训网络和专业中心。

#### 4.3 确认在遇到关注问题时的咨询和报告渠道

从 LLMs 用户的角度来看,可能面临三类问题:与训练数据相关的固有问题,例如,意识到用于改进模型的数据集包含个人数据或知识产权;在提示中应共享哪些信息,尤其是 LLMs 可能操控的敏感信息;可靠性、准确性、输出的公平性及其合法性问题。

了解组织中的相关联系人至关重要,以确保:必要时开展安全风险分析、威胁分析或数据保护影响评估;及时采取额外的安全和隐私增强措施;调查并解决可能导致不应共享敏感信息的事件根源;迅速处理严重偏差或错误输出,避免对药品监管机构等方面带来风险。

随着 LLMs 的不断更新与改进以增强其性能或防止恶意使用,可能会出现新的意外后果,因此,一致有效地解决问题变得尤为重要。用户反馈在这一过程中扮演着至关重要的角色,它是人类获取知识和技能的有效途径。持续的监测(包括监测个人数

据泄露或输出的严重偏差或错误)对于确保遵守第4节中所述的伦理原则至关重要。严重偏差或错误输出可能会对监管科学、财务决策或人力资源决策产生负面影响,严重侵犯某些基本权利或影响组织声誉,比如,关于合同纠纷的摘要或翻译中的关键文本发生变化,导致批评性内容转为支持性内容。

建议:

(11)了解在涉及安全和数据保护问题时应咨询的相关人员。若遇数据保护问题,请及时联系信息安全团队或数据保护官(DPO)。

(12)若发生事故或出现严重偏差或错误输出,务必向相关职能部门或团队进行报告。

## 5 组织原则

### 5.1 管理措施:确保用户安全和负责任使用 LLMs

药品监管机构应当从 LLMs 的使用中获益,并且这些机构的工作人员会直接受到这些模型使用的影响。因此,必须采取措施,确保工作人员能够安全、负责任地使用 LLMs。建立有效的管理机制对于降低使用风险至关重要。首先,需要提高对不同类型 LLMs 使用的认识,明确哪些使用场景是可接受的,评估可能面临的风险,并识别使用过程中可能出现的潜在问题(参见 5.1 节)。管理措施还应考虑是否需要全体员工或基于具体应用场景进行强制性培训,以确保员工能够安全、负责任地使用 LLMs,同时收集与 LLMs 相关的错误和问题反馈。

此外,管理措施应当涵盖 LLMs 的开发过程,而不仅仅是其使用。对于那些使用自身数据来微调或优化 LLMs 性能的机构,应在管理计划中充分考虑数据保护和信息安全的要求。

建议:

(1)建议制定关于 LLMs 使用的管理规定,包括明确允许的应用场景、为用户提供的信息(例如,不应在提示中分享的内容,以及模型的托管方式:内部托管或外部托管)、员工培训及风险监控方法。

(2)如果使用自有数据进一步提升 LLMs 性能,应特别重视信息保护和数据安全,并采取相应的机制以确保 LLMs 的安全使用。

### 5.2 帮助用户最大限度地发挥 LLMs 的价值

组织应通过提供或优化培训,帮助员工最大限度地发挥 LLMs 的价值。为了确保用户能够充分从 LLMs 中获益,组织应认识到 LLMs 具有变更性,并应实施相应的变更管理活动。这些活动通常包括按需培训,最佳形式为定制化培训。此外,组织还可考虑建立专门的支持团队,帮助用户优化关键提示。为了保护敏感信息,组织应提供专门工具,筛选提示或输入中的个人或机密数据,再将其用于 LLMs 处理。

建议:

(3)考虑实施变更管理活动,以帮助用户最大化 LLMs 的价值,包括提供定制培训、组建 LLM 支持团队以及部署提示/输入预筛选工具。

### 5.3 协作和分享经验

考虑到人工智能迅速发展特点,经验分享显得尤为重要,因为它能够有效减少不确定性,促进共识的快速达成,并且作为一种知识管理工具,帮助机构在投资和实验决策中进行有效监管。利用欧洲专家社区(ESEC)等论坛,尤其是在人工智能领域,是一种跨网络分享经验的有效方式。另一种途径是通过欧盟网络培训中心及其面向全体员工提供的各类课程。

建议:

(4)通过现有的论坛平台,如欧盟的 AISIA、EU-NTC 等,分享使用 LLMs 的经验,重点介绍在使用过程中遇到的问题及其解决方法。

## 6 结论

在药品监管科学和监管活动中,制定使用大规

模语言模型(LLMs)的指导原则,对于确保网络中所有工作人员能够安全、道德且高效地应用这些技术至关重要。在这个快速发展的时代,提供一种结构化的方法来整合先进的人工智能工具进入监管程序,既能保障公共健康,又能维护药品监管机构的公信力。

## 学术交流

# HPLC-CAD 法测定醋酸曲安奈德新霉素贴膏中新霉素

王秀秀,张伟,高丽琴,汪霞,彭彦,金蒙娜,林丽琴

杭州市食品药品检验研究院,杭州 310017

曲安奈德新霉素贴膏为醋酸曲安奈德、硫酸新霉素及其他辅料加入天然橡胶等基质配制的一种的橡胶膏剂,主要用于局限性神经性皮炎,慢性湿疹及小面积的银屑病,现执行标准仅设置鉴别项目,未对主要药效成分硫酸新霉素的含量进行控制。硫酸新霉素属于氨基糖苷类抗生素,由于氨基糖苷类抗生素无紫外吸收,无法采用紫外检测器对其进行含量测定。

有学者采用 HPLC-ELSD 法对曲安奈德新霉素贴膏中硫酸新霉素含量进行测定[2],但蒸发光散射检测的耐用性和稳定性欠佳。近年来,电喷雾式检测器(CAD)作为一种新型的通用检测器,可在一定程度上弥补上述检测器的不足,现已被广泛应用于药物分析领域,尤其是氨基糖苷类药物、糖类、氨基酸类、脂类化合物等弱紫外吸收或无紫外吸收成分的分析与检测;基于此,本研究采用 HPLC-CAD 法测定的醋酸曲安奈德新霉素贴膏中新霉素含量,旨在为质量标准提升提供有意义的参考。

本研究建立了 HPLC-电喷雾检测器(CAD)法测定酸曲安奈德新霉素贴膏中新霉素含量。经过方法学研究,该方法安全、快速、准确。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Thermo Ultimate 3000 高效液相色谱系统(美国 Thermo 公司);CoronaVeo CAD 检测器(美国 Thermo 公司);色谱数据采集和处理采用 Chromeleon7 色谱工作站(美国 Thermo 公司);分析天平(瑞士梅特勒 XS105);IKA KS 4000i 恒温振荡仪;高纯水机(美国 Millipore 公司)。

### 1.2 试剂

新霉素标准品(中检院,130309-201512,含量以新霉素单位计,每毫克相当于 652 单位);三氟醋酸及甲醇为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为超纯水。

### 1.3 试药

曲安奈德新霉素贴膏(分别来自 A、B、C、D、E 五个厂家)

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱:Welch Ultimate LP-C18(250×4.6mm,

5 $\mu\text{m}$ )流动相:1%三氟醋酸溶液-甲醇(95:50),流速:1ml/min,柱温:30 $^{\circ}\text{C}$ ;进样量:10 $\mu\text{l}$ ,检测器为CAD,雾化气体为氮气,雾化温度为35 $^{\circ}\text{C}$ ,气流压力约为50Psi。

