

2025年
第2期
(总第48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——浙江桐君堂中药饮片有限公司



桐君堂脉承黄帝时期中药鼻祖桐君老人，始创于明洪武十七年，坐落于药祖圣地美丽的富春江畔——桐庐。“北有神农，南有桐君”，桐君中药文化是中国南方地区历史最为悠久，影响最为广泛的中医药文化流派之一。

桐君堂作为药祖故里桐君中药文化的传承者、躬行者和中药从业者，时刻谨记将“做好人、做好事、做好药”的企业核心价值作为行为准则，打造安全、有效、道地的桐君堂中药。从源头保证质量，目前在浙江、河北、内蒙成立三家种植公司，同时联合国内各地药农开展共享共建种植养殖规范化基地建设，目前已建有超过50个规范化中药材种植养殖基地，品种超过100个，共享共建面积达100万余亩。

桐君堂作为国家GMP中药饮片生产企业，建有毒性中药饮片生产线、直接口服中药饮片生产线、发酵饮片生产线、普通饮片生产线，生产范围：中药饮片，含毒性中药饮片，含直接口服中药饮片。拥有18亩的高家路厂区，108亩的城南路厂区。年生产设计能力超过15000吨，建有落地面积14亩，建筑面积23000平方米的普通饮片全国最大的单体生产车间之一和2400余平方米的质控检验中心。2024年中药饮片生产销售超过7亿，供货一千多家医疗机构，销售辐射全国300多个城市。

源头控制，道地药材，基地种植，安全检验，规范生产，古法炮制，科技创新，精品饮片，养生产品，中医医疗，阳光煎药！桐君堂已经建立起了从田间到碗里的中药全流程安全控制系统和产业链，为发掘中医药宝库的精华，推进产学研一体化，推动发展中医药文化，传承“药祖桐君文化”而不断努力。

个人会员风采——施菁

施菁，博士、教授、硕士生导师，现为杭州医学院药学院、食品科学与工程学院执行院长兼党委副书记、浙江省药物政策研究中心负责人。浙江省首届高校优秀教师、浙江省“新世纪151人才工程”第三层次、浙江省一流药学专业负责人、浙江省“十三五”一流学科负责人、浙江省“十三五”中医药重点学科带头人。兼任浙江省药学会理事、浙江省毒理学会理事、杭州市药学会常务理事、中国药学会药教育专委会委员、浙江省药学和中药类教指委委员、浙江省药学会药物经济学与卫生技术评估专委会副主任委员、浙江省药学会中西药协同专委会副主任委员、浙江省毒理学会中药与化妆品专委会副主任委员、浙江省药学会药剂专委会委员、《中国现代应用药学》杂志常务编委、《药学教育》杂志编委、浙江省科技进步奖评审专家等。



施菁教授从事教育教学工作达20余年，主讲本科生课程《药物分析》《仪器分析》《药学导论》；硕士生课程《现代仪器分析技术》等，为浙江省精品课程《药物分析》、浙江省一流课程《仪器分析》负责人。主编浙江省重点教材《药物制剂检验技术》、浙江省“十四五”新医科教材《药事管理社会实践课程》、参编多部规划教材，主持浙江省“十三五”“十四五”教改课题多项，以第一完成人获校教学成果奖特等奖1项，以第二完成人获浙江省教学成果奖二等奖1项。

主要研究方向为：①天然活性成分的筛选与药理机制研究；②脑靶向纳米递药系统的开发研究。近几年以第一作者或通讯作者发表论文三十余篇，其中在frontiers in Pharmacology、Psychopharmacology等杂志上发表SCI论文20余篇，主持获参与国家自然科学基金、局部共建重点项目、省自然科学基金、省科技厅项目等多个科研项目，以主要完成人获省科学技术三等奖、省中医药科技进步奖二等奖等。



双月·6期/年
2025年第2期
(总第48期)
2025年4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

发送对象

浙江省药学会会员

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
- 2 专委会工作

◎ 注册与监管

- 4 NMPA批准的新药
- 6 NMPA法规速递
- 11 FDA上市新药
- 12 FDA法规速递
- 14 EMA上市新药
- 15 EMA法规速递

◎ 前沿信息

- 17 Nature
- 21 Science
- 25 CELL
- 31 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

38 2024 年疫苗行业研究简报

41 中国罕见病行业趋势分析报告

◎ 学术交流

47 新型抗生素的探索-人工智能

50 药食同源物质黄精提取工艺研究进展

57 基于“人”“财”“物”一体化的基层医院药事管理实践

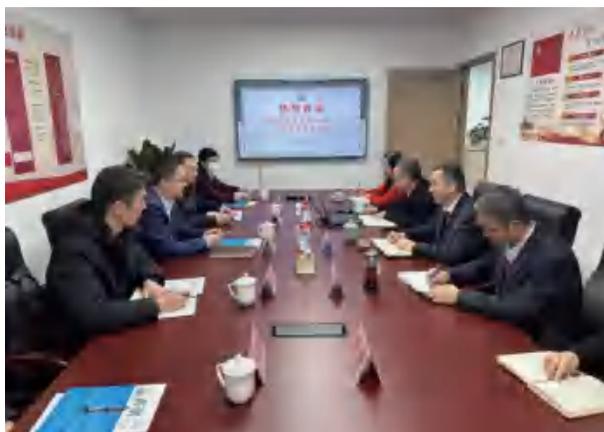
60 ICH M13A 实施对企业研发的技术性指导

63 向死而生的智慧——读阿图·葛文德的《最好的告别》有感

学会动态

工作与交流

省科协领导莅临省药学会调研并指导工作



学会领导向省科协领导汇报工作

3月4日上午,浙江省科协党组成员、副主席郭寄良一行莅临省药学会进行调研并指导工作,就“希望之光”(磐安)组合式人才帮扶工作进行深入交流,共同探讨如何围绕共同富裕,以党中央和总书记交给浙江的重大任务为指引发挥科技社团的作用。省科协学会部副部长(主持工作)程文伟,省院士专家服务中心主任吴华阳,学会部二级调研员黄云菁,院士专家服务中心叶洋滨,省药学会理事长邵元昌,监事长陈月华,副理事长兼秘书长王志安,副秘书长马珂和秘书处工作人员参加会议。

省科协领导赴磐安县调研“希望之光”帮扶工作



调研组在 GAP 标准化示范基地查看浙贝母长势情况

3月6日,省科协党组成员、副主席郭寄良一行赴磐安调研“希望之光”组合式帮扶工作,交流探讨“产才融合”助力共同富裕的磐安实践。省药学会副理事长兼秘书长王志安,金华市科协党组书记、主席施怡伟,磐安县委常委、副县长卢理强,省科协学会部、省院士专家服务中心、浙农集团、磐安县科协等相关负责同志参加调研。

余杭区政协领导莅临省药学会调研交流



余杭区政协领导莅临省药学会调研并交流学习

3月14日上午,余杭区政协副主席傅丽华一行莅临省药学会,开展以“加快传承与融合,推进余杭区中医药振兴发展”为主题的调研,旨在通过深入交流与合作,共同探索中医药事业的新发展路径。省药学会理事长邵元昌、副理事长兼秘书长王志安,区政协委员、省药学会感染药学专委会主任委员、浙大一院药事管理科副主任姜赛平等参加会议。会议由姜赛平主委主持,围绕余杭区中医药的多个方面进行了深入交流。

**浙江省药学会赴云南省药学会考察交流
共谱医药合作新篇章**



浙江省药学会与云南省药学会开展交流

为深化区域间医药学术合作、进一步拓展浙江省药学会医共体药学专业委员会工作,推动我省县域医共体药学服务高质量发展,2025年2月27日至3月3日,浙江省药学会邵元昌理事长一行赴云南省开展考察交流活动,带领监事长陈月华、副理事长兼秘书长王志安、科技开发委员会副主任蒋剑平等10余位药学专家,通过座谈研讨、实地调研等形式与云南省医药同行共谋发展新路径。

**【女性健康守护,我们在行动】
——“女性健康‘药’知道”分享会**



“女性健康‘药’知道”分享会

3月7日下午,由浙江省药学会主办,浙江省药学会教育与科普工作委员会、医院药学专委会、科学传播专委会、浙江省针灸学会中医护理专委会、浙江省中医院共同承办的“女性健康‘药’知道”《女性用药安全指南》分享会及中医药文化传播活动,在浙江省科学技术协会的科学咖啡馆成功举办。

此次活动融合了药学专家与中医护理的双重优势,以“安全用药+中医调理”为特色,为现场的女性朋友们提供了专业的健康指导。浙江省药学会科学传播专委会施政主任药师在活动介绍中表示,此次活动的目的是让更多女性关注自身健康,了解安全用药的重要性,并体验中医药文化的独特魅力。

专委会工作

**省医院药学专业委员会“新时代 新征程”
交流会在杭州顺利召开**

2025年2月7日,浙江省医院药学专业委员会“新时代 新征程”交流会在杭州顺利召开。省药学会



省医院药学专业委员会“新时代 新征程”交流会
 会理事长邵元昌、医院药学专业委员会主任委员卢晓阳教授、浙江省医疗保障研究会副会长王平洋教授、浙江大学医学院附属第一医院副院长魏国庆教授等出席会议。此次会议还特别邀请了著名国际关系专家、中国人民大学中国对外战略研究中心主任、外交学专业博士生导师金灿荣教授进行讲座。会议由浙江省药学会医院药学专业委员会副主任委员周权教授、王建平教授共同主持。来自全省各地的药学部主任、医院药师 300 余人参加了本次交流会。

新形势下生物医药企业临床推广 合规交流会圆满举办



新形势下医药企业临床推广合规交流会
 2025 年 3 月 14 日,由省药学会医药法律专业委员会主办的“新形势下医药企业临床推广合规交流会”在杭州圆满举行,此次会议汇聚了三十余位

生物医药企业高管、法务合规负责人及行业专家,共同探讨合规管理的新趋势与挑战。

会议由省药学会医药法律专业委员会主任委员周建伟主持。康复公司 CEO 万马博士、北京安理(杭州)律师事务所刑事业务部主任徐海波律师、省药学会医药法律专业委员会主任委员周建伟律师分别进行了主题演讲与交流。

省药学会医共体药学专业委员会学术大会顺利召开



省药学会医共体药学专业委员会学术大会

2025 年 3 月 14 日—16 日,浙江省药学会医共体药学专业委员会学术大会于宁波顺利举行。本次会议由浙江省药学会主办,会议设置主会场 1 个,分会场及专题会会场 8 个,吸引了来自浙江省内及毗邻省份的参会代表近 300 人现场参会。

省药学会理事长邵元昌、大会名誉主席、浙江大学医学院附属第二医院药学部主任戴海斌教授、长兴县人民医院党委副书记、院长方月宾教授分别在开幕式上致辞。开幕式由浙江省药学会副秘书长王建平教授、德清县人民医院嵇艳兰教授主持。开幕式还对“寻找医共体药学最美的光”项目获奖作品进行了表彰,启动了浙江省药学会医共体药学科研专项、2025 年浙江省医共体药学高质量发展系列巡讲。

注册与监管

NMPA 批准新药

注射用瑞卡西单抗:治疗高胆固醇血症和 混合型血脂异常的成人患者

注射用瑞卡西单抗(商品名:艾心安),是由广东恒瑞医药有限公司申报的 1 类创新药,该药症为: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它降脂疗法联合用药,用于接受中等或以上剂量他汀类药物治疗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;或单药用于非家族性高胆固醇血症和混合型血脂异常的成人患者,以降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、载脂蛋白 B(ApoB)水平。

瑞卡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。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 1 月 10 日,NMPA 批准了注射用瑞卡西

单抗(商品名:艾心安)上市。

普卢格列汀片:治疗 2 型糖尿病成人患者

普卢格列汀片(商品名:善泽平),是由石药集团欧意药业有限公司申报的 1 类创新药,该药适用于改善成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

普卢格列汀片是一种新型口服二肽基肽酶-IV(DPP-4)抑制剂,对 DPP-4 具有高选择性和强抑制性。普卢格列汀通过抑制 DPP-4,使内源性活性胰高血糖素样肽-1(GLP-1)水平升高从而增强 β 细胞和 α 细胞对葡萄糖的敏感性,增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌并增强葡萄糖对胰高血糖素分泌的抑制作用,进而降低血糖水平且不诱发低血糖和增加体重。临床研究显示该产品具有持久的降糖作用且不良反应发生率较低,将为 2 型糖尿病患者的治疗提供更多选择。

2025 年 1 月 10 日,NMPA 批准了普卢格列汀片(商品名:善泽平)上市。

芪防鼻通片:改善持续性变应性鼻炎未合并 季节性过敏原患者症状

芪防鼻通片是由北京以岭药业有限公司申报的中药 1.1 类创新药,用于改善肺脾两虚型持续性变应性鼻炎未合并季节性过敏原患者的喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞,舌淡,苔白,脉浮或脉细弱。

芪防鼻通片精心配伍了黄芪、白术、防风、辛夷、白芷、高良姜、羌活、牡丹皮、蝉蜕、乌梅及甘草共十一味药材,组方肺脾同治、益气通窍,具有益气固表、健脾通窍的功效。机理研究显示,芪防鼻通片能够呈剂量依赖性降低过敏性鼻炎大鼠体内的 IL-4、IL-5、IL-13、IgE 和淋巴细胞水平,有效恢复鼻黏膜屏障功能。该药品为持续性变应性鼻炎未合并季节性过敏原患者提供新的用药选择。

2025 年 1 月 16 日,NMPA 批准了芪防鼻通片上市。

利厄替尼片:治疗局部晚期或转移性

非小细胞肺癌成人患者

利厄替尼片(商品名:奥壹新)是由江苏奥赛康药业有限公司申报的 1 类创新药,适用于既往经表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗时或治疗后出现疾病进展,并且经检测确认存在 EGFR T790M 突变阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者的治疗。

利厄替尼片是具有自主知识产权、全新分子实体、活性显著的口服的第三代 EGFR TKI,选择性抑制 EGFR T790M 突变,临床前研究显示,可显著抑制含 EGFR 突变的肺癌生长。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2025 年 1 月 16 日,NMPA 批准了利厄替尼片(商品名:奥壹新)上市。

塞纳帕利胶囊:治疗晚期上皮性卵巢癌、

输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者

塞纳帕利胶囊(商品名:派舒宁)是由上海英派

药业有限公司申报的 1 类创新药,该药适用于晚期上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌成人患者在一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。

塞纳帕利是新型、高效的 PARP1/2 抑制剂。塞纳帕利分子采用新型活性基团、引入氟原子以及长尾无氨基碱性基团的三重结构优化,提高了抑制活性、代谢稳定性,并减少了脱靶效应。在 PARP 酶活性测试实验中,塞纳帕利显示出强效的 PARP1/PARP2 抑制作用,其 IC50 值显著低于其他 PARP 抑制剂。塞纳帕利的体外和体内药效试验,均显示出其优于同靶点药物的肿瘤抑制活性,具有高选择性和更宽治疗窗,提供了更大的安全性和临床应用灵活性。

2025 年 1 月 16 日,NMPA 批准了塞纳帕利胶囊(商品名:派舒宁)上市。

依苏帕格鲁肽 α 注射液:治疗 2 型糖尿病成人患者

依苏帕格鲁肽 α 注射液(商品名:怡诺轻)是由上海银诺医药技术有限公司申报的 1 类创新药,适用于成人 2 型糖尿病患者的血糖控制。

依苏帕格鲁肽 α 注射液是一种长效胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA),是人胰高血糖素样肽-1(GLP-1)与人免疫球蛋白 G2(IgG2)的 Fc 片段融合形成的重组蛋白,可以血糖依赖性地增加胰岛素分泌,抑制胰高血糖素释放,用于 2 型糖尿病的治疗。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 1 月 26 日,NMPA 批准了依苏帕格鲁肽 α 注射液(商品名:怡诺轻)上市。

磷酸萘坦司韦胶囊:治疗基因 1、2、3、6 型成人慢性丙型肝炎病毒感染

磷酸萘坦司韦胶囊(商品名:东卫卓),由广东东阳光药业股份有限公司申报的 1 类创新药,该药适用于与艾考磷布韦片联用,治疗初治或干扰素经治的基因 1、2、3、6 型成人慢性丙型肝炎病毒(HCV)感染,可合并或不合并代偿性肝硬化。

萘坦司韦作为 NS5A 抑制剂,通过干扰 HCV 病毒复制所需的 NS5A 蛋白功能,抑制病毒 RNA 的合成与组装。其联合用药方案(如与艾考磷布韦片联用)可能通过多靶点协同作用(如联合 NS5B 聚合酶抑制剂),提高抗病毒疗效并减少耐药性。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2025 年 2 月 8 日,NMPA 批准了磷酸萘坦司韦胶囊(商品名:东卫卓)上市。

菲诺利单抗注射液:治疗复发性和/或转移性头颈部鳞状细胞癌患者

菲诺利单抗注射液(商品名:安佑平),由神州细胞工程有限公司申报的 1 类创新药。本品与含铂化疗联合用于复发性和/或转移性头颈部鳞状细胞癌的一线治疗。

菲诺利单抗注射液是一种重组人源化抗程序性死亡受体-1(PD-1)单克隆抗体,可通过阻断 PD-1 与其配体的结合,从而抑制肿瘤的生长。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2025 年 2 月 8 日,NMPA 批准了菲诺利单抗注射液(商品名:安佑平)上市。

斯泰度塔单抗注射液:紧急预防成人破伤风

斯泰度塔单抗注射液(商品名:新替妥),由珠海泰诺麦博制药股份有限公司申报的 1 类创新药,用于成人破伤风紧急预防。

斯泰度塔单抗注射液为重组抗破伤风毒素单克隆抗体,主要通过结合破伤风毒素的 AB 片段,起到被动免疫作用。该品种的上市为临床用药提供了新的选择。

2025 年 2 月 14 日,NMPA 通过优先审评审批程序批准了斯泰度塔单抗注射液(商品名:新替妥)上市。

复方比那甫西颗粒:治疗热性感冒患者

复方比那甫西颗粒,由新疆银朵兰药业股份有限公司申报的中药 1.1 类创新药,用于普通感冒中医辨证属于热性感冒的患者的治疗。

复方比那甫西颗粒为按照维吾尔医药理论组方的复方制剂,开展了随机、双盲、安慰剂平行对照的多中心临床试验,具有清除体内异常体液质的功效,用于热性感冒,症见发热、鼻塞、流涕、咽痛、头痛、口干等。该药品为患者提供新的用药选择。

2025 年 2 月 27 日,NMPA 批准了复方比那甫西颗粒上市。

NMPA 法规速递

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)

2025 年 1 月 3 日,国务院办公厅发布了《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》),旨在通过一系列改革举措,推动医药产业高质量发展,提升药品和医疗器械的质量安全水平,增强产业创新能力和国际竞争力。

《意见》提出了五个方面的 24 条改革措施,分别为:

一、支持研发创新:加大对药品和医疗器械研发创新的支持力度,完善审评审批机制,重点支持临床急需的创新药和医疗器械,优化临床试验审评流程,缩短审评审批时限,并对罕见病用药和医疗器械给予优先审评和减免临床试验的政策支持。

二、提升审评审批质效:加快临床急需药品和医疗器械的审批上市,优化审评审批流程,推动审评资源向创新药和高端医疗器械倾斜,支持中药研发创新,建立中医药特色审评证据体系。

三、强化监管合规:通过高效严格的监管提升医药产业合规水平,完善全生命周期监管体系,确保药品和医疗器械的质量安全,严厉打击违法违规行为。

四、扩大对外开放合作:支持医药产业扩大国际合作,推动国内外技术交流与合作,提升医药产业的全球竞争力。

五、构建现代化监管体系:到 2027 年,建成与医药创新和产业发展相适应的监管体系,实现监管现代化;到 2035 年,基本实现药品和医疗器械质量安全、有效、可及的全面保障,推动医药产业高质量发展。

《意见》还强调,通过政策支持和技术创新,推动医药产业从规模扩张向质量提升转型,促进中医药与现代技术融合,提升产业整体竞争力,为人民群

众提供更安全、有效的医药产品。

国家药监局关于发布《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》药用辅料附录、药包材附录的公告(2025 年第 1 号)

2025 年 1 月 2 日,国家药监局组织制定并发布了药用辅料附录、药包材附录,作为《药品生产质量管理规范(2010 年修订)》的配套文件,旨在进一步规范药用辅料和药包材的生产、质量控制、储存、运输监管等环节,确保药品质量和安全。

公告明确了药用辅料和药包材的生产企业需建立完善的质量管理体系,确保其符合药用标准。公告强调了对供应商的严格审核,要求企业确保原材料的质量可控。同时,公告还对药用辅料和药包材的标签、说明书、记录保存等方面提出了详细要求,以确保信息的可追溯性。公告还强调了变更管理的重要性,要求企业对任何可能影响产品质量的变更进行充分评估和验证。

此外,公告对于药品监管部门也提出了要求,针对监督检查和风险处置、查处违法行为等方面都要进行强化。这些措施要求旨在提升药品生产质量管理水平,保障公众用药安全,同时促进医药产业的高质量发展。

国家药监局综合司关于做好有关改革试点经验推广落实工作的通知(药监综法函〔2025〕37 号)

2025 年 1 月 16 日,国家药监局综合司发布了关于做好有关改革试点经验推广落实工作的通知,深化“证照分离”改革,优化审批流程,保障药品和医疗器械质量安全。通知包括了取消部分审批、审

批后衔接工作及加强监管等内容。

一、取消部分审批事项,改为备案管理:自 2025 年 1 月 20 日起,取消“药品批发企业筹建审批”“药品零售企业筹建审批”“医疗机构使用放射性药品(一、二类)许可”等 3 项审批事项,并将“药品、医疗器械互联网信息服务审批”改为备案管理。已受理的审批申请依法终止,已取得《互联网药品信息服务资格证书》的企业在证书有效期满后需按程序备案。

二、做好审批取消后的衔接:取消药品批发和零售企业筹建审批后,申请人需依据《中华人民共和国药品管理法》及其实施条例,向所在地县级以上药品监督管理部门申请办理药品经营许可。取消医疗机构使用放射性药品(一、二类)许可后,医疗机构使用放射性药品无需再办理许可证,但使用配制的放射性制剂仍需向省级药监部门申请核发相应等级的许可证。药品、医疗器械互联网信息服务改为备案管理后,企业需向省级药监部门提交备案资料,备案管理办法发布前参照自贸试验区试点要求执行。

三、加强事中事后监管:各级药监部门需严格落实监管责任,运用检查、检验、监测等手段,加强药品和医疗器械全生命周期质量监管,依法查处违法违规行为,确保“放得开、管得好”,保障产品质量安全。

国家药监局关于简化港澳已上市传统口服 中成药内地上市注册审批的公告(2025 年第 7 号)

2025 年 1 月 21 日,国家药监局发布了《国家药监局关于简化港澳已上市传统口服中成药内地上市

注册审批的公告》(以下简称《公告》)。《公告》的发布,是落实《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》的重要举措,有利于促进香港、澳门特区中医药事业发展,更好融入国家发展大局,进一步彰显了国家对港澳中医药事业发展的关心、重视。

《公告》包括适用范围、职责分工、上市申请和申报资料要求、审评要求、上市后要求以及与其他文件的衔接等内容。

一是品种适用范围。综合考虑传统口服中成药的用药风险以及实施简化后对整个中药注册管理制度的影响,对适用品种进行三方面的限定:一是由香港、澳门特区本地登记的生产企业持有;二是经当地监管部门批准上市且在当地使用 15 年以上的传统口服中成药;三是生产过程应当符合 GMP 要求。

二是职责分工。围绕简化审评审批全流程涉及的受理、审评、审批、制证送达依次明确相关单位,并明确了各单位基于已有系统完善相关功能。同时,根据药品注册上市、再注册、补充申请等注册申请类型明确了相应的单位。

三是上市申请和申报资料要求。明确申请人可根据有关规定直接提出上市许可申请。对现有的申报资料要求进行了简化。

四是审评要求。将技术审评时限由 200 日缩短为 80 日。经审评,认为获益大于风险的,将结合品种情况,在药品注册证书审批结论中明确申请人在下次再注册申请前需完成的上市后研究和评价工作。对未按期完成的,将不予再注册。

