

2025年
第1期
(总第47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——上药控股(浙江)有限公司

上药控股(浙江)有限公司,前身为浙江上药新欣医药有限公司,成立于2005年1月,注册资本高达10678万元。作为上药控股有限公司在浙江地区的省平台企业,上药控股(浙江)秉承药品分销为核心的全国性现代医药供应链服务宗旨,致力于成为医药行业的佼佼者。

自成立之初,公司就以建立浙江省的现代化药品分销网络为己任,凭借先进的物流设备和卓越的服务理念,迅速成长为浙江省内领先的药品批发企业。经过资产重组与战略调整,公司于2017年确立为上药控股浙江省双平台之一,并在2023年末正式成为上药控股在浙江的唯一平台,展现出强大的发展潜力和行业影响力。目前,公司拥有总资产16亿元,下辖10家成员企业,业务涵盖医药商业、医疗器械和中药饮片等多个领域,形成了多元化的产业链布局。公司超过17000m²的医药仓储物流中心和3000m²的办公场所,为公司提供了坚实的硬件支撑,确保了药品在采购、储存、运输和销售等各个环节的高标准。

公司始终弘扬“服务为荣”的理念,通过服务创造价值,通过服务奉献价值。公司坚持医药人的初心和使命,以诚信、创新、敬业、进取的精神,与全球数十家世界50强跨国制药企业及国内大型制药企业建立了良好的合作关系,推动企业的不断发展。公司已与浙江省内千余家医院建立了终端纯销网络,实现了三级以上大型医疗机构的全覆盖。



个人会员风采——柴 军

柴军,浙江震元股份有限公司党委副书记、副董事长、总经理,法国厄罗梅-马赛经济管理学校研究生,国际标准化组织/中医药技术委员会(ISO/TC 249)WG1和WG2注册专家,国家药典博物馆药品标准与质量研究工作委员会委员,浙江省海外高层次留学归国人才,绍兴市重大项目及重点企业高层次人才,绍兴市担当作为好干部。任浙江省医药行业协会副会长,绍兴市药学会常务理事、副理事长,浙江省药学会理事。

作为国际标准化组织ISO/TC 249中方注册专家,柴军多年来始终致力于推动中国中药的内外贸一体化发展和市场创新。在中药饮片标准化建设方面,柴军作为项目负责人发布了全球首个最高优先级的毒性中药材标准《中医药—半夏》,填补国际空白。该项目“半夏国际标准的建立及产业化”也荣获了2024年浙江省药学会科学技术奖二等奖。2024年,柴军携手浙江省药检院和寿仙谷,共同成立“浙江中药国际标准起草联盟”,深化实施“越产中药”品牌培育行动,着手开展“浙贝母”“山茱萸”等国际标准申报工作,并推动绍兴成为全国首个中药国际标准转化基地,助力“浙八味”产业走向国际。

作为国有企业负责人,柴军一方面积极培育新质生产力,全力推动合成生物产业的蓬勃发展,并取得了显著成就。其中,震元生物项目作为浙江省2021年度的重大产业项目,荣获了国家发改委首批“绿色低碳先进技术示范工程项目”称号,全国范围内仅有47个项目、浙江省内仅3家企业获此殊荣。另一方面始终牢记国企为民,坚持把保障和改善民生作为工作的出发点和落脚点。他坚持中医药产业扶贫,积极响应国家“乡村振兴”战略,在中西部和欠发达地区运用“企业+合作社+农户”模式,与那曲比如县政府合资成立西藏震元娜秀虫草有限公司,畅通销售渠道,助力当地乡村振兴。





双月·6期/年
2025年第1期
(总第47期)
2025年2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
- 3 专委会工作

◎ 注册与监管

- 5 NMPA批准的新药
- 8 NMPA法规速递
- 12 FDA上市新药
- 13 FDA法规速递
- 15 EMA上市新药
- 15 EMA法规速递

◎ 前沿信息

- 17 Nature
- 23 Science
- 25 CELL
- 31 The Lancet

药 讯

Pharmaceutical Forum

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

- 38 AlphaProteo作为新一代AI辅助药物设计工具的重要性
- 40 2024年中医药产业发展:政策支持与企业挑战并存
- 43 医药企业防范商业贿赂风险合规指引研究报告

◎ 学术交流与科普

- 49 基于熵权TOPSIS和秩和比法评价我院2022年药品不良反
应报告质量
- 59 氨甲环酸注射制剂引起神经系统严重不良反应的探讨
- 64 揭秘药物不同剂量的奥秘

学会动态

工作与交流

省药学会功能型党支部与杭州市临安区
中医院(浙大城市学院附属医院)药学
党支部开展结对共建

省药学会一行赴温州医科大学附属第二医院调研



省药学会一行与院方合影

2024 年 12 月 18 日,省药学会理事长邵元昌一行赴温州医科大学附属第二医院(以下简称温医大附二院)开展调研。此次调研旨在深入了解医院药学学科建设情况,加强省药学会与医院之间的交流合作,共同推动浙江省药学事业的发展。省药学会副理事长兼秘书长王志安、温医大附二院副院长蔡雪黎、党政综合办公室主任蔡进章、医保物价办公室主任崔虢、药学部主任陈瑞杰、临床医学研究中心/药物临床试验机构办公室副主任李挺等陪同调研。



两支部党建共建活动合影

2024 年 12 月 21 日,为进一步夯实党建工作基础,增进党组织间学习交流,增强基层党建工作新动力,浙江省药学会功能型党支部与杭州市临安区中医院(浙大城市学院附属医院)药学党支部开展结对共建的签约仪式,正式开启双方党组织合作的新篇章。

结对共建活动在临安区湍口镇湍源村中药材展示中心举行,浙江省科学技术协会学会部周红阳副部长莅临现场进行指导,浙江省药学会功能型党支部邵元昌书记及全体支部委员、浙江省药学会监事长均出席了此次活动。会议由杭州市临安区中医院(浙大城市学院附属医院)党委委员、副院长蒋剑平主持。

省药学会秘书处 2024 年年终总结会顺利召开

2025 年 1 月 6 日,省药学会召开秘书处年终总结会,邵元昌理事长、陈月华监事长、王志安副理事长兼秘书长、马珂副秘书长和秘书处全体员工参加了会议。本次会议由秘书长主持,大家齐聚一堂,围绕 2024 年工作成果、存在的问题进行个人工作述职,总结过去一年的工作亮点与成效,剖析面临的问题与挑战,明确 2025 年度工作计划。

邵元昌理事长在会议总结中对秘书处全年工作给予充分肯定。他指出,学会在 2024 年取得的显著成绩与秘书处每一位同事的辛勤工作密不可分;学会秘书处工作体现了规范、高效、发展的工作理念 and 目标;学会秘书处工作时刻保持团结、协作、服务的工作作风。同时,理事长对学会秘书处 2025 年工作提出了新的要求:一是要认清形势,不断跟进和适应时代发展要求;二是要努力学习,不断提升自身的业务能力;三是要尽力尽责,不断为学会发展贡献力量;四是要加强管理,不断提高学会运行的规范化水平。监事长、秘书长、副秘书长在总结中分别对员工工作进行点评,提出期望和要求,并与理事长共同评定考核结果。

此次总结会的成功举行,不仅凝聚了职工队伍的力量,提升了全员的政治素养和业务能力,更为新的一年明确了发展方向和任务目标,标志着学会正以崭新的姿态步入新的发展阶段,为推进药学事业繁荣进步作出更大贡献。

省药学会赴丽水开展中医药产业发展调研帮扶交流活动

2025 年 1 月 9 日,浙江省药学会理事长邵元

昌、副理事长兼秘书长王志安、GAP 专委会主任委员包中海一行赴丽水开展中医药产业发展调研帮扶交流活动。此次调研旨在深入了解丽水市中医药产业的发展现状,为企业提供精准帮扶,助力中医药产业高质量发展。丽水市市场监督管理局党组成员、副局长周纪荣,药品检查中心负责人等全程陪同调研。

邵元昌理事长一行先后走访了浙江贝尼菲特医药、丽水绿地华东药用植物园、浙江五养堂兽药健康集团、丽水一山绿色实业以及景宁景州农业发展等中医药相关企业,详细了解企业的发展规划、产品研发、中药材种植、深加工及生产销售等情况。

省药学会委员会工作会议



省药学会委员会工作会议

2025 年 1 月 15 日,省药学会委员会工作会议在杭州顺利召开。会议全面贯彻党的二十大和二十届二中、三中全会精神,按照中国科协、省科协、省民政厅等相关部门的要求,回顾总结 2024 年工作,分析形势,统一思想,研究部署 2025 年重点工作。邵元昌理事长、陈月华监事长、44 个专业委员会主任委员及秘书、6 个工作委员会主任等参加了会议,副理事长兼秘书长王志安主持会议。

专委会工作

省药学会医共体药学专业委员会成立大会



全体委员合影

2024 年 11 月 29 日,浙江省药学会医共体药学专业委员会成立大会在杭州召开。省药学会理事长邵元昌、浙江省药学会副理事长兼秘书长王志安、长兴县人民医院纪委书记梅建等出席会议。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。

经无记名投票选举,大会产生了 40 名第一届浙江省药学会医共体药学专业委员会委员,同时选举产生主任委员、副主任委员。长兴县人民医院药学部主任林彬当选第一届浙江省药学会医共体药学专业委员会主任委员,叶云、冯焯、徐俊芳、嵇艳兰当选副主任委员。

省药学会科学传播专业委员会成立大会

2024 年 12 月 6 日,省药学会科学传播专业委员会成立大会在杭州召开。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,以及来自全省 44 家各级医疗机构、高校、药物研发企业和新闻



全体委员合影

媒体等单位组成的候任委员们出席会议。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。

经选举,大会产生第一届浙江省药学会科学传播专业委员会委员 48 名,浙江省中医院西药部施政主任药师当选主任委员,浙江大学医学院附属浙江医院药剂科项迎春主任药师骆瑛当选副主任委员。大会提议通过王建平、王刚担任专委会顾问。范婷、鲁霞凤担任秘书。

2024 年度药物政策与药事管理专业委员会年会



全体委员合影

2024 年 12 月 13-14 日,浙江省药学会药物政策与药事管理专业委员会(以下简称“专委会”)在绍兴上虞区举办年会,围绕医学企融合主题,邀请各

界专家探讨医药政策、行业发展和学术研究。浙江省药学会监事长陈月华,中国药科大学教授陈永法,浙江大学教授、现代中药研究所常务副所长刘雪松,浙江大学医学院附属邵逸夫医院绍兴院区院长刘利民,浙江省食品药品检验研究院院长洪利娅等出席年会。

省药学会慢病药学专业委员会成立大会



全体委员合影

2024 年 12 月 21 日,浙江省药学会慢病药学专业委员会成立大会在杭州召开。省药学会理事长邵元昌、浙江大学医学院附属邵逸夫医院副院长虞洪、浙江省药学会副理事长兼秘书长王志安等出席本次会议。会议由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。

经无记名投票选举,本次大会产生了 47 名第一届浙江省药学会慢病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邵逸夫医院管燕副主任(主持工作)当选浙江省药学会慢病药学专业委员会主任委员,谢升阳、徐慧

敏、蔡志波、李晴宇和叶英响当选副主任委员。

省药学会静脉用药调配管理专业委员会成立大会暨智能化静脉用药调配管理与安全质量控制学术会议



全体委员合影

2024 年 12 月 27 日,省药学会静脉用药调配管理专业委员会成立大会暨智能化静脉用药调配管理与安全质量控制学术会议在杭州召开。省药学会理事长邵元昌、浙江省人民医院党委委员兼杭州医学院药学院副院长黄萍等出席本次会议。会议由浙江省药学会副秘书长兼组织工作委员会主任委员马珂主持。

经无记名投票选举,大会产生第一届浙江省药学会静脉用药调配管理专业委员会委员 40 名,浙江省人民医院药学部副主任赵红英主任药师当选主任委员,黄明珠、楼伟建、李惠利王日相、邵燕飞当选副主任委员。叶晓兰、吴霞琴担任秘书。

注册与监管

NMPA 批准的新药

格索雷塞片:治疗晚期非小细胞肺癌成人患者

格索雷塞片(商品名:安方宁),是由上海正大天晴医药科技开发有限公司申报的 1 类创新药,该药适用于治疗至少接受过一种系统性治疗的鼠类肉瘤病毒癌基因(KRAS)G12C 突变型的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。

格索雷塞片通过特异性抑制 KRAS G12C 突变体的活性,从而阻止肿瘤细胞生长和扩散。其独特的双甲基取代哌啶结构,确保了在血浆中的低结合率,并提升了药物的生物有效性和在脑部组织中的浓度。这种结构上的创新使其在靶向抗肿瘤方面表现出色,能够选择性地攻击肿瘤细胞而不影响正常细胞。该品种的上市为患者提供新的治疗选择。

2024 年 11 月 8 日,NMPA 通过优先审评审批程序附条件批准了格索雷塞片(商品名:安方宁)上市。

盐酸佐利替尼片:治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者

盐酸佐利替尼片(商品名:泽瑞尼),是由江苏晨泰医药科技有限公司申报的 1 类创新药,该药适

用于具有表皮生长因子受体(EGFR)19 号外显子缺失或外显子 21(L858R)置换突变,并伴中枢神经系统(CNS)转移的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者的一线治疗。

佐利替尼是一种有效的、口服的、可逆的 EGFR 激活突变(L858R 和 Exon19Del)酪氨酸激酶活性抑制剂。不同于其它 TKI 类药物,佐利替尼不是血脑屏障内皮细胞转运蛋白 P-gp 和 BCRP 底物,具有完全透过血脑屏障的能力,可以维持在脑组织和脑脊液中高度的药物暴露。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2024 年 11 月 20 日,NMPA 批准了盐酸佐利替尼片(商品名:泽瑞尼)上市。

注射用芦康沙妥珠单抗:治疗局部晚期或转移性三阴性乳腺癌成人患者

注射用芦康沙妥珠单抗(商品名:佳泰莱),由四川科伦博泰生物医药股份有限公司申报,该药用于既往至少接受过 2 种系统治疗(其中至少 1 种治疗针对晚期或转移性阶段)的不可切除的局部晚期或转移性三阴性乳腺癌成人患者。

注射用芦康沙妥珠单抗是一种靶向人滋养细胞表面抗原 2(TROP2)的抗体偶联药物(ADC),通过重组抗 TROP2 人源化单克隆抗体特异性识别肿瘤细胞表面的 TROP2,并被肿瘤细胞内吞,在细胞内

释放小分子化合物,诱导肿瘤细胞发生周期阻滞和凋亡。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2024 年 11 月 28 日,NMPA 批准了注射用芦康沙妥珠单抗(商品名:佳泰莱)上市。

磷酸森格列汀片:

改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制

磷酸森格列汀片(商品名:盛捷维),由盛世泰科生物医药技术(苏州)股份有限公司申报的 1 类创新药,适用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

森格列汀是新一代高选择性二肽基肽酶 4 (DPP-4) 抑制剂。这类药物不仅能够抑制 DPP-4,阻止其对胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (GIP) 进行灭活,从而促进胰岛素释放,而且还能抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,提高胰岛素水平,降低血糖,且不易诱发低血糖和增加体重。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2024 年 12 月 4 日,NMPA 批准了磷酸森格列汀片(商品名:盛捷维)上市。

戊二酸利那拉生酯胶囊:治疗反流性食管炎患者

戊二酸利那拉生酯胶囊(商品名:信立安),由上海生诺医药科技有限公司申报的 1 类创新药,该药适用于反流性食管炎。

戊二酸利那拉生酯胶囊是一种钾离子竞争性酸阻断剂(P-CAB),主要通过竞争性地抑制静息态和活性态质子泵与 K^+ 的结合,从而抑制 H^+ 与 K^+ 的交换。现有数据显示其具有起效迅速、抑酸作用强且

持久、不良反应少等优点。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2024 年 12 月 4 日,NMPA 批准了戊二酸利那拉生酯胶囊(商品名:信立安)上市。

多奈单抗注射液:治疗轻度认知障碍和

阿尔茨海默病轻度痴呆

多奈单抗注射液(商品名:记能达),由 Eli Lilly and Company 申报的 1 类创新药,用于治疗由阿尔茨海默病引起的轻度认知障碍和阿尔茨海默病轻度痴呆。

脑内 β 淀粉样蛋白 ($A\beta$) 斑块形成是阿尔茨海默病的典型病理生理特征之一。多奈单抗是一种靶向于 $A\beta$ 的人源化免疫球蛋白 IgG1 单克隆抗体,临床研究中,多奈单抗可减少 $A\beta$ 斑块并延缓阿尔茨海默病相关症状进展。该品种的上市为阿尔茨海默病患者提供了新的治疗选择。

2024 年 12 月 20 日,NMPA 批准了多奈单抗注射液(商品名:记能达)上市。

3 种变应原皮肤点刺液:

辅助诊断 I 型变态反应性疾病

德国小蠊变应原皮肤点刺液、猫毛皮屑变应原皮肤点刺液、悬铃木花粉变应原皮肤点刺液,由浙江我武生物科技股份有限公司申报的 1 类创新药,用于皮肤点刺试验,分别辅助诊断与德国小蠊、猫毛皮屑、悬铃木花粉致敏相关的 I 型变态反应性疾病。

皮肤点刺试验(SPT)是将过敏原点刺液滴加于皮肤表面后,采用点刺针刺破表皮,使少量过敏源点刺液进入皮肤浅表层。若患者过敏,则局部皮肤发

生 I 型变态反应,检测部位出现风团和/或红晕。皮肤点刺试验简单、临床相关性好、成本低、敏感性高。

2024 年 12 月 20 日,NMPA 批准了 3 种变应原皮肤点刺液上市。

己二酸他雷替尼胶囊:治疗非小细胞肺癌成人患者

己二酸他雷替尼胶囊(商品名:达伯乐),由葆元生物医药科技(杭州)有限公司申报的 1 类创新药,适用于经 ROS1-TKI 治疗后进展的 ROS1 阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。

他雷替尼是一种口服、强效、脑渗透、选择性、新一代潜在最佳的 ROS1 抑制剂,能够穿过血脑屏障,对脑部病灶有显著的治疗效果,同时对克唑替尼耐药的患者有效。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2024 年 12 月 20 日,NMPA 批准了己二酸他雷替尼胶囊(商品名:达伯乐)上市。

注射用佐妥昔单抗:治疗胃或胃食管交界处腺癌患者

注射用佐妥昔单抗(商品名:威络益),由 Astellas Pharma Europe B.V.申报的 1 类创新药。本品联合含氟尿嘧啶类和铂类药物化疗用于 CLDN18.2 阳性、人表皮生长因子受体 2(HER2)阴性的局部晚期不可切除或转移性胃或胃食管交界处(GEJ)腺癌患者的一线治疗。

佐妥昔单抗是一种抗 claudin 18 剪接变体 2 (CLDN18.2)人鼠嵌合 IgG1 单克隆抗体,可特异性与 CLDN18.2 结合,诱导产生抗体依赖性细胞毒作用(ADCC)和补体依赖性细胞毒作用(CDC)。该品

种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2024 年 12 月 31 日,NMPA 批准了注射用佐妥昔单抗(商品名:威络益)上市。

塔戈利单抗注射液:治疗复发或转移性鼻咽癌患者

塔戈利单抗注射液(商品名:科泰莱),由四川科伦博泰生物医药股份有限公司申报的 1 类创新药。本品单药用于既往接受过二线及以上化疗失败的复发或转移性鼻咽癌患者的治疗。

塔戈利单抗注射液是一种人源化 IgG1 κ 亚型单克隆抗体,可特异性结合细胞程序性死亡配体-1(PD-L1),阻断其与程序性死亡受体-1(PD-1)之间的相互作用,从而解除肿瘤细胞通过 PD-1/PD-L1 通路对 T 细胞的抑制作用,使免疫细胞重新发挥抗肿瘤细胞免疫作用。该品种的上市为鼻咽癌患者提供了新的治疗选择。

2024 年 12 月 31 日,NMPA 批准了塔戈利单抗注射液(商品名:科泰莱)上市。

艾米迈托赛注射液:治疗急性移植物抗宿主病患者

艾米迈托赛注射液(商品名:睿铂生),由铂生卓越生物科技(北京)有限公司申报的 1 类创新药,适应症为:用于治疗 14 岁以上消化道受累为主的激素治疗失败的急性移植物抗宿主病。

移植物抗宿主病是异基因造血干细胞移植后,来源于供者的淋巴细胞攻击受者组织发生的一类多器官综合征,表现为主要累及皮肤、胃肠道、肝、肺和黏膜表面的组织炎症、纤维化等。艾米迈托赛注射液系人脐带间充质干细胞注射剂。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 1 月 2 日, NMPA 通过优先审评审批程序附条件批准了艾米迈托赛注射液(商品名:睿铂生)上市。

小儿黄金止咳颗粒:治疗轻度急性支气管炎儿童患者

小儿黄金止咳颗粒,由北京东方运嘉药业有限公司申报的中药 1.1 类创新药,适用于儿童轻度急性支气管炎痰热阻肺证引起的咳嗽,舌红苔薄黄或黄腻。

小儿黄金止咳颗粒组方精简、配伍相宜,包含黄芩、金荞麦、蜜枇杷叶、浙贝母、虎杖和甘草,具有清肺化痰、肃肺止咳之效。该药品的上市为轻度急性支气管炎儿童患者提供了新的治疗选择。

2025 年 1 月 3 日, NMPA 通过优先审评审批程序批准了小儿黄金止咳颗粒上市。

NMPA 法规速递

国家药监局药审中心关于发布 《抗体偶联药物分段生产试点注册申报技术要求》 的通告(2024 年第 47 号)

2024 年 11 月 7 日,国家药监局药审中心出台《抗体偶联药物分段生产试点注册申报技术要求》(以下简称《技术要求》),旨在支持生物医药产业的高质量发展,特别是针对抗体偶联药物(ADC)的分段生产。

《技术要求》指出,ADC 产品生产工艺复杂,物料使用多,存在引入外源因子或毒性化学材料的风险,因此需建立全面的质量控制策略。分段生产模

式的新增风险主要在于中间产品的转运和交接环节,申请人/上市许可持有人(MAH)应重点关注运输过程中的质量控制、出场和入场验收标准的制定、变更研究等。

具体来说,对于中间产品的运输,需基于潜在不利因素进行风险评估和研究验证,综合考虑最差条件,规范开展运输确认研究和稳定性研究。同时,针对分段生产不同主体之间的交接,应明确各方分工和责任,确保转移后的中间产品符合质量要求。此外,分段生产可能伴随生产场地的变更,申请人/MAH 应参考相关技术指导原则,开展可比性研究和工艺验证等工作。

《技术要求》为 ADC 产品的分段生产提供了详细的技术指导,有助于确保产品质量和生产过程的合规性,推动生物医药产业的健康发展。

国家药监局关于发布《境外药品上市 许可持有人指定境内责任人管理暂行规定》 的公告(2024 年第 137 号)

11 月 13 日,国家药监局网站发布了《境外药品上市许可持有人指定境内责任人管理暂行规定》(以下简称《暂行规定》),旨在加强境外药品上市许可持有人(境外持有人)的监督管理,落实药品上市后质量管理主体责任。《暂行规定》将于 2025 年 7 月 1 日起正式实施。

《暂行规定》中,“境内责任人”被定义为境外持有人指定的在中国境内履行药品上市许可持有人义务,与药品上市许可持有人承担连带责任的境内企业法人。境内责任人应具备在中国境内设立的企业法人资格、相适应的质量管理体系、机构和人员,以

及办公场所。

境外持有人应在药品首次进口销售前,通过国家药品业务应用系统报告指定的境内责任人,并上传授权材料。对于在中国境内上市的单一药品品种,境外持有人应为其指定唯一的中国境内责任人。境内责任人的名称、地址、联系方式需在药品说明书中列出。

此外,《暂行规定》还明确了境内责任人与境外持有人需共同履行的义务,如确保药品质量安全、建立药品追溯制度等。境外持有人需对其境内责任人的授权和变更管理负责。

《暂行规定》的实施将有利于强化境外生产药品在境内上市后主体责任的落实,保障药品质量安全。同时,通过明确境内责任人的权责与义务,加强变更与监管以及公众查询与信息公开等措施的实施,可有效促进中国境外持有人的相关药品在境内的合法合规使用。

**国家药监局药审中心关于发布
《细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则
(试行)》的通告(2024 年第 49 号)**

2024 年 11 月 15 日,国家药监局药审中心发布了《细胞治疗产品临床药理学研究技术指导原则(试行)》(以下简称《指导原则》),旨在为细胞治疗产品的开发者提供清晰的技术路径,确保这些创新疗法的安全性和有效性。