## 2.2 溶液的制备

### 2.2.1 对照品溶液

精密称取新霉素标准品约100mg,置100ml量瓶中,加1%三氟乙酸溶解并稀释至刻度,摇匀(1mg/ml),再精密量取0.5、1、2、4、5ml,分别置20mL量瓶中,加1%三氟乙酸稀释至刻度,摇匀,制成每1ml中约含新霉素0.025、0.050、0.101、0.201、0.251mg的溶液。

### 2.2.2 供试品溶液

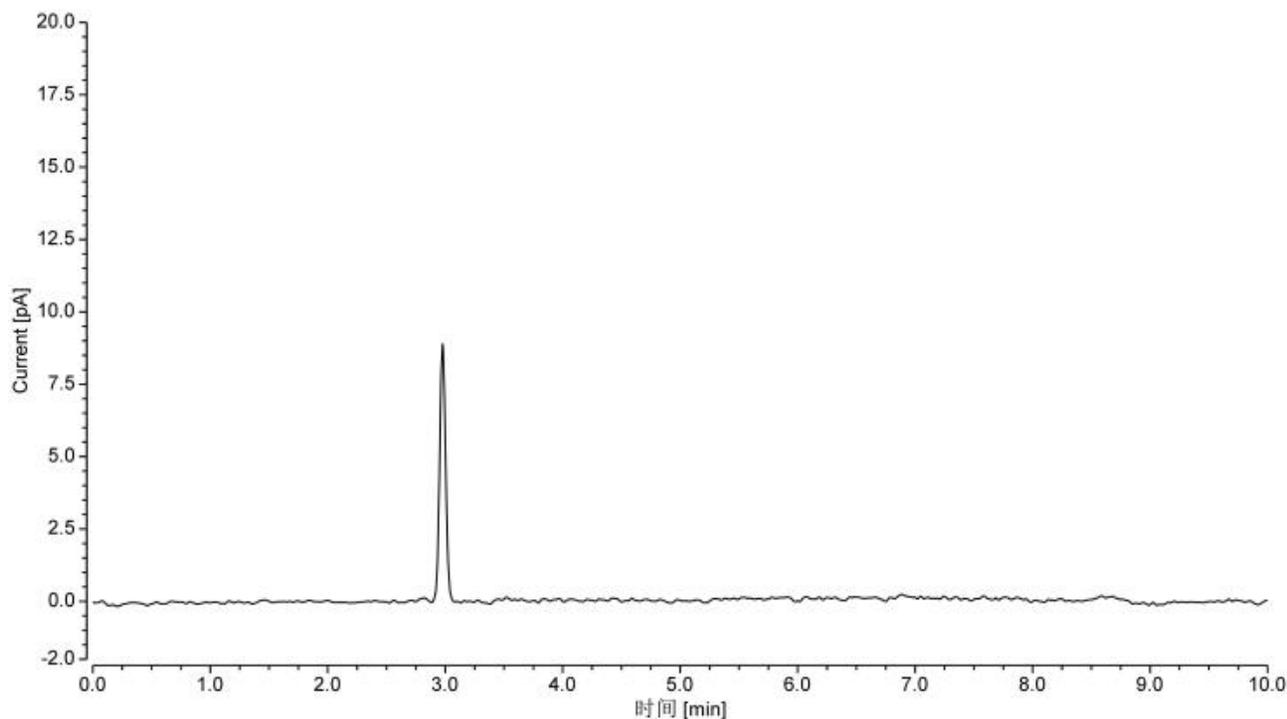
取供试品2片,除去盖衬,置于具塞锥形瓶中,加乙醚100ml分3次(40、30、30ml)分别振摇20、

10、10分钟,使基质完全溶解,溶液一并转入分液漏斗中,剩下的背衬再用40ml1%三氟乙酸溶液浸渍,将浸后的水倾入上述分液漏斗中,振摇,分取三氟乙酸层,乙醚层继续加1%三氟乙酸50ml分两次提取,第1次30ml、第二次20ml,合并三氟乙酸水层并定容至100ml,摇匀,用微孔滤膜(0.45 $\mu\text{m}$ )滤过,取续滤液作为供试品溶液。