五是上市后要求。强调药品上市许可持有人应当严格落实主体责任,同时,相关省级药监局应当落

实属地监管责任。

六是与其他文件的衔接。强调了涉及需要委托生产的,按照国家药监局《支持港澳药品上市许可持有人在大湾区内地 9 市生产药品实施方案》的有关规定办理。

2024 年度医疗器械注册工作报告

2025 年 2 月 13 日,国家药监局发布了《2024 年度医疗器械注册工作报告》。

《2024 年度医疗器械注册工作报告》显示,我国医疗器械注册工作取得显著进展,创新医疗器械获批数量连续两年维持高位,全年共批准创新医疗器械 65 个,优先审批医疗器械 8 个,覆盖手术机器人、心肺支持辅助系统、人工智能等多个领域。其中,心脏内超声成像系统、双模态超声成像产品等高端医疗器械首次获批,显著提升了临床手术的安全性和成功率。

在注册审批方面,2024 年国家药监局共受理医疗器械首次注册、延续注册和变更注册申请 13828 项,批准 13133 项,同比增长 7.5%。第三类医疗器械注册申请受理和批准数量持续增长,境内第三类医疗器械注册申请批准 6151 项,同比增长 8.1%。第二类医疗器械批准数量也稳步增长,全年批准 33584 项,同比增长 2.1%。

在临床试验和监管方面,全国临床试验机构备案数量达 1498 个,省级药品监管部门开展机构检查 885 家次,同比增长 55.5%。国家药监局对 50 个在审品种开展临床试验现场检查和产品真实性核查,检查数量同比增长 66%,进一步规范了临床试验管理。

此外,2024 年国家药监局批准发布医疗器械行业标准 90 项,国家标准 49 项,现行有效医疗器械标准达 2023 项。我国主导制定的 ISO 7151:2024 国际标准获批发布,新增国际标准化组织注册专家 144 人,标准国际化进程稳步推进。

在创新医疗器械领域,2024 年获批的创新医疗器械中,国产器械占比达 71%,累计获批数量超过 315 个。重点领域如神经和血管手术器械、有源植入器械等增长较快,核心技术多为国内首创,具有显著临床应用价值。

总体来看,2024 年我国医疗器械注册工作在高水平创新、严格监管和国际化标准建设方面取得显著成效,为医药产业高质量发展提供了有力支撑。

国家药监局药审中心关于发布 《治疗子宫内膜癌新药临床研发技术指导原则 (试行)》的通告(2025 年第 2 号)

2025 年 1 月 9 日,国家药监局药审中心发布了《治疗子宫内膜癌新药临床研发技术指导原则(试行)》(以下简称《指导原则》),旨在规范和支持子宫内膜癌新药的临床研发。该指导原则自发布之日起施行,适用于抗肿瘤药物用于子宫内膜癌适应症的临床试验设计与终点选择。

《指导原则》针对研发过程中的探索性临床试验提出,要优先选择标准治疗失败或尚无有效治疗手段的患者参与,确保受试者的预期获益不低于现有标准治疗。在剂量递增研究后,需选择 2-3 个剂量组进行扩展研究,特别是针对全新靶点、新技术或安全性风险较高的药物,以积累药代动力学、药效学、有效性和安全性数据,为 II 期试验推荐剂量提

供依据。对于确证性临床试验,《指导原则》强调随机对照试验的重要性,以最大限度地减少偏倚,确保药物疗效的可靠性。单臂试验仅在特定情况下可作为附条件批准的关键研究。此外,在安全性评估方面,《指导原则》要求详细记录所有不良事件和实验室异常结果,包括发生时间、严重程度、转归及处理措施。目前还需结合药物作用机制、给药途径和非临床安全性信息,设置针对性安全观察项目。

该《指导原则》为子宫内膜癌新药研发提供了清晰的框架,旨在提高研发效率与安全性,为患者带来更多治疗希望。

国家药监局药审中心关于发布 《预防用猴痘疫苗药学研究技术指导原则(试行)》 的通告(2025 年第 8 号)

2025 年 1 月 23 日,国家药监局药审中心发布了《预防用猴痘疫苗药学研究技术指导原则(试行)》(以下简称《指导原则》),旨在鼓励、规范和指导猴痘疫苗的研发。《指导原则》自发布之日起施行,适用于猴痘疫苗申报临床阶段的药学研究。

《指导原则》的适用范围主要针对猴痘疫苗的药学研究,涵盖已有研究基础的减毒活疫苗和全新研发的疫苗(如重组蛋白疫苗、病毒载体疫苗、核酸疫苗等),强调了疫苗研发应结合病原体特点和感染保护机制,优先选择猴痘病毒特异性目标抗原,并注重体液免疫和细胞免疫的平衡。同时,鼓励采用新技术(如微针等)和不同给药方式(如皮下、皮内、粘膜给药)以优化疫苗免疫原性和临床依从性。《指导原则》提出了包括疫苗生产用毒株或抗原的选择、菌毒种库和生产用细胞库的构建、生产工艺、

制剂处方、质量研究及质量标准等方面在内的具体技术要求。由于猴痘疫苗的临床研究数据有限,《指导原则》呼吁监管、疾控部门及疫苗企业加强合作,持续完善对疫苗安全性和有效性的评价。

《指导原则》为猴痘疫苗研发提供了科学规范的技术支持,旨在推动疫苗研发进程,提升疫苗的安全性和有效性。

《晚期胃癌新药临床试验设计指导原则》 的通告(2025 年第 13 号)

2025 年 2 月 14 日,国家药监局药审中心发布了《晚期胃癌新药临床试验设计指导原则》(以下简称《指导原则》),旨在为晚期胃癌新药临床试验设计提供科学指导,推动研发效率提升和患者获益。

晚期胃癌具有高度异质性,传统治疗手段效果有限。随着免疫检查点抑制剂、抗体偶联药物(ADC)等新疗法的出现,临床试验设计面临新挑战。《指导原则》旨在为业界提供参考,优化临床试验设计,加速新药研发。《指导原则》强调在早期试验中优先选择标准治疗失败或无有效治疗手段的患者,确保受试者获益。建议在剂量递增研究后,选择 2-3 个剂量组进行扩展研究,积累药代动力学、药理学和安全性数据,为后续试验提供依据。针对后续的确证性临床试验,《指导原则》推荐采用随机对照试验(RCT)设计,以最大限度减少偏倚,确保疗效可靠性。单臂试验仅在特定情况下可作为附条件批准的依据。同时,《指导原则》强调了生物标志物在患者分层和治疗选择中的重要性,特别是 HER2、Claudin18.2 等靶点的应用,以推动精准治疗。在安全性评估方面,《指导原则》要求详细记录不良事件和实

实验室异常结果,结合药物作用机制设置针对性安全观察项目,确保受试者安全

该指导原则为晚期胃癌新药研发提供了清晰框架,旨在通过科学设计和精准治疗改善患者预后。

FDA 上市新药

Grafapex: 接受同种异体造血干细胞

移植前的预处理方案

Grafapex (treosulfan), 由 Medexus Pharmaceuticals 研发,与氟达拉滨 (fludarabine) 联合使用,作为 1 岁及以上的成人和儿童急性髓系白血病 (AML) 或骨髓增生异常综合征 (MDS) 患者,接受同种异体造血干细胞移植 (alloHSCT) 前的预处理方案。

Grafapex 是一种烷化剂,通过 DNA 烷基化产生细胞毒性作用。在白血病小鼠模型中,Grafapex 表现出了耗竭造血干细胞的活性,同时还具有免疫抑制和抗肿瘤活性。它被用作“调理”治疗,以清除患者的骨髓并为移植的骨髓细胞腾出空间,然后骨髓细胞可以产生健康的血细胞。

2025 年 1 月 22 日,FDA 批准了 Grafapex (treosulfan) 上市。

Journavx: 治疗成人中度至重度急性疼痛

Journavx (Suzetrigine), 由 Vertex Pharms 研发,是一种口服、非阿片类、高选择性 NaV1.8 疼痛信号抑制剂,适用于治疗成人中度至重度急性疼痛。

Journavx 是 NaV1.8 电压门控钠通道的选择性阻断剂。NaV1.8 在包括背根神经节神经元在内的

外周感觉神经元中表达,其作用是传递疼痛信号 (动作电位)。通过选择性抑制 NaV1.8 通道,可抑制疼痛信号向脊髓和大脑的传递。由于 Journavx 阻断仅在外周发现的疼痛信号,而不是在大脑中发现的疼痛信号,因此 Journavx 可有效缓解疼痛,且不受当前可用疗法的限制,包括阿片类药物的成瘾潜力。

2025 年 1 月 30 日,FDA 批准了 Journavx (Suzetrigine) 上市。

Gomekli: 治疗患有 1 型神经纤维瘤病

且有丛状神经纤维瘤的患者

Gomekli (Mirdametinib), 由 SpringWorks Therapeutics 开发,用于治疗患有 1 型神经纤维瘤病 (NF1) 且有不适于完全切除的症状性丛状神经纤维瘤 (PN) 的成人和 2 岁及以上的儿童患者。这是第一个也是唯一一个被 FDA 批准用于成人和儿童 NF1-PN 的药物。

Gomekli 是一种丝裂原激活蛋白酶 1 和 2 (MEK1/2) 的抑制剂。MEK 1/2 蛋白是细胞外信号相关蛋白 (ERK) 通路的上游调节因子。在体外,Gomekli 抑制 MEK 1 和 MEK 2 的同工酶活性以及 MEK 的下游磷酸化。在 NF1 小鼠模型中,口服 Gomekli 可抑制 ERK 磷酸化并缩小神经纤维瘤肿瘤体积和增殖。

2025 年 2 月 11 日,FDA 批准了 Gomekli (Mirdametinib) 上市。

Romvimza: 治疗腱鞘巨细胞瘤患者

Romvimza (Vimseltinib), 由 Deciphera Pharmaceuticals 研发的一种激酶抑制剂,适用于治疗手术

切除可能导致功能限制恶化或严重并发症的有症状性腱鞘巨细胞瘤(TGCT)患者。

Romvimza 是一种口服集落刺激因子 1 受体(CSF1R)抑制剂。在体外,Romvimza 靶向结合单核细胞、巨噬细胞和破骨细胞上表达的 CSF1R 并抑制 CSF1 和白细胞介素-34 与 CSF1R 的结合,防止这些细胞中的 CSF1R 激活和 CSF1R 介导的信号传导。通过抑制 CSF1R 自磷酸化、CSF1 配体结合诱导的信号传导以及表达 CSF1R 的细胞的增殖,从而阻止巨噬细胞和单核细胞产生炎症介质并减少炎症。

2025 年 2 月 14 日,FDA 批准了 Romvimza(Vimseltinib)上市。

FDA 法规速递

《医用脉搏血氧仪-非临床和临床性能测试、

标签和上市前提交建议:对工业界和

FDA 雇员的指南草案》

2025 年 1 月 6 日,FDA 发布了一份题为《医用脉搏血氧仪-非临床和临床性能测试、标签和上市前提交建议:对工业界和 FDA 雇员的指南草案》的指南文件草案。

该指南文件草案为用于医疗目的的脉搏血氧仪的非临床和临床性能测试提供建议,包括具有脉搏血氧仪功能的监控器械,该功能可用于估计动脉血中的氧含量和脉搏率。提出这些建议的部分原因是担心脉搏血氧仪的准确性会受到一个人的皮肤色素沉着等因素的影响。这些建议可以帮助这些器械的性能评估,以支持上市前提交中的一致性要求,促进

对这些申报的高效审查。指南草案还提出了产品的标签建议,旨在促进脉搏血氧仪的安全和有效使用,并帮助用户了解与使用该器械相关的益处和风险。近年来,一些科学证据表明,一些脉搏血氧仪的准确性存在差异,尤其是在浅色和深色个体之间的较低动脉血氧饱和度方面。处方脉搏血氧仪的临床证据表明,深色皮肤色素沉着患者(与浅色皮肤色素沉着患者相比)的性能不同,这会导致患者面临特定疾病结果的风险增加。2024 年 2 月 2 日,FDA 召集专家组,讨论针对这些问题的拟议方法。该指南草案参考了 FDA 专家组的意见,讨论了制造商应向 FDA 提供的数据类型和数量,以评估提交上市前审查的脉搏血氧仪的性能,包括处方和非处方适应症以及标签注意事项。该指南草案的发布与 FDA 的良好指导实践法规一致。指南草案最终确定后,将代表 FDA 目前对“医疗用脉搏血氧仪——非临床和临床性能测试、标签和上市前提交建议”的意见。

《人工智能设备软件功能:生命周期管理和上市申报的建议:对工业界和 FDA 雇员的指南草案》

2025 年 1 月 6 日,FDA 发布了一份题为《人工智能设备软件功能:生命周期管理和上市申报的建议:对工业界和 FDA 雇员的指南草案》的指南文件草案。

FDA 长期以来一直在推广全生命周期方法来监管医疗器械,包括支持 AI 的器械,并承诺为这种方法制定指南。最近的一些工作包括为支持机器学习的器械制定良好机器学习实践(GMLP)和提高透明度的指导原则,以帮助推广安全、有效和高质量的机器学习模型。该指南草案旨在通过为支持人工智

能的器械提出全生命周期的考察方法来继续这些努力。该指南草案最终确定后,将就包含支持 AI 的设备软件功能的器械的上市提交内容提供建议,包括支持 FDA 评估安全性和有效性的文档和信息。该指南草案还针对人工智能器械的设计、开发和实施提供了建议,包括收集证据以评估产品是否适用于所有相关人口群体(例如种族、民族、性别和年龄),以确保这些器械对其预期用途保持安全和有效。这些相互关联的考虑因素在整个生命周期中都很重要,从开发的最早阶段到退役阶段,以提高产品的设计透明度。最后,该指南草案还提出了一些建议,以继续跟踪人工智能产品在上市后的性能。该指南草案中提出的建议基于 FDA 审查各种 AI 器械的经验。该指南草案的发布与 FDA 的良好指导实践法规一致。指南草案最终确定后,将代表 FDA 目前对“人工智能支持的器械软件功能:生命周期管理和注册申报提交建议”的考量。

《在第 564 条宣布紧急状态期间

对某些新兴病原体体外诊断器械的验证:

对工业界和 FDA 雇员的指南草案》

2025 年 1 月 6 日, FDA 发布了一份题为《在第 564 条宣布紧急状态期间对某些新兴病原体体外诊断器械的验证:对工业界和 FDA 雇员的指南草案》的指南文件草案。

该指南草案描述了在适用的公共卫生紧急状态期间验证体外诊断设备(IVD)针对新出现的病原体的一般建议。该指南和相关模板包括适用于紧急使用授权(EUA)请求中提交的测试数据和信息的建议,或适用于执法自由裁量权政策中所述的测试。

该指南描述了针对新出现的病原体验证 IVD 的一般建议,通过阐明 FDA 在根据《联邦食品、药品和化妆品法案》(FD&C 法案)宣布公共卫生紧急状态期间对测试验证的期望,帮助测试制造商更好地为未来的疫情做好准备。准确可靠的 IVD 对于在疫情暴发期间诊断、跟踪、治疗和阻断传染病的传播,以及诊断和治疗至关重要。该指南草案和相关模板参考了 FDA 应对 COVID-19 的两项独立评估中的建议。具体来说, FDA 在 2021 年 10 月发布了一份报告:“紧急使用授权评估——最终报告”。这份报告建议 FDA 制定一个框架,说明如何在宣布的 PHE 的情况下对新出现的病原体进行诊断测试验证。同样, FDA 的检查办公室在 2022 年 9 月发布了一份报告:“FDA 反复调整紧急使用授权政策以满足 COVID-19 检测的需求”。这份报告建议 FDA 为未来涉及新型病原体的紧急情况开发一套 EUA 模板,并扩大和改进 EUA 流程的资源,以及帮助 FDA 已经采取或正在采取的其他行动。该指南草案的发布与 FDA 的良好指导实践法规一致。指南草案最终确定后,将代表 FDA 目前对第 564 条宣布的紧急状态期间新出现的病原体的某些体外诊断器械验证的看法。

《医药产品临床评价中的性别差异研究:

对工业界的指南》

2025 年 1 月 7 日, FDA 的器械中心,药品中心,以及生物制品中心联合发布了一份题为《医药产品临床评价中的性别差异研究:对工业界的指南》的指南文件草案。

该指南分析认为医疗产品反应中与性别相关的

差异是评估产品安全性和有效性的的重要组成部分,有助于了解目标患者群体的安全性和有效性,改善患者护理。女性和男性之间的生理学差异可导致疾病表现、药代动力学、药效学和对治疗反应等的差异。该指南涉及的主题包括:(1)改善临床试验中女性招募、入组和保留的做法,以帮助确保研究结果对预期患者群体的普遍性;(2)分析性别差异的统计考虑;(3)分析和报告基于性别差异的结果。该指南草案的发布与 FDA 的良好指导实践法规一致。指南草案最终确定后,将代表 FDA 目前对“医疗产品临床评估中的性别差异研究”的想法。

《上市前批准申请和人道主义器械

豁免模块化审查:对工业界和 FDA 雇员的指南》

2025 年 1 月 13 日, FDA 发布了一份题为《上市前批准申请和人道主义器械豁免模块化审查:对工业界和 FDA 雇员的指南》的指南文件。

在传统的三类产品申报(PMA)或人道主义器械豁免申请(HDE)中,无论测试何时完成,申请人需要同时提交所有数据, FDA 仅在收到所有必需信息后才开始审查。从 1998 年开始, FDA 推出了一种替代监管途径,允许采用模块化方法进行 PMA 和 HDE 提交。模块化审查方法旨在提供一种机制,使申请人可以提前提交非临床数据和制造信息以供审查,同时仍使用申报器械收集、汇编和分析临床数据。这种方法的目的是通过允许申请人在完成非临床测试和分析后立即向 FDA 提交相关的申报独立模块,从而提高审查过程的效率。此外,与传统的 PMA 或 HDE 申请相比,模块化方法允许申请人在审查过程中更早地解决 FDA 指出的任何缺陷。对

于处于临床研究早期阶段的产品,建议采用这种模块化审查方法。然而,当申请人的产品或器械设计处于不断变化或可能发生变化的状态时,这种模块化审查方法并不合适。该指南主要讨论采用 FDA 的这种模块化审查方式的流程和注意事项。

EMA 上市新药

Datroway(达特罗伟)

2025 年 1 月 30 日,人用药品委员会(CHMP)发布积极意见,建议授予 Datroway 药品营销授权,该药品用于治疗乳腺癌。该申请由第一三共欧洲有限公司(DaiichiSankyoEuropeGmbH)提交。

Datroway 将以 100 毫克粉末形式供应,并可配制成浓缩溶液用于输液。其活性成分为达托泊单抗(ATC 代码:L01FX35),这是一种抗肿瘤药物,属于单克隆抗体-药物偶联物(ADC)。达托泊单抗可特异性结合表达 TROP2 的肿瘤细胞,并被内化至细胞内,在裂解过程中释放活性成分。该过程可导致 DNA 损伤,最终诱导肿瘤细胞凋亡。

一项 III 期随机开放标签研究针对不可切除或转移性激素受体(HR)阳性、HER2 阴性乳腺癌患者进行评估。研究表明,在患者接受过一至两种全身治疗后, Datroway 相较于化疗可显著延长无进展生存期(PFS),展现出其临床优势。

Datroway 的常见不良反应包括口腔炎、恶心、疲劳、脱发、便秘、呕吐、干眼症、角膜炎、贫血、食欲下降、天冬氨酸转氨酶(AST)升高、皮疹、腹泻、中性粒细胞减少症及丙氨酸转氨酶(ALT)升高。

适应症说明:

Datroway 作为单一疗法,适用于已接受内分泌治疗及至少一线晚期化疗的不可切除或转移性激素受体(HR)阳性、HER2 阴性乳腺癌成年患者。

Datroway 应由具备癌症治疗经验的医生处方并在其监督下使用。

本产品的详细使用指南将在产品特性摘要(SmPC)中说明。该摘要将在欧洲公共评估报告(EPAR)中发布,并在获得欧盟委员会的上市许可后,以所有欧盟官方语言提供。

EMA 法规速递

临床试验法规全面生效

自 2025 年 1 月 31 日起,欧盟(EU)所有临床试验均受《临床试验条例》(CTR)管辖,包括此前依据《临床试验指令》(CTD)批准的在研试验。这标志着为期三年的过渡期正式结束。在此期间,超过 5000 项临床试验已通过临床试验信息系统(CTIS)完成向 CTR 体系的过渡。CTIS 作为申办方和监管机构提交及评估欧盟临床试验申请的统一入口,进一步优化了试验审批与管理流程。

自 2025 年 1 月 30 日起,仍在进行但未迁移至新系统的试验可能面临欧盟成员国采取的纠正措施。过渡程序已不再适用,正在进行的 CTD 试验的申办方必须通过 CTIS 提交新的申请。

CTIS 设有一个公共数据库,供医疗专业人士、患者和公众查询,以确保法规要求的高透明度。临床试验的批准和监管由欧盟/欧洲经济区(EU/

EEA)成员国负责,而欧洲药品管理局(EMA)负责 CTIS 的维护。欧盟委员会则负责监督《临床试验条例》的实施。

在整个 2025 年,CTIS 的性能和用户体验将持续优化,以提升系统运行效率和用户便捷性。

CTR 的全面实施将进一步巩固欧洲在全球临床研究领域的吸引力。该法规简化了临床试验的申请、监管及公开注册流程,使所有临床试验申办方无论身处何地,均可使用统一系统并遵循一致程序申请试验授权,无论其与哪个国家主管机构(NCA)或国家伦理委员会对接。

与 CTR 相关的工作由“欧盟加速临床试验(ACTEU)”计划提供支持。该计划由成员国药品管理局局长(HMA)、欧盟委员会及欧洲药品管理局(EMA)共同推进,旨在变革临床试验的启动、设计及运行模式。ACTEU 的重点方向构成了 ACTEU2025-2026 多年期工作计划的核心基础。

EMA 因其环保努力获得认证

2025 年 2 月 17 日欧洲药品管理局(EMA)的环境管理体系已获得生态管理与审计计划(EMAS)认证,彰显了其对环境可持续性的坚定承诺。EMAS 是欧盟(EU)制定的自愿性环境管理与审计标准,旨在帮助组织评估、报告并提升其环境绩效,同时为优化环境管理、节约能源及提高资源利用效率提供规范化框架。

欧洲药品管理局(EMA)通过多种措施践行环保承诺。其办公楼已获得环保认证,并荣获 BREEAM“优秀”评级和能源标签 A++。在采购实践中,EMA 秉持可持续发展原则,例如,要求消耗品符合

欧盟生态标签标准,并优先选用可持续材料。此外,机构内部全面推行数字化工作流程,以减少纸张使用。

在电子设备的采购过程中,包括笔记本电脑、小型电器及其他电子产品,能源等级是关键考量因素之一,以确保高能效选择。

同时,EMA 积极倡导环保理念,鼓励员工积极参与可持续发展行动。

本环境声明对 EMA2023 年的环境绩效进行了分析,向公众及相关方提供 EMA 的环保表现、法规合规情况及其他相关信息。该报告将每年发布一次。

EMA 的 EMAS 注册有效期为三年,可在成功通过重新评估后续期。

EMA 建立高风险医疗器械科学建议常规程序

2025 年 2 月 10 日,欧洲药品管理局(EMA)与欧盟委员会紧密合作,为某些高风险医疗器械制造商建立了标准化程序,使其能够就预期的临床开发

策略和临床研究方案寻求科学建议。

目前,用于给药或药物移除的 III 类器械以及 IIb 类有源器械的制造商,可以通过专门的门户网站提交建议请求,并与处于临床开发不同阶段的医疗器械专家小组进行咨询。医疗器械专家小组提供的建议是推动创新并帮助患者更快获得安全有效设备的重要工具。

该定期科学建议程序是在 2023 年 2 月启动的试点项目基础上制定的,试点为该程序的建立提供了重要支持,并收集了制造商和专家小组的积极反馈。EMA 将在接下来的几周内发布关于该试点的详细报告。目前,提交这些建议请求不需要支付任何费用。有关提交流程的详细信息,包括申请人的分步说明和每月提交的截止日期,可在 EMA 官方网站上查阅。

对于用于治疗罕见疾病的高风险医疗器械,制造商应通过正在进行的试点计划申请建议,以支持孤儿医疗器械的研发。根据(EU)2022/123 法规,EMA 提供秘书处支持专家小组的工作。

前沿信息

Nature

Nature Communications:

深度学习模型为无创早期癌症诊断注入新动力

2025 年 1 月 16 日,德国癌症研究中心(DKFZ) Pavlo Lutsik 教授团队在期刊《Nature Communications》上发表了题为“MethylBERT enables read-level DNA methylation pattern identification and tumour deconvolution using a Transformer-based model”(MethylBERT 通过基于 Transformer 的模型,能够实现读段水平的 DNA 甲基化模式识别及肿瘤解卷积)的研究论文。研究表明,MethylBERT 的表现优于现有的解卷积方法,无论甲基化模式的复杂程度、读取长度和读取覆盖率如何,都表现出很高的准确性。此外,该研究还展示了它在细胞类型解卷积以及使用液体活检样本进行非侵入性早期癌症诊断方面的适用性。MethylBERT 代表了读数级甲基组分析的重大进步,能准确估计肿瘤纯度。

DNA_m 可通过测序方法进行分析,如全基因组亚硫酸氢盐测序(whole genome bisulfite sequencing, WGBS)或还原表征亚硫酸氢盐测序、无扩增长读测序,以及基于亚硫酸氢盐的微阵列方法。基于测序的数据在循环肿瘤 DNA(circulating tumour DNA,

ctDNA)分析中更为重要,有助于对癌症患者进行无创早期诊断、预后判断和治疗反应监测。

该研究提出了 MethylBERT,一种基于变压器双向编码器表征(Bidirectional Encoder Representations from Transformers, BERT)的深度学习方法,用于读数级甲基化模式识别和肿瘤纯度估计。MethylBERT 使用改进的 BERT 模型来编码读数级甲基化组,并将序列读数分类为肿瘤或正常细胞类型。

该研究对 MethylBERT 进行了全面评估,结果表明,MethylBERT 在读数级甲基化模式分类和肿瘤纯度估计方面优于其他方法。该研究建议将 MethylBERT 用于基于 ctDNA 分析和细胞类型解旋的癌症早期诊断。

总之,MethylBERT 作为基于 Transformer 架构的创新模型,在 DNA 甲基化分析领域展现出多重技术优势:基准测试表明,该模型在不同复杂度甲基化模式、可变读数长度及覆盖率的模拟场景中均保持最优性能,不仅能精准完成读数分类和肿瘤纯度评估,其预训练与模型迭代过程中后验概率的动态演化规律更为深度学习模型的可解释性提供了新视角。该技术突破样本类型限制,既可对实体瘤组织/血浆样本进行细胞类型解卷积,亦能处理非癌性甲基组数据,成功应用于基于血浆样本的早期癌症患者与健康人群分类验证。相较于传统方法局限于特定样本

类型的缺陷, MethylBERT 展现了优异的泛化能力。未来发展方向聚焦于模型轻量化与长读长测序适配, 通过参数优化提升计算效率, 开发针对长读数据中复杂甲基化模式的解析算法, 为肿瘤特异性表观遗传标志物的挖掘提供稳健分析框架, 最终推动该工具在癌症早筛、异质性肿瘤解析及多组学整合研究中的广泛应用, 显著拓展 DNA 甲基化测序数据的临床转化潜力。

[摘自《Nature Communication》卷 16, 文章编号: 788(2025)]。

Nature: UM171 与 KBTBD4 突变

如何共同驱动癌症发展

2025 年 2 月 12 日, 美国哈佛大学/华盛顿大学的研究人员在期刊《Nature》上合作发表了题为“Converging mechanism of UM171 and KBTBD4 neomorphic cancer mutations”(UM171 和 KBTBD4 新形态癌突变的趋同机制) 的研究论文。该研究揭示了 KBTBD4 癌症突变通过重编程 PPI 促进 HDAC1/2 降解的机制, 并展示了其与分子胶 UM171 的机制相似性。这些发现为开发针对髓母细胞瘤的治疗策略提供了新的靶点和理论基础, 并为未来从头设计分子胶提供了前景。

在泛素-蛋白酶体系统中, 人们早已知道人类疾病突变会损害多个 E3 泛素连接酶的功能。相比之下, 促进底物蛋白异常降解的 E3s 功能增益突变, 直到最近才作为一种引人入胜的现象出现。虽然有文献记载了超形态 E3 基因突变的病例, 这些突变通过改变连接酶的稳定性或调控而导致非计划的底物泛素化, 但直接诱导新底物参与和降解的新形态

E3 基因突变, 即“新降解”, 代表了 E3 连接酶失调的一种新模式。

CULLIN3-RING E3 连接酶(CULLIN3-RING E3 ligase, CRL3)底物受体 KBTBD4 的癌症突变是 E3 连接酶新异构突变的第 1 个令人信服的案例。KBTBD4 在第 3 组和第 4 组髓母细胞瘤(medulloblastomas, MBs) 中反复发生突变, 这些分子亚型与预后不良和缺乏有效治疗方案有关, 在松果体实质瘤中也是如此。最常见的突变包括 P311delinsPP 和 R313delinsPRR(以下简称 P 和 PR), 它们会促进 LSD1-HDAC1/2-CoREST(LSD1-HDAC1/2-CoREST, LHC)复合物中 CoREST 和 LSD1 亚基的新形态降解。KBTBD4 也参与了 UM171 的作用机制, UM171 是造血干细胞扩增的小分子激动剂, 可诱导 CoREST 降解。尽管存在这些联系, 但突变 KBTBD4 的分子靶点和机制仍不清楚。结合一项同伴研究, 团队在此揭示了 UM171 与 KBTBD4 癌症突变之间惊人的机理模拟。

总之, 本研究系统揭示了 KBTBD4 基因癌症突变通过“分子胶”样机制重塑蛋白质互作网络的核心分子机制; 致癌突变通过重构 KBTBD4 的 2b-2c 环结构, 以形状互补方式精准对接 HDAC1 活性位点, 形成类似小分子 UM171 增强的界面接触模式, 促使 HDAC1/2 辅阻遏复合体异常降解。深度突变扫描技术揭示插入突变相较于点突变在诱导新生 PPI 方面具有独特优势, 其通过重构蛋白表面拓扑结构有效增强弱相互作用, 证实遗传变异与化学扰动在分子机制层面存在功能收敛性。冷冻电镜结构解析进一步显示, 癌症突变诱导的构象变化与分子胶药效具有结构模拟性, 为 HDAC1/2 抑制剂治疗

携带 KBTBD4 突变的髓母细胞瘤提供了理论依据。值得注意的是,这种突变驱动的“内源性分子胶”效应不仅建立了肿瘤发生新范式,更为开发靶向异常 PPI 网络的精准疗法开辟了新路径,未来通过解析 HDAC1/2 降解下游通路及探索更多化学-遗传协同靶点,有望实现从机制研究到临床转化的突破。

[摘自《Nature》卷 639,241-249 (2025)]

Nature:在胰腺癌患者体内培养“长寿战士”

CD8 T 细胞,抗癌效果惊艳

2025 年 2 月 19 日,美国纪念斯隆凯特琳癌症中心的研究团队在期刊《Nature》上发表了题为“RNA neoantigen vaccines prime long-lived CD8 T cells in pancreatic cancer”(RNA 新抗原疫苗在胰腺癌中激活长寿命的 CD8 T 细胞)的研究论文。这项研究展示了 mRNA 新抗原疫苗在胰腺导管腺癌(Pancreatic Ductal Adenocarcinoma, PDAC)中诱导强、特异性、功能性和持久 T 细胞反应的潜力,为癌症疫苗的广泛测试和应用提供了支持。

团队之前报道过 1 项研究者发起的辅助序贯抗 PD-L1(atelozolizumab, 单次疫苗接种前剂量)的 1 期试验的早期临床和免疫学结果,然后是 8 次静脉内初免剂量的个体化尿苷 mRNA 新抗原疫苗(自基因头孢莫新生;包含多达 20 种主要组织相容性复合体 I 类(major histocompatibility complex class I, MHC I)和 II 类(MHC II)限制性新抗原,针对主要体细胞客体突变在 atelozolizumab 后 3 周给药), mFOLFIRINOX(12 个周期)和单次疫苗加强剂量在 19 名手术切除的 PDAC 患者中(安全性可评估队列包括 16 名接种疫苗的患者和 3 名接受 atelozolizumab 治疗的

患者)。在中位随访 1.5 年时,在 16 名接种疫苗的患者(生物标志物可评估队列)中,有 8 名患者自基因头孢梅兰诱导了与延迟 PDAC 复发相关的高强度、多功能新抗原特异性 CD8 效应 T 细胞。

总之,本研究系统解析了 KBTBD4 致癌突变通过“内源性分子胶”机制驱动肿瘤发生的多维度机制:①突变通过重构 KBTBD4 的 2b-2c 环空间构象,使其与 HDAC1 活性位点形成形状互补性结合,不仅促进 HDAC1/2 辅阻遏复合体的异常降解,更在结构水平复现了小分子 UM171 增强蛋白界面的药效模式,揭示遗传变异与化学干预的分子机制同源性;②深度突变扫描揭示插入突变相较点突变在诱导新生 PPI 方面具有显著优势,其通过重塑蛋白表面拓扑结构有效放大弱相互作用,这种“构象选择-亲和力增强”的双重效应为癌症突变模拟分子胶功能提供了实验证据;③冷冻电镜解析的突变诱导界面接触模式,为 HDAC1/2 抑制剂靶向 KBTBD4 突变型髓母细胞瘤提供了结构生物学依据,而突变介导的 HDAC1/2 降解下游效应仍需深入探索;④研究创新性提出癌症突变通过“基因编码的分子胶”机制赋予蛋白新功能的范式,这种化学-遗传扰动在分子原理层面的功能收敛性,不仅拓展了肿瘤靶向治疗策略的开发思路,更为利用合成致死策略挖掘新型治疗靶点开辟了道路。

(摘自《Nature》. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08508-4>)

Nature Communications:预测癌症免疫治疗

反应迎来“精准医疗”新突破

2025 年 3 月 4 日,复旦大学附属肿瘤医院的研

究团队在期刊《Nature Communications》上合作发表了题为“Antigen-presenting cancer associated fibroblasts enhance antitumor immunity and predict immunotherapy response”(抗原呈递的癌症相关成纤维细胞增强抗肿瘤免疫并预测免疫治疗反应)的研究论文。

癌症相关成纤维细胞(Cancer-associated fibroblasts, CAF)是肿瘤组织、器官和组织中数量最多的细胞,对肿瘤的生长、侵袭和耐药性有重大影响。CAF对肿瘤免疫的影响也受到了极大关注。CAFs不仅通过PD-L1/PD1协调受体轴直接阻碍T细胞的抗肿瘤功能,还能上调肿瘤细胞中PD-L1的表达,促进免疫逃避。然而,在胰腺癌小鼠模型中靶向清除 α -SMA CAFs后,肿瘤生长不仅没有被抑制,反而加速了,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)内的免疫抑制细胞浸润也增加了,这表明CAFs在维持抗肿瘤免疫反应中也起着至关重要的作用。

本研究突破性揭示了抗原呈递型癌症相关成纤维细胞(Cancer-associated fibroblasts, apCAF)在肿瘤微环境中的双重调控机制及其临床转化价值:①在胃癌微环境中首次鉴定出具有MHC II分子高表达和抗原呈递通路激活特征的apCAF亚群,其存在与患者良好预后显著相关,通过激活CD4⁺T细胞介导的抗肿瘤免疫抑制肿瘤进展;②跨癌种分析显示apCAF功能具有显著组织特异性——肺癌中通过TCR信号传导协同C1q分泌维持CD4⁺T细胞存活,乳腺癌中虽与预后正相关却可能诱导Treg分化导致免疫抑制,而胃癌中因共刺激分子缺失致使apCAF与Treg扩增相关联,揭示微环境信号网络

对apCAF功能极化的决定性作用;③临床队列研究证实apCAF可作为免疫检查点阻断(ICB)疗效预测的生物标志物:治疗前高浸润apCAF的患者对ICB响应率提升,且治疗后应答者呈现apCAF进一步扩增的动态变化,泛癌分析验证其浸润水平与免疫治疗反应率呈正相关。这些发现不仅重新定义了CAF亚群的免疫调节功能,更为基于apCAF定量检测的精准免疫治疗分层及通过微环境重编程增强ICB疗效提供了理论依据。

[摘自《Nature Communications》卷16,文章编号:2175(2025)]

Nature: 儿童多系统炎症综合症的免疫密码——MIS-C 研究新突破

2025年3月12日,德国风湿病研究中心的Mir-Farzin Mashreghi团队在期刊《Nature》上合作发表了题为“TGF β links EBV to multisystem inflammatory syndrome in children”(TGF β 将EB病毒与儿童多系统炎症综合征联系起来)的研究论文。揭示了SARS-CoV-2感染后儿童多系统炎症综合征(multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C)的发病机制,重点探讨了转化生长因子 β (TGF β)与EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)再激活之间的关联。

MIS-C患儿急性期血清中TGF β 水平显著升高,与重症COVID-19成人患者相当,且远高于健康儿童或轻度感染者。TGF β 通过激活SMAD2/3信号通路,抑制病毒反应性记忆T细胞的再激活功能,导致抗原特异性T细胞应答受损。单细胞RNA测序显示,MIS-C患者的T细胞、B细胞和单核细胞均

呈现 TGF β 信号通路的激活特征,同时单核细胞的抗原呈递能力显著下降。阻断 TGF β 可逆转这些免疫细胞的异常表型。

MIS-C 患者外周血中广泛存在 TCRV β 21.3+ T 细胞的扩增,这类 T 细胞与清除 EBV 感染 B 细胞的效应 T 细胞克隆高度相似。实验证实,TCRV β 21.3+ T 细胞对 EBV 感染的 B 细胞具有特异性杀伤能力,但 TGF β 可通过抑制细胞毒性功能削弱其清除病毒的能力。进一步分析发现,MIS-C 患者的 T 细胞受体库与 EBV 特异性 T 细胞高度重叠,提示 EBV 抗原可能驱动了 TCRV β 21.3+ T 细胞的扩增。

TGF β 诱导 EBV 再次激活血清 TGF β 水平升高可直接触发 EBV 潜伏感染的 B 细胞进入裂解周期,表现为 EBV 立即早期基因 BZLF1 的表达上调。临床数据显示,MIS-C 患者的 EBV 血清阳性率(80.7%)显著高于同龄健康儿童(56%),且 EBV 病毒载量在部分患儿中检测到升高,提示 EBV 再激活可能加剧炎症反应。

其治疗与临床意义在于糖皮质激素(如甲泼尼龙)治疗可诱导 CD163+单核细胞亚群的出现,但可能通过抑制炎症反应间接影响免疫细胞功能。研究提出,靶向 TGF β 的治疗策略(如中和抗体)或增强 EBV 特异性 T 细胞功能可能改善 MIS-C 的预后。

总之,MIS-C 的发病与 SARS-CoV-2 感染后 TGF β 的异常升高密切相关,其通过抑制 T 细胞功能并诱导 EBV 再激活,导致全身性高炎症反应。这一发现为开发针对 TGF β 的干预措施提供了理论依据,并提示 EBV 监测在 MIS-C 管理中的潜在价值。此外,研究未明确 TGF β 升高的时间动态及其与 EBV 再激活的因果时序,未来需通过纵向研究验

证。且样本量较小(145 例 MIS-C 患儿)可能影响统计效力,需更大规模队列验证结论的普适性。

(摘自《Nature》<https://doi.org/10.1038/s41586-025-08697-6>)

Science

Science: 从免疫细胞到智能诊断:

B 细胞和 T 细胞受体序列的机器学习应用

2025 年 2 月 21 日,美国斯坦福大学的研究团队在期刊《Science》上发表了题为“Disease diagnostics using machine learning of B cell and T cell receptor sequences”(利用 B 细胞和 T 细胞受体序列的机器学习进行疾病诊断)的研究论文。Zaslavsky 等人开发了一个框架 Mal-ID(用于免疫诊断的机器学习),用于解释人类血液样本中 B 细胞和 T 细胞受体(BCR 和 TCR)的可变序列。在训练过程中,研究人员在健康个体和患病个体之间比较了 BCRs 和 TCRs 序列特征的 6 种表示,以了解共性,并将这些特征组合在一个模型中以预测疾病状态。这种方法能够区分对照组、患有不同自身免疫性疾病或病毒感染的个体,以及接种流感疫苗的个体。

B 细胞受体(B cell receptors, BCR)和 T 细胞受体(T cell receptors, TCR)使这些免疫细胞能够识别病原体上的特定抗原并做出反应,有时还能识别身体自身的组织。编码 BCR 和 TCR 的基因是在单个细胞的发育过程中通过基因组中片段的随机重组产生的,具有作为与免疫系统活动相关的多样化序列生物标志物的潜力。BCR 和 TCR 群体在暴露于病

原体、接种疫苗后,以及自身免疫性疾病中对自身抗原的反应发生变化,反映了免疫反应期间 B 细胞和 T 细胞的克隆扩增和选择。对 BCR 和 TCR 基因进行测序和解释,可以为多种疾病的同步评估提供单一的诊断测试。

尽管该模型经过训练可以对多个异质类别进行分类,但它也可以专门用于检测特定病症。在专门用于区分狼疮患者与其他患者和健康对照组时,分类器的灵敏度达到了 93%,特异性达到了 90%。与目前的检测方法相比,这种性能表明 BCR 和 TCR 序列分析具有检测临床相关信号的潜力。

与来自健康供体的序列相比,该模型为来自外部数据库的与 SARS-CoV-2 结合的 BCR 序列赋予了更高的 COVID-19 关联分数。研究人员还验证了批次效应和人口统计学因素(如年龄、性别和血统)不会对疾病分类性能造成影响,而且该模型在其他实验室的外部数据集上进行测试时表现良好。

这项初步研究表明,免疫受体测序数据可以区分一系列疾病状态并提取生物学见解,而无需事先了解抗原特异性受体模式。随着进一步的验证和扩展, Mal-ID 可能会产生利用免疫受体群中包含的大量信息进行医学诊断的临床工具。

(摘自《Science》387 卷,6736 期)

Science: 揭秘 FPR2 与神经酰胺的结合之谜:

开启代谢疾病治疗新路径

2025 年 3 月 13 日,山东大学齐鲁医学院先进医学研究院的 Jin-Peng Sun 团队在期刊《Science》上合作发表了题为“Metabolic signaling of ceramides through the FPR2 receptor inhibits adipocyte thermo-

genesis”(通过 FPR2 受体的神经酰胺代谢信号传导抑制脂肪细胞产热)的研究论文。这篇研究揭示了神经酰胺(ceramides)通过 FPR2 受体抑制脂肪细胞产热的结构与分子机制,为代谢疾病的治疗提供了新方向。

神经酰胺作为细胞膜脂质的重要组分,长期被认为与肥胖、2 型糖尿病等代谢紊乱密切相关,但其作为信号分子的跨膜传递机制尚不明确。研究人员发现,长链神经酰胺(如 C16:0)通过结合 G 蛋白偶联受体 FPR2,激活 G α i 信号通路,抑制细胞内环磷酸腺苷(cAMP)水平,从而降低棕色和米色脂肪细胞的产热能力。在 FPR2 基因敲除小鼠中,外源性神经酰胺对脂肪产热的抑制作用被完全消除,且脂肪特异性敲除 FPR2 的小鼠表现出更强的产热表型,提示 FPR2 是神经酰胺调控能量代谢的关键受体。

通过冷冻电镜技术,研究团队解析了 FPR2 与 C16:0、C18:0 及 C20:0 神经酰胺结合的三维结构。结果显示,神经酰胺的鞘氨醇疏水链深入受体正构结合口袋,与 F110、F257 等芳香族残基形成 π - π 相互作用,而脂肪酸链则通过疏水环境与受体结合。分子动力学模拟进一步表明,脂肪酸链的饱和度和长度决定了其与 FPR2 的结合稳定性:含双键或超长链的神经酰胺无法适配受体的结合口袋,解释了 FPR2 对特定神经酰胺的选择性。此外,通过突变 FPR2 的关键残基(如 E89、H102),研究人员验证了这些位点对神经酰胺信号传导的必要性,并发现其他近源受体(如 FPR1、FPR3)因关键残基差异无法响应神经酰胺,揭示了 FPR2 的特异性识别机制。

功能实验表明,FPR2 介导的神经酰胺信号在高

脂饮食诱导的肥胖模型中加剧了代谢异常,而抑制 FPR2 可改善葡萄糖耐受和能量消耗。这项研究不仅阐明了神经酰胺通过膜受体直接调控代谢的分子基础,还提出了靶向 FPR2 拮抗剂作为治疗肥胖和脂肪肝等疾病的潜在策略。其结构生物学发现为设计特异性药物提供了关键依据,未来或可通过干预 FPR2 信号通路,逆转神经酰胺对脂肪产热的抑制,从而改善代谢健康。

(摘自《Science》第 387 卷,第 6736 期)

Science:外源性 DNA 在酵母细胞中的染色质行为与机器学习预测

2025 年 2 月 7 日,法国巴斯德研究所的 Romain Koszul 团队在期刊《Science》上合作发表了题为“Sequence-dependent activity and compartmentalization of foreign DNA in a eukaryotic nucleus”(真核细胞核中外源 DNA 的序列依赖性活性和区室化)的研究论文。研究了外源 DNA 在真核生物细胞核中的染色质活性与空间区室化机制,以酿酒酵母为模型,揭示了 DNA 序列组成如何决定其染色质状态及核内定位。

该研究将两种 GC 含量差异显著的细菌染色体(24% GC 的 *Mycoplasma mycoides* 和 40% GC 的 *Mycoplasma pneumoniae*)整合至酵母基因组中,结合多组学分析与机器学习模型,系统探讨了外源 DNA 的染色质组装、转录活性和三维结构特征。

实验发现,GC 含量与宿主相近的外源 DNA(如 40% GC 的 Mpneumo)能够形成类似酵母的活跃染色质(Y 型),核小体排列紧密(间隔约 160 bp),转录活性高,并与宿主染色体在核内混合。而低 GC

的外源 DNA(如 24% GC 的 Mmyco)则形成不活跃的染色质(U 型),核小体间隔延长至 174 bp,转录活性显著降低,并在核内形成独立的球状区室,与宿主染色体空间隔离。这种区室化现象不依赖传统异染色质标记(如 H3K9me3)或酵母 SIR 复合体,但依赖于宿主基因组的整体转录活性——抑制转录会导致区室化消失,提示转录活动可能通过机械约束或生化环境变化驱动空间分隔。

进一步通过卷积神经网络(CNN)分析发现,仅基于酵母基因组序列训练的模型能准确预测外源 DNA 的染色质特征(如核小体定位、黏连蛋白结合及 RNA 聚合酶 II 分布),表明 DNA 序列的 GC 含量、二核苷酸组成等特征直接决定其染色质行为。例如,中等 GC 含量(30–50%)区域核小体覆盖最佳,而高 GC 区域更易招募转录机器,低 GC 区域则倾向于形成抑制性染色质。这种序列依赖的预测能力为合成基因组设计和基因水平转移研究提供了重要工具。

此外,研究发现外源 DNA 的转录方向与原细菌基因方向一致,可能与 DNA 链的碱基偏向性(如 AT/GC 偏斜)有关,这种保守性可能促进水平转移基因的功能整合。同时,黏连蛋白在无转录活性的 U 型染色质中仍能介导染色体压缩,表明其环挤压功能不完全依赖转录障碍,扩展了对染色体折叠机制的理解。

研究还构建了嵌合染色体模型,发现活跃(Y 型)与不活跃(U 型)染色质区域即使交替排列仍会自发形成空间区隔,类似于高等真核生物中常染色质与异染色质的区室化。这种基于序列的区室化机制可能起源于早期真核生物,通过隔离非活性序列

或整合功能性外源 DNA,推动基因组复杂化与进化创新。

综上,该研究阐明了 DNA 序列组成通过染色质状态决定外源 DNA 在宿主核内的命运,揭示了序列-染色质-核结构的深层联系,为理解基因组进化、基因转移及合成生物学应用提供了重要理论依据。

(摘自《Science》第 387 卷,第 6734 期)

Science:肌源性肌肉生长抑制素 ——卵泡刺激素合成的关键驱动因素

2025 年 1 月 16 日,蒙特利尔麦吉尔大学药理学和治疗学系的 Daniel J. Bernard 团队在期刊《Science》上合作发表了题为“Muscle-derived myostatin is a major endocrine driver of follicle-stimulating hormone synthesis”(肌源性肌肉生长抑制素是促卵泡激素合成的主要内分泌驱动因素)的研究论文。这项研究揭示了肌肉来源的肌生长抑制素(myostatin)作为内分泌激素在促卵泡激素(FSH)合成中的关键作用,挑战了传统上认为 activin B 是 FSH 主要驱动因子的观点。

