

2025年
第3期
(总第49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



欢迎关注浙江省药学会
微信公众号



欢迎加入浙江省药学会安全用药
科普志愿服务团队

主办：浙江省药学会

单位会员风采——浙江景岳堂药业有限公司简介

浙江景岳堂药业有限公司成立于二〇〇三年九月,为浙江省供销社下属浙江浙农中药科技有限公司全资子公司,是一家集中药饮片、中药配方颗粒及中药制剂的研发生产于一体的中药全产业链综合性企业。

公司拥有5条生产线,涵盖中药饮片、中药配方颗粒、植物提取、口服固体制剂、外用液体制剂及中成药的生产加工销售。目前合作的医疗单位超300家,范围遍布全省,可提供饮片(统、净)、代煎、院内制剂、膏方、打粉、临方炮制等多样化中药服务。公司专注中药创新产品研发,积极以科技赋能驱动产业发展,先后荣获国家高新技术企业、浙江省专精特新中小企业、浙江省工程研究中心等荣誉。为浙江省中医药文化养生旅游示范基地、浙江省中医药文化宣传教育基地。

产品生产采用国内一流、省内领先的自动化中央控制系统,集成先进的质量控制与环保节能理念,可实现生产全过程的质量追溯溯源,有效保证产品质量,实现了中药创新发展。基于雄厚的技术实力,公司产品矩阵屡获殊荣,公司生产的熟地黄、灵芝孢子粉获评为中国中药协会“第四届中药饮片诚信品牌”,枸杞子、菊花、金银花、薏苡仁获评“优质中药饮片”,醋延胡索、杭菊获评“浙产名药”。

未来,公司积极布局全产业链发展模式,依托供销系统强大资源优势,深入研究开发中药创新产品,实现企业高质量发展。在提升自身发展水平的同时,公司持续开展中医药文化活动、慈善捐赠等活动,用行动践行社会责任,努力推动浙江省中药产业高质量发展。



个人会员风采——翁勤洁

翁勤洁,博士、教授、博士生导师,国家优秀青年基金、浙江省杰出青年基金获得者,担任浙江大学药物安全评价研究中心机构负责人、浙江大学台州研究院常务副院长、浙江大学药品数字监管研究中心副主任等职务。兼任国家药品监督管理局(NMPA)药品审评专家等。

翁勤洁教授从事教育教学工作达15年,主讲研究生课程入选浙江大学研究生素养与能力培养型课程建设项目、校企共建精品课程等教学研究项目,《生殖毒性虚拟仿真实验》入选2019年国家虚拟仿真实验教学项目,发表教改论文5篇,参编国家卫健委“十四五”全国高等学校药学类专业研究生规划教材《新药研究方法与技术》等。翁勤洁教授在人才培养方面成绩突出,作为导师指导毕业了30余名硕博研究生,多位同学赴剑桥大学、耶鲁大学、宾夕法尼亚大学、香港中文大学等海内外知名学术机构深造,同时也为党政机关、医疗卫生单位、教育科研单位和各大药企输送了大量骨干人才。

翁勤洁教授主要研究方向为免疫药理学及创新药物研发,聚焦自身免疫性疾病的干预靶点和候选药物发现,在Cell stem cell, Neuron, Nature Communications, Autophagy等国际期刊发表论文52篇,所有论文总他引2000余次。主持国家自然科学基金优秀青年项目、国家重大新药创制专项、浙江省自然科学基金杰出青年项目、浙江省重点研发计划等项目16项,授权中国发明专利14件,PCT专利3件,获1类新药临床试验批件10件,其中一个1类创新药已经推进到II期临床试验,研究结果显示该药在部分难治性自身免疫性疾病患者中安全性高,有效性佳,较同类产品显示出明显对比优势。相关研究成果获教育部自然科学二等奖、浙江省药学会科学技术奖一等奖、中国药理学会青年药理学家奖,中国毒理学会优秀青年科技奖等科技奖励。





双月·6期/年
2025年第3期
(总第49期)
2025年6月28日
内部资料免费交流

主 办

浙江省药学会

编 印

浙江工业大学

支持单位

浙江省食品药品检验研究院
浙江省医疗器械检验研究院
浙江省药品认证检查中心
浙江省药品化妆品审评中心
浙江省医疗器械审评中心
浙江药科职业大学

责任编辑

董作军 孙国君

编辑人员

周丽姿

准印证编号

浙内准字第0283号

印 刷

杭州东晖印务有限公司

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
- 3 专委会工作

◎ 注册与监管

- 7 NMPA上市新药
- 9 NMPA法规速递
- 12 FDA上市新药
- 14 FDA法规速递
- 16 EMA上市新药
- 16 EMA法规速递

◎ 前沿信息

- 18 Nature
- 22 Science
- 27 CELL
- 32 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

40 近期肿瘤、免疫、中枢神经系统、代谢等领域的十大潜力靶点

44 中国生物医药行业投融资现状与趋势分析

◎ 学术交流

51 临床药师视角下肥厚性心肌病患者的综合药学管理实践

56 新时代医院药学的“变”与“不变”——传统药学向数智化综

合服务转型研究

59 医者,在不确定中追寻完美——读阿图·葛文德《阿图医生之

医生的修炼》

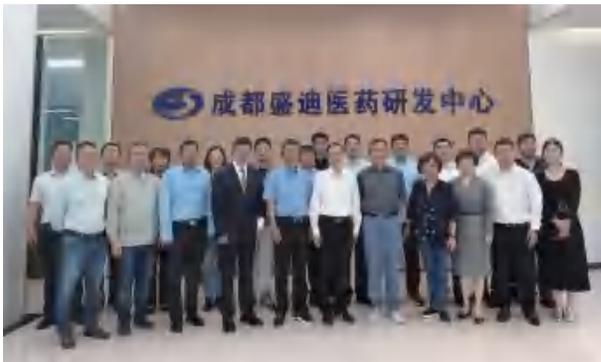
61 氯法齐明/贝达喹啉/德拉马尼引发QT间期延长的研究进展

学会动态

工作与交流

省药学会赴四川省开展参访交流慰问活动

为进一步深化东西部省际药学学术交流与合作,拓展省药学会医院药学工作,推动浙江省药学服务迈向高质量发展新阶段,2025 年 4 月 21 日,省药学会邵元昌理事长率领省药学会参访团赴四川省开展参访交流活动。一同参与此次活动的还有省药学会监事长陈月华、副秘书长王建平及浙江省医院药学专家等 10 余人。



省药学会考察恒瑞医药成都盛迪医药

4 月 21 日,省药学会理事长邵元昌一行前往恒瑞医药成都盛迪医药研发中心和生产基地开展考察交流活动,监事长陈月华、副秘书长王建平和来自浙江省的 10 余位药学专家一同参加本次活动。此次考察旨在深入了解医药创新前沿与先进生产模式,

推动浙江省药学领域的发展与合作。

为深入学习贯彻党的二十大精神,巩固党史学习教育成果,2025 年 4 月 22 日,省药学会理事会功能型党支部组织党员及药学专家代表赴四川西昌奴隶社会博物馆,开展“追寻红色记忆 共筑健康使命”主题党日活动。党支部书记邵元昌、支部委员王建平、监事长陈月华、援川药师金海英、方崇波等党员及浙江省内医院药学专家参与活动。



省药学会领导与援川药师

4 月 22 日,省药学会理事长邵元昌一行不远千里,奔赴四川省凉山州,亲切慰问坚守在当地的浙江省援川药师,为他们送去家乡的关怀与温暖,并捐赠了由省药学会精心组织编写的药事管理、安全用药科普图书。参与本次慰问与赠书活动的还有省药学会监事长陈月华、副秘书长王建平和浙江省医院的药学专家 10 余人。

省药学会赴湖北省开展参访交流活动



省药学会与湖北省药学会领导

为深化跨区域药学会合作,共促药事业高质量发展,5月14日下午,省药学会理事长邵元昌带领考察团赴湖北省药学会开展考察交流活动,一同参加此次考察活动的还有省药学会监事长陈月华、副理事长兼秘书长王志安、副秘书长王建平、常务理事钱木水、GAP专委会主委包中海等。湖北省药学会副理事长兼秘书长潘旭初、党建指导员吴铭贾,武汉药学会副理事长刘东等热情接待并参与座谈。



省药学会功能型党支部赴辛亥革命博物馆

5月14日上午,省药学会功能型党支部书记邵元昌率队,副书记王志安,党员陈月华、王建平、包中海、钱木水等一同走进辛亥革命博物馆和中国共产党第五次全国代表大会会址纪念馆,在历史的回响中追寻革命精神,为党建工作与药事业深度融合

注入新动力。

为深入贯彻落实《中药材生产质量管理规范》,推动中药材产业高质量发展,5月15日,省药学会理事长邵元昌率考察团冒雨赴湖北蕲春开展蕲艾产业考察交流活动。省药学会监事长陈月华、副理事长兼秘书长王志安、副秘书长王建平、常务理事钱木水、GAP专委会主委包中海等一同参加。

5月16日上午,省药学会理事长邵元昌率考察团一行赴湖北省蕲春县李时珍纪念馆开展专题考察。参加此次考察活动的还有省药学会监事长陈月华、副理事长兼秘书长王志安、副秘书长王建平、常务理事钱木水、GAP专委会主委包中海等。此次考察旨在深入了解明代医药学家李时珍的学术贡献,感悟《本草纲目》所蕴含的中医药文化精髓,进一步推动中医药传承与创新发展。

浙江省生物医学工程学会常务副理事长夏顺仁一行赴省药学会交流



浙江省生物医学工程学会同省药学会合影

4月2日上午,浙江省生物医学工程学会常务副理事长兼秘书长夏顺仁一行莅临省药学会,并就加强学会间合作,推进学会发展进行深入交流。浙江省生物医学工程学会办公室主任张琦,秘书徐敬雯、袁艳,学会理事长邵元昌、副理事长兼秘书长王

志安、监事长陈月华等参加交流活动。

省药学会山海共富“药”科普系列活动

在温州成功举办

4月6日下午,省药学会山海共富“药”科普系列活动温州站会议在温州顺利举行。本次会议由省药学会教育与科普工作委员会、医院药学专委会共同主办,温州医科大学附属第一医院承办,吸引了众多医疗机构药学部负责人、从事药学科普的药师和医药领域专家学者积极参与。

健康知识进社区 弥陀寺公园共话养生用药

5月11日,在省药学会指导下,北山街道社区卫生服务中心联合杭州市妇幼保健院药剂科,在弥陀寺公园念佛堂礼堂开展中医养生与安全用药主题宣传活动,吸引众多居民热情参与,现场气氛热烈。活动由北山街道社区卫生服务中心副主任巴观平主持。省药学会副秘书长王建平主任药师致辞。

省药学会赴丽水市开展参访交流活动

5月28日,省药学会邵元昌理事长一行赴丽水市中心医院开展调研工作。此次调研聚焦医院药学科建设、药事管理创新及区域药学服务能力提升等重点领域,旨在深化省药学会与地市级医院的战略合作,共同推进浙江省药学事业高质量发展。省药学会副理事长兼秘书长王志安、副秘书长王建平,丽水市中心医院院长何登伟、药学部主任骆松梅、骨科主任吴泉州及相关科室负责人全程参与调研并出席座谈会。

为传承红色基因、弘扬伟大革命精神,5月28

日下午,省药学会功能型党支部与丽水市中心医院药学党支部携手并进,一同奔赴浙西南革命根据地纪念馆,开展了一场意义非凡的党建活动。此次活动在省药学会功能型党支部书记邵元昌的引领下,党支部副书记王志安、支委王建平,以及丽水市中心医院药学党支部书记骆松梅和药学支部党员共同参与。

5月29日,省药学会理事长邵元昌,副理事长兼秘书长王志安、副秘书长王建平一行前往丽水市中药材种植基地进行考察。此次考察旨在深入了解丽水市中药材基地的百合花种植现状、产业发展情况以及其在中医药领域的应用潜力,为推动浙江省中医药产业发展提供新思路。丽水市药学会秘书长吴磊、丽水市中医药产业协会秘书长洪碧伟、丽水市中心医院药学部骆松梅主任等全程陪同考察。

专委会工作

省药学会工业药剂学专业委员会

学术讨论会在杭州召开

由省药学会工业药剂学专委会承办的2025创新制剂研发与转化学术讨论会,于4月2日至3日在杭州顺利召开。省药学会理事长邵元昌、副理事长兼秘书长王志安出席本次会议。本次大会以“创新制剂研发与转化”为主题,积极推动更多创新成果落地转化。来自国内工业药剂学领域和省药品审评中心的4位知名专家做了学术报告,来自政、产、学、研各界10位嘉宾参与了圆桌研讨。

省药学会泌尿外科药械专业委员会

学术年会顺利召开

由省药学会泌尿外科药械专业委员会主办、浙江大学医学院附属第一医院承办的“2025年浙江省药学会泌尿外科药械专业委员会学术年会”于4月12日至13日在嘉兴顺利召开。本次会议汇聚行业知名专家学者,围绕泌尿外科药械的前沿发展、临床应用及研究成果进行深入探讨。

“三医协同,共谋健康”创新驱动中医药产业

高质量发展学术会议顺利召开

由省药学会主办、省药学会医院药学专业委员会承办的“三医协同,共谋健康”创新驱动中医药产业高质量发展学术会议于4月12日在正大青春宝药业有限公司德清“未来工厂”顺利召开。省药学会理事长邵元昌、副理事长兼秘书长王志安、副秘书长马珂、副秘书长、医院药学专业委员会副主任委员王建平、办公室主任周丽姿等出席本次会议。会议上启动了“浙江省药学会医院药学专项科研资助项目(青春宝专项)”仪式。本次会议通过实地考察、主题报告、专题讨论等多种形式,促进了医疗、医保、医药的交流与协同。

临床合理用药循证大会顺利召开

4月17日至19日,第二届临床合理用药循证大会在浙江省杭州市顺利召开。本次大会以“循证为本、合理为基、创新为翼”为主题,邀请了来自省内外的专家、学者和全国各级医疗机构同仁,从合理救治、高效管理、全力保供、高质量服务等多角度探

索药学服务高质量发展的路径。主会场开幕式由浙江大学医学院附属第二医院药剂科常务副主任,省药学会循证药学专业委员会主任委员许东航主任教授主持。省药学会邵元昌理事长、浙江大学医学院附属第二医院王良静副院长以及中国药学会循证药专委会张伶俐主任委员为大会开幕式致辞。

慢病药学专业委员会学术会议——

心血管慢病专题会议圆满落幕

4月18日至19日,由省药学会慢病药学专业委员会主办,浙江大学医学院附属邵逸夫医院与义乌市中心医院共同承办的“浙江省药学会慢病药学专业委员会学术会议——心血管慢病专题会议”在义乌市隆重举行。本次会议以“心血管慢病药管理与管理合理用药实践”为主题,开幕式由浙江省药学会慢病药学专业委员会主任委员管燕主持。省药学会理事长邵元昌与义乌市中心医院党委书记吴庆华分别致辞。

科学传播专业委员会标准化系列交流会

暨项目启动会顺利召开

4月19日,第一期“《卫生健康领域科学传播新媒体制作规范》标准化系列交流会”暨项目启动会在杭州顺利召开。本次会议由浙江省药学会科学传播专业委员会主办,浙江省中医院承办,来自医药及标准化领域多位专家学者、科研人员围绕团体新媒体制作规范项目的背景、内容、流程、意义等方面展开了深度交流与思想碰撞,引领卫生健康科学传播迈向更高水平。省药学会副秘书长、教育与科普工作委员会主任委员王建平教授到会并作开幕致辞。

第4届省临床药学会药学科普与健康管理 分论坛顺利召开

4月19日下午,由省药学会临床药专业委员会、省药学会科学传播专委会委员、杭州市医学会临床药学会分会、杭州市药学会主办的第4届浙江省临床药学会药学科普与健康管理分论坛顺利召开。省药学会副秘书长王建平教授和杭州市药学会科普专委会主任委员谭笔琴教授担任分会场主席。本分论坛由杭州市第一人民医院药学部副主任谭笔琴、临平区第一人民医院药学部主任陈毅芳、拱墅区长庆潮鸣街道社区卫生服务中心盛中华副主任药师、杭州市第一人民医院白梦如博士担任主持嘉宾。本分论坛以“药学科普与健康管理”为主题,围绕新时代医院药学科普发展的新思路、新方向、新方法开展学术交流。

老年药学会专委会工作会议 暨实践交流会议在台州召开

5月10日,由省药学会老年药学会专委会主办,台州市中心医院承办的“浙江省药学会老年药学会专委会工作会议暨‘深耕药学实践,精研适老良策’老年药学会服务实践交流会议”在台州椒江顺利举行。众多业内专家齐聚一堂,共同探讨老年药学领域的工作推进与服务实践。省药学会老年药学会专委会工作议程环节由台州市中心医院夏哲林主任主持,宁波大学附属第一医院徐宏彬主任委员就专委会工作推进及部署进行发言,为后续工作明确了方向。

2025年浙江省医院药学会年在杭成功举办

5月23日至25日,由省药学会医院药专业

委员会联合浙江省医院药事管理质控中心、浙江省药理学会药源性疾病专业委员会、浙江省医师协会临床药师专家委员会共同主办的“2025年浙江省医院药学会学术年会”在钱塘江畔盛大举行。来自省内外的药学专家、学者及从业者齐聚一堂,围绕“协同联动谋发展,积厚成势药新篇”主题,共商药学高质量发展新路径。

2025年省药学会免疫药专业委员会 学术年会圆满落幕

5月23日至24日,省药学会免疫药专业委员会成立以来的首次学术年会在杭州盛大召开。本次会议由省药学会免疫药专业委员会及全国移植药师联盟主办,以“精研免疫药学,共促高质健康”为主题,汇聚了省内外免疫药学领域的专家学者,共同探讨免疫药学的前沿进展与创新实践。

省药学会妇产药专业委员会成立大会顺利召开

5月22日,省药学会妇产药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等出席会议。省药学会副秘书长兼组织工作委员会主任委员马珂主持会议。由邵元昌理事长作大会致辞。省药学会副理事长兼秘书长王志安宣读了浙江省药学会同意成立“浙江省药学会妇产药专业委员会”的批复。浙江大学医学院附属妇产科医院郑彩虹主任介绍了浙江省药学会妇产药专业委员会的前期筹备情况,并介绍了委员候选人情况。马珂副秘书长宣读选举办法后,经无记名投票选举,大会产生了第一届浙江省药学会妇产药专业委员会委员共38名,

同时选举产生主任委员、副主任委员。浙江大学医学院附属妇产科医院药剂科主任郑彩虹当选第一届浙江省药学会妇产药学专业委员会主任委员。黄永焯、姜赛平、方国英、周萍、熊建华主任当选副主任委员。

省药学会药学服务专业委员会圆满完成换届选举

5月16日下午,浙江省药学会药学服务专业委员会(以下简称“专委会”)换届会议在杭州顺利召开。来自全省多家三甲医院、基层医疗机构、药品生产经营企业、药品检验相关部门的委员候选人及专家代表共计47人出席会议,会议由第一届专委会副主任委员赵蕊主持。此次会议标志着浙江省药学会药学服务专业委员会新一届工作的全面启动。站在新起点,专委会将持续聚焦药学服务高质量发展目标,守正创新、协同奋进,打造药学服务新生态,为推

动“健康中国·浙江先行”战略贡献药学智慧与力量。

2025 年省药学会智慧药学专业委员会 学术年会圆满落幕

5月16日至18日,2025年省药学会智慧药学专业委员会学术年会在浙江台州成功召开。本次大会由省药学会智慧药学专业委员会、浙江省数理医学学会智慧药学与合理用药专委会及杭州市药学会药学信息化专业委员会主办,杭州市第一人民医院和台州恩泽医疗中心(集团)恩泽医院承办。大会以“潮起台州智领航,药通四海慧赋能”为主题,聚焦药学专业与创新科技的深度融合,实现高新技术与医院药学核心业务有机结合,以加强智慧药学建设,进一步提高医疗药学工作效率和医疗质量。

注册与监管

NMPA 上市新药

伊那利塞片:治疗局部晚期或 转移性乳腺癌成人患者

伊那利塞片(商品名:伊赫莱),是由 Roche Pharma (Schweiz) AG 申报的 1 类创新药,该药品联合哌柏西利和氟维司群,适用于内分泌治疗耐药(包括在辅助内分泌治疗期间或之后出现复发)、PIK3CA 突变、激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体 2(HER2)阴性的局部晚期或转移性乳腺癌成人患者。

伊那利塞是新一代口服、强效的高选择性 PI3K α 抑制剂及突变体降解剂,其独特的双重作用机制显著增强了药物疗效,并扩大了安全性窗口,使其能够与其他抗癌药物联合使用,从而实现对 PI3K 通路的持续抑制,并最大化抗肿瘤效果。该药物通过变构位点精准结合 PI3K α 催化亚基 p110 α ,对 α 亚基的亲和力较 β 、 γ 、 δ 亚基高出 300 倍以上。此外,伊那利塞可激活 E3 泛素连接酶系统,诱导突变型 PI3K α 蛋白通过蛋白酶体途径降解,实现对 PI3K 信号通路的持续抑制。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 3 月 14 日,NMPA 通过优先审评审批程

序批准了伊那利塞片(商品名:伊赫莱)上市。

硫酸艾玛昔替尼片:治疗活动性 强直性脊柱炎成人患者

硫酸艾玛昔替尼片(商品名:艾速达),是由江苏恒瑞医药股份有限公司申报的 1 类创新药,该药适用于对一种或多种 TNF 抑制剂疗效不佳或不耐受的活动性强直性脊柱炎成人患者。

艾玛昔替尼可通过抑制 JAK1 信号传导发挥抗炎和抑制免疫的生物学效应。艾玛昔替尼得益于其新颖的药效团设计与结构优化,引入特色基团,提升 JAK1 的活性与选择性;代谢稳定,具备优良的药代动力学性状。体外酶法 IC50 结果显示,艾玛昔替尼对 JAK1 的选择性是对 JAK2 的 16 倍,是对 JAK3 的 113 倍,是对 TYK2 的 304 倍。相较于泛 JAK 抑制剂,艾玛昔替尼对 JAK2 及 JAK3 的抑制作用显著更低,从而大幅度减少贫血、血小板减少等造血系统不良反应,提高治疗的安全性。该药品上市为患者提供了新的治疗选择。

2025 年 3 月 21 日,NMPA 批准了硫酸艾玛昔替尼片(商品名:艾速达)上市。

玛舒拉沙韦片:治疗单纯性甲型和乙型流感患者

玛舒拉沙韦片(商品名:伊速达),由江西科睿药业有限公司申报的 1 类创新药,该药适用于既往

健康的 12 岁及以上青少年和成人单纯性甲型和乙型流感患者的治疗,不包括存在流感相关并发症高风险的患者。

作为一种 RNA 聚合酶抑制剂,玛舒拉沙韦片通过抑制流感病毒 RNA 聚合酶酸性蛋白(PA)亚基,快速阻断病毒 mRNA 的合成,从而迅速抑制病毒复制。基于这一创新的作用机制,玛舒拉沙韦片实现了国产药物全疗程一次用药的突破,患者仅需单次口服即可在 22 小时内清除病毒。

2025 年 3 月 27 日,NMPA 批准了玛舒拉沙韦片(商品名:伊速达)上市。

艾考磷布韦片:治疗慢性丙型肝炎 病毒感染成人患者

艾考磷布韦片(商品名:东英贺),由宜昌东阳光长江药业股份有限公司申报的 1 类创新药,该药适用于与磷酸萘坦司韦胶囊联用,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。