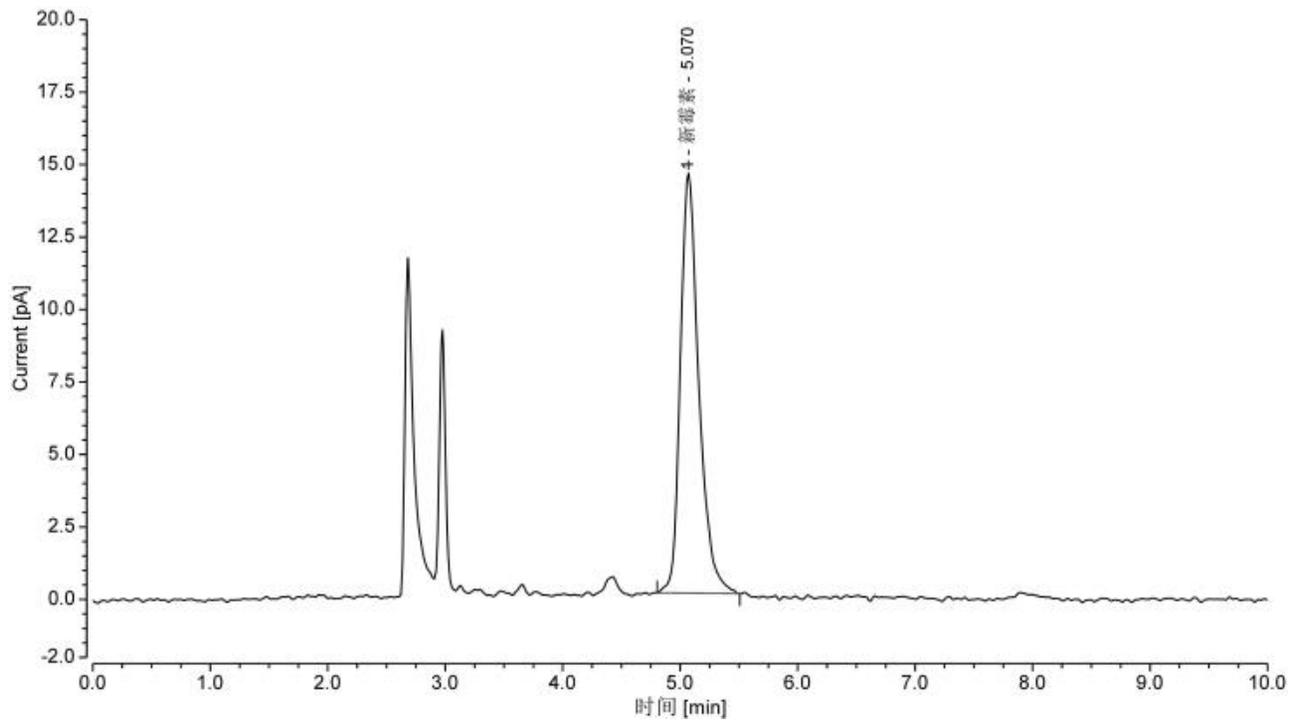
2.2.3 空白溶液以1%三氟乙酸溶液为空白溶液。

### 2.3 系统适用性试验

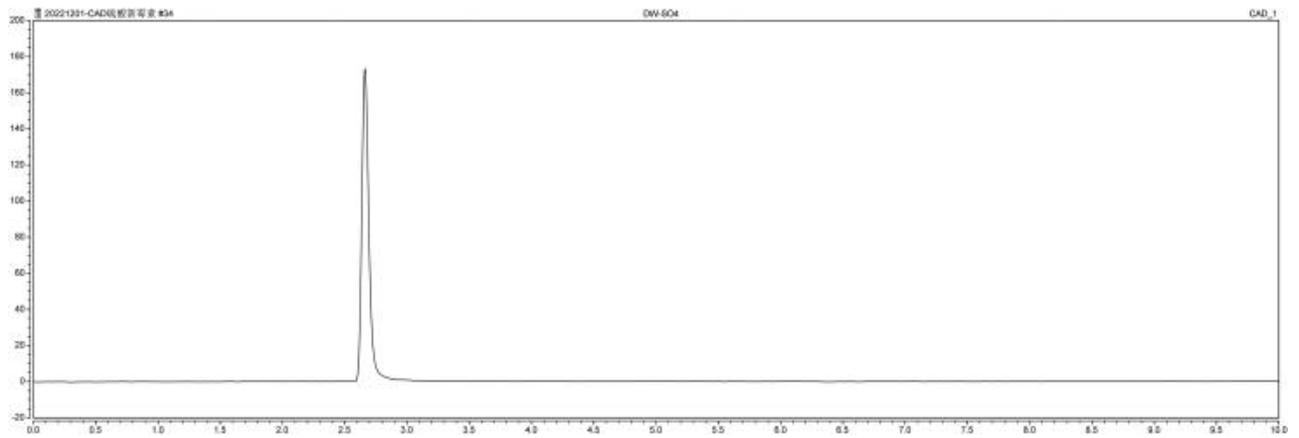
分别精密吸取“2.2”项下对照品溶液、供试品溶液和空白对照溶液10 $\mu\text{l}$ ,按照“2.1”项下色谱条件进行测定,记录色谱,详见图1。由图1可知,对照品色谱图中新霉素与相邻溶剂峰、硫酸根峰分离良好,供试品色谱图中其他组分峰未对新霉素测定产生干扰。



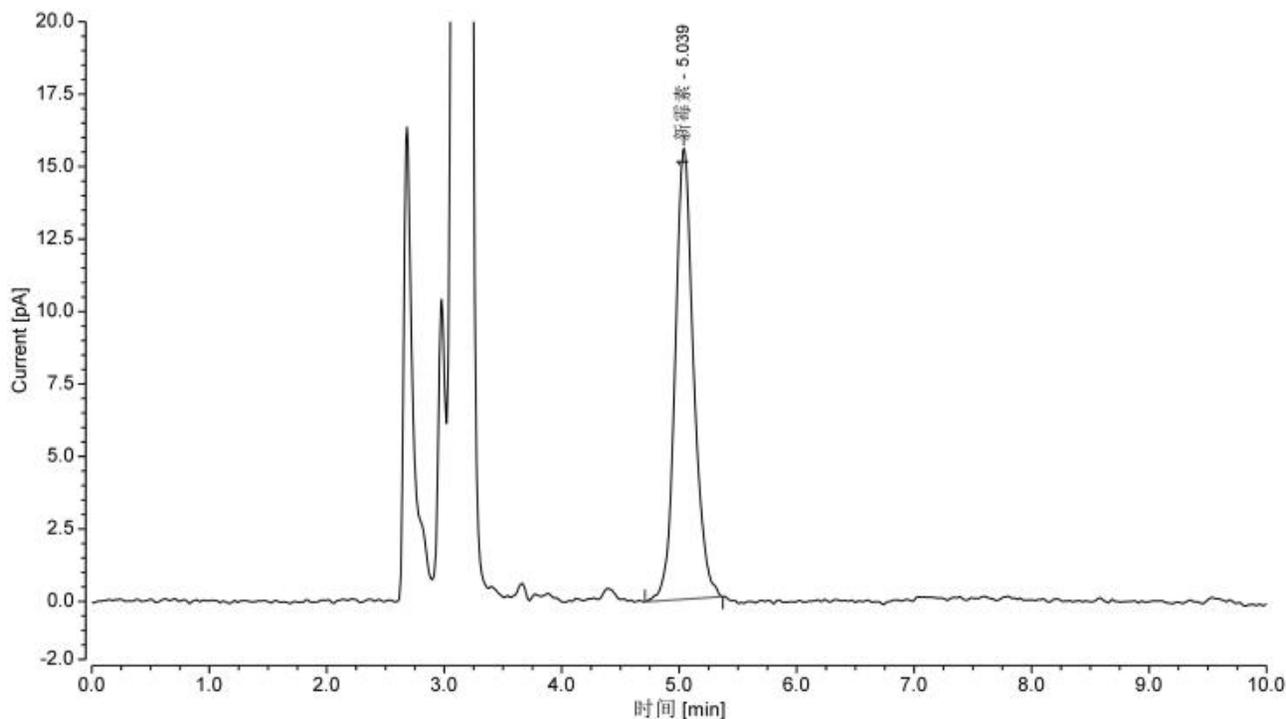
A 空白图谱



B 对照品



C 硫酸根



D 供试品

图1 高效液相色谱图

#### 2.4 线性关系考察

精密吸取“2.2.1”项下系列浓度对照品溶液各 $10\mu\text{l}$ ,按照“2.1”项下色谱条件进行测定。以新霉素的质量浓度( $x, \text{mg/ml}$ )为横坐标,峰面积( $y$ )为纵坐标进行线性回归,新霉素的回归方程为 $y = 22.8x + 0.1492 (0.9984)$ 。结果表明,新霉素在 $0.025 \sim 0.251 \text{mg/ml}$ 质量浓度范围内与峰面积呈良好的线性关系。

#### 2.5 精密度试验

精密吸收“2.2.1”项下对照品溶液 $10\mu\text{l}$ ,按照“2.1”项下色谱条件连续进样6次测定。结果表明新霉素峰面积的RSD为 $0.31\% (n=6)$ ,表明仪器的精密度良好。

#### 2.6 稳定性试验

取同一份样品溶液(企业A,批号:210607),分别放置0、1、4、6、8、12h时按“2.1”项下色谱条件进

行测定。结果新霉素峰面积的RSD为 $1.72\% (n=6)$ ,表明供试品溶液在12h内稳定性良好。

#### 2.7 重复性试验

取同一批次(企业A,批号:210607)样品2片共6份,分别按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进行测定。结果新霉素的平均含量为, RSD为 $1.76\% (n=6)$ ,表明该方法的重复性良好。

#### 2.8 加样回收率试验

由于贴膏剂剂型特殊性,配方复杂,辅料多样性,难以获得空白辅料,故采用向已知被测成分含量的供试品中精密加入对照品的方法计算回收率。取同一批次(企业A,批号:210607)样品1片各6份,加入“2.2.1”项下对照品贮备液 $6\text{ml}$ ,分别按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进行测定。结果见表1。

表1 加样回收率试验结果(n=6)