FSH 由垂体促性腺细胞合成,对生殖功能至关重要,传统模型认为垂体局部产生的 activin B 通过自分泌或旁分泌方式刺激 FSH。然而,研究人员通过基因敲除小鼠模型发现,敲除 activin B 亚基(Inhbb)后,FSH 水平不降反升,且垂体特异性敲除 Inhbb 的小鼠(cKO)FSH 未受影响,表明 activin B 并非 FSH 合成的必要因素。进一步实验显示,activin B 缺失导致的 FSH 升高可能源于性腺抑制素 B 的负反馈减弱,而非垂体自身信号的变化。

研究团队随后探索了其他转化生长因子 β

(TGF β)家族成员的作用。通过敲除 TGFBR1 受体,发现小鼠血清 FSH 显著降低,但垂体 Fshb mRNA 水平未变,提示 TGFBR1 参与 FSH 分泌而非合成。双敲除实验(Acvr1b/Tgfb1 dcKO)进一步证实,同时阻断 ACVR1B 和 TGFBR1 受体几乎完全消除了 FSH,导致雌性小鼠不孕和雄性睾丸萎缩,表明这两个受体在 FSH 调控中具有协同作用。体外实验表明,肌生长抑制素和 GDF11 能直接激活 FSH 启动子并促进 Fshb mRNA 表达,且其作用依赖于 ACVR2A 和 TGFBR1 受体。体内中和抗体实验显示,抑制肌生长抑制素或 GDF11 可显著降低 FSH 水平,而抑制 activin A 仅产生短暂微弱效果,进一步支持肌生长抑制素的主导地位。

研究人员通过肌肉特异性敲除(cKO)和全身敲除(KO)模型证明,骨骼肌是循环肌生长抑制素的主要来源。肌生长抑制素缺失导致小鼠 FSH 水平下降约 50%,雌性排卵减少、生育力降低,雄性睾丸功能受损。腺相关病毒(AAV)介导的肌生长抑制素回补实验则成功恢复了 KO 小鼠的 FSH 水平,证实其必要性。此外,联合抑制肌生长抑制素、GDF11 及 activin A/B 的抗体可几乎完全消除 FSH,表明在肌生长抑制素缺失时,其他 TGF β 家族成员可部分代偿。跨物种实验显示,中和肌生长抑制素同样降低大鼠 FSH,提示这一机制可能普遍存在。

这一发现不仅揭示了肌肉-垂体轴在生殖调控中的新作用,还挑战了 activin 的“经典角色”。肌生长抑制素的高循环水平可能使其成为 FSH 的主要调节者,而 activin 的作用在生理条件下可能被卵泡抑素(follistatin)中和。研究还指出,针对肌生长抑制素的临床疗法(如用于肌肉萎缩疾病)可能对生

育能力产生意外影响。未来需进一步探索这一机制在人类中的适用性,并评估肌生长抑制素水平与生殖健康的关系。这些成果为理解内分泌调控网络提供了新视角,并为生殖障碍和肌肉相关疾病的治疗策略提供了重要参考。

(摘自《Science》第 387 卷,第 6731 期,329-336)

CELL

Cell: HypoxyStat, 一种小分子形式的 缺氧疗法,可增加氧-血红蛋白亲和力

2025 年 2 月 17 日,美国加州大学团队的 Skyler Y. Blume 与 Ankur Garg 在《cell》上发表了题为:“HypoxyStat, a small-molecule form of hypoxia therapy that increases oxygen-hemoglobin affinity”的研究论文,该论文在慢性吸入性缺氧在线粒体 Leigh 综合征的主要动物模型 Ndufs4 敲除 (KO) 小鼠中具有显著的治疗作用的基础上,将这一发现扩展到其他线粒体疾病和更常见的疾病。基于这些发现,最近完成了 1 期临床试验,以评估吸入低氧治疗的可行性,进一步强调了缺氧在线粒体疾病中的治疗潜力。

然而,基于气体的疗法固有的挑战阻碍了我们的发现快速转化为临床。该研究测试了一个小分子(以下简称 HypoxyStat),它增加了血红蛋白对氧的结合亲和力,从而减少氧卸载到组织。研究人员测试的当前小分子导致氧-Hb 结合亲和力显著左移,并导致 Ndufs4 KO 小鼠模型的生命延长 3 至 4 倍。

这与吸入缺氧观察到的效果相当。每日口服 HypoxyStat 导致呼吸正常(21% O₂) 空气。在疾病发作前给药时,这种治疗显著延长了 Ndufs4 KO 小鼠的生命并挽救了疾病的其他方面,包括行为、体重、神经病理学和体温。HypoxyStat 还能够在非常晚期逆转疾病,从而作为临床上易于处理的缺氧疗法。

尽管这项研究侧重于线粒体 Leigh 综合征,但 HypoxyStat 疗法的基本原理可以扩展到其他线粒体疾病和受益于缺氧治疗的更常见疾病。在其他疾病模型中测试 HypoxyStat 对于扩大其治疗范围至关重要。这项工作代表了朝着实用且可扩展的缺氧治疗方法迈出的重要一步,将一个自相矛盾的概念推进到临床转化领域。

(摘自 Cell 188,1-9, March 20, 2025)

Cell:不同的错配修复复合基因决定了神经元 CAG 重复扩增率以驱动 HD 小鼠的选择性发病机制

2025 年 2 月 11 日,美国加州大学的王楠在《cell》上发表了题为:“Distinct mismatch-repair complex genes set neuronal CAG-repeat expansion rate to drive selective pathogenesis in HD mice”的研究论文,该论文旨在通过评估 9 个亨廷顿病 GWAS/MMR 基因的敲除 (KO) 等位基因对内源性小鼠亨廷顿蛋白 (Htt) 中具有 140 个 CAG 重复序列的亨廷顿病敲除小鼠模型 (Q140 KI) 中分子、病理和行为表型的修饰来解决这些问题。该研究揭示了 Msh3 和 Pms1 是亨廷顿病脆弱神经元中 CAG 扩增的关键驱动因素,导致体内进行性和选择性发病机制。

该研究的遗传分析揭示了编码不同 MMR 复合物(即 MutS β -MutL β) 的 HD GWAS/MMR 基因的一

个子集,对亨廷顿病易感神经元中表型三联征的发病机制至关重要:CAG 重复序列不稳定性、mHtt 聚集和转录病。对于这两个 MutS 复合物,我们的研究支持 MutS β (Msh3) 特异性基因的重要作用,但不支持 MutS α (Msh6) 特异性基因作为体内亨廷顿病发病机制的关键驱动因素,而 Msh2 的 KO (由两个 MutS 复合物共享) 具有中等的疾病修饰作用;该研究定义了转录病对亨廷顿病脆弱的纹状体和皮层神经元具有选择性,这些神经元也表现出高水平的 CAG 重复扩增和 mHtt 聚集开始的共现。此外,该研究表明 Msh3 和 Pms1 是此类分子病理的关键遗传驱动因素;研究揭示了在纯化的 MSN 细胞核中,体细胞 mHtt 重复扩增的年龄依赖性、线性、相对同步和快速速率 (+8.8 次重复/月),通过 Msh3 基因剂量减少,其显著减少 (2.3 次重复/月) 或稳定 (0.35 次重复/月)。

虽然我们的亨廷顿病小鼠模型表达来自内源性小鼠 Htt 基因座的 mHtt,但它并不能概括在亨廷顿病患者中发现的疾病的全部规模,这是所有亨廷顿病小鼠模型的局限性。此外,本研究中的行为评估仅限于旷场测试,可以扩展到其他领域。鉴于我们的研究是在亨廷顿病小鼠模型中进行的,因此需要未来的研究来验证和扩展一些关键发现的亨廷顿病患者。

(摘自 Cell 188,1-21, March 20, 2025)

Cell: 大肠杆菌中转录因子和必需酶的配体相互作用景观

2025 年 1 月 24 日,加拿大多伦多大学的彭辉在《cell》上发表了题为:“Ligand interaction landscape

of transcription factors and essential enzymes in E. coli”的论文,该论文旨在揭示了在网络水平上控制功能串扰的原理、结合口袋保守的不同模式以及用于设计选择性化学探针的支架。这种结构解析的配体相互作用组映射管道可以扩展,以阐明完整细胞的天然小分子网络,并可能揭示整个多细胞群落。

首先,该研究开发了一个用于高置信度识别大肠杆菌中天然蛋白质-配体相互作用的管道,并应用这种改进的管道来识别数百种疏水和亲水细胞内代谢物,这些代谢物与两类重要但不同的细菌蛋白共纯化,即必需酶和转录因子 (TFs);其次,通过添加严格的基于结构的评估,我们定义了 114 种大肠杆菌蛋白的小分子相互作用组,在 69 个酶和 45 个转录因子上映射了 296 个小分子结合口袋;最后,深入的 AI-生物物理分析揭示了配体界面的功能意义,DNA 结合调节因子的配体倾向于进化受限,而大多数必需酶的代谢物结合界面在微生物中广泛保守,确定的内源性配体为设计选择性合成化学探针提供了切入点。

总之,该研究扩展了之前开创性的代谢物配体作图工作通过引入一个增强的多模式平台,该平台可以增强对其他微生物系统、生长环境和物种背后的动态 PMI 网络的未来研究。虽然需要额外的进展来识别与人类微生物组相关的 PMI,但我们的工作证明了 LP/MS 和结构建模在大规模准确表征内源性配体的潜力,就像细菌蛋白质-蛋白质相互作用组在蛋白质组范围内进行定位一样。

(摘自 Cell 188,1-15 March 6, 2025)

Cell:设计的马赛克纳米颗粒可增强小鼠的交叉反应性免疫反应

2025 年 1 月 25 日,麻省理工学院的王磊在《cell》上发表了题为:“Designed mosaic nanoparticles enhance cross-reactive immune responses in mice”的研究论文,该论文旨在使用计算方法,设计了 SARS-CoV-2 RBD 的变体,并选择了 7 个天然 sarbecovirus 受体结合域(RBD),每个 sarbecovirus 受体结合域都预测可以正确折叠并消除抗体对可变表位的反应。

通过计算方法,研究人员设计了 SARS-CoV-2 RBD 的变体,并选择了 7 种天然沙贝科病毒 RBD,每种都预测能正确折叠并消除针对可变表位的抗体反应。将 RBD 连接到 60 个氨基酸的纳米颗粒上,制成展示两种(镶嵌-2COM)、五种(镶嵌-5COM)或七种(镶嵌-7COM)不同 RBD 的免疫原,以与镶嵌-8b 进行比较,镶嵌-8b 能够诱导交叉反应性抗体并保护动物免受沙贝科病毒的攻击。未接种疫苗和接种过新冠疫苗的小鼠接种镶嵌-7COM 后,产生了针对保守 RBD 表位的抗体,其血清对沙贝科病毒的结合和中和滴度高于镶嵌-8b。镶嵌-2COM 和镶嵌-5COM 对某些 SARS-CoV-2 变异株诱导的抗体效力高于镶嵌-7COM。然而,mosaic-7COM 对人畜共患的沙贝科病毒以及高度变异的奥密克戎毒株引发了更强烈的免疫反应,这支持了其用于防范新冠病毒变异株和人畜共患沙贝科病毒的用途。

这项工作中,由镶嵌-7COM 引发的增强的交叉反应性反应表明,通过计算优化蛋白质序列是增加展示的 RBD 多样性的另一种方式。总体而言,我们

的结果支持将计算方法与疫苗设计相结合,并进一步评估设计的 RBD NPs,特别是镶嵌-7COM,作为潜在的泛沙贝科病毒疫苗。

(摘自 Cell 188,1-15 February 20, 2025)

Cell:用于靶向鼻到脑药物递送的工程共生体

2025 年 2 月 5 日,新加坡国立大学的沈浩生在《cell》上发表了题为:“Engineered commensals for targeted nose-to-brain drug delivery”的研究论文,该论文引入了一种利用共生微生物将治疗剂鼻内输送到大脑的方法,专门针对嗅觉上皮和嗅觉通路,并使用肥胖作为模型疾病对其进行工程改造以实现治疗剂的鼻内递送。鼻内给药提供了一种绕过血脑屏障直接向大脑给药的途径。该路线的实际应用受到嗅觉上皮的空间限制和有限的容量的阻碍。为了克服这些限制,该研究人员设计了一种共生植物乳杆菌 WCFS1 菌株作为鼻内给药的靶向载体,旨在提高精度和有效性。

该研究中使用的植物乳杆菌 WCFS1 菌株表达内在 OppA 蛋白,该蛋白对 NaHS 表现出高亲和力,通过与神经元纤毛上的顶端 NaHS 结合,在嗅觉上皮内实现特异性定位。通过植物乳杆菌 WCFS1 的鼻内给药,证明植物乳杆菌 WCFS1 在嗅觉上皮内明显地释放了示踪分子异硫氰酸荧光素(FITC)。这个过程导致异硫氰酸荧光素在嗅觉上皮下方的固有层中扩散并最终积累,最后在大脑内的嗅球中。总的来说,验证了植物乳杆菌 WCFS1 对嗅觉上皮的选择性,并可可视化了有效载荷分子在嗅觉途径中的递送途径。为了评估鼻内给药对治疗应用的有效性,以肥胖为模型条件,修改了植物乳杆菌 WCFS1 菌株

以产生和运输三种在瘦素-黑皮质素通路中起关键作用的激素。这种干预旨在对抗维持高脂肪饮食的小鼠的肥胖。通过定位于嗅觉上皮的活细菌的重组表达,研究人员促进了这些食欲调节激素在嗅觉上皮内的持续释放。这些激素的生物利用度显著延长,从仅仅几个小时到 24 小时以上。值得注意的是,在嗅觉上皮中可检测到 α -黑素细胞刺激素(α -MSH)长达 24 小时,而瘦素和脑源性神经营养因子(BDNF)水平在最后一次植物乳杆菌 WCFS1 给药后持续至少 48 小时。在 8 周的治疗期间,接受每日剂量的产生激素的植物乳杆菌 WCFS1 的小鼠体重增加显著减少,并且葡萄糖代谢和脂肪量沉积均表现出改善。

总之,该研究提出的方法具有推进针对多种脑病的新型治疗方式的巨大潜力,并催化了鼻内药理学输送领域的进一步研究。阐明嗅觉微生物组、微生物代谢副产物和神经生理学功能之间的复杂动力学可能会阐明新的药理学靶点。预计这些发现将促进先进治疗策略的制定,最终增强神经系统健康并为广泛的脑部疾病提供解决方案。

(摘自 Cell 188,1-18 March 20, 2025)

Cell:从 RNA 毒素-抗毒素进化而来的 可重编程 RNA 靶向 CRISPR 系统

2025 年 2 月 18 日,美国麻省理工学院的 Shai Zilberzweig-Tal 在《cell》上发表了题为:“Reprogrammable RNA-targeting CRISPR systems evolved from RNA toxin-antitoxins”的研究论文,该论文旨在描述了一种集成的序列/结构进化追踪方法,用于识别靶向 RNA 的 CRISPR-Cas13 系统的祖先。

研究人员使用混合序列和结构搜索方法来确定 AbiF 是 Cas13 的潜在祖先,并进一步表征了一个称为 Cas13e 的中间 Cas13 样系统,它保留了 AbiF 和 Cas13 的特性;对来自 Cas13a/b/c/d、c13a1、F13a1/2 和 AbiF 的 HEPN 结构域进行了系统发育分析,结构比较、序列相似性和系统发育分析一致表明 AbiF、F13a1/2、c13c1 和 Cas13a/b/c/d 可能具有共同的祖先,推定的创始人 AbiF 分支 c13c1 和 F13a1/2 是 Cas13s 进化的关键进化中间体。他们发现,虽然 Cas13 是一个 RNA 引导的 RNA 靶向系统,但 AbiF 是一个非特异性的 TA 系统,其中 RNA 抗毒素阻止 RNase 毒素。从非引导 TA 系统向 RNA 引导 CRISPR 系统转变的结构变化得到了映射,为可重编程的 RNA 靶向机制如何从更简单的基于 RNA 的防御系统进化而来提供了见解。

综上所述,这项工作的结果详细解释了可重编程 RNA 引导的 CRISPR 机制是如何从非 RNA 引导的系统演变而来的,特别是蛋白质毒素-ncRNA 抗毒素对。更广泛地说,这项研究揭示了先天免疫系统在宿主和病原体之间永恒的军备竞赛中进化成适应性免疫系统的途径。

(摘自 Cell 188,1-16 April 3, 2025)

Cell:整体细胞器分析揭示了蛋白质组 规模的亚细胞定位和重塑

2024 年 12 月 31 日,美国斯坦福大学的 Marco Y. Hein 在《cell》上发表了题为:“Global organelle profiling reveals subcellular localization and remodeling at proteome scale”的研究论文,该论文提出了一种高分辨率策略,利用亚细胞免疫捕获与质谱联用来映

射人类蛋白质组的亚细胞结构。

该文建立了一个由工程化的 HEK293T 细胞系表达的 37 种亚细胞区室的表位标记物的库,包括膜结合和无膜细胞器。通过应用原生免疫共沉淀和质谱分析,能够确定超过 7,600 种蛋白质的定位,定义空间网络,并揭示细胞区室之间的相互联系。研究人员将细胞器 IP 与液相色谱-MS(LC-MS)耦合以定量定义亚细胞蛋白质组。将广泛的亚细胞结构覆盖与基于图形的分析框架相结合,使其能够在全球范围内绘制蛋白质定位图。除了将定位分配给表征不佳的蛋白质外,该研究的策略还定义了连接相邻隔室的互连网络。最后,证明该方法可以全面分析感染 HCoV-OC43 β 冠状病毒后的动态蛋白质组重塑。研究表明,许多蛋白质受其空间分布变化的调节,而不是受其总丰度的变化的调节,从而确定了亚细胞重塑的蛋白质组范围分析为阐明细胞反应提供了关键见解。特别是,已经将铁死亡确定为 OC43 感染所必需的促病毒反应。作者证明,这种方法可用于全面分析细胞扰动(如病毒感染)期间蛋白质组的重塑。结果表明,许多蛋白质的调控是通过其空间分布的变化,而不是总量的变化,突出了分析亚细胞重塑以阐明细胞响应的重要性。

总而言之,该研究分析亚细胞重塑如何补充全细胞蛋白质组学或转录组学分析,以捕获由给定扰动触发的细胞反应的完整景观。

(摘自 Cell 188, 1-19 February 20, 2025)

Cell: CXCL12 驱动不同人群冠状动脉解剖结构的自然变化

2025 年 3 月 5 日,美国斯坦福大学的 Pamela

E. Rios Coronado 在《cell》上发表题为:“CXCL12 drives natural variation in coronary artery anatomy across diverse populations”的研究论文,该论文对冠状动脉显性进行了全基因组关联研究,揭示了中等遗传性并确定了十个重要位点。

该研究利用冠状动脉优势的自然变异进行了冠状动脉解剖学/发育的全基因组关联研究(GWAS)。研究人员分析了>61,000名百万退伍军人计划(MVP)的基因分型参与者,他们使用侵入性冠状动脉造影进行了表型分析。发现了显著的遗传性并确定了CXCL12——一种与冠状动脉疾病(CAD)有关的基因——作为冠状动脉模式的潜在调节因子。基因组学分析了CXCL12位点中提名的候选因果变异,为了提供CXCL12水平变化可能影响冠状动脉分支变异的功能证据,研究人员分析了Cxcl12杂合小鼠的优势。使用杂合子而不是完全敲除小鼠来模拟预测的人类显性变异的表达降低,并且在实验中使用全器官免疫荧光或用荧光标记的异凝集素GS-IB体内标记评估了SpA优势性,结果显示qPCR评估野生型(Cxcl12)、杂合子(Cxcl12)心脏中的Cxcl12 mRNA水平+/+DsRed/+和纯合子(Cxcl12DsRed/DsRed)小鼠证明在Cxcl12DsRed/+比Cxcl12低约50%。此外,提出人类胎儿心脏中的CXCL12表达域会吸引CXCR4+动脉前ECs来模式动脉分支生长。这种活动将指导大多数心脏左心室后叶的RCA发展。我们还提出,与左侧优势相关的变体会改变转录因子结合并适度降低CXCL12转录。降低的CXCL12可能会阻碍或重定向RCA生长,以便LCA最终扩展以进行补偿。

总之,该研究的研究结果提供了确凿的证据,证

明 CXCL12 模式了人类冠状动脉的生长和分支。鉴于 CXCL12 在临床前模型中通过诱导侧支动脉使心脏血运重建的能力,该研究的数据是一个关键证据,增加了应用局部 CXCL12 的治疗可以诱导人类侧支动脉的信心。

(摘自 Cell 188,1-23, April 3, 2025)

Cell:使用 iMARS 进行合理的多酶架构设计

2025 年 3 月 6 日,上海交通大学的王佳伟、欧阳星宇在《cell》上发表了题为:“Rational multi-enzyme architecture design with iMARS”的研究论文,该论文旨在通过集成高通量活性测试和结构分析来快速设计最佳的多酶结构,开发了一个名为 iMARS 的标准化框架。

在该研究中,研究人员初步破译了多酶结构的空效率密码,并通过重塑空间在计算机中开发了多酶组装(iMARS),这是一个用于合理设计具有优越接头的多酶排列的计算框架。多酶组装计算设计流程包括四个主要步骤:(1)连接子库创建,(2)高通量结构模拟,(3)通道计算,以及(4)DO 值评分。首先,构建了一个连接子库,其中包含 1,025 个具有不同属性的连接子,包括从文献中挑选的 200 个连接子、200 个自然连接子和 625 个人工连接。然后,使用 ParaFold 对具有这些接头的融合($n=2,050$)进行结构预测。CAVER 嵌入到本地服务器中以自动计算衬底通道,DO 值评分基于拟合的空效率代码。iMARS 设计的一种用于生产白藜芦醇的人工融合酶在全细胞催化中的活性提高了 45 倍以上,而另一种合成融合酶在体外增加了聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)解聚。iMARS 也显著提高了支架介导的

用于香兰素生物合成的多酶复合物的催化效率。同时,补料分批发酵中的麦角硫因合成提高了 112%,这表明 iMARS 具有工业规模应用的潜力。

总之,本研究展示了一种提取合成多酶结构基本原理的构建理解方法。然后,使用理解构建策略,开发了多功能分子机器人人工组装的设计框架。作为分子水平的灵活策略,多酶组装不仅适用于级联优化,也适用于重新连接不同生物体中的代谢通量,从而实现更高效、更经济的生物制造,并扩大合成生物学的机会。

(摘自 Cell 188,1349-1362 March 6, 2025)

Cell:非工业化饮食的心脏代谢益处 与肠道微生物组调节有关

2025 年 3 月 6 日,加拿大的阿尔伯塔大学的李福勇、Anissa M. Armet 在《cell》上发表了题为:“Cardiometabolic benefits of a non-industrialized type diet are linked to gut microbiome modulation”的论文,该论文旨在探讨了由工业化肠道微生物组中罕见的细菌(*Limosilactobacillus reuteri*)组成的微生物组恢复策略的效果以及具有非工业化饮食模式关键特征

的饮食。该研究在一项针对健康加拿大成年人($n=30$)的随机对照喂养试验中,研究表征了恢复策略对罗伊氏乳杆菌持久性(主要目标)、肠道微生物组生态和代谢、宿主代谢和慢性病风险标志物的影响,并确定了预测临床结果的微生物组和代谢组特征。结果表明只能在一个个体中稳定地“重新引入”罗伊氏乳杆菌 PB-W1,并且通过一次性剂量,罗伊氏乳杆菌对微生物组生态学、血浆代谢组和慢性病的风险

标志物没有可检测的影响。此外,恢复饮食降低了微生物组的多样性,并且对微生物组组成和功能特征的影响在受试者之间差异很大,与基线时的较高个体间差异相比很小。然而,当在个体内进行评估时,饮食的影响解释了微生物组时间变化的很大一部分。此外,还检测到显著的组成变化,包括推定的促进健康的物种,并且互连性和稳定性增加。恢复饮食有益地改变了几种血浆代谢物,这些代谢物大多来自微生物,这些代谢物被认为在慢性非传染性疾病中发挥作用。

总之,该研究指出有能力以有益的结果纠正肠道微生物组的相关组成和功能特征,即使不可能更完全地恢复多样性。工业化改变的几种微生物组特征在病理学中具有公认的作用(例如,发酵能力、SCFAs、嗜血细胞、粘液降解)得到了纠正,并预测了饮食的相当大的临床益处。但该研究无法确定微生物组变化在多大程度上导致了饮食的临床影响。需要进一步的研究来证实非工业化饮食的机制基础和微生物组的因果贡献。