《指导原则》涵盖了细胞治疗产品临床药理学研究的基本原则、研究内容、研究方法及评价标准等多个方面。它详细阐述了从设计到实施的各个阶段的关键考虑因素,包括剂量探索、细胞动力学和药效

学、暴露-效应关系、定量药理学模型应用以及免疫原性等。

此外,《指导原则》还强调了细胞治疗产品的“活体药物”特性,指出传统的临床药理学研究内容和方法并不完全适用,需要根据细胞治疗产品的具体类型以及适应症人群生理和病理特点,采用科学、合理、可行的方法和技术开展研究。

《指导原则》为细胞治疗产品临床药理学研究提供了明确的技术指导和评价标准,有助于规范研究过程,提高研究质量,确保研究结果的可靠性和科学性。同时,它也为创新药物研发提供了有力的技术支持和指导,有助于加速新药研发进程,推动新药上市,为患者提供更多的治疗选择。

**国家林业和草原局 国家中医药管理局
国家药品监督管理局关于切实加强穿山甲保护
管理的通知(林护发〔2024〕67 号)**

12 月 4 日,国家林业和草原局、国家中医药管理局、国家药品监督管理局发布了关于切实加强穿山甲保护管理的通知(以下简称《通知》),旨在全面加强穿山甲的保护管理工作,以保障我国生物多样性安全。《通知》强调了提高政治站位和压实主体责任的重要性,要求各级林草、中医药、药品监管主管部门分工协作、密切配合。

在保护研究和技术攻关方面,《通知》提出了一系列具体措施,包括加大穿山甲及其栖息地保护力度、建立穿山甲人工繁育基地和种质资源库等,以推动穿山甲野外种群和人工繁育种群的恢复与增长。

对于穿山甲甲片入药的管理,《通知》提出了严格要求,继续停止商业性进出口穿山甲及其制品,停

止穿山甲饮片纳入医保范畴,并严格控制年度消耗量。同时,鼓励支持科研院所、医院、制药企业联合开展穿山甲甲片替代品研究攻关。

在打击非法犯罪方面,《通知》要求各级林草部门会同相关部门组织开展执法监管联合行动,严厉打击非法猎捕、出售、购买、利用穿山甲及其制品等违法行为。

此外,《通知》还强调了广泛开展宣传、营造良好氛围的重要性,以提高公众保护意识,鼓励公众提供破坏野生动物资源问题线索,形成共同保护穿山甲的良好氛围。

国家药监局药审中心关于发布《濒危动物类中药材人工制成品研究技术指导原则(试行)》和《替代或者减去已上市中药处方中濒危药味研究技术指导原则(试行)》的通告(2024年第50号)

2024年12月9日,国家药监局药审中心发布了《濒危动物类中药材人工制成品研究技术指导原则(试行)》和《替代或者减去已上市中药处方中濒危药味研究技术指导原则(试行)》。

前者主要适用于根据濒危动物类中药材的特性和主要组分,通过化学、生物等技术研制而成的人工制成品。该指导原则强调以临床价值为导向,坚持中医药理论指导,系统开展成分组成、非临床和临床的有效性、安全性等方面的研究,为濒危动物类中药材人工制成品的研发提供了明确的技术路径。

后者则适用于申请人自行要求替代或减去已上市中药处方中濒危药味的情形。该指导原则要求充分评估替代或减去的必要性、可行性,基于处方中药味组成及其功效与原药品进行对比研究,并结合替

代药味和已上市中药的特点,开展有针对性的质量控制研究。

两项指导原则的制定,旨在进一步贯彻落实国家对中医药传承创新发展的有关部署,支持珍稀濒危中药材替代品的研究和开发利用,为中医药行业的可持续发展提供有力保障。

国家药监局药审中心关于发布《模型引导的创新药物剂量探索和优化技术指导原则》的通告(2024年第53号)

2024年12月19日,国家药监局药审中心发布了《模型引导的创新药物剂量探索和优化技术指导原则》(以下简称《指导原则》),旨在推动创新药物的高质量发展,并进一步优化临床试验阶段的剂量探索过程。

《指导原则》详细阐述了模型引导的创新药物剂量探索优化的基本原则、研究设计、建模与模拟、剂量合理性评估及相关考虑。它强调了基于药物和疾病特征的理解,采用数学模型和统计方法进行剂量探索和优化,以减少临床研究的不确定性。

此外,《指导原则》还提出,模型引导的剂量探索和优化应贯穿药物研发和上市后的全过程,涉及多学科知识和方法。它要求在每个研究阶段充分分析已有非临床和临床数据,形成充分的证据链,以支持下一阶段的剂量探索和优化。

《指导原则》的发布为创新药物的剂量探索和优化提供了明确的技术路径和评价标准,有助于确保药物的安全性和有效性,提高研发成功率。同时,它也为药物研发行业提供了有力的技术支持和指导,有助于加速新药研发和上市进程,为患者提供更

多的治疗选择。

国家药监局药审中心关于发布《多糖结合疫苗药学研究及评价技术指导原则(试行)》的通告(2024 年第 51 号)

2024 年 12 月 20 日,国家药监局发布了《多糖结合疫苗药学研究及评价技术指导原则(试行)》(以下简称《指导原则》),旨在鼓励、规范和指导多糖结合疫苗的研发,加速国内多糖结合疫苗的高质量发展。

《指导原则》涵盖了多糖结合疫苗药学研究及评价的多个关键环节,包括生产用菌种及种子批、培养基和生产用原材料、生产工艺、质量研究、质量标准、稳定性研究、直接接触制品的包装材料和容器等。这些规定有助于确保疫苗的安全性和有效性。

同时,《指导原则》还明确了多糖结合疫苗药学研究的具体方法和技术要求,为疫苗研发者提供了清晰的技术路径和评价标准。它强调了以科学、合理、可行的方法和技术开展研究,确保研究结果的可靠性和科学性。

该《指导原则》的发布对于推动多糖结合疫苗的研发进程、提高疫苗质量、保障公众健康具有重要意义。同时,它也为疫苗研发行业提供了有力的技术支持和指导,有助于加速新疫苗的研发和上市。

国务院办公厅关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展的意见(国办发〔2024〕53 号)

2024 年 12 月 31 日,国务院办公厅发布《关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质

量发展的意见》(以下简称《意见》),旨在通过深化监管改革,推动我国医药产业高质量发展。《意见》指出:到 2027 年,药品医疗器械监管法律法规制度更加完善,监管体系、机制、方式更好适应医药创新和产业高质量发展需求,创新药和医疗器械审评审批质量效率明显提升,全生命周期监管显著加强,质量安全水平全面提高,建成与医药创新和产业发展相适应的监管体系;到 2035 年,药品医疗器械质量安全、有效、可及得到充分保障,医药产业具有更强的创新创造力和全球竞争力,基本实现监管现代化。《意见》分别就加大对药品医疗器械研发创新的支持力度、提升药品医疗器械审评审批质效、强化药品医疗器械监管能力建设、加强药品医疗器械监管信息化建设和保障措施等提出若干举措。

国家药监局核查中心关于发布《生物制品分段生产现场检查指南》的通告

2024 年 12 月 31 日,国家药监局药审中心发布了结合生物制品分段生产特点制定并发布了《嵌合抗原受体 T 细胞治疗血液淋巴系统恶性肿瘤临床试验技术指导原则(试行)》(以下简称《指导原则》),旨在规范和指导嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗血液淋巴系统恶性肿瘤的临床试验设计。

《指导原则》适用于利用患者自体或异体细胞制备的 CAR-T 细胞产品,以及其他类型的基因修饰淋巴细胞产品。它强调了临床试验设计的整体研发策略,包括试验人群的选择、试验设计的考虑因素、桥接治疗和疗效终点等方面。

此外,《指导原则》还详细阐述了安全性监测和风险管理的相关内容,指出 CAR-T 细胞治疗可能引

起的多种不良反应和继发肿瘤风险,并提出了相应的监测、设计和实施建议。

该《指导原则》的发布,有助于进一步推动我国 CAR-T 类细胞产品治疗血液淋巴系统恶性肿瘤的新药临床试验的规范开展,保障受试者的权益和安全性。同时,它也为申办方或研究者提供了可参考的技术规范,有助于制定更科学合理的临床试验方案,探索 CAR-T 细胞治疗的有效性和安全性。

FDA 上市新药

Nemluvio: 治疗中度至重度特应性皮炎患者

Nemluvio (nemolizumab - ilto), 由 Galderma 研发,用于 12 岁及以上患有中度至重度特应性皮炎的患者。建议将 Nemluvio 与局部皮质类固醇和/或钙调磷酸酶抑制剂一起给药。

Nemluvio 是一种人源化 IgG2 单克隆抗体,靶向 IL-31 受体并破坏其下游信号传导,进而抑制炎症、纤维化和表皮失调。它的批准得到了 III 期 ARCADIA 临床试验计划的支持,该计划包括 1,700 多名患者,与安慰剂相比,每 4 周给药一次的 Nemluvio 可显著改善皮肤清除率。此外,Nemluvio 还显著缓解了瘙痒且减少了睡眠障碍。

2024 年 12 月 17 日,FDA 批准了 Nemluvio (nemolizumab-ilto) 上市。

Ensacove: 治疗 ALK 阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌

Ensacove (ensartinib), 由贝达药业 Xcovery

Holdings 研发,用于治疗 ALK 阳性局部晚期或转移性小细胞肺癌(NSCLC)患者。Ensacove 已获准用于一线治疗。

ALK 是一个主要参与发育的基因,在健康的情况下,它在出生前就被关闭了。然而,在某些情况下,该基因被重新激活并与邻近基因融合——这种突变可导致不同类型的癌症,例如淋巴瘤和 NSCLC。Ensacove 是一种口服酪氨酸激酶抑制剂,通过破坏 ALK 介导的信号传导来解决 ALK 阳性 NSCLC,进而阻断癌细胞典型的过度活跃的生长和增殖。

2024 年 12 月 18 日,FDA 批准了 Ensacove (ensartinib) 上市。

Zepbound: 治疗肥胖成人的中度至重度阻塞性睡眠呼吸暂停

Zepbound (tirzepatide), 由礼来公司开发,用于改善中重度阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)肥胖患者的打呼情况。Zepbound 可帮助这些患者改善睡眠障碍,但需配合低热量饮食和增加身体活动。

Zepbound 是一款 GIP/GLP-1 受体双重激动剂,可同时激活 GLP-1 受体和 GIP 受体介导的信号通路。GIP 和 GLP-1 是调控血糖的天然的肠促胰岛素激素。2023 年 11 月,Zepbound 获 FDA 批准,用以使肥胖或超重成年患者减轻体重并保持体重稳定。而这次批准治疗 OSA 患者,则是 Zepbound 在美国一年多内获批的第二项适应症。

2024 年 12 月 20 日,FDA 批准了 Zepbound (tirzepatide) 上市。

Alyftrek: 治疗囊性纤维化

Alyftrek (vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor), 由 Vertex Pharmaceuticals (福泰制药) 研发的一种用于治疗 6 岁及以上在 CFTR 基因中至少有一种 (F508del 突变或其他) 对 Alyftrek 有反应的突变的囊性纤维化患者。福泰称, 批准的突变包含对其他 CFTR 调节剂疗法无反应的 31 种额外突变。

Alyftrek 是一种每日一次的三联组合囊性纤维化跨膜传导调节因子 (CFTR) 调节剂。Vanzacaftor 和 tezacaftor 与 CFTR 蛋白上的不同位点结合, 并在促进 CFTR (包括 F508del-CFTR) 的选择突变形式的细胞加工和运输中具有累加效应, 与任一单独分子相比, 增加了递送至细胞表面的 CFTR 蛋白的量。Deutivacaftor 可增强细胞表面 CFTR 蛋白通道开放概率, 以改善盐和水跨细胞膜的流动。这三种成分的联合作用是增加细胞表面 CFTR 的数量和功能, 导致 CFTR 活性增加, 这通过 CFTR 介导的体外氯化物转运和患者的汗液氯化物来衡量。

2024 年 12 月 20 日, FDA 批准了 Alyftrek (vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor) 上市。

FDA 法规速递

《FDA 和申办方肿瘤药专家咨询委员会 (ODAC) 联合简报文件》

2024 年 12 月 27 日, FDA 发布了一份题为《FDA 和申办方肿瘤药专家咨询委员会 (ODAC) 联合简报文件》的指南草案, 为申办方提供使用和编

制联合简报文件的建议。

联合简报文件是 FDA 肿瘤卓越中心 (OCE) 正反观点项目 (Project Point/Counterpoint) 倡议的一部分, 旨在整合原本由 FDA 和申办方单独准备的独立简报内容, 为 ODAC 会议提供更高效、简明的信息支持。此前, FDA 和申办方通常分别各自准备独立的简报文件, 可能导致信息重复 (如试验设计、终点、资格标准等), 并增加 ODAC 专家会成员的阅读负担, 还可能导致在独立文件间重复查阅, 以考虑申办方和 FDA 对每个问题的立场。正反观点项目通过允许双方选择使用同一份文件, 整合 FDA 和申办方对关键问题的观点来提高简报效率。

联合简报文件首次试行于 2019 年 12 月的 ODAC 会议中, 作为一份独立文件, 其包含了 ODAC 会议正在讨论问题的临床试验背景、数据客观描述、以及申办方和 FDA 的立场。

该指南中提供了关于使用联合简报的关键流程和建议: 1. 早期沟通意图, 申办人应尽早告知 FDA, 有意向使用联合简报文件, 最好在首次讨论 ODAC 计划时提出; 2. 模版提供与申办人填写, FDA 会在决定讨论产品后的两周内, 向申办人提供空白联合简报文件模版; 3. 时间安排, 申办人应至少在预定 ODAC 日期的 8 周前, 提交完成的联合简报文件部分。具体时间表应与 FDA 审评部门协商; 4. FDA 审评与反馈, FDA 将独立审评申办人提交的内容, 并在模版中添加其独立评估, 明确与申办人立场的一致或分歧点。FDA 不编辑申办人部分的内容, 但会在其评估部分对不认同之处作出回应; 5. 非迭代流程, 联合简报文件的编制不设迭代流程, 申办人无法预览或修改 FDA 的部分。如需技术支持, 应直接联

系 FDA 审评部门;6.发布与修订文件,最终定稿后,可能根据 ODAC 标准流程发布附录或勘误表。

《药物、生物制品和器械临床研究的方案偏离》

2024 年 12 月 30 日, FDA 发布了一份题为《药物、生物制品和器械临床研究的方案偏离》的指南草案,本指南草案提供了详细的建议,以协助申办方、临床研究人员和机构审查委员会(IRBs)有效地定义、识别和报告临床研究中的方案偏离。FDA 之前的法规未包括对术语方案偏离的定义,也未提供对临床研究进行过程中,可能发生的各种偏离类型进行分类的系统。应用一致的分类、报告和文档标准的系统,对于确保报告方案偏离时,能够有最可解释和有用的信息来说非常重要。为了解决这些问题,本指南包括对偏离方案和重要偏离方案的定义、关于申办方在药物和器械的临床研究报告中应向 FDA 报告的偏离方案类型的建议、关于研究者应向申办方和 IRBs 报告的偏离方案类型的建议以及在评估偏离方案时向 IRBs 提出的建议。

《M15:模型引导的药物研发一般原则》

2024 年 12 月 30 日, FDA 发布了一份题为《M15:模型引导的药物研发一般原则》的行业指南草案。该指南草案是在 ICH 的主持下编写的,讨论了模型引导的药物开发(MIDD)的多学科原则,包括对 MIDD 计划、模型评价和证据资料的建议,也包括一个统一的 MIDD 证据评估框架。该指南草案旨在促进对 MIDD 及其相关证据的多学科理解、适当使用和协调评估。

《E6(R3):药物临床试验质量管理规范(GCP)附件 2》

2024 年 12 月 30 日, FDA 发布了一份题为《E6(R3):药物临床试验质量管理规范(GCP)附件 2》的指南草案。该指南草案是 ICH 主持下编写的,是 2023 年 6 月发布的《E6(R3)药物临床试验质量管理规范》的第二个附件,阐述了在各种试验设计和数据源中应用 GCP 时的额外考虑因素。具体而言,本附件讨论了包含去中心化元素、实用要素以及真实世界数据的临床试验,强调了通过设计提高质量的重要性,将工作和资源集中在可能影响参与者安全性和结果可靠性的试验关键方面。该附件旨在鼓励试验设计方面的创新,并为开展试验提供灵活、符合当下的、明确的 GCP,避免不必要的复杂操作。

《E11A:儿科外推》

2024 年 12 月 30 日, FDA 发布了一份题为《E11A:儿科外推》的最终行业指南。该指南是 ICH 的主持下编写的,为药物开发期间的儿科外推提供了全面和系统的方法。值得注意的是,该指南讨论了安全性外推的方法,并将外推定义为连续体。该指南还包括用于制定和实施儿科外推的研究设计方法和统计学方法(包括建模和模拟)。该指南旨在提供可提高儿科药物开发效率的方法,并加速已批准用于儿童的安全有效药物的供应。该指南取代了 2022 年 8 月 29 日发布的《E11A 儿科研究》(E11A Pediatric Exploration)指南草案。

EMA 上市新药

Seladelpar Gilead (赛达普拉)

2024 年 12 月 12 日,人用药品委员会 (CHMP) 发表了积极意见,建议授予用于治疗原发性胆汁性胆管炎(PBC)的药品 Seladelpar Gilead 有条件上市许可。该药品的申请人是吉利德科学爱尔兰公司。

Seladelpar Gilead 以 10 毫克硬胶囊形式提供,活性成分为 seladelpar 赖氨酸二水合物,是一种用于胆汁疾病治疗的过氧化物酶体增殖激活受体 (PPAR)-delta 激动剂(ATC 代码:A05AX07)。它通过减少肝脏胆汁酸的产生,防止肝脏损伤,并降低循环胆汁酸水平,从而改善患者的病情。

Seladelpar Gilead 对患有原发性胆汁性胆管炎 (PBC) 的成年人有显著疗效,能够降低碱性磷酸酶和胆红素水平,并有望延缓肝纤维化、肝硬化、肝移植和死亡的进程。该药物常见的副作用包括腹痛、头痛、恶心和腹胀。上市后,销售公司需提供进一步的临床数据,证明其在临床相关事件和安全性方面的疗效。

Seladelpar Gilead 适用于与熊去氧胆酸(UDCA) 联合治疗对单用 UDCA 反应不足的成人 PBC,或作为单药治疗无法耐受 UDCA 的患者。详细的使用指南将在产品特性摘要 (SmPC) 中提供,并将在欧洲公共评估报告 (EPAR) 中发布,欧盟委员会授权后将以所有欧盟官方语言提供。

备注:

1.该产品在开发过程中被指定为孤儿药。EMA

现在将审查迄今为止可用的信息,以确定是否可以维持其孤儿药的称号。

2.当某药物的及时供应对公众健康的益处超过缺乏相关数据所带来的风险时,该药物将获得有条件的上市许可,以满足未被满足的医疗需求。上市许可持有人应在后期提供全面的临床数据。

EMA 法规速递

电子产品信息 (ePI) 试点成功,为其实施铺平道路

2024 年 12 月 16 日,EMA 发布了一则试点报告,该报告探讨了在真实监管程序中创建和测试电子产品信息 (ePI) 的试点工作。试点结果表明,欧盟监管系统整体上已经具备引入 ePI 的条件,且可以逐步在监管流程中实施。不过,该报告同时指出 ePI 仍需进一步发展,包括增加额外功能并与现有 IT 系统实现更好集成。

相关的后续开发工作将于 2025 年开始。报告建议采取分阶段实施的方式,首先在中央授权药品中自愿采纳 ePI,并根据各成员国的准备情况和可用资源,逐步扩展到全国授权药品。

药品的产品信息包括药品说明书、标签和包装说明书。这些文件随着在欧盟获批的药品一同提供,详细说明了药品的使用和处方要求。目前,这些信息将以 PDF 格式发布在欧盟监管机构的网站上,同时药品盒内也提供印刷版包装说明书。

电子产品信息 (ePI) 的引入,使得患者和医疗专业人员能够通过数字平台更方便地获取更新的药品信息。该报告还评估了多个关键指标,包括创建

ePI 所需的时间、成功创建和发布 ePI 的比例、IT 工具的可用性以及指导材料的有效性。这些评估为未来工作提供了参考,确保 ePI 能够顺利融入现有的监管流程。报告建议加强对用户的指导,并对现有业务流程进行更新,以便在最小化干扰的前提下将 ePI 纳入现有实践中。

该 ePI 项目由欧盟药品管理局(EMA)和药品局总部(HMA)共同推动,并得到欧盟资助计划 EU4Health 的支持。参与此试点的还有 EMA 及丹麦、荷兰、西班牙和瑞典等国的监管机构,以及相关行业的参与者。试点最终发布了 23 个来自真实监管程序的 ePI,涵盖了中央和全国授权的药品。

所有 ePI 均遵循欧盟 ePI 通用标准,这一标准确保了在所有成员国中信息结构的一致性,并使其能够在不同的电子健康平台上兼容使用。公众可以通过产品生命周期管理(PLM)门户网站查看这些 ePI,并通过公共应用程序接口(API)访问。

欧盟在药品监管数据透明度方面的方法

2024 年 12 月 18 日,欧洲药品管理局(EMA)与药品局总部(HMA)发布了对其关于在药品上市许可申请中识别商业机密信息(CCI)和个人数据的指南的全面修订。此次更新重申了欧洲经济区(EEA)监管机构在公开信息时对广泛透明度的承诺,包括回应文件访问请求以及在药品获批后主动发布数据。

自 2012 年首次发布指导意见以来,欧洲监管机构首次就如何识别哪些申请文件的部分是否可以公开达成一致,确立了统一的标准,无论药品是通过集中审评、相互认可程序还是分散程序获得批准。

此后,EMA 及各国主管机构在处理文件访问请求方面积累了丰富经验,并逐步增强了数据透明度。这使得有必要修订关于商业机密信息的指南,以确保其与日常操作相一致,并确保各监管机构继续遵循统一的方法。2014 年 EMA 推出的主动临床数据发布原则也已融入更新后的指南中。

作为通常规定,药品上市许可申请中的绝大多数数据不被视为商业机密。特殊情况主要涉及药品生产相关信息、设施与设备的资料,以及某些公司间的合同安排。虽然这些信息在初版指南中被视为商业机密,但如今,涉及药品质量的普通信息大多被认为可以公开。

修订后的指南不再采用“是/否”规则来决定是否可以公开整个申请文件的某一部分,而是默认为信息可以公开。它提供了详细的操作指南,明确哪些具体内容可以在文件的各个部分中进行编辑或匿名处理。指南的附录也进行了更新,加入了可能被视为商业机密信息或受保护个人数据的示例。该指南还规定了如何保护个人数据,尤其是当这些数据可能导致某个人被识别时。修订后的指南考虑了欧盟最新的《通用数据保护条例》(GDPR)以及针对欧盟机构、机构、办公室和代理的《数据保护条例》(EUDPR)。文件进一步指导了如何识别涉及专家、工作人员或患者的个人数据,并确保这些数据进行匿名化处理。

该指南文件于 2024 年 4 月 12 日至 6 月 28 日期间公开征求意见。九家公司、协会及其他组织提交了反馈意见,普遍表示支持 HMA/EMA 这一举措,并赞同其推动更透明、一致的监管方法。公开咨询的分析报告预计将在 2025 年初发布。

前沿信息

Nature

Nature Communications:

利用 CRISPR-gRNA 解码小细胞外囊泡的秘密

2024 年 11 月 19 日, 东京大学医科学研究所所在期刊《Nature Communications》上发表了题为“Barcoding of small extracellular vesicles with CRISPR-gRNA enables comprehensive, subpopulation-specific analysis of their biogenesis and release regulators”(利用 CRISPR-gRNA 对小细胞外囊泡进行条形码编码, 可实现对其生物发生和释放调节因子的全面、亚群特异性分析) 的研究论文。在该项研究中, 成功识别了此前一直未知的 sEVs 释放调节因子, 并分别揭示了 CD63/CD9 sEVs 的外泌体/微囊泡性质, 以及 CD9 sEVs 释放与细胞周期的同步性。CIBER (CRISPR-assisted individually barcoded sEV-based release regulator) 可以作为一个用于对 sEVs 的生物发生、释放和异质性进行详细研究的有价值的工具。