待测组分	取样量/片	样品含量/mg	加入量/mg	测得量/mg	加标回收率/%	平均加样回收率/%	RSD/%
新霉素	1	12.060	6.035	5.946	98.53%	101.7%	3.53%
	1	12.348	6.035	6.234	103.30%		
	1	12.116	6.035	6.002	99.45%		
	1	12.638	6.035	6.524	108.10%		
	1	12.109	6.035	5.995	99.34%		
	1	12.226	6.035	6.112	101.28%		

## 2.9 定量限与检出限考察

逐步稀释对照品溶液,按所建立色谱条件测定,以 S/N=3 的浓度为检测限,为 0.0335 $\mu\text{g}$ 。以 S/N=10 的浓度为定量限,为 0.052 $\mu\text{g}$ 。

## 2.10 样品含量测定

采用所建立的方法对 6 个厂家 15 批次样品进行测定,每批样品均平行制备 2 份,平行测定,测定结果平行性良好。结果汇总表见表 2。

表 2 不同生产厂家样品中硫酸新霉素含量测定结果表

厂家	批号	含量(mg/片)	含量(U/cm <sup>2</sup> )
A	220303	8.21	206
	220101	9.20	231
	210901	8.22	206
	220304	8.84	222
B	210601	2.57	64
	210701	2.47	62
C	210505	3.56	89
D	20210105	3.43	86
	210826	4.69	127
	211201	4.73	128
	210715	5.08	138
	210705	5.44	148
E	220107	5.60	152
	200914	5.43	147

厂家 A、B、C、D,规格:4cm \* 6.5cm

厂家 E,规格:4cm \* 6cm

## 4 讨论

### 4.1 膏体的溶解及硫酸新霉素的提取

贴膏中基质较为复杂,实验分别考察了乙醚、三氯甲烷、正庚烷及正己烷作为溶剂对膏体基质进行震荡分散,再与水、1%三氟乙酸溶液分次提取效果,结果表明水与 4 种溶剂在进行萃取时发生了不同程度的乳化现象,1%三氟乙酸作为萃取溶剂有效的改善了乳化现象;同时与乙醚分散得到的膏体基质在进行萃取时,提取效果最好,故选取乙醚作为膏体基质分散介质,1%三氟乙酸作为萃取溶剂。结果表明,本提取方法线性范围宽、准确性好、精密度高。

### 4.2 色谱条件的优化

实验分别考察了 0.5%、0.75%、1%三氟乙酸作为流动相对目标物峰型产生的影响,结果表明 0.5%条件下的硫酸新霉素拖尾严重,随着三氟乙酸浓度的增加,峰型得到了较大的改善,1%条件下峰型最佳,故选用 1%三氟乙酸作为流动相;分别考察了 CAD 高温(50 $^{\circ}\text{C}$ )、低温(35 $^{\circ}\text{C}$ )模式下硫酸新霉素的色谱行为,无较大差别,故从选用低温(35 $^{\circ}\text{C}$ )模式。

### 4.3 硫酸新霉素含量测定结果分析

各厂家均执行同一标准,其药品说明书中硫酸新霉素含量规定略有不同,A 企业规定每平方厘米含硫酸新霉素不少于 90 单位,其余各厂家均为 80

单位。因硫酸新霉素在贴膏中的含量较低,前处理方法复杂,加之该产品为外用制剂,故综合考虑,拟定限度要求稍低,设定为  $60\text{U}/\text{cm}^2$ , 15 批次样品均符合限度要求,但各厂家之间硫酸新霉素含量差别较大,其中 A 企业明显高于其他企业,达到 B 企业

的 3 倍含量以上,不排除有超限投料的可能。

本研究建立了 HPLC-电喷雾检测器(CAD)法测定醋酸曲安奈德新霉素贴膏中新霉素含量,该方法安全、快速、准确,可为客观评价醋酸曲安奈德新霉素贴膏质量提供科学依据。

# 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治的 药物经济学系统评价

许智凯

广东药科大学

## 摘要

目的:系统评价国内外肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治的药物经济学系统评价,为研究人员开展相关药物经济学研究以及相关决策者利用相关研究证据提供参考。方法:计算机检索 PubMed、The Cochrane Library、CNKI、VIP 和 Wan Fang Data 数据库,搜集有关肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治的药物经济学研究,检索时限均为建库至 2023 年年底。由 2 名研究者独立筛选文献、第 3 名研究者提供支持并对纳入研究进行系统评价。结果:共纳入 14 篇文献,其中包括 4 篇中文文献和 10 篇英文文献。所有研究均为使用模型进行长期模拟的二次研究,模型以马尔科夫模型为主。CHEERS2022 量表评价高质量文献共有 5 篇(35.7%)。

关键词:非格司亭;聚乙二醇化;重组人粒细胞集落刺激因子;中性粒细胞减少症;成本-效用分析;成本-效果分析

## 引言

发热性中性粒细胞减少症(FN)是化疗的一种严重并发症,通常需要住院治疗和医疗治疗。中性

粒细胞减少是应用化疗药物最常见的血液学不良事件和剂量限制性不良反应,中性粒细胞减少的程度和持续时间与化疗药物的种类、剂量、患者自身因素以及联合用药有关。化疗导致的中性粒细胞减少和粒细胞减少性发热会增加侵袭性感染的发生风险,可能会引起治疗费用的增加、抗生素的使用、住院时间的延长、化学药物的减量或延迟,严重者可导致感染性休克、脓毒综合征等危及生命的并发症,甚至导致患者死亡。当 FN 发生时,临床医生被迫考虑减少化疗剂量和/或延迟治疗,从而扰乱计划的治疗过程以及可能的患者预后此外,治疗 FN 发作的经济影响是巨大的——其估计约为 12,000 美元。化疗方案和患者特征影响发生 FN 的风险,因此最适合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)预防性治疗的目标人群。集落刺激因子(CSF)可减少 FN 发作的发生率和严重程度。在美国,批准的 CSF 包括非格司亭和聚乙二醇化非格司亭(G-CSF),以及沙格司亭(沙格司亭),这是一种粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。前两种化合物(非格司亭和聚乙二醇非格司亭)是治疗化疗引起的中性粒细胞减少症中研究和用最广泛的 CSF。由于 GM-CSF 除中

性粒细胞外还激活其他细胞因子(例如嗜酸性粒细胞和单核细胞/巨噬细胞),导致发烧和其他症状,因此它们很少用于化疗引起的并发症的预防性治疗。因此,我们将本次综述重点放在两种最常见的G-CSF:非格司亭和聚乙二醇化非格司亭。

第一个G-CSF非格司亭于1991年获得美国FDA批准。其聚乙二醇化后继产品pegfilgrastim是第二代G-CSF,于2002年获得批准。临床试验表明,非格司亭可使患者FN发病率减少约50%在化疗开始时进行预防性治疗。在非格司亭分子中添加聚乙二醇(聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子)会降低肾脏清除率,从而由于半衰期较长而导致活性延长。对化合物的这种修改为有FN风险的患者提供了一个周期给药的治疗优势,而不是之前推荐的每日10至14次非格司亭注射。