(摘自 Cell 188,1226-1247 March 6, 2025)

The Lancet

Lancet: 针对血清型 A、C、W、Y 和 X 的五价脑膜炎球菌结合疫苗在 9 个月和 15 个月大时与常规儿童疫苗共同接种时的安全性和免疫原性: 一项在马里单中心、双盲、随机、对照、3 期、非劣效性试验

2025 年 3 月 11 日,马里兰大学医学院的 Fatoumata Diallo 在《lancet》上发表了题为:“Safety and

immunogenicity of a pentavalent meningococcal conjugate vaccine targeting serogroups A, C, W, Y, and X when co-administered with routine childhood vaccines at ages 9 months and 15 months in Mali: a single-centre, double-blind, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial”的研究论文,该论文旨在评估了针对血清型 A、C、Y、W 和 X(NmCV-5)的五价脑膜炎球菌结合疫苗相对于获得许可的四价脑膜炎球菌结合疫苗(MenACWY-TT)在 9 个月和 15 个月大时与常规儿童疫苗共同接种时的安全性和免疫原性。

该研究于 2022 年 3 月 24 日至 8 月 15 日期间在马里巴马科的 Centre pour le Développement des Vaccins 招募了已完成当地婴儿扩大免疫计划(EPI)疫苗的 9-11 个月大的儿童。325 名参与者被纳入并随机分配在 9 个月(n=602)或 15 个月(n=723)时接种脑膜炎球菌疫苗。在每个参与者指定的 EPI 访视中,他们被随机分配第二次(2:1)接受 NmCV-5 或 MenACWY-TT。研究疫苗和指定的 EPI 疫苗由指定的未蒙研究人员制备和给药。父母或监护人、研究人员和所有其他试验人员对脑膜炎球菌疫苗分配不知情。脑膜炎球菌疫苗在 9 个月大时与麻疹和风疹疫苗(第一剂)和黄热病疫苗共同接种,或在 15 月龄时与麻疹和风疹疫苗(第二剂)共同接种。主要终点血清保护反应定义为免补体血清杀菌抗体滴度为 8 或更高,估计值为接种疫苗后 28 天表现出这种反应的五个脑膜炎球菌血清组中每个血清群的参与者比例的差异,在按方案人群中评估。两个年龄组的所有 5 个血清组的预先设定的非劣效性边际为-10%。与血清型 A、C、W 或 Y 中对 MenACWY-TT 的最低血清保护反应相比,评估

了 NmCV-5 对血清型 X 的血清保护反应的非劣效性。安全性是次要终点,在改良的意向治疗人群中评估了 6 个月以上,其中包括所有接受随机分配的脑膜炎球菌疫苗的参与者。

总之,该研究旨在评估 NmCV-5 在扩大免疫计划中与常规疫苗共同接种时在 9 个月大的婴儿和 15 个月的幼儿中的安全性和免疫原性。该研究的目的是确定 NmCV-5 在该人群中是否既具有免疫原性又安全,而不会干扰常规 EPI 疫苗。1 岁以下婴儿具有强大免疫原性的证据对于促进这种疫苗的广泛采用至关重要。

(摘自 The Lancet March 11, 2025)

Lancet: Ivonescimab 与 pembrolizumab

治疗 PD-L1 阳性非小细胞肺癌 (HARMONi-2):

一项在中国进行的随机、双盲、3 期研究

2025 年 3 月 8 日,上海同济大学的熊安文在《lancet》上发表了题为:“Ivonescimab versus pembrolizumab for PD-L1-positive non-small cell lung cancer (HARMONi-2): a randomised, double-blind, phase 3 study in China”的研究论文,ivonescimab 是一种针对程序性细胞死亡蛋白 1 和血管内皮生长因子的双特异性抗体,在早期研究中为晚期非小细胞肺癌患者带来有希望的临床结果。该论文旨在证明与 pembrolizumab 相比,ivonescimab 显著改善了既往未治疗的晚期 PD-L1 阳性非小细胞肺癌患者的 PFS。故 ivonescimab 可能是 PD-L1 阳性晚期非小细胞肺癌一线治疗的另一种治疗选择。

该研究于 2022 年 11 月 9 日至 2023 年 8 月 26 日期间在中国 55 家医院进行的随机、双盲、3 期试

验。符合条件的患者年龄在 18 岁或以上,患有局部晚期或转移性 PD-L1 阳性非小细胞肺癌,没有致敏表皮生长因子受体突变或间变性淋巴瘤激酶易位,东部肿瘤合作组表现状态为 0 或 1。共有 879 名筛查患者中有 398 名(45%)被随机分配接受 ivonescimab (n=198) 或 pembrolizumab (n=200)。在预先计划的中期分析中,ivonescimab 的中位 PFS 显著长于帕博利珠单抗组 (11.1 vs 5.8 个月;分层风险比 [HR] 0.51 [95% CI 0.38-0.69];单侧 $p < 0.0001$)。在预先设定的亚组中,ivonescimab 优于 pembrolizumab 的 PFS 获益基本一致,包括 PD-L1 肿瘤比例评分 (TPS) 为 1-49% (HR 0.54 [95% CI 0.37-0.78]) 和 PD-L1 TPS 为较高 50% (HR 0.48 [0.29-0.79]) 的患者。3 级或更高级别治疗相关不良事件发生在 58 例 (29%) 的 ivonescimab 患者和 31 例 (16%) 的 pembrolizumab 患者中。在 197 名接受 ivonescimab 治疗的患者中有 14 名 (7%) 观察到 3 级或更高级别的免疫相关不良事件,在 199 名接受帕博利珠单抗治疗的患者中观察到 16 名 (8%) 发生免疫相关不良事件。Ivonescimab 在鳞状和非鳞状非小细胞肺癌患者中均显示出可控的安全性。在鳞状细胞癌患者中,两组之间 3 级或更高级别治疗相关不良事件具有可比性。

总之,在接受局部晚期或转移性 PD-L1 阳性非小细胞肺癌一线治疗的患者中,与 pembrolizumab 相比,ivonescimab 的 PFS 显著更长,该 PFS 广泛分布在主要临床亚组中,例如非小细胞肺癌组织学和高中与中低 PD-L1 TPS。安全性可控,相关治疗中断率低,无治疗相关死亡,包括在鳞状非小细胞肺癌患者中未发现新的安全性问题,这些患者因担心出血并

发病的高风险而被排除在接受其他一些抗血管生成治疗。

(摘自 the lancet Vol 405 March 8, 2025)

Lancet:使用常规可用临床特征优化 2 型糖尿病处方的五药类别模型:预测模型开发和验证研究

2025年3月1日,英国埃克塞特大学的 John M Dennis 在《lancet》上发表了题为:“A five-drug class model using routinely available clinical features to optimise prescribing in type 2 diabetes: a prediction model development and validation study”的研究论文,该论文旨在确定常规可用的临床特征是否可用于预测五类降糖药物的相对血糖效果。

该研究开发并验证了一个五药物类别模型,以预测相对血糖有效性,即 12 个月绝对糖化血红蛋白(HbA_{1c}),用于启动二肽基肽酶-4 抑制剂、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 抑制剂、磺脲类药物和噻唑烷二酮类药物。该模型使用 2 型糖尿病患者在使用开始时的 9 个常规临床特征作为预测因素(年龄、糖尿病持续时间、性别和基线 HbA_{1c}、BMI、估计肾小球滤过率、HDL 胆固醇、总胆固醇和丙氨酸氨基转移酶)。五药物类别模型是从临床应用研究数据集中的 100107 次药物启动中开发的。在整个临床应用研究数据集队列(联合开发和验证队列)中,212166 例药物开始中有 32305 例(15.2%)是模型预测的最佳疗法。在模型一致性组中,观察到的平均 12 个月 HbA_{1c} 与匹配的模式不一致组相比,临床应用研究数据集地理验证队列(n=24 746 次药物启动,n=12 373 对)和 5.0 mmol/mol(4.3-5.6)在临床应用研究数据集时间验

证队列(n=9682 次药物启动,n=4841 匹配对)中获益。预测 HbA_{1c} 通过观察到的 HbA_{1c} 很好地校准了差异三项临床试验在成对药物类别比较中的差异,以及在临床应用研究数据集中五种药物类别的成对比较中的差异。在临床应用研究数据集中,模型一致性组与模型不一致组的 5 年血糖衰竭风险较低(调整后的风险比[aHR] 0.62 [95% CI 0.59-0.64])。对于长期非血糖结局,模型一致性组与模型不一致组的 5 年全因死亡风险相似(aHR 0.95 [0.83-1.09])和 MACE-HF 结局风险较低(aHR 0.85 [0.76-0.95])、肾脏进展(aHR 0.71 [0.64-0.79])和微血管并发症(aHR 0.86 [0.78-0.96])。

总之,该研究根据血糖有效性并考虑了五种主要的降糖药物类别,为 2 型糖尿病患者开发并验证了一种个体化治疗选择模型。该模型完全基于常规收集的临床参数,支持全球低成本应用。实施可能导致血糖控制的改善,在进一步强化之前稳定降糖治疗的时间显著增加,并可能减少糖尿病并发症。

(摘自 the lancet Vol 405 March 1, 2025)

Lancet:AIPL1 相关严重视网膜营养不良儿童的基因治疗:一项开放标签、首次人体干预研究

2025年2月22日,英国伦敦大学的 Yannik Laich 及 Michel Michaelides 在《lancet》上发表了题为:“Gene therapy in children with AIPL1-associated severe retinal dystrophy: an open-label, first-in-human interventional study”的研究论文,该论文旨在评估 AIPL1 相关视网膜营养不良的基因治疗。

这项在英国开展的非随机、单臂临床研究涉及 4 名年龄在 1.0 至 2.8 岁之间患有严重视网膜营养

不良且存在 AIPL1 双等位基因致病序列变异的儿童。研究人员设计了一种重组腺相关病毒载体,其包含由人视紫红质激酶启动子区域驱动的人 AIPL1 编码序列(rAAV8. hRKp. AIPL1)。通过玻璃体下注射将该产品施用于每名儿童的一只眼睛。儿童被开具口服泼尼松龙以预防炎症带来的损害。干预前,儿童的双眼视力仅限于对光的感知。在干预后平均 3.5 年(范围 3.0-4.1)时,儿童治疗眼睛的视力已提高到最小分辨率角最小角度的平均 0.9 对数([logMAR]范围 0.8-1.0);干预前的视力相当于 2.7 logMAR。相比之下,儿童未经治疗的眼睛的视力在最终随访时变得无法测量。在能够遵守测试的两名儿童中,视力的客观测试证实了视觉功能的改善,视觉诱发电位的测量显示视觉皮层的活动增强,特定于接受治疗的眼睛。在其中 3 名儿童中,接受治疗的眼睛比未治疗的眼睛更好地保留了外视网膜的结构层,并且对于所有 4 名儿童,接受治疗的眼睛的视网膜厚度似乎比未治疗的眼睛保存得更好。一名接受治疗的患儿的眼睛出现黄斑囊样水肿。未发现其他安全问题。

总之,研究结果表明,患有 AIPL1 相关视网膜营养不良的幼儿从视网膜下注射 rAAV8. hRKp. AIPL1 中获益显著,视力和功能性视力均有所改善,并且有证据表明对进行性视网膜变性有一定的保护作用,且未出现严重不良反应。故对非常年幼的儿童进行视网膜下基因治疗是可行的。

(摘自 the lancet Vol 405 February 22, 2025)

Lancet: Nerinetide 治疗既往无溶栓术血管内血栓切除术患者急性缺血性卒中的疗效和安全性 (ESCAPE-NEXT): 一项多中心、双盲、随机对照试验

2025 年 2 月 15 日,加拿大卡尔加尔大学的 Michael D Hill 在《lancet》上发表了题为:“Efficacy and safety of nerinetide in acute ischaemic stroke in patients undergoing endovascular thrombectomy without previous thrombolysis (ESCAPE-NEXT): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial”的学术论文,该论文旨在确认奈奈肽在既往无静脉溶栓药物治疗的情况下的临床益处。

该研究于加拿大(16)、美国(16)、德国(21)、意大利(4)、荷兰(3)、挪威(4)、瑞士(3)、澳大利亚(8)和新加坡(2)的 77 个中心进行,在 2020 年 12 月 6 日至 2023 年 1 月 31 日期间,共有 850 名患者被分配接受奈奈肽($n = 454$)或安慰剂($n = 396$)。符合条件的患者在随机分组时年龄在 18 岁或以上患有致残性缺血性中风(基线美国国立卫生研究院卒中量表[NIHSS]评分 >5),中风前在社区中独立运作(Barthel 指数评分 >90),艾伯塔省卒中计划早期 CT 评分(ASPECTS)大于 4,以及未接受纤溶酶原激活剂治疗的患者。根据估计或实际体重(如果已知)或盐水安慰剂,患者被随机分配(1:1)接受静脉输注奈奈肽,单次剂量为 2.6mg/kg,最大剂量为 270 mg,使用实时、动态、基于互联网的分层随机最小化程序。所有患者均接受血管内血栓切除术。奈奈肽组有 206 名(45%)参与者和安慰剂组有 181 名(46%)参与者在 90 天时达到 0-2 的 mRS 评分(比值比 0.97,95% CI 0.72-1.30; $p = 0.82$)。组间严

重不良事件发生率相同。

总之,在12小时的人组窗口内,奈奈肽并未提高先前未接受过溶栓治疗的血管内血栓切除术患者良好临床结局的比例。对选择进行血管内血栓切除术的患者的进一步研究应考虑可以尽早进行神经保护的设计,以通过减缓中风进展来显示可检测的结局差异。

(摘自 the lancet Vol 405 February 15, 2025)

**Lancet: 中国常压高氧联合血管内治疗
急性缺血性卒中 (OPENS-2 试验):
一项多中心、随机、单盲、假对照试验**

2025年2月8日,北京首都医科大学的在《lancet》上发表了题为:“Normobaric hyperoxia combined with endovascular treatment for acute ischaemic stroke in China (OPENS-2 trial): a multicentre, randomised, single-blind, sham-controlled trial”的研究论文,该研究旨在评估常压高氧联合血管内治疗前循环缺血性卒中患者。

该研究于在2021年4月22日至2023年2月5日期间,筛选了473例患者,年龄在18-80岁之间的患者因前循环大血管闭塞而在急性缺血性卒中6小时内就诊,他们是血管内治疗的候选者,从中国26个综合卒中中心招募。其中282例被随机分配到常压高氧加血管内治疗组(n=140)或假常压高氧加血管内治疗组(n=142;意向治疗人群)。中位年龄为65岁(IQR57-71),282名参与者中有75名(27%)为女性,207名(73%)为男性,282名(100%)参与者为中国汉族。90天时,常压高氧组的mRS中位评分为2(IQR 1-4),假常压高氧组为3(1-4)(调整后的

共同比值比1.65 [95% CI 1.09-2.50];p=0.018)。90天时,常压高氧组140名患者中有14名(10%)死亡,假常压高氧组142名患者中有17名(12%)死亡(校正风险差-0.02 [95% CI -0.09至0.06]),28名(20%)和33名(23%)发生严重不良事件(校正风险差-0.03 [-0.12至0.07])。

总之,研究结果表明与假常压高氧加血管内治疗相比,正常压高氧加血管内治疗时,由于前循环大血管闭塞导致急性缺血性卒中患者在90天时的功能结局更好。次要结局也普遍支持常压高氧组。值得注意的是,两组的死亡率和严重不良事件相似。

(摘自 the lancet Vol 405 February 8, 2025)

**Lancet: 英国50岁及以上乳腺癌患者 (Mammo-50)
的年度乳腺X线摄影监测与较少进行乳腺X线摄影
监测: 一项多中心、随机、3期、非劣效性试验**

2025年2月1日,英国考文垂华威大学的在《lancet》上发表了题为:“Annual versus less frequent mammographic surveillance in people with breast cancer aged 50 years and older in the UK (Mammo-50): a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial”的研究论文,该论文旨在评估50岁或以上女性的乳腺癌特异性生存率是否低于一年一次的乳房X光检查。

该研究于2014年4月22日至2018年9月28日期间,共有5235名女性被随机分配到每年进行一次乳腺X线摄影(n=2618)或较少进行乳腺X线摄影(n=2617)。3858名(73.6%)女性年龄在60岁或以上,4202名(80.3%)接受了保留手术,4576名(87.4%)患有浸润性疾病,1159名(22.1%)患有淋

巴结阳性疾病,4330 名(82.7%)患有雌激素受体阳性肿瘤。中位随访 5.7 年(IQR 5.0–6.0;根治性手术后 8.7 年),343 名女性死亡,其中 116 名死于乳腺癌(年度乳房 X 光检查组 61 名,乳腺 X 线摄影组 55 名)。年度乳腺 X 线摄影组的 5 年乳腺癌特异性生存率为 98.1%(95% CI 97.5–98.6),较少的乳腺 X 线摄影组为 98.3%(97.8–98.8)(风险比 0.92, 95% CI 0.64–1.32),表明在预先设定的 3% 边缘(非劣效性 $p < 0.0001$)。年度乳腺 X 线摄影组的 5 年无复发间隔为 94.1%(95% CI 93.1–94.9),较少次数的乳腺 X 线摄影组为 94.5%(93.5–95.3)。5 年总生存率分别为 94.7%(95% CI 93.8–95.5%) 和 94.5%(93.5–95.3)。345 例乳腺癌事件中有 224 例(64.9%)是通过紧急入院或有症状转诊回医院系统时发现的,其中年度乳腺 X 线摄影组 175 例中的 108 例(61.7%)和较少次数的乳腺 X 线摄影组 170 例中的 116 例(68.2%)。Mammo-50 是一项多中心、随机、3 期试验,针对初诊为浸润性或非浸润性乳腺癌的 50 岁或以上且根治性手术后 3 年无复发的女性,每年与不频繁的乳房 X 线摄影(保留手术后 2 年;乳房切除术后 3 年)的女性。

总之,研究表明,诊断出乳腺癌时年龄在 50 岁或以上的女性,如果在诊断后接受了 3 年的年度乳房 X 光检查监测,并且此时没有复发迹象,可以安全地进行不太频繁的乳房 X 光检查。接受过乳房切除术的女性应根据该年龄组的筛查准备时间进行乳房 X 光检查;这表明诊断时 50 岁以上的女性每 2–3 年进行一次乳房 X 光检查。对于因浸润性癌进行局部大切口治疗的女性,在长达 3 年的年度乳房 X 光检查以确定基线外观后,她们可以安全地从那

时起减少乳房 X 光检查的频率。

(摘自 the lancet Vol 405 February 1, 2025)

Lancet: 刚果民主共和国疑似和确诊的猴痘病例:2010—2023 年全国流行病学和实验室监测数据的回顾性分析

2025 年 2 月 1 日,比利时鲁汶大学的 Eugene Bangwen 在《lancet》上发表了题为:“Annual versus less frequent mammographic surveillance in people with breast cancer aged 50 years and older in the UK (Mammo-50): a multicentre, randomised, phase 3, non-inferiority trial”的论文,该论文旨在使用 2010 年至 2023 年收集的流行病学和实验室猴痘监测数据来描述刚果民主共和国疑似和确诊猴痘病例的趋势,并提供可以更好地为控制策略的靶向和监测提供信息的见解。

该研究于 2010 年 1 月 1 日至 2023 年 12 月 31 日期间,收集了刚果民主共和国所报告的 60967 例疑似病例和 1798 例疑似死亡病例(病死率 2.9%)。报告省份的数量从 2010 年的 26 个省份中的 18 个增加到 2023 年的 26 个省份中的 24 个。年发病率从 2010 年的每 10 万人 2.97 人增加到 2023 年的每 10 万人 11.46 人。5 岁以下儿童的发病率最高(46.38/100000)和病死率(6.0%)。与城市地区相比,农村地区的发病率更高。对 7438 例疑似病例(12.2%)进行了 PCR 检测,其中 4248 例(57.1%)检测呈阳性。确诊病例的中位年龄(13.0 岁[IQR 6.0–25.0])保持稳定,尽管年龄的第 95 个百分位数随着时间的推移而增加。

总之,该研究强调了猴痘监测中需要加强的关

键领域,例如全面的人口统计数据报告、协调病例定义和扩大分散式检测。这些改进对于准确估计发病率和死亡率至关重要,这对于评估干预措施响应 2024 年 8 月发布的公共卫生紧急事件声明的有效性是必要的。

(摘自 the lancet Vol 405 February 1, 2025)

Lancet: 艾塞那肽每周一次与安慰剂相比,作为英国帕金森病患者的潜在疾病缓解治疗: 一项 3 期、多中心、双盲、平行组、随机、安慰剂对照试验

2025 年 2 月 22 日,英国伦敦大学的 Nirosoen Vijaratnam 在《lancet》上发表了题为:“Exenatide once a week versus placebo as a potential diseasemodifying treatment for people with Parkinson’s disease in the UK: a phase 3, multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled trial” 的学术论文,该论文旨在确定 GLP-1 受体激动剂艾塞那肽是否可以减缓帕金森病的进展速度。

该研究于在 2020 年 1 月 23 日至 2022 年 4 月 23 日期间,在英国的六家研究医院进行了一项 3 期、多中心、双盲、平行组、随机、安慰剂对照试验。对 215 名参与者进行了资格筛选,其中 194 名被随机分配到艾塞那肽组($n=97$)或安慰剂组($n=97$)。56 名(29%)参与者为女性,138 名(71%)为男性。参与者年龄在 25-80 岁之间,被诊断患有帕金森病,在接受多巴胺能治疗时处于 Hoehn 和 Yahr 2.5

期或更低阶段,并且在入组前接受多巴胺能治疗至少 4 周。参与者被随机分配(1:1)使用基于网络的系统,根据 Hoehn 和 Yahr 分期和研究地点进行最小化,在 96 周内通过皮下注射接受缓释艾塞那肽 2 mg,每周一次,或视觉相同的安慰剂。艾塞那肽组的 92 名参与者和安慰剂组的 96 名参与者至少进行了一次随访,并被纳入分析。在 96 周时,艾塞那肽组的 MDS-UPDRS III 停药评分平均增加(恶化)5.7 分(SD 11.2),安慰剂组平均增加 4.5 分(SD 11.4)分(艾塞那肽效应调整系数 0.92 [95% CI -1.56 至 3.39]; $p=0.47$)。艾塞那肽组有 9 名(9%)参与者至少发生了一次严重不良事件,而安慰剂组有 11 名(11%)参与者。

总之,该研究选择使用长期简单的试验设计来帮助区分任何可能的症状影响与疾病缓解作用,但没有发现任何证据表明任何结局测量有任何临床益处。尽管该试验未检测到艾塞那肽对帕金森病患者的治疗益处,但支持这种 GLP-1 受体激动剂类药物的神经保护作用的实验室数据仍然非常有利。因此,需要进一步研究提高更高剂量 GLP-1 受体激动剂的外周耐受性或增强 GLP-1 受体激动剂的 CNS 渗透性以提供更好的靶点参与。以前使用艾塞那肽的聚乙二醇化制剂(NLY01)实现更好的靶点参与的尝试尚未取得临床成功。

(摘自 the lancet Vol 405 February 22, 2025)

行业研究

2024 年疫苗行业研究简报

一、核心结论

1. 市场批签发情况概述

2024 财年(FY),疫苗市场呈现出复杂的走势。大多数疫苗品种的批签发量出现下滑,但部分品类出现回暖。综合来看,多联疫苗的批签发数量有所增加,尤其是在肺炎疫苗、HPV 疫苗和流感疫苗等方面,批签发量出现下降。然而,人用狂犬疫苗的批签发数据整体呈现增长趋势。对于其他疫苗品类,如水痘疫苗、Hib 疫苗、EV71 疫苗、轮状病毒疫苗、百白破疫苗和脑膜炎疫苗,不同品类之间的批签发量存在增减差异。乙肝疫苗的批签发量有所增长,虽然 IPV 疫苗的总批签发量有所下降,但政策支持为市场带来了扩容机会。与此同时,带状疱疹疫苗的批签发量也出现增长。

2. 行业未来发展趋势

从长期来看,疫苗行业的前景仍然广阔。随着公众健康意识的提高及消费能力的增强,疫苗的需求持续增长,特别是对于高质量、多联多价和创新型疫苗的需求愈加突出。技术创新将成为行业发展的核心驱动力,先进技术如重组蛋白技术和 mRNA 技术的应用有望推动疫苗的升级换代。例如,国产 HPV 疫苗和肺炎球菌疫苗的研发进展,将有望重新塑造市场格局。然而,疫苗行业面临的挑战也不容