艾考磷布韦片为 NS5B 抑制剂。艾考磷布韦是在 NS5B 核苷类抑制剂索磷布韦(Sofosbuvir, GS-7977, SOF)的结构基础上添加了蛋氨酸甲酸甲酯片段,具有前药特性。艾考磷布韦在细胞内代谢为三磷酸核苷酸类似物,与天然核苷酸竞争性结合 NS5B 聚合酶的活性位点,掺入新生成的 RNA 链中,终止链的延伸,从而阻止病毒复制。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2025 年 3 月 27 日,NMPA 批准了艾考磷布韦片(商品名:东英贺)上市。

波哌达可基注射液:治疗中重度血友病 B 成人患者

波哌达可基注射液(商品名:信玖凝),由上海信致医药科技有限公司申报的 1 类创新药,该药用于治疗中重度血友病 B(先天性凝血因子 IX 缺乏症)成年患者。

血友病 B 是由凝血因子 IX(FIX)缺乏引起的出血性疾病。波哌达可基注射液是重组腺相关病毒(rAAV)载体基因治疗产品,通过 rAAV 载体将 FIX 基因导入靶细胞(主要是肝细胞),从而表达 FIX。该品种的上市为中重度血友病 B 成年患者提供了新的治疗选择。

2025 年 4 月 10 日,NMPA 通过优先审评审批程序批准了波哌达可基注射液(商品名:信玖凝)上市。

卡匹色替片:治疗局部晚期或 转移性乳腺癌成人患者

卡匹色替片[商品名:荃科得(STRUQAP)],由 AstraZeneca UK Limited 申报的 1 类创新药,适用于联合氟维司群用于转移性阶段至少接受过一种内分泌治疗后疾病进展,或在辅助治疗期间或完成辅助治疗后 12 个月内复发的激素受体(HR)阳性、人表皮生长因子受体 2(HER2)阴性且伴有一种或多种 PIK3CA/AKT1/PTEN 改变的局部晚期或转移性乳腺癌成人患者。

CDK4/6i 联合内分泌治疗是 HR+/HER2-晚期乳腺癌的一线标准治疗方案,PIK3CA/AKT1/PTEN 三大基因改变是导致 CDK4/6i 耐药的主要因素。卡匹色替的主要作用机制是抑制 PIK3CA/AKT1/

PTEN 通路中游的关键靶点 AKT 的异常活化, 针对 PIK3CA/AKT1/PTEN 任何一种改变的患者均有效。目前, 在 HR+/HER2-晚期乳腺癌治疗领域, 卡匹色替是中国首个对任意 PIK3CA/AKT1/PTEN 基因改变人群均获益的 PAM 通路抑制剂。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2025 年 4 月 18 日, NMPA 批准了卡匹色替片(商品名: 荃科得(TRUQAP)) 上市。

依若奇单抗注射液: 治疗中度至重度 斑块状银屑病的成年患者

依若奇单抗注射液(商品名: 爱达罗), 由中山康方生物医药有限公司申报的 1 类创新药, 适用于对环孢素、甲氨蝶呤(MTX) 等其他系统性治疗或 PUVA(补骨脂素和紫外线 A) 不应答、有禁忌或无法耐受的中度至重度斑块状银屑病的成年患者的治疗。

依若奇单抗注射液是一种全人源 IgG1 单克隆抗体, 可以与人白细胞介素-12(IL-12) 和白细胞介素-23(IL-23) 的 p40 蛋白亚单位特异性结合, 阻断其下游信号通路的激活, 抑制干扰素- γ (IFN- γ) 以及白细胞介素-17A(IL-17A) 的分泌, 从而发挥抗炎作用。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 4 月 18 日, NMPA 批准了依若奇单抗注射液(商品名: 爱达罗) 上市。

小儿牛黄退热贴膏: 治疗急性上呼吸道感染 风热证所致的发热儿童患者

小儿牛黄退热贴膏, 由健民药业集团股份有限

公司申报的中药 1.1 类创新药。

该药品处方源自全国名中医的临床经验方, 贴于大椎穴和神阙穴, 具有退热解表、清热解毒功效, 用于小儿急性上呼吸道感染风热证所致的发热(38.5℃ 及以下)。该药品的上市为急性上呼吸道感染风热证所致的 1 至 5 岁发热儿童患者提供了新的治疗选择。

2025 年 4 月 21 日, NMPA 批准了小儿牛黄退热贴膏上市。

NMPA 法规速递

国务院办公厅关于提升中药质量促进中医药产业 高质量发展的意见(国办发[2025]11 号)

2025 年 3 月 20 日, 国务院办公厅发布了《关于提升中药质量促进中医药产业高质量发展的意见》(以下简称《意见》), 围绕中医药全产业链质量提升作出系统部署。

《意见》提出到 2030 年建立完善的中药材、中药饮片、中成药全链条质量追溯体系, 重点实施五大工程: 中药材种质资源保护与良种繁育工程、规范化种植养殖工程、中药炮制技艺传承创新工程、智能制造升级工程和标准体系建设工程。在源头管控方面, 要求建立道地药材目录和产区规划, 推进 GAP(良好农业规范) 认证全覆盖; 在生产环节, 推动饮片企业智能化改造, 支持经典名方二次开发; 在监管层面, 将建立中药质量标志物评价体系, 实施全过程质量追溯。《意见》特别强调要加大濒危药材替代品研发和珍稀药材人工繁育技术攻关, 确保资源可

持续利用。

《意见》创新性提出建立“中药质量安全白名单”制度和“优质优价”市场机制。通过财政补贴、税收优惠等政策支持企业质量提升,对通过国际认证的中药产品给予注册审评优先权。在人才培养方面,将实施中药炮制技艺传承人培养计划,建设国家级中医药重点实验室。为保障政策落地,《意见》明确建立跨部门协调机制,要求地方将中医药产业纳入区域发展规划,并建立考核评价体系。《意见》的出台将有力推动中医药传统优势与现代科技深度融合,促进中医药产业走向标准化、国际化发展道路,为实现健康中国战略提供重要支撑。预计到 2025 年,中药工业营业收入将突破 1.2 万亿元,培育形成 3-5 个具有国际竞争力的中药产业集群。

**工业和信息化部等七部门关于印发《医药工业
数智化转型实施方案(2025—2030)》的通知
工信部联消费〔2025〕79 号**

2025 年 4 月 3 日,工业和信息化部联合商务部、国家卫生健康委、国家医保局、国家数据局、国家中医药局、国家药监局共同印发《医药工业数智化转型实施方案(2025—2030 年)》通知,明确围绕医药研发、医药生产、经营管理决策、医药质量安全保障等方面,梳理数智化转型场景清单,并给出中医药应用典型场景,旨在以场景化方式推进医药工业高端化、智能化、绿色化、融合化发展。

**国家药监局 国家卫生健康委关于颁布 2025 年版
《中华人民共和国药典》的公告(2025 年第 29 号)**

2025 年 3 月 25 日,国家药监局与国家卫生健

康委联合颁布了 2025 年版《中华人民共和国药典》,这是我国药品标准体系的又一次重要升级。

新版药典共收载药品标准 6561 个,较 2020 年版新增品种 500 余个,修订品种 1200 余个,重点加强了中药、生物制品、创新药等领域的标准制定。在中药方面,新增 33 个中药材和饮片品种,完善了中药配方颗粒标准体系;化学药品方面强化了杂质控制要求,新增 20 余个新型抗生素标准;生物制品部分首次纳入细胞治疗产品标准,体现了对新兴治疗技术的规范引领。

2025 年版药典突出三大特点:一是强化药品质量全过程控制,新增数字化追溯技术要求;二是与国际标准深度接轨,90%以上化学药品标准达到或超过国际水平;三是注重临床实用性,优化了儿童用药、罕见病用药等特殊药品的标准设置。新版药典将于 2025 年 12 月 1 日起正式实施,过渡期内允许企业按新旧标准并行执行,以确保平稳过渡。此次修订将进一步保障药品安全有效,促进医药产业高质量发展。

**国家药监局关于实施 2025 年版《中华人民共和国
药典》有关事宜的公告(2025 年第 32 号)**

2025 年 3 月 25 日,国家药监局药审中心发布了关于实施 2025 年版《中华人民共和国药典》有关事宜的公告(以下简称《公告》),对 2025 年版《中华人民共和国药典》的实施工作作出全面部署,明确该版药典将于 2025 年 10 月 1 日正式实施。

《公告》强调《中国药典》作为国家药品标准的核心组成部分,是药品全生命周期各环节必须遵循的法定技术标准。实施要点包括:一是确立标准执

行框架,新版药典收录的品种将替代历版标准,未收录品种仍需符合新版通用技术要求;二是规范标准过渡机制,药品注册标准与药典标准不一致时,执行更严格的标准要求;三是明确变更管理程序,涉及处方、工艺等变更的需按要求进行研究验证和申报。《公告》特别指出,仿制药一致性评价品种可继续执行原核准标准,药品通用名称变更设置过渡期至下一版药典实施。

《公告》对各方责任作出具体规定:药品上市许可持有人需及时开展标准对比研究,必要时在实施日前完成变更申报;药品注册申请需符合新版要求,已受理未审批的将按新标准审评。省级药监部门需加强宣传贯彻和监督指导,国家药典委员会负责技术指导和问题解答,并开设专门栏目提供服务。《公告》要求相关单位积极做好实施准备,持续完善质量标准,发现问题及时反馈。通过建立全方位保障机制,确保新版药典平稳实施,切实提升我国药品质量水平。

2024 年药品审评报告

2025 年 3 月 18 日,国家药品监督管理局药品审评中心发布了《2024 年药品审评报告》(以下简称《报告》)。

《报告》显示,我国药品审评审批工作继续保持高效推进态势,全年审评通过药品注册申请数量再创新高。《报告》指出,国家药监局药品审评中心(CDE)全年受理药品注册申请超 1.2 万件,同比增长 15%,其中创新药注册申请占比显著提升。在审评效率方面,整体按时限审结率保持在 95% 以上,创新药临床试验申请(IND)平均审评用时缩短至 45

天,新药上市申请(NDA)平均审评用时控制在 180 天内,审评速度持续领跑国际水平。特别值得关注的是,2024 年共有 68 个 1 类创新药获批上市,涵盖肿瘤、罕见病、代谢性疾病等多个治疗领域,其中具有突破性治疗药物资格的创新药占比达 40%,充分体现了我国创新药研发能力的显著提升。

《报告》重点介绍了审评审批制度改革取得的成效。2024 年,药品审评中心进一步优化了突破性治疗药物、附条件批准等特殊审评程序,完善了以临床价值为导向的审评标准体系。在儿童用药、罕见病药物等临床急需领域,通过设立专门通道、优化技术要求等措施,全年共批准儿童用药 52 个、罕见病用药 28 个,有效满足了特殊人群的用药需求。同时,《报告》显示我国药品审评国际化进程加速,全年共有 15 个国产创新药获得美国 FDA 或欧盟 EMA 受理,7 个品种获得境外批准上市,中国创新药正在加速走向国际舞台。

展望未来,《报告》提出将继续深化审评审批制度改革,重点推进真实世界证据应用、细胞和基因治疗产品审评体系建设等工作。药品审评中心将进一步加强与国际监管机构的合作,完善审评标准体系,提升审评能力建设,推动我国从制药大国向制药强国迈进。报告最后强调,将持续优化审评流程,提升服务效能,为促进医药产业高质量发展、满足人民群众用药需求提供有力保障。

国家药监局综合司关于印发 2025 年 国家医疗器械抽检产品检验方案的通知 (药监综械管〔2025〕28 号)

2025 年 3 月 26 日,国家药监局综合司发布了

《2025 年国家医疗器械抽检产品检验方案的通知》(以下简称《通知》),对年度医疗器械质量监督抽检工作进行全面部署。

根据《通知》要求,各省级药监局和中检院需严格按照检验方案组织检验工作,重点依据医疗器械强制性标准和产品技术要求开展检测。检验机构在执行过程中需重点关注两类情况:一是对因企业未提供完整资料或产品技术要求不完善导致无法完成检验的,应向企业所在地省级药监局出具缺项检验提示函;二是对无正当理由不配合抽检的企业,将记入信用档案并加强监管。省级药监局需在 30 个工作日内完成调查处理并将结果录入国家抽检信息系统。《通知》特别强调,对于风险监测抽检项目不予复检,其他项目的复检工作由企业所在地省级药监局受理,且同一检验报告仅受理一次复检申请。

《通知》建立了完整的检验结果处置流程:复检机构需从指定名单中选取,且不得拒绝复检任务,同时要主动公开联系方式便于企业联系。对检验结论仍有异议的,企业可按规定程序提出书面申诉。《通知》要求医疗器械注册人和被抽样单位在收到不合格报告后立即采取风险控制措施,各级药监部门要及时开展调查处置,符合立案条件的要立案查处,涉嫌犯罪的移送司法机关。通过这套覆盖检验、复检、处置全流程的监管机制,将有效提升医疗器械质量安全水平,保障公众用械安全。各相关单位需严格执行方案要求,确保抽检工作规范有序开展。

FDA 上市新药

Blujepa: 治疗由特定敏感微生物引起的 儿科患者和单纯性尿路感染的成年女性

Blujepa (Gepotidacin), 由英国制药公司葛兰素史克研发,用于治疗由特定敏感微生物引起的儿科患者和成年女性的单纯性尿路感染 (uUTIs), 这些微生物包括大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、弗氏柠檬酸杆菌复合菌、腐生葡萄球菌和粪肠球菌。

Gepotidacin 是一种新型三氮杂萘烯类口服抗生素,通过抑制细菌的 II 型拓扑异构酶 (包括细菌 DNA 拓扑异构酶 II (促旋酶) 和拓扑异构酶 IV), 来抑制细菌 DNA 复制而发挥良好的杀菌作用。这种独特的结合位点和作用机制使其对大多数目标病原体 (如大肠杆菌和腐生葡萄球菌) 具有活性,包括对现有抗生素耐药的菌株。经时间杀伤研究证实, Gepotidacin 对病原体具有杀菌活性。

2025 年 3 月 25 日, FDA 批准了 Blujepa (Gepotidacin, 吉泊达星) 上市。

Qfitlia: 预防或减少血友病成人和 儿童患者的出血发作频率

Qfitlia (Fitusiran), 由 Sanofi 和 Alnylam 制药公司联合研发,用于常规预防或减少 12 岁及以上患有血友病 A 或血友病 B 的成人和儿童患者的出血发作频率,无论是否有凝血因子 VIII 或 IX 抑制剂。

Fitusiran 是一种抗凝血酶 (AT) 降低疗法,其不能替代缺失的凝血因子,而是通过降低抗凝血酶水

平,促进凝血酶生成,从而实现止血平衡。它利用小干扰 RNA (siRNA) 技术,靶向结合肝脏中的抗凝血酶 mRNA 基因 SERPINC1 并阻断其翻译,抑制肝脏中抗凝血酶的产生,从而重新平衡止血功能。这款“First-in-class”创新 siRNA 疗法,有望在五年内成为重磅的革命性预防手段,将有望造福所有血友病患者。

2025 年 3 月 28 日, FDA 批准了 Qfitlia (Fitusiran) 上市。

Vanrafia: 治疗原发性免疫球蛋白 A 肾病成人患者

Vanrafia (atrasentan), 由诺华制药公司 (NOVARTIS) 开发,用于降低有快速疾病进展风险的成人原发性免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 患者的蛋白尿水平。Vanrafia 是一种每日一次的非甾体类口服治疗药物,可添加到支持性治疗中,包括肾素-血管紧张素系统 (RAS) 抑制剂和钠-葡萄糖协同转运体-2 (SGLT2) 抑制剂。

Vanrafia 是首个也是唯一一个用于降低原发性 IgAN 蛋白尿的选择性内皮素 A 受体拮抗剂,抑制 ETA 受体激活,减少蛋白尿和肾脏炎症、纤维化,延缓 IgAN 疾病进展。Vanrafia 的上市,为有疾病进展风险的原发性免疫球蛋白 A 肾病 (IgAN) 成人患者提供了一种新的选择。

2025 年 4 月 3 日, FDA 加速批准了 Vanrafia (atrasentan) 上市。

Penpulimab-kcqx: 治疗性非角化性鼻咽癌成人患者

Penpulimab-kcqx (派安普利单抗), 由康方生物研发,并由康方生物与正大天晴合资的正大天晴康

方负责后续开发和商业化。Penpulimab-kcqx 联合顺铂或卡铂以及吉西他滨,用于复发或转移性非角化型鼻咽癌 (NPC) 成人患者的一线治疗;其单药可用于接受含铂化疗及至少一种其他治疗方案后出现疾病进展的转移性非角化型鼻咽癌成人患者。

Penpulimab-kcqx 是采用 IgG1 亚型并进行 Fc 段改造的新型 PD-1 单抗。在重链 Fc 段利用基因工程技术进行氨基酸突变,形成 Fc silencing (Fc 效应沉默),从而消除与 Fc 受体结合的能力。这样的改造一方面完全去除了 ADCC/ADCP/CDC 效应,显著减少效应 T 细胞耗损,另一方面, Fc 段的改造降低了 ADCR 效应,减少 IL-8 的释放,进一步增强免疫疗效。

2025 年 4 月 23 日, FDA 批准了 Penpulimab-kcqx (派安普利单抗) 上市。

Imaavy: 治疗性全身型重症肌无力患者

Imaavy (nipocalimab-aahu, 尼泊卡利单抗), 由强生公司 (Johnson & Johnson) 研发,用于治疗成人及 12 岁以上的抗乙酰胆碱受体 (AChR) 或肌肉特异性酪氨酸激酶 (MuSK) 抗体阳性的全身型重症肌无力 (gMG)。这是首个也是唯一一个获批用于治疗抗 AChR 抗体和抗 MuSK 抗体阳性成人及 12 岁及以上儿童 gMG 患者的 FcRn 阻断剂。

重症肌无力 (MG) 是一种获得性自身免疫性疾病,患者的免疫系统会错误地攻击神经肌肉接头处的蛋白质,产生致病性 IgG 抗体,清除 IgG 抗体可有效控制 MG 的疾病进展。FcRn 在延长 IgG 血清半衰期方面起着关键作用。FcRn 抗体可以阻止其与 IgG 结合,加速 IgG 的分解代谢,导致 IgG 水平下降,

包括致病性自身抗体的产生,从而治疗疾病。Imaavy 可通过特异性结合 FcRn,阻断其与 IgG 抗体的结合,减少 IgG 抗体的回收和循环,从根本上降低血液中自身抗体水平。

2025 年 4 月 30 日,FDA 批准了 Imaavy(nipocalimab-aahu,尼泊卡利单抗)上市。

FDA 法规速递

FDA 发布流感疫苗病毒株建议

2025 年 3 月 13 日,FDA 表示,在对美国 and 全球监测数据进行全面彻底的审查后,向疫苗制造商提出了 2025-2026 年美国流感季节流感疫苗使用的病毒株的建议。FDA 现已在其官方网站上发布了会议议程和演示文稿。该机构认可的毒株选择与世界卫生组织(WHO)推荐的毒株一致。此前,FDA 无故取消了疫苗咨询委员会会议,该会议原计划讨论并投票确定季节性流感疫苗毒株。会议取消正值小肯尼迪出任卫生部长后,引发科学界对其可能影响疫苗政策的担忧。流感疫苗生产需六个月准备时间,此前专家警告取消会议或影响 2025 年秋季供应。

《苯二氮䓬类药物临床减量指南》

2025 年 3 月 14 日,FDA 宣布,美国成瘾医学协会(ASAM)发布了关于苯二氮䓬类药物(如阿普唑仑、氯硝西洋等)的临床减量方案,旨在通过循证策略降低突然停药引发的戒断反应、复发及过量风险。苯二氮䓬类药物是继阿片类药物之后,与处方过量(OD)死亡最为相关的药物。截至 2020 年底,美国

因苯二氮䓬类药物引发的 OD 死亡人数已创历史新高。FDA 曾发布《基于证据逐渐减少苯二氮䓬使用的临床实践指南》,重点强调减少苯二氮䓬类药物的长期使用。事实上,近年来医学界逐渐认识到停用苯二氮䓬类药物可能带来的长期后果,或可增加死亡风险。

该指南强调,苯二氮䓬类药物长期使用可能导致依赖、认知损害等风险,需在专业医疗监督下实施个体化减量计划。核心内容包括:全面评估患者用药史(剂量、疗程及联用药物)、明确减量指征(如出现依赖症状或原发病稳定)、制定渐进式减量方案(通常每 2-4 周减少 10-25%剂量)。指南特别建议优先选用长半衰期药物(如地西洋)进行替代转换,以提高减量过程的安全性,并针对老年患者及共病精神障碍患者推荐更缓慢的减量速度。

指南详细规范了减量过程中的监测与管理要求。医疗人员需密切监测患者的戒断症状(如焦虑、失眠、震颤等)及心理状态,必要时可联合认知行为疗法或非苯二氮䓬类药物(如褪黑素受体激动剂)缓解症状。对于出现严重戒断反应者,建议暂停减量或适当回调剂量。指南还提供了差异化的减量策略:短期使用(<4 周)可快速减停,中长期使用(4 周-6 个月)需 8-12 周减量,长期使用(>6 个月)则需 3-6 个月甚至更长时间。指南特别强调,通过结构化支持(如医患共同决策、停药日记等)和定期随访,可显著提高减量成功率。该指南的实施旨在平衡治疗效果与用药安全,为临床医生提供系统化的减量管理框架。

《研究数据技术符合性指南》

2025 年 3 月 27 日,FDA 更新了《研究数据技术

符合性指南》，该指南包含了提交标准化研究数据所需遵循的规格、建议以及一般性注意事项。本次更新涉及指南中的四个章节和新增的两个章节。

新指南明确要求所有提交的研究数据(包括临床试验和非临床研究)必须符合 FDA 数据标准(如 SDTM、ADaM),并详细规定了数据格式、元数据标注、审计追踪等关键技术要素。重点更新包括:强制使用最新版 CDISC 标准(如 SDTMIG 3.4)、扩展对真实世界数据(RWD)的结构化要求,以及新增对人工智能生成数据的验证标准。指南特别强调,自 2025 年 1 月起,所有新提交的研究数据必须通过 FDA 的 Data Fit 工具进行预验证。

新规设置了 6 个月缓冲期,2024 年 9 月前允许使用旧版标准,但需提交符合性声明。FDA 将加强数据质量审查,对不符合技术标准的研究数据可能要求补充或拒绝受理。指南建议申办方提前使用 FDA 提供的 eValidator 工具进行自检,并保留完整的原始数据溯源记录。此次更新旨在提升数据互操作性和监管效率,尤其为加速审批的突破性疗法和孤儿药提供了专门的数据提交优化路径。

《牙科骨移植材料的动物研究-上市前通知[510(k)]提交:对工业界和 FDA 工作人员的指南草案》

2025 年 3 月 28 日, FDA 发布新的指南文件草案,题为“牙科骨移植材料的动物研究-上市前通知(510(k)) 提交:对工业界和 FDA 工作人员的指南草案”(Animal Studies for Dental Bone Grafting Material Devices- Premarket Notification (510(k)) Submissions- Draft Guidance for Industry and Food and

Drug Administration Staff)。该指南草案适用于植骨材料如羟基磷灰石,磷酸三钙,聚乳酸,聚乙醇酸或胶原蛋白等。

对于进行动物测试的制造商,本指南草案提供了动物研究建议,可帮助制造商满足 FDA 的“特殊控制”中对于评估产品体内研究的要求。对于此类产品,无论材料和性能特征与对比产品有多相似, FDA 通常建议在这些器械的上市前提交中提供动物研究数据,以解决体内安全性和性能问题。对于这些产品,由于专有制造和技术特性(例如移植物形状和尺寸、表面形貌、孔隙率)的差异对骨移植材料装置的体内行为的潜在影响,仅提供体外性能测试通常是不够的。