G-CSF的最早结果研究主要集中于识别发生FN的患者相关风险因素,并估计中性粒细胞减少发作的预测风险和确定需要G-CSF预防性治疗的最佳点。许多早期发表的研究将G-CSF治疗视为一个整体,没有区分非格司亭和聚乙二醇非格司亭的使用,很少有研究单独关注聚乙二醇非格司亭。近年来,随着这两种产品生命周期的成熟,以及非格司亭在美国的专利即将到期,出现了更多提倡聚乙二醇非格司亭优点的经济和结果研究。

非格司亭的生物仿制药自2008年以来已在欧洲上市,非格司亭的美国专利将于2013年到期。从逻辑上讲,创新者正在资助和开展更多研究,以评估长效单剂量聚非格司亭(Neulasta<sup>®</sup>)相对于非格司亭的临床和结果优势。国内相关药物如硫培非格司亭(Pegfilgrastim)(由恒瑞医药研发)硫培非格司亭

注射液于2018年5月在中国获批上市、拓培非格司亭注射液(商品名:佩金)由厦门特宝生物工程股份有限公司研发,于2023年6月30日左右获批在中国上市。事实上,一些研究已经证明聚乙二醇非格司亭在降低FN发作的可能性以及随之而来的住院费用和生活质量降低方面具有有效优势。此外,癌症治疗费用每年上涨15%,是总体医疗保健支出的三倍。由于一半的癌症患者年龄超过65岁,因此无论FN的其他危险因素如何,都认为适合G-CSF支持,因此G-CSF治疗可能会产生大量潜在支出。聚乙二醇非格司亭和非格司亭均已被证明可有效预防FN,并且均被广泛使用——在商业保险患者的一级预防中,聚乙二醇非格司亭似乎比非格司亭更受青睐,比例约为3:1,而非格司亭已被广泛使用。据报道,它是医疗保险人群二级预防的主要药物。

在我国2023最新一版的肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识指出一级预防指首次使用具有骨髓抑制的化疗药物后24-72h使用G-CSF,以预防FN的发生。以下情况推荐使用G-CSF进行一级预防:

- (1)接受FN高危化疗方案的患者;
- (2)接受FN中危化疗方案的患者如果伴有上述 $\geq 1$ 个患者自身风险因素;
- (3)接受根治性或辅助性化疗的患者,为保障化疗剂量足量进行;
- (4)接受辅助或根治性剂量密集方案化疗的患者,如尿路上皮癌接受新辅助剂量密集MVAC方案(氨甲喋呤+长春花碱+阿霉素+顺铂)、高危乳腺癌接受剂量密集AC-T方案(多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇)等。以下情况不推荐使用G-CSF进行一

级预防:

(1)接受 FN 中危化疗方案且不伴有患者自身风险因素的患者;

(2)接受 FN 低危化疗方案的患者;

(3)接受姑息性化疗患者 G-CSF 的预防作用尚无定论,需要医师和患者双方评估风险-效益比。

如果因患者自身因素导致 FN 风险增加,可考虑预防性使用 G-CSF。

目前,对 PEG-rhG-CSF/rhG-CSF 等药物及其各种生物类似物的临床效果各类研究已经较为完备,但尚未有研究对各类治疗措施以及不同治疗阶段的经济性等进行全面的评估。故本研究系统评价针对肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治的不同治疗阶段的各类治疗措施对应药物的药物经济学研究,以期帮助为研究人员开展相关药物经济学研究以及公共卫生决策者在不同健康干预之间做出相对最优选择。

## 资料与方法

### 1. 纳入与排除标准

纳入标准:(1)目标人群:肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少症患者;(2)干预措施:预防性和治疗性使用各类 G-CSF 药物;(3)评价类型:成本-效果分析(cost-effectiveness analysis, CEA)、成本-效用分析(cost-utility analysis, CUA)、成本-效益分析(cost-benefit analysis, CBA)等;(4)结局指标:成本、质量调整生命年(quality adjusted life years, QALYs)、成本-效果比(cost-effectiveness ratio, CER)、增量成本-效果比(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)等。排除标准:(1)重复文献仅纳入最全面或最新

文献;(2)文献综述研究;(3)无法获得全文的研究;(4)语种非中英文的文献。

### 2. 文献检索策略

计算机检索 PubMed、embase、The Cochrane Library、CNKI 和 WanFangData 数据库,搜索有关治疗肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少症的药物经济学研究,检索时限均为建库至 2023 年 12 月 31 日。检索采用主题词与自由词相结合的方式进行,并根据各数据库特点进行调整。同时检索纳入研究的参考文献,以补充获取相关资料。中文检索词包括:化疗导致的中性粒细胞减少、粒细胞减少性发热、重组人粒细胞集落刺激因子、药物经济学、成本-效果分析、成本-效用分析、成本-效益分析等;英文检索词包括:Chemotherapy Induced Febrile Neutropenia、Drug-Induced Febrile Neutropenia、Drug-Induced Febrile Neutropenias、economic evaluation、cost-utility、cost-effectiveness 等。

### 3. 文献筛选和资料提取

由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧,则加入第 3 位研究者通过讨论或与第三方协商解决。文献筛选时首先阅读文题,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读摘要和全文以确定是否纳入。提取纳入研究的基本情况(国家/地区,对比方案)和药物经济学评价内容包括:研究角度、成本分类、贴现率研究方法(模型设定、关键参数及来源、生存数据拟合外推方法等)、研究结果等。检索筛选流程见图 1。

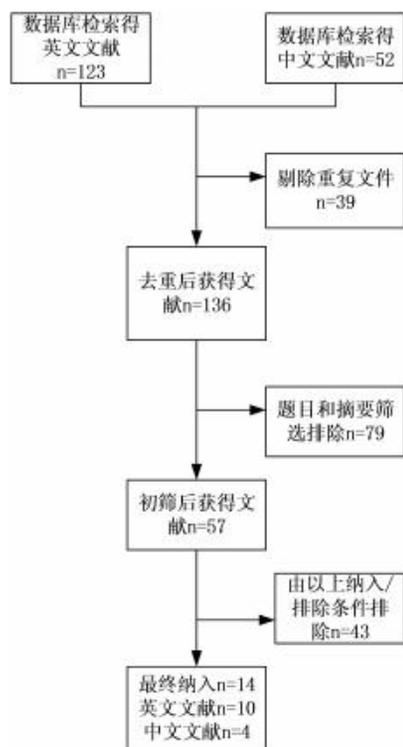


图 1 检索筛选流程策略

#### 4. 质量评价

由 2 名研究者独立使用卫生经济学研究质量评价量表进行质量评价,若遇分歧则由第三方判断后通过协商达成一致。使用卫生经济学评价报告标准共识(CHEERS)清单 2022 版量表评价纳入文献的质量,评价内容包括标题、摘要、背景、方法、结果、讨论及其他相关信息等 7 个维度共计 28 个条目评分标准为:每个条目下,完全符合记 1 分,部分符合记 0.5 分,不符合记 0 分,不适用不记入评分,总分为 0~28 分。

## 结果与分析

### 1. 文献筛选结果

初检数据库共获得相关文献 175 篇,剔除重复后获得 14 篇,通过阅读题目和摘要初筛、查阅全文复筛,最终纳入 14 篇文献,其中英文文献 10 篇、中文文献 4 篇。文献筛选流程见表 1。