细胞释放的膜包裹的细胞外囊泡 (Extracellular vesicles, EVs) 通常根据其大小或来源被分类为几个亚群, 包括小 EVs (sEVs, 直径 30-200 纳米)、中/大 EVs (大于 sEVs 的 EVs)、外泌体 (由多泡体

(multivesicular body, MVB) 衍生) 和外体 (由血浆膜衍生, 也称为微囊泡)。其中, 含有各种生物分子的 sEVs 在生理和病理情境下, 包括癌症转移中, 都是细胞间通讯的重要媒介。这些事实突出了 sEV 生物发生和释放过程作为治疗靶点的潜力。此外, sEVs 也因其高度的生物相容性而作为传递囊泡受到关注。

在该研究中, 报告了一个高通量池化筛选系统及其在识别 sEV 释放过程关键因素中的应用。CIBER 筛选结合使用多个 sEV 标记物和生物信息学分析, 揭示了控制 sEV 释放过程的已知和此前未知的因素, 揭示了 V 型 ATP 酶、线粒体电子传递和细胞周期对 CD63 和 CD9 sEVs 释放的不同影响。

总之, CIBER 筛选是一种创新的高通量筛选技术, 它能够识别并分析影响 sEVs 生物发生和释放的调节因子。这一方法通过将 CRISPR gRNAs 作为条形码直接加载到 sEVs 中, 实现了对 sEVs 的高效和均匀条形码编码, 从而对 sEVs 进行精准追踪。CIBER 筛选揭示了不同途径对 CD63 和 CD9 sEVs 释放的具体影响, 并能够排除 sEVs 再摄取对培养基中 sEVs 数量的影响, 从而提高了实验结果的准确性。此外, CIBER 筛选能够抵消基因敲除后细胞中条形码丰度的变化, 这对于分析 sEV 释放调节因子至关重要。这种方法不仅为 sEVs 的生物发生、释放和异质性的详细研究提供了基础, 还讨论了其在未

来应用中的潜力,包括可能有助于发现 sEV 相关疾病的药物靶标,并应用于更有效地生产具有控制异质性的下一代 sEV 基础治疗药物。

(摘自《Nature Communications》卷 15, 编号: 9777 (2024))

Nature Aging:

抗衰老新视角——IL-23R 的生物标志物作用

2024 年 12 月 10 日,美国梅奥诊所生理学和生物医学工程系 Marissa J. Schafer 教授团队在期刊《Nature Aging》上发表了题为“IL-23R is a senescence-linked circulating and tissue biomarker of aging”(IL-23R 是一种与衰老相关的循环和组织生物标志物)的研究论文。在该研究中,发现血浆蛋白(包括 IL-23R、CCL5 和 CA13)随年龄而发生的变化被衰老治疗药物逆转,这与组织(尤其是肾脏)中的表达差异相对应。在人类整个生命周期的血浆中,IL-23R 随着年龄的增长而增加。研究结果揭示了循环因子是衰老相关器官间信号转导的候选介质,也是对全身衰老细胞负担具有转化影响的生物标志物。

细胞衰老是一种与年龄相关的机制,可导致多种器官系统的发病机制,包括免疫功能障碍、心血管和代谢疾病、肺纤维化、骨质疏松症、肾脏疾病、肝损伤、肌肉疏松症和认知能力下降。老化后的血液中的许多因素,会促使组织发生衰老和炎症激活。目前尚不清楚衰老循环因子的组织和细胞特异性来源。来源于衰老细胞的循环蛋白可反映全身衰老细胞的负担,可用作转化诊断或预后生物标志物,也可能是衰老器官间沟通的介质。

该研究的核心目标是确定与年龄和衰老相关的、对衰老治疗干预有反应的血浆和组织生物标志物。研究结果表明,衰老肾脏、肝脏和脾脏中的衰老细胞是血液循环中这些衰老生物标志物的可行来源。在所测试的药物中,维奈托克(Venetoclax, VEN)能抑制衰老小鼠血液循环和组织中最多的生物标志物的衰老相关变化。在人体血浆中,女性和男性的 IL-23R 丰度都会随着年龄的增长而增加。

衰老细胞的清除和靶向治疗在抗衰老领域中占有重要地位,其益处可能源自组织局部效应和循环效应。研究表明,全身性删除衰老细胞可以改善与年龄相关的血浆蛋白和组织表达基因的反应,这些反应对短期衰老治疗干预至关重要。关键的衰老生物标志物,如 IL-23R、CCL5、CA13 等,与全身衰老基因的大量表达有关,并对衰老治疗药物有反应,可能作为衰老细胞介导的器官间信号转导的媒介。此外,IL-23R 在 TH17 细胞的成熟和炎症信号的协调中发挥着重要作用,与多种自身免疫性疾病的易感性相关,且随着年龄的增长,IL-23R 阳性的促炎 TH17 细胞数量会增加。

衰老治疗药物可能通过减少衰老细胞产生的因子、改变衰老细胞调控下的免疫细胞分泌的因子,或调节与衰老细胞无关但受药物调节的免疫细胞或其他细胞来改变年龄增加的血浆因子。此外,性别差异在衰老治疗中也不容忽视,研究中对女性和男性的数据分别进行了分析,结果显示了性别保守性和性别特异性。一些组织,尤其是肾脏,可能通过表达和分泌 IL-23R 和其他由衰老细胞控制的因子而成为衰老的内分泌介质,这表明衰老治疗药物具有多方面的影响。

未来的研究方向将聚焦于绘制血液循环中早衰和返老还童因子的细胞起源和靶标,包括那些受细胞衰老调控的因子。这一领域预计将通过高维剖析、全系统多组学和生物正交标记等新兴方法取得进展,为衰老治疗提供更深入的理解和新的治疗策略。

(摘自《Nature Aging》(2024). <https://doi.org/10.1038/s43587-024-00752-7>)

Experimental & Molecular Medicine:

脂肪酸的摄入与癌症——揭示抗癌饮食新路径

2024 年 12 月 2 日,日本京都大学 Masaki Mandai 教授团队在期刊《Experimental & Molecular Medicine》上发表了题为“A stearate-rich diet and oleate restriction directly inhibit tumor growth via the unfolded protein response”(富含硬脂酸的饮食和限制油酸可直接通过未折叠蛋白反应进而抑制肿瘤生长)的研究论文。这项研究表明,膳食中的硬脂酸盐可以通过涉及 DNA 损伤和未折叠蛋白反应(Unfolded protein response, UPR)途径介导的细胞凋亡的机制,直接抑制肿瘤生长。通过膳食干预提高硬脂酸水平,同时降低油酸水平,可能是一种很有前景的癌症治疗策略。

肥胖会增加致癌风险。因此,摄入过量的膳食脂肪会增加癌症发生的风险,加剧肿瘤状态下癌症的恶性程度,并可能导致不良的临床结果。然而,脂肪酸并非普遍有害,其对癌细胞的影响因脂肪酸种类而异。

在该研究中,目标旨在调查棕榈酸酯、硬脂酸酯和油酸酯对癌细胞的影响,以及膳食变化是否会产生

足够的临床影响。因此,除了普通高密度脂蛋白膳食(High-fat Diet, HFD)外,还采用了富含硬脂酸盐的特殊高密度脂蛋白膳食(S-HFD),来研究膳食中硬脂酸盐和油酸盐对体内癌症的不同影响。

长链脂肪酸,特别是饱和脂肪酸(saturated fatty acids, SFAs)如棕榈酸酯和硬脂酸酯,已被发现对癌细胞株的生长具有抑制作用。在这些脂肪酸中,硬脂酸酯显示出比棕榈酸酯更强的抗癌细胞增殖作用,特别是在诱导 UPR 通路方面。硬脂酸酯对卵巢癌细胞系和正常人卵巢表面上皮细胞系的强烈影响表明,卵巢组织可能对硬脂酸盐的细胞毒性作用具有更高的敏感性。此外,调节饮食或可以抑制肿瘤生长,如富含硬脂酸盐的 S-HFD 与硬脂酰辅酶 A 去饱和酶(stearoyl-CoA desaturase, SCD)抑制剂的结合使用,在小鼠体内显示出最有效的抗增殖作用。

在耐药性肿瘤的 PDX 小鼠模型中观察到类似的饮食调节抗癌效果,这表明针对 UPR 的饮食干预可能是治疗难治性高级别浆液性卵巢癌(High-grade serous cancer, HGSC)的新方法。这些发现不仅证实了膳食调整可以直接产生抗肿瘤作用,而且拓宽了膳食干预在癌症治疗中的应用范围。基于这些证据,开发更多基于证据的癌症治疗膳食干预,尤其是在耐药性肿瘤治疗中,显得尤为重要。

(摘自《Experimental & Molecular Medicine》56 卷,2659-2672 页(2024))

Nature Communications:

用超声波“唤醒”抗癌基因,重塑免疫治疗

2024 年 12 月 1 日,美国加州大学圣地亚哥分校 Wang Yingxiao 教授团队在期刊《Nature

Communications》上发表了题为“Ultrasound Control of Genomic Regulatory Toolboxes for Cancer Immunotherapy”(肿瘤免疫治疗基因组调控工具箱的超声控制)的研究论文。研究表明,FUS-CRISPR 介导的端粒破坏为嵌合抗原受体(CAR)-T 细胞治疗实体瘤做好了准备。FUS-CRISPR (a/ee)工具箱可以对癌症治疗的基因组/表观基因组重编程,进行无创和时空控制。

CRISPR 技术的出现,彻底改变了生命科学和医学的许多方面。随后开发的 CRISPRa 和带有核酸酶致死 Cas9 (dCas9)的 CRISPRi,进一步实现了对内源性基因座的转录和表观遗传修饰,展示了 CRISPR 在不同层面调控基因组的能力。随着基于 CRISPR 的技术向转化应用和临床试验推进,安全性/可控性已成为人们关注的主要问题之一,这主要是由于 Cas9 相关蛋白的免疫原性及其在细胞中长期表达所积累的脱靶效应。

聚焦超声(focused ultrasound, FUS)可穿透数十厘米深,直接诱导生物组织局部热疗。它已被用于在相对较高的温度(>60°C)下对患者进行组织消融,以及使用热敏启动子(如热休克蛋白启动子(Heat shock protein promoter, Hsp))在轻度升高的温度(42-43°C)下,控制体内转基因的表达。团队此前曾开发出 FUS 诱导的 CAR(FUS-CAR)-T 细胞,这种细胞可被 FUS 本体激活,用于癌症治疗,并能减少肿瘤外毒性。

在该研究中,团队介绍了一套基于声遗传学的 CRISPR 工具,包括 FUS 诱导的 CRISPRa (FUS-CRISPRa)、FUS 诱导的 CRISPR 表观遗传编辑器 (FUS-CRISPR_{ee}) 和 FUS 诱导的 CRISPR (FUS-

CRISPR)。研究表明,FUS-CRISPR (a/ee) 工具箱可以在多种细胞类型和体内,实现 FUS 可控的基因组和表观基因组重编程,并可应用于协同癌症免疫疗法。

这一工具能够在体外和体内多种细胞类型中实现外源和内源基因的诱导性上调、下调和敲除。在肿瘤治疗领域,FUS-CRISPR 技术通过端粒靶向在肿瘤细胞的端粒位点诱导双链 DNA 断裂(DSB),显著增强了细胞毒性 CAR-T 细胞对肿瘤的杀伤效果,无论是在体外还是体内。此外,利用腺相关病毒(AAV)在体内释放 FUS-CRISPR,可以实现对肿瘤细胞的重编程,并为 synNotch CAR-T 细胞提供能量,以攻击整个癌细胞群体,从而提高 CAR-T 疗法对相对耐药肿瘤的疗效。

FUS-CRISPR (a/ee)工具箱的优势在于其能够及时清除瞬时诱导的基因组和表观基因组调控因子,减轻或规避 CRISPR-Cas9 蛋白在体内可能诱发的适应性免疫反应和组织损伤。结合超声波技术、基因工程和合成生物学,FUS-CRISPR (a/ee)提供了对活体动物遗传学和细胞功能的控制,具有高穿透深度和高时间分辨率。随着声学报告基因(ARGs)和功能超声定位显微镜的发展,超声成像技术已经能够实现微米级和单细胞级的空间分辨率,使得 FUS-CRISPR (a/ee)工具箱能够实现单碱基精度的基因组和表观基因组超声引导调控。FUS-CRISPR (a/ee)的模块化设计允许其与不同的 CRISPR 调控因子和 gRNA 整合,针对任何可访问的基因组位点进行各种重编程。

未来的研究可能会侧重于设计更理想的 FUS-CRISPR (a/ee)元件,并探索将这项技术扩展到 CAR

-T 疗法以外的疾病治疗领域,以期实现更广泛的临床应用。

(摘自《Nature Communications》15 卷,编号:10444 (2024))

Signal Transduction and Targeted Therapy: AI 对抗疫情——SARS-CoV-2 进化的预测模型

2024 年 12 月 23 日,清华大学医学院程功教授团队在期刊《Signal Transduction and Targeted Therapy》上发表了题为“A predictive language model for SARS-CoV-2 evolution”(SARS-CoV-2 进化的预测语言模型)的研究论文。利用该模型,团队成功鉴定并验证了几种病毒感染性和免疫逃避能力显著增强的变体。通过输入 3 个不同时间点的序列数据,团队在 XBB.1.16、EG.5、JN.1 和 BA.2.86 毒株出现之前,就检测到了它们的循环毒株或重要变异。此外,研究结果还预测了可能导致未来流行病的未知变种。该模型有可能推广到其他病毒病原体中,用于预测病毒进化和检测关键的热点变异点,从而对可能引发公共卫生问题的新变异发出警告。

鉴于目前的研究仅根据现有病毒序列预测变异的局限性,团队设计了一种精细的语言模型,命名为变异进化预测语义模型(semantic model for variants evolution prediction, SVEP),结合组合变异的保守规律性和非保守随机性来预测即将出现的 SARS-CoV-2 变异的序列。它使科学界无需系统发生树、深度突变扫描(Deep mutational scanning, DMS)或三维蛋白质结构等信息,就能预测即将出现的 SARS-CoV-2 变体的序列。然后,团队利用结合了 SARS-CoV-2 S 蛋白的 HIV-1 假病毒试验,验证了该预测。

要消除或缓解 COVID-19 和其他病毒大流行的持续爆发,有两大障碍,一是病原体不断变异的特性,二是疫苗开发耗时过长。后者导致疫苗的更新速度赶不上病毒的变异速度。团队的模型结构大大提高了数据处理效率,减少了计算资源的消耗,使模型能够更有效地模拟组合变异。因此,该模型在及时预测新出现的变异方面具有独特的优势,有助于疫苗研发的快速反应。这项研究的结果还有可能扩展到其他潜在的流行病。

总之,该模型在预测 SARS-CoV-2 变异体方面表现出色,模型的改进也增强了其预测能力,使其能够预测包含过多突变、缺失甚至插入的变异体,并且能够识别出重要残基突变。与其他模型相比,该模型基于序列信息预测未来的 SARS-CoV-2 变异和氨基酸替换,具有更高的预测能力和更少的数据需求。模型的简易性使其能够快速响应病毒爆发,及时更新,为疫苗开发提供早期预警。尽管目前模型主要关注 RBD 区域,但未来的研究将考虑更动态的方法来预测非热点区域可能发生的突变,以克服模型的局限性。此外,如果有足够的序列数据,该模型也具有预测其他病毒序列突变的广泛应用潜力。

(摘自《Signal Transduction and Targeted Therapy》9 卷,编号:353 (2024))

Nature Communications: TET 介导的去甲基化,对糖尿病皮肤修复至关重要

2024 年 11 月 27 日,美国匹兹堡大学 Chandan K. Sen 教授团队在期刊《Nature Communications》上发表了题为“Vasculogenic skin reprogramming requires TET-mediated gene demethylation in

fibroblasts for rescuing impaired perfusion in diabetes” (血管源性皮肤重编程需要 TET 介导的成纤维细胞基因去甲基化,以挽救糖尿病患者灌注受损)的研究论文。研究表明, TNTEFF (Tissue nanotransfection Etv2, Foxc2, and Fli1)可改善糖尿病小鼠的灌注和伤口闭合,同时增加培养的人类皮肤外植体中的成纤维细胞(Vasculogenic fibroblasts, VF)。TET1/2/3 在糖尿病中受到抑制,在 TNT 介导的 VF 形成中发挥关键作用,支持新生血管的发育,从而挽救糖尿病缺血组织。

产生具有所需功能的细胞,以替代或修复衰老、病变或受损组织,是人们最感兴趣的问题。直接谱系重编程,即从一个谱系直接诱导功能细胞类型到另一个谱系的表型和功能,规避了中间多能态重编程和相关风险,是修复和挽救组织功能的一种有吸引力的方法。直接细胞重编程依赖于使用特定细胞系的转录因子(Transcription factors, TF),来重现细胞从一个细胞系转化为另一个细胞系所需的条件。因此,选择用于直接重编程的 TF,通常是通过研究发育过程中的细胞系分化来确定的。根绝之前所报道的研究,利用 ETV2、ERG、FLI1、DKK3 和 TAL1,可直接从各种不同的体细胞宿主系中生成内皮样细胞。

在这项研究中,团队检验了一种假设,即成纤维细胞携带的内皮基因的主动去甲基化,是 EFF 诱导血管生成的先决条件。研究表明,TET1/2/3 在真皮成纤维细胞中的表达,减少了成纤维细胞携带的内皮基因启动子的甲基化,从而导致新型 VF 亚群的出现。糖尿病缺血组织中天然缺乏血管内皮细胞,增加血管内皮细胞的数量可改善损伤组织的灌

注,从而挽救愈合不良的糖尿病皮肤伤口。

成纤维细胞特异性诱导性过表达 EFF 会诱导 TET, 随后在体内转变为血管生成成纤维细胞

TNTEFF 在糖尿病皮肤伤口的治疗中显示的积极影响,能够改善小鼠糖尿病皮肤伤口的灌注和闭合,并增加培养的人类皮肤外植体中的血管形成(VF)。TET1/2/3 在 TNTEFF 诱导的 VF 形成过程中扮演着关键角色,这一过程对于形成新生血管和挽救糖尿病缺血组织至关重要。TET 依赖性的 DNA 去甲基化在发育基因启动子位点上发挥作用,实现适应性发育可塑性。TET 诱导的去甲基化和细胞命运决定基因启动子及增强子位点的羟甲基化升高,提高了染色质的可及性,驱动基因表达,释放细胞的可塑性。TET 的功能被认为是细胞可塑性的关键因素,并且在血管生成中起着重要作用,特别是在 EFF 诱导的血管生成过程中,TET 酶是 EFF 依赖性诱导 VFEFF 的主要贡献者。

总之,在糖尿病条件下,TET 的功能受到限制,这可能导致 VF 的功能变弱。TNTEFF 在产生 VFEFF 的过程中促进 TET 的表达,这对于糖尿病治疗尤为重要。血管生成体内皮肤重编程提供了一种简单的可扩展护理点方法,整个过程在免疫监视下在体内进行,无需复杂的实验室基础设施。TET 靶向疗法显示出在控制肿瘤结果方面的潜力,而这项研究进一步认识到 TET1/2/3 在诱导 VFEFF 形成新生血管以挽救糖尿病缺血组织中的重要性,为未来的糖尿病治疗提供了新的策略和研究方向。

(摘自《Nature Communications》卷 15, 编号: 10277(2024))

Science

Science Advances: 液体活检技术的飞跃—— DNA 甲基化异质性数字分析

2024 年 11 月 22 日,美国约翰霍普金斯大学生物工程系 Wang Tza-Huei 教授团队在期刊《Science Advances》上发表了题为“Multiplex digital profiling of DNA methylation heterogeneity for sensitive and cost-effective cancer detection in low-volume liquid biopsies”(DNA 甲基化异质性的多重数字分析在小体积液体活检中敏感和经济有效的癌症检测)的研究论文。在这项研究中,团队应用该平台同时评估了 5 个甲基化生物标志物的分子间表观遗传异质性,以改进基于血液的早期非小细胞肺癌筛查。在一组 48 例肺部结节不确定患者的低容量液体活检标本中,团队发现对分子间甲基化密度分布的评估,能显著提高多基因甲基化生物标志物面板在癌症早期筛查中的性能。

DNA 甲基化已成为检测早期癌症的备受关注的生物标志物。然而,甲基化模式本身会在整个基因组中逐渐演变,从而导致细胞间甲基化的高度异质性,因此,在早期阶段对 DNA 甲基化的评估可能会变得复杂。这些过程发生在癌症组织,其次是健康组织(如细胞周期或与年龄相关的表观遗传漂移),会降低诊断测定的临床灵敏度和特异性,尤其会削弱 DNA 甲基化生物标志物在早期癌症筛查中的效用。

在这项研究中,团队提出了一种名为 REM-

DREAMing (Ratiometric-Encoded Multiplex Discrimination of Rare EpiAlleles by Melt)的方法,它提供了一种简单而经济有效的方法,可在单拷贝分辨率下对分子间的外显子异质性进行高灵敏度的多重分析。研究表明,评估多基因组的分子间甲基化密度分布可以显著提高传统甲基化评估技术的性能,临床灵敏度达到 93%,临床特异性达到 90%,接收器操作特征曲线(ROC)下的总面积(AUC)为 0.96。

REM-DREAMing 平台以其技术优势在生物标志物和基因座的表位分布评估中展现出显著的临床灵敏度提升,通过产生丰富的数据全面分析感兴趣的生物标志物。该技术在单个 DNA 分子水平上评估甲基化密度,有助于建立有效阈值,减少背景噪音的干扰。与传统的基于 NGS 的技术相比,REM-DREAMing 能够以较小的样本量(例如 1 毫升)获得多种生物标记物的富集数据集,而前者通常需要 5 毫升或更多的样本量。此外,REM-DREAMing 的改进数字化方法提高了临床实用性,减少了不必要的侵入性随访程序,改善了 CT 扫描阳性患者的预后,并降低了医疗费用。尽管如此,REM-DREAMing 平台仍存在局限性,需要进一步改进以更好地应用于临床,例如提高纳米孔密度或将更多模块集成到扩展设备中。展望未来,REM-DREAMing 以其简单、低成本的方法,通过评估单拷贝灵敏度下的外显子甲基化模式,全面剖析甲基化生物标志物扩展面板中的分子间甲基化异质性,显示出成为早期癌症常规筛查工具的巨大潜力。

(摘自《Science Advances》10 卷,47 期)

Science Advances:**空气污染不仅伤害肺,还可能改变孕妇细胞因子**

2024 年 11 月 29 日,美国哈佛大学陈曾熙公共卫生学院 Kari C. Nadeau 教授团队在期刊《Science Advances》上发表了题为“Impact of air pollution exposure on cytokines and histone modification profiles at single-cell levels during pregnancy”(妊娠期空气污染暴露对单细胞水平细胞因子和组蛋白修饰谱的影响)的研究论文。团队发现,在孕妇和非孕妇中,PM_{2.5} 暴露与免疫细胞中某些细胞因子(白细胞介素-1RA(IL-1RA)、IL-8/CXCL8、IL-18 和 IL-27)水平和组蛋白翻译后修饰(HPTMs)(HPTMs: H3K9ac、H3K23ac、H3K27ac、H2BK120ub、H4K20me1/和 H3K9me1/2)之间,存在统计学意义上的显著关联。此外,PM_{2.5} 暴露会影响孕妇和新生儿之间细胞因子的共同修饰谱,以及孕妇和非孕妇之间每种免疫细胞类型中的 HPTMs。这些特定组蛋白和细胞因子的修饰,可能表明了 PM_{2.5} 暴露在炎症、炎症小体通路和妊娠并发症中的毒性机制。

事实证明,暴露于环境空气污染(Ambient air pollution, AAP)会引发氧化应激和炎症,从而增加健康风险。暴露于空气中可能会改变免疫细胞的特征,提高各类免疫细胞的促炎症反应水平,并导致与免疫系统功能失调有关的疾病。孕妇尤其容易受到 AAP 的影响。AAP 可能会影响孕产妇和产前结果,包括先兆子痫、低出生体重和早产。此外,已知产前暴露会影响幼儿期的神经发育和代谢功能障碍。

最近的研究表明, AAP 可通过组蛋白修饰的表观遗传修饰影响基因表达,而组蛋白修饰可调节

DNA 引发的生物过程,包括转录、复制和修复。HPTMs 还涉及胚胎植入和胎盘发育,在母体和胎儿的免疫健康中发挥着至关重要的作用。团队最近的综述发现,在妊娠头三个月暴露于 AAP 时,表观遗传机制的影响更大。