忽视。首先,疫苗研发周期长、投入大、风险高,研发进度可能不及预期,且存在失败的风险。其次,行业的政策和监管环境日益严格,政策变化可能对企业的生产、销售和发展产生影响。最为重要的是,疫苗产品的安全性至关重要,任何安全问题的发生都可能对行业造成深远的负面影响。

二、2024FY 疫苗批签发总体分析

在 2024 财年(FY),疫苗市场的总体表现呈现出大多数品种批签发量下降的趋势,但一些品种则显示出回暖的迹象。具体而言,智飞生物代理的默沙东四价 HPV 和九价 HPV 疫苗的批签发量显著下降,分别为 2 批次(同比下降 95%)和 104 批次(同比下降 30%)。然而,智飞生物代理的五价轮状病毒疫苗的批签发量则有所回升,达到了 56 批次,同比增长 24%。万泰生物的二价 HPV 疫苗批签发量为 69 批次,同比下降 78%。在出现增长的品种中,民海生物的百白破-Hib 四联苗批签发量达 27 批次,同比增长 17%;13 价肺炎疫苗的批签发量为 22 批次,同比增长 47%。此外,华北制药金坦公司生产的乙肝疫苗批签发量为 101 批次,同比增长 42%。这些数据变化反映了市场需求的动态波动,以及各企业在疫苗竞争力方面的不同表现。总的来说,虽然整体市场面临挑战,但某些品种在市场中的竞争

力得到进一步提升,展示了疫苗市场在不同细分领域的多样化发展。

三、各细分疫苗领域分析

1. 多联苗:增长态势显著

2024FY 多联苗合计批签发 127 批次(同比+11%),2024Q4 合计批签发 25 批次(同比+19%)。从具体品种看,三联苗由于智飞生物未通过再注册,自 2019Q4 起无批签发记录,不过智飞生物正在开发冻干型三联苗,有望后续上市接替。四联苗 2024FY 批签发 27 批次(同比+17%),24Q4 民海生物批签发 3 批次。五联苗 2024FY 批签发 100 批次(同比+10%),24Q4 赛诺菲巴斯德五联苗批签发 22 批次(同比+5%)。多联苗增长得益于其能减少接种次数,提高接种依从性,符合市场需求。

2. 肺炎疫苗:批签发量下降

肺炎疫苗分为 13 价肺炎结合疫苗和 23 价肺炎多糖疫苗。2024FY,肺炎疫苗批签发 110 批次(同比-27%)。其中,13 价肺炎结合疫苗批签发 71 批次(同比-23%),民海生物批签发 22 批次(同比+47%),沃森生物批签发 22 批次(同比-66%),辉瑞批签发 27 批次(同比+108%);23 价肺炎多糖疫苗批签发 39 批次(同比-34%),2024Q4 仅批签发 1 批次(同比-80%),涉及 6 家企业,默沙东、民海生物等企业批签发量有不同程度变化。批签发量下降可能与市场饱和度、竞争加剧以及产品升级换代等因素有关。

3. HPV 疫苗:批签发批次回落

2024FYHPV 疫苗批签发 195 批次(同比-64%),2024Q4 批签发 33 批次,同比下降 59%。双价 HPV 疫苗下滑较多,2024FY 批签发 89 批次,其

中 GSK 批签发 5 批次(同比-50%),泽润生物 15 批次(同比-44%),万泰生物 69 批次(同比-78%)。四价 HPV 疫苗 2024Q4 默沙东批签发 0 批次;九价 HPV 疫苗 2024Q4 默沙东批签发 4 批次(同比-92%)。HPV 疫苗批签发回落可能是前期市场集中接种后的需求调整,也与国产疫苗逐步上市带来的竞争加剧有关。

4. 流感疫苗:批签发同比下降

2024FY 流感疫苗批签发 303 批次,同比下降 11%。其中,三价流感疫苗批签发 115 批次;三价亚单位疫苗批签发 15 批次;四价流感疫苗获批签发 166 批次(同比-36%),涉及科兴生物、华兰疫苗等多家企业;冻干鼻喷流感疫苗 7 批次,2024Q4 批签发 0 批次,且全部来自百克生物。流感疫苗批签发下降或许与流感季的不确定性、市场竞争以及公众接种意愿变化等因素相关。

5. 人用狂犬疫苗:总体增长,冻干替代液体

2024FY 人用狂犬疫苗批签发 777 批次(同比+9%),2024Q4 批签发 202 批次(同比+6%)。冻干型狂犬苗中,成大生物占据市场最大份额,批签发 282 批次(同比+10%);长春所市场占比第二,批签发 103 批次(同比+255%)。冻干产品因其稳定性好等优势,正逐步取代液体产品,推动行业产品结构升级。

6. 其他疫苗:各有增减

水痘疫苗 2024FY 批签发 274 批次(同比-8%),百克生物、上海所等企业批签发量有不同变化。Hib 疫苗 2024FY 批签发 37 批次(同比-5%),民海生物、智飞生物等企业批签发量有增有减。EV71 疫苗 2024FY 批签发 73 批次(同比-17%),涉及科兴生物、中科院医生所等企业。轮状病毒疫苗

2024FY 批签发 109 批次(同比-29%),单价轮状病毒疫苗兰州所和五价轮状病毒疫苗默沙东批签发量均下降。百白破疫苗 2024FY 批签发 59 批次(同比-28%),涉及成都所、武汉所等企业。脑膜炎疫苗 2024FY 批签发 414 批次(同比-13%),AC 多糖疫苗批签发增加,ACYW135 多糖疫苗批签发下降,康希诺 ACYW135 多糖结合疫苗有一定表现。乙肝疫苗 2024FY 批签发 332 批次(同比+35%),艾美诚信、康泰生物等企业批签发量增长。这些疫苗的批签发量变化受到各自市场供需、企业生产策略以及疾病流行情况等多种因素影响。

四、在研管线进展与行业展望

1. 主要在研品种与企业进展

在 HPV 疫苗领域,国产 HPV 疫苗预计将在 2025 年后陆续上市,目前已有多家企业进入不同的研发阶段,如康希诺、万泰生物和沃森生物等。此外,肺炎球菌疫苗方面,康希诺的 13 价肺炎疫苗预计将在 2024 至 2025 年间上市,而智飞的 15 价肺炎疫苗则预计在 2025 年后上市。

在带状疱疹疫苗方面,百克生物的疫苗已经于 2023 年初获得批准并成功上市。欧林生物的金葡菌疫苗预计将在 2026 年后上市。其他创新疫苗,如 RSV 疫苗和诺如疫苗,国内相关企业也正在积极布局,推动行业的持续创新。这些在研管线的进展不仅为疫苗行业注入了新活力,也有望在未来改变市

场竞争格局,进一步丰富疫苗种类和治疗选项。

2. 行业发展机遇与挑战

疫苗行业面临着众多发展机遇。全球公共卫生意识的提高以及对传染病预防的重视程度不断增加,推动了疫苗需求的持续增长。此外,随着新兴市场国家的经济发展、医疗基础设施的改善和疫苗可及性的提高,为疫苗行业带来了广阔的市场空间。

技术创新不断推动疫苗研发的进步。重组蛋白、mRNA 技术、病毒载体技术等新兴技术的应用,使疫苗研发朝着更高效、更安全、更个性化的方向发展,这为行业带来了更大的发展潜力。然而,行业也面临着不少挑战。疫苗研发的难度较大,研发周期长、投入高,从研发到上市需要经过多阶段的临床试验,且研发过程中存在失败的风险。政策监管严格,审批标准较高且流程复杂,政策的变化可能对企业的研发、生产和销售产生影响。此外,疫苗产品的安全性至关重要,一旦发生安全问题,可能引发公众信任危机,进而对整个行业造成重大冲击。

综合来看,尽管疫苗行业面临不小的挑战,但随着技术创新和市场需求的增加,疫苗行业的前景仍然广阔。企业需要加强研发投入、提升产品质量,同时密切关注政策变化,以应对可能的风险,抓住行业发展的机会。

(来源:中国生物圈公众号)

中国罕见病行业趋势分析报告

罕见病,这一在医学领域中相对“小众”的概念,却牵动着全球数亿患者及其家庭的心。在全球范围内,罕见病患者数量庞大,据估计约有 2.6 亿至 4.5 亿人受到罕见病的影响。尽管单一罕见病的发病率较低,但由于病种繁多,整体影响人数依然惊人。目前,全球已知的罕见病超过 7000 种,其中约 84.5% 的疾病患病率低于百万分之一。根据全球最大的罕见病数据库 Orphanet 的统计,71.9% 的罕见病与基因有关,69.9% 的罕见病在儿童期发病。在中国,已知的罕见病数量约为 1400 余种,实际患者群体已超过 2000 万。这些数据背后,是一个个鲜活的生命和家庭,他们面临着巨大的医疗、经济和社会压力。

罕见病的管理和治疗是全球医学界面临的重大挑战之一。由于罕见病的复杂性和多样性,其诊断和治疗往往需要跨学科的合作和高度专业化的医疗资源。此外,由于罕见病患者数量相对较少,药物研发和市场推广也面临着诸多困难。然而,随着科技的进步和对罕见病认识的不断深入,越来越多的国家和地区开始重视罕见病的管理和治疗,出台了一系列政策和措施,以改善罕见病患者的生活质量。在中国,近年来政府和社会各界对罕见病的关注度不断提高,相关政策和措施也在不断完善。从罕见病目录的发布到医保政策的调整,从药物研发的鼓励到患者组织的兴起,中国在罕见病领域取得

了显著进展。然而,与发达国家相比,中国在罕见病的诊断、治疗、保障和研究等方面仍存在较大差距。因此,深入分析中国罕见病的现状、挑战和机遇,对于推动中国罕见病事业的发展具有重要意义。

一、罕见病的定义与分类

1.1 罕见病的全球定义

罕见病的定义在不同国家和地区存在显著差异,这主要是由于各国的医疗资源、疾病谱和政策目标不同。例如,美国将患病总人数低于 20 万的疾病定义为罕见病;欧盟则将患病率低于 50/100000 的慢性、渐进性且危及生命的疾病定义为罕见病;日本将患者总数不超过 5 万人或患病率低于 40/100000 的疾病定义为罕见病。这些定义反映了各国在罕见病管理上的侧重点和策略。例如,美国的定义侧重于患者总数,而欧盟的定义则更注重疾病的严重性和慢性特征。日本的定义则结合了患者总数和患病率,体现了对罕见病的综合考量。

1.2 中国的罕见病定义与管理

中国对罕见病的管理处于起步阶段,由于罕见病流行病学数据相对缺乏,中国采用目录清单的形式进行管理。2018 年 5 月,国家卫健委等五部委联合发布了《第一批罕见病目录》,收录了 121 种罕见病。2023 年 9 月,六部门联合制定了《第二批罕见病目录》,共收录 86 种罕见病,至此中国纳入的罕见病病种共计达到 207 种。这一管理方式为相关政策

的制定和实施提供了明确的依据,有助于集中资源,提高罕见病的诊断和治疗水平。例如,通过目录管理,政府可以更有针对性地制定医保政策,支持罕见病药物的研发和引进,同时也有助于提高医务人员和社会公众对罕见病的认知。

1.3 罕见病的分类

罕见病的分类复杂多样,根据病因、发病机制和临床表现,可以分为遗传性罕见病、非遗传性罕见病、感染性罕见病、免疫性罕见病等。其中,遗传性罕见病占比较大,约 70% 的罕见病与基因突变有关。这些疾病通常具有家族遗传性,发病年龄较早,且病情进展迅速。例如,肌萎缩侧索硬化症(ALS)和亨廷顿舞蹈病都是典型的遗传性罕见病。非遗传性罕见病则包括一些由环境因素、生活方式或未知原因引起的疾病。感染性罕见病多由特定病原体引起,具有传染性。免疫性罕见病则与自身免疫反应异常有关,例如系统性红斑狼疮和重症肌无力。

二、中国罕见病的流行病学现状

2.1 罕见病的流行病学数据

全球已知的罕见病超过 7000 种,其中约 84.5% 的疾病患病率低于百万分之一。据保守的循证数据估计,罕见病在人群中的患病率约为 3.5%~5.9%,全球受罕见病影响的人数有 2.6~4.5 亿。在中国,已知的罕见病数量约为 1400 余种,实际患者群体已超过 2000 万。这些数据表明,尽管单一罕见病的发病率较低,但由于病种繁多,整体影响人数依然庞大。例如,根据中国罕见病联盟的调研,33 种罕见病的 20804 名患者中,42% 的患者曾被误诊,从第一次看病到确诊所需的平均时间为 0.9 年,如果不包括当年就得到确诊的患者,罕见病患者则平均需 4.

26 年才能得到确诊。

2.2 罕见病的发病特点

罕见病的发病特点因病种而异,但大多数罕见病具有以下共同特征:发病年龄早,约 70% 的罕见病在儿童期发病;病情进展迅速,许多罕见病会导致严重的器官功能障碍,甚至危及生命;诊断困难,由于罕见病症状复杂多样,且医务人员对罕见病的认识不足,导致诊断周期长,误诊率高。例如,根据《2022 年中国罕见病临床诊疗现状调研报告》,受访的 43129 名医务工作者中,有接近 7 成(69%)知晓《第一批罕见病目录》,但仍有近 1/3 的受访者不知道该目录。

2.3 罕见病的地区分布

罕见病的地区分布存在差异,这与各地的医疗资源、人口结构和环境因素有关。经济发达地区的罕见病诊断率相对较高,而经济欠发达地区的罕见病患者往往面临更大的诊断和治疗困难。例如,根据《2020 中国罕见病综合社会调研》,96.6% 的北京患者和 93.8% 的上海患者可以实现在本地确诊,而 100% 的西藏患者和 83.7% 的内蒙患者则需要去省外医院确诊。此外,一些罕见病在特定地区或人群中具有较高的发病率,这可能与遗传背景、生活方式和环境因素有关。

三、中国罕见病的诊疗现状

3.1 罕见病的诊断现状

罕见病的诊断是患者治疗之路的第一道难关。由于罕见病多与基因有关,且累及多器官、多系统,诊断需要多学科、跨专业的临床专家及遗传专家协作。然而,医务人员缺乏罕见病相关的医学知识和诊断能力,导致罕见病难以确诊、漏诊误诊率高、诊

断周期长。例如,根据中国罕见病联盟的调研,42%的患者曾被误诊,从第一次看病到确诊所需的平均时间为 0.9 年,如果不包括当年就得到确诊的患者,罕见病患者则平均需 4.26 年才能得到确诊。由于区域医疗资源分配不均,患者异地就诊现象普遍,经济欠发达地区的患者尤为严重。

为了提高罕见病的诊断能力,中国政府和医疗机构采取了一系列措施。国家卫健委发布了《罕见病诊疗指南(2019 年版)》和《罕见病诊疗指南(2024 年版)》,为临床医生提供了重要的参考和指导。同时,国家卫健委还建立了全国罕见病诊疗协作网,通过分级诊疗、远程协作和资源共享,全面提升罕见病的早诊率和规范化治疗水平。此外,多学科诊疗模式(MDT)在罕见病诊断中也发挥了重要作用。通过 MDT,不同科室的专家可以共同为患者提供全面的诊断和治疗方案,提高确诊率和治疗效果。

3.2 罕见病的治疗现状

罕见病的治疗面临诸多困境。从全球来看,目前仅有约 5% 的罕见病存在有效治疗方法,且部分药物价格昂贵,一般患者难以负担。在中国,罕见病患者面临的治疗困境包括:疾病难以诊断、疾病诊断后尚无特效治疗手段、治疗药物未在国内上市、治疗药物已在国内上市但未注册罕见病适应症、治疗药物已在国内上市但缺乏医保支付、治疗药物患者难以负担用药人数少导致退市等。例如,根据中国罕见病联盟的调研,有近三分之一的患者目前没有接受治疗或从未接受过治疗,其中大约一半的患者因医药费用太贵无法负担而从未进行治疗或放弃治疗。

近年来,中国政府出台了一系列政策,鼓励罕见病药物的引进、研发和生产,并加快罕见病药物的注册审评审批。截至 2024 年底,中国已有 188 种罕见病药物上市,涉及 101 种罕见病。同时,越来越多的罕见病药物被纳入医保,患者的用药环境持续改善。例如,截至 2024 年 12 月 31 日,已有 126 种药物纳入医保,涉及 68 种罕见病。此外,一些创新模式也进一步提高了患者的用药可及性,比如博鳌模式、北京天竺模式和大湾区模式直接引进境外已上市的罕见病药物。

3.3 特医食品在罕见病治疗中的作用

特医食品在罕见病治疗中也扮演着重要角色。特医食品是指为了满足进食受限、消化吸收障碍、代谢紊乱或特定疾病状态人群对营养素或膳食的特殊需要,专门加工配制而成的配方食品。根据《2023 年罕见病类特殊医学用途配方食品可及性报告》《第一批罕见病目录》中有 32 个罕见病需要使用特医食品进行相关治疗,18 种罕见病治疗过程中需及时、终生、足量使用特医食品。然而,特医食品在中国的可及性仍面临挑战,包括产品数量少、基础数据缺乏、国产化率低、采购流程繁琐和治疗负担重等问题。例如,截至 2025 年,特医食品仅覆盖 3 种罕见病,与我国两批罕见病目录所收录的 207 种疾病相比,需求缺口仍较大。

2024 年,市场监管总局对《特殊医学用途配方食品注册管理办法》进行了修订,新增优先审评审批程序,将罕见病及临床急需的特医食品纳入其中,并优先安排现场核查、抽样检验及临床试验核查,以提升审批效率,加快产品上市进程。这些措施为特医食品的发展提供了政策支持,但相关产业仍需进

一步发展,以满足患者的特殊需求。

四、中国罕见病的保障现状

4.1 医保覆盖与支付

医保是罕见病患者用药保障的重要组成部分。国家医保局自 2018 年成立以来,医保目录实行动态调整机制,新药纳入医保目录的时间大大缩短。截至 2024 年 12 月 31 日,已有 126 种罕见病药物纳入医保,涉及 68 种罕见病。然而,仍有 58 种罕见病的 65 种药物未纳入医保,其中部分药物年治疗费用高昂,患者家庭难以负担。例如,一些罕见病的特效药年治疗费用可达几十万元甚至上百万元,给患者家庭带来了巨大的经济压力。

2021 年 11 月,国务院发布了《关于健全重特大疾病医疗保险和救助制度的意见》,提出探索建立罕见病用药保障机制,整合医疗保障、社会救助、慈善帮扶等资源,实施综合保障。这一政策为罕见病患者的用药保障提供了更全面的支持,但也需要进一步细化和落实。

4.2 多层次保障体系

除了基本医保,罕见病患者的用药保障还包括大病保险、医疗救助、补充医疗保险、商业健康保险、慈善捐赠和医疗互助等。地方政府也在积极探索罕见病用药保障机制,形成了多种具有代表性的地方保障模式,如浙江、江苏的“专项基金”模式,山东、成都、湖南的“大病保险”模式,以及佛山的“医疗救助”模式。这些模式在一定程度上缓解了罕见病患者的经济负担。例如,浙江省的罕见病专项基金通过政府主导、社会参与的方式,为罕见病患者提供了额外的用药保障。

4.3 普惠补充商业健康保险的作用

普惠补充商业健康保险(简称普惠险)在罕见病保障中也发挥了重要作用。截至 2024 年底,全国各地仍有 199 款惠民保产品在售。以深圳为例,“深圳惠民保”通过基本医保与商业补充保险的结合,为罕见病患者提供了更高的保障额度和更广泛的药品覆盖。例如,“深圳惠民保”覆盖了罕见病高价自费特效药,设置了罕见病专项保障和“港澳药械通”特色保障,其中连续参保三年及以上,罕见病专项保障赔付比例可达 70%。此外,公益慈善力量也在罕见病用药保障中发挥了积极作用,通过开展援助项目,减轻了患者的用药负担。

4.4 支付保障的持续探索

随着政策的不断完善,罕见病用药保障机制也在持续探索中。2025 年 1 月 17 日,国家医保局提出研究制定丙类目录,聚焦于临床价值高、创新性强且价格高昂的创新药,旨在弥补基本医保的空白,同时提升基本医保的保障水平。这一举措将为罕见病患者提供更全面的用药保障,但也需要进一步细化和落实。

五、罕见病药物研发与市场

5.1 全球罕见病药物研发趋势

近年来,全球罕见病药物研发呈现出多元化和创新化的趋势。跨国制药企业纷纷加大对罕见病领域的投入,通过并购、合作等方式加速布局。各国政府和监管机构也纷纷出台政策,设置加速审评通道,进一步缩短研发周期,协助罕见病新药更快进入市场。2024 年,全球罕见病药物临床研发管线持续扩容,共计有 1523 条临床试验管线正处于临床试验阶段,覆盖 67 种罕见病。例如,黑色素瘤、胶质母细胞

瘤、血友病等罕见病的研发管线数量位居前列。

5.2 中国罕见病药物研发进展

在中国,罕见病药物研发也取得了显著进展。2024年,中国处于上市申请阶段的罕见病药物达47款,共涉及21种罕见病。同时,中国有约210条罕见病药物管线正处于临床试验阶段,其中有近38%正处于临床三期阶段,涵盖20余种罕见病。例如,全身型重症肌无力、多发性硬化、阵发性睡眠性血红蛋白尿等罕见病的研发管线进展顺利。中国政府出台了一系列政策,鼓励罕见病药物的研发和生产,包括优先审评审批、税收优惠、研发资金补贴等。这些政策为罕见病药物的研发提供了有力支持。

5.3 政策支持与市场机遇

国家对罕见病药物研发的激励政策为药企提供了良好的发展环境。2024年6月,国务院办公厅发布《深化医药卫生体制改革2024年重点工作任务》,提出加快创新药、罕见病治疗药品、临床急需药品等的审评审批。这些政策不仅加快了罕见病药物的上市速度,也为药企带来了市场机遇。例如,2024年,中国新上市的罕见病药物中,有14款产品为中国大陆及港澳台地区企业研制,共涉及12种罕见病领域。同时,随着中国罕见病市场的逐步开放,越来越多的跨国药企也开始将目光投向中国市场,通过引进、合作等方式,推动罕见病药物在中国的上市和应用。

六、罕见病综合支持体系展望

6.1 制度设计

构建完善的罕见病政策与法律框架是推动罕见病事业发展的基础。中国应加快制定罕见病纲领性法律,明确定义罕见病、孤儿药等相关概念,并以此

为基础,完善罕见病药品研发、引进生产、供应、保障、市场监管等政策文件,构建“纲领法律为核心,多维度政策全面覆盖”的罕见病政策保障体系。同时,政府相关部门需加强协作,形成由卫生、医保、药监、科研机构等多方联动的管理体系,提高政策执行力。例如,通过建立跨部门的罕见病管理协调机制,确保各项政策的有效实施。

6.2 诊疗服务

构建精准高效的罕见病诊疗体系是提高患者生存质量的关键。中国应依托国家级诊疗中心,推动分级诊疗模式,提高基层医疗机构的早筛早诊能力。通过建立远程会诊平台和优化绿色通道转诊机制,让患者更快获得精准诊断和治疗。同时,加强多学科协作诊疗(MDT),结合基因检测、精准医学和AI辅助诊断,提高确诊率和治疗精准度,为患者提供个性化的诊疗方案。例如,通过MDT,不同科室的专家可以共同为患​​者提供全面的诊断和治疗方案,提高确诊率和治疗效果。

6.3 研发创新

鼓励本土罕见病药物研发是解决患者用药难题的重要途径。政府应通过税收优惠、研发资金补贴、快速审批通道等政策,鼓励企业加大罕见病药物的研发投入。同时,创新建立罕见病产学研与投融资的对话平台,吸引政府、社会资本关注罕见病领域,支持和推动罕见病治疗药物研发。此外,建立患者参与的药物研发及准入规范指南,充分尊重和理解患者在罕见病药物研发和准入过程中的核心价值,将患者作为积极主体和关键参与者纳入与自身有关的研究。例如,通过患者组织的参与,确保药物研发和准入过程更加贴近患者需求。