### 2. 纳入文献基本特征及质量评价结果

纳入文献的发表时间为 2013 年到 2022 年,整体时间呈现上升趋势。在 202 年达到峰值。纳入文献的基本信息见表 2,各自质量评价结果见表 3。本研究共纳入 12 篇文献。从治疗方案的选择上看,4 篇文献为 PEG-rhG-CSF/rhG-CSF 两种药物对比,整体治疗阶段选择以一级预防为主。研究角度包括全社会角度、卫生体系角度或医疗保障支付方角度等;其中占比最多的是医疗保障支付方角度,占比为 78.7%。从研究的国别来看,13 篇(92.8%)论文都为单一研究国别。英文论文以美国(n=30%,30%)视角最多。整体研究以成本-效用研究(CUA)为主(n=7,50%)。质量评价结果显示,纳入的 14 篇文献都阐明了研究问题,指出了数据来源、研究角度、研究时限和比较方案,并根据研究结果得出了结论,所有研究成本效用的研究都说明了模型设计。14 篇文献的完全符合率为 67%~83%之间,超过 70%符合率的论文占比在 92.8%,整体质量相对较好。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家/地区	研究角度	成本类型	研究方法	研究模型 a	研究时限	治疗阶段	治疗方案比较	健康结局指标 a	贴现率	资助来源	敏感性分析
Akpo 2017	比利时	医疗保障支付方角度	药物费用、实验室检查费用、诊断程序费用、住院费用以及相关医疗资源的使用费用	CUA	马尔可夫模型	lifetime	一级预防	lipegfilgrastim /pegfilgrastim	QALY	#	\	确定性敏感性分析和概率性敏感性分析

续表

纳入研究	国家/地区	研究角度	成本类型	研究方法	研究模型 <sup>a</sup>	研究时限	治疗阶段	治疗方案比较	健康结局指标 <sup>a</sup>	贴现率	资助来源	敏感性分析
zhao 2021	中国	医疗体系角度	化疗住院期间的直接医疗费用总额,包括药品费、检查费、化验费、住院费、护理费等	CUA	马尔可夫模型	35年	一级预防	PEG - rhG - CSF/rhG - CSF	qaly	#	\	确定性敏感性分析和概率性敏感性分析
cornes 2022	美国	医疗保障支付方角度	化疗住院期间的直接医疗费用总额,包括药品费、住院费、护理费等	CUA	马尔可夫模型	20年	一级预防	pegfilgrastim/filgrastim	QALY	#	y Pfizer Inc. P	确定性敏感性分析和概率性敏感性分析
Gao 2018	澳大利亚	医疗体系角度	化疗住院期间的直接医疗费用总额,包括药品费、住院费、护理费等	CUA	马尔可夫模型	30年	一级预防	lipegfilgrastim/pegfilgrastim	QALY	#	\	确定性敏感性分析和概率性敏感性分析
fust 2017	荷兰、比利时	医疗保障支付方角度	化疗住院期间的直接医疗费用总额,包括药品费、住院费、护理费等	CUA	马尔可夫模型	lifetime	一级预防/二级预防	不预防/使用 G - CSF 进行一级预防/使用 G - CSF 进行二级预防	QALY	#	Amgen Inc.	确定性敏感性分析和概率性敏感性分析及情景分析
Wu 2021	中国	医保支付方角度	直接医疗成本:直接药物成本、抗生素治疗成本,检查费和住院费用	CUA	决策树模型	1年	一级预防/二级预防	PEG - rhG - CSF 作为 FN 一级和二级预防措施	QALY	\	四川大学华西医院 1.3.5 卓越学科项目	单因素敏感性分析
Wang 2021	美国	医疗保障支付方角度	直接药物成本、药物管理成本、护理劳动力成本和 FN 相关 HCRU 成本	CUA	马尔可夫模型	20年	一级预防	PEG - rhG - CSF/rhG - CSF	QALY	#	\	单因素敏感性分析
wen 2017	台湾	医疗保障支付方角度	直接医疗成本:直接药物成本、抗生素成本,检查费和输血费管理费	CEA	\	\	一级预防/二级预防	G - CSF 作为 FN 一级预防/二级预防措施 S	有效率	#	\	单因素敏感性分析
Ravangard 2017	美国	医疗保障支付方角度	直接医疗成本:直接药物成本、抗生素成本,检查费和输血费管理费	CEA	\	\	一级预防/二级预防	Pegfilgrastim/3-day Filgrastim/1-day Filgrastim	ICER	#	Shiraz University of Medical Sciences grants No.	单因素敏感性分析
蔡仕彬 2022	中国	全社会角度	直接医疗成本(如药费、治疗费、化验费),还包括非直接医疗成本(如餐费、交通费)和间接成本(如误工费)	CMA	\	\	一级预防	硫培非格司亭/rhG-CSF	元	\	94-01-07-10067	\
张永娜 2020	中国	医保支付方角度	药品成本、注射费用、不良反应处理费用	CEA	\	\	一级预防	PEG - rhG - CSF/rhG - CSF	ICER	\	\	单因素敏感性分析

续表

纳入研究	国家/地区	研究角度	成本类型	研究方法	研究模型 <sup>a</sup>	研究时限	治疗阶段	治疗方案比较	健康结局指标 <sup>a</sup>	贴现率	资助来源	敏感性分析
蒋理添 2019	中国	医保支付方角度	直接医疗成本,包括升高白细胞药品成本、化疗成本、SN/FN 相关感染治疗成本、发生 RDI≤85%成本和因住院治疗产生的其他成本	CUA	马尔可夫模型	40 年	一级预防	硫培非格司亭/rhG - CSF (惠尔血)	QALY	#	\	确定性敏感性分析和概率性敏感性分析
程幼夫 2017	中国	医保支付方角度	直接药物成本和其他成本包括护士注射费,给药材料费,处理不良反应的费用	CEA	\	\	一级预防	PEG - rhG - CSF/rhG - CSF	ICER	\	\	单因素敏感性分析
miyaki 2018	日本	医保支付方角度	直接药物成本和住院总成本,给药材料费,处理不良反应的费用	CEA	\	\	一级预防	pegfilgrastim/0	ICER	\	Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd	单因素敏感性分析

表 2-1 纳入研究的报告质量评价结果-1

纳入研究	条目 1-15														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Akpo 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
zhao 2021	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
cornes 2022	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1
Gao 2018	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
fust 2017	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1
Wu 2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
Wang 2021	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
wen 2017	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1
Ravangard 2017	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0
张永娜 2020	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0
蒋理添 2019	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1
程幼夫 2017	1	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1
miyaki 2018	1	0	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1

表 2-2 纳入研究的报告质量评价结果-2

纳入研究	条目 16-28 及总分													
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	总分
Akpo 2017	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	74.14%
zhao 2021	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	81.03%
cornes 2022	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	77.59%
Gao 2018	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	82.76%
fust 2017	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	77.59%
Wu 2021	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	81.03%
Wang 2021	1	0	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	82.76%
wen 2017	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	72.41%
Ravangard 2017	0	0	1	1	0	1	1	1	1	0	1	1	0	72.41%
张永娜 2020	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0	72.41%
蒋理添 2019	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	81.03%
程幼夫 2017	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	72.41%
miyaki 2018	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	67.24%

### 3. 成本范围

成本范围选择应与所选定的研究角度一致,医疗保障支付方角度下应纳入医保支付范围内的所有直接医疗成本,92.8%的研究( $n=3$ )测算了直接医疗成本,主要涉及升高白细胞药品成本、化疗成本、SN/FN 相关感染治疗成本、发生  $RDI \leq 85\%$  成本、因住院治疗产生的其他成本、护理劳动力成本和 FN 相关 HCRU 成本等。