在之前的研究中,团队证明,孕期接触 AAP 会对参与炎症反应的 T 辅助亚群产生负面影响。在这篇论文中,团队研究了暴露于 PM_{2.5} 的孕妇在单细胞水平上的免疫反应和 HPTMs,分析了血液特征的分子谱,并确定了与妊娠后三个月暴露于 PM_{2.5} 有关的异常特征。这项研究首次全面分析了暴露于 AAP 对免疫单细胞表型和表观遗传学改变的影响。这将有助于确定治疗和预防与孕期暴露于空气污染相关疾病的特定标志物。

(摘自《Science Advances》10 卷, 48 期)

Science Advances:**糖尿病肾病新靶点:肾脏中 Angptl4 的重要作用**

2024 年 12 月 4 日,美国耶鲁大学医学院 Julie E. Goodwin 教授团队在期刊《Science Advances》上发表了题为“Renal Angptl4 is a key fibrogenic molecule in progressive diabetic kidney disease”(肾血管生成素样蛋白 4 是进展性糖尿病肾病的关键纤维化分子)的研究论文。团队的研究表明,荚膜细胞和肾小管特异性 ANGPTL4 都是糖尿病肾脏纤维化的关键分子。团队证明了一种靶向药物疗法的实用性,这种疗法能特异性抑制肾脏中 Angptl4 基因的表达,保护糖尿病肾脏免受蛋白尿和纤维化的影响。

约有 1/3 的糖尿病患者会患上糖尿病肾病(Diabetic kidney disease, DKD),这是导致终末期肾

病的主要原因。肾脏纤维化是 DKD 的最终后果。肾脏纤维化和心血管疾病是糖尿病肾病的两个关键组成部分,但两者之间的分子通路并不十分清楚。最近一项关于人类肾脏空间转录组学的研究,确定了 4 种不同的细胞微环境:肾小球、免疫、肾小管和纤维化,并提供了人类肾脏和纤维化过程的全面空间解析分子路线图,证明了细胞特异性在纤维化发展过程中的重要性。

已有研究表明,损伤上皮细胞中脂肪酸氧化(Fatty acid oxidation, FAO)的抑制参与了纤维化的发展,而损伤内皮细胞中异常的糖酵解也有助于间质激活过程。这种代谢转换是了解纤维化程序的关键。这项研究揭示了荚膜细胞和肾小管特异性 Angptl4 在 DKD 发病机制中的关键作用。靶向抑制肾脏特异性 Angptl4,是治疗 DKD 的一个很有前景的治疗方案。

总之,肾脏中的 Angptl4 在糖尿病肾病(DKD)的纤维化过程中扮演着关键角色,特别是在肾小管和荚膜细胞中。纤维化与间质代谢转变之间的联系已被证实,揭示了这一过程中的相互作用。Angptl4 缺乏的小鼠在糖尿病肾脏纤维化、蛋白尿、促炎细胞因子表达,以及肾小管和内皮细胞间质活化方面均表现出抑制效果。Angptl4 因此被视为 DKD 治疗的介质和潜在治疗靶点,尽管其在调节全身脂质和葡萄糖代谢中的具体作用还有待进一步阐明。Angptl4 有两种表达形式,其中低糖苷酰化形式与蛋白尿相关,而 N-乙酰-d-甘露糖胺治疗可以将这种形式转化为氨酰化形式,从而抑制蛋白尿。此外,Angptl4 对新生脂肪生成(De novo lipogenesis, DNL)有显著影响,其缺乏可以降低脂质负荷,恢复线粒体

结构和功能,并促进脂肪酸氧化(FAO)。Angptl4 缺乏还可以减少 mtDNA 的释放和 STING 激活,下调糖尿病促炎细胞因子的表达,恢复线粒体平衡。肾脏特异性 Angptl4 ASO 展现出治疗潜力,能够逆转 DKD 的纤维化表型,改善蛋白尿,且不影响体重、血糖或血压。这些发现为 Angptl4 在 DKD 治疗中的潜在应用提供了科学依据。

(摘自《Science Advances》10 卷, 47 期)

CELL

Cell:脂质化 ApoE 受体相互作用减少可保护 ApoE 及其溶酶体中的脂质货物免受致病性

2024 年 11 月 11 日,美国加利福尼亚州南旧金山的郭荆丽在《cell》上发表了题为:“脂质化 ApoE 受体相互作用减少可保护 ApoE 及其溶酶体中的脂质货物免受致病性”的研究论文,该论文旨在说明晚发性阿尔茨海默病(LOAD)中载脂型载脂蛋白 E(ApoE)亚型依赖性风险的分子机制。

该研究发现阿尔茨海默病是脂质化载脂蛋白 E(lipApoE)的关键受体,脂化载脂蛋白 E2(lipApoE2)与低密度脂蛋白受体(LDLR)结合受损,减少了载脂蛋白及其相关脂质(包括胆固醇酯)的摄取,从而防止了微胶质细胞的过度激活。此外,携带多不饱和脂肪酸胆固醇酯(PUFA-CEs)的载脂蛋白在诱导脂褐素沉积(一种由脂质过氧化导致的与年龄相关的溶酶体病理改变)方面呈现等位基因系列(ApoE4>ApoE3>ApoE2),并伴有人源性诱导多能干细胞衍生神经元中 tau 纤维的差异化积累。载脂

蛋白 E3 中的保护性克赖斯特彻奇突变也降低了低密度脂蛋白受体结合,并模拟了载脂蛋白 E2 的表型,这表明脂化 ApoE-受体相互作用的降低是预防阿尔茨海默病的一个关键保护机制。

总之,在这项研究中,研究人员使用了仅含有 1-2 种脂质的人工脂质化载脂蛋白 E,但这并不能捕捉大脑载脂蛋白 E 脂蛋白的复杂性。该研究侧重于载脂蛋白 E-低密度脂蛋白受体相互作用下游的载脂蛋白 E 亚型依赖性效应,而没有解决大脑中脂质化载脂蛋白 E 的来源(例如,星形胶质细胞或小胶质细胞)。虽然该研究表明低密度脂蛋白受体在载脂蛋白 E 和相关脂质的摄取中起关键作用,但不能排除其他载脂蛋白 E 受体对亚型依赖性表型的贡献。最后,该研究表明,多不饱和脂肪酸胆固醇酯、脂质化载脂蛋白 E 诱导的脂褐素可能会促进细胞培养物中的病理性 tau 积累,但它并没有直接在体内测试这一点。

(摘自 Cell 188,1-20January9,2025)

Cell:β-羟基丁酸酯分流途径产生抗肥胖酮代谢物

2024 年 11 月 12 日,美国加利福尼亚州斯坦福大学的 MariaDoloresMoya - Garzon、VeronicaL. Li 在《cell》上发表题为:“β-羟基丁酸酯分流途径产生抗肥胖酮代谢物”的研究论文,该论文通过 β-羟基丁酸酯和游离氨基酸的 CNBP2(肌肽二肽酶 2)依赖性酶促结合确定了以前未描述的 β-羟基丁酸酯次级代谢途径,通过激活下丘脑和脑干中的特定神经元,发挥抑制食欲、减轻肥胖的作用。

之前的相关研究已表明,肌肽二肽酶 2 在体外催化乳酸和氨基酸的缩合,而该研究建立了这个生

化途径作为体内生理相关的合成酶反应。该研究首先将酮体 β-羟基丁酸转化为一系列抗肥胖酮代谢物,称为 β-羟基丁酸酯-氨基酸。肌肽二肽酶 2 催化 β-羟基丁酸酯与游离氨基酸的结合,产生这些 β-羟基丁酸酯-氨基酸代谢物。最丰富的 β-羟基丁酸酯-氨基酸 β-羟基丁酸酯-苯丙氨酸是先前描述的代谢物乳酸-苯丙氨酸的结构和功能同系物,它抑制肥胖小鼠的食欲和体重。相反,肌肽二肽酶 2 敲除小鼠在酮生成饮食或酮酯投与后表现出增加的食欲和体重,证明了这条 β-羟基丁酸酯分流通路在能量平衡调节中的重要性。这种 β-羟基丁酸酯-氨基酸代谢通路不仅存在于小鼠,也存在在人类当中。这些 β-羟基丁酸酯-氨基酸代谢物具有抑制食欲和体重的作用,因此在人类中也可能发挥类似的调节能量平衡的作用。

总之,通过该研究数据表明,循环 β-羟基丁酸酯氨基酸水平的变化与 β-羟基丁酸酯本身循环水平的变化相关,但并非线性决定;因此,在未来的酮症和肥胖研究中,应考虑控制 β-羟基丁酸酯氨基酸水平(以及潜在的肌肽二肽酶 2 基因型)的变化。从目的论的角度来看,高酮水平是肝脏生酮作用增加和脂肪脂肪分解提供脂肪酸底物的产物。故高酮状态表明有足够的脂肪脂质储存可用于酮症生成。因此,对高酮体与食物摄入抑制关系的一种潜在解释可能是酮和 β-羟基丁酸酯氨基酸标志着脂肪充足状态。此外,我们的数据表明下丘脑和脑干神经群是 β-羟基丁酸酯-苯丙氨酸的潜在下游靶点。

(摘自 Cell 188,1-12January9,2025)

Cell: 粪便微生物载量是肠道微生物组变异的主要决定因素,也是疾病关联的混杂因素

2024 年 11 月 14 日,德国海德堡欧洲分子生物学实验室的 SuguruNishijima 和 EvelinaStankevic 在《cell》上发表题为:“粪便微生物载量是肠道微生物组变异的主要决定因素,也是疾病关联的混杂因素”的研究论文,该论文旨在表明粪便微生物载量是微生物组研究中的主要混杂因素,突出了它对理解健康和疾病中微生物组变异的重要性。

该研究提出了一个机器学习模型,该模型能够稳健地预测微生物载量,而无需额外的湿实验室分析。使用来自两个独立研究群体 (GALAXY/MicrobLiver($n=1,894,46.7\pm 20.3$ 岁[平均 \pm SD],男性 69.5%) 和 MetaCardis 财团($n=1,812,54.6\pm 13.0$ 岁[平均 \pm SD],男性 44.8%) 和 MetaCardis) 在两个独立的大规模研究人群中收集的粪便样本。) 的宏基因组和微生物载量数据的大规模配对数据集,研究人员首先训练所要研究的模型,直接从相对微生物组概况中预测人类粪便样本的微生物载量。然后,我们通过将模型应用于大规模公共宏基因组数据集($n=34,539$) 来证明该模型的实用性,揭示了各种宿主生理学与预测微生物载量之间的显著关联。此外,研究结果表明微生物载量是微生物组变异的主要决定因素,并且经常混淆微生物物种的疾病关联,对生物标志物的开发产生影响。

总之,该研究还揭示了各种疾病中微生物载量的显著差异,这表明患者的微生物组不仅直接受到疾病的直接影响,还间接受到伴随疾病的生理(例如,含水量、氧气浓度和 pH) 和物理(例如,运输时

间)变化的影响。将预测模型应用于大规模微生物组数据集表明,预测的微生物载量是微生物组变异的主要决定因素,以及与之显著相关的各种宿主和环境因素,包括年龄、性别、饮食、疾病和药物。尽管其中许多因素是相互依赖的,但微生物负荷似乎是一个主要因素,可以解释机制未知的间接关联(例如,老年人和女性的更高微生物多样性)。这些结果强调了考虑微生物载量的分析的必要性。

(摘自 Cell 188,1-15January9,2025)

Cell: 成纤维细胞网状细胞在肺癌中产生保护性瘤内 T 细胞环境

2024 年 11 月 19 日,瑞士圣加仑 KantonsspitalSt. Gallen 免疫生物学研究所的 LucasOnder、ChrysaPapadopoulou 和 AlmutLütge 在《cell》发表了题为:“成纤维细胞网状细胞在肺癌中产生保护性瘤内 T 细胞环境”的研究论文,该论文旨在使用单细胞转录组学分析与高分辨率显微镜相结合来鉴定在人非小细胞肺癌(NSCLC) 和实验小鼠肺腺癌中产生专用 T 细胞环境(TE) 的成纤维细胞生态位细胞,并以此来调查了成纤维细胞样网状细胞(FRCs) 在肺癌中产生保护性肿瘤内 T 细胞环境的作用。

该研究发现,CCL19 表达的成纤维细胞样网状细胞在人类非小细胞肺癌中形成相互连接的 T 细胞环境(TEs),包括第三淋巴样结构(TLS) 和 T 细胞通道。对 T 细胞环境中成纤维细胞网状细胞与 T 细胞相互作用组的分析揭示了调节 CCL19 表达纤维细胞特异性分化和 T 细胞激活通路的分子网络。小鼠中的单细胞转录组学和细胞命运映射分析证实,T

细胞环境中的成纤维细胞样网状细胞源自壁细胞和外膜前体细胞。消除肿瘤内成纤维细胞样网状细胞前体细胞降低了抗肿瘤 T 细胞活性,从而在免疫治疗期间减少了肿瘤控制。研究表明,肿瘤微环境中特殊的成纤维细胞样网状细胞 C 小室调控抗肿瘤 T 细胞免疫的质量和程度。

总之,该研究中提供的数据表明,肿瘤微环境中成纤维细胞网状细胞和 T 细胞区网状细胞支撑的细胞网络的连接支持有效的抗肿瘤 T 细胞反应。在未来的研究中,描绘成纤维细胞网状细胞在其他肿瘤实体中的发育途径并设计促进当地癌症相关成纤维细胞向成纤维细胞网状细胞或 T 细胞区网状细胞表型分化的策略将非常重要。

(摘自 Cell 188, 1-17, January 23, 2025)

Cell: 通过逆行示踪表征和靶向胶质母细胞瘤神经元-肿瘤网络

2024 年 12 月 6 日,德国海德堡大学的 Svenja K. Tetzlaff、Ekin Reyhan 在《cell》上发表题为:“通过逆行示踪表征和靶向胶质母细胞瘤神经元-肿瘤网络”的研究论文,该论文旨在介绍一种基于狂犬病毒的改良逆行追踪方法,用于胶质母细胞瘤的多模态神经元连接组表征,适用于各种模型系统。

该研究利用基于狂犬病病毒的逆行示踪系统,使用患者来源的胶质母细胞瘤球状体培养物来表征神经元-肿瘤网络。研究设计了逆行追踪平台,利用狂犬病毒(ΔG 株)特异性标记胶质母细胞瘤与连接神经元($connected^{TUM}$ neurons)。肿瘤细胞($GB^{Starter}$)通过基因修饰表达狂犬病毒受体(TVA)和病毒糖蛋白(oG),实现病毒的初始感染与传播;

实验选用了多种病人来源的 GBM 模型,不同模型中显示的基因特征包括 DNA 甲基化状态(methylated/unmethylated)、基因缺失(homozygous deletion/heterozygous deletion)和基因平衡状态(balanced);在注射肿瘤细胞后,使用狂犬病毒标记了与肿瘤连接的神经元(绿色荧光)。显示“肿瘤连接神经元”具有显著的树突棘结构,与未连接的神经元明显不同;在患者来源的小鼠移植模型(PDX)中,狂犬病毒标记了远距离甚至对侧半脑的连接神经元,显示肿瘤能够形成广泛的长程投射神经网络;在人类胚胎干细胞诱导神经元和大鼠皮层神经元的共培养中,均观察到肿瘤细胞与神经元的功能性连接,验证了这一现象的普适性;通过 NeuN(神经元标志物)染色,研究进一步验证了大多数连接神经元为神经源性。量化显示,在 10 个 GBM 模型中共有 705 个与肿瘤连接的神经元被标记;通过膜片钳记录发现,connected TUM neurons 表现出兴奋性突触后电流(mEPSC)、抑制性突触后电流(mIPSC)以及动作电位(AP)的特征,表明这些神经元的功能活性未受损;稀疏标记显示神经元逐渐被狂犬病毒标记,连接范围扩展;密集标记则揭示了完整的神经-肿瘤网络形成过程,并通过荧光强度变化曲线清晰地捕捉到动态传播;分析了病毒从肿瘤细胞到连接神经元传播的时间,发现标记通常在数小时内完成,进一步说明胶质母细胞瘤与神经元连接的快速性。

总之,这种病毒介导的神经元清除技术在体外模型中表现出极高的特异性,仅靶向与肿瘤直接相连的神经元,避免了对正常脑部神经网络的损伤。更重要的是,这一策略成功抑制了胶质母细胞瘤的扩散:在动物模型中,与肿瘤连接的神经元数量减少

了约 50%,同时肿瘤生长显著减缓,扩散路径被有效阻断。

(摘自 Cell 188,1-22January23,2025)

Cell:肿瘤抑制基因中双等位基因失活的泛癌分析 确定 KEAP1 合性是肺癌的预测生物标志物

2024 年 12 月 18 日,美国纽约州纽约市纪念斯隆凯特琳癌症中心的 MarkZucker、MariaA.Perry 在《cell》上发表题为:“肿瘤抑制基因中双等位基因失活的泛癌分析确定 KEAP1 合性是肺癌的预测生物标志物”的研究论文,该论文旨在对癌症患者的测序数据进行等位基因特异性分析,深入了解疾病病因和 TSGs 在介导治疗反应中的作用。

该研究探讨了 48,179 名癌症患者的 224 个 TSG 的双等位基因失活频率。匹配的肿瘤和正常测序以及深度测序覆盖能够对等位基因特异性拷贝数及其与体细胞突变的共现进行稳健推断。我们表明,大多数主要 TSG 的双等位基因失活频率因癌症类型而异,大多数 TSG 表现出双等位基因失活的谱系特异性富集模式。通过对最常见的双等位基因失活形式(突变加上通过杂合性拷贝数丢失[LOH],“MutLOH”实现 WT 等位基因丢失)的选择压力进行建模,我们确定了肺癌和前列腺癌中罕见但高度选择性的 APC 丢失。同样,通过研究未知意义变异(VUSs)中 MutLOH 的选择压力,我们发现肺腺癌(LUAD)中的 KEAP1VUSs 强烈富集双等位基因改变和表型公认的 KEAP1 致癌等位基因。因此,我们观察到 KEAP1 合性,而不是注释的致癌状态,与总生存期相关,并预测对多种标准护理疗法的反应。

总之,在意外谱系中 APC 等基因双等位基因失

活的选择信号可以揭示对这些癌症进展的新见解。尽管肺癌中 Wnt 通路失调已被证明与转移有关,不良结局,对顺铂的抵抗,和 EGFR 抑制剂,这种疾病中的 Wnt 激活通常被认为是由周围“生态位”细胞分泌 Wnt 配体增加介导的。Wnt 通路突变虽然在肺癌中不常见,但显示出晚期发生且具有生物学重要性的突变的标志。

(摘自 Cell 188,1-17 February6,2025)

Cell:使用 AI 对可穿戴设备进行数字表型分析, 表征精神疾病并识别遗传关联

2024 年 12 月 19 日,美国耶鲁大学的 JasonJ.Liu 在《cell》上发表题为:“使用 AI 对可穿戴设备进行数字表型分析,表征精神疾病并识别遗传关联”的研究论文,该论文旨在开发了一个 AI 建模框架,该框架灵活地利用来自可穿戴设备的数据以静态和动态数字特征的形式生成数字表型。

该研究利用并分析了 NIH 青少年脑认知发展联盟(ABCD)项目招募的美国青少年队列的数据集,其中包括临床、可穿戴和遗传数据。ABCD 队列由总共 11,878 名年龄在 9 至 14 岁之间的青少年(5,682 名男性和 6,196 名女性)组成,属于四个不同的种族。确定了九类精神病学表,它们是使用金标准父母诊断半结构化访谈建立的。健康对照代表了不符合这九种精神疾病中任何一种标准的青少年。随后处理了从 FitBit 智能手表获得的数据,其中包括心率、卡路里、活动强度、步数、代谢当量(MET)、睡眠水平和睡眠强度的测量值,这些测量量化了个体的生理过程及其对环境刺激的实时变化。使用可穿戴数据生成静态和动态特征,我们的

AI 建模框架将这些特征用作数字表型,以区分患有和没有精神疾病的青少年。利用这些可穿戴设备衍生的数字表型的模型与基于更昂贵的数据源(如 fMRI 测量)的模型的性能相当。

总之,结果表明,预测精神疾病个体的能力有所提高,并且识别遗传生物标志物的能力有所提高。解决这些限制将进一步促进我们对复杂行为和精神病学特征的理解,并优化可穿戴技术在研究和临床实践中的使用。

(摘自 Cell 188,1-15January23,2025)

Cell:通过转录组范围的 snoRNA 靶标鉴定

揭示 snoRNA 促进的蛋白质分泌

2024 年 11 月 22 日,美国芝加哥大学的吴桐、刘北在《cell》上发表了题为:“通过转录组范围的 snoRNA 靶标鉴定揭示 snoRNA 促进的蛋白质分泌”的研究论文,该论文旨在介绍了一种名为 snoKARR-seq 的新技术,用于全面鉴定小核仁 RNA (snoRNA)的转录组范围内的靶标。

该研究主要揭示了 snoRNA-mRNA 相互作用的广泛性:在人类细胞系和小鼠脑组织中鉴定出超过 1000 个以前未知的 snoRNA-mRNA 相互作用,这些相互作用大多不涉及已知的 RNA 修饰位点;SNORA73 的功能发现:SNORA73 能够与编码分泌蛋白和膜蛋白的 mRNA 结合,并与信号识别颗粒(SRP)的 7SLRNA 相互作用,形成 mRNA-SNORA73-7SL 三元复合体,促进蛋白质的跨膜转运和分泌;SNORA73 在蛋白质分泌中的作用:通过敲低 SNORA73,发现其靶向的蛋白质分泌减少,而 mRNA 水平未变,表明 SNORA73 主要通过促进新生蛋白质

的转运而非增加翻译来发挥作用。

总之,snoKARR-seq 技术为研究 snoRNA 的功能提供了新的工具,揭示了 snoRNA 在蛋白质分泌中的重要作用,特别是 SNORA73 作为三元胶黏 snoRNA (TAG-snoRNA),通过与 mRNA 和 7SLRNA 的相互作用,促进了蛋白质的跨膜转运和分泌。这一发现不仅扩展了我们对 snoRNA 功能的理解,也为未来的研究和潜在的治疗应用提供了新的方向。

(摘自 Cell 188,1-19January23,2025)

Cell:周期性 ER 质膜连接支持

长程 Ca²⁺ 树突中的信号集成

2024 年 12 月 20 日,美国珍妮莉亚研究园区的 LorenaBenedetti 在《cell》上发表题为:“周期性 ER 质膜连接支持长程 Ca²⁺ 树突中的信号集成”的研究论文,该论文结合使用多色超分辨率显微镜、聚焦离子束扫描电子显微镜(FIB-SEM)和生化/生理方法来解决树突状 ER 与神经元信号传导相关的结构/功能。

该研究表明 ER 和 PM 蛋白参与 Ca²⁺ 信号集中在沿树突以周期性模式排列的 ER-PM 连接处。ER-PM 结充当 Ca²⁺ 的枢纽²⁺ 流入和释放机制,其组成受神经元活动调节。Ca²⁺ 反过来,ER-PM 连接处的流入和释放支持 Ca²⁺ 的局部激活/钙调蛋白依赖性激酶 II(CaMKII)。使用内源性标记方法,研究人员发现 Junctophilin-3(JPH3)的肌肉亚型(例如 JPH1, 2)有助于构建肌浆网-PM 接触位点,填充树突状 ER-PM 接触位点。JPH3 和 Ca²⁺ 之间的分子伙伴关系²⁺ 内流和释放机制是这种亚细胞组织的关键,因为短发夹 RNA(shRNA)介导的嗜酸膜蛋白敲除消

除了电压门控钙通道(Ca_v)招募到 ER-PM 交界处。ERC Ca^{2+} 耦合的局灶性谷氨酸解笼实验成像进一步显示,局部脊柱刺激可引发兰尼碱受体(RyR)依赖性 Ca^{2+} 在跨度超过 $20\mu m$ 的长度尺度上从 ER 中释放。ERC Ca^{2+} 的模式释放位点与 ER-PM 连接间隔的间距一致。

总之,结果揭示了树突中周期性排列的 ER-PM 接触位点系统,在体内脊椎动物和无脊椎动物神经元中都是保守的,它允许单个突触输入在远超过单个棘尺寸的距离上影响膜近端生物化学,可能允许突触输入之间的长距离串扰。

(摘自 Cell 188,1-17January23,2025)

Cell:人锌结合半胱氨酸蛋白质组

2024 年 12 月 31 日,美国哈佛医学院的 NilsBurger 在《cell》上发表了题为:“人锌结合半胱氨酸蛋白质组”的论文,该论文开发了锌结合半胱氨酸蛋白质组的深度定量定位,代表了迄今为止对锌结合半胱氨酸蛋白质组的最深入研究。