学习与教育以推进和赋能罕见病药物开发 (LEADER 3D)

2025 年 4 月 23 日, FDA 更新其“学习与教育以推进和赋能罕见病药物开发(LEADER 3D)”项目网页,新增了两个关于罕见病药物审批的案例研究。这些案例研究介绍了 Xepozyme 和 Nulibry,这两款药物遵循了不同的审批路径。

Nulibry 被批准用于治疗钼辅因子缺乏症 A 型(molybdenum cofactor deficiency type A),其审批基于一项充分且受控的临床试验,并结合了确认性证据。而 Xepozyme 被批准用于治疗酸性鞘磷脂酶缺乏症(acid sphingomyelinase deficiency),其申请则采用了临床剂量递增策略来支持其数据。

FDA 通常在“审批依据摘要”(Summary Basis of Approval)文件中提供此类信息,重点介绍个别申请。通过发布这些案例研究, FDA 旨在分享罕见病

药物开发中成功的监管策略。根据 FDA 的说法,这些新资源旨在展示“多个申办方在设计和执行其罕见病药物开发计划时所采用的方法”。

EMA 上市新药

Tepezza(泰普沙)

2025 年 4 月 25 日,欧洲药品管理局(EMA)人用药品委员会(CHMP)作出积极意见,建议批准 Tepezza 上市,用于治疗患有中至重度甲状腺眼病(Thyroid Eye Disease, TED)的成人患者。

该药由安进欧洲公司(Amgen Europe B. V.)提出上市申请,拟作为静脉输注制剂使用,规格为每瓶 500 毫克的粉末,用于配制输液。Tepezza 的活性成分是 teprotumumab,一种单克隆抗体(ATC 编码:L04AG13),它通过特异性结合并抑制胰岛素样生长因子 1 受体(IGF-1R)的活性,阻断眼眶成纤维细胞的免疫激活过程,从而有助于减缓甲状腺眼病的发生和进展。

在三项针对活动性甲状腺眼病患者的 III 期随机、安慰剂对照临床研究中,Tepezza 在减少突眼程度(眼球突出)和降低临床活动评分(CAS)方面均显示出优于安慰剂的显著疗效。另一项针对慢性期患者的 III 期研究也验证了其在改善突眼方面的效果。

Tepezza 的常见不良反应包括肌肉痉挛、腹泻、脱发、高血糖、疲劳、恶心和头痛,部分患者还可能出现听力减退等症状。动物实验显示,该药可能对胎儿发育造成潜在影响,因此在临床使用时,将采取额

外的风险控制措施以保障用药安全。

Tepezza 的适应症为:

用于治疗成人中至重度甲状腺眼病。药物的使用应由具备甲状腺眼病诊疗经验的专业医生负责启动和监测。药品的详细使用说明将包含在《药品说明书摘要》(SmPC)中,待欧盟委员会批准上市后,SmPC 将在 EMA 官网以欧盟各官方语言发布。

EMA 法规速递

利用数据力量,促进公众与动物健康发展

2025 年 5 月 7 日,欧洲药品管理局(EMA)与药品局总部(HMA)近日联合发布《2028 年前药品监管中数据与人工智能应用工作计划》(以下简称“计划”)。计划旨在充分发挥监管与健康数据的潜力,借助人工智能等新兴技术,推动科学研究与药品创新,提升监管决策效率,加快优质药品惠及公众与动物健康。

计划不仅为欧洲药品监管网络提供了一套管理、分析与共享数据的清晰路径,还确保在数据使用过程中符合最高的安全与伦理标准。同时,它也为应对欧盟即将实施的一系列新法规提供了协调框架,如《欧洲健康数据空间》(EHDS)、《欧洲互操作法案》与《人工智能法案》等,确保药品监管在法律与技术层面实现协同发展。

为了将战略目标转化为切实成果,计划着眼于强化监管网络的数据分析能力,运用传统与创新手段生成高质量证据。例如,EMA 人用药品委员会(CHMP)正在推进的临床研究数据试点,将探索获

取临床试验中患者个体数据的实际价值。而“数据分析与真实世界信息网络”(DARWIN EU ©)也将持续提供有力数据支持,以填补知识空白、评估药品的实际使用、安全性及疗效。

在数据多样性与方法研究方面,计划将评估包括生物统计学、建模与仿真、人工智能、药物流行病学等在内的研究工具,并关注如基因组数据、合成数据、数字孪生及患者体验数据等新型信息来源,推动建立统一的方法论与数据使用标准,为未来监管实践奠定基础。

为实现数据的高效获取与利用,计划将从真实世界数据、不良反应数据和药品主数据着手,建立统一数据目录体系,并全面提升数据质量。尤其是药品主数据作为监管网络运行的核心信息资源,其互操作性对数据系统整合至关重要。计划将进一步推进“产品管理服务”(PMS)系统的实施,确保其作为欧盟药品主数据的统一来源,支持全欧范围的监管与信息共享。

人工智能作为变革性技术,在药品生命周期的各个阶段均展现出广阔前景。工作计划特别强调支持 EMA 科学委员会与制药企业评估 AI 在研发、监管及药物警戒中的实际应用,制定相关指导文件,推动 AI 在临床开发中的合理使用。此外,计划还将加强欧盟及国际合作,建立 AI 工具共享机制,为监管人员提供系统培训,确保 AI 技术在保护公众与动物健康的前提下实现安全、负责任的应用。

EMA 启动对伊克希克疫苗的安全性审查

2025 年 5 月 7 日,因伊克希克(Ixchic)疫苗在老年人群中出现严重不良事件报告,欧洲药品管理

局(EMA)药物风险评估委员会(PRAC)正式启动对其的安全性审查。该疫苗为一种减毒活病毒疫苗,用于预防由基孔肯雅病毒引发的感染。

基孔肯雅热是一种通过蚊虫传播的病毒性疾病,主要流行于热带和亚热带地区。其症状包括发热、关节疼痛、头痛、肌肉酸痛、关节肿胀和皮疹。大多数患者可在一周内康复,但部分人可能出现持续数月甚至更久的关节疼痛,个别病例则可能发展为重症,导致多器官功能衰竭。Ixchic 于 2024 年 6 月 28 日获得上市许可,为单剂量疫苗。截至目前,全球已接种约 43,400 剂。在欧盟/欧洲经济区,该疫苗已在奥地利、比利时、丹麦、芬兰、法国、德国、卢森堡、荷兰、挪威和瑞典等国上市。

目前全球已报告 17 例 Ixchic 疫苗的严重不良事件,其中包括 2 例死亡,均发生在 62 至 89 岁接种者中。多数病例患者还伴有其他基础疾病,现阶段尚无法明确这些不良反应是否与疫苗接种直接相关。

值得关注的是,Ixchic 的临床研究对象主要为 65 岁以下人群,而目前大多数严重不良事件集中于 65 岁及以上人群。鉴于此,EMA 作为预防性举措,暂时建议限制该疫苗在老年群体中的使用,即在全面审查期间暂停对 65 岁及以上人群的接种。65 岁以下人群则可继续按照现有官方指引接种该疫苗。

此外,委员会再次提醒医务人员,Ixchic 严禁用于免疫功能低下者,无论年龄如何。因减毒活疫苗对免疫系统受损人群可能带来更高健康风险,该类人群接种后更容易发生严重并发症。

接下来,PRAC 将对现有所有数据进行系统评估,全面权衡疫苗的风险与获益,并决定是否需要修改其上市许可条件。

前沿信息

Nature

Nature Biomedical Engineering: “基因魔剪”

再升级, Cas12a 敲入小鼠助力疾病建模

2025 年 3 月 20 日, 耶鲁大学/约翰霍普金斯医院的研究团队在期刊《Nature Biomedical Engineering》上发表了题为“Cas12a-knock-in mice for multiplexed genome editing, disease modelling and immune-cell engineering”(将敲入 Cas12a 基因的小鼠用于多重基因组编辑、疾病建模和免疫细胞工程)的研究论文。在这项研究中, 团队描述了一系列以 C57BL/6 为背景、在 Rosa26 基因座上插入条件性或组成性表达 LbCas12a 或高保真增强 AsCas12a 的基因敲入小鼠。团队还介绍了一种同时进行双基因激活和基因敲除(dual-gene activation and knockout, DAKO)的系统。

组成型和条件性 Cas12a 小鼠菌株可高效实现体内和离体多重基因组工程, 适用于多种应用领域。与 Cas9 小鼠相比, 这些小鼠编辑效率相当, 且具有基于 crRNA 阵列的多重基因编辑独特优势, 可促进体内治疗性基因靶向、疾病/肿瘤建模和原代免疫细胞工程的快速无缝工作流程。研究结果可用于高通量 CRISPR 筛选研究复杂遗传问题, 如免疫细胞中

效应子和记忆表型转换, 以及不同肿瘤类型或复杂基因型肿瘤模型的本土肿瘤建模。组成型 Cas12a 菌株中不同器官 Cas12a 表达水平不同, 混合 CRISPR 筛选时需考虑目标组织中 Cas12a 表达水平, 建议使用组织/细胞类型特异性 Cre 驱动因子驱动 Cas12a 表达。研究结果有望产生具有其他变体的 Cas12a 小鼠及不同安全港基因座敲入的小鼠, 推动 Cas12a 基因编辑工具包在不同领域的广泛应用。

(摘自《Nature Biomedical Engineering》, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41551-025-01371-2>)。

Nature: 人类大脑线粒体能量图谱问世: AI 驱动神经影像技术解码进化密码, 革新脑疾病诊疗

2025 年 3 月 26 日, 美国哥伦比亚大学的 Martin Picard 研究团队在期刊《Nature》上发表了题为“A human brain map of mitochondrial respiratory capacity and diversity”(线粒体呼吸能力和多样性的人脑图谱)的研究论文。该研究通过物理体素化方法, 将人脑冷冻切片划分为 703 个体素, 分析了线粒体的密度、酶活性等表型, 构建了高分辨率的人脑线粒体分布与功能图谱, 揭示了线粒体在灰白质及不同脑区的分布差异和进化相关性, 并建立了基于 MRI 数据预测线粒体特征的模型。

研究首先从技术方法上创新, 开发了一种物理体素化方法, 将人脑冷冻切片以 3×3×3 毫米的分辨

率划分为 703 个体素,这一分辨率与磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 的分辨率相当,为后续将分子和生化数据映射到标准神经影像空间提供了基础。在实验中,他们选用了 54 岁神经典型男性的 大脑,通过计算机数控 (Computer Numerical Control, CNC) 切割机在 -25°C 环境下进行切割,确保酶活性和分子完整性得以保留,并收集了 703 个样本进行线粒体表型分析。实验中,研究人员全面分析了线粒体的多种表型,包括线粒体氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 酶活性、线粒体 DNA 和体积密度以及线粒体特异性呼吸能力。他们采用高灵敏度检测方法,包括分光光度法和冷冻组织呼吸测量法,以评估线粒体的密度和呼吸链酶的活性,并通过质量控制和标准化流程确保数据的准确性。结果表明,灰质中的线粒体数量比白质多出 50% 以上,且灰质中的线粒体在生化上更优化,特别是在最近进化的大脑皮层区域。此外,研究还发现线粒体的分布和功能在不同脑区存在显著差异,且与脑区的进化年龄相关,越晚出现的脑区线粒体的 OXPHOS 能力越高。在单核 RNA 测序分析中,研究人员发现不同细胞类型的线粒体表型存在差异,且这些差异在不同脑区的细胞中具有 一致性,表明区域特异性是影响线粒体基因表达的主要因素。最后,研究团队开发了一个反向线性回归模型,该模型能够将多种神经影像模态数据整合起来,生成全脑线粒体分布和功能图谱,并在独立脑区验证了模型的预测能力,为探索支撑正常大脑功能的分子能量景观提供了基础资源。

该研究通过创新的物理体素化方法和全面的线粒体表型分析,构建了高分辨率的人脑线粒体分布

与功能图谱,揭示了线粒体在灰白质及不同脑区的分布差异和进化相关性,并建立了基于 MRI 数据预测线粒体特征的模型,为理解大脑功能和相关疾病的分子能量基础提供了重要资源。

(摘自《Nature》, DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-025-08740-6>)

Nature: 免疫检查点 TIM-3 调节 小胶质细胞和阿尔茨海默病

研究探讨了免疫检查点分子 TIM-3 在小胶质细胞中的功能,特别是在阿尔茨海默病 (AD) 中的作用。研究人员发现 TIM-3 通过与 TGF β 信号通路相互作用调节小胶质细胞的稳态,并在 AD 病理中发挥作用。通过基因敲除小鼠模型,研究揭示了 TIM-3 缺失可增强小胶质细胞的吞噬功能,改善认知障碍并减少 A β 病理。

研究人员首先分析了 TIM-3 在小胶质细胞中的表达模式,发现其表达依赖于 TGF β 信号,并且在小胶质细胞成熟过程中逐渐上调。进一步研究表明, TIM-3 通过其羧基末端尾与 SMAD2 和 TGFBR2 相互作用,增强 TGF β 信号,从而维持小胶质细胞的稳态。在基因敲除小鼠模型中, Havcr2 的缺失导致小胶质细胞吞噬活性增加,并表现出与神经退行性小胶质细胞表型 (MGnD) 一致的基因表达谱。此外,研究还发现,在 5 \times FAD 小鼠模型中,靶向小胶质细胞的 Havcr2 缺失可改善认知障碍并减少 A β 病理。

研究的核心可以分为两个部分:第一部分是 TIM-3 在小胶质细胞中的功能及其与 TGF β 信号通路的关系;第二部分是 TIM-3 在 AD 病理中的作用

及其作为治疗靶点的潜力。通过一系列实验,包括基因敲除、细胞培养、流式细胞术和免疫组化等技术,系统地研究了 TIM-3 在小胶质细胞中的作用机制,并验证了其在 AD 模型中的治疗效果。研究结果不仅揭示了 TIM-3 在调节小胶质细胞功能中的关键作用,还为 AD 的治疗提供了新的靶点和策略。

综上所述,这项研究通过深入探讨 TIM-3 在小胶质细胞中的功能,揭示了其在维持小胶质细胞稳态和调节 AD 病理中的重要作用。研究表明, TIM-3 是调节小胶质细胞功能的关键分子,其在 AD 中的潜在治疗价值值得进一步探索。

[摘自《Nature》641, 718-731(2025)]

Nature: 预测的小鼠视觉皮层 Sst 转录组类型的连接组学

该研究整合了小鼠视觉皮层中抑制性神经元的转录组、形态和电生理特性,通过 Patch-seq 技术和电子显微镜(EM)数据,利用随机森林分类器预测了 Martinotti 细胞的 MET 类型,并发现不同 MET 类型在突触连接模式、轴突髓鞘化等方面存在显著差异,表明这些细胞在皮层电路中扮演不同角色,为理解神经回路功能提供了新见解。

研究首先指出神经细胞类型及它们之间的连接方式共同塑造了神经回路的功能。既往研究通过不同技术手段定义了多种神经细胞类型,如基于形态、电生理特性、转录组表达等,但这些技术难以同时解析细胞的连接模式。为此,研究者们利用 Patch-seq 技术,该技术可从单个细胞中获取形态、转录组和电生理特性信息,定义了小鼠视觉皮层中的 28 种抑制性神经元细胞类型(MET 类型),但未涵盖突触连接

信息。而大规模电子显微镜(EM)虽能进行形态重建并描述神经元的局部突触连接,却缺乏分子信息,无法关联到转录组定义的细胞类型。因此,本研究旨在通过整合形态信息,预测 EM 数据集中抑制性神经元的转录组学细胞亚类和/或 MET 类型,并着重分析了 Martinotti 细胞(一种 Sst 阳性的形态细胞类型)。

研究方法方面,研究人员利用从 Patch-seq 中提取的形态特征训练分类器,以预测 EM 数据集中抑制性神经元的 MET 类型或亚类身份。研究聚焦于 4 层和 5 层的 Martinotti 细胞,因其在形态上与其他亚类(如 Vip 和 Pvalb)有别且具有形态多样性。研究者从 EM 中重建了这些细胞,测量了它们的突触连接,并使用基于 Patch-seq 细胞形态特征训练的分类器来预测它们的 MET 类型身份。结果发现,所有经 EM 重建的 Martinotti 细胞(n=16)均被预测属于 Sst MET 类型,且这些预测的 MET 类型展现出不同的连接模式。

研究观察到在预测的 Sst 细胞类型中,各个细胞在其预测的 MET 类型内对兴奋性靶标的连接偏好大致一致。比如,Sst MET-8 细胞在 L4 IT 细胞周围 50 微米半径内几乎连接了所有邻近细胞,形成特定细胞类型的“抑制毯”。此外,不同 Sst MET 类型在输出突触的数量和大小以及轴突髓鞘化模式上也存在差异,这些差异可能支持抑制性 Sst MET 类型的不同功能角色。通过将 Patch-seq 和 EM 数据通过神经元形态联系起来,研究者开发出一种方法,用于探索转录组学定义的细胞类型与形态、电生理学 and 突触连接之间的关系,并发现抑制性 MET 类型参与不同的皮层回路,并采用独特的连接规则。

这篇文章通过整合 Patch-seq 和 EM 数据,利用形态学特征作为桥梁,成功预测了小鼠视觉皮层中 Martinotti 细胞的 MET 类型,并揭示了不同 MET 类型在突触连接和髓鞘化等方面的独特特性,为深入理解神经回路中抑制性神经元的多样性和功能提供了重要依据,也为未来相关研究提供了新的方法和视角。

[摘自《Nature》640,497-505(2025)]

Nature: 组蛋白 H1 脱酰胺促进染色质 松弛以进行 DNA 修复

该研究揭示了组蛋白 H1 在 DNA 双链断裂 (DSB) 修复中的关键作用,发现 CTPS1 催化的 H1 去酰胺化修饰触发后续乙酰化,促进染色质松弛以利于 DNA 修复。研究还发现 CTPS1 高表达与癌症放疗抵抗相关,为癌症治疗提供了新靶点。

文章首先介绍了 DNA 损伤响应 (DDR) 中染色质松弛的重要性,特别是组蛋白修饰在调控染色质结构中的作用。研究者关注到 H1 组蛋白在维持染色质高级结构中的关键作用,并探讨了 H1 修饰如何影响 DNA 损伤后的染色质变化。研究发现,在 DNA 损伤后,CTPS1 催化 H1 的 Asn76 和 Asn77 残基发生去酰胺化,这一修饰是后续 H1 Lys75 乙酰化的前提,进而导致染色质开放,促进 DNA 修复因子的招募。

研究进一步揭示了 CTPS1 在 DNA 损伤后被迅速招募到 DSB 位点,并催化 H1 去酰胺化。通过一系列实验,包括免疫共沉淀、质谱分析和基因敲除等,研究者证实了 CTPS1 与 H1 的相互作用以及去酰胺化修饰对染色质松弛和 DNA 修复的影响。此

外,研究还发现 CTPS1 的高表达与癌症患者对放疗的抵抗性相关,表明 CTPS1 可能是一个潜在的癌症治疗靶点。

综上所述,这项研究详细阐述了 CTPS1 介导的 H1 去酰胺化在 DNA 损伤响应中的关键作用,揭示了其对染色质结构和 DNA 修复的影响,并提出了 CTPS1 作为癌症治疗新靶点的可能性,为提高癌症放疗效果提供了理论依据。

[摘自《Nature》641,779-787(2025)]

Nature: 一种检测游离 RNA 的超灵敏方法

该研究介绍了一种名为 RARE-seq 的超灵敏检测细胞外 RNA (cfRNA) 的新方法,优化了对肿瘤源性 cfRNA 的检测,能有效去除血小板污染带来的干扰。研究团队通过分析 437 份血浆样本,验证了 RARE-seq 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 检测中的高灵敏度,并探索了其在多种临床应用中的潜力,包括早期癌症检测、治疗反应监测、组织来源鉴定等。

研究首先指出 cfRNA 分析在液体活检中的重要性,尤其是在非侵入性基因表达分析和疾病监测方面。然而,由于血液中大部分 cfRNA 来源于血细胞,使得检测罕见的肿瘤源性 cfRNA (ctRNA) 变得困难。为此,研究者们开发了 RARE-seq,该方法通过优化的随机引物和亲和捕获技术,显著提高了 ctRNA 的检测灵敏度,检测限低至 0.05%,比传统的全转录组 RNA 测序灵敏约 50 倍。

研究团队通过比较不同血液处理和 RNA 提取方案,发现离心速度等因素对 cfRNA 浓度有显著影响,并开发了计算方法来消除血小板污染带来的影响。他们还发现,健康个体的 cfRNA 中表达量低或

缺失的基因 (RAREs), 在多种癌症和器官特异性基因中富集, 因此设计了一个包含 4737 个 RAREs 的捕获面板, 用于提高检测灵敏度。

在临床应用方面, 研究分析了 437 份血浆样本, 包括 369 名癌症患者和非恶性疾病对照组。结果显示, RARE-seq 能有效检测 NSCLC 的表达特征, 且随着癌症分期的升高, 检测敏感性也随之提高, 尤其在 IV 期敏感性达 83%。此外, RARE-seq 在检测 EGFR 突变 NSCLC 患者对酪氨酸激酶抑制剂产生耐药性方面表现出色, 能够识别组织学转化和基于突变的耐药机制。

研究还探索了 RARE-seq 在确定肿瘤组织来源、评估良性肺部疾病以及追踪 mRNA 疫苗反应等方面的潜力。在 COVID-19 疫苗接种者血浆中, RARE-seq 成功检测到疫苗 RNA, 并观察到接种后免疫反应基因的表达变化。

综上所述, 文献详细介绍了 RARE-seq 方法的开发及其在 cfRNA 分析中的应用, 重点展示了该技术在癌症检测和监测方面的优势, 并探讨了其在多种临床场景中的潜在价值, 为未来的液体活检研究和应用提供了新的工具和思路。

[摘自《Nature》641, 759-768(2025)]

Science

Science: ISWI 在活性 ATP 水解过程中 对染色质重塑的结构见解

该研究通过冷冻电镜技术解析了 ISWI 染色质重塑酶在 ATP 驱动下与核小体相互作用的九种高

分辨率结构, 揭示了 DNA 易位和重塑活性调控的分子机制, 提出了一个多态重塑模型, 增进了对染色质重塑过程的理解。

文章首先介绍了染色质重塑酶在调节染色质结构和基因活性中的关键作用, 指出 ISWI 酶在酵母到人类中高度保守, 并通过其 ATP 酶电机结构域实现核小体滑动。研究团队利用酵母 Isw1 蛋白和 30N0 核小体重建重塑反应, 通过添加 ATP 并控制反应时间来捕获不同状态下的 complexes, 使用冷冻电镜技术确定了九个不同状态的 ISWI-核小体结构, 包括 ATP 结合态、ADP 结合态以及多种中间态和失活态。这些结构展示了 DNA 在不同状态下的扭曲情况, 特别是在 SHL2 位置的 DNA bulge 形成和组蛋白-DNA 接触的丧失, 揭示了 ATP 水解驱动的 DNA 易位机制。

研究还发现, 在 ADP * 和 Apo * 状态下, DNA 在 SHL2 位置形成了完整的 1 bp bulge, 而组蛋白-DNA 接触被破坏。通过分析不同结构中的 DNA 扭曲和 motor 蛋白的构象变化, 揭示了 ATP 水解如何通过 motor 蛋白的构象变化转化为 DNA 易位的力学机制。此外, 研究还鉴定了几个重要的调控元件, 如 Brake 和 PosC, 它们在链接 DNA 感应和重塑活性调控中发挥关键作用。Brake 元件在 ADPB 状态下通过与 Gating 螺旋相互作用, 抑制 motor 蛋白的活性, 从而调节链接 DNA 长度感应。