6.4 支付保障

建立多层次可持续支付体系是保障罕见病患者用药的关键。中国应扩大罕见病药品的医保覆盖范围,将更多救急、救命的罕见病用药纳入基本医保目录,优先纳入医保目录内尚无替代治疗方案的罕见病。同时,推动国家罕见病专项保障基金的建立,探索临床急需罕见病药物多元创新付费策略,建立罕见病药物及服务综合价值评价体系,确保患者能够负担得起治疗费用。例如,通过医保目录动态调整机制,及时将新上市的罕见病药物纳入医保范围。

6.5 供应保障

优化罕见病药品及特殊医学用途配方食品的供应是保障患者用药的基础。中国应建立稳定、高效的药品供应保障机制,优化采购与供应链管理,确保药物的持续可及性。同时,鼓励罕见病药械本土化生产和仿制,推动国内罕见病药械标准化和质量认证体系建设,确保本土产品达到国际标准,增强罕见病患者药品的可获得性和可负担性。例如,通过政策支持,鼓励国内企业研发和生产罕见病药物,减少对进口药物的依赖。

6.6 公众认知

提升全社会对罕见病的理解与支持是推动罕见

病事业发展的社会基础。政府、医疗机构、媒体和社会组织应共同推动罕见病知识的传播,通过公益讲座、专题报道、社交媒体推广等多种方式,让公众了解罕见病的特点、治疗进展及患者的真实需求。同时,倡导包容和公平的社会氛围,出台反歧视政策,明确患者在教育、就业、医疗等方面的平等权利,帮助罕见病患者更好地融入社会,实现个人价值。例如,通过开展罕见病公益宣传活动,提高公众对罕见病的认知和理解。

七、结论与建议

罕见病作为一个全球性问题,不仅对患者及其家庭带来了巨大的挑战,也对社会医疗体系提出了更高的要求。中国在罕见病的诊疗、保障、研发及支持体系建设方面已经取得了显著进展,但仍面临诸多挑战。未来,中国应进一步完善罕见病政策与法律框架,构建精准高效的诊疗体系,鼓励本土罕见病药物研发,建立多层次可持续支付体系,优化药品及特医食品供应,提升公众对罕见病的认知和支持。通过政府、医疗机构、企业、社会组织和患者群体的共同努力,中国有望在罕见病领域取得更大的突破,为罕见病患者提供更加全面、高效、可持续的保障。

(来源:沙利文弗若斯特官网)

学术交流

新型抗生素的探索-人工智能

李俊明,刘力伟

宁波大学-李达三叶耀珍伉俪李本俊海洋生物医药研究中心 浙江宁波 315211



已有的数据显示全球公共卫生领域正面临着—项严峻挑战——耐药细菌的迅速扩散。2019 年全球 495 万人的死亡与细菌抗生素耐药性有关,其中 127 万人与其直接相关。抗生素耐药性评估报告预测,到 2050 年,耐药细菌感染可能导致每年 1000 万人死亡。尽管当前上市的抗生素对大多数感染仍然有效,但由于长期滥用抗生素,耐药菌的出现愈发频繁,尤其是多重耐药菌(如屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌属)引发了医院中的大量严重感染。甚至作为治疗耐药菌最后手段的碳青霉烯类抗生素和黏菌素,也逐渐面临耐药性威胁。

在这一背景下,研发新型抗生素显得尤为重要。尽管抗生素的科学和规范使用对遏制耐药性具有重要意义,但开发新型抗生素为应对耐药菌提供了新的选择。近年来,随着人工智能(AI)技术的飞速发展,其在新型抗生素研发中的应用日益广泛,成为推动这一领域发展的重要助力。人工智能技术不仅助力科研人员更高效地筛选不同类型的抗生素候选物,还通过深度学习等方法针对特定耐药菌的抗生素研发以及加速研发进程。

生成式 AI 模型设计新型抗生素

麦克马斯特大学和斯坦福大学的研究团队携手共创,成功研发出一种新型生成式人工智能模型——SyntheMol。该模型巧妙融合了 Monte Carlo tree search (MCTS) 与 molecular property prediction models,通过每轮精心设计的推演过程,精准选择并组合构建块与化学反应,从而构建出具有特定性质的分子。这一过程极大地减少了对海量化合物的繁琐枚举与评估需求,使 SyntheMol 能够从浩瀚的化学宇宙中,高效地探索并设计出新颖结构的分子。研

究团队利用 SyntheMol 的卓越能力,成功研制出六种结构独特的抗生素化合物(包括 Enamine 10、23、28、31、40、43)。这些化合物作为单一药物使用时,对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌及特定革兰氏阴性菌株(如缺乏脂多糖且对粘菌素产生耐药性的鲍曼不动杆菌 ATCC 19606R)展现出了显著的生长抑制活性。更令人振奋的是,当这些化合物与外膜扰动剂 SPR 741 或粘菌素联合应用时,它们展现出了对多种革兰氏阴性细菌的广谱抗菌效果,为治疗领域带来了前所未有的希望与突破。

应用 AI 机器学习发现大环肽抗生素

罗氏创新中心的研究团队成功应用了细菌表型指纹图谱技术,这一方法基于多参数高通量筛选与 random-forest-based 机器学习分析,精准识别出具有新颖作用机制的大环肽抗生素(MCP)。该技术凭借其高效性,能够准确识别出化合物诱导表型的相似性,并揭示出相似的作用模式。研究揭示,新发现的 MCP 通过精准靶向鲍曼不动杆菌外膜上的脂多糖转运机制(LptB2FGC 复合物),有效治疗了对碳青霉烯类药物耐药的鲍曼不动杆菌感染。尤为重要的是,MCP 在表型特征上显著区别于现有的抗生素类别,这充分展示了其潜在的创新性和广阔的应用前景。

利用 AI 预测并合成新型抗菌肽

上海大学吴钊翰团队携手东南大学王贝伦团队及哥伦比亚大学俞舟团队,共同研发了一项创新的深度学习模型——EvoGradient,旨在精准分类并优化抗菌肽(AMPs)的效力。该模型巧妙融合了四种

先进的深度学习架构:卷积神经网络(CNN)、LSTM、Attention 以及 Transformer,实现了对 AMPs 效力的高精度预测,并通过虚拟进化技术,将源自低丰度人类口腔细菌编码的肽序列改造为六种效能显著提升的 AMPs。EvoGradient 模型不仅展现了卓越的预测能力,更具备类似自动定向进化的功能,能够几乎精准地修改肽序列,从而生成更为高效的抗菌肽。其中,最为突出的 AMP pep-19-mod 在实验中表现非凡,通过全身及局部给药的方式,在小鼠大腿感染模型中成功降低了超过 95% 的细菌负荷,充分验证了其在实际应用中的巨大潜力。

利用深度学习针对鲍曼不动杆菌发现窄谱抗生素

麻省理工学院与加拿大麦克马斯特大学的联合研究团队,在探索对抗鲍曼不动杆菌的新策略上取得了显著进展。他们首先通过体外筛选,精心挑选了约 7500 个能够显著抑制鲍曼不动杆菌生长的分子,以此为基础构建了一个详尽的生长抑制数据集。随后,研究团队利用这一数据集训练了一个高效的信息传递神经网络,该网络能够在计算机环境中迅速探索庞大的化学与序列空间,极大地提升了发现具有强大抗菌活性的新型化学结构的潜力。在此基础上,研究团队进一步对药物再利用 Hub 进行了深入预测,并成功识别出一种名为 abaucin 的窄谱抗菌化合物。研究揭示,abaucin 通过一种独特的机制——干扰脂蛋白的运输过程,特别是针对功能保守蛋白 LolE 的作用,有效地克服了临床分离菌株的耐药性,展现出了非凡的抗菌能力。为了验证 abaucin 的实际疗效,研究团队还进行了严谨的动物实验。实验结果显示,abaucin 在小鼠伤口模型中对鲍

曼不动杆菌感染表现出了显著的治疗作用,为未来的临床应用提供了有力的支持。

利用深度学习针对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 发现新型抗生素

在 2019 年,麻省理工学院凭借基于神经网络的 AI 技术,成功研发出一种名为 Halicin 的新型抗生素。这一创新不仅彰显了 AI 在针对特定耐药菌进行抗生素研发方面的卓越能力,也预示了科技在医疗健康领域的巨大潜力。进一步地,至 2023 年,麻省理工学院的 James Collins 教授团队再次取得突破性进展,他们开发出了一种基于深度学习的抗生素发现方法。该方法依托先进的图形神经网络平台 Chemprop,从超过 1200 万种商业上可获得的化合物中,精准筛选出了针对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 的抗生素候选者。Chemprop 平台以其高效、精准的识别能力,在庞大的化学文库中脱颖而出,为抗生素的发现开辟了新途径。新发现的抗生素分子展现出了诸多优势:它们具有高选择性,能够有效克服耐药性,同时具备良好的毒理学和化学特性。更为重要的是,在小鼠感染模型中,这些抗生素候选者在局部和全身治疗中均表现出了卓越的治疗效果,为未来的临床应用奠定了坚实基础。

未来展望

已有研究表明,人工智能在新型抗生素开发中的应用具有显著优势,包括高效筛选、提高预测准确性、降低研发成本、发现新型抗生素靶点,以及促进跨学科合作。然而,人工智能辅助抗生素开发仍面临多重挑战。首先,技术的动态性与局限性是主要障碍。人工智能技术更新迅速,现有的分析方法可能无法全面把握最新进展。此外,模型预测结果的可靠性和临床应用效果需要经过长期验证。其次,药物开发本身的复杂性也不可忽视,包括在保持药效的同时降低毒副作用,以及确保治疗的安全性和有效性。此外,技术成熟度、伦理规范和法律法规等外部因素也对人工智能在这一领域的应用形成制约。未来的研究需要系统性地关注和解决这些挑战,以确保人工智能技术在抗生素研发中发挥最大效用。

从药物筛选到临床试验设计,人工智能技术为新型抗生素的研发提供了前所未有的便利与支持。尽管当前仍面临诸多挑战,但随着技术的持续进步、跨学科合作的深化,以及伦理与法规问题的逐步解决,我们有理由相信,借助人工智能的力量,人类将能够开发出更高效、更安全的新颖抗生素,以应对日益严重的细菌耐药性问题。这不仅是科学技术的进步,更是全球公共卫生领域的重要突破。

药食同源物质黄精提取工艺研究进展

WONG LI SOO 鲍康德

浙江理工大学, 杭州 310000

摘要: 黄精是中国传统药食同源中药。《中国药典》(2020 年版)中收录了三种药用基源黄精、滇黄精和多花黄精,主要药用部位为其干燥根茎。黄精性味甘平,富含多糖、皂苷、黄酮及生物碱等多种活性成分。有效成分含量是中药发挥正常功效的决定因素,应用于黄精有效成分提取工艺随着中药成分提取技术的创新而不断优化,适用于黄精药用和食用的主要成分提取方法及工艺条件均有差异。因此针对有效成分的特点及用途选择正确有效的提取方法对提高有效成分的得率至关重要。本文系统综述了黄精有效成分的多种提取方法,包括提取工艺的原理、优缺点及应用现状等,以期为不同用途的黄精有效成分最佳提取工艺选择提供理论依据。

1 前言

黄精(*Polygonati Rhizoma*)为百合科黄精属的一种药食同源类物质,系多年生草本植物,喜阴耐寒,野生黄精一般长于山地林下、山坡或灌丛等处,或人工栽培。黄精属植物在全球有记载 60 余种,我国约有 39 种,分布在全国各省。

首见于《名医别录》中的“黄精”被定义并描述其主要主治功效“味甘,平,无毒,主补中益气,除风

湿,安五脏”,此后各代本草书籍都基于这一理论对其疗效做了进一步补充完善。《证类本草》记载服用黄精可达到强身健筋骨的功效。《药鉴》补充黄精功效“壮元阳,健脾胃,润心肺”。《本草害利》补充功效“润心肺,填精髓,助筋骨,杀下三尸虫”。《神农本草经疏》中提及,黄精“同地黄、天门冬酿酒,可去风,益血气”。《滇南本草》描述黄精功效为“治五劳七伤。能辟谷、补虚、添精”。《本草征要》记载黄精可益脾阴、祛湿,治咳嗽、体虚乏力等病症。黄精功效总结为“补中益气”、“治五劳七伤”、“除风湿”、“安五脏”、“益脾胃”、“润心肺”、“益血气”、“健筋骨”、“补诸虚”、“壮元阳”、“填精髓”、“下三尸虫”等。

《中华人民共和国药典》(2020 年版)(以下简称中国药典)中收录黄精(*Polygonatum sibiricum* Red)、滇黄精(*Polygonatum kingianum* Coll. et Hemsl.)和多花黄精(*Polygonatum cyrtoneuma* Hua)为黄精药用基原,依据根茎形态的不同,习称之为“鸡头黄精”、“大黄精”和“姜形黄精”。黄精药材以血气双补著称,块大、肥润、颜色黄白、断面透亮的为上等品,而味道苦涩者不宜入药。黄精主产于中国东北三省、河北、内蒙等北方省区;滇黄精主产于

中国云南、贵州、广西等西南省区;多花黄精主产于中国浙江、安徽、福建、广东等南方省区。黄精于春秋二季采挖,除去须根,洗净,置沸水中略烫或蒸至透心,干燥后可供药食两用。多花黄精药性平和、口感适宜,具有较高的食用和药用价值,被列为“十大皖药”之一。现有研究结果显示,黄精含有丰富的生物活性成分如多糖、皂苷、黄酮、生物碱、蛋白质、微量元素等,具备抗氧化、抗疲劳、延缓老化及免疫调节等多项生理功能,并被广泛用于治疗高血脂、疲劳虚弱、肠胃不适以及糖尿病等疾病,展现了极高的药用价值。

为阐明黄精发挥药效的活性物质基础,各地学者接续开展了对药用黄精的化学成分研究,并已分离制备出黄精多糖、生物碱、甾体皂苷、黄酮等,其中涉及水提、醇提、超声提取、微波提取、超临界提取等多种方法。目前将黄精提取物应用到食品领域还没

有统一的工艺标准规范,本文通过对黄精主要有效成分的提取工艺进行综述,以期对食药物质黄精提取物应用到普通食品领域、乃至保健食品及特医食品等提供提取工艺理论参考,以促进食药物质黄精资源的有效开发利用。

2 黄精提取工艺研究

2.1 水提法

水提法是以蒸馏水作为溶媒,通过将水加入到药材中,使植物细胞壁在高温作用下逐渐软化,破裂并释出有效成分的方法。其优点是操作简易、安全可控、成本低廉、应用范围广泛;缺点是提取时间较长、提取率相对较低、温度过高时可能破坏多糖结构、提取对象应易溶于水且具有一定的湿、热稳定性。详细内容见表 2.1。

表 2.1 水提法

研究对象	提取工艺条件					提取物得率 (%)	文献
	物料粒径 (目)	料液比 (g/mL)	提取温度 (°C)	提取时间 (min)	提取次数 (次)		
黄精	100	1:90	50	150	1	多糖 0.39	
黄精、黄芪、女贞子、石斛、麦冬、玉竹、当归混合物	100	1:50	50	120	1	多糖 0.42	[29]
杜仲叶茯砖茶	-	1:25	51	90	1	多糖 8.48	[30]
鹰嘴豆	60	1:30	90	100	2	黄酮 3.52	[31]
菊花、丁香、连翘、金银花混合物	-	1:16	70	40	4	黄酮 1.09	[32]

综合以上研究结果,得出水提工艺的最佳参数范围为料液比 1:16~1:90(g/mL)、提取温度 50~90(°C)、提取时间 40~150(min)、提取次数 1~4(次)。

2.2 碱提法

碱提法是利用碱液解除细胞壁分子之间的相互

作用,从而破坏细胞壁,使有效成分溶出细胞,达到提取有效成分的效果。其优点是安全、提取率高、操作简便;缺点是部分试剂微毒、环保性低、碱浓度过高时易导致多糖水解失活。详细内容见表 2.2。

表 2.2 碱提法

研究对象	提取工艺条件						提取物得率 (%)	文献
	NaOH 浓度	物料粒径(目)	料液比(g/mL)	提取 pH 值	提取温度(℃)	提取时间(min)		
黄精	3%	60	1:15	-	-	1	多糖 11.89	[33]
金丝小枣	0.2 mol/L	60	1:35	-	80	120	多糖 11.44	[34]
莲藕	0.04 mol/L	-	1:16	-	57	78	多糖 13.07	[35]
山苍子粕	-	-	1:15	11	35	60	蛋白 31.03	[36]

综合以上研究结果,得出碱提工艺的最佳参数范围为药材粒度 60 目、NaOH 浓度 3% 或 0.04~0.20(mol/L)、料液比 1:15~1:35(g/mL)、提取 pH 值 11、提取温度 35~80(℃)、提取时间 60~120(min)。

2.3 有机溶剂提取法

有机溶剂提取法是针对目标成分的极性来选择相应提取溶剂,以此将黄精有效成分浸提出来的方

法。常见的有机溶剂包括乙醇、甲醇、乙酸乙酯和丙酮等,其中乙醇具有价格低廉、易回收、污染小等优点,因此成为最常用的有机溶剂。有机溶剂提取法具有操作简便、提取率高、提取范围宽泛等优点;但因有机溶剂多带毒性,因此操作过程中对设备和安全要求较高,并且工艺后期需将有机溶剂去除。详细内容见表 2.3。

表 2.3 有机溶剂提取法

研究对象	提取工艺条件					提取物得率 (%)
	料液比 (g/mL)	乙醇浓度 (%)	提取温度 (℃)	提取时间 (h)	提取次数 (次)	
陕产黄精	1:13	63	-	2	1	总多糖 4.71、总皂苷 0.07、总黄酮 2.60
多花黄精	1:20	70	70	2.5	2	生品黄酮 60.65、炮制品黄酮 64.67
	1:20	30	50	3	1	多糖 8.71
	1:20	50	40	4	1	皂苷 6.71
多花黄精	1:20	50	50	5	1	黄酮 6.84
	第一次提取		30	50	3	
	第二次提取	1:20	50	40	4	3
	第三次提取		50	50	5	

综合以上研究结果,得出有机溶剂提取工艺的最佳参数范围为乙醇浓度 30~70(%)、料液比 1:13~1:20(g/mL)、提取温度 40~70(℃)、提取时间 2~5(h)、提取次数 1~2(次)。

2.4 超声提取法

超声提取法是通过超声波的空化效应改变植物细胞的压差,破坏植物细胞壁,同时利用其自身热效应和机械作用加速有效成分的溶出,以此在提取过程中达到缩短耗时、降低能耗、提高得率的目的。此

外,在提取过程中以超声波技术进行辅助还具有高度选择性、低溶剂用量和操作简便等优点,在提取过程中不受目标提取物性质的影响,适用于不同性质成分的提取,同时因超声波技术自带热效应,在提取

过程中不需额外加热,尤其适合提取热敏感物质,但缺点是噪音较大、提取物杂质较多不易纯化、超声波功率过高时可能改变多糖分子结构等。详细内容见表 2.4。

表 2.4 超声提取法

研究对象	提取工艺条件								提取物得率 (%)
	物料粒径 (目)	提取溶剂	料液比 (g/mL)	超声频率 (kHz)	超声功率 (W)	提取温度 (°C)	提取时间 (min)	提取次数 (次)	
长梗黄精	60	水	1 : 48	-	225	64	37	1	多糖 24.95
长梗黄精	40	70%乙醇	1 : 15	-	80	-	10	1	总黄酮 6.01
滇黄精茎秆	65	水	1 : 15	-	300	-	30	3	总多糖 0.69、总皂苷 0.44、总黄酮 0.03
四川黄精	100	70%乙醇	1 : 10.62	24.80	-	-	-	1	生品:多糖 1.27~1.28、皂苷约 0.18、黄酮(微量)、多酚(微量) 炮制品:多糖 0.79~1.09、皂苷 0.12~0.21、黄酮(微量)、多酚(微量)

综合以上研究结果,得出超声提取工艺的最佳参数范围为物料粒径 40~100(目)、料液比 1 : 10~1 : 48(g/mL)、超声频率 24.80 kHz、超声功率 80~300(W)、提取温度 64°C、提取时间 10~37(min)、提取次数 1~3(次);提取溶剂以水或 70%乙醇为佳。

2.5 微波提取法

微波提取法是通过微波技术提取物质,即利用

微波波长穿透物质,并在物质中传播,然后被物质所吸收转换成热量,使物质体积变小的同时压强提高,达到提取的目的。微波提取法具有加热速度快、受热均匀、耗时短、提取率高、操作简单等众多优势,但同时也存在一些缺点,如微波穿透厚度有限、对溶剂的要求严格、所需的料液比较高等。详细内容见表

2.5。

表 2.5 微波提取法

研究对象	提取工艺条件									提取物得率 (%)	文献
	物料粒径 (目)	提取溶剂	料液比 (g/mL)	浸泡时间 (h)	提取温度 (°C)	提取时间	微波时间	微波功率 (W)	提取次数 (次)		
云南黄精	-	60%乙醇	1 : 70	-	-	80 s	80 s	350	1	黄酮 0.92	[44]
多花黄精	65	50%乙醇	1 : 16	-	-	40 s	40 s	390	1	总皂苷 3.70	[45]
湖北黄精	60	水	1 : 70	-	70	90 min	2.5 min	-	1	多糖 18.64、 黄酮 6.95	[46]
黄精	10	水	1 : 14	1.5	60	12 min	12 min	-	3	多糖 17.46	[47]

综合以上研究结果,得出微波提取工艺的最佳参数范围为物料粒径 10~65(目)、料液比 1:14~1:70(g/mL)、浸泡时间 1.5 h、提取温度 60~70(°C)、提取时间 40 s~90 min、微波辅助时间 40 s~12 min、微波功率 350~390(W)、提取次数 1~3(次);提取溶剂以水或 50%~60%乙醇为佳。

2.6 超高压提取法

超高压提取法属于非热技术,通过将高压作用

于物料及溶剂的混合液并保持一段时间,再通过瞬时泄压使细胞内外产生巨大压差,使有效成分快速转移到提取剂中,达到提取的目的。在高压作用下的传质效率被提高数倍,能缩短提取过程的耗时并达到较高的提取率,同时因提取过程中无需加热,适合提取热敏性活性物质。另外,由于超高压在提取过程中可能影响蛋白分子结构,因此不适于提取含有大量淀粉或蛋白质类成分的中药。详细内容见表 2.6。

表 2.6 超高压提取法

研究对象	提取工艺条件					提取物得率 (%)	文献
	物料粒径 (目)	提取溶剂	料液比 (g/mL)	压强 (MPa)	保压时间 (min)		
山东黄精 (九蒸九晒)	60	水	1:23	293	6.73	多糖 13.46	[48]
湖北黄精	40	水	1:17	255	9.5	多糖 25.01、总糖 74.14	[49]
山东黄精(干制)	60	水	1:21	315	9.5	多糖 20.03	[50]

综合以上研究结果,得出超高压提取工艺的最佳参数范围为物料粒径 40~60(目)、料液比 1:17~1:23(g/mL)、压强 255~315(MPa)、保压时间 6~9.5(min);提取溶剂以水为佳。

2.7 超临界提取法

超临界提取法是指采用温度和压强均超过临界点的超临界流体为萃取剂的中药成分提纯技术。二

氧化碳作为超临界流体的一种,拥有出色的溶解能力,对于强挥发性成分、脂溶性成分和热敏性物质的提取分离效果明显,是最常用的提取剂。超临界提取法具有显著的优势,如提取速度快、提取物纯度高、杂质少等,但由于使用设备复杂、安全性低、运行成本高、提取范围有限等问题,尚未被广泛应用。详细内容见表 2.7。

表 2.7 超临界提取法

研究对象	提取工艺条件								提取物得率 (%)	文献
	提取剂	夹带剂	物料粒径 (目)	原料-夹带剂比例 (g/mL)	提取温度 (°C)	提取时间 (h)	提取压力 (MPa)	提取次数 (次)		
人参	CO ₂	70%乙醇	20	1:2	45	4	30	2	总皂苷 1.11	[51]
人参	CO ₂	水	70~80	1:2.5	80	1.5	30	1	多糖 38.03	[52]
川明参	CO ₂	90%乙醇	40	1:3	50	2	25	2	多糖 23.81	[53]
夏天无	CO ₂	95%乙醇	20~28	-	55	2.5	30	1	提取物中:总生物碱 66.76、原阿片碱 16.71、延胡索乙素 10.43	[54]

综合以上研究结果,得出超临界提取工艺的最佳参数范围为物料粒径 20~80(目)、原料-夹带剂比例 1:2~1:3(g/mL)、提取温度 45~80(°C)、提取时间 1.5~4(h)、提取压力 25~30(MPa)、提取次数 1~2(次);提取剂以 CO₂ 为佳;夹带剂以水或 70%~95%乙醇为佳。