该研究开发了一种半胱氨酸衍生化和富集方法,结合多重蛋白质组学,以提供锌配体半胱氨酸蛋白质组的定量和全面的景观。该锌结合半胱氨酸蛋白质组数据集(ZnCPT)量化了人类蛋白质组中超过 58,000 个半胱氨酸位点的锌结合状态。建立和验证作为细胞生物学主要方面基础的不同锌结合蛋白。从该数据集中,确定了区分蛋白质半胱氨酸的结构特征,这些蛋白质半胱氨酸促进了组成型或诱导型锌的结合,并确定了半胱氨酸蛋白质组的不同锌结合亚群。在此过程中,确定了锌调节的结构、酶和变构功能域对癌症依赖性,以提名(nominate)对

锌诱导的细胞毒性敏感的恶性肿瘤。发现了锌介导的谷胱甘肽还原酶(GSR)调节机制,该机制在体内驱动 GSR 依赖性肺癌细胞和肿瘤的选择性细胞死亡。

总之,进一步研究锌通过使癌细胞对氧化还原应激敏感来增强化疗药物诱导的细胞毒性的潜在治疗作用将引起人们的兴趣。综上所述,ZnCPT 纲要为锌调节靶标的机制表征提供了基础,并可用作未来工作的基础,阐明锌调节对健康和疾病中细胞功能的关键作用。(摘自 Cell 188,1-19February6,2025)

TheLancet

Lancet:用于移植手术的诱导多能干细胞来源的角膜上皮:一项在日本进行的单臂、开放标签、首次人体介入研究

2024 年 11 月 7 日,日本大阪大学的 TakeshiSoma 在《lancet》上发表了题为:“用于移植手术的诱导多能干细胞来源的角膜上皮:一项在日本进行的单臂、开放标签、首次人体介入研究”的研究论文,该研究论文报道了世界上首次使用源自人类诱导多能干细胞(iPSC)的角膜上皮细胞片治疗角膜缘干细胞缺乏症。

该研究涉及大阪大学医院眼科 4 名角膜缘干细胞缺乏症患者的 4 只眼睛。他们包括一名 44 岁的特发性角膜缘干细胞缺乏症女性(患者 1),一名 66 岁的眼粘膜类天疱疮男性(患者 2),一名 72 岁的特发性角膜缘干细胞缺乏症男性(患者 3)和一名 39

岁的中毒性表皮坏死女性(患者4)。将同种异体人类诱导多能干细胞衍生的角膜上皮细胞片(iCEPS)移植到受影响的眼睛上。这是在两组 HLA 不匹配的手术中依次进行的,患者1和2接受低剂量环孢菌素,患者3和4未接受。主要结局指标是通过不良事件确定的安全性。这些在52周的随访期间以及额外的1年安全监测期间受到持续监测。主要结果是安全性,在为期2年的随访期内未观察到严重不良事件,如肿瘤发生或临床排斥反应。次要结果显示,所有接受治疗的眼睛的疾病阶段、视力和角膜混浊均有所改善。

总之,从研究结果来看人类诱导多能干细胞移植治疗角膜缘干细胞缺乏症似乎是安全的,可代表角膜缘干细胞缺乏症患者未来有前途的治疗选择并计划进行更大规模的临床试验以进一步研究其疗效。

(摘自 Vol 404 November 16, 2024)

**Lancet: 帕博利珠单抗、放射治疗和手术
与放射治疗和手术治疗Ⅲ期肢体软组织肉瘤
(SU2C-SARC032)的安全性和有效性:**

一项开放标签、随机临床试验

2024年12月23日,美国宾夕法尼亚州匹兹堡匹兹堡大学的 Yvonne Mowery 在《lancet》上发表了题为:“帕博利珠单抗、放射治疗和手术与放射治疗和手术治疗Ⅲ期肢体软组织肉瘤(SU2C-SARC032)的安全性和有效性:一项开放标签、随机临床试验”的研究论文,该论文通过对Ⅲ期未分化多形性肉瘤或脂肪肉瘤患者中随机临床试验,揭示了在术前放疗和手术治疗加入帕博利珠单抗,可以

显著改善Ⅲ期未分化多形性肉瘤和多形性或去分化脂肪肉瘤患者的两年无病生存期,为这些患者确立了一种新的有前景的治疗选择。

该开放性随机临床试验中招募了年龄 ≥ 12 岁、可切除的cT2N0M0(依据第7版美国癌症联合委员会分期标准定义为肿瘤 $>5\text{cm}$)的患者。患者招募自澳大利亚、加拿大、意大利和美国的20家学术机构。招募的143名患者里,患者按照1:1的比例随机分配至以下两组(根据肿瘤分级分层),并且评估了在预手术放疗和手术治疗中加入帕博利珠单抗对Ⅲ期未分化多形性肉瘤或肢端多形性/去分化脂肪肉瘤患者的疗效。实验组患者接受帕博利珠单抗(200mg)的静脉注射,每3周一次,共三次剂量(分别在放疗前、放疗期间和放疗后)完成后进行手术;手术安排在第3次帕博利珠单抗治疗后3至6周内进行。术后最多可继续接受14次帕博利珠单抗治疗(最多17个周期)。帕博利珠单抗的首次剂量在入组后7天内给药,放疗在入组后14天内开始(对照组)或在首次帕博利珠单抗给药后1至14天内开始(实验组)。该研究发现,加入帕博利珠单抗显著改善了无病生存期,与单独放疗和手术相比。对照组2年无病生存率从52%提高到实验组的67%。然而,实验组也出现了更多3级或更高级别的不良事件。这为这些高风险软组织肉瘤建立了一种有前景的新治疗方案。

总之,在肢体或肢带的高危、局部未分化多形性肉瘤和脂肪肉瘤的术前放疗和手术中加入新辅助和辅助帕博利珠单抗后,无病生存率显著改善。几十年来,这些患者的预后没有明显变化,结果表明,帕博利珠单抗是这些患者一种很有前途的新治疗选

择,并提出了通过进一步优化免疫疗法获得更大治疗效果的途径。

(摘自 Vol 404 November23,2024)

Lancet: 前列腺放疗在新发转移性去势敏感性前列腺癌 (PEACE-1) 中的疗效和安全性: 一项采用 2×2 析因设计的多中心、开放标签、随机、3 期研究

2024 年 11 月 23 日,法国维勒瑞夫 GustaveRoussy 研究所的 AlbertoBossi 在《lancet》上发表了题为:“前列腺放疗在新发转移性去势敏感性前列腺癌(PEACE-1)中的疗效和安全性:一项采用 2×2 析因设计的多中心、开放标签、随机、3 期研究”,该研究检查了在去势敏感转移性前列腺癌患者中,将放射治疗添加到强化系统治疗方案(包括雄激素剥夺疗法、多西他赛和阿比特龙加泼尼松)的疗效和安全性。

该研究于 2013 年 11 月 27 日至 2018 年 12 月 20 日期间,在比利时、法国、爱尔兰、意大利、罗马尼亚、西班牙和瑞士的 77 个地点进行了一项开放标签、随机、对照、3 期试验(PEACE-1),采用 2×2 析因设计,共入组了 1173 名患者,其中一名患者随后撤回了同意,未被纳入数据分析。在随机分配的 1172 名参与者中,296 名(25.3%)被分配到标准护理组,292 名(24.9%)被分配到标准护理加阿比特龙组,293 名(25.0%)被分配到标准护理加放疗组,291 名(24.8%)被分配到标准护理加阿比特龙和放疗组。在随机分配的 1172 名参与者中,296 名(25.3%)被分配到标准护理组,292 名(24.9%)被分配到标准护理加阿比特龙组,293 名(25.0%)被

分配到标准护理加放疗组,291 名(24.8%)被分配到标准护理加阿比特龙和放疗组。该研究发现,将放射治疗与标准护理加阿比特龙相结合,可改善低容积转移性疾病患者的放射学无进展生存期和去势抵抗无进展生存期,但不能改善总生存期。研究还发现,放射治疗可减少严重泌尿生殖系统事件的发生,而不会增加总体毒性,可能成为高容积和低容积转移性疾病标准护理的一个组成部分。

总之,前列腺放疗联合基于阿比特龙(有或没有多西他赛)的强化全身治疗显示影像学无进展生存期的改善,防止了严重泌尿生殖系统事件的出现,并延迟了去势抵抗性前列腺癌的发病时间,如何无论转移负荷,并且没有增加新发转移性去势敏感性前列腺癌患者的总体毒性。(摘自 Vol 404 November23,2024)

Lancet: 输血依赖性严重基因型 β -地中海贫血患者的 Betibeglogeneautotemcel 基因治疗 (HGB-212): 一项非随机、多中心、单臂、开放标签、单剂量、3 期试验

2024 年 12 月 30 日,美国宾夕法尼亚州费城宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的 JanetLKwiatkowski 在《lancet》上发表了题为:“输血依赖性严重基因型 β -地中海贫血患者的 Betibeglogeneautotemcel 基因治疗(HGB-212):一项非随机、多中心、单臂、开放标签、单剂量、3 期试验”的研究论文,该研究旨在说明 beti-cel 可以使基因型导致重度地中海 β 地中海贫血(β^0/β^0 , $\beta^0/\beta^{+IVS-1-110}$ 或 $\beta^{+IVS-1-110}/\beta^{+IVS-1-110}$) 实现不输血。

该研究于 2017 年 6 月 8 日至 2020 年 3 月 12

日,在法国、德国、希腊、意大利、英国和美国的八个中心进行,用于治疗输血依赖型地中海贫血患者。研究人员对 20 名患者进行了资格筛选。1 名患者不符合条件,1 名患者在祖细胞动员和清髓性预处理之前撤回同意。在接受 beti-cel 治疗的 18 例患者中,10 例(56%)为男性,8 例(44%)为女性;13 例(72%)在知情同意时未满 18 岁,5 例(28%)年龄在 18 岁以上。12 例(67%)患者有 β^0/β^0 基因型,3 例(17%)有 $\beta^0/\beta^{+IVS-1-110}$,3 例(17%)患有 $\beta^{+IVS-1-110}/\beta^{+IVS-1-110}$ 。截至 2023 年 1 月 30 日,所有患者均参加了长期随访研究,中位随访时间为 47·9 个月(范围 23·8-59·0)。所有 18 例患者均可评估输血不依赖性,18 例患者中有 16 例(89%)达到并保持输血独立性至最后一次随访=(估计效应量 89·9% [95%CI65·3-98·6])。所有患者在输注 beti-cel 后都至少发生了 1 次不良事件。没有被认为与 beti-cel 相关的严重不良事件,也没有死亡。 β 患者 $^0/\beta^0, \beta^0/\beta^{+IVS-1-110}$ 或 $\beta^{+IVS-1-110}/\beta^{+IVS-1-110}$ 基因型、临床稳定的输血依赖型地中海贫血以及每年至少 100mL/kg 浓缩红细胞(pRBC)的输血史或入组前 2 年内每年至少输注 8 次 pRBC 符合参与条件。在接受 HSPC 动员和基于白消安的、药代动力学调整的清髓性预处理后,患者接受 beti-cel 输注并随访 24 个月。主要疗效结局是不依赖输血,定义为加权平均血红蛋白水平为 9g/dL 或以上,12 个月或更长时间未输注 pRBC。在所有接受 beti-cel 输注的患者(移植人群)中测量主要结局;在所有开始研究治疗的患者(意向治疗人群)中评估安全性。

总之,HGB-212 中的 beti-cel 基因治疗对严重基因型(β 的 TDT 患者显示出临床益处 $^0/\beta^0, \beta^0/$

$\beta^{+IVS-1-110}$ 或 $\beta^{+IVS-1-110}/\beta^{+IVS-1-110}$),与非 β^0/β^0 HGB-207 中的基因型。输血独立率高达 89%(18 例患者中有 16 例),并且在儿科和成人患者中具有可观性。在最后一次随访中,16 名不依赖输血的患者中只有 6 名仍在接受铁螯合治疗。beti-cel 治疗方案的安全性与已知的动员和单采术、基于白消安的清髓性调节和 HSCT 的效果基本一致。Beti-cel 通过实现不依赖输血和接近正常的血红蛋白水平,提供了一种潜在的治愈性治疗选择。

(摘自 Vol 404 November30,2024)

**Lancet: mirikizumab 在中度至重度活动性
克罗恩病患者中的疗效和安全性:一项 3 期、
多中心、随机、双盲、安慰剂对照和
活性对照、直通治疗研究**

2024 年 12 月 14 日,比利时鲁汶大学的 Marc Ferrante 在《Lancet》上发表了题为:“mirikizumab 在中度至重度活动性克罗恩病患者中的疗效和安全性:一项 3 期、多中心、随机、双盲、安慰剂对照和活性对照、直通治疗研究”的研究论文,该论文旨在表明无论以前是否接受过生物治疗失败,mirikizumab 是一种在中度至重度活动性克罗恩病患者中具有良好的获益-风险状况的治疗方法。

该研究于 2019 年 7 月 23 日至 2023 年 8 月 23 日期间,在欧洲、亚洲、北美洲、中美洲、南美洲和澳大利亚的 33 个国家/地区的 324 个地点(医院或医疗中心、临床实践和临床研究地点)招募了成年患者。1150 例患者被随机分配并接受研究治疗(安全人群);疗效人群包括 1065 例患者,并接受 mirikizumab(n=579)、乌司奴单抗(n=287)或安慰

剂(n=199)。两个共同主要终点均达到:579名接受 mirikizumab 治疗的患者中有220名(38.0%)达到内窥镜反应复合,而安慰剂组199名患者中有18名(9.0%)达到内窥镜反应复合(99.5% CI 20.6-36.8; p<0.0001);接受 mirikizumab 治疗的579名患者中有263名(45.4%)达到 CDAI 临床缓解-复合,而安慰剂组的199名患者中有39名(19.6%)达到 CDAI 临床缓解复合(99.5% CI 15.9-35.6; p<0.0001)。该研究期间有3例死亡,乌司奴单抗组1例,安慰剂组2例,其中1例在第12周后改用 mirikizumab 的安慰剂无反应者。没有死亡被认为与研究药物有关。mirikizumab 在克罗恩病中的安全性与其已知的有利特征一致。患有中度至重度活动性克罗恩病且既往对一种或多种批准的生物疗法或常规疗法反应不足、反应丧失或不耐受的成年患者以6:3:2随机分配在第0、4和8周接受 mirikizumab 900mg 静脉注射,然后在第12周至第52周每4周皮下注射300mg;乌司奴单抗第0周静脉注射约6mg/kg,然后从第8周至第52周皮下注射90mg,每8周一次;或安慰剂。评估 mirikizumab 优于安慰剂的共同主要终点是复合终点:第12周的患者报告结果(PRO)临床反应和第52周的内窥镜反应(内窥镜反应-复合),第12周的PRO临床反应和第52周的克罗恩病活动指数(CDAI)临床缓解(CDAI 临床缓解-复合)。计算调整后的风险差异,并通过 Cochran-Mantel-Haenszel 检验进行比较。

总之,mirikizumab 显示出早期和长期疗效,对于生物治疗失败和未失败的患者,疗效幅度相似。安全性与溃疡性结肠炎患者的已知安全性一致。

(摘自 Vol 404 December 14, 2024)

Lancet: Fanconi 贫血-A 非条件患者的造血基因治疗:开放标签 1/2 期(FANCOLEN-1)和长期临床试验的结果

2024年12月21日,西班牙马德里能源、环境和技术研究中心的 Paula Río 在《Lancet》发表了题为:“贫血-A 非条件患者的造血基因治疗:开放标签 1/2 期(FANCOLEN-1)和长期临床试验的结果”的研究论文,该论文提供了无毒基因治疗方法治疗 Fanconi 贫血患者骨髓衰竭的安全性和有效性的证据。

该研究于2016年1月7日至2019年4月3日期间在西班牙招募了8例可评估的接受治疗的 Fanconi 贫血-A 患者,8例可评估患者中有5例(62.50%)达到主要终点。输注后第2年患者 BM 和 PB 每个有核细胞的治疗载体拷贝数中位数分别为0.18(IQR 0.01-0.20)和0.06(0.01-0.19)。未观察到与基因治疗相关的遗传毒性事件。大多数治疗中出现的不良事件(TEAEs)并不严重,并被评估为与治疗性 FANCA 编码慢病毒载体无关。6例患者报告了9例严重不良事件(3-4级),其中1例被认为与药物输注有关,并且均已消退且无后遗症。血细胞减少和病毒感染(常见的儿童疾病)是最常报告的 TEAE。FANCOLEN-1 的主要疗效终点是转导细胞的植入,定义为在输注后第二年检测到患者骨髓(BM)或 PB 的每个有核细胞至少0.1个治疗载体拷贝,而这一百分比没有比上一年大幅下降。安全性共同主要终点是输注后3年内的不良事件。

总而言之,该 1/2 期和长期随访试验的中期分析结果表明,在没有细胞毒性调节的情况下,离体基

因治疗可以逆转 Fanconi 贫血患者骨髓衰竭的自然进展,并为开发低毒性自体治疗方法治疗 Fanconi 贫血和其他遗传性骨髓衰竭综合征提供理论依据。

(摘自 Vol 404 December 21/28, 2024)

Lancet: 经导管主动脉瓣植入术和血流储备引导下经皮冠状动脉介入治疗与传统外科主动脉瓣置换术和冠状动脉旁路移植术治疗主动脉瓣狭窄和复杂或多支冠状动脉疾病 (TCW) 患者: 一项国际性、多中心、前瞻性、开放标签、非劣效性、随机对照试验

2024 年 12 月 21 日,加拿大魁北克省蒙特利尔麦吉尔大学的 Dirk Jan van Ginkel 在《Lancet》上发表了题为:“经导管主动脉瓣植入术和血流储备引导下经皮冠状动脉介入治疗与传统外科主动脉瓣置换术和冠状动脉旁路移植术治疗主动脉瓣狭窄和复杂或多支冠状动脉疾病 (TCW) 患者: 一项国际性、多中心、前瞻性、开放标签、非劣效性、随机对照试验”的研究论文,该论文比较了经导管主动脉瓣植入术 (TAVI) 合并分数流储备 (FFR) 引导经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 与外科主动脉瓣置换术 (SAVR) 合并冠状动脉旁路移植术 (CABG) 在重度主动脉瓣狭窄合并复杂冠心病患者的预后。

该研究于 2018 年 5 月 31 日至 2023 年 6 月 30 日在欧洲 18 个三级医疗中心进行,患者年龄在 70 岁或以上,表现为有症状的严重主动脉瓣狭窄,并伴有多支或复杂冠状动脉疾病,经皮介入治疗 (即血流储备分数引导的晚期多支冠状动脉疾病的经皮冠状动脉介入治疗加经导管主动脉瓣植入术) 和常规手术 (即外科主动脉瓣置换术加冠状动脉旁路移植术) 由现场心脏团队 (即至少一名心脏外科医生和

一名具有经导管主动脉瓣植入术经验的介入心脏病专家) 确定可行。共入组 172 例患者,其中 91 例被分配到血流储备分数引导的晚期多支冠状动脉疾病的经皮冠状动脉介入治疗加经导管主动脉瓣植入术组,81 例被分配到外科主动脉瓣置换术加冠状动脉旁路移植术组。患者的平均年龄为 76.5 岁 (SD 3.9)。172 例患者中有 118 例 (69%) 为男性,54 例 (31%) 为女性。血流储备分数指导的 PCI 联合经导管主动脉瓣植入术在主要终点 (91 例患者中有 4 例 [4%]) 与外科主动脉瓣置换术联合冠状动脉旁路移植术 (77 例患者中有 17 [23%]; 风险差 -18.5 [90% CI -27.8 至 -9.7]) 相比,其结果良好,低于 15% 的预先设定的非劣效性边缘 ($p_{\text{非劣效性}} < 0.001$)。血流储备分数引导的晚期多支冠状动脉疾病的经皮冠状动脉介入治疗加经导管主动脉瓣植入术优于外科主动脉瓣置换术加冠状动脉旁路移植术 (风险比 0.17 [95% CI 0.06-0.51]; $p_{\text{优势}} < 0.001$), 这主要是由全因死亡率 (91 名患者中无 [0%] vs 77 名患者中有 7 名 (10%); $p = 0.0025$) 和危及生命的出血 (2 [2%] 对 9 名 [12%]; $p = 0.010$) 驱动的。

总之,经导管瓣膜和血管试验表明,与外科主动脉瓣置换术加冠状动脉旁路移植术相比,血流储备分数引导的晚期多支冠状动脉疾病的经皮冠状动脉介入治疗加经导管主动脉瓣植入术对全因死亡率、心肌梗死、致残性卒中、计划外临床驱动的靶血管血运重建、瓣膜再介入和危及生命或致残性出血,以及主要不良心血管事件和全因死亡率和中风的以患者为导向的复合结局产生了良好的结果。这些结果主要是由于接受晚期多支冠状动脉疾病的经皮冠状动脉介入治疗的患者全因死亡率和心血管死亡率降

低。尽管这些结果为主动脉瓣狭窄和伴随冠状动脉疾病的治疗带来了新的见解,但需要更大规模的随机试验的证实。

(摘自 Vol 404 December 21/28, 2024)

Lancet: Guselkumab 治疗中度至重度活动性 溃疡性结肠炎患者 (QUASAR): 3 期双盲、随机、 安慰剂对照诱导和维持研究

2025 年 1 月 4 日,美国芝加哥大学的 David TRubin 在《lancet》上发表了题为:“治疗中度至重度活动性溃疡性结肠炎患者 (QUASAR): 3 期双盲、随机、安慰剂对照诱导和维持研究”的研究论文,该论文旨在评价 guselkumab 作为溃疡性结肠炎患者诱导和维持治疗的疗效和安全性。

该研究所涉及到的主要人群包括 701 名患者 (guselkumab 200mg 静脉注射 60% [421 名患者]; 安慰剂 40% [280 名患者])。维持研究主要人群包括 568 名 guselkumab 诱导反应者,随机分配接受 guselkumab 200mg 皮下注射每 4 周一次 (190 名 [33%] 患者) 或每 8 周 100mg 给药 (188 名 [33%] 患者) 或安慰剂 (guselkumab 戒断 190 名 [33%] 患者)。他们对常规或晚期溃疡性结肠炎治疗反应不足或不耐受。患者被随机分配 (3:2) 在第 0、4 和 8 周接受 guselkumab 200mg 静脉注射或安慰剂 (3 期诱导研究)。所有患者均使用基于 Web 的交互式响应技术随机分配。静脉内给予 guselkumab 诱导后 12 周 (来自 QUASAR 2b 期和 3 期诱导研究) 有临床反应的患者在维持第 0 周随机分配 (1:1:1) 接受

guselkumab 200mg 皮下注射每 4 周一次或 100mg 每 8 周一次或安慰剂 44 周 (维持)。静脉注射 guselkumab 治疗的患者在诱导第 12 周获得临床缓解的比例显著高于安慰剂治疗的患者 (8% [280 例患者中 22 例]; 调整治疗差异 15%, 95% CI 10-20; $p < 0.0001$)。在维持周 44 时,皮下注射 guselkumab 200mg, 每 4 周一次 (50% [95 例, 190 例患者]; 调整治疗差异 30%, 95% CI 21-38; $p < 0.0001$; $p < 0.0001$) 和 100mg 每 8 周给药 (45% [85 例, 188 例患者]; 调整治疗差异 25%,) 的患者比例显著增加。16-34; $p < 0.0001$) 比安慰剂组 (19% [190 名患者中的 36 名])。在已批准的适应症中,总体安全性良好且与 guselkumab 一致。在诱导研究中,两组中 49% 的患者 (421 名 guselkumab 治疗患者中的 208 名和 280 名安慰剂治疗患者中的 138 名) 报告了不良事件, guselkumab 治疗患者中有 3% (421 名中的 12 名) 和 7% (280 名中的 20 名) 安慰剂治疗患者报告了严重不良事件, 导致治疗中断的不良事件有 2% (421 名中的 7 名) 和 4% (280 名中的 11 名) 接受安慰剂治疗的患者。主要终点是诱导第 12 周和维持第 44 周的临床缓解。

总之,研究结果显示了 guselkumab 诱导 guselkumab 200mg (静脉注射, 每 4 周一次) 和维持治疗 1 年 (guselkumab 200mg, 皮下注射每 4 周一次) 和 100mg 皮下注射 (每 8 周一次) 维持剂量方案的疗效和安全性, 用于中度至重度活动性溃疡性结肠炎患者。