综上所述, 该研究通过解析 ISWI 在不同 ATP 水解阶段与核小体的复合物结构, 揭示了染色质重塑过程中 DNA 易位和活性调控的分子机制, 提出了一个多态重塑模型, 为理解染色质重塑酶的功能和调控提供了重要的结构基础和理论框架。

(摘自《Science》, DOI:10.1126/science.adu5654)

Science: Cat1 在 III 型 CRISPR-Cas 抗病毒反应期间形成细丝网络以降解 NAD⁺

研究人员发现了一种新的 CRISPR-Cas 免疫效应蛋白 Cat1, 它通过降解 NAD⁺ 分子使细菌进入生长停滞状态, 从而防止病毒传播。Cat1 结合 cA4 后形成纤维网络, 增强 NAD⁺ 降解活性, 为细菌提供抗病毒免疫。

文章首先介绍了 CRISPR-Cas 系统在原核生物抗病毒免疫中的作用, 特别是 III 型 CRISPR-Cas 系统通过合成 cOA 信号分子激活 CARF 效应器。研究团队通过结构同源搜索, 发现了一种含有 TIR 结构域和 CARF 结构域的新型蛋白 Cat1。实验表明, Cat1 在 III 型 CRISPR-Cas 反应中被激活, 通过降解 NAD⁺ 导致细菌生长停滞, 但不会杀死细胞。进一步的结构研究揭示了 Cat1 在结合 cA4 后形成二聚体, 并进一步堆叠成长纤维, 这些纤维组装成三角形和五边形网络结构, 显著增强了 NAD⁺ 降解活性。关键氨基酸残基的突变实验验证了这些相互作用对 Cat1 功能的重要性。

文章还探讨了 Cat1 在抗病毒免疫中的作用。实验显示, 当 Cat1 被早期病毒转录本激活时, 能有效减少病毒传播并支持细菌生长; 若在病毒生命周期晚期激活, 则效果有限。与其他 CARF 效应器类似, Cat1 的激活使感染细胞停滞生长, 未感染细胞则继续生长并接管群体, 从而在群体水平提供免疫。此外, 研究比较了 Cat1 与其他已知抗病毒效应器的结构和机制差异, 强调了 Cat1 在纤维组装和 NAD⁺ 降解方面的独特性。

这项研究揭示了 Cat1 作为一种新型 CRISPR-Cas 免疫效应蛋白, 通过独特的纤维网络结构和 NAD⁺ 降解机制为细菌提供抗病毒免疫, 拓展了人们对 CRISPR-Cas 系统多样性和灵活性的认识。

(摘自《Science》, DOI:10.1126/science.adv9045)

Science: 异常的基底细胞克隆动力学塑造了早期肺癌发生

研究人员通过 NTCU 诱导的小鼠模型, 研究了肺鳞状细胞癌 (LUSC) 的早期癌变过程。他们发现致癌物暴露会改变基底细胞的命运并驱动非中性竞争, 导致突变克隆的扩张。这些病变最终从少数高度突变的克隆中发展而来, 这些克隆主导了大部分气管树。通过人类患者的多点测序, 研究人员证实了不同气道区域存在克隆相关的癌前病变。

研究人员使用 NTCU 诱导的 LUSC 小鼠模型, 通过谱系追踪、全 mounts 成像、单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 和低输入全基因组测序 (WGS), 跟踪了 NTCU 暴露后基底细胞的轨迹。研究发现, NTCU 暴露导致基底细胞之间出现非中性竞争、异常克隆扩张以及基底细胞沿气道的动员。最终, 癌前病变从少数高度突变的克隆中发展而来, 这些克隆主导了大部分气管树。研究人员还通过人类患者的多点测序, 证实了不同气道区域存在克隆相关的癌前病变。在小鼠和人类中, 研究人员展示了不同解剖部位的癌前病变之间的克隆相关性, 提供了基底细胞克隆动态变化和细胞迁移导致气道场癌化的机制见解。

研究人员进一步探讨了 NTCU 暴露对小鼠和人类气道上皮细胞命运的影响。在小鼠模型中, 通过

单细胞 RNA 测序, 研究人员发现 NTCU 暴露导致基底细胞命运转变, 特别是 Krt14^{high} 基底细胞状态的增加, 以及 Krt4/Krt13⁺ 细胞群的积累。在人类样本中, 研究人员同样发现了 KRT4/KRT13⁺ 细胞的增加, 并且这些细胞与吸烟者的癌前鳞状细胞病变和 LUSC 相关。研究人员还通过多点测序分析了人类患者不同解剖部位的癌前病变之间的克隆相关性, 发现 5 名患者中有 4 名存在克隆相关的病变。这些发现表明, 致癌物暴露导致的基底细胞命运转变和克隆扩张是肺鳞状细胞癌早期发生的关键事件。

这项研究揭示了肺鳞状细胞癌早期癌变过程中基底细胞的关键作用, 特别是致癌物暴露如何改变基底细胞的命运并驱动其克隆扩张。研究结果不仅增进了对肺鳞状细胞癌发生机制的理解, 还为未来的早期癌症拦截策略提供了重要的生物学见解。通过小鼠模型和人类样本的综合分析, 研究人员提供了基底细胞在气道场癌化中的关键作用的证据, 为癌症早期干预提供了潜在的靶点。

(摘自《Science》, DOI:10.1126/science.ads9145)

Science: 细菌逆转录酶合成富含 poly-A 的长 cDNA 用于抗噬菌体防御

该研究聚焦于原核生物 defense-associated reverse transcriptases (DRTs) 中的 DRT9, 探索其抗病毒机制。研究发现 DRT9 能与上游非编码 RNA (ncRNA) 形成六聚体复合物, 在噬菌体感染时, 通过合成富含多腺苷酸 (poly-A) 的长单链 cDNA 来抵御噬菌体, 为开发基于 DRT9 的生物技术工具奠定基础。

逆转录酶 (RTs) 最初在逆转录病毒中被发现,

可用于生物技术过程如 RT-PCR 和 RNA-Seq 等。近年来在原核生物中也发现多种具有抗病毒功能的 RTs, 如与 CRISPR 相关的 RTs、Abi RTs、retrons 以及未知组 (UG) 中的 DRTs 等。DRTs 在细菌基因组的防御岛中, 常与其他结构域融合且高度多样, 其抗噬菌体机制大多未被探索。本研究旨在探究 DRT9 的抗噬菌体机制。将大肠杆菌 A178 的 DRT9 基因及其相邻 ncRNA 转入大肠杆菌 MG1655, 用多种噬菌体挑战, 发现 DRT9 系统对多种噬菌体有较强抗性, 尤其对 Tevenvirinae, 且在低感染复数时有防御效果, 高病毒剂量时防御受损。受感染细胞生长停滞且不释放子代噬菌体, 表明 DRT9 系统通过诱导宿主细胞自杀的中止感染策略抵御噬菌体。删除 ncRNA 或突变 DRT9 的保守催化 YADD 基序会几乎消除其抗噬菌体活性。经共表达和纯化复合物, 通过 SEC 分析发现 DRT9 与 100-150nt ncRNA 形成稳定复合物。小 RNA 测序确定了与 DRT9 结合的 ncRNA 序列, 长约 133 核苷酸, 位于 DRT9 上游的间隔区。

对 DRT9-ncRNA 六聚体复合物进行冷冻电镜研究, 发现其形成“二聚体的三聚体”, 构成双层等边三角形结构。DRT9-ncRNA 亚基呈右手状折叠的闭合构象, ncRNA 环绕 DRT9 蛋白。与已报道 RTs 不同, DRT9 的手指结构域有长 $\alpha 1$ 赫里, 与拇指结构域相互作用, 形成封闭构象以包藏 ncRNA, 且具有独特的 C 末端尾与 ncRNA 相互作用。

发现 DRT9-ncRNA 复合物在高 dNTP 浓度下可合成超 1000 核苷酸的长 cDNA, 且依赖高浓度 dATP 启动合成。突变 U124 会破坏长 poly-A 富含单链 cDNA 合成及抗噬菌体活性。DRT9 合成的 cDNA

超过 1000 核苷酸,能抵抗双链 DNA 酶消化但易被单链 DNA 酶消化,Illumina 测序和 PacBio 单分子测序证实其主要含 poly-A 或 poly-T 序列,Southern 印迹分析进一步确认其由 poly-A 组成。

DRT9-ncRNA 在溶液中存在两种状态,仅寡聚体能合成 cDNA。DRT9-ncRNA 复合物的六聚体结构由二聚体构成,二聚体界面由手指结构域的 $\alpha 3$ 赫里和手掌结构域的 $\alpha 4$ 赫里相互作用稳定,三聚体界面由 $\alpha 9$ 赫里上的 Y254 和 $\beta 7$ - $\beta 8$ 环上的 E294 之间的氢键介导。突变关键残基会破坏六聚体形成及 DRT9 的抗噬菌体和 cDNA 合成活性。

通过筛选逃逸 DRT9 防御的噬菌体突变株,发现 T4 和 T5 噬菌体的核糖核苷酸还原酶 NrdAB 发生突变。核糖核苷酸还原酶可将核糖核苷酸转化为脱氧核糖核苷酸,维持细胞内 dNTP 平衡。NrdAB 突变可能通过降低 dNTP 水平使噬菌体逃逸 DRT9 免疫。DRT9 合成的富含 poly-A 的单链 cDNA 可直接与噬菌体 T4 SSB 蛋白结合,通过 sequestration 这一必需蛋白来干扰噬菌体繁殖,从而赋予抗噬菌体活性。

本研究深入解析了 DRT9 与 ncRNA 的相互作用、结构特征及抗噬菌体机制,揭示了 DRT9 在噬菌体感染时通过合成富含 poly-A 的长单链 cDNA 来干扰噬菌体繁殖的新颖抗病毒策略,为理解原核生物抗病毒免疫系统提供了新见解,并为开发基于 DRT9 的生物技术工具提供了结构基础和理论支持。

(摘自《Science》,DOI:10.1126/science.ads4639)

Science:精确靶向人体 HIV 广泛中和抗体前体

该研究开展了一项针对 HIV 疫苗的人体临床

试验,评估了一种新型的、基于 BG505 SOSIP. v4. 1-GT1. 1 的 HIV 疫苗(佐剂为 AS01B)在健康成人中的安全性、耐受性及免疫原性。研究发现该疫苗能诱导出具有广谱中和潜力的 VRC01 类广泛中和抗体(bnAbs)前体,为 HIV 疫苗设计提供了新的思路和方法。

HIV 疫苗研发因病毒序列多样性尤其是其包膜糖蛋白(Env)三聚体的多样性而受阻。研究致力于诱导能应对这种多样性的广谱中和抗体(bnAbs),特别是 VRC01 类 bnAbs,其能靶向 HIV Env 上保守的 CD4 受体结合位点(CD4bs)。本研究旨在通过首个人体临床试验,评估基于 BG505 SOSIP. v4. 1-GT1. 1 的疫苗在诱导 VRC01 类 bnAbs 前体方面的能力。

在 47 名受试者中,未报告与疫苗相关的严重不良事件或潜在免疫介导疾病。大多数疫苗接种者报告了至少一种不良事件,但多为轻度或中度,且高剂量组和低剂量组的安全性与耐受性相当。所有疫苗接种者在两次接种后均产生了针对 GT1. 1 的血清 IgG 抗体。第三次接种后抗体反应达到高峰并持续至少六个月。研究发现,低剂量和高剂量组中分别有 56%和 78%的受试者在第三次接种后产生了针对 CD4bs 的血清抗体。此外,疫苗还诱导了针对工程自体 GT1. 1 病毒的中和抗体,在高剂量组中尤为显著。

疫苗接种后,受试者体内产生了针对 CD4bs 和三聚体顶端的 IgG 记忆 B 细胞。高剂量组中,这些特定 B 细胞的频率显著高于低剂量组。进一步分析发现,疫苗诱导的 VRC01 类 B 细胞具有与 bnAbs 类似的体细胞超突变特征,并且能够识别与 VRC01

类 bnAbs 相同的 Env 表位。

这项研究为 HIV 疫苗设计提供了重要的概念验证,证明了基于 Env 三聚体的疫苗能够激活罕见的 bnAb 前体 B 细胞,并引导其向成熟 bnAbs 的路径发展,为未来进一步优化 HIV 疫苗研发方向奠定了基础。

(摘自《Science》,DOI:10.1126/science.adv5572)

Science: 接种 mRNA 编码的纳米颗粒 可推动人类 HIV bnAb 前体的早期成熟

这项研究通过两项 I 期临床试验 (IAVI-G002 和 IAVI-G003),评估了 mRNA 编码纳米颗粒疫苗在人类中诱导 HIV 广谱中和抗体 (bnAb) 前体的可行性和安全性。研究团队在美国、卢旺达和南非招募了共 78 名健康成人志愿者,分别接种了不同组合的 eOD-GT8 60mer 和 core-g28v2 60mer mRNA-LNP 疫苗。结果显示,疫苗总体安全且耐受性良好,尽管在 G002 试验中有 18% 的参与者出现了皮肤不良反应 (如荨麻疹)。

此外,研究发现这些 mRNA 疫苗能够成功激活 VRC01 类 bnAb 前体 B 细胞,并在初次免疫后诱导显著的体细胞超突变 (SHM) 和亲和力成熟。通过异源加强免疫,进一步增加了 SHM 水平和中和活性,推动了 bnAb 前体细胞向成熟 bnAb 发展的进程。这些发现为使用 mRNA-LNP 技术开发 HIV 疫苗提供了重要的临床概念验证,并展示了在非洲地区开展此类试验的可行性,因为非洲是 HIV 感染负担最重的地区之一。此外,研究还发现,与传统的蛋白疫苗相比,mRNA-LNP 疫苗可能具有更强的免疫原性,能够诱导更高频率和更高质量的 VRC01 类 B

细胞反应。

在 G003 试验中,非洲参与者的疫苗反应与北美参与者相当,表明遗传多样性并未显著影响疫苗反应。研究还探索了疫苗诱导的 VRC01 类 B 细胞在结构和功能上的成熟情况,发现这些细胞在多次免疫后能够获得关键的突变特征,并展现出对多种 HIV 病毒株的中和潜力,尽管中和能力尚不足以完全防止感染,但表明这些疫苗正在引导免疫系统沿着正确的路径发展。这些结果为后续的疫苗开发提供了宝贵的数据支持,并指出了未来研究的方向,包括优化疫苗剂量、改进免疫程序以及探索新的免疫原设计,以进一步提高 bnAb 的成熟度和中和能力。

研究还深入探讨了异源加强免疫对 VRC01 类 B 细胞反应的影响,比较了不同免疫方案的效果。结果显示,先接种 eOD-GT8 60mer 再接种 core-g28v2 60mer 的方案 (eOD © core) 在诱导 VRC01 类 B 细胞的成熟和亲和力提升方面表现出色,显著优于其他方案。eOD © core 方案不仅提高了 VRC01 类 B 细胞的频率,还增加了关键 VRC01 类重链残基的数量,表明其在推进 bnAb 前体细胞向 bnAb 发展方面具有明显优势。

与此同时,研究还评估了疫苗诱导的 VRC01 类抗体与多种后续加强免疫候选抗原的结合能力,发现部分抗体能够结合含 N276 糖基的抗原,显示出对糖基化位点的适应能力。通过冷冻电镜和结构分析,研究证实这些抗体在结合表位和方式上与已知的 VRC01 类 bnAb 高度相似,为后续疫苗设计提供了关键的结构依据。总的来说,这项研究不仅在安全性、免疫原性和临床可行性方面取得了重要突破,还为未来的 HIV 疫苗开发提供了宝贵的数据和经

验,推动了基于 mRNA-LNP 技术的疫苗研究向更深层次的发展。

(摘自《Science》,DOI:10.1126/science.adr8382)

CELL

Cell:SLC7A11 是溶酶体中的非常规 H 转运蛋白

2025 年 4 月 23 日,浙江大学团队的周南在《cell》上发表了题为:“SLC7A11 是溶酶体中的非常规 H 转运蛋白”的研究论文,该文章旨在通过一系列实验,确定了 SLC7A11 作为溶酶体中的一种非典型 H⁺ 运输蛋白,其通过调节溶酶体内的 pH 值影响溶酶体功能、铁死亡以及帕金森病病理。这些发现为相关疾病的治疗提供了潜在的新靶点和治疗策略。

溶酶体维持着酸性 pH 值(4.5-5.0),这对于其内部的水解酶活性至关重要。溶酶体的酸化主要通过 V 型 H⁺ ATPase 泵入质子来实现,而质子的外流则涉及快速的 TMEM175 通道介导的途径以及一个尚未明确的慢速途径。SLC7A11 是作为胱氨酸/谷氨酸反向转运蛋白,调节细胞内氧化还原平衡和铁死亡(ferroptosis)。铁死亡是一种铁和活性氧(ROS)依赖的非凋亡形式的细胞死亡。

首先研究者使用 CRISPR-Cas9 技术,基于孤儿溶酶体膜蛋白(OLMP)库,筛选出 SLC7A11 作为溶酶体 H⁺ 泄漏的候选分子,通过高通量筛选(HTS)鉴定出调节溶酶体 pH 的小分子化合物,然后使用多种细胞系(如 HeLa、HT1080 等),通过基因编辑技术(如 CRISPR-Cas9)生成 SLC7A11 基因敲除(KO)细

胞系,并进行溶酶体 pH 测定、细胞活力检测等实验,最后使用 Slc7a11^{-/-}小鼠,研究 SLC7A11 缺失对溶酶体功能和病理的影响。

研究发现,SLC7A11 能够介导溶酶体的慢速 H⁺ 泄漏,通过胱氨酸和谷氨酸的流动来调节溶酶体内的 pH 值。SLC7A11 的缺失或抑制导致溶酶体过度酸化,影响溶酶体的降解功能,导致储存物质的积累和铁死亡;SLC7A11 的功能缺失会增强细胞对铁死亡的敏感性。通过调节溶酶体 pH 值,可以影响铁死亡过程。例如,使用氯喹(CQ)等药物调节溶酶体 pH 值能够预防铁死亡。研究还发现,SLC7A11 的功能障碍可能促进神经元中 α -突触核蛋白的聚集,这与帕金森病的病理机制相关。携带 SLC7A11 基因突变的帕金森病患者细胞表现出溶酶体过度酸化和降解缺陷,而这些缺陷可以通过调节溶酶体 pH 值得到改善。

总之,这项研究揭示了 SLC7A11 在溶酶体 H⁺ 稳态中的新角色,为理解溶酶体相关疾病(如神经退行性疾病)的发病机制提供了新的视角。通过调节溶酶体 pH 值来预防铁死亡和改善神经退行性疾病病理的新策略,可能为相关疾病的治疗提供新的靶点。但是大多数分析需要抑制 V-ATPase,这可能掩盖了其他 H⁺ 泄漏途径的贡献。对于 SLC7A11 介导的 H⁺ 泄漏途径的分子机制尚需进一步研究,尤其是在不同生理条件下与其他已知 H⁺ 泄漏途径的相互作用。

(摘自 Cell 188, 1-18 June 26, 2025)

Cell:下丘脑 PNOC/NPY 神经元构成

瘦素控制能量稳态的介质

2025 年 4 月 23 日,德国科隆马克斯普朗克代

谢研究所的 Marie H. Solheim 在《cell》上发表题为：“下丘脑 PNOC/NPY 神经元构成瘦素控制能量稳态的介质”的研究论文,该论文旨在揭示了 PNOC/NPY 神经元作为瘦素信号通路中的关键介质,调节能量稳态和进食行为。通过特异性靶向这些神经元,可能为开发肥胖治疗新策略提供潜在靶点。

瘦素或其受体 (LEPR) 的缺乏会引起无法控制的饥饿并降低能量消耗 (EE),导致小鼠和人类严重肥胖。瘦素通过表达 Lepr 的神经元发出信号来抑制食欲。在下丘脑的弓状核 (ARC) 中,表达黑皮质素原 (POMC) 和刺豚鼠相关肽 (AgRP)/神经肽 Y (NPY) 共表达的神经元在能量平衡中起主要作用。

该研究首先使用 CRISPR-Cas9 技术特异性敲除 PNOC 神经元中的 Lepr 基因。RNA 测序 (RNA-seq):通过 bacTRAP 方法富集 PNOC 神经元中的 mRNA,进行 RNA 测序分析;然后利用 HypoMap 单细胞基因表达图谱分析小鼠和人类下丘脑中的 PNOC 神经元亚群;其次使用 DREADD 技术特异性激活 PNOC+/NPY+神经元,观察其对进食行为的影响;最后通过高脂饮食喂养、食物摄入量测量、体重测量等方法,评估 PNOC 神经元在能量稳态中的作用。

研究发现,PNOC 神经元中的瘦素受体对于调节食欲和体重至关重要。敲除 PNOC 神经元中的 Lepr 基因会导致小鼠出现肥胖和多食表型。通过单细胞测序和分子标记,研究者在小鼠 ARC 中鉴定出七个不同的 PNOC 神经元亚群,其中两个亚群 (cluster #6 (PNOC +/NPY +/AgRP -) 和 cluster #7 (PNOC+/NPY+/AgRP+) 共表达 NPY。这些亚群在

调节进食行为中具有不同的作用。特异性敲除 PNOC 神经元中的 Lepr 基因后,小鼠的 NPY 表达显著增加,特别是在 cluster #6 神经元中。这些神经元的激活能够显著促进进食行为。通过 DREADD 技术激活 PNOC+/NPY+神经元能够显著增加小鼠的进食量,类似于激活所有 PNOCARC 神经元的效果。这表明 PNOC+/NPY+神经元在调节进食行为中起着关键作用。在人类下丘脑中也发现了与小鼠相似的 PNOC/NPY 神经元亚群,尤其是在 cluster #6 中,这些神经元同样表达瘦素受体,表明它们在人类能量稳态调节中可能具有保守的功能。

总之,该研究将 PNOC 神经元确定为受瘦素调节以控制能量稳态的下丘脑细胞群,并且 PNOC 瘦素对于维持体重至关重要。研究人员进一步发现,这种调节是通过在人类中发现的高度专业化、分子定义的 PNOC/LEPR/NPY 神经元子集发生的,这为未来靶向肥胖疗法的开发带来了巨大的希望。尽管研究揭示了 PNOC/NPY 神经元在能量稳态中的作用,但由于目前可用的交叉靶向工具的限制,尚不能够完全特异性地激活 AgRP-PNOC+/NPY+神经元。未来的研究将需要进一步识别这些特定 PNOCARC 亚群的选择性或富集基因,以便进行药理干预。

(摘自 Cell 188,1-17 June 26, 2025)

Cell: CD36 介导的蛋白水解靶向嵌合体的内吞作用

2025 年 4 月 17 日,德克萨斯大学团队的王正宇在《cell》上发表了题为:“CD36 介导的蛋白水解靶向嵌合体的内吞作用”的研究论文,该研究旨在介绍 CD36 是蛋白降解靶向嵌合体及其他大分子药物进入细胞的关键膜受体,为理解这些药物的细胞

摄取机制提供了重要依据,设计了一种新的化学内吞药物化学策略,通过前药方法使用结构修饰来改善蛋白降解靶向嵌合体与 CD36 的结合,通过自发增强通透性和溶解度显著增强蛋白降解靶向嵌合体抗肿瘤功效。