### 4. 方法学评价

在模型选择方面,整体以马尔科夫模型为主( $n=6,75\%$ ),健康状态多为基础三状态,1 个研究为决策树模型,1 个研究为分区生存模型。其中 cornes 等使用了基于决策树的马尔可夫模型来追踪一组患者在典型的 6 个周期、18 周化疗方案期间 FN 的发生率以及化疗期间和化疗结束后的相关临床和经济后果。模型结构由四个阶段组成:A 阶段,初始化疗,

第 1 周期(周期长度=3 周);B 期,化疗周期 2-6 (周期长度=3 周);C 期,化疗后(前 5 年;周期长度=6 个月);D 期,化疗后(5 年后;周期长度=6 个月)。这些模型改编自之前评估 G-CSF 预防性使用的成本效益模型。

整体研究时限方面,有 5 个研究的研究时限在 30 年及以上,其中两个研究国别为比利时的研究仅说明模拟终身而并未说明具体研究时长。剩下的设定时间各为 20 年、20 年、1 年(仅使用决策树模型进行了中短期的模拟)。多数研究直接设定时限并未说明依据。循环周期多设定为 12 周。仅有 2 个研究对每周期的效用值和成本进行校正。

仅有 28.5%的研究引入了相对剂量强度(RDI)来反应停药和剂量减少带来的影响。

### 5. 不确定性分析

仅有 21.4%的论文同时进行了敏感性分析和情

景分析。92.8%的论文进行了单因素敏感性分析,参数变动范围多在95%可信区间浮动。42.8%的论文进行了概率敏感性分析,且均采用蒙特卡洛模拟方法,模拟运行次数多数在5000-10000次。

#### 6. 经济性评价结果

在比利时、美国、澳大利亚的研究情境下的几个研究均显示 lipegfilgrastim 相较 pegfilgrastim 更具有经济优势,在美国情境下,长效的 Pegfilgrastim 相较 filgrastim 有着更好的临床效果以及更低的成本。在荷兰、比利时、中国的情境下对比了不预防,一级预防,二级预防三个治疗阶段的经济性评价,均得出了一级预防是具有更高成本效用比的选择的结论。在国内的研究情境下治疗阶段短效的 rhG-CSF 相较 PEG-rhG-CSF 仍具有较好的成本-效果比优势,但选择使用的治疗时机也十分重要,预防性使用 PEG-rhG-CSF 可以降低化疗导致 FN 的发生率及严重程度,国内 1 个研究结果显示在一级预防中预防性使用 PEG-rhG-CSF 可减少每周期总体升高白细胞药物药品费用,更可提高疗效,降低感染和 RDI 治疗成本为广大肿瘤患者提供了有效、方便和经济的的治疗选择。

#### 研究启示与讨论

本系统评价共纳入 14 个对肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治的药物的药物经济学研究。相较之前已发表的系统综述,本研究纳入文献研究角度更偏向于几种治疗措施不同方面的对比 (lipegfilgrastim/pegfilgrastim, PEG-rhG-CSF/rhG-CSF,不预防/使用 G-CSF 进行一级预防/使用 G-

CSF 进行二级预防 pegfilgrastim/n day filgrastim),可以给相关医保决策提供了更为明晰的证据总结。本研究发现国内研究相比国外研究整体采用成本效用分析的比重较少,仍以成本效果分析为主,而成本效果分析虽然在直接度量临床效果,如治愈率、降低发病率等,数据获取可能更为直观和明确上稍有优势外,相比效用分析在可比性与通用性,体现价值的直接程度都有很大不足。在此建议广大相关工作者提高对成本效用分析方法的使用,多从个体生活质量以及社会公平性的角度出发进行卫生资源配置的分析,以帮助公共卫生决策者在不同健康干预之间做出最优选择。

综合系统评价结果以及各国药物经济学评价指南,对未来开展相关药物经济学评价提出两点建议:

1. 14 篇研究中均为单一研究角度进行评价,且仅有一篇做最小成本分析的选取了全社会角度进行了分析。中国最新版药物经济学评价指南导读、英国国家健康与临床卓越研究所、加拿大药品和卫生技术评估机构等机构均推荐采用更全面的全社会角度进行评价,与直接医疗成本相比,直接非医疗成本在疾病经济负担中占比虽然相对较小,但忽视治疗活动相关的大量非医疗成本势必会使研究结果的真实世界适用性大大降低

2. 对药物成本的的测算精准度仍需进一步提高,推荐引入 RDI(相对剂量强度)来反应停药和剂量减少带来的影响,使分析更为精细和全面。通过比较不同 RDI 下的治疗结果和相关成本,可以更好地评估各种剂量方案的经济效益。

# 胰岛素怎么用，药师和你说

颜俊杰

浙江中医药大学附属第一医院

据流行病学资料显示,中国的糖尿病患病率已高达12.8%。胰岛素作为最有效的降糖药物之一,尤其是当患者胰岛功能衰退、口服降糖药治疗效果不佳时,进行外源性补充治疗是非常必要的治疗手段。但是在使用和保存过程中,患者往往会忽视一些细节,从而影响控糖效果。下面就让药师带您一起了解临床中常用的胰岛素分类、作用特点及注意事项。

## 1 胰岛素的分类

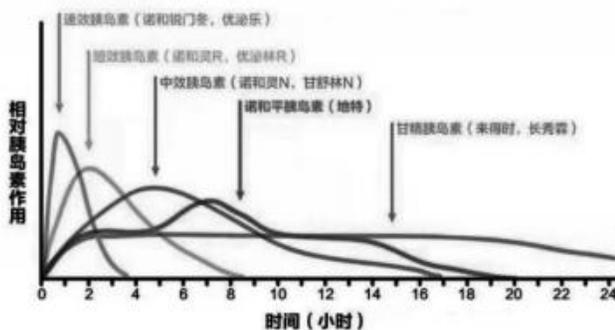
类别	胰岛素制剂	起效时间	峰值时间	作用持续时间(h)
餐时胰岛素	短效人胰岛素(RI)	15~60min	2~4h	5~8
	速效胰岛素类似物			
	门冬胰岛素	10~15min	1~2h	4~6
	赖脯胰岛素	10~15min	1.0~1.5h	4~5
	谷赖胰岛素	10~15min	1~2h	4~6
基础胰岛素	中效人胰岛素(NPH)	2.5~3.0h	5~7h	13~16
	长效胰岛素(PZI)	3~4h	8~10h	20
	长效胰岛素类似物			
	甘精胰岛素U100	2~3h	无峰	30
	地效胰岛素	3~4h	3~14h	24
	超长效胰岛素类似物			
	德谷胰岛素	1h	无峰	42
甘精胰岛素	6h	无峰	36	
预混胰岛素	预混人胰岛素(30R, 70/30)	0.5h	2~12h	14~24
	预混人胰岛素(40R)	0.5h	2~8h	24