(摘自 Vol 405 January 4, 2025)

行业研究

AlphaProteo 作为新一代 AI 辅助药物设计工具的重要性

随着人工智能 (AI) 在生物医药领域的深度应用,由谷歌 DeepMind 推出的 AlphaProteo 系统作为新一代 AI 辅助药物设计工具,正逐步成为药物研发领域的重要突破。AlphaProteo 专注于设计新型高强度蛋白质结合物,特别是在癌症、糖尿病并发症等领域的应用,展现出卓越的性能。弗若斯特沙利文的研究表明,AlphaProteo 不仅能显著缩短药物研发周期,还能大幅提升药物研发的效率和成功率。

一、AlphaProteo 的核心优势与突破

1. 提高研发效率和成功率

AlphaProteo 作为首个专为设计高强度蛋白质结合物的 AI 系统,其关键优势体现在药物研发的高效性上。在与 7 种不同靶标蛋白的测试中,AlphaProteo 设计的蛋白结合物的亲和力比现有最佳方法提高了 3 到 300 倍。这一技术的突破,使得原本需要数年的实验室工作能够缩短至几周甚至几天,为药物研发开辟了新天地。

2. 多靶点蛋白设计

AlphaProteo 不仅能够为单一目标设计蛋白质结合物,还能够设计针对多个目标蛋白的结合体。

这使其在癌症、炎症、免疫疾病等领域的应用具有更广泛的前景。特别是它能精准设计与病毒感染、癌症等相关的靶标,推动药物研发进入一个新的时代。

3. 即用型结合剂的开发

与传统方法不同,AlphaProteo 能够直接生成“即用型”结合剂,无需经过进一步的优化和筛选,大大简化了药物研发的过程。其能够以中等通量筛选的方式,快速生成适用于多种应用的高亲和力蛋白质结合物。

4. 蛋白质设计的革命性进展

通过深度学习算法,AlphaProteo 能够分析大量蛋白质数据并预测其可能的结合方式。在药物研发的前沿,AlphaProteo 与 DeepMind 之前的 AlphaFold 系统互为补充,后者提供了蛋白质结构预测,而前者则直接推进了蛋白质结合物的设计,为药物靶标的发现和开发提供了新的工具。

二、AlphaProteo 在药物研发中的应用前景

AlphaProteo 的技术不仅对药物研发有着深远的影响,还可能扩展到农业、食品科学等多个领域。通过加速对生物过程的了解,AlphaProteo 将有助于

发现新药、开发生物传感器和控制细胞信号传导等。尤其是在抗病毒、癌症治疗和自体免疫疾病的治疗方面,AlphaProteo 能够提供新的治疗策略。

三、技术壁垒与未来挑战

尽管 AlphaProteo 展现出了强大的技术能力,但在实现大规模应用之前仍面临一些挑战。首先,现有的实验主要集中在中等通量筛选,针对更广泛的蛋白质靶标,可能会遇到一些难以预测的挑战。其次,尽管该系统在实验室中的应用效果良好,但其在复杂体内环境中的长期稳定性和有效性仍需进一步验证。此外,AlphaProteo 目前依赖于目标蛋白的已知高分辨率结构,对于那些没有明确结构的蛋白靶标,仍需进行进一步的技术突破。

四、技术应用的商业化与开源问题

关于 AlphaProteo 的开源问题,当前其部分研究成果已经公开,但核心算法和机器学习模型尚未完全开放。虽然开源有助于促进全球科研进步,但考

虑到技术滥用和生物安全性等风险,完全开源的策略需要谨慎处理。未来,部分开源或许成为主流,既能够推动科学发展,又能保护核心技术的商业价值。

五、对中国科研界和企业的影响

AlphaProteo 的出现对中国的生物制药企业和科研界具有重要意义。它将推动药物研发思路的革新,减少研发周期,降低成本,并加速新药的临床前测试。面对这一趋势,中国科研机构和企业应加大对 AI 技术的学习和应用,增强跨学科合作,尤其是在人工智能与生物医学领域的融合。同时,企业应加强技术研发投入,抢占国际市场的先机。

AlphaProteo 作为一项领先的 AI 技术,不仅为药物研发带来了革命性的突破,还可能在多个领域开辟新的应用前景。虽然挑战依然存在,但随着技术的进一步优化与实践,AlphaProteo 有望成为未来生物技术创新的重要支柱,推动医疗、农业等多个行业的进步。

(来源于弗若斯特沙利文官网)

2024 年中医药产业发展:政策支持与企业挑战并存

晏国安

一、引言

中医药作为中华文明的瑰宝,承载着数千年的医疗智慧和健康理念。2024 年,在国家政策的大力支持下,中医药产业迎来了新的发展机遇,同时也面临着诸多挑战。本报告旨在分析 2024 年中医药产业的发展现状、传承创新情况、审评审批加速对产业的影响,以及产业在价格波动、市场变化等方面所经历的考验,并结合实际提出相关思考与建议。

二、传承创新发展

经典名方的传承与创新:以益气通窍丸为例,其由元代医家危亦林创制的“玉屏风散”与当代著名中医学家的经验方“过敏煎”衍化而来。2021 年 9 月,国家药监局批准了益气通窍丸的上市注册申请,目前该药品的上市许可持有人为扬子江药业集团四川海蓉药业有限公司。益气通窍丸的上市,为季节性过敏性鼻炎患者提供了一种新的治疗选择,体现了中医药传承创新的成果。

新药研发的加速:2023 年中国批准 10 个中药新药上市,2024 年仅 1 至 11 月就批准 12 个中药新药上市。在中医药理论、人用经验、临床试验“三结合”的中药审评证据体系指导下,中药新药数量呈上升态势。这表明中医药在传承的基础上,不断进行创新研发,以满足现代医疗的需求。

三、审评审批加速

审评审批数量的增长:据国家药监局药品审评中心(CDE)发布的《2023 年度药品审评报告》,2023 年受理的中药注册申请有 1163 件,同比增长 176.25%。其中,IND 有 75 件,同比增长 31.58%;NDA 有 26 件,同比增长 85.71%。2024 年,CDE 受理中药新药数量继续保持增长态势,截至 2024 年 12 月 16 日,共受理 124 个中药新品种。

医保政策的支持:2024 年 11 月 28 日,国家医保局公布了 2024 年国家医保药品目录,新增 11 个中成药。本轮调整后,2024 年国家医保药品目录内药品总数达到 3159 个,其中中成药 1394 个,中药饮片 892 个。医保政策对中医药的支持,为中医药传承创新发展注入了新活力。

四、产业激荡起伏

中药材价格波动:2024 年,中药材价格经历了剧烈波动。康美·中国中药材价格总指数从年初的 2065 点增长至 7 月的 2253 点,随后跌至年末的 1921 点。中药材价格的异常波动给下游中成药生产和销售企业带来了较大的成本压力。

中药上市公司股价与业绩波动:2024 年,中药上市公司股价和业绩均经历了剧烈波动。中证中药指数年初为 11045 点,9 月曾下跌至 8464 点,年末为 10343 点,较年初下降约 6.36%。2024 年前三季度,

72家中药类上市公司中有50家营业收入同比下滑,46家净利润同比下滑。

五、分析见解

(一) 传承与创新的协调发展

传承与创新是中医药发展的两大驱动力。传承是根基,创新是活力。在传承经典名方的过程中,我们不能仅仅停留在复制和模仿的层面,而应深入挖掘其内涵,结合现代科技和临床实践进行创新。例如,通过现代药理学研究,揭示经典名方的作用机制,探索其在治疗现代疾病中的新用途,开发出更具针对性和疗效的新药。同时,产学研结合是推动中医药创新的重要途径。企业应与高校、科研机构等建立紧密的合作关系,共同开展中医药的基础研究和新药研发,实现资源共享、优势互补,加速科研成果的转化和应用。

(二) 审评审批加速中的质量提升

审评审批是中医药产业发展的重要环节。审评审批的加速,为中药新药的研发和上市提供了有力保障。然而,在加快审评审批的同时,也应注重审评审批质量的提升。首先,需要进一步完善审评审批标准,确保中药新药的安全性、有效性和质量可控性。可以借鉴国际先进的药品审评经验,结合中医药的特点,制定科学合理的审评标准和流程,提高审评的科学性和严谨性。其次,加强审评审批队伍建设至关重要。应加大对审评人员的培训力度,提高其专业素质和业务能力,使其能够准确把握中医药的特点和规律,为中药新药的审评提供有力支持。此外,建立审评审批的沟通机制也很重要。加强药品研发企业与审评机构之间的沟通与交流,使企业能够及时了解审评要求和进展,有针对性地改进研

发工作,提高审评效率和成功率。

(三) 中药材价格波动的应对策略

中药材价格的波动对中医药产业的影响深远。一方面,价格的剧烈波动会增加中成药企业的生产成本,压缩利润空间,甚至导致部分企业生产经营困难。另一方面,也会对中药材的种植和供应产生影响,影响中医药产业的可持续发展。因此,加强中药材市场的监管显得尤为重要。政府应加大对中药材市场的监管力度,严厉打击哄抬价格、囤积居奇等违法行为,维护市场秩序。同时,建立中药材价格监测和预警机制,及时掌握市场动态,为政府决策和企业经营提供参考。此外,中药企业也应积极应对市场变化,加强成本控制和管理,提高生产效率,增强市场竞争力。在产品方面,注重产品质量和品牌建设,提高产品的附加值和市场认可度;在市场拓展方面,积极开拓新的市场渠道,加强与医疗机构、药店等的合作,提高产品的市场覆盖率和销售量。

(四) 加强中药材质量控制与推动现代化发展

中药材质量是中医药发展的基础。目前,中药材质量参差不齐,存在农药残留、重金属超标等问题,严重影响了中医药的安全性和有效性。因此,加强中药材质量控制是当务之急。首先,应完善中药材质量标准体系,制定科学合理的质量标准和检测方法,从源头上保障中药材的质量。其次,加强中药材种植和生产过程的监管,推广规范化种植和生产技术,提高中药材的品质。同时,建立中药材质量追溯体系,实现中药材从种植、加工到销售的全过程可追溯,确保中药材的质量安全。

中医药现代化是中医药走向世界、实现高质量发展的必由之路。现代化不仅包括中医药的标准

化、规范化,还包括中医药与现代科技的深度融合。应加强中医药与现代医学、药学、生物学等学科的交叉融合,利用现代科学技术手段,深入研究中医药的作用机制和疗效,提高中医药的科学性和可信度。同时,推动中医药的标准化建设,制定统一的中医药标准,包括中药材标准、中药制剂标准、中医药诊疗标准等,为中医药的国际化发展奠定基础。

最后,中医药人才是中医药发展的关键。目前,中医药人才短缺,尤其是高层次、复合型人才较为缺乏。应加强中医药教育体系建设,提高中医药教育质量,培养更多优秀的中医药人才。同时,注重中医药人才的培养与实践相结合,鼓励中医药人才参与临床实践和科研创新,提高其实践能力和创新能力。

此外,加强中医药人才的国际交流与合作,培养具有国际视野的中医药人才,推动中医药走向世界。

六、结论与展望

2024 年,中医药产业在传承创新、审评审批加速等方面取得了显著进展,但也面临着中药材价格波动、市场变化等挑战。未来,中医药产业应继续加强传承创新,完善审评审批制度,加强市场监管,提升企业竞争力,以实现高质量发展。同时,随着人们对健康和中医药的认可度不断提高,中医药产业将迎来更广阔的发展空间。在加强中药材质量控制、推动中医药现代化发展、培养中医药人才等方面,中医药产业将不断取得新的突破,为人类健康事业做出更大的贡献。

(来源于中国经营网)

医药企业防范商业贿赂风险合规指引研究报告

一、引言

医药行业作为国民经济的重要组成部分,肩负着维护人民群众健康的重大责任。然而,近年来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,不仅严重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。为有效预防和遏制医药领域商业贿赂行为,引导医药企业加强合规管理,维护医药市场公平竞争秩序,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《合规指引草案》),并于 2024 年 10 月 11 日向社会公开征求意见。本报告旨在深入解读《合规指引草案》的起草背景、主要内容及其对医药行业合规管理的指导意义,探讨其在实际操作中的可行性、潜在挑战及改进建议,为医药企业合规经营提供参考。

二、《合规指引草案》主要内容解读

(一)起草背景

医药行业高质量发展需求:医药行业及其高质量发展,关系到广大人民群众最关心、最直接、最现实的健康权益。商业贿赂行为的存在,不仅破坏了医药行业的公平竞争环境,还可能导致药品和医疗器械的质量问题,进而影响人民群众的健康安全。因此,加强医药行业的合规管理,防范商业贿赂风险,是推动医药行业高质量发展的必然要求。

过往监管执法经验:市场监管部门在监管执法过程中发现,医药领域商业贿赂行为具有隐蔽性强、花样不断翻新的特点,给监管工作带来了很大挑战。过往的执法经验表明,单纯依靠事后处罚难以从根本上解决问题,必须加强事前预防和企业自律管理,从源头上减少商业贿赂行为的发生。

商业贿赂行为特点:医药领域商业贿赂行为违法手段隐蔽性强,如通过学术拜访交流、接待、咨询服务等看似正常的业务活动进行利益输送。此外,商业贿赂行为花样不断翻新,如利用第三方机构、网络平台等进行隐蔽操作。《合规指引草案》的发布,意在揭开行业“面纱”,根据医药企业经营特点和行为模式,直观地汇总梳理医药营销中的商业贿赂风险点。

(二)总则解读

1.目的和意义

《合规指引草案》第 1 条规定,其目的在于“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,维护医药市场公平竞争秩序,维护人民群众健康权益,促进医疗卫生事业高质量发展,推进健康中国建设”。这表明《合规指引草案》旨在通过加强医药企业的合规管理,从源头上减少商业贿赂行为的发生,进而维护医药市场的公平竞争环境和人民群众的健康权益,推动医药行业的高质量发展和医疗卫生事业的进步。

2. 适用主体

《合规指引草案》明确其适用主体为中国境内从事医药产品研发、生产、流通等活动的医药企业及相关第三方。具体包括大中型医药企业、小型医药企业以及相关第三方,如医药产品委托研究机构、医药产品委托生产组织、医药产品推广服务商等。对不同主体,《合规指引草案》提出了不同的要求:鼓励大中型医药企业依据本指引建立完备的防范商业贿赂风险合规管理体系;小型医药企业可以参照本指引开展商业贿赂风险合规管理工作;相关第三方也应建立相应的合规管理体系。

3. 适用商业贿赂

《合规指引草案》所称的商业贿赂,是指采用财物或者其他手段贿赂交易相对方的工作人员、受交易相对方委托办理相关事务的单位或者个人、利用职权或者影响力影响交易的单位或者个人,以谋取交易机会或者竞争优势的行为。这一定义与《反不正当竞争法》的相关规定保持一致,但未在总则中体现反法第 7 条第 2、第 3 款。此外,《合规指引草案》特别强调“与医疗卫生机构的沟通、交流与合作应坚持科学严谨、公开透明,不得干预医疗卫生机构及医疗卫生人员正常的诊疗行为”,明确将“干预医疗卫生机构及医疗卫生人员正常的诊疗行为”作为“谋取交易机会或者竞争优势”的其中一种表现。

(三) 合规管理体系建设

《合规指引草案》第二章,医药企业防范商业贿赂风险合规管理体系建设,借鉴管理学中的 PDCA (“P(Plan) 计划-D(Do) 执行-C(Check) 检查-A(Act) 处理”)管理理念,为医药企业建设合规管理体系提供指导。

1. 倡导管理层提高合规意识

管理层的合规意识和支持是医药企业防范商业贿赂风险合规管理体系有效运行的重要保障。《合规指引草案》建议医药企业应将合规管理作为企业战略的重要组成部分,管理层应亲自参与合规管理体系的建设,并为合规管理工作提供必要的资源支持。

2. 建立合规管理组织

医药企业应当建立防范商业贿赂风险合规管理组织,配置合规管理人员。例如建立健全合规管理与法务管理、财务审计、内部控制、风险管理等协同运作机制,形成合规管理的合力,确保合规管理工作能够全面覆盖企业的各个业务领域和环节;明确合规管理组织的基本职责,如负责制定和修订合规管理制度、开展合规风险评估、组织合规培训、处理合规举报等。

3. 建立合规管理制度

医药企业应当及时将合规要求转化为规章制度或行为规范,建立防范商业贿赂风险的合规管理制度。这些制度应包括合规管理的基本原则、合规管理的组织架构和职责分工、合规风险评估和管理的程序和方法、合规培训和文化建设的要求等。

4. 建立健全合规运行机制

医药企业应当建立健全合规运行机制,通过体系化运行,包括风险识别评估机制、风险合规审核机制、风险应对机制、风险内部举报机制、风险合规培训机制、风险合规管理体系监测机制等。例如,风险识别评估机制要求企业定期对商业贿赂风险进行识别和评估,确定风险等级和应对措施;风险合规审核机制要求企业在开展业务活动前,对相关合同、协议

等进行合规审核,确保其符合合规要求。

5. 员工层面的合规要求

鼓励医药企业将反商业贿赂的制度要求融入员工行为规范中,促进其对规则的理解与执行。企业应加强员工的合规培训,提高员工的合规意识和合规技能,使员工理解、自觉遵守相关合规要求。同时,倡导医药企业营造合规文化氛围,通过各种形式的宣传和教育活动,使合规理念深入人心。

(四) 风险识别与防范

《合规指引草案》第三章,医药企业商业贿赂风险识别与防范,对于各具象场景内业务行为的规范要求,划分为应当、可以、建议、倡导四个档次进行规范提示,对于医药企业应予识别、防范的风险按照违法性风险程度,按照禁止、避免、限制、关注四个档次进行分类规制。

1. 学术拜访交流商业贿赂风险

学术拜访交流是指医药代表和医疗器械推广人员向医疗卫生人员开展有关医药产品的学术推广活动。《合规指引草案》明确禁止医药代表和医疗器械推广人员干预或者影响医疗卫生人员合理使用医药产品。例如,禁止医药代表承担分配销售任务、干预或者影响医疗卫生人员合理使用医药产品、统方、通过财物或者其他不正当利益促使医疗卫生人员增加处方。

2. 接待商业贿赂风险

医药企业应当制定制度明确接待的范围和标准,并建议保留业务接待的记录。《合规指引草案》规定业务接待中可发生的费用类型应当仅限于合理且适度的餐饮,并禁止在业务接待中提供旅游、健身、娱乐等活动安排。

3. 咨询服务商业贿赂风险

医药企业聘请医疗卫生人员提供咨询服务时,应当注意真实、合理、合法、等价。例如,医药企业应当选择符合业务需求的医疗卫生人员,判断标准为专业知识、专业技能、工作经验等;应当合理制定费用标准,建议根据项目规模、服务时长、专业程度等客观条件,并参照有关规定的标准或市场公允价格。

4. 外包服务商业贿赂风险

医药企业应当通过竞争性选聘、要求提供各类证明材料、尽职调查等形式,设置准入程序,严格选择第三方供应商。双方签订服务合同,全面约定合作的重点事宜,明确医药企业的监督或者合规审核权。禁止医药企业通过外包服务商以虚假、不实的服务套取资金。

5. 折扣、折让及佣金商业贿赂风险

医药企业应制定具体审批制度(包括公司员工之“裁判员”与“运动员”的职责分离等)、操作细则,支付折扣、折让的对象应限于交易相对方,签署合同,如实入账。

6. 捐赠、赞助、资助商业贿赂风险

捐赠应当强调公益性、自愿、无偿、如实入账;赞助应当基于公开的商业邀请函或招商函;资助应当明确资助用途。例如,医药企业禁止以捐赠为名规避招标流程和政府采购制度。

7. 医疗设备无偿投放商业贿赂风险

医药企业无偿投放医疗设备应当以合同形式明确约定被投放设备的权属情况,并细化投放后的追踪、记录、妥善处置要求。禁止医药企业不当的“投放设备+绑定耗材、配套设备、药品和服务”行为。

8. 临床研究商业贿赂风险

医药企业应当严格签署相关协议,妥善留存相关资料和成果。例如,禁止医药企业通过设立虚假项目或者假借临床研究名义,向临床试验机构及研究者输送不当利益。

9. 零售终端销售商业贿赂风险

医药企业应当签订推广协议,双方明示记账,包括折扣情况。禁止医药企业通过给予现金回扣等利益,诱导零售终端在医药产品采购、进场陈列、推销产品等方面为其提供便利。

(五) 风险处置

《合规指引草案》医药企业商业贿赂风险处置,首先,引导医药企业通过完善内部管控措施、实现风险内部处置。发现经营行为存在商业贿赂风险的,先自行或者聘用第三方专业机构依法开展调查,根据内部调查结果形成评估结果,再针对人员、第三方、规章制度等采取有效措施,健全防范商业贿赂风险合规管理体系,完善长效机制。其次,对企业主动提前报告自身违法风险、依法配合市场监管部门调查给予指导。对于已经涉嫌商业贿赂行为的违法性问题,提示医药企业应当在合理内部处置的基础上,采取及时有效的案前主动报告、案中配合调查、案后整改评估等措施,并对可能作出从轻、减轻及不予行政处罚的情形予以提示。

三、行业现状与挑战分析

(一) 医药行业商业贿赂现状

近年来,医药行业商业贿赂案件频发,涉及金额巨大,社会影响恶劣。例如,一些医药企业通过向医疗卫生人员提供回扣、赞助学术会议、捐赠医疗设备等方式,谋取交易机会或者竞争优势。这些商业贿

赂行为不仅扰乱了医药市场的公平竞争秩序,还可能导致药品和医疗器械的质量问题,进而影响人民群众的健康安全。背后的驱动机制主要是医药企业为了增加产品销量、提高市场份额、获取更多的利润。同时,监管漏洞、企业合规意识不足等也是导致商业贿赂行为发生的重要原因。

(二) 合规管理现状

目前,医药企业在合规管理体系建设、风险识别与防范、风险处置等方面还存在一些问题和不足。例如,部分企业的合规管理体系不够完善,合规管理组织的职责分工不明确,合规管理制度的制定和执行不到位。在风险识别与防范方面,一些企业对商业贿赂风险的识别不够精准,风险防范措施落实不到位。在风险处置方面,部分企业的风险处置机制不健全,对发现的商业贿赂风险处理不及时、不彻底。

(三) 面临的挑战

医药企业在落实《合规指引草案》过程中可能面临的挑战包括:

1. 合规管理成本增加:建立健全合规管理体系需要投入大量的资源,包括合规管理人员的配置、合规培训的开展、合规信息化系统的建设等。对于一些中小型企业来说,合规管理成本的增加可能会对其经营产生一定的压力。

2. 合规培训和文化建设难度大:提高员工的合规意识和合规技能需要长期的培训和文化建设。由于医药行业专业性强、业务复杂,合规培训的内容和形式需要不断创新,以适应企业的发展和员工的需求。同时,营造良好的合规文化氛围也需要企业持续的努力。

3. 合规监管与企业经营的矛盾:在实际操作中,合规监管的要求可能会与企业的经营目标发生冲突。例如,合规监管要求企业严格控制业务接待费用,但企业在开展业务活动中可能需要通过合理的业务接待来维护客户关系。如何在合规监管与企业经营之间找到平衡点,是企业面临的一个重要挑战。

4. 跨部门协作困难:合规管理体系的建设涉及企业的多个部门,如法务部门、财务部门、销售部门等。不同部门之间可能存在职责不清、信息不畅等问题,导致跨部门协作困难。例如,在开展合规风险评估时,需要各部门提供相关业务数据和信息,但部门之间的沟通不畅可能会导致评估结果不够准确。

5. 外部监管环境变化:医药行业的监管政策和法律法规不断更新,企业需要及时了解和适应这些变化。例如,随着医疗改革的深入,医药行业的监管重点和监管方式可能会发生变化。企业需要不断调整和完善自身的合规管理体系,以适应外部监管环境的变化。

四、分析见解

(一)对《合规指引草案》的思考

1. 合理性与可行性分析

从医药企业的实际运营角度出发,《合规指引草案》提出的各项规定和要求的合理性需要深入探讨。特别是在不同规模和类型的企业中,如何确保其可行性是一个关键问题。例如,对于小型企业而言,指引中的某些要求可能过于苛刻,需考虑如何调整以适应其实际情况。同时,第三方管理的界定及相关要求也需进一步明确,以避免不必要的合规风险。