蛋白降解靶向嵌合体是一种新型的异双功能化合物,由靶蛋白配体和 E3 泛素连接酶配体通过连接链组成,可诱导靶蛋白的泛素化降解。研究人员首先设计并合成了生物素标记的化学探针 BRD4VHL-biotin,模拟蛋白降解靶向嵌合体结构,通过亲和纯化和质谱分析,发现 CD36 是与蛋白降解靶向嵌合体结合的主要膜蛋白。然后利用短发夹 RNA (shRNA) 敲除 CD36,观察其对蛋白降解靶向嵌合体诱导的蛋白降解和细胞增殖抑制的影响;通过构建 CD36 过表达的稳定细胞系,验证 CD36 对蛋白降解靶向嵌合体摄取和活性的作用。再利用表面等离子共振 (SPR) 技术检测蛋白降解靶向嵌合体与 CD36 的结合亲和力,比较不同蛋白降解靶向嵌合体与 CD36 的相互作用。其次进行荧光标记探针细胞摄取实验来合成荧光标记的蛋白降解靶向嵌合体探针,观察其在不同细胞系中的摄取情况以及 CD36 对摄取过程的影响。最后基于 CD36 的结构特点,对蛋白降解靶向嵌合体进行结构修饰,通过引入带电或疏水基团,研究其对蛋白降解靶向嵌合体与 CD36 结合及细胞摄取的影响。

通过生物素标记探针和质谱分析,发现 CD36 是蛋白降解靶向嵌合体在细胞膜上的主要结合蛋白,并且多种蛋白降解靶向嵌合体(如 SIM1-Me、MZ1、ARV-110)以及一些大分子药物(如雷帕霉素、navitoclax 等)均能与 CD36 结合,通过 CD36 介

导的内吞作用进入细胞;在多种细胞系中敲除 CD36 后,蛋白降解靶向嵌合体诱导的靶蛋白降解和细胞增殖抑制作用显著降低,表明 CD36 介导的内吞作用对蛋白降解靶向嵌合体的细胞摄取和活性至关重要。此外,研究发现 CD36 介导的内吞过程涉及早期内体抗原 1 (EEA1) 和 Rab5 等内体标记蛋白,表明蛋白降解靶向嵌合体通过 CD36 介导的内吞途径进入细胞后,会经历内体的运输和成熟过程。通过对蛋白降解靶向嵌合体进行结构修饰,如引入带负电的羧酸基团或带正电的胺基团,可增强蛋白降解靶向嵌合体与 CD36 的结合亲和力,从而提高其细胞摄取效率和抗肿瘤活性。例如,优化后的 MZ1-C14-Na 和 MZ1-C12-NB 在细胞中的摄取量显著增加,对 BRD4 蛋白的降解能力增强,并且在体内外模型中展现出更强的抗肿瘤效果。

总之,CD36 是蛋白降解靶向嵌合体及其他大分子药物进入细胞的关键膜受体,为理解这些药物的细胞摄取机制提供了重要依据。通过化学修饰增强蛋白降解靶向嵌合体与 CD36 的相互作用,是一种有效地提高蛋白降解靶向嵌合体细胞摄取和活性的方法,为蛋白降解靶向嵌合体等大分子药物的研发和优化提供了新的思路和策略。该研究不仅有助于提高蛋白降解靶向嵌合体类药物的疗效,还可能对其他不符合传统药物“规则”的大分子药物的研发和优化产生深远影响,为针对“不可成药”靶点的药物开发提供了新的方向。

(摘自 Cell188, 1-19 June12, 2025)

Cell: 阿尔茨海默病患者来源的 高分子量 tau 损害海马神经元的爆发

2025 年 4 月 28 日,英国伦敦大学的 Samuel

S. Harris 在《cell》上发表了题为:《阿尔茨海默病患者来源的高分子量 tau 损害海马神经元的爆发》的研究论文,该论文旨在为 tau 依赖性认知能力下降提供了细胞机制,并暗示了一种罕见的细胞内 HMW tau 作为治疗靶点。

首先研究人员在阿尔茨海默症小鼠模型中,研究者通过植入 Neuropixels 探针记录海马 CA1 区神经元的电活动,并分析了 tau 蛋白对神经元爆发性放电的影响。在阿尔茨海默症小鼠模型中,研究者发现 tau 蛋白独立于 A β ,选择性地损害海马 CA1 区神经元的复杂尖峰爆发性放电;这种损害与海马网络活动的改变相关,这些活动与爆发性放电模式(如 θ 节律和高频涟漪)耦合;研究还发现,这种损害与神经元中 CaV2.3 钙通道表达的减少同时发生,这些通道对于爆发性放电至关重要。其次检测了海马 CA1 区神经元中 CaV2.3 钙通道的表达水平,该通道对于爆发性放电至关重要。随后从阿尔茨海默症患者脑组织中提取高分子量 tau 蛋白,并在体外实验中研究其对神经元爆发性放电的影响。研究者从人类阿尔茨海默症大脑中分离出可溶性高分子量 tau 蛋白,并发现这些蛋白能够抑制神经元的爆发性放电。在体外实验中,10 nM 浓度的高分子量 tau 蛋白显著减少了神经元的爆发性放电事件,而低浓度的 tau 蛋白则没有这种效果;最后采用基因调控实验通过 doxycycline(多西环素)抑制 tau 蛋白的表达,观察其对神经元功能的影响。结果显示可以恢复神经元的爆发性放电,并增加 CaV2.3 钙通道的表达。这表明,降低高分子量 tau 蛋白的水平可以改善神经元的电生理功能。

总之,这项研究为理解 tau 蛋白在阿尔茨海默

症中的作用提供了新的视角,特别是其对神经元电生理特性和认知功能的影响。研究结果强调了高分子量 tau 蛋白作为治疗阿尔茨海默症的潜在靶点的重要性,并为开发针对 tau 蛋白的治疗方法提供了理论基础。

(摘自 Cell 188, 1–14 July 10, 2025)

Cell:巨噬细胞将记忆 B 细胞的位置 依赖性回忆反应直接归因于疫苗接种

2025 年 4 月 28 日,澳大利亚新南威尔士州悉尼 Garvan 医学研究所的 Rama Dhenni 在《cell》上发表了题为:《巨噬细胞将记忆 B 细胞的位置依赖性回忆反应直接归因于疫苗接种》的研究论文,该论文旨在研究巨噬细胞如何通过调节记忆 B 细胞的再激活来影响疫苗接种的效果。

研究人员通过在小鼠模型中进行初次免疫和加强免疫,研究记忆 B 细胞在引流淋巴结(dLN)和非引流淋巴结(ndLN)中的行为。研究发现,引流淋巴结中的记忆 B 细胞倾向于驻留在亚囊窦区域,而非引流淋巴结中的记忆 B 细胞则更分散。这种位置差异影响了记忆 B 细胞对抗原的扫描行为和迁移模式。引流淋巴结中的记忆 B 细胞在亚囊窦区域的停留时间更长,迁移速度更快,且更倾向于超扩散运动。再对小鼠和人类的 B 细胞进行单细胞 RNA 测序,以分析记忆 B 细胞的转录组特征。采用流式细胞术来分析 B 细胞亚群的表型和功能,还通过活细胞流式细胞术和 ELISA 检测中和抗体的水平。通过使用抗 CSF1R 单克隆抗体耗尽囊下窦巨噬细胞,研究发现囊下窦巨噬细胞对于维持引流淋巴结中记忆 B 细胞在亚囊窦区域的定位至关重要。在

囊下窦巨噬细胞耗尽的情况下,引流淋巴结中的记忆 B 细胞会重新定位到更深层的滤泡区域,其迁移模式和动力学特性也发生了变化。在引流淋巴结中,记忆 B 细胞在加强免疫后更倾向于重新进入 GCs,而在非引流淋巴结中,记忆 B 细胞更倾向于分化为浆细胞。这种差异与囊下窦巨噬细胞的存在密切相关,囊下窦巨噬细胞通过提供细胞黏附分子、趋化因子、细胞因子和生存因子等,为记忆 B 细胞提供了一个有利于其再激活和 GC 再入的微环境。此外还开展了人类临床研究,该临床研究对 SARS-CoV-2 阴性的健康志愿者进行 BNT162b2 疫苗的加强针接种,比较在同一手臂或对侧手臂接种的效果。实验结果显示在人类志愿者中,研究发现与对侧手臂接种相比,在同一手臂进行 BNT162b2 疫苗加强针接种可以更快地诱导产生针对 SARS-CoV-2 的中和抗体。这种快速反应与引流淋巴结中记忆 B 细胞的快速动员和 GC 再入有关,且与更广泛的抗体反应和更高的中和抗体滴度相关。

总之,这项研究不仅揭示了囊下窦巨噬细胞在记忆 B 细胞再激活中的关键作用,还为疫苗接种策略提供了新的理论依据。这些发现为疫苗接种策略提供了新的视角,特别是在应对快速变异的病原体时,可能有助于提高疫苗的效力和广谱性。通过优化疫苗接种部位,可以提高疫苗的效力和广谱性,这对于应对当前和未来的传染病挑战具有重要意义。

(摘自 Cell 188, 1-20 June 26, 2025)

Cell: tRNA 修饰调谐 m6A 依赖性 mRNA 衰变

2025年4月30日,欧洲分子生物学实验室的

巴斯蒂安·林德在《cell》上发表了题为:《tRNA 修饰调谐 m6A 依赖性 mRNA 衰变》的研究论文,论文旨在研究 tRNA 修饰如何调节 m6A 依赖的 mRNA 衰变。

N6-甲基腺苷(m6A)是真核生物 mRNA 上最普遍的化学修饰之一,它影响 mRNA 的处理和代谢,包括 pre-mRNA 剪接、mRNA 出口、定位、翻译以及衰变。其中,m6A 对 mRNA 衰变的影响最为显著。m6A 由 m6A 甲基转移酶核心复合体(MTC)安装,该复合体包括 METTL3、METTL14 和 WTAP,以及相关因子 RBM15、VIRMA、CBL1 和 ZC3H13。METTL3 是催化亚基,负责甲基化 m6A 共识序列基序 DRACH(D 表示 A、G 或 T;R 表示 A 或 G;H 表示 A、C 或 T)。m6A 的分布:m6A 在 mRNA 上的分布不均匀,倾向于富集在终止密码子周围,形成所谓的 m6A“元基因”。然而,这种非随机分布如何影响 m6A 的功能目前尚不清楚。

研究者通过报告基因分析和转录组范围分析发现 m6A 在编码区(CDS)中的存在会增加 mRNA 的衰变率,并且这种效应是有翻译依赖性的。通过核糖体分析,研究者发现当某些密码子被 m6A 修饰时,核糖体解码效率降低,导致这些密码子变得“非最优”,从而标记 mRNA 以加速衰变。研究发现在 tRNA 反密码子环中的 5-甲氧羰甲基-2-硫尿苷(mcm5s2U)可以调节 m6A 修饰密码子的解码效率,减轻 m6A 引起的密码子非最优性。结果表明在人类和小鼠细胞中,仅在 CDS 中含有 m6A 的 mRNA 比不含 m6A 的 mRNA 具有显著更高的衰变率,而在 3'非翻译区(3' UTR)中的 m6A 则使 mRNA 更稳定。研究显示,m6A 修饰的密码子在翻译过程中会导致

核糖体暂停,降低翻译效率,并且这种暂停与 m6A 修饰的密码子的强度有关。mcm5s2U 修饰的 tRNA 能够减轻 m6A 引起的核糖体暂停,提高 m6A 修饰密码子的翻译效率。在缺乏 mcm5s2U 的情况下,m6A 修饰的 mRNA 衰变更快。

总之,这项研究揭示了一种新的 m6A 依赖的 mRNA 衰变调控机制,即 tRNA 修饰(mcm5s2U)与 m6A 相互作用,调节 mRNA 的翻译和稳定性。研究发现,在癌症中,mcm5s2U 和 m6A 生物合成途径的失调与更具侵袭性的肿瘤和预后不良相关。特别是,mcm5s2U 的表达增加与肿瘤的侵袭性和不良预后相关。mcm5s2U 和 m6A 之间的平衡在调节 mRNA 稳定性方面起着关键作用,这一系统在癌症中可能作为一个生物标志物,与肿瘤的侵袭性和预后相关。这项研究提供了对 m6A 修饰和 tRNA 修饰如何协同调节 mRNA 稳定性的深入理解,并揭示了这一过程在癌症中的潜在作用,为未来的治疗策略开发提供了新的靶点。

(摘自 Cell 188,1-13,July10,2025)

The Lancet

Lancet:产后出血的原因和危险因素:

系统评价和荟萃分析

2025 年 4 月 26 日,英国伯明翰大学的 Idnan Yunas, MBBChir 在《lancet》上发表了题为:《产后出血的原因和危险因素:系统评价和荟萃分析》的研究论文,该论文旨在了解产后出血的危险因素,并对其进行了系统评价和 meta 分析,以确定和量化产后

出血的各种原因和危险因素。

研究者遵循 PRISMA 报告指南,系统检索了 MEDLINE、Embase、Web of Science、Cochrane Library 和 Google Scholar 数据库,查找 1960 年 1 月 1 日至 2024 年 11 月 30 日期间发表的关于产后出血的队列研究。研究纳入了至少两名作者独立进行的研究选择、数据提取和质量评估。研究结果使用随机效应模型汇总了产后出血原因的比率以及风险因素的粗略和调整后的比值比(ORs)。风险因素根据汇总比值比被分类为弱关联(OR >1 至 1.5)、中等关联(OR >1.5 至 2)和强关联(OR >2)。研究综合了 327 项研究的数据,涉及 847,413,451 名女性。最常见的产后出血原因是子宫收缩乏力(70.6%),其次是生殖道创伤(16.9%)、胎盘残留(16.4%)、异常胎盘附着(3.9%)和凝血功能障碍(2.7%)。同时存在多个产后出血原因的情况占 7.8%。其中强关联风险因素包括贫血、既往产后出血史、剖宫产、女性生殖器切割、败血症、无产前保健、多胎妊娠、前置胎盘、辅助生殖技术使用、胎儿巨大儿(出生体重超过 4500 克)和肩难产。中等关联风险因素包含 BMI ≥ 30 kg/m²、COVID-19 感染、妊娠糖尿病、羊水过多、子痫前期和产前出血。弱关联风险因素有黑人和亚洲种族、BMI 25-29.9 kg/m²、哮喘、血小板减少症、子宫肌瘤、抗抑郁药使用、引产、器械助产和胎膜早破。研究结果表明子宫收缩乏力是最常见的产后出血原因,支持世界卫生组织(WHO)推荐的所有分娩女性使用预防性宫缩剂。风险因素的识别有助于识别高风险产后出血的女性,这些女性可能从增强的预防和治疗中受益。多因素导致产后出血的重要性支持使用治疗套餐,例如 MOTIVE 套餐,它提供

无论出血原因如何的初步反应治疗。

总之,这项研究提供了产后出血原因和风险因素的最新数据,有助于政策制定者制定有效的预防和治理策略,特别是针对高风险女性。此外,研究还强调了针对可修改风险因素的策略,如通过疫苗接种预防 COVID-19 疾病,以及监测抗抑郁药使用情况下的凝血状况。但该研究依旧存在着一些局限性,如大多数纳入的研究使用主观视觉估计来量化产后出血,这可能不准确不同研究对产后出血和严重产后出血的定义有时不同。对于一些风险因素,只有单个研究提供数据,可能导致估计不可靠。研究未能区分阴道分娩和剖宫产的产后出血原因。研究限制为仅包含英文研究,可能遗漏了一些非英文研究。

(摘自 Vol 405 April 26, 2025)

Lancet: 血管造影衍生的血流储备分数与血管内超声指导冠状动脉疾病患者经皮冠状动脉介入治疗 (FLAVOUR II): 一项多中心、随机、非劣效性试验

2025 年 4 月 26 日,浙江大学医学院附属第二医院团队的胡欣阳教授在《lancet》上发表了题为:“血管造影衍生的血流储备分数与血管内超声指导冠状动脉疾病患者经皮冠状动脉介入治疗 (FLAVOUR II): 一项多中心、随机、非劣效性试验”的研究论文,血管造影衍生的血流储备分数 (FFR) 和血管内超声 (IVUS) 在指导冠状动脉介入治疗时,均能改善患者的临床结局。然而,仅使用其中一种方法进行再血管化决策和支架植入优化的临床结局差异尚不明确。因此,本研究旨在评估血管造影衍生的

血流储备分数与血管内超声指导经皮冠状动脉介入治疗在 12 个月临床结局上的非劣效性。

FLAVOUR II 是一项研究者发起的、开放标签、多中心、随机、非劣效性试验,在中国的 22 个中心进行。纳入标准为:年龄 ≥ 18 岁,疑似缺血性心脏病,且冠状动脉造影显示至少有一支直径 $\geq 2.5\text{mm}$ 的冠状动脉存在 $\geq 50\%$ 的狭窄。患者按 1:1 的比例随机分配至血管造影衍生的血流储备分数组或血管内超声组。主要终点是 12 个月内死亡、心肌梗死或任何再血管化的复合终点,非劣效性界值为 2.5 个百分点。研究发现在 2020 年 5 月 29 日至 2023 年 9 月 20 日,共 1872 名患者被纳入研究。中位年龄 66 岁,67.9% 为男性。在血管造影衍生的血流储备分数组中,69.5% 的靶血管进行了再血管化,血管内超声组为 81.0%。中位随访 12 个月后,血管造影衍生的血流储备分数组 56 名患者 (6.3%) 和血管内超声组 54 名患者 (6.0%) 发生了主要终点事件,绝对差异为 0.2 个百分点 (单侧 97.5% CI 上限为 2.4),非劣效性 p 值为 0.022; 风险比为 1.04 (95% CI 0.71-1.51)。两组的死亡率无差异 (血流储备分数组 1.8% vs 血管内超声组 1.3%), 复发性心绞痛的发生率也较低 (血流储备分数组 2.8% vs 血管内超声组 3.8%)。血管造影衍生的血流储备分数指导的经皮冠状动脉介入治疗策略在 12 个月内死亡、心肌梗死或再血管化的复合终点上,与血管内超声指导的经皮冠状动脉介入治疗策略具有非劣效性。血管造影衍生的血流储备分数指导组的再血管化率更低,导致更少的支架植入和更少的双联抗血小板治疗使用。

总之,FLAVOUR II 是第一个大规模随机对照

试验,比较了血管造影衍生的血流储备分数和血管内超声指导的经皮冠状动脉介入治疗策略在临床结局上的差异。研究表明,在非复杂冠状动脉疾病患者中,血管造影衍生的血流储备分数作为一种计算生理技术,在作为综合策略使用时,其效果与最常用的侵入性血管内成像技术相当。这些发现可能对未来指南中血管造影衍生的血流储备分数的角色和应用具有启示作用。但研究人群的解剖复杂性相对较低,中位 SYNTAX 评分为 9,与其他生理学研究一致。未来研究需要在更广泛的病变严重程度和复杂性范围内验证这些发现。此外,血管内超声组的经皮冠状动脉介入治疗标准可能对两组之间的不同经皮冠状动脉介入治疗率有所贡献,因为目前尚无使用血管内超声进行再血管化决策的明确标准。

(摘自 Vol 405 April 26, 2025)

Lancet: 靶向 ANGPTL3 的 galNAc 偶联 siRNA solbinsiran 在成人混合性血脂异常 (PROLONG-ANG3) 中的持久性和有效性: 一项双盲、随机、安慰剂对照的 2 期试验

2025 年 5 月 3 日,英国伦敦帝国理工大学的 Kausik K Ray 教授在《lancet》上发表了题为:《靶向 ANGPTL3 的 galNAc 偶联 siRNA solbinsiran 在成人混合性血脂异常 (PROLONG-ANG3) 中的持久性和有效性: 一项双盲、随机、安慰剂对照的 2 期试验》的研究论文, Solbinsiran 是一种靶向肝脏 ANGPTL3 的 GalNAc 偶联小干扰 RNA (siRNA), 在 1 期研究中显示可降低甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇浓度。该论文旨在评估 solbinsiran 在降低混合性血脂异常成

人致动脉粥样硬化脂蛋白浓度方面的持久性和有效性。

该研究采用双盲、平行组、随机、安慰剂对照的 2 期试验,在 7 个国家的 41 个临床研究单位进行,纳入了使用中等强度或高强度他汀类药物治疗的混合性血脂异常成人患者。患者空腹甘油三酯浓度在 1.69 mmol/L 至 5.64 mmol/L 之间,低密度脂蛋白胆固醇至少为 1.81 mmol/L,非高密度脂蛋白胆固醇 (non-HDL-C) 至少为 3.36 mmol/L。通过交互式网络响应系统,患者按 1:2:2:2 的比例随机分配至 solbinsiran 100 mg 组、400 mg 组、800 mg 组或安慰剂组,分别在第 0 天和第 90 天接受皮下注射。患者至少接受 270 天的随访。主要结局指标是从基线到第 180 天 solbinsiran 与安慰剂相比,载脂蛋白 B (apoB) 浓度的百分比变化。筛查的 585 名患者中,205 名被纳入研究。中位年龄 57 岁,54% 为女性,46% 为男性。基线时,载脂蛋白 B、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇的中位浓度分别为 111 mg/dL、2.64 mmol/L 和 3.16 mmol/L。与安慰剂相比, solbinsiran 400 mg 组在第 180 天的载脂蛋白 B 浓度百分比变化为 -14.3% (95% CI -23.6 至 -3.9; p = 0.0085), 800 mg 组为 -8.3% (95% CI -18.3 至 2.9; p = 0.14), 100 mg 组为 -2.8% (95% CI -15.5 至 11.9; p = 0.69)。Solbinsiran 的耐受性良好,不良事件发生率低。Solbinsiran 400 mg 可降低混合性血脂异常患者的载脂蛋白 B 浓度,且总体耐受性良好。Solbinsiran 对心血管结局的影响尚待进一步研究。

总之,本研究提供了关于 solbinsiran 作为靶向肝脏 ANGPTL3 的 siRNA 治疗混合性血脂异常的潜力的更详细信息。Solbinsiran 400 mg 剂量在降低混

合性血脂异常成人患者的血清 ANGPTL3 浓度方面具有持久效果,从而显著且持续地降低了载脂蛋白 B、甘油三酯、非高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇浓度,并且耐受性良好,具有令人放心的肝脏安全性。这些数据支持在高动脉粥样硬化性心血管疾病风险的混合性血脂异常患者中进一步评估 solbinsiran。

(摘自 Vol 405 May 3, 2025)

**Lancet:邀请结肠镜检查与粪便免疫化学检测筛查对结直肠癌死亡率 (COLONPREV) 的影响:
一项实用、随机、对照、非劣效性试验**

2025 年 4 月 12 日,西班牙巴塞罗那大学团队的 Antoni Castells 教授在《lancet》上发表了题为:《邀请结肠镜检查与粪便免疫化学检测筛查对结直肠癌死亡率 (COLONPREV) 的影响:一项实用、随机、对照、非劣效性试验》的研究论文,结肠镜检查和粪便免疫化学检测是平均风险人群(即,年龄 ≥ 50 岁,无结直肠癌个人史或家族史的人)公认的结直肠癌筛查策略。这项试验旨在比较邀请参加粪便免疫化学测试筛查是否不劣于筛查计划中的结肠镜检查。

该研究采用的 COLONPREV 是一项实用、随机、对照、非劣效性试验,在西班牙 8 个地区的 15 家三级医院进行。符合条件的参与者被推定为健康,年龄在 50 岁至 69 岁之间,没有结直肠癌、腺瘤或炎症性肠病的个人病史、遗传性或家族性结直肠癌家族史(即,两个或多个一级亲属患有结直肠癌或一名在 60 岁之前诊断)、严重合并症或既往结肠切除术。参与者在被邀请参加筛选之前被随机分配(1:1)接受一次性结肠镜检查或两年一次的粪便免疫化学