续表

类别	胰岛素制剂	起效时间	峰值时间	作用持续时间(h)
预混胰岛素	预混人胰岛素(50R)	0.5h	2~3h	10~24
	预混胰岛素类似物			
	预混门冬胰岛素30	10~20min	1~4h	14~24
	预混赖脯胰岛素25	15min	30~70min	16~24
	预混门冬胰岛素50	15min	30~70min	16~24
双胰岛素	预混赖脯胰岛素50	15min	30~70min	16~24
	双胰岛素类似物			
	德谷门冬双胰岛素70/30	10~15min	1.2h	>24

胰岛素制剂自1922年面世以来,已经发展出多种类型。按照作用特点,胰岛素可分为餐时胰岛素(短效/超短效胰岛素)、基础胰岛素(中效/长效胰岛素)、预混胰岛素和双胰岛素类似物。其中,名称中带有「R」的为短效胰岛素,带有「N」的为中效胰岛素,带有数字或数字比例的为预混胰岛素。

不同种类胰岛素作用模式



## 2 胰岛素的作用特点

**餐时胰岛素:**用于控制餐后血糖,包括短效人胰岛素和短效(速效)胰岛素类似物。

**作用特点:**起效快,作用持续时间短,通常在餐前注射。注射后务必按时进餐,否则易引起低血糖。

**基础胰岛素:**用于控制非餐时(空腹和餐前)的基础胰岛素水平,包括中效人胰岛素、长效胰岛素和长效/超长效胰岛素类似物。

**作用特点:**中/长效胰岛素起效较慢,作用持续时间长,通常在睡前注射。其在体内起效缓慢,作用时间足够长,可以覆盖整个睡眠时间。

**预混胰岛素:**包括预混人胰岛素和预混胰岛素类似物,兼顾控制空腹血糖和餐后血糖。

**作用特点:**预混胰岛素通常在早、晚餐前,一天注射两到三次,基本覆盖全天基础和餐后血糖。预混胰岛素的注射时间,一般根据预混的中短效/速效胰岛素种类来决定。

**双胰岛素类似物:**其中的“餐时胰岛素”成分能快速起效控制餐后高血糖,“基础胰岛素”成分能更好地控制空腹血糖。

**作用特点:**目前上市的主要为德谷门冬双胰岛素,一般0.1~0.2U/kg/d起始,主餐前注射,根据空腹血糖水平调整剂量直至达标。肥胖或HbA1c>8.0%的患者,可选择更高的起始剂量。

## 3 胰岛素使用注意事项:

### 3.1 保存

由于胰岛素的特殊性质,其保存有严格的要求。一旦保存不当,可影响胰岛素的活性,使治疗效果大打折扣。且不同状态下的胰岛素,保存要求也不

相同。



避免日晒



2~8°C冷藏



不要冷冻

#### 3.1.1 未开封胰岛素

应存放在2~8°C的冰箱中,切勿冷冻,以免破坏胰岛素活性。冷藏下的胰岛素可以保存至有效期,过期应废弃。

#### 3.1.2 已开封的胰岛素

开封后不能放回冰箱保存,置于室温下(15~30°C)存放,避免受热和阳光照射。开封后有效期一般不超过28天,或按生产厂家建议有效期进行保存。

#### 3.1.3 特殊情况下

外出旅游时,应随身携带,可存放在胰岛素冷藏盒中,或放在阴暗、凉爽而且避光的地方。乘坐飞机时,不能把胰岛素放在行李中托运;乘坐汽车时,不能把装胰岛素的包放在汽车的散热器或者后备厢中。

## 3.2 注射

### 3.2.1 注射前:

检查是否变色、结晶或絮状物;检查注射部位是否存在皮下脂肪增生、炎症、水肿、溃疡或感染;使用预混胰岛素时,应来回摇晃10次以上,直到出现均匀的白色混悬液为止。准备注射时,为减少注射时的疼痛,胰岛素应提前从冰箱拿出,在室温处放置30~60分钟再注射。

### 3.2.2 注射时:

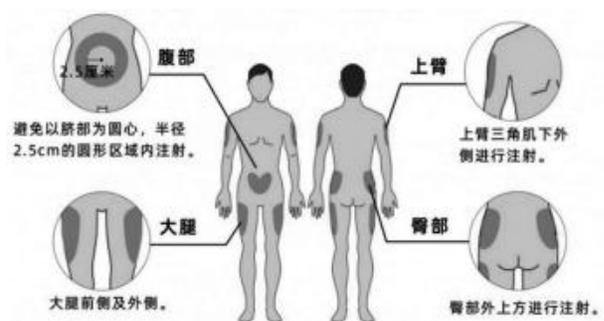
(1)采用皮下注射法,吸收快慢次序为腹部>大腿外侧>上臂外侧>臀部外上侧。

(2) 注射部位应遵循轮换规则,分别为同一注射部位内的轮换和不同注射部位之间的轮换。无论在任何部位注射,每次的注射点都应与上次的注射点间隔至少 1cm。

同一注射部位内的轮换:又称“小轮换”,即将每个注射部位等分为 4 个区域(上臂、大腿、臀部每侧等分为 2 个区域),每周在一个区域内注射,按照顺时针方向进行区域的轮换。



不同注射部位之间的轮换:又称“大轮换”,即每周在一个部位注射,腹部-上臂-大腿-臀部,依次循环。

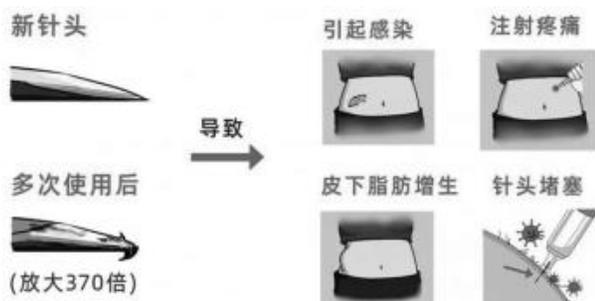


(3) 使用胰岛素注射笔,应在拔出针头前至少停留 10 秒,确保药物全部被注入体内。

### 3.2.3 注射后:

(1) 对于接受长效胰岛素的患者皮下注射后进行运动,需警惕低血糖发生。

(2) 注射用针头为一次性消耗品,故每次使用后应弃去。使用后的针头属于医疗污染锐器,应将针头盖帽,或放于加盖的硬壳容器中,避免伤及他人。



## 4 胰岛素规范注射 9 步法(胰岛素笔)

清洁双手→检查胰岛素→安装笔芯→摇匀→安装针头,排尽笔芯内空气,调节注射剂量→检查注射部位并消毒→明确是否捏皮及进针角度→注射完毕后,针头停留至少 10s 拔出→取下针头,弃于锐器盒。



## 5 胰岛素使用注意事项

### 不良反应及处理

低血糖反应:与胰岛素使用剂量过大和/或饮食减少有关。根据病情及时进食含糖食物或根据医嘱静注 50%葡萄糖溶液。

胰岛素过敏:表现为注射部位瘙痒、荨麻疹样皮疹。需要更换胰岛素制剂种类,使用抗过敏治疗,严重者需酌情中断胰岛素治疗。

注射部位皮下脂肪萎缩或增生:停止该部位注

射后可自行缓慢恢复。

糖尿病作为一种以高血糖为主要特征的慢性代谢性疾病,长期高血糖会导致眼睛、心血

管等多种组织慢性损害,严重威胁我们的健康。作为糖尿病患者日常使用的胰岛素,正确且规范使用,能够帮您合理控制血糖,极大程度地改善您的生活质量。