2. 创新与完善的方向

《合规指引草案》在医药行业合规管理方面引入了一些创新举措,如对商业贿赂风险的细化梳理及对合规管理体系建设的系统性指导,这些创新有助于提升行业整体合规性。然而,草案仍有进一步完善的空间。例如,建议增加对新兴业务模式的合规指引,并强化对合规管理信息化建设的要求,以提升企业在合规管理方面的效率和透明度。

(二)对企业合规管理的启示

1. 合规意识的提升

医药企业应进一步加强合规意识,将其作为企业文化的一部分,并将合规管理融入到日常运营中。全体员工,从管理层到普通员工,都应树立合规理念,认识到合规是企业可持续发展的核心要素,能有效避免法律风险和声誉损失。

2. 合规体系的建设

企业应根据自身特点,建立健全的合规管理体系,包括明确的组织架构、完善的制度体系以及有效的运行机制。合规管理不仅要全面和系统,还需要具备动态调整和持续改进的能力,以应对不断变化的法规环境和市场需求。

3. 风险防范与处置

针对商业贿赂等风险,企业应建立健全的风险识别与防范机制。这包括合规审核机制、风险评估机制、应急处置机制以及内部举报机制。通过这些措施,企业能够及时发现潜在的风险,采取有效的应对措施,减少法律诉讼及声誉损害的可能性。

(三)对监管机构的建议

1. 加强监管与指导

建议监管机构进一步加大对医药行业商业贿赂

行为的监管力度,并严格执法。同时,监管机构应为医药企业提供更多的合规指导和支持,开展定期的合规培训与咨询服务,帮助企业更好地理解和落实《合规指引草案》的要求,确保行业的健康合规发展。

2.完善监管机制

现有的监管机制需要进一步完善,建议加强跨部门的协作,推动监管信息的共享和交流。通过建立科学的合规评估和激励机制,可以提升监管效率和效果,为医药行业的健康发展创造有利环境。

五、结论与展望

《医药企业防范商业贿赂风险合规指引(征求意见稿)》的发布具有重要的意义和作用。该指引为医药企业提供了规范化的合规管理框架,有助于防范商业贿赂风险,提升企业的合规意识,并推动行业健康有序发展。通过明确的合规要求和操作规

范,指引为医药企业提供了切实可行的管理工具,助力企业在合规性方面取得长足进展。然而,在实际操作过程中,企业可能会面临一定的挑战,例如合规文化的构建、人员培训的执行、以及具体实施细节的落实等方面,这些问题需要在未来的实践中进一步完善和优化。

随着《合规指引草案》的逐步落实,医药行业的合规管理水平预计将持续提升,企业在防范商业贿赂风险方面的能力将显著增强,不正当行为的发生将持续减少,行业整体的信用与透明度将显著提升。未来,随着合规文化的深入普及,医药行业将迈向更加健康、透明、可持续的发展。与此同时,监管机构、行业协会以及企业各方应进一步加强合作,共同创造更加良好的合规环境,为医药行业的长期稳定发展提供保障。

学术交流

基于熵权 TOPSIS 和秩和比法评价 我院 2022 年药品不良反应报告质量

赵雨诗

武汉科技大学医学院

我国自 1988 年实行药品不良反应(ADR)监测制度至今已三十多年,近年来,随着我国对 ADR 监测制度不断完善,我国 ADR 报告数量逐年攀升。2022 年我国 ADR 监测网络收到《药品不良反应/事件报告表》202.3 万份,1999 年至 2022 年累计共收到 2 085.6 万份。

属性层次模型(AHM)在属性测度基础上,提出了相对属性测度和属性判断矩阵的概念,通过对指标间的重要性进行两两比较,从而构造相对属性测定判断矩阵来实现。熵权法是在客观条件下,由评价指标值来确定指标权重的一种方法,具有操作性和客观性强的特点,能够反映数据隐含的信息,增强指标的分辨意义和差异性,以避免因选用指标的差异过小造成的分析困难,全面反映各类信息。可以用来判断某个指标离散程度的数学方法,熵值越小,该指标提供的信息量越大,权重也越大;反之权重越小。TOPSIS(technique for order preference by similarity to ideal solution)法和秩和比(rank sum ratio,RSR)法是常用的综合评价方法,TOPSIS 法可

以消除不同量纲影响,其对样本量、指标及数据分布无特殊要求和限制,但评价结果容易受异常值影响,也不能对评价结果进行分档;RSR 法以非参数统计分析为基础,对指标离群值不敏感,可弥补 TOPSIS 分档能力的不足,但会造成原始数据信息损失。为避免单一方法的不足,本研究采用两种方法相结合,对我院 2022 年的 ADR 报告质量进行评价,以期为提高 ADR 报告质提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

收集 2022 年我院填报的 ADR 报告,经确认,均为真实报告。

1.2 评价标准的建立

参考《药品不良反应/事件报告表》、ADR 报告表质量评分表、《WHO 药品不良反应术语集》、《药品不良反应报告和监测管理办法》,制定 ADR 报告质量评价标准(表 1),《评分表》中真实性为一票否决项:患者基本情况、报告来源、其他相关信息等对

报告的真实性和完整性存在虚假,本研究所纳入的 ADR 报告单、调查报告,在 312 例 ADR 报告中均未涉及,因此均为真实报告,因此该指标未纳入评价标准,《评分表》中加分项:新的严重报表和提供病程记录、医嘱

该 2 项指标未纳入评价标准。

表 1 ADR 报告质量评价标准

评价指标		标说明	评分原则(分)
一级指标	二级指标		
规范性	ADR 类型	一般、严重、新的一般、新的严重	符合:3;不符合:0
	报告时限	①普通 ADR:3 个月内上报;②新的、严重的 ADR:15d 内上报③死亡病例;立即上报	符合:3;不符合:0
	ADR 名称	参考《WHO 药品不良反应术语集》:①不良反应名称和不良反应过程描述情况不一致;②未填写或填写错误;③有标准名称而未选择标准名称;④多个不良反应名称填写不规范	不符合①、②、③和④:8;符合 1 项:6;符合 2 项:4;符合 3 项或 4 项:0
	药品名称	①通用名未填写或错误;②通用名简写或其他错误	符合①:0;符合②:5;不符合①和②:7
	药品剂型	剂型与通用名称用法不一致	符合:0;不符合:3
	生产厂家	厂家填写简称、不完整、缺项、错字	符合:0;不符合:4
	药品生产批号	批号缺项、填写错误	符合:0;不符合:4
	药品用法用量	①用药途径错误;②用量不符合常规;③用量单位错误	符合①或②或③:0;不符合①和②和③:2
	用药原因	用药原因填写使用该药品的直接原因(注意用药原因与原患疾病的差别)	符合:2;不符合:0
	原患疾病	①未规范使用医学术语或错别字;②未完全填写;③其他不规范情况	不符合①、②和③:2;符合 1 项:1;符合 2 项或 3 项:0
	关联性评价	符合《药品不良反应报告和监测管理办法》	符合:3;不符合:0
	ADR 分析	ADR 分析一共包含 5 项,参见 ADR 报告(合理的时间关联、已知的不良反应类型、撤药/减量反应、再用药反应、其他原因)	不符合:0 分
完整性	原患疾病描述	正确详细描述原患疾病	符合:3;不符合:0
	用药情况	未描述合并用药或描述混乱	符合:0;不符合:3
	ADR 时间	①ADR 发生时间;②采取干预措施时间;③终结时间	正确 1 项得 3 分,最高 9
	ADR 症状、体征	①仅告知诊断,如“皮疹,停药”;②未描述必要的体征,皮疹类型、部位、大小等;③详细描述症状、体征	符合①:0;符合②:8;符合③:16
	治疗措施	①过于笼统,如“对症治疗”、“转院”;②记录不完整;③详尽记录治疗措施	符合①:0;符合②:3;符合③:5
	辅助检查	①未填写;②用药前后检查结果变化未体现,如怀疑某药引起血小板减少症,应填写用药前后血小板计数变化;③填写规范	符合①:0;符合②:2;符合③:5
	病情动态变化	严重 ADR 未描述病情动态变化情况	符合:0;不符合:5
	ADR 转归	治疗后效果未描述	符合:0;不符合:3
	患者基本信息	包括姓名、性别、民族、出生年月、体重、病历号等	不缺项:4;缺 1~3 项:1~2;缺 4 项及以上:0
	报告人信息	包括报告人职业、报告人签名、所在单位名称等	不缺项:3;缺 1~2 项:2;缺 3 项及以上:0

1.3 AHM-熵权 TOPSIS 混合加权法-RSR 评价模型的准化;(3)计算第 j 项指标下第 i 份 ADR 报告的值

1.3.1 点评 ADR 报告病建立数据库

根据表 1 中的评分细则对 312 份 ADR 报告进行合理性评价并统计结果,将 312 份 ADR 报告的 22 个二级指标的评价结果并录入 excel 表格中,建立数据库。

1.3.2 AHM 赋权法确定各指标的相对属性权重

参考相关文献, I_1, I_2, \dots, I_{22} 代表评价标准中的 22 个二级指标,分别比较指标 I_i 和 I_j 的相对重要性 L_{ij} 和 L_{ji} ,构建满足 $L_{ij} \geq 0, L_{ji} \geq 0$, 且 $L_{ij} + L_{ji} = 1 (i \neq j)$ 的相对属性判断测定判断矩阵 $A = (L_{ij})_{312 \times 22}$ 。利用公式(1)对测度判断矩阵 A 的一致性进行检验,若满足一致性要求,再通过公式(2)计算每个指标的相对属性权重 W_{AHM} 。

令

$$g(x) = \begin{cases} 1, & x > 0.5; \\ 0, & x < 0.5 \end{cases}$$

$$Q_i = \{j: g(L_{ij}) = 1, 1 > j > n\}。$$

对任意 i, 当 I_i 非空时

$$g(L_{ik}) - g\left[\sum_{j \in I_i} g(L_{jk})\right] \geq 0, 1 \leq k \leq n \tag{公式(1)}$$

$$W_c(i) = \frac{2}{n(n-1)} \sum_{j=1}^n L_{ij} \tag{公式(2)}$$

1.3.3 AHM-熵权 TOPSIS 混合加权法的计算

可使用 WPS 表格实现熵权 topsis 法计算,具体步骤如下:(1)矩阵正向化处理:本研究各指标得分越高,ADR 报告质量越高,均为极大型指标,无需正向化处理, $(x_{ij})_{312 \times 22}$ 为原始矩阵;(2)矩阵标准化: $(Z_{ij})_{312 \times 22}$ 为标准化后的矩阵,使用公式(3)进行标

占该指标的比重 P_{ij} ,使用公式(4)计算;(4)计算评价指标熵值:设 E_j 设为指标 j 的熵值,使用公式(5)计算;(5)使用公式(6)、(7)计算差异系数 G_j 和权重 W_j ;(6)使用公式(8)计算正理想解和负理想解;(7)使用公式(9)计算复合权重 $W_{复合}$;(8)使用公式(10)分别计算评价对象到正负理想解的距离;(9)使用公式(11)计算 ADR 报告与最优方案相对接近程度 C_i

$$Z_{ij} = x_{ij} / \sqrt{\sum_{i=1}^{312} x_{ij}^2} \tag{公式(3)}$$

$$P_{ij} = X_{ij} / \sum_{i=1}^n Z_{ij} \tag{公式(4)}$$

$$E_j = \frac{-1}{\ln m \sum_{i=1}^m P_{ij} \ln P_{ij}} \tag{公式(5)}$$

其中当 $P_{ij} = 0$ 时, $P_{ij} \ln P_{ij} = 0$

$$G_j = 1 - E_j \tag{公式(6)}$$

$$W_j = \frac{G_j}{\sum_{j=1}^m G_j} \tag{公式(7)}$$

$$Z_j^+ = m_{1 \in I_{120}} \{Z_{ij}\}, Z_j^- = m_{1 \in I_{120}} \{Z_{ij}\} \tag{公式(8)}$$

$$W_{复合} = (W_{AHM} \times W_j) / \sum (W_{AHM} \times W_j) \tag{公式(9)}$$

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^{22} [w_j (Z_{ij} - Z_j^+)]^2}; D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^{22} [w_j (Z_{ij} - Z_j^-)]^2} \tag{公式(10)}$$

$$C_i = \frac{D_i^-}{D_i^+ + D_i^-} \tag{公式(11)}$$

1.3.4 RSR 法分档

采用 RSR 法对 312 份 ADR 报告与最优方案相

对接近程度 C_i 进行分档, 首先将 C_i 由小到大进行编秩排序, 其次计算各组段的频数 f 和向下累计频数 Σf , 再计算出累计百分率 $P (P = \sum f/n \times 100\%)$, 查询《百分数与概率单位对照表》找出所对应的概率单位 (Probit) 值, 最后以 Probit 为自变量、 C_i 为因变量建立线性回归方程。根据最佳分档准则, 结合合理分档数表所对应的 Probit 值带入线性回归方程, 计算估计接近度 C_i , 与实际 C_i 进行比较并分档。

对分档结果进行检验, 确定其分档的合理性。

2 结果

2.1 WAHM、 Z^+ 、 Z^- 的计算

公式 (1) 检验表明判断性矩阵满足一致性, 计算各指标的相对属性权重 $W_{AHM} (W_1、W_2 \dots W_{22})$, 按照评价标准对 312 份 ADR 报告逐一打分, 构建原始矩阵, 采取 TOPSIS 法计算的 Z^+ 、 Z^- (表 2)。

表 2 各评价指标 W_{AHM} 、 Z^+ 、 Z^-

评价指标	W_{AHM}	Z^+	Z^-
ADR 类型 (I_1)	0.0398	0.0587	0.0000
ADR 时限 (I_2)	0.0398	0.0600	0.0000
ARD 名称 (I_3)	0.0612	0.0614	0.0205
药品名称 (I_4)	0.0585	0.0597	0.0299
药品剂型 (I_5)	0.0398	0.0588	0.0000
生产厂家 (I_6)	0.0462	0.0592	0.0000
药品生产批号 (I_7)	0.0462	0.0591	0.0000
用法用量 (I_8)	0.0311	0.0575	0.0000
用药原因 (I_9)	0.0311	0.0586	0.0000
原患疾病 (I_{10})	0.0311	0.0566	0.0566
关联性评价 (I_{11})	0.0398	0.0580	0.0000
ADR 分析 (I_{12})	0.0398	0.0739	0.0000
原患疾病描述 (I_{13})	0.0398	0.0566	0.0566
用药情况 (I_{14})	0.0398	0.0582	0.0000
ADR 时间 (I_{15})	0.0633	0.0712	0.0000
ADR 症状、体征 (I_{16})	0.0733	0.0585	0.0000
治疗措施 (I_{17})	0.0512	0.0633	0.0000
辅助检查 (I_{18})	0.0512	0.0576	0.0000
病情动态变化 (I_{19})	0.0512	0.0568	0.0000
ADR 转归 (I_{20})	0.0398	0.0566	0.0566
患者基本信息 (I_{21})	0.0462	0.0689	0.0344
报告人信息 (I_{22})	0.0398	0.0638	0.0426

2.2 E_j 、 W_j 、 W 复合的计算

根据熵权原理,对 ADR 报告的 22 个评价指标根据公式进行熵权计算,再根据公式(8)计算复合权重,计算结果见表 3。

表 3 各评价指标的信息熵、熵权和复合权重

指标	各指标信息熵 E_j	指标权重 W_j	综合指标权重 $W_{复合}$
I_1	0.9943	0.0271	0.0173
I_2	0.9879	0.0580	0.0369
I_3	0.9993	0.0034	0.0022
I_4	0.9873	0.0609	0.0496
I_5	0.9799	0.0961	0.0782
I_6	0.9867	0.0638	0.0519
I_7	0.9914	0.0410	0.0334
I_8	0.9993	0.0034	0.0028
I_9	0.9993	0.0034	0.0028
I_{10}	0.9969	0.0149	0.0122
I_{11}	0.9902	0.0469	0.0380
I_{12}	0.9993	0.0034	0.0028
I_{13}	0.9909	0.0437	0.0413
I_{14}	0.9842	0.0754	0.0712
I_{15}	0.9848	0.0725	0.0685
I_{16}	0.9980	0.0095	0.0100
I_{17}	0.9989	0.0054	0.0056
I_{18}	0.9927	0.0350	0.0366
I_{19}	0.9966	0.0164	0.0196
I_{20}	0.9945	0.0263	0.0329
I_{21}	0.9448	0.2642	0.3420
I_{22}	0.9938	0.0062	0.0443

2.3 TOPSIS 计算 C_i 分布情况

将 312 份 ADR 报告采用 TOPSIS 法计算每份 ADR 报告的综合得分指数 C_i 值, C_i 值详细分布情况见表 4。

表 4 312 例 ADR 报告 C_i 分布情况

C_i 值范围	报告数/例	构成比/%	均值
$0.9 \leq \leq 1.0$	64	20.51	0.9389
$0.8 \leq < 0.9$	61	19.55	0.8565
$0.7 \leq < 0.8$	55	17.62	0.7469
$0.6 \leq < 0.7$	50	16.02	0.6757
$0.5 \leq < 0.6$	57	18.29	0.5195
$0.4 \leq < 0.5$	25	8.01	0.4837

2.4 RSR 分布及分档结果

用 C_i 值代替 RSR 值表示,得出概率单位 Probit 值,具体结果见表 5。回归线方程为 $C_i = 0.150\text{Probit} - 0.012$; 方差分析为 $F = 1338.874$, $P < 0.001$,表明回归方程具有统计学意义。且 $R^2 = 0.866$,提示模型拟合优度较好。

根据最佳分档准则,结合合理分档数表,将 312 份 ADR 报告按优秀、中等、良好分三档,则概率单位值 Probit 分别为“ 6.0 、 $4.0 \sim 6.0$ 、 ≤ 4.0 ”,计算得出 C_i 分别为“ > 0.8880 、 $0.5880 \sim 0.8880$ 、 ≤ 0.5880 ”。由于数据不服从正态分布,故采用多样本秩和检验,即 Krushal-Wallis 检验,结果显示各档之间具有显著性差异,且两两相差显著,见表 6。结合《评分标准》,得出三档报告质量得分如下:一档均分 84.6 分,二档均分 89.4 分,三档均分 96.1 分。

表 5 RSR 分布

报告编号	Ci	f	Zf	P 值	Probit	报告编号	Ci	f	Zf	P 值	Probit
306	0.4464	1	1	0.0	2.2522	224	0.7135	1	148	47.4	4.9358
13	0.4608	1	2	0.0	2.4879	301	0.7180	1	149	47.8	4.9448
296	0.4635	1	3	0.0	2.6737	221、222	0.7193	2	151	48.4	4.9599
22	0.4644	1	4	0.0	2.7738	109	0.7258	1	152	48.7	4.9674
85	0.4708	1	5	0.0	2.8556	236	0.7266	1	153	49.0	4.9749
80	0.4723	1	6	0.0	2.9251	262	0.7279	1	154	49.4	4.9850
77	0.4724	1	7	0.0	2.9859	167	0.7322	1	155	49.7	4.9925
19	0.4743	1	8	0.0	3.0569	211	0.7330	1	156	50.0	5.0000
105	0.4785	1	9	0.0	3.1043	159	0.7408	1	157	50.3	5.0075
11	0.4812	1	10	0.0	3.1478	237	0.7440	1	158	50.6	5.0150
59	0.4825	1	11	0.0	3.1881	104	0.7451	1	159	51.0	5.0251
228	0.4892	1	12	0.0	3.2256	5	0.7504	1	160	51.3	2.0326
18	0.4895	1	13	0.0	3.2721	50	0.7545	1	161	51.6	5.0401
215	0.4908	1	14	0.0	3.3046	54、276	0.7586	2	163	52.2	5.0552
165	0.4919	1	15	0.0	3.3354	96	0.7612	1	164	52.6	5.0652
166	0.4933	1	16	0.0	3.3648	68	0.7635	1	165	52.9	5.0728
17、218	0.4946	2	18	5.8	3.4282	125	0.7655	1	166	53.2	5.0803
254	0.4948	1	19	6.1	3.4536	157	0.7674	1	167	53.5	5.0878
45	0.4950	1	20	6.4	3.4780	106	0.7677	1	168	53.8	5.0954
40、178	0.4975	2	22	7.1	3.5316	292	0.7688	1	169	54.2	5.1055
65	0.4978	1	23	7.4	3.5534	206	0.7715	1	170	54.5	5.1130
154	0.4997	1	24	7.7	3.5534	180	0.7720	1	171	54.8	5.1206
9	0.4998	1	25	8.0	3.5949	74	0.7729	1	172	55.1	5.1282
131	0.5003	1	26	8.3	3.6148	270	0.7766	1	173	55.4	5.1358
64、94	0.5013	2	28	9.0	0.6592	91	0.7773	1	174	55.8	5.1459
240、294、295	0.5032	3	31	9.9	3.7127	135	0.7796	1	175	56.1	5.1535
269	0.5036	1	32	10.3	3.8350	89	0.7797	1	176	56.4	5.1611
146	0.5039	1	33	10.6	3.8497	286	0.7820	1	177	56.7	5.1687
110	0.5043	1	34	10.9	3.8641	282	0.7824	1	178	57.1	5.1789
194	0.5049	1	35	11.2	3.7840	250	0.7853	1	179	57.4	5.1866
285	0.5053	1	36	11.5	3.7996	76	0.7871	1	180	57.7	5.1942
281	0.5060	1	37	11.9	3.8200	246	0.7874	1	181	58.0	5.2019
227	0.5071	1	38	12.2	3.8350	231	0.7880	1	182	58.3	5.2096

续表

报告编号	Ci	f	Zf	P 值	Probit	报告编号	Ci	f	Zf	P 值	Probit
290	0.5076	1	39	12.5	3.8497	209	0.7908	1	183	58.7	5.2198
99	0.5081	1	40	12.8	3.8641	56	0.7916	1	184	59.0	5.2275
118	0.5086	1	41	13.1	3.8783	275	0.7918	1	185	59.3	5.2353
298、300	0.5093	2	43	13.8	3.9107	126	0.7976	1	186	59.6	5.2430
214	0.5098	1	44	14.1	3.9242	207	0.7983	1	187	59.9	5.2508
75、188、241、249	0.5109	4	48	15.4	3.9806	169	0.8013	1	188	60.3	5.2611
136、268	0.5117	2	50	16.0	4.0055	158	0.8015	1	189	60.6	5.2689
181	0.5131	1	51	16.3	4.0178	116	0.8021	1	190	60.9	5.2767
195	0.5136	1	52	16.7	4.0339	70	0.8047	1	191	61.2	5.2845
95	0.5159	1	53	17.0	4.0458	274	0.8095	1	192	61.5	5.2924
51	0.5163	1	54	17.3	4.0576	312	0.8108	1	193	61.9	5.3029
191	0.5166	1	55	17.6	4.0693	235	0.8112	1	194	62.2	5.3107
111	0.5188	1	56	17.9	4.0808	144	0.8114	1	195	62.5	5.3186
57	0.5195	1	57	18.3	4.0960	150	0.8143	1	196	62.8	5.3266
193	0.5197	1	58	18.6	4.1073	223	0.8144	1	197	63.1	5.3345
117、173	0.5215	2	60	19.2	4.1295	61	0.8185	1	198	63.5	5.3451
39~143、273	0.5231	6	66	21.2	4.2005	280	0.8186	1	199	63.8	5.3531
12~16、225	0.5238	6	72	23.1	4.2644	196	0.8191	1	200	64.1	5.3611
283	0.5249	1	73	23.4	4.2743	19	0.8220	1	201	64.4	5.3692
8、53、75、172、203	0.5300	5	78	25.0	4.3255	79	0.8287	1	202	64.7	5.3772
73	0.5658	1	79	25.3	4.3349	123、266	0.8307	2	204	65.4	5.3961
48	0.5721	1	80	25.6	4.3443	128	0.8324	1	205	65.7	5.4043
46	0.5781	1	81	26.0	4.3567	183	0.8348	1	206	66.0	5.4125
63	0.5951	1	82	26.3	4.3659	208	0.8356	1	207	66.3	5.4207
244	0.6178	1	83	26.6	4.3750	113	0.8381	1	208	66.7	5.4310
242	0.6184	1	84	26.9	4.3842	267	0.8394	1	209	67.0	5.4399
47	0.6287	1	85	27.2	4.3932	299	0.8423	1	210	67.3	5.4482
204	0.6387	1	86	27.6	4.4052	310	0.8441	1	211	67.6	5.4565
198	0.6413	1	87	27.9	4.4142	259	0.8457	1	212	67.9	5.4649
90	0.6416	1	88	28.2	4.4231	71	0.8458	1	213	68.3	5.4761
130	0.6548	1	89	28.5	4.4319	217	0.8492	1	214	68.6	5.4845
6、88	0.6549	2	91	29.2	4.4524	239	0.8575	1	215	68.9	5.4930
49	0.6558	1	92	29.5	4.4612	120	0.8585	1	216	69.2	5.5015
247	0.6611	1	93	29.8	4.4698	216	0.8598	1	217	69.6	5.5129