测试。主要终点是在意向筛查人群中评估的 10 年结直肠癌死亡率。需要小于 0.16 个百分点的绝对差异才能显示非劣效性。结果显示在 2009 年 6 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日期间,57,404 人被随机分配接受结肠镜检查($n=28,708$)或粪便免疫化学测试($n=28,696$)的邀请。意向筛查人群包括结肠镜检查组 26,332 例和粪便免疫化学试验组 26,719 例。在意向筛查人群中,结肠镜检查组参与任何形式的筛查的比例为 31.8%,粪便免疫化学测试组为 39.9%(风险比[RR] 0.79 [95% CI 0.77 至 0.82])。就 10 年结直肠癌死亡风险而言,粪便免疫化学检测不劣于结肠镜检查:结肠镜检查组的风险为 0.22%(55 例死亡),粪便免疫化学检测组的风险为 0.24%(60 例死亡)(风险差-0.02 [95% CI -0.10 至 0.06; RR 0.92 [95% CI 0.64 至 1.32]; 非劣效性 p 值为 0.0005)。

邀请结肠镜检查与粪便免疫化学检测相比,在结直肠癌死亡率方面具有非劣效性,并且可能降低发病率。研究结果支持结肠镜检查作为一线筛查方法的有效性,但也强调了提高筛查参与率的重要性。COLONPREV 试验提供了关于结肠镜检查 and 粪便免疫化学检测在降低结直肠癌死亡率和发病率方面相对效果的直接证据。研究表明,结肠镜检查在检测结直肠癌和高级别腺瘤方面更为有效,但粪便免疫化学检测死亡率的全部影响。此外,研究结果可能受到参与者依从性和筛查实施差异的影响。

(摘自 Vol 405 April 12, 2025)

Lancet: 在符合两种治疗策略条件的严重钙化病变中, 药物洗脱支架植入术前眼眶旋磨术与球囊血管成形术 (ECLIPSE): 一项多中心、开放标签、随机试验

2025年4月12日, 美国纽约州纽约市哥伦比亚大学的 Ajay J Kirtane 教授在《Lancet》上发表了题为:《在符合两种治疗策略条件的严重钙化病变中, 药物洗脱支架植入术前眼眶旋磨术与球囊血管成形术 (ECLIPSE): 一项多中心、开放标签、随机试验》的研究论文, 冠状动脉钙化在接受经皮冠状动脉介入治疗 (经皮冠状动脉介入治疗) 的患者中很常见, 严重的冠状动脉病变钙化与手术复杂性增加、支架扩张不足以及术中并发症和院外不良事件的高发生率有关。支架植入前钙消融是否可以减轻这些不良事件目前尚不明确。该论文旨在前瞻性地比较支架植入前眼眶斑块切除术与基于球囊血管成形术的策略治疗严重钙化冠状动脉病变的效果。

该研究于美国 104 个医疗中心进行多中心、开放标签、随机对照试验, 其中患有严重钙化冠状动脉病变的患者 (≥ 18 岁) 被随机分配 (1:1) 在经皮冠状动脉介入治疗前使用基于网络的系统 (块大小为 4 和 6) 使用药物洗脱支架进行眼眶斑块切除术或球囊血管成形术, 并按单个与多个病变的预期治疗和入组地点进行分层。作者认为随机分配的病灶符合两种治疗策略的条件。作者和患者没有对治疗设盲。两个动力共同主要研究终点是 1 年时靶血管衰竭 (心源性死亡、靶血管心肌梗死或缺血驱动的靶血管血运重建的复合) 和最大钙化部位的术后最小

支架面积, 通过影像学患者队列中的血管内光学相干断层扫描进行评估。主要分析按意向治疗进行。研究结果发现从 2017 年 3 月 27 日至 2023 年 4 月 13 日, 将 2492 个病灶的患者随机分配到支架植入前进行眼眶粥样斑块切除术 (1008 例患者 1250 个病灶) 或球囊血管成形术 (997 例, 1242 个病灶) 的病灶准备组。中位患者年龄为 70 岁 (IQR 64.0-76.0)。2005 名患者中有 541 名 (27.0%) 为女性, 1464 名 (73.0%) 为男性。核心实验室确认血管造影严重钙化, 1120 个病灶中有 1088 个 (97.1%) 被分配到眼眶粥样斑块切除术, 1068 个病灶中有 97.0% 被分配到球囊血管成形术。眼眶斑块切除术组 1008 例患者中有 627 例 (62.2%) 和球囊血管成形术组 997 例患者中有 619 例 (62.1%) 通过血管内成像引导经皮冠状动脉介入治疗。眼眶斑块切除术组 1008 例患者中有 113 例发生靶血管衰竭事件 (1 年靶血管衰竭 1.5% [95% CI 9.7 至 13.7]), 球囊血管成形术组 997 例患者中有 97 例发生靶血管衰竭事件 (10.0% [8.3 至 12.1]; 绝对差异 1.5% [96% CI -1.4 至 4.4]; 风险比 1.16 [96% CI 0.87 至 1.54], 发生靶血管衰竭事件。p=0.28)。在光学相干断层扫描子研究队列中 (眼眶斑块切除术组 276 例患者, 286 个病灶, 球囊血管成形术组 279 例患者, 292 个病灶), 最大钙化部位的平均最小支架面积为 7.67mm^2 (SD 2.27) 在眼眶斑块切除术组中和 7.42mm^2 (2.54) 在球囊血管成形术组中 (平均差 0.26 [99% CI -0.31 至 0.82]; p=0.078)。眼眶斑块切除术组 1008 例患者中有 39 例发生 1 年内心源性死亡事件, 球囊血管成形术组 997 例患者中有 26 例发生心源性死亡事件。

总之,在被认为符合两种治疗策略的严重钙化病变中,与基于球囊血管成形术的方法相比,在药物洗脱支架植入术前使用眼眶斑块切除术的钙修饰策略进行常规治疗并未增加最小支架面积或降低 1 年时靶血管衰竭的发生率。这些发现支持对大多数钙化冠状动脉病变采用球囊优先方法,这些病变可以在支架植入前在血管内成像的引导下穿过并扩张。优先采用球囊血管成形术进行病变准备,术中使用血管内成像进行指导。

(摘自 Vol 405 April 12, 2025)

**Lancet: 氯吡格雷与阿司匹林单药治疗
经皮冠状动脉介入术后心血管事件高风险患者
的疗效和安全性 (SMART-CHOICE 3):
一项随机、开放标签、多中心试验**

2025 年 4 月 12 日,韩国首尔成均馆大学的蔡基康教授在《Lancet》上发表了题为:《氯吡格雷与阿司匹林单药治疗经皮冠状动脉介入术后心血管事件高风险患者的疗效和安全性 (SMART-CHOICE 3): 一项随机、开放标签、多中心试验》的研究论文,对于接受经皮冠状动脉介入治疗(经皮冠状动脉介入治疗)的患者,长期抗血小板维持的最佳策略仍不确定。本研究旨在比较氯吡格雷与阿司匹林单药治疗在用药物洗脱支架经皮冠状动脉介入治疗后完成标准持续时间的双重抗血小板治疗(DAPT)患者的疗效和安全性。

该研究采用多中心、随机、开放标签试验,年龄在 19 岁或以上且复发性缺血事件高风险(入组前任何时间的既往心肌梗死、药物治疗的糖尿病或复杂的冠状动脉病变)且在经皮冠状动脉介入治疗后

完成标准疗程的 DAPT 患者被随机分配(1:1)接受氯吡格雷(75 毫克,每天一次)或阿司匹林(100 毫克,每天一次)在韩国的 26 个地点口服单一疗法。主要终点是在意向治疗人群中评估的任何原因导致的死亡、心肌梗死或中风的复合累积发生率。不良事件作为次要终点的一部分被捕获。结果表明于在 2020 年 8 月 10 日至 2023 年 7 月 31 日期间,对 5542 名患者进行了资格评估,其中 5506 名患者被随机分配(2752 名接受氯吡格雷单药治疗,2754 名接受阿司匹林单药治疗)。经皮冠状动脉介入治疗和随机化之间的中位时间为 17.5 个月(IQR 12.6-36.1 个月)。在中位随访 2.3 年(IQR 1.6-3.0)期间,主要终点出现在氯吡格雷组 92 例患者和阿司匹林组 128 例患者中(Kaplan-Meier 估计 3 年发生率 4.4% [95% CI 3.4-5.4] vs 6.6% [5.4-7.8]; 风险比 0.71 [95% CI 0.54-0.93]; $p=0.013$)。氯吡格雷组有 50 名患者发生任何原因死亡,阿司匹林组有 70 名患者(3 年时 2.4% [1.6-3.1] vs 4.0% [2.9-5.0]; 0.71 [0.49-1.02]); 氯吡格雷组 23 例患者和阿司匹林组 42 例患者发生心肌梗死(3 年时 1.0% [0.6-1.4] vs 2.2% [1.4-2.9]; 0.54 [0.33-0.90]); 氯吡格雷组 23 例,阿司匹林组 29 例(3 年时 1.3% [0.7-2.0] vs 1.3% [0.8-1.7]; 0.79 [0.46-1.36])。氯吡格雷组和阿司匹林组之间的出血风险没有差异(3 年时 3.0% [2.0-3.9] vs 3.0% [2.2-3.9]; 0.97 [0.67-1.42])。与阿司匹林相比,氯吡格雷与任何不良事件的发生率较高无关。

总之,在复发性缺血事件高风险且在经皮冠状动脉介入治疗后完成双重抗血小板治疗标准持续时间的患者中,氯吡格雷单药治疗导致任何原因导致

的复合死亡、心肌梗死或中风的风险低于阿司匹林单药治疗,且出血量不增加,可被认为是阿司匹林单药治疗在这些患者中长期维持治疗的优选替代方案。

(摘自 Vol405 April 12, 2025)

Lancet: SAPIEN 3 与 Myval 经导管心脏瓣膜用于经导管主动脉瓣植入术 (COMPARE-TAVI 1): 一项多中心、随机、非劣效性试验

2025 年 4 月 19 日,丹麦奥胡斯奥胡斯大学的 Christian Juhl Terkelsen 教授在《lancet》上发表题为:《SAPIEN 3 与 Myval 经导管心脏瓣膜用于经导管主动脉瓣植入术 (COMPARE-TAVI 1): 一项多中心、随机、非劣效性试验》的研究论文,该论文主要介绍经导管主动脉瓣植入术 (TAVI) 是一种针对严重主动脉瓣狭窄和退化主动脉生物瓣膜的指南指导性治疗方法。当新的经导管主动脉瓣植入术经导管心脏瓣膜 (THV) 平台推出时,应将其短期和长期性能与最佳实践的当代经导管心脏瓣膜进行比较。COMPARE-经导管主动脉瓣植入术 1 试验旨在提供 SAPIEN 3 或 SAPIEN 3 Ultra 经导管心脏瓣膜与 Myval 或 Myval Octacor 经导管心脏瓣膜的头对头比较。

这项多中心、全员、随机、非劣效性试验在丹麦的三所大学医院进行。符合条件的患者年龄在 18 岁或以上,计划接受经股动脉经导管主动脉瓣植入术,并且有资格接受 SAPIEN 3 经导管心脏瓣膜或 Myval 经导管心脏瓣膜治疗。患者被随机分配 (1:1) 接受 SAPIEN 3 (直径 29 mm) 或 SAPIEN 3 Ultra (直径 20 mm, 23 mm 或 26 mm) 经导管心脏瓣膜或 Myval 或 Myval Octacor 经导管心脏瓣膜 (直径 20-

32 mm) 治疗。经导管主动脉瓣植入术手术根据当地实践在局部麻醉下进行,除非进行瓣叶撕裂伤。主要终点是 1 年时死亡、卒中、中度或重度主动脉瓣反流或中度或重度血流动力学经导管心脏瓣膜恶化的复合终点,根据第三瓣膜学术研究联盟标准。所有分配到经导管心脏瓣膜治疗组的患者都被纳入意向治疗分析,所有被随机分配治疗的患者被纳入按方案分析。预期事件率为 13%,预先指定的非劣效性边际为 5.3%。结果显示于 2020 年 6 月 15 日至 2023 年 11 月 3 日期间,共招募了 1031 名患者。由于与专利相关的法律诉讼,注册被暂停了两次。在 1031 例患者中,517 例患者被随机分配到 SAPIEN3 经导管心脏瓣膜,514 例被随机分配到 Myval 经导管心脏瓣膜。中位患者年龄为 81.6 岁 (IQR 77.6-85.0),1031 例患者中有 415 例 (40%) 为女性,616 例 (60%) 为男性。主要终点出现在随机分配到 SAPIEN 3 经导管心脏瓣膜组的 517 例患者中,有 67 例 (13%) 出现,而随机分配到 Myval 经导管心脏瓣膜组的 514 例患者中有 71 例 (14%) 出现 (风险差-0.9% [单侧上部 95% CI 4.4%]; 非劣效性 p 值为 0.019)。

总之,Myval 经导管心脏瓣膜在 1 年综合终点 (死亡、中风、中度或重度主动脉反流或中度或重度血流动力学经导管心脏瓣膜恶化) 方面不劣于 SAPIEN 3 经导管心脏瓣膜,但与更高的首次起搏器植入风险相关。这项研究提供了迄今为止最强大的数据,比较了新一代经导管心脏瓣膜 (Myval) 和当代经导管心脏瓣膜 (SAPIEN 3) 在中等随访时间内的效果,并将是第一个提供长期数据的研究。尽管 Myval 经导管心脏瓣膜在 1 年内显示出与 SAPIEN 3 经

导管心脏瓣膜相当的安全性和有效性,但其在起搏器植入方面的较高风险需要进一步评估。长期随访将有助于明确次要终点的差异是否会影响预后,短期有效瓣口面积的差异是否与长期耐久性相关,以

及两种球囊扩张式经导管心脏瓣膜系列在小主动脉瓣环和女性患者中的表现是否存在差异。

(摘自 Vol 405 April 19, 2025)

行业研究

近期肿瘤、免疫、中枢神经系统、代谢等领域的十大潜力靶点

1. 靶点:RELMβ

应用:预防以及治疗食物过敏的靶点

期刊/PMID:《自然》/39843735

2 型免疫反应在人体应对寄生虫和毒素时发挥着重要的保护作用。2 型免疫反应的调控失衡可能引发食物过敏和过敏性休克等病理性免疫反应。其中,人体对食物抗原的耐受性,在避免导致食物过敏的不良 2 型免疫反应中有着重要作用。这项研究显示,RELMβ 在食物过敏患者及食物过敏小鼠模型的血清中均高度富集,它的缺失可保护小鼠免受食物过敏影响,防止食物抗原特异性 IgE 抗体及过敏性休克的产生。肠道菌群局部产生的吲哚衍生物,可通过激活芳香烃受体诱导 RORγt 阳性调节性 T 细胞,从而维持免疫耐受,避免食物过敏。而 RELMβ 通过调控肠道菌群,耗竭生产吲哚代谢物的细菌来破坏机体对食物的耐受性。围断奶期抑制 RELMβ 能保护易感小鼠后代在生命早期免于食物过敏。该研究揭示了 RELMβ 介导的肠道免疫-上皮调控环路在食物抗原耐受中的关键作用,这是一种通过“编辑”肠道菌群实现适应性免疫调控的全新机制。RELMβ 可能成为预防和治理食物过敏的潜在靶点。

2. 靶点:CNDP2

应用:揭示与能量代谢调节相关的酮旁路代谢途径

期刊/PMID:《细胞》/39536746

β-羟基丁酸(BHB)是一种常见酮体,迄今为止,所有已知的 BHB 代谢途径均涉及 BHB 与主要能量中间体的相互转化。但在这项研究里,研究者发现了一条此前未被描述的 BHB 次级代谢途径:通过 CNDP2 介导的酶促反应,将 BHB 与游离氨基酸结合。该 BHB 旁路代谢途径生成一类抗肥胖的酮代谢物 BHB-氨基酸。在小鼠中敲除 CNDP2 基因可消除组织氨基酸受 BHB 修饰,降低 BHB-氨基酸水平。BHB-氨基酸中最丰富的是 BHB-Phe,它能激活下丘脑和脑干神经元并抑制食欲。敲除 CNDP2 的小鼠在外源性酮酯补充或生酮饮食后表现出食物摄入量增加和体重上升。

3. 靶点:MBOAT7

应用:在大脑皮质发育中起关键作用的脂质调控因子

期刊/PMID:ScienceTranslationalMedicine/39742503

磷脂是大脑的重要组成部分,但大脑发育过程

中的脂质组成变化情况及其对神经元迁移的影响仍未被充分阐明。值得注意的是,脂质调控基因的突变,比如调控磷脂酰肌醇(PI)及磷脂酰肌醇 3-激酶信号通路的基因,是导致自闭症谱系障碍的常见因素。而 MBOAT7 是 PI 合成中的关键酰基转移酶,其突变可导致伴有神经发育迟缓和癫痫的自闭症相关疾病。研究人员利用液相色谱-串联质谱技术分析了小鼠和人类在神经发育过程中 PI 相关的甘油酯代谢组,发现甘油酯代谢组在 MBOAT7 基因敲除小鼠大脑中,与神经元凋亡对应的时间点呈现动态调控。MBOAT7 基因对于多不饱和脂质的合成及大脑皮层神经元迁移至关重要,它的缺失会导致前体溶血磷脂酰肌醇的大量积累以及 mTOR 信号通路的过度激活,抑制 mTOR 信号可恢复神经元迁移。这项研究揭示了神经发育过程中脂质重塑的关键作用,显示脂质调控与神经元迁移有关,为治疗 MBOAT7 缺陷相关的神经疾病提供了新思路。

4. 靶点:PCIF1

应用:增强肿瘤免疫治疗的新策略

期刊/PMID:NatureImmunology/39762445

基于 T 细胞的免疫疗法为癌症治疗带来了巨大改变,但在持久性上仍有欠缺。针对关键转录或表观转录因子的精准调控显示出增强 T 细胞抗肿瘤功能并提高免疫治疗疗效的潜力,而专注于 RNA 修饰及其在基因调控中作用的表观转录组学是一个新兴研究领域。研究人员发现 RNA 修饰酶 PCIF1 可以负向调控 CD8+T 细胞的抗肿瘤反应。全身性或 T 细胞特异性的 PCIF1 敲除(KO)可抑制小鼠肿瘤生长。单细胞 RNA 测序结果显示在 PCIF1 缺失小鼠中,肿瘤浸润性细胞毒性 CD8+T 细胞数量增加。蛋

白质组学和 m6Am 测序分析表明,PCIF1 敲除上调了 m6Am 修饰的靶基因,尤其是抗铁死亡相关基因(Fth1、Slc3a2)及 T 细胞活化基因 Cd69,从而增强 CD8+T 细胞的抗铁死亡能力并促进其活化。值得注意的是,PCIF1 敲除小鼠对抗 PD-1 免疫治疗的应答增强,PCIF1 敲除的 CAR-T 细胞也有更强的肿瘤控制能力。临床分析显示,T 细胞 PCIF1 表达较低的癌症患者对免疫治疗的应答更佳。靶向 PCIF1 可能是增强肿瘤免疫治疗的新策略。

5. 靶点:ZDHHC2

应用:治疗肺结核的潜在靶点

期刊/PMID:ScienceAdvances/39854453

S-棕榈酰化是饱和脂肪酸棕榈酸与蛋白质半胱氨酸残基的共价连接,属于一种可逆的翻译后修饰,参与调控巨噬细胞的多种生理功能。然而,棕榈酰化在结核分枝杆菌感染巨噬细胞过程中的具体作用及其潜在机制仍不清楚。研究人员发现,结核菌感染可诱导小鼠巨噬细胞中锌指 DHHC 结构域型棕榈酰转移酶(ZDHHC)的表达,其中 ZDHHC2 尤为显著。而小鼠巨噬细胞中 ZDHHC2 的缺失会削弱其对结核菌的免疫防御能力,降低多种促炎细胞因子的产生。在机理上,ZDHHC2 介导 B-RAF 和 C-RAF 的棕榈酰化,影响它们自噬降解,从而稳定其蛋白水平。B-RAF 和 C-RAF 的增加会增强 ERK 信号通路的活性,从而影响结核菌在巨噬细胞内的存活。研究揭示了 ZDHHC2 在结核感染中的关键作用,并阐述了它作为潜在结核病治疗靶点的可能性。

6. 靶点:FAM171A2

应用:治疗帕金森病的靶点

期刊/PMID:《科学》/39977508

病理性 α -突触核蛋白 (α -syn) 原纤维在神经元内的异常积累以及传播是帕金森病发病机制的关键。研究人员发现, FAM171A2 是影响 α -syn 聚集的帕金森病风险基因。FAM171A2 蛋白的过表达可促进 α -syn 原纤维的内吞作用, 并加剧 α -syn 的病理扩散以及对神经元的毒性。而在神经元中特异性敲低 FAM171A2 表达则具有保护作用。机制上, FAM171A2 的细胞外结构域 1 通过静电相互作用与 α -syn 的 C 端结合, 对 α -syn 原纤维有极强的选择性。FAM171A2 可能是神经元摄取 α -syn 原纤维的受体, 也可能是帕金森病的潜在治疗靶点。

7. 靶点: Txnip

应用: 揭示 Wolfram 综合征中糖尿病的发生机制

期刊/PMID: ScienceTranslationalMedicine/39970233

Wolfram 综合征 (WS) 患者可能出现 β 细胞丧失所驱动的糖尿病。过往研究显示, 这种 β 细胞丧失和 WFS1 基因突变引发的内质网 (ER) 应激有关联。然而, ER 应激导致 β 细胞功能衰竭的病理机制仍未完全阐明。研究人员发现, β 细胞谱系丧失及其随后的去分化是 WS 患者 β 细胞功能和数量下降的主要机制。研究人员通过对已故 WS 患者胰腺组织进行免疫组织化学分析, 发现 β 细胞几乎完全丧失并伴随 α 细胞数量减少, 这表明患者的内分泌功能受损。在小鼠中敲除 WFS1 基因会导致 β 细胞功能障碍、逐步丧失以及 β 细胞的去分化, 最终出现不可逆的高血糖。Txnip 是一种在 WFS1 缺乏症中上调的 ER 应激诱导蛋白。敲除 Txnip 可保护功能性 β 细胞并防止 WFS1 基因缺乏小鼠的糖尿病进

展。抑制 Txnip 可作为治疗 WS 的新策略。

8. 靶点: HCAR1

应用: 突破结直肠癌免疫抑制的新靶点

期刊/PMID: NatureImmunology/39905201

免疫治疗在大多数结直肠癌患者中无法达到持久的抗肿瘤效果, 这显示可能有其他的免疫抑制机制存在。在这项研究中, 研究人员发现激活乳酸受体 HCAR1 信号通路能诱导结直肠肿瘤细胞表达趋化因子 CCL2 和 CCL7, 促进免疫抑制性 CCR2+ 粒细胞样髓源性抑制细胞 (PMN-MDSCs) 在肿瘤微环境中富集。在结直肠肿瘤小鼠模型中敲除 HCAR1 基因, 会显著减少 CCR2+PMNMDSCs 的肿瘤浸润, 同时增强 CD8+T 细胞活化, 从而抑制肿瘤生长。此外, 在结直肠癌及其他癌症患者的肿瘤组织样本中, 也都能检测到免疫抑制性的 CCR2+PMN-MDSCs。在免疫治疗耐受的结直肠肿瘤小鼠模型里, 药物 Reserpine 可抑制乳酸介导的 HCAR1 激活, 阻断 CCR2+PMN-MDSCs 募集, 增强 CD8+T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应, 恢复 PD-1 抑制剂治疗的敏感性。研究揭示了 HCAR1 介导的 CCR2+PMN-MDSCs 募集是一种肿瘤免疫抑制机制, 而靶向 HCAR1 可作为结直肠癌免疫治疗的新策略。