2.8 酶提法

酶提法是借助不同种类的酶破坏细胞壁结构,

加快有效成分溶出的速度,提高提取效率。酶提法可用单一酶或两种及以上不同种类的酶配合辅助提取,常用的酶包括纤维素酶、淀粉酶、木瓜蛋白酶、半纤维素酶和果胶酶等,其具有提取率高、提取物纯度高、提取条件温和、节时节能、不需加入额外的仪器设备等优点,但对酶的选择要求较高,且操作复杂(灭活酶和除去酶),不便于大规模的工业应用。详细内容见表 2.8。

表 2.8 酶提取法

研究对象	提取工艺条件								提取物得率 (%)
	物料粒径 (目)	酶的种类及质量比	料液比 (g/mL)	加酶量	提取 pH 值	提取温度 (°C)	提取时间 (min)	沸水浸提时间(h)	
市售黄精	40	纤维素酶	1:22	3%	-	55	100	1	多糖 11.22
哈尔滨黄精	-	纤维素酶:木瓜蛋白酶=3:7	1:20	5%	5.0	50	120	1	多糖 22.12
黄精	-	纤维素酶:木瓜蛋白酶=3:7	1:20	1.5 g/dL	5.0	50	120	2	多糖 21.55
多花黄精	60	纤维素酶:果胶酶=4:50	1:16	5.4%	5.0	45	120	1	总皂苷 4.06

综合以上研究结果,得出酶提工艺的最佳参数范围为物料粒径 40~60(目)、料液比 1:16~1:22(g/mL)、酶添加量 3%~5.4%或 1.5 g/dL、提取 pH 值 5.0、提取温度 45~55(°C)、提取时间 100~120(min)、沸水浸提时间 2 h;酶的种类选择中,采用单一酶提法时选择纤维素酶为佳,采用复合酶提取法时选择纤维素酶与果胶酶(比例 4:50)或纤维素酶

与木瓜蛋白酶(质量比 3:7)为佳。

2.9 其它提取方法

除了上述方法,黄精还可通过减压内部沸腾法、闪式提取法、超声波-微波协同提取法、超声微波协同酶法、动态超高压微射流法及离子液体-微波协同提取法等方法提取。详细内容见表 2.9。

表 2.9 其它提取方法

提取方法	研究对象	提取工艺条件	提取物得率 (%)
减压内部沸腾法	多花黄精	解吸液为 60%乙醇溶液、解吸时间 30 min、料液比 1:14(g/mL)、提取温度 75°C、提取压力-0.074 MPa、提取时间 8 min、提取次数 2 次	多糖 11.15
闪式提取法	多花黄精	物料粒径 40 目、料液比 1:10(g/mL)、提取时间 1 min	多糖 8~9

续表

提取方法	研究对象	提取工艺条件	提取物得率 (%)
闪式提取法	黄精	料液比 1 : 15 (g/mL)、提取电压 50 V、提取时间 45 s	多糖 14.99
超声波-微波协同提取法	滇黄精	料液比 1 : 25 (g/mL)、pH 值 8.0、微波功率 360 W、微波时间 2 min	多糖 19.74
超声波-微波协同酶法	黄精	料液比 1 : 23 (g/mL)、纤维素酶添加量 0.85%、酶解温度 60℃、酶解时间 20 min	多糖 17.53
动态超高压微射流法	滇黄精	料液比 1 : 41 (g/mL)、微射流压力 146 MPa、提取温度 100℃、提取时间 70 min	多糖 19.57
离子液体-微波协同提取法	多花黄精	离子液体浓度 0.6 mol/L、微波功率 320 W、提取时间 125 s	多糖 12.79

3 结语

按用途区分,黄精可分为食用黄精和药用黄精两大类。食用黄精多用于普通食品、复配食品以及保健食品,如黄精茶、黄精饮料、黄精糕等。对食用黄精提取物的口感、颜色和气味要求更高,常采用水提、酶解等方法提取,同时为确保提取物的安全性,食用黄精的提取工艺应尽量避免使用有机溶剂,若需使用则应确保最终提取物中有机溶剂的含量在标准限度以内。以乙醇为例,目前对于食品中有机溶剂残留量的限定尚无明确标准,仅对饮料有明确规定乙醇含量不可超过 0.5%,因此将黄精加工为除饮料以外的食品类别时,在提取过程中应尽量不使用有机溶剂。药用黄精的提取工艺在质量控制和检测方面相对严格,更着重于药用成分的活性及纯度,因此多采用超声提取法、微波提取法及超临界提取法等工艺,以保证提取物成分的药用安全性和有效性。在提取黄精中某些难溶于水或不溶于水的成分

时,经常需要采用有机溶剂提取法,《中国药典》三部通则中明确了多种有机溶剂在药品中的残留限度,其中乙醇的残留限度为 0.5%。

综上,不同的提取技术有各自的优缺点及适用范围,在提取所需有效成分时可综合考虑现有材料、器材及用途等实际情况选择合适的提取技术,此外,提取同一有效成分时,提取率也会随提取技术及工艺的变化而有高低。因此,在实际应用中,应针对目标提取物的结构及特性来选择最合适的提取技术与工艺,以提高有效成分的提取率和质量。通过文献调研发现,联用两种及以上的提取技术时,黄精提取率通常会高于单一提取技术。如覃引等通过实验证明,酶解法和超声辅助提取法在多糖得率、总糖含量、理化特性、生物活性方面均优于普通水提法。因此,在实际应用中可考虑通过扬长避短或优势互补的方式将多种提取技术联合使用,以便最大限度地保留有效成分,提高得率及产物质量。

基于“人”“财”“物”一体化的基层医院药事管理实践

主管药师 王 建

温岭市中医院医共体城南分院

本人投身药学工作已逾十载,今日想与大家分享在温岭地区乡镇卫生院药剂科这五年的工作体会。这五年间,医疗领域变革频繁,充满变数。自 2019 年起,我在温岭地区乡镇卫生院工作,其间见证了医共体的成立,经历了重大疫情,如今又即将迎来三明医改,深刻感受到医疗变局已切实发生。

2019 年 3 月,温岭市医共体正式投入运行,全市组建了 3 个医共体,分别是温岭市第一人民医院医共体、温岭市中医院医共体以及台州市肿瘤医院医共体。2017 年是浙江省医共体建设的起始之年,而 2019 年温岭地区的医共体真正组建并开始实施,这无疑为我国医疗改革迈出了坚实的一步。医共体倡导人、财、物的统一管理,接下来,我将从这三个方面谈谈在药学工作中的心得体会。

一、“人”的管理与药学现状

当前,中国药学面临着一些困境,先从“人”的方面说起。药学作为一门技术工种,运用专业知识为患者服务是其核心职责。无论是职称药师还是执业药师,都肩负着这一使命。从事药品相关工作,首要条件是具备药学专业背景或药学资格,“有药必有药学人”应成为行业准则。

在实际工作中,入行门槛至关重要。虽然可以设置过渡期,但不能让从业人员长期处于过渡状态,毕竟患者的健康不能等待。对于药学资格认证,所有药学从业人员都应进行电子资格认证,杜绝非药学专业人员随意从事药物相关工作。对于药品数量较少(低于 50 种)的药房,工作人员经过专业药学培训后可从事药学服务;而药品超过 50 种的药房,则必须配备专业的药学从业人员。各医疗机构也应对人员从业资格和从业地址进行严格审核。

此外,药品分为 OTC(非处方药)和非 OTC(处方药),种类繁多,若缺乏专业人员管理,极易出现问题。因此,所有在岗药学人员都必须参加继续教育,内容不仅限于药学知识,像磷酸奥司他韦干混悬剂使用方法这类新药介绍,实用性强,也应纳入其中。

总结起来,在“人”的管理方面:其一,有药品的地方就必须有具备药学知识的人员进行服务;其二,实行电子注册资格制度,以便清晰掌握从业人员数量及执业情况,各医疗机构要强化药学人员对药品的管理;其三,持续开展药学继续教育,不断更新知识。

二、“财”与药学工作流程

谈及“财”，药学从业人员虽并非高薪职业，却身处与金钱密切相关的部门。在药店，药师兼职收银的现象屡见不鲜，因为药店日常客流量相对稳定。然而，在医疗机构中，药师同样承担收银工作，这在患者较少时或许尚可应付，但当患者增多，不仅调配药品的质量可能受到影响，而且在开展药品追溯码等工作时，药师的精力被大量分散。完成收银后再进行药品调配，遇到药品拆零且患者排队等候的情况，工作压力可想而知。

由此可见，完善药学工作流程迫在眉睫。当前，药学工作时间普遍紧张，通过检查各药学机构工作电脑的USB接口使用情况，便能发现工作时间被大量占用。为改善这一状况，首先要优化药学工作体系，避免内耗；其次，在系统收银时可考虑不设找零，以十元为单位进行储存，毕竟我国已步入老龄化社会，收银工作烦琐复杂；最后，明确药学人员的职责范围，药品和耗材应分开管理，若药学人员管理耗材或其他物品，需具备相应的资格认证。

三、“物”的统一管理与信息化建设

在温岭市城南镇，下辖六家药房，“物”的统一管理显得尤为关键。药品作为特殊商品，其进销存管理以及效期管理至关重要。但现有的管理体系已难以满足实际需求，必须重新设计。

一方面，要简化操作流程，加强药品信息建设的统一化。在软件开发方面，虽然药学专业人员并不擅长，但符合药学工作需求的软件，应充分采纳药学人员的建议进行完善，以满足日常工作需要。不稳定的系统仅靠人力难以修复，若不进行改进，终将被

淘汰。

另一方面，在“物”的统一管理上，软件统一是关键。只有实现软件层面的统一，才能真正实现数据的有效管理。药品管理软件应专注于药品的进销记录和有效期管理，无须过多复杂的信息统计功能，简洁明了地呈现药品的进出流程即可。

综上所述，“物”的统一管理应做到：从软件层面实现统一，确保数据来源可靠；开发专门针对药品管理的软件，重点关注药品进销记录和有效期；简化药学工作软件，突出药品进出流程管理。

四、中国药学的量化指标与行业发展

医共体在人、财、物的统一管理上，不能仅流于形式，应自上而下、自下而上地梳理流程，确保改革落到实处。值得思考的是，复旦大学每年都会对中国临床药学进行排名，却多年未对中国药学整体进行排名，然而各类药学机构检查却从未间断。

中国药学缺乏量化指标，这在一定程度上制约了行业的发展。因此，建立量化考核标准势在必行。例如，考核药学人员从业资格占比、药学服务内容；对药房软件的进销管理、日常药品管理以及应急管理等功能进行量化评估；明确一代、二代、三代药房在软硬件方面的标准化要求。通过这些量化指标和标准化建设，中国药学部门能够清晰地了解自身在行业中的位置，推动软硬件的持续发展。就拿温湿度记录来说，目前多数仍采用手写方式，若能实现从手写记录到系统记录，再到系统自动管理温湿度，这无疑是中国药学进步的体现，也应纳入量化考核范畴。中国医疗改革正在如火如荼地进行，中国药学也应积极参与其中，思考如何实现智能化发展。目前，浙江省内药

学工作面临诸多困难,主要源于历史遗留问题,解决这些问题需要梳理流程、实地调研。中国药学会应建立自身的标准化体系,在软硬件方面制定统一标准。同时,应成立专门的组织,负责药学软件

审核、药品储存设备认证等工作,引领中国药学会不断向前发展。优化现有工作,为中国药学会注入新的活力,这是每一位中国药师的殷切期盼,因为药学是我们为之奋斗一生的职业。

ICH M13A 实施对企业研发的技术性指导

蒋省炎

泰州迈博太科药业有限公司

自中国 2017 年加入 ICH 以来,落地实施了一些列 ICH 的指导原则。ICH M 系列为综合性指导原则,近期针对口服固体速释制剂生物等效性研究的 ICH M13A 也在国内正式实行,设置了 12 个月的过渡期。M13A 主要在临床研究方面聚焦统一化的全球仿制药上市审评尺度,对指导本土企业出海具有重大意义。

一、M13 编纂进展

不同于常规的 ICH 指导原则,M13 分为 A、B、C 三个二级指导原则,逐步推进国际共识的达成。三个二级指导原则分别旨在解决常规口服固体速释制剂生物等效性研究的要求、多规格生物等效性豁免的前提和具体情形、高风险药物等效性研究的要求,预计在 2025 年和 2027 年分别完成 M13B 和 M13C 的初稿文件。

除仿制药外,创新药变更处方/工艺后进行的 BE 研究、生物类似药的 BE 研究、非口服制剂(如生

化药品注射液)的 BE 研究也可参考此指导原则。

二、药学(CMC)研究

CMC 研究是生物等效性研究成功的基础和前提,关注点在于受试制剂与参比制剂处方和工艺上的差异,进而导致体内 PK 特性出现差异。因此在研发立项时,参比制剂公开的审评信息、专利报告、论文等中关于产品特性的部分应当给予重点关注。

对于口服固体速释制剂,体外溶出曲线与体内 PK 特性具有强相关性,常通过溶出曲线评估受试制剂与参比制剂的相似性。在筛选溶出条件过程中,基于经验采用 45 分钟以上溶出 85%的条件更有区分力。

三、临床研究

生物等效性研究同样属于临床研究,根据 ICH E3,临床设计的关键要素见下表,每一要素在 M13A 中均附有详细说明。

设计要素	说明
研究人群	优先采用个体差异较小的成年健康受试者,根据是否适应症/用药剂量等是否有性别限制因素决定受试者性别,尽可能保证受试者基线水平(如 BMI 等)的一致性。
研究设计	优先采用随机、双周期(间隔至少 5 个消除半衰期)、单剂量、交叉的标准设计;对于长半衰期药物,可采用随机、单周期、单剂量、平行的试验设计;因安全性或伦理原因多剂量稳态研究适用于在患者人群开展。

续表

设计要素	说明
样本量	最终完成研究的每组受试者不少于 12 人。常规样本量计算已经考虑 10% 的脱落率, 为避免特殊情况(如受试者要求退出等)导致最终完成研究受试者不足, 可额外设定替补组按照试验方案给药采血并检测, 需注意替补组的数据只在受试者不足的时候纳入分析集。
药物规格	PK 特性为呈现剂量相关性或存在超出剂量比例增加趋势, 选择高暴露量的最高规格; 为因吸收饱和导致的低于剂量比例增加趋势, 选择最低规格; 其他原因导致的导致的低于剂量比例增加趋势, 最低规格和最高规格同时纳入研究。
受试制剂	批量小于 10 万制剂单位, 选择商业规模生产批次; 反之可以选择商业规模 1/10 或 10 万制剂单位(取较大者)规模批次。 为避免含量差异对血药浓度的影响, 受试制剂与参比制剂含量差异建议不超过 5%, 否则应采取含量校正进行统计分析。
参比制剂	参比制剂来源受上市国家相关要求限制, 可采用多个参比制剂组(多臂)设计, 每个参比制剂组均与受试制剂组 PK 参数进行统计分析, 多个参比制剂组之间的 PK 参数不需要也不建议进行分析。
空腹和餐后研究的选择	一般仅进行更有区分力的空腹条件下的研究; 如果药物明确因 PK 参数受食物影响很大而仅能饭后服药, 选择餐后条件进行研究; 如果药物本身(原料药)为低溶解度、处方中含有调节食物影响的辅料、复杂处方/工艺(如脂质体), 无论说明书是否明确空腹还是餐后服药, 空腹和餐后两种条件下均应进行研究。 餐后研究中, 食物总热量以及脂肪、蛋白质、碳水化合物的热量需要明确。
给药方式	与说明书一致, 对于口崩片、口溶膜等剂型如没有明确是否伴水服用, 建议不伴水。
检测物质	一般以原型药物绘制血药浓度曲线, 对于前药可检测初级代谢产物; 对于有些特殊的生化药品原型药物无法检测且代谢产物受基质影响很大, 可采用替代性的生物标志物; 具有差异活性的对映异构体需要对每种异构体单独检测。
采样设置	采样期至少是终末消除半衰期的三倍(长半衰期药物常规建议值 72h); 结合参比制剂 PK 信息给药后首个采血点应避免出现 C_{max} ; t_{max} 附近需要有密集采血点用于支持 C_{max} 的确定, 消除相的采样点一般不少于 3 个; $AUC_{(0-t)}$ 至少覆盖 $AUC_{(0-inf)}$ 的 80%。
合并用药	预期联合使用影响胃肠道 pH 的药物(如质子泵抑制剂)且药物的原料药本身溶解度存在 pH 依赖性, 建议开展联合用药的生物等效性研究(独立研究)。

四、统计分析

1. PK 参数

生物等效性研究基于线性模型、混合效应模型等成熟的模型进行 PK 参数的统计分析。主要指标为 C_{max} 和 $AUC_{(0-t)}$, 次要分析指标包括 $AUC_{(0-inf)}$ 、 $AUC_{(0-t)}/AUC_{(0-inf)}$ 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 k_{el} 。等效性标准为 C_{max} 和 $AUC_{(0-t)}$ 的几何均值比 90% 置信区间在 80.00%–125.00% 之间。每个指标需要给出例数、几何均值、变异系数、中位值、算数平均值、标准差、最大最小值等统计分析值用于审评, 每个受试者的血药浓度数据表和拟合图(线性和对数化后线性)和所有受试者的平均值图均需要呈现。需要注意复方制剂可通过合并研究或单一组分独立研究评价每一成分的生

物等效性, 只有所有组分全部等效才可获批上市。

在试验设计中, 如果涉及多臂, 当任意两组之间均需要进行等效性判断而非采用固定一组与其他组进行进行等效性判断时, 需要考虑调整控制 1 类错误的 α 值, 因此样本量可能会增加。

2. 剔除原则

因生物等效性研究样本量极小, 任何一个受试者相关数据的保留或剔除都会直接影响最终统计分析结果。为避免主观偏倚, 在统计分析计划中需要对生物样本剔除和数据剔除原则有明确规定。生物样本剔除即对应生物样本不进行检测, 常见于已知未按照试验方案产生的样本, 例如来源于退出、未进食(餐后研究)、采样数量不足、发生呕吐腹泻(可能

影响 PK) 受试者的样本; 数据剔除即对应检测后明显有异常的数据, 例如暴露过低(某个受试者 AUC 低于其他受试者几何均值的 5%)、给药前样本血药浓度过高(大于 C_{\max} 的 5%)。临床管理中一些可能不影响 PK 的方案违背也应当记录, 有时需要用于最后等效性结果的解释和说明。

3. 样本检测数据

为避免内源性物质影响, 检测值需要扣除基线值后进行统计分析, 未扣除基线值的数据可以统计分析作为辅助说明。如检测值扣除后数值为负或检测值本就低于生物样本分析方法定量下限 (LLOQ), 统计时按零计算(计算 $t_{1/2}$ 和 k_{el} 时删除该数值)。

如果存在不符合数据剔除原则的异常数据, 例如略低于其他平行检测的数据, 可以剔除和不剔除各自分析, 评估对等效性结果稳健性的影响, 也即敏

感性分析。

4. 分析集

根据 M13A, 只有全周期数据均完整的受试者才纳入生物等效性分析集, 这一规定区别于 2018 年发布的《生物等效性研究的统计学指导原则》(一个周期数据完整即纳入), 此举可以避免某些基线影响因素导致受试制剂与参比制剂两组之间产生差异。

ICH M13A 落地与实施是一项系统性工程。过去全球以美国 FDA 的审评体系最为科学, 尤其是 FDA 发布的个药指南 (PSG) 对仿制药开发具有极大的指导意义, 此前国家药品审评中心 (CDE) 也以此为参考。M13A 发布后, FDA 已经着手修订此前已经发布的 PSG, 新发布的 PSG 也已符合 M13A 的相关要求, 可以预见对于本土企业仿制药研发, FDA 的 PSG 结合 M13A 将会是研发过程中的金标准。

向死而生的智慧

——读阿图·葛文德的《最好的告别》有感

王建平

教育与科普工作委员会

美国外科医生阿图·葛文德(Atul Gawande)的经典著作《最好的告别:关于衰老与死亡,你必须知道的常识》是一本关于衰老与死亡书籍。书中通过医学案例、社会观察及个人经历,探讨了现代医学在衰老与死亡面前的局限性,并提出对生命尊严与临终关怀的深刻思考。

一、从“治病”到“救人”,关于医学的局限与伦理反思

现代医学常常深陷“技术至上”的误区,过度追求延长生命而忽视患者的生活质量。例如,书中提到癌症晚期患者接受化疗、插管等侵入性治疗,最终在痛苦中离世,而研究显示,选择姑息治疗的患者反而可能延长生存时间并提升生命质量。这一矛盾揭示了医学伦理的核心问题:医生的职责究竟是“对抗疾病”还是“帮助患者实现生命的意义”?其实医生更多的应该是像特鲁多医生说的那样:有时去治疗,常常在帮助,总是在安慰。葛文德通过父亲罹患脊髓肿瘤的亲身经历,向我们展现了一个医生家庭如何在治疗与尊严之间抉择。他们最终选择放弃激进治疗,转通过善终服务让父亲在家人陪伴下完成人生愿望,如愿参加了儿子的毕业典礼。这一选

择背后,是对“医学应服务于人的幸福”这一理念的实践,而非盲目追求技术之上。

二、从“安全优先”到“生活自主”,关于养老的困境

葛文德批判了传统养老院将老人“机构化”的弊端——统一的管理剥夺了老人对生活的控制权,甚至导致心理崩溃。书中提到一位老人因被迫与认知障碍者同住而深感孤独,称自己“像囚犯”。葛文德提出“辅助生活”模式,强调尊重老人的自主权,讲述了大通纪念疗养院“用两条狗、四只猫、100只鸚鵡发起的革命”的故事,故事中的疗养院允许养宠物、自主安排作息等。这类尝试虽因成本和安全问题未能普及,却为养老改革提供了方向。这一话题对中国社会尤为现实。随着社会老龄化加剧,“421家庭结构”使子女难以兼顾赡养责任,而国内养老机构仍以安全护理为主,缺乏对老者的心理需求的关注。葛文德的案例启示我们:养老不仅是物质保障,更需构建让老人感到“被需要”的环境,如通过社区活动或代际互动增强其价值感。

三、医患关系的重构,关于生命终点选择权的话题

本书将医患关系分为三类:医生主导的家长型、患者自主的资讯型和医患共同决策的解释型。葛文德推崇医患共同决策的解释型模式,即医生通过沟通了解患者的价值观,帮助其权衡治疗目标。其实在现实生活中许多肺癌患者在临终可能更希望在家人的陪伴中平静离世,而非在ICU接受无意义的抢救。

医患共同决策的解释型模式对改善当前紧张的医患关系具有借鉴意义。国内医疗体系常陷入“医生主导的家长型”窠臼,医生因害怕担责而过度治疗,患者因信息不对称而盲目选择,过度相信医生的权威。书中建议采用“询问-告知-询问”的沟通策略,医生可以先问“您最担心什么?”,再解释医疗方案的意义。这种以患者为中心的对话,能够减少无效治疗带来的身心折磨。

四、如何“优雅地跨越终点”,关于面对死亡社会与个人的责任

葛文德提出,面对死亡需要社会与个人的双重准备。在社会层面,需完善善终服务体系,将临终关

怀纳入医疗常规;而个人层面,则需提前思考“什么是最重要的”,并与家人、医生达成共识。葛文德的父亲在生命末期明确表示“不愿依赖机器生存”,这一意愿成为医疗决策的基石。书中还反思了传统文化对死亡的态度。在东方社会常避谈死亡,导致临终选择被亲情绑架,子女坚持抢救以显孝心。而葛文德呼吁,真正的孝顺是尊重父母的意愿,而非强加“为你好”的选择。这种传统观念转变需要死亡教育的普及,应该在学校课程中引入生命教育,帮助公众正视衰老与死亡的必然性。

五、结语

《最好的告别》不仅是一部医学人文著作,更是一本关于如何生活的哲学指南。它提醒我们:生命的价值不在于长度,而在于其完整性与自主性。无论是作为患者、家属还是医者,我们都需学会在技术理性与人性关怀之间寻找平衡,让每一个生命在终点前仍能保有尊严与温度。正如书中所言:“生的愉悦与死的坦然,皆为生命圆满的标志。”或许,最好的告别不是逃避死亡,而是以清醒的勇气与温柔的接纳,为人生故事写下从容的句点。