续表

报告编号	Ci	f	Zf	P 值	Probit	报告编号	Ci	f	Zf	P 值	Probit
245	0.6627	1	94	30.1	4.4785	100	0.8610	1	218	69.9	5.5215
86	0.6666	1	95	30.4	4.4871	151	0.8652	1	219	70.2	5.5302
87、303	0.6670	2	97	31.1	4.5050	124	0.8667	1	220	70.5	5.5388
103	0.6680	1	98	31.4	4.5155	284	0.8688	1	221	70.8	5.5476
55、121	0.6711	2	100	32.1	4.5351	81	0.8705	1	222	71.2	5.5592
184	0.6734	1	101	32.4	4.5435	187	0.8735	1	223	71.5	5.5681
263	0.6746	1	102	32.7	4.5518	307	0.8740	1	224	71.8	5.5769
288	0.6770	1	103	33.0	4.5601	156	0.8746	1	225	72.1	5.5858
304	0.6795	1	104	33.3	4.5684	98、238	0.8773	2	227	72.8	5.6068
160	0.6823	1	105	33.7	4.5793	233	0.8793	1	228	73.1	5.6158
205、210	0.6829	2	107	34.3	4.5957	170	0.8824	1	229	73.4	5.6250
220	0.6833	1	108	34.6	4.6039	255	0.8831	1	230	73.7	5.6341
202	0.6836	1	109	34.9	4.6120	186、258	0.8837	2	232	74.4	5.6557
302	0.6837	1	110	35.3	4.6228	164、168	0.8842	2	234	75.0	5.6745
3、226	0.6860	2	112	35.9	4.6389	82、212	0.8875	2	236	75.6	5.6935
108、243、257	0.6874	3	115	36.9	4.6655	253	0.8888	1	237	76.0	5.7063
92	0.6880	1	116	37.2	4.6734	272	0.8925	1	238	76.3	5.7160
1	0.6896	1	117	37.5	4.6814	4、78、199、291、297	0.8941	5	243	77.9	5.7688
189、287	0.6927	2	119	38.1	4.6971	161、251、265、311、	0.8992	5	248	79.5	5.8239
305	0.6928	1	120	38.5	4.7076	93	0.9007	1	249	79.8	5.8345
102	0.6929	1	121	38.8	4.7155	58、278	0.9009	2	251	80.4	5.8560
52、155、219	0.6941	3	124	39.7	4.7389	129	0.9040	1	252	80.8	5.8705
229	0.6950	1	125	40.1	4.7492	115	0.9062	1	253	81.1	5.8816
201	0.6958	1	126	40.4	4.7570	127、149、256、308	0.9067	4	257	82.4	5.9307
162、190、197	0.6971	3	129	41.3	4.7802	147、232	0.9081	2	259	83.0	5.9542
152、153、192	0.6985	3	132	42.3	4.8058	60、62、260	0.9099	3	262	84.0	5.9945
230	0.7006	1	133	42.6	4.8134	134	0.9119	1	263	84.3	6.0069
133、248、264	0.7032	3	136	43.6	4.8389	171、174、66、145	0.9144	4	267	85.6	6.0625
72	0.7049	1	137	43.9	4.8465	182、271	0.9187	2	269	86.2	6.0893
163	0.7057	1	138	44.2	4.8541	107、138、148、179	0.9275	4	273	87.5	6.1503
137	0.7070	1	139	44.6	4.8642	40~44、252、289	0.9307	7	280	89.7	6.2646
234	0.7080	1	140	44.9	4.8718	83、101、293	0.9375	3	283	90.7	6.3225
67、69	0.7081	2	142	45.5	4.8870	10、29~39、279	0.9401	13	296	94.9	6.6352
213	0.7098	1	143	45.8	4.8945	309	0.9401	1	297	95.2	6.6646

续表

报告编号	Ci	f	Zf	P 值	Probit	报告编号	Ci	f	Zf	P 值	Probit
77	0.7101	1	144	46.2	4.9046	97	0.9465	1	298	95.5	6.6954
114	0.7115	1	145	46.5	4.9122	2、7、84、277	0.9639	4	302	96.8	6.8522
200	0.7116	1	146	46.8	4.9197	20~28、261	1.0000	10	312	99.9*	8.0900
132	0.7119	1	147	47.1	4.9272						

* 按 $(1-1/4n) \times 100\%$ 估计

表 6 多样本秩和检验

指标	Probit 值	N(例数)	秩平均值	H 值	P 值	多重比较
	>6 ^a	81	41.00			
Ci	4~6 ^b	156	159.50	262.413	<0.001	c>b>a
	≤4 ^c	75	275.00			

3 讨论

3.1 评价方法比较及结合运用

由于 AHM 确定评价指标权重具有较大的主观性和随意性,而熵值法确定评价指标权重具有客观性,因此本文将采用属性层次分析法和熵值法相结合,采用主观与客观相组合方法来确定评价指标的权重系数,可以有效地避免完全主观或客观赋权的片面性,使得计算的结果客观准确。TOPSIS 法与 RSR 法是较为经典的 2 种评价方法,对资料均无特殊要求,且计算简便,借助 Excel 等软件均可实现,近年来已在医药领域广泛使用。

3.2 评价结果分析

本研究结果表明本院药学部接收 2022 年的 ADR 报告整体质量较好,但也存在几个主要问题包括:(1) ADR 分析填写不完整,大部分出现空缺,对合理的时间关联未作出正确的判断;(2) 大部分干预措施描述过于笼统,用法用量填写过于简单,如给药途径未填写,需要控制液体滴速的药品未注明滴注速度等,且干预后效果描述不完全;(3) ADR 名称

未填写或填写不规范,对《WHO 药品不良反应术语集》的运用不熟悉,无法准确表述名称;(4) 药品信息描述不规范,不少报告者将药品的商品名、通用名、曾用名以及习惯用名混为一谈,通用名称有时欠规范,药品生产厂家名称和生产批号空缺严重;(5) ADR 发生过程描述过于简单,要求详细记录患者出现的阳性症状及有鉴别意义的阴性症状和体征,检验结果应尽可能记录因 ADR 引发的动态变化,即用药前、中、后的情况。但许多报告描述过于简单,缺乏动态变化和 related 体征、辅助检查,用药、停药、处理时间描述不具体,处理缺乏治疗药物名称、剂量、用法用量,用药后 ADR/ADE 转归时间、描述不详及缺乏相关的检查结果。

3.3 改进措施

3.3.1 加强对 ADR 填报系统的监管力度

随着我国对药品风险管理的高度重视和逐步规范,ADR 监测作为药品安全监管工作的重要技术支撑,其意义逐步显现并发挥重要作用。医院各监管部门应定期开展监察工作,对不符合规范的 ADR 填

报进行筛选,促进 ADR 监测工作的全面推进,逐步完善 ADR 监测系统。

3.3.2 加大对 ADR 知识的宣传与培训

医院应定期开展 ADR 的宣传和教育,提高医药护对 ADR 的重视程度,减少漏报、迟报、填报不规范等现象的发生,以认真、严谨的态度填写 ADR 报告。通过相关培训,努力提高 ADR 监测队伍的责任意识、业务素质、监测技术。

3.3.3 充分发挥临床药师的作用

ADR 监测工作是药师切入临床的良好契机,也是临床药师服务于临床的重要内容。临床药师应在每日查房中对 ADR 知识进行普及,在出现疑似 ADR 时,第一时间与医生、护士进行沟通,帮助和指导临床医生及护士及时正确填报 ADR 报告。

3.3.4 定期对 ADR 报表进行总结、归纳

对 ADR 报告表定期进行归纳,了解我院 ADR 报告的整体情况,对出现的填报问题进行总结、改善,为今后填报人员对 ADR 报告提供参考。

氨甲环酸注射制剂引起神经系统严重不良反应的探讨

吕小琴,刘赛月,耿梦纯,吴婷,乔佳,倪鉴楚,张朝盼
浙江省药品化妆品审评中心,浙江药科职业大学

氨甲环酸是一种人工合成赖氨酸类似物,与纤溶酶原或纤溶酶的赖氨酸结合区有高度亲和力,能竞争性抑制纤维蛋白的赖氨酸与纤溶酶结合从而抑制纤维蛋白凝块的裂解产生止血作用。我中心在日常监测中发现,该品种注射制剂不良反应不算少见,且神经系统严重不良反应如震颤、晕厥、意识丧失、昏迷、癫痫等应加强关注,但在 2024 年之前,药品上市许可持有人药品说明书【不良反应】项中对此并无详细描述。因此,我中心对氨甲环酸注射制剂不良反应数据进行了统计分析,重点关注了神经系统的严重不良反应。

一、全省监测数据情况

1. 总体数据情况

2010 年 1 月 1 日至 2024 年 11 月 20 日,浙江省共收到氨甲环酸注射制剂不良反应报告 5085 例,其中新的不良反应报告 1314 例,占总数的 25.84%;严

重的(含新的严重的)不良反应报告 335 例,占总数的 6.59%。

2. 总体和严重不良反应表现

5085 例病例中,氨甲环酸注射制剂总体不良反应表现共 9049 例次,累及的系统主要以胃肠道系统疾病、各类神经系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病为主,从具体临床表现来看,恶心、呕吐、头晕、胸部不适、皮疹、瘙痒等较为多见。

335 例严重病例中,氨甲环酸注射制剂严重不良反应表现共 731 例次,累及的系统主要以胃肠道系统疾病、全身性疾病及给药部位各种反应、皮肤及皮下组织类疾病、各类神经系统疾病为主,从具体临床表现来看,恶心、胸闷不适、呕吐、头晕、类过敏反应等较为多见。具体分布详见表 1。

表 1 氨甲环酸注射制剂严重不良反应表现

系统损害	不良反应名称	例次	构成比
胃肠道系统疾病	恶心(70),呕吐(49),腹泻(6),腹痛(5),腹部不适(3),胃肠疾病(3),口腔感觉减退(2)...	144	19.70%

续表

系统损害	不良反应名称	例次	构成比
全身性疾病及给药部位各种反应	胸部不适(54),寒战(24),发热(17),温度变化不耐受(9),虚弱(6),高热(5)...	122	16.69%
皮肤及皮下组织类疾病	皮疹(28),多汗(27),瘙痒(26),冷汗(13),皮肤变色(6),盗汗(3),皮肤反应(2),瘙痒性皮炎(2)...	109	14.91%
各类神经系统疾病	头晕(46),感觉减退(10),震颤(8),晕厥(7),晕厥前期(5),癫痫(3),意识丧失(3),头痛(2),昏迷(2),运动障碍(1),失语(1),痫性发作(1),四肢瘫痪(1)	90	12.31%
免疫系统疾病	类过敏反应(41),过敏性休克(28),超敏反应(5)	74	10.12%
血管与淋巴管类疾病	苍白(14),低血压(12),休克(9),潮红(8),发绀(2),肢体静脉血栓形成(2),高血压(2)...	51	6.98%
呼吸系统、胸及纵隔疾病	窒息感(17),呼吸急促(17),呼吸困难(11),发声困难(2)...	51	6.98%
各类检查	血压降低(23),血压升高(9),血氧饱和度降低(2)...	35	4.79%
心脏器官疾病	心悸(12),心动过速(6),心律失常(2),心动过缓(2)	22	3.01%
精神病类	抽动(6),意识模糊状态(4)...	14	1.92%
眼器官疾病	视觉损害(3),眼睑水肿(3),视物模糊(3)...	10	1.37%
其他	肌肉骨骼强直(3),肌无力(2)...	9	1.24%
合计		731	100.00%

二、神经系统异常典型病例

从 5085 份不良反应报告中共发现神经系统异常相关病例 1120 例次,其中 90 例次为严重不良反应。以下选取 5 例较为有代表性的案例。

病例一 不良反应名称:肌无力,抽搐,恶心

患者女,56 岁,因右鼻出血予:0.9%ns250ml+阿洛西林 5.0 ivgtt,bid;5%gs 250ml+氨甲环酸针 0.8, ivgtt qd,在输注氨甲环酸后结束后出现手,头部不由自主颤抖,同时伴随肌肉无力,恶心呕吐等症状,立刻检查脑部 CT:左颞叶出现陈旧性结节灶,无占位病变。停药后第二天症状好转。

病例二 不良反应名称:癫痫性痉挛

患者男,63 岁,因“结核性胸膜炎”予 2023 年 1 月 28 日入院,2 月 7 日行支气管镜检查后有少许气道内出血,14:40 遵医嘱予氨甲环酸氯化钠针 1g

ivgtt once 对症治疗,15:05 患者突发神志不清、面色青紫,双手抽搐,立即汇报医生,协助患者头偏向一侧,予 2L/min 吸氧,15:05 患者抽搐停止,神志转清,17:06 患者再次呼之不应、面色发白,双手抽搐,5 分钟后好转,20:00 患者再次发作一次,约 5min 好转,22:03 颅脑 CT 未见明显异常,既往也无癫痫病史。之后未再发作。

病例三 不良反应名称:癫痫

患者女,63 岁,既往有慢性肾功能不全,CKD5 期病史,无癫痫病史,08-06 因车祸致多发伤入院,当天予急诊颅内血肿清除术,术后予哌拉西林钠他唑巴坦,美罗培南抗感染,并改善水肿、床边血液净化等综合支持治疗,口服丙戊酸钠缓释片 0.5g, bid 预防癫痫治疗,住院期间及出院后 3 个月内无癫痫表现,10-29 因颅脑手术后 3 月,要求颅骨修补入

院,10-30 查 CT:1.颅内血肿清除术后,术区残血,左侧额颞叶血肿,较前(2024.09.20)吸收软化。2.右侧枕骨及中颅底骨折,副鼻窦及双侧乳突积液,左侧颅骨术后改变、局部脑组织凹陷。围术期继续予丙戊酸钠预防癫痫,11-01 行颅骨修补术,术后予头孢唑辛 0.5g 静滴,q12H 预防感染,氨甲环酸注射液 1g 静滴,q12H 当日围术期止血治疗;11-02 患者血液透析时出现口角抽搐,失语,失神,考虑为癫痫大发作,即予在丙戊酸钠的基础上加用卡马西平继续抗癫痫治疗,3 小时后口角抽搐症状好转,11-03 起继续予丙戊酸钠等抗癫痫治疗,11-04 考虑患者病情不稳定,透析时有癫痫持续发作可能,严重时可能危及生命,暂停止透析,临床药师会诊考虑可能为 CKD 患者使用氨甲环酸诱发癫痫,会诊建议药物蓄积消退可缓解,11-05 患者肌酐水平:809.3 \uparrow $\mu\text{mol/L}$,予透析清除毒素加快消除治疗,至患者出院未再出现癫痫症状。

病例四 不良反应名称:晕厥

患者女,64 岁,因尿痛伴血尿半天,在输注 GNS500ml+氨甲环酸 400mg 2 分钟后突发呼之不,四肢瘫软,立即停止输液,通知医生,患者生命体征:HR60 次/分,R20 次/分,血压 119/83mmHg,SPO₂ 98%,1 分钟后患者症状缓解,精神转清,医嘱予林格 500ml 静脉滴注,肾上腺素 0.5mg 皮下注射,盐酸地塞米松 5mg 静脉推注,转抢救室进一步治疗。

病例五 不良反应名称:意识模糊,肌肉震颤,呼吸困难

患者女,76 岁,因左外臂外伤性出血,来我院治疗。给予创口清创缝合后予 5% 葡萄糖注射液

250ml+注射用氨甲环酸 0.5g 静脉滴注,约输液 50ml 左右时,患者出现全身肌肉震颤及意识模糊,伴气急,呼吸困难。立即停止输液,查体:血压为 120/85mmHg 正常,未发热。给予吸氧,并予地塞米松 10mg 肌注,50%葡萄糖注射液 20ml+10%葡萄糖酸钙注射液 10ml 静推和 5%葡萄糖注射液 50ml+甲泼尼龙琥珀酸钠 80mg 静滴。约半小时后患者逐渐有意识,未再出现肌肉震颤,呼吸均匀,继续留院观察,1 小时后患者出现的上述不良情况全部消退。

从这 5 例监测数据分析,患者均在用药后出现震颤、癫痫、意识模糊等神经系统异常。病例一主要表现为肢体颤抖;病例二和三出现癫痫且病例二有反复发作;病例四和病例五主要表现为意识改变和肌肉震颤,神经系统异常和氨甲环酸注射剂的使用存在较强的时间关联性。

三、文献检索情况

以“氨甲环酸”、“不良反应”等为关键词检索中国知网、中华医学库等数据库,检索到相应文献资料 6 篇,《氨甲环酸的不良反应及处理》一文提及“氨甲环酸可通过血脑脊液屏障,增加脑水肿风险,引起视力模糊、头痛、头晕、偏头痛等症状,偶有药物过量导致颅内血栓形成。小剂量口服氨甲环酸治疗黄褐斑时也可导致面部麻木、手指/脚趾麻木、短暂性失忆症、震颤等。氨甲环酸也可能与癫痫、短暂性脑缺血发作、谵妄和中风有关”。《氨甲环酸相关型癫痫的研究进展》提示,氨甲环酸相关型癫痫的危险因素包括高龄、女性以及应用高剂量氨甲环酸,因此 70 岁以上的人癫痫发生率更高。《Tranexamic Acid-Associated Seizures-Causes and treatment》一文对氨甲环酸致惊厥发生的发病率和高危因素,临床表现

和诊断,患者中枢神经系统内氨甲环酸浓度变化,惊厥发作的分子机制,氨甲环酸相关惊厥的预防和治疗等方面进行了详细的综述。

四、说明书信息

在 MCDEX 合理用药信息支持系统搜索结果显示,2024 年前,部分氨甲环酸注射液的说明书中【不良反应】项和神经系统有关的不良反应包括:“1. 有休克的报告,一旦发现异常,应中止给药,并给予适当的处置。……5.嗜睡、头痛。6.偶有过敏性皮炎、头晕、低血压的报告。低血压一般发生在注射过快时。为了避免低血压,给药速度不应超过 1ml/分钟。7.全球上市后报告:除外血友病的患者,在适应症范围内使用罕见血栓栓塞事件(例如,深部静脉血栓形成,肺栓塞,脑血栓形成,急性肾皮质坏死,视网膜中央动脉、静脉梗塞)。还有惊厥、视觉缺损的报告。……”。部分氨甲环酸注射液的【不良反应】项相对简单,如对神经系统方面的不良反应,仅提及倦意感、头痛等。注射用氨甲环酸的说明书则提示:“本品不良反应较 6-氨基己酸为少。偶有药物过量所致颅内血栓形成和出血。尚有腹泻、恶心及呕吐。较少见的有经期不适(经期血液凝固所致)。由于本品可进入脑脊液,注射后可有视力模糊、头痛、头晕、疲乏等中枢神经系统症状……”。

五、监管信息

氨甲环酸注射制剂上市以来,在安全性方面,各国近年来主要有以下的风险信息提示:美国 FDA 于 2017 年批准某公司的氨甲环酸注射液说明书修订,在【警告】中增加:静脉注射本药有过敏反应报道。2021 年批准某公司的氨甲环酸注射液说明书修订,在【警告和注意事项】中增加:给药途径不正确有用

药错误风险。本药仅供静脉给药。鞘内注射可致严重不良反应,包括癫痫发作和心律失常。

国家药监局于 2024 年 6 月 17 日发布公告,根据药品不良反应评估结果,为进一步保障公众用药安全,国家药监局决定对氨甲环酸注射制剂(包括氨甲环酸注射液、注射用氨甲环酸和氨甲环酸氯化钠注射液)说明书内容进行统一修订。【不良反应】主要从胃肠道系统、神经系统、全身性疾病及给药部位反应、皮肤及皮下组织、心脏器官、呼吸系统、胸及纵隔、免疫系统、眼器官、精神病等各方面进行修订。其中神经系统项修订为:头晕、眩晕、头痛、头部不适、感觉减退、震颤、晕厥、抽动。

六、相关意见和建议

监测数据提示,氨甲环酸注射制剂在临床使用中发生不良反应的情况并不少见,各类神经系统疾病多表现为头晕、感觉减退、震颤、晕厥、癫痫等。从我省上报的不良反应病例分析,患者在用药前多未见神经精神系统方面异常描述,静滴氨甲环酸后出现肢体震颤、晕厥、呼之不应、癫痫发作等严重不良反应症状(生命体征正常,排除过敏可能),停药或促排后均出现好转现象。文献信息和监管信息也进一步明确提示了该品种与神经系统不良反应存在相关性。2024 年国家药品监督管理局要求该品种持有人统一修订了说明书,增加了神经系统的严重不良反应,持有人应将修订信息内容及时传递给临床医护人员及患者,指导临床合理安全用药。但同时也要看到,本次修订提及抽动,并未提及癫痫,这 2 者虽有一定的关联,但并非同种表现。可能在全国范围内,癫痫和癫痫样发作的病例数尚未达到一定的要求,因而此次修订未能采集。药物警戒是一个

连续的过程,持有人应持续关注监测数据反馈情况,结合所能收集到的安全性信息加强风险评估,关注发生严重神经系统不良反应的危险因素,必要时对包括震颤、癫痫等在内的严重不良反应进行机制探索,查找药品因素、患者因素以及医疗因素可能造成

的影响,如肾功能不全患者是否应酌情调整剂量,有惊厥史和/或脑外伤史的患者是否应减少或避免使用氨甲环酸等,减少和避免严重不良反应的发生和发展,切实保障用药安全。

揭秘药物不同剂量的奥秘

吴霞琴,赵红英,叶晓兰,郑小春

浙江省人民医院药学部

在一个普通的周一早晨,小李站在镜子前,看着头顶日渐稀疏的头发,心里有些失落。他今年 35 岁,自从大学毕业后,头发就开始慢慢脱落,尤其是头顶部分,几乎可以用“见底”来形容。

小李非常焦虑,决定去医院寻求帮助,医生详细了解了他的症状后,给他开了非那雄胺。小李从药房拿了非那雄胺后,总觉得这个药很熟悉,想来想去原来小李的父亲因前列腺问题也在服用这个药物。小李带着疑惑来到医院药学门诊。

药师告诉小李:你这是雄激素性脱发 (Androgenetic Alopecia, AGA),是一种常见的脱发疾病,多出现于青春期后,其特性是患者的毛囊微小化,毛囊数量逐渐减少,但脱发区无瘢痕。AGA 病因是多方面的,其中遗传因素和雄激素在疾病的发生和发展中起着重要作用,可服用非那雄胺。

而非那雄胺又是 5α -还原酶抑制剂,可作用于睾酮代谢为雄激素双氢睾酮 (DHT) 的过程。良性前列腺增生或者前列腺肥大取决于睾酮向 DHT 的转化,非那雄胺能够有效地减少血液和前列腺内的 DHT。因此非那雄胺也可治疗前列腺问题。你的前列腺的确没有问题,但是 DHT 是睾酮在毛囊中的活性形式,它会使毛囊缩小,导致头发变得越来越细,

最终不再长出,从而导致脱发。因此剂量的选择很重要,对于前列腺问题,我们会使用更高的剂量 5mg,而较低的剂量 1mg 治疗雄激素性脱发可以达到治疗水平,同时也可以减少潜在的副作用。

除此药以外,还有阿司匹林、唑来膦酸、叶酸、甲氨蝶呤、左旋多巴等。

例如:阿司匹林 0.3-0.6g/tid 或 q6h 用于解热、镇痛,3-6g/日,分四次口服用于抗炎、抗风湿,1g/bid 或 qid,连用 2-3 日用于胆道蛔虫病,75-100mg/日用于心血管一级预防;

唑来膦酸 5mg 用于治疗绝经后妇女的骨质疏松症,用于治疗 Paget's 病(变异性骨炎),4mg 用于恶性肿瘤溶骨性骨转移引起的骨痛。

5mg 叶酸可用于治疗各种原因引起的叶酸缺乏及叶酸缺乏所致的巨幼细胞贫血,0.4mg 叶酸可用于预防胎儿先天性神经管畸形,若错误选择 5mg,可能会影响微量元素的吸收,出现恶心,腹胀等胃肠道症状;

临床上这样的药物还有很多,不可擅自更改药物剂量,谨遵医嘱。

小李听了药师的话豁然开朗,原来同一种药物,不同剂量,还会有不同的治疗作用。