9. 靶点: KMT5C

应用: 肝脏糖异生的调节因子

期刊/PMID: NatureCommunications/39929827

赖氨酸甲基转移酶 KMT5C 能催化组蛋白 H4 的 20 号位点上赖氨酸的三甲基化修饰, 该表观遗传标记通常与抑制基因表达、维持异染色质相关。在这项研究中, 研究人员发现 KMT5C 是一种在禁食和胰高血糖素刺激下诱导表达的基因, 调控肝脏糖异

生。肝细胞中缺失 KMT5C 蛋白会导致糖异生基因表达下调,削弱禁食期间的葡萄糖输出能力。糖尿病小鼠模型肝脏中 KMT5C 水平升高,而敲除该蛋白的基因可有效降低糖异生及空腹血糖水平。研究揭示了 KMT5C 是肝脏糖异生的调节因子,也为改善糖尿病中葡萄糖稳态提供了新的靶点。

10. 靶点:GMRSP

应用:治疗主动脉夹层的靶点

期刊/PMID:NatureCommunications/39966416

代谢紊乱是血管平滑肌细胞(VSMC)表型转变的标志,而后者在主动脉夹层(AD)的发病过程中有重要作用。在这项研究中,研究人员识别并分析了一种由长非编码 RNAH19 编码的葡萄糖代谢调节蛋白(GMRSP)。通过基因敲入小鼠在 VSMC 中特

异性诱导 GMRSP 表达、AAV 载体过表达 GMRSP 以及外泌体递送 GMRSP,研究人员发现 GMRSP 可以改善 AD 和线粒体功能障碍。机制研究表明,GMRSP 通过抑制异质核糖核蛋白(hnRNP)A2B1 介导的丙酮酸激酶 M(PKM)mRNA 前体的可变剪接,减少 PKM2 的产生,从而抑制糖酵解。该重编程让 VSMC 保持收缩表型,防止其转变为增殖状态。值得注意的是,通过小分子化合物 TEPP-46 激活 PKM2,在体内与体外实验中都消除了 GMRSP 的保护作用。临床上,AD 患者血浆 PKM2 水平升高,并与不良预后相关。这些发现表明 GMRSP 是调控 VSMC 代谢和表型稳定性的关键因子,也是治疗主动脉夹层的潜力靶点。

(来源:中国药学报药明康德内容团队)

中国生物医药行业投融资现状与趋势分析

第一部分 医药投融资发展趋势

一、政策持续利好

中国生物医药行业正处于深度变革之中,新冠疫情后 5 年内经历了蜕变。尽管资本市场投入谨慎、IPO 审核标准收紧,但国家持续出台重磅政策支持行业成长。

2024 年 7 月,国务院通过《全链条支持创新药发展实施方案》,明确加快新药研发成果转化、优化审评审批机制、加快创新药配备使用、提高多元支付能力、丰富投融资支持渠道、强化数据要素资源利用等要求。例如,推动基因编辑、人工智能药物发现等前沿技术研究,建立新上市创新药集中受理挂网模式,支持创新药企上市和再融资等。这些政策不仅为创新药的研发和上市提供了有力支持,还为企业的融资和发展创造了良好的环境。

2025 年 1 月,国务院办公厅印发《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》,强调向临床急需的重点创新药倾斜审评审批资源,加强监管部门与企业的沟通交流,缩短审评审批时限,加速创新药上市。这一政策的实施,进一步加快了创新药从研发到市场的转化速度,让患者能够更快受益于创新药物。

2025 年 3 月,创新药再次成为《政府工作报告》

的关键词,提出扩大医疗领域开放试点、优化药品集采政策、制定创新药目录等重点工作,为行业发展定调。从 2024 年首次提及创新药,到 2025 年成为工作任务关键词之一,政府工作报告释放了行业、资金、发展方向层面的多个关键信号,为整个医疗健康产业的未来发展提供了明确的方向。

地方政策也在 2025 年迎来新一轮更迭。2024 年 7 月后,上海、江苏等地相继出台支持生物医药产业全链条创新发展的政策文件,天津、广西等地发布征求意见稿。各市级政策支持力度大,如广州对全球顶尖项目最高支持 50 亿元,其他城市也采取差异化引导方式促进产业发展。这些地方政策的出台,进一步细化和落实了国家层面的政策要求,为生物医药产业的创新发展提供了更具体的指导和支持。

二、Biotech 并购/重组趋势

自 2023 年末起,中国生命科学领域并购热潮兴起。阿斯利康收购亘喜生物打响并购潮“第一枪”,此后并购案例不断。中国 Biotech 公司作为创新药资产,因“质优价低”且背靠国内市场,极具吸引力。

2024 年的并购案例中,诺华收购信瑞诺医药补充研发管线,华润双鹤收购华润紫竹丰富产品矩阵,昆药集团收购华润圣火整合三七业务产业链等,均通过优势互补实现协同发展。这些并购案例不仅优化了企业的资源配置,还提升了企业的市场竞争力和创新能力。

并购模式主要有股权收购、资产并购与研发管线产品 BD。股权收购是常见模式,如阿斯利康收购亘喜生物;资产并购和研发管线产品 BD 则能让 MNC 为 Biotech 提供支持,推动其发展,如诺华引进船望制药的 RNAi 疗法。这些模式的多样化,为企业提供了更多的选择和发展机会。

同时,MNC 药企开始直接收购优质 Biotech 资产,如 Genmab 以 18 亿美元收购普方生物,创下国内生物技术公司被海外药企并购的新纪录,进一步推动了 Biotech 并购/重组活动的活跃态势。这种趋势不仅反映了 Biotech 公司在创新药领域的价值,也显示了 MNC 药企对创新药资产的高度关注和需求。

三、Me3/Better 1.5 的成功法则

(一) 上市顺位与商业化成功的关系

2020—2023 年,中国创新药在全球同靶点药物中的上市顺位平均为第 8—10 名,与首个药物上市平均间隔 10 年,导致大部分创新药无法产生足够商业化回报。中国新药研发投入有限,原始创新困难,研发支出的困局使得 Biotech 企业举步维艰,倒逼其降本增效,进入 Me3+Better 1.5 时代。

Me3 的排序可以是靶点层面,也可以是竞争激烈靶点中的差异化适应症开发次序或改良型新药的开发次序。如 PD-1 赛道,国产品种抢进前三,销售额赶超进口品种;贝达生物的埃克替尼作为全球第三个上市的 EGFR-TKI,创造了年销售额超 20 亿元的佳绩。这些案例表明,即使在竞争激烈的市场中,通过差异化开发和改良型创新,企业仍有机会取得商业成功。

Better 1.5 聚焦于在某一项或某些项指标上高于 First-in-class 的 1.5 倍,关键是找准目标,可单点

或多点突破。例如,阿卡替尼为第二代 BTK,安全性明显优于伊布替尼,其 2024 年全球销售额达 31.29 亿美元;泽璟生物的多纳非尼对标索拉非尼,在临床试验中展现出更好的疗效和安全性,上市后迅速进入肝癌治疗指南,推动了企业的快速发展。这些成功案例进一步证明了 Me3/Better 1.5 模式在创新药研发中的重要性和可行性。

(二) 项目出海和 New-co 成功案例的启示

从项目出海和 New-co 成功案例来看,多数是同靶点竞品中排名靠前的品种。如康诺亚的 CM336、宜明昂科的 IMM2510、恒瑞医药的 GLP-1 类药物、嘉和生物的 GB261 等,均因在同靶点研发中具有优势地位或独特竞争力,得以达成高额的 license-out 交易或优质的 New-co 模式合作。

靶点选择、产品创新性(Me3)与技术优势是创新药在同靶点竞争中脱颖而出的重要因素。热门靶点虽竞争大,但只要产品有足够的优势和特色(Better 1.5),仍有市场机会。同时,应终止盲目跟随的管线,避免无效投入,将资源重新配置到有潜力的 Me3/Better 1.5 创新项目或新的创新管线中,优化行业资源配置,推动行业高质量发展。这种策略不仅有助于企业自身的发展,也为整个行业的健康发展提供了有益的借鉴。

四、创新药的商业本质

当前国际形势严峻,国内投融资环境和资本市场发生变化,中国本土 Biotech 面临困境。2024 年证监会新规提高了未盈利生物科技企业上市门槛,Biotech 的上市融资之路受阻。在资金需求和资本储备紧张的双重压力下,医药行业参与者进入两极端:Biotech 和 Bigpharma。

Bigpharma 资源丰富,转型机会多,可通过自主研发创新或引进/投资/参股开拓新管线。Biotech 资金储备有限,只能通过自主研发以优质项目获取资源,创新药回归“创新或死亡”的商业本质。Biotech 企业需重新审视研发策略,聚焦创新靶点与差异化疾病开发方向,不再盲目跟风热门靶点,而是深入挖掘小众靶点,打造差异化竞争优势。

在研发模式上,合作开发、license-out、New-co 等新型研发模式愈发重要。合作开发时,小型 Biotech 企业间共享资源、联合开展临床试验;license-out 模式中,Biotech 企业将在研药物项目或技术授权给国际大型药企;New-co 模式是几家 Biotech 企业或 Biotech 与投资机构共同出资成立新公司,注入各方潜力研发项目,通过优势互补加速创新药转化进程。这些模式的多样化和灵活性,为企业在资源有限的情况下实现快速发展提供了可能。

从市场角度看,Biotech 企业在国内市场需精准定位目标患者群体,加强与医疗机构、医生的合作,提高产品可及性与认可度。在国际市场上,产品临床中美双报以及上市后出海成为部分有实力企业的选择,通过与国际药企合作、参加国际学术会议、开展国际多中心临床试验等方式,提升企业国际知名度与影响力,将产品推向全球市场,拓宽营收渠道。这种全球化的市场布局,不仅有助于企业扩大市场份额,也为患者提供了更多的治疗选择。

此外,Biotech 企业也在积极探索多元化的商业模式。除了传统的自主研发、授权合作外,一些企业尝试开展 CRO、CDMO 业务,利用自身的研发与生产能力,为其他药企提供服务,增加收入来源。还有企业通过搭建数字医疗平台,收集患者数据,运用人

工智能技术辅助药物研发,实现数据驱动的创新发展。这些多元化的商业模式,为企业在激烈的市场竞争中提供了更多的机会和可能性。

尽管中国本土 Biotech 面临重重困境,但只要坚守创新本质,灵活调整策略,在研发、合作、市场等多方面积极探索,仍有望在这场生死局中突出重围,实现中国本土创新药从“Me10 向 Me3/Better 1.5”的蜕变,为中国乃至全球的医药创新贡献力量。

第二部分 AI 的崛起

一、全球 AI 药物发现和开发市场情况

随着 AI 技术在药物发现和研发领域的应用逐渐深入,全球 AI 辅助药物发现和研发市场呈现出强劲的增长态势。据 Grand View Research 测算,2023 年全球 AI 药物发现市场规模达到约 15 亿美元,并且以年复合增长率(CAGR)31.5%高速增长,有望在 2032 年全球市场规模突破 128 亿美元。这一增长趋势不仅反映了 AI 技术在医药领域的广泛应用前景,也显示了市场对 AI 药物研发的高度认可和期待。

从全球区域市场角度分析,北美地区在 AI 药物发现市场占据主导地位,美国拥有众多顶尖的科技公司和生物制药企业,对 AI 技术的研发投入巨大,具备完善的产学研生态系统。例如,Atomwise 位于美国旧金山的技术型公司,致力于利用 AI 革新小分子药物的发现。其 AtomNet ©平台运用深度学习进行基于结构的药物设计,其虚拟高通量筛选方法可以搜索由超过 15 千万亿种可合成化合物组成的不断扩大的化学库,可以从广阔的、未开发的化学空间

中实现快速发现,同时引领着技术创新和市场发展。

欧洲地区紧随其后,英国和法国等国家在 AI 药物研发方面也有深厚的研究基础和产业布局。如英国 Benevolent AI, Benevolent AI 构建了一个强大的知识图谱系统,将大量科研文献、数据库和其他生物医学数据进行整合,利用 AI 进行推理和预测,以发现新的药物靶点和治疗路径。其平台可以识别出隐藏在庞大数据背后的复杂生物学关联,推动靶点验证和药物发现进程。

亚洲地区,尤其是中国和日本,近年来在 AI 药物研发市场份额不断扩大,并涌现出具有极强竞争力的新兴公司。例如,英矽智能、晶泰科技等公司凭借其先进的 AI 技术和创新的药物研发模式,在全球市场中崭露头角,为亚洲地区在这一领域的崛起贡献了重要力量。

AI 药物发现和研发市场规模不断扩大,离不开全球不同类型企业的多方参与。首先是全球科技巨头,如 Alphabet 子公司 DeepMind 公司 2024 年 5 月在 Nature 杂志上发表的 AlphaFold3,可预测生命分子的结构和相互作用,英伟达也投资多家 AI 制药公司,通过算法与算力赋能创新药物发现。MNC 药企投入大量资金或组建单独的 AI 研发团队,或参与 AI 制药企业投资或收购 AI 药物发现的创新药物研发管线。据统计 2024 年,至少有 45 家 AI 制药公司获得 MNC 药企融资或与 MNC 展开合作。这种多方参与的模式,不仅加速了 AI 技术在药物研发中的应用,也为整个行业的发展提供了强大的动力。

二、AI 在药物研发中的应用场景

AI 在药物发现和开发中的应用场景广泛,覆盖从靶点发现到临床试验的全流程。AI 技术的发展

为药物研发中的难题提供了全新的解决方案。

在靶点发现与验证方面,AI 基于大数据分析,对疾病相关的基因表达谱、蛋白质组学数据进行挖掘,找出潜在的药物靶点。例如,VergeGenomics 利用人类脑组织基因组数据集,通过 AI 逆向推导作用靶点,确立了肌萎缩性脊髓侧索硬化症的新靶点。这种方法不仅提高了靶点发现的效率,还降低了研发成本,为创新药的研发奠定了坚实的基础。

在药物分子设计与优化方面,AI 通过生成新的分子结构并优化其药理性质,极大地缩短了设计周期。例如,药渡 CyberAIDD 基于大数据积累,成为国内一流的 AI 新药设计和靶点探索平台。该平台通过多种技术手段,能够快速生成具有潜在活性的化合物结构,并对其进行优化,提高了药物研发的成功率。

在 ADMET 预测方面,AI 使用预定义特征预测 ADMET 性质,帮助减少由于特征差而导致的失败。例如,拜耳使用机器学习技术确保准确性和相关性。这种预测能力不仅有助于早期筛选出具有潜力的药物候选物,还减少了后期研发中的失败风险,提高了研发效率。

在临床试验设计、优化与预测方面,AI 可以帮助优化临床试验的设计和预测临床试验结果。例如,Owkin 等公司利用深度学习技术建立预测模型来优化临床试验设计。通过分析历史临床试验数据、电子健康记录以及分子生物学数据,AI 能够为临床试验提供更科学、更高效的设计方案,提高了临床试验的成功率和效率。

三、AI 在药物发现和开发中的技术革新

AI 技术在创新药物研发中的应用不断更新,涌

现出一些创新技术,推动整个医药行业的发展。

多模态融合模型能够同时处理和整合多种不同类型的数据,帮助研究人员更全面地理解药物与疾病之间的关系。例如,清华大学聂再清教授团队与水木分子公司合作,构建了多模态生物医药领域的基础模型——BioMedGPT,旨在将生物世界中的分子、文本和知识进行统一表示学习,以提高各项下游任务的能力。这种多模态融合技术的应用,不仅提高了药物研发的准确性和效率,还为复杂疾病的治疗提供了新的思路和方法。

稀疏 AI 算法适合处理生物医学领域中普遍存在的数据稀疏性问题,能从高维稀疏数据中提取关键特征。例如,加拿大的 Valence(2023 年被 Recursion 收购)率先将 low-data 学习应用于药物设计,解锁了从数据集太小、稀疏或嘈杂的传统深度学习方法中设计具有改进特性的差异化小分子的能力。这种算法的应用,不仅提高了药物筛选的效率,还降低了研发成本,为创新药的研发提供了有力支持。

数字孪生技术通过创建虚拟的生物系统模型,模拟药物在人体内的作用过程。例如,美国的 Unlearn 推出了 TwinRCT 平台,致力于使用机器学习,构建患者的数字孪生体,从而让临床试验以更小的规模、更迅速地进行。这种技术的应用,不仅减少了临床试验的风险和成本,还提高了临床试验的效率和精准度,为个性化医疗的发展提供了新的可能性。

生成式 AI 技术能够基于已知的药物分子结构和作用机制,自动生成新的候选化合物结构。例如,英矽智能运用其 AI 平台 Pharma. AI 成功开发了一款创新型抗纤维化药物。从项目启动到临床 I 期试验,整个研发周期仅用时 30 个月,这一研发速度在

制药行业开创了新标准。这种技术的应用,不仅加快了新药发现的速度,还提高了药物研发的效率和成功率,为创新药的研发带来了新的希望。

随着技术的不断发展,AI 在药物研发中的应用将更加广泛和深入,有望成为推动医药行业创新的核心力量。

四、2024 年 AI 制药公司投融资情况及发展趋势分析

(一) AI 融资事件分析

2024 年全球 AI+ 药物研发相关融资总事件达 128 起,总金额为 57.95 亿美元,与 2023 年相比,融资金额大增 61%。这一显著增长不仅反映了资本市场对 AI 制药领域的高度认可,也显示了该领域的巨大发展潜力。

融资轮次涵盖从种子轮到 E 轮以及 IPO 等多个阶段,投资方包括传统投资机构、MNC 药企和科技巨头。例如,Xaira Therapeutics 完成了 10 亿美元的 A 轮融资,这是 2024 年生物医药领域金额最高的融资之一。该公司由诺贝尔化学奖得主 David Baker 与生物医药领域的顶级风投合作创立,其核心技术源自华盛顿大学蛋白质设计研究所,引入了多个 AI 模型,包括 RFdiffusion 和 RFantibody,这些模型可以生成全新的蛋白质结构,用于靶向病毒、癌细胞等难以攻克的疾病靶点。这种多元化的投资格局,不仅为 AI 制药企业提供了丰富的资金支持,也为行业的发展注入了新的活力。

融资企业集中在衰老、肿瘤、神经科学等治疗领域,市场分布以美国为主,中国市场逐渐崛起。例如,BioAge Labs 致力于为人类衰老问题提供解决方案,开发延长人类健康寿命的创新药物; OutpaceBio

专注于设计和开发针对实体肿瘤的细胞疗法; Alto-Neuroscience 通过机器学习驱动的 Precision Psychiatry Platform™ 平台, 开发治疗抑郁症、PTSD、精神分裂症等疾病的新药候选药物。这些企业的成功融资, 不仅展示了 AI 技术在不同治疗领域的广泛应用前景, 也反映了市场对这些领域的高度关注。

(二) AI 融资企业分析

2024 年中国 AI 制药企业融资情况显示, 融资轮次多样, 投资方多元化, 技术应用广泛, 涵盖药物研发全流程。例如, 晶泰科技在港交所上市, 剂泰医药完成 C 轮融资, 太美医疗 IPO 上市等。这些企业的成功融资, 不仅为自身的发展提供了有力支持, 也为整个行业的发展树立了良好的榜样。

(三) 产业合作与生态建设

AI 制药领域的发展将更加注重产业合作与生态建设。大型制药企业与 AI 初创公司之间的合作将更加紧密, 形成优势互补。例如, Recursion 和 Exscientia 宣布合并, 这是 AI 制药领域迄今金额最大的一笔并购。这种合作与整合的趋势, 不仅有助于企业之间的资源共享和技术互补, 也为行业的快速发展提供了有力支持。

科技巨头向生物科学领域扩张, 利用其在 AI 研究方面的尖端资源和世界一流的技术基础设施, 推动行业生态建设。例如, Alphabet 子公司 DeepMind 在蛋白质领域的成功、Isomorphic Labs 与礼来和诺华的合作、英伟达基于 AI 的 Clarra Discovery 平台的出现等, 都为 AI 制药领域的发展提供了强大的技术支持和创新动力。

(四) AI 的崛起

2025 年初, AI 大模型 DeepSeek 凭借其开源、低

成本的特性以及强大的强化学习技术, 在生物医药行业掀起了一场技术革命。DeepSeek-R1 模型通过少量标注数据即可实现顶尖性能, 尤其在处理医药领域海量非结构化数据方面表现出色。国内多家企业宣布接入 DeepSeek 大模型, 以 AI+ 技术赋能新药研发和临床试验, 标志着 AI 在生物医药领域的全面崛起, 正以前所未有的速度重塑整个行业的发展格局。

这种技术的广泛应用和快速崛起, 不仅为生物医药行业带来了新的机遇和挑战, 也为全球医药创新提供了新的思路和方法。随着 AI 技术的不断发展和应用, 未来医药行业的发展将更加智能化、高效化和精准化, 为人类健康事业的发展做出更大的贡献。

综上所述, 中国生物医药行业正处于快速发展的关键时期, 政策支持、技术创新和资本投入共同推动了行业的变革与进步。尽管面临资本市场谨慎和审核标准收紧的挑战, 但国家和地方政府的政策扶持为创新药研发和上市提供了坚实保障。Biotech 公司通过并购重组、合作开发、license-out 等模式优化资源配置, 提升竞争力。Me 3/Better 1.5 模式为创新药研发提供了新思路, 助力企业在市场竞争中脱颖而出。AI 技术的崛起为行业带来新机遇, 从靶点发现到临床试验优化, AI 在药物研发各环节展现出巨大潜力, 投融资数据也表明资本市场对其高度关注。

展望未来, 中国生物医药行业将继续保持快速发展态势。政策支持、技术创新和市场拓展将为行业发展提供广阔空间。Biotech 公司需坚守创新本质, 灵活调整策略, 探索多元化商业模式, 提升核心

竞争力。AI 技术的广泛应用将加速行业智能化、高效化和精准化发展。企业应积极拓展国际市场,加强国际合作,提升国际影响力,推动创新药走向全球。同时,注重数据驱动的创新发展,为药物研发提供支持。在全球化背景下,中国生物医药企业需不

断创新、勇于探索,以在市场竞争中立于不败之地,推动行业高质量发展,为人类健康事业做出更大贡献。

(来源:药渡)

学术交流

临床药师视角下肥厚性心肌病患者的 综合药学管理实践

李留成^{1,2}, 金靛燕^{2,3}, 石佳娜², 阚连娣¹, 管燕¹

1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院药学部, 杭州 310016;
2. 浙江省人民医院药学部, 杭州医学院附属人民医院临床药学研究中心, 杭州 310014;
3. 杭州市西溪医院药学部, 杭州 310023

【摘要】目的: 肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 的药物治疗是改善患者生活质量和延长患者生命周期的重要手段。本文分析评价一例 HCM 患者的药物治疗过程和药学监护要点, 为 HCM 的精细化药学服务提供参考。方法: 临床药师参与 1 例 HCM 药物治疗方案制定, 并开展个体化药学监护。结果: 该 HCM 患者住院前采用地尔硫卓改善胸闷、胸痛等症状不明显, 且合并颈动脉斑块, 临床药师结合患者病情和循证推荐, 建议医师调整地尔硫卓为美托洛尔, 并增加阿托伐他汀降脂稳斑治疗。调整用药后, 患者症状显著改善, 且未见低血压、心动过缓等不良反应。全血外显子基因测序报告确认患者 HCM 致病基因 MYH7 (160760) 突变且具有显性遗传特征, 根据专科指南指导患者低强度运动方案, 并建议其子女进行 HCM 基因家族筛查。结论: 临床药师基于 HCM 最新指南和患者药物治疗

转归, 参与优化药物治疗方案, 结合 HCM 的可能发展方向提供合理的药学监护、健康教育计划和致病基因家族筛查建议等, 对 HCM 的长期有效管理发挥积极促进作用。

肥厚型心肌病 (hypertrophic cardiomyopathy, HCM) 主要由编码肌小节相关蛋白基因致病性变异导致或病因不明的以心肌肥厚为特征的心肌病, 其遗传性基因突变占比约 60% [1]。常规药物很难从根本上解决心肌肥厚所导致的一系列临床症候群, 目前 HCM 的总体治疗原则是药物联合非药物途径减轻患者症状, 改善心功能和疾病转归。笔者结合一例 HCM 患者的药学监护, 探讨临床药师如何开展 HCM 患者的长期治疗管理。

一、病例介绍

患者王某, 男, 39 岁, 已婚, 育 2 男, BMI: 30kg/m²。患者 5 年来在喝醉后、剧烈运动时、情绪激动

时出现胸闷、胸痛不适,伴有轻微气促,症状持续数分钟后好转,反复发作,具体频次不详。由于应酬增多,饮酒量较前增加,发作频率增加,发作时程度较前加重但性质相同。1年前冠脉 CTA 检查提示左前降支中段心肌桥。6月前常规心电图检查提示窦性心律,下壁、前侧壁导联异常 Q 波;心脏超声检查提

示左房增大;室间隔基底段增厚(17mm)较1年前(13mm)增厚,心肌病不能完全排除;二、三尖瓣轻度反流;左室舒张功能减低,收缩功能正常;左室壁心肌收缩力略减低。入院前以盐酸地尔硫卓片治疗,症状未见明显改善,患者为求进一步诊治入住心血管内科。患者日常不规律饮酒,现未戒酒,偶有吸烟。

表 1 患者住院期间用药情况

药品通用名称	用法用量	用药目的	疗程
地尔硫卓片	30mg,口服,qd	改善心肌血供	D1~D2
肝素钠注射液	1.25wu,造影用,once	术中抗凝	D2
利多卡因注射液	0.2g,造影用,once	局部麻醉	D2
氯化钾注射液	20ml,口服,once	补钾	D2
氯化钠注射液	250ml,静脉滴注,once		D2
氯化钾注射液	7.5ml,静脉滴注,once	补钾、补镁	D2
硫酸镁注射液	10ml,静脉滴注,once		D2
美托洛尔缓释片	23.75mg,口服,qd	改善心室重构	D3~
阿托伐他汀钙片	20mg,口服,qn	降脂稳斑	D3~

血清钾 3.31mmol/L、血清镁 0.73mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)3.56mmol/L,余检验指标正常。送检单人临床外显子基因检测(全血)。行经皮心肌活检手术,于右心室钳取4处心肌组织,常规送检病理检查,住院期间用药明细见表1。肝素钠用于经皮心肌活检手术的抗凝;利多卡因用于局部麻醉;氯化钾、硫酸镁用于补钾、补镁治疗;美托洛尔缓释片用于改善心室重构,改善心室率;阿托伐他汀钙片用于颈动脉斑块的降脂稳斑。患者BMI达30kg/m²,属重度肥胖,建议患者减重。吸烟是心脏的危险因素之一,建议戒烟;饮酒会使心率加快,加重HCM患者的病情,建议患者戒酒。

二、分析讨论

1. HCM 的早诊早治

该患者临床症状表现为醉酒、剧烈运动、情绪激动时出现胸闷、胸痛;病理染色结果显示心肌细胞轻度增生、排列稍紊乱;心脏超声检查发现室间隔基底部最厚处18mm(2021年检查室间隔基底部最厚处13mm);心电图检查发现异常Q波、间歇性ST-T改变;静息左心室流出道与主动脉峰值压力阶差峰值为7mmHg,激发后为9mmHg。另外,患者全血外显子基因测序发现HCM致病基因MYH7(160760)突变且显性遗传。因此,该患者可诊断为遗传型非梗阻性HCM。针对非梗阻性HCM,无症状且没有明显血流动力学改变的患者,指南建议临床随访和评

估;如无禁忌,也可选用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶钙拮抗剂等改善心功能,见图1。对于伴有劳力性呼吸困难、胸痛等症状的患者,维持窦性心律和控制心率可选用 β 受体阻滞剂、胺碘酮、普罗帕酮。

遗传型HCM患者建议尽早进行家族成员致病基因筛查,提前预防心源性猝死等严重不良事件的发生,采取限制运动强度的生活方式或药物干预等措施延缓疾病进展。



图1 HCM的治疗药物

2. 生活方式的调整

运动是临床药师向患者宣教的重点内容之一。对心源性猝死高风险、中风险、低风险HCM患者,分别推荐低强度、中等强度、高强度的运动强度。低强度运动适用于存在运动相关HCM症状(高风险)。结合该患者诊断和日常症状表现,推荐患者采用低强度运动,包括慢跑、骑自行车、快走、保龄球、网球、游泳、徒步旅行。

3. HCM的药物治疗方案选择

对于HCM的患者,节律控制优于室率控制。临床首选治疗药物为 β 受体阻滞剂,无禁忌时根据心率、血压从小剂量开始使用。其次选择非二氢吡啶钙拮抗剂,主要用于 β 受体阻滞剂有禁忌,无效或不耐受者。对于使用 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶钙拮抗剂后仍有明显症状的患者,可联用丙吡胺。由于丙吡胺可增强房室结传导,有增加室率的可能,故建议应与 β 受体阻滞剂或非二氢吡啶钙拮抗剂联合使用。选用无正性肌力药物。血管收缩剂主要用于左室负荷变化发生严重低血压,可联用 β 受体

阻滞剂。合并持续性呼吸困难的患者,属于容量过载或左室充盈压高时,可使用小剂量口服利尿剂。HCM的临床治疗药物较为有限,新近在国外上市的靶向治疗药物Mavacamten打破了HCM治疗领域40余年没有新药的困境,开启HCM治疗的新时代。Mavacamten的抗HCM机制主要为可逆抑制肌动蛋白-肌球蛋白交叉桥接,减少心肌收缩,消除期前收缩,缓解左室流出道阻塞。2023年的一项随机对照临床研究Meta分析显示HCM能改善梗阻性或非梗阻HCM患者的心功能,且未见明显药品不良反应。但研究中最大的样本量不足300例,且无中国的药代动力学和临床治疗研究数据,目前尚未在国内获批上市。

该患者门诊既往采用非二氢吡啶钙拮抗剂地尔硫卓片治疗HCM,但其临床症状未见明显改善。住院后心率70~81次/分,无美托洛尔使用禁忌,出院改用美托洛尔缓释片(23.75mg, qd)改善心室重构、控制心室率,调整的用药是指南推荐的非梗阻性HCM首选治疗药物。后期门诊随访期间,可根据症

状变化增减剂量;如美托洛尔增至最大剂量仍无法控制病情,可联用丙吡胺治疗。该患者有 HCM 基因突变,目前尚无 HCM 基因干预疗法,但建议患者子女进行基因筛查,有助于尽早随访、观察,规避不良事件(如心源性猝死)的发生。服用美托洛尔治疗期间,日常监测血压、心率。

4. HCM 的非药物治疗

对于进展为梗阻性 HCM 的患者,其治疗策略还包括介入手术:经皮腔内室间隔心肌消融术、心肌内室间隔射频消融术、心内膜室间隔射频消融术;外科手术治疗:(改良扩大)Morrow 手术、经二尖瓣口左心室腔中部梗阻疏通术、经心尖/右心室心肌切除术;植入双腔起搏器。

5. 心血管危险因素的控制

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)为主的心血管疾病(如缺血性心脏病和缺血性脑卒中等)是我国城乡居民第一位死亡原因,LDL-C 是其致病性危险因素。《中国血脂管理指南(2023 年)》指出“在尚无 ASCVD 的人群中,符合如下 3 个条件之一者,直接列为高危人群,不需要再进行 ASCVD 的 10 年发病风险评估:(1) LDL-C \geq 4.9mmol/L 或 TC \geq 7.2 mmol/L;(2)年龄 \geq 40 岁的糖尿病患者;(3)慢性肾病 3~4 期。不具有以上 3 种情况的个体(包括 < 40 岁的糖尿病患者),在考虑是否需要降脂治疗时,按照 LDL-C、有无高血压及 ASCVD 危险因素(吸烟、低密度脂蛋白胆固醇、男性年龄 \geq 45 或女性年龄 \geq 55 岁)个数分成定义低危、中危和高危。”该 39 岁男性患者,无 ASCVD、高血压、糖尿病或慢性肾病,总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇正常,但 LDL-C 为

3.56mmol/L \uparrow ,目前吸烟。参照该指南对 ASCVD 总体发病风险评估流程,该患者属于 ASCVD 低风险人群,其降脂靶点 LDL-C 的推荐目标值是 < 3.4mmol/L。因此该患者需要降脂治疗。该患者仅 LDL-C 因此升高,而降脂药他汀类药物治疗的临床益处主要来自于对 LDL-C 水平的降低。因此,出院时为该患者选用阿托伐他汀钙片(20mg,口服,qn)控制血脂,增加治疗药物符合指南推荐。对于此类患者,定期复查血脂水平,对血脂控制仍不达标的患者,可以联合胆固醇吸收抑制剂(依折麦布、海博麦布等)或(和)PCSK9 抑制剂(依洛尤单抗、阿利西尤单抗等)进行降脂治疗。服用阿托伐他汀治疗期间,需要定期复查肝功能、血脂和肌酸激酶水平等。

6. 其他药学监护

2020 年 AHA/ACC 指南建议对于梗阻性 HCM 患者,使用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)、二氢吡啶钙拮抗剂、地高辛可能加重动态流出道梗阻引起的症状,如有合并症需要使用相关药品,需要加强监测;对于休息时伴有严重呼吸困难、低血压、静息左心室流出道与主动脉压力阶差高(例如 > 100mmHg)的患者,维拉帕米有潜在有害作用。该患者目前为非梗阻 HCM,用药仅为美托洛尔、阿托伐他汀,如若未来病情进展,或合并有心力衰竭等疾病,根据病情变化和并发症情况,需要监护并发症用药对 HCM 的影响。

三、治疗体会

HCM 的临床症状变异性大,可长期无症状,或首发症状即猝死;儿童或青少年确诊患者症状更多,预后可能更差。最常见的症状劳力性呼吸困难、胸痛(约 40%)、头晕、心悸、晕厥(15%~25%)、心脏性

猝死(80%是室颤导致)。目前药物无法根除 HCM 导致的临床症候群。HCM 总体治疗原则是减轻症状,改善心功能,延缓疾病进展。临床治疗 HCM 的药物品种有限,指南主要推荐 β 受体阻滞剂和非二氢吡啶钙拮抗剂。新型靶向治疗药物如肌球蛋白抑制剂给 HCM 临床治疗带来了希望,但尚缺少中国 HCM 人群的临床研究数据。遗传型 HCM 的占比较大,其临床诊断需要借助基因检测技术,检测费用高,且尚无针对基因突变患者的治疗药物,亟待基因

靶向治疗药物的研发。该患者为遗传性 HCM,建议其家族成员(特别是兄弟姐妹、子女)做相关致病基因筛查,监测疾病进展,预防心源性猝死等严重不良事件的发生。临床药师基于 HCM 最新指南和患者药物治疗转归,不仅参与到患者的药物治疗方案优化和用药教育中,还考虑到患者病情的可能发展方向,掌握药物治疗研究进展,并向患者呈递基于循证的运动方案等,对患者的长期治疗管理发挥积极促进作用。

新时代医院药学的“变”与“不变” ——传统药学向数智化综合服务转型研究

周忠东

绍兴市人民医院,浙江省绍兴市 312000

摘要:医院药学领域正经历由传统模式向数智化转型的重要阶段。文章通过对“三个不变”和“三个变”进行辩证分析,探讨了医院药学在医疗改革背景下的转型路径。文章强调在坚守药学核心价值的基础上,通过技术驱动、服务延伸和模式创新,实现从传统药学的药品管理模式向以患者健康结局为导向的智慧化综合服务转型。

医疗卫生体制改革持续深入推进,医院药学领域正经历由传统模式向智慧化、综合化服务模式转型的重要阶段。这一转型不仅涉及药学服务技术与模式的更新,更涉及对药学服务内涵的深刻理解和再定义。本文以“三个不变”和“三个变”为分析框架,探讨如何在技术革新和服务模式演进中保持药学服务的核心本质,实现服务模式的全面创新。

1 “三个不变”:药学服务的核心价值坚守

1.1 药学专业使命的恒定性

药学服务的基本使命是确保患者用药的安全性和有效性。无论医疗技术和环境如何变化,药师对药物知识的专业掌控及用药风险管理始终是医院药学服务不可替代的基石。科学优化药物治疗方案、

持续降低药品不良反应风险始终是药学服务的根本使命。

1.2 以患者为中心的服务本质不变

世界卫生组织提出的“合理用药”原则始终是药学服务的核心。研究表明,患者参与度提高可使用药错误率下降 38%。现代药学通过用药咨询、药物重整等服务深化这一理念,但本质仍是“保障患者用药安全、有效、经济”。医院药师应持续发挥专业技能与人文关怀能力,以提高患者整体医疗体验,满足患者多样化的健康需求。

1.3 临床药学基础技能要求和药学专业基础学科支撑不变

美国临床药学会定义的“药学监护”六要素(评估、计划、实施、监测、文档、随访)仍然是临床药师的核心能力。2023 年中国药学会调研显示,81%的三甲医院已将临床药师参与查房纳入常规流程,印证其不可替代性。此外,药代动力学、药剂学等基础学科仍是药学专业的基石。

2 医院药学实践的“三个变革”

2.1 服务范围从院内向全域健康管理延伸

医疗模式的转型推动药学服务突破医院围墙,

构建“预防-治疗-康复”全周期健康管理网络。在空间维度上,美国“医院-社区-家庭”三级药学网络已覆盖 65% 慢病患者,中国药学服务亦加速下沉。例如,浙江大学医学院附属第四医院通过“互联网+药学”平台实现处方流转至社区药店,结合智能药盒提醒功能,使糖尿病患者用药依从性提升 27%。在服务对象上,居家药学服务需求年增长 23%,北京朝阳医院试点“药师家庭访视”项目,针对老年患者提供用药重整与远程监测,有效降低重复用药风险。典型案例显示,北京协和医院“云药房”项目通过 AI 处方审核、智能物流配送,将处方流转时间缩短 70%,同时整合社区药房资源,实现“线上问诊-远程审方-送药上门”闭环,惠及 30 万慢性病患者。

2.2 专业内涵从普适性服务转向精准化诊疗

药学服务正从“经验驱动”转向“数据驱动”,通过精准技术实现个体化药物管理。传统模式下,药师依赖通用用药指导和被动应对不良反应,而现代转型则通过基因检测指导个体化给药(如华法林剂量优化)、AI 预测干预不良反应(如 FDA 利用 NLP 技术提前识别风险信号)、基于药代动力学/药效学模型的精准给药(如肿瘤靶向药物浓度监测)。技术突破方面,苏州大学附属儿童医院引入基因组学技术,对国谈药品(如 CAR-T 治疗药物)进行用药前基因分型,使严重不良反应发生率下降 42%。华西医院联合科研团队开发的“智能贴片”可实时监测血药浓度,数据直连医院系统,实现闭环管理。

2.3 技术载体从人工操作升级为智能生态

技术革新重构了药学服务的底层逻辑,形成“智能生态”体系。在调剂技术层面,浙江大学医学院附属第四医院引入的自动发药系统误差率 < 0.

01%,较人工操作降低 90%,且通过追溯码自动关联患者病历,避免“回流药”风险。监测手段方面,可穿戴设备(如血糖监测手环、智能药瓶)与医院系统互联,实现用药行为实时追踪。例如,上海某三甲医院通过“用药提醒手环”使老年患者漏服率从 35% 降至 9%。数据分析层面,北京大学第一医院应用自然语言处理技术,将 20 万份电子病历中的用药信息结构化,使处方点评效率提升 15 倍,并发现 12% 的潜在用药风险。

3 转型路径的协同发展模型

为实现药学服务的“守正创新”,需构建“技术赋能-知识整合-人文关怀”三位一体的协同发展体系。技术赋能层通过 5G+物联网实现药品全流程追溯,例如河北省人民医院通过药品追溯码系统实现从入库到患者用药的全程可视化,数据实时上传至医保平台,既保障用药安全,又为医保控费提供依据。智能决策系统(如 UpToDate、Micromedex)嵌入医院信息管理系统,药师可实时调取最新指南与药物信息辅助决策。知识整合层强调多学科协作与科研转化。北京朝阳医院推行“总药师制度”,药学部深度参与临床路径制定,如抗感染 MDT 团队通过整合药敏数据与耐药基因分析,使抗生素使用强度下降 28%。中国药科大学联合医院开展真实世界研究,利用电子病历数据优化药物剂量方案,研究成果直接应用于临床。人文关怀层通过共享决策与社会药学服务提升患者体验。药学部联合社区开展“用药安全月”活动,通过情景剧、动画视频(如阳煤总医院的科普小程序)普及用药知识,覆盖超 10 万居民。

4 讨论与展望

在 DRG/DIP 支付改革全面落地的背景下,医院药学需在“守正”与“创新”间寻求平衡。守正之基在于坚守药学核心技能,药理学与药剂学基础仍是药物研发与临床实践的基石,药师主导的处方审核与不良反应监测仍不可替代。这一转型并非孤立的局部调整,而是涉及服务理念、专业能力与组织模式的系统性变革。从服务理念来看,药学服务正从传统的“以药品为中心”向“以患者为中心”转变,强调以患者的需求和健康结局为导向,提供全方位、个性化的药学服务。在专业能力方面,药师需要不断拓展知识边界,从单纯的药品调配与供应,向临床药学、药物治疗管理、药学监护等更高层次的专业领域迈进,提升在药物治疗决策中的专业价值。组织模式上,打破传统的科室壁垒,构建跨部门、多学科协作的药学服务团队,实现药学服务的高效整合与协同,成为转型的必然选择。

然而,在这场转型浪潮中,我们更应深刻认识到,唯有坚守“三个不变”的核心价值,才能确保转型的正确方向与坚实根基。首先,药师对患者健康的守护之心不可变,无论技术如何发展、模式如何创新,始终将患者利益置于首位,以高度的责任感和使命感,为患者提供安全、有效、经济的药学服务。其次,对专业知识的严谨态度不可变,药师需秉持科学精神,以扎实的专业知识为依托,精准把控药物治疗的各个环节,确保用药的科学性与合理性。最后,对

医疗团队的协作精神不可变,药学服务是医疗体系中的重要一环,药师需与医生、护士等其他医疗人员紧密配合,形成合力,共同为患者健康保驾护航。

与此同时,拥抱“三个变革”的创新实践是医院药学转型的必由之路。一是技术变革,积极引入人工智能、大数据、物联网等前沿技术,构建智慧化药学服务平台,实现药品管理的智能化、药学服务的精准化与患者管理的个性化。二是服务模式变革,从传统的被动服务向主动服务转变,深入临床一线,参与药物治疗方案的制定与优化,为患者提供全程药学监护,同时拓展药学服务的范围,将服务延伸至社区、家庭等院外场景。三是人才培养变革,建立适应新时代药学服务需求的人才培养体系,注重药师的临床实践能力、科研创新能力和信息化应用能力的培养,打造一支高素质、复合型的药学人才队伍。未来方向包括利用真实世界证据优化药物警戒,以及推动“双通道”药品管理与医保支付方式改革联动,确保创新药可及性与基金安全。

5 结语

医院药学的转型是服务理念、专业能力与组织模式的系统性变革。唯有坚守“三个不变”的核心价值,同时拥抱“三个变革”的创新实践,方能构建以患者健康结局为导向的智慧化药学服务体系,为“健康中国 2030”战略提供坚实支撑。

医者，在不确定中追寻完美

——读阿图·葛文德《阿图医生之医生的修炼》

王建平

浙江中医药大学附属第一医院

阿图·葛文德印度裔美国人，是一位杰出的外科医生、新闻工作者和公共知识分子。他出生于医学世家，毕业于哈佛大学医学院，并在哈佛医学院担任临床外科副教授。葛文德在医学领域有着卓越的成就和广泛的影响力。他是美国白宫最年轻的健康政策顾问，并在奥巴马执政期间，成为医改政策的关键人物。他还是《纽约客》等杂志的医学专栏作家，撰写了多篇有影响力的文章。他的《阿图医生之医生的修炼》是一部直击医学本质与人性矛盾的作品。它以冷静的笔触揭开了医疗行业的神秘面纱，既展现了医者在技术与人道之间的挣扎，也探讨了医学作为一门“不完美的科学”的复杂性。读完此书，我对医者的职业精神、医学的局限性以及医患关系的本质有了更深刻的思考。

一、从“菜鸟”到“医者”，医生成长中的荆棘之路

本书以“我是菜鸟”的坦诚姿态开篇，揭示了医生成长的必经之痛。作者描述了自己初入临床时的手足无措，第一次中心静脉导管植入的失误、面对患者突发状况的慌乱，甚至因紧张遗忘关键检查步骤的窘境。书中这些细节打破了公众对医生“天生完

美”的幻想，却更真实地展现了医学的本质，经验积累的代价是患者的生命风险。正如书中所言：“外科手术像其他事情一样，技巧和信心是从经验中积累的”。

阿图医生的成长轨迹映射了所有医者的必经之路，从教科书中本本知识到直面临床的慌乱，从机械执行流程到学会在不确定性中权衡利弊。这种“修炼”不仅是技术的精进，更是心理的淬炼，如何在压力下保持冷静，如何从错误中汲取教训而不被罪责吞噬。

二、医学的“不完美性”，科学与人性的永恒张力

本书反复强调，医学并非一门精准的科学，而是一个充满变数的实践领域，在不断的试错中逐渐趋向完美。阿图医生通过多个病例揭示了这一矛盾。

诊断的模糊性，教科书中的“典型症状”在现实医疗中往往难以完全匹配，医生需在信息不全时做出决策；

技术的双刃剑，“外科手术机器人”虽能提高手术精度，却可能削弱医患之间的人性联结；

完美的不可能性，即使是最简单的手术，医生也

无法保证结果绝对优于术前。

这种不完美性要求医生兼具两种看似矛盾的能力,对技术的极致追求与对不确定性的坦然接纳。阿图医生在书中写道:“医生所知道的和医生所追求的之间总会存在差距,但正是这个差距驱使我们更努力地做好每一件事”。

三、医患关系:信任的建立与危机

书中对医患矛盾的剖析尤为深刻。一方面,患者渴望医生如“神明”般全知全能;另一方面,医生在高压下不得不以“表面的冷漠”维持专业判断的理性。这种期待与现实的落差,正是当下医患矛盾的根源之一。

阿图医生通过“问题医生”哈里森的案例,进一步探讨了医疗行业的道德困境:当医生自身陷入职业倦怠或心理危机时,如何保证患者的权益?这一反思直指医疗体系中的制度缺陷,缺乏对医生身心健康的关注,而这种缺陷最终可能将压力转嫁给患者。

四、人文医学:技术时代的人文叩问

在“数码医疗”这一章中,阿图抛出了一个尖锐的问题:当 AI 诊断的准确率超越人类医生,医疗会变得更高效还是更冰冷? 1996 年瑞典的“心电图人机竞赛”显示,电脑以 20% 的优势击败专家。这一案例引发了对医学人文价值的深思,技术可以优化

流程,却无法替代医生的共情能力。

阿图医生主张,医学的未来应是技术与人文的“共生”,利用技术减少低级错误,从而让医生腾出精力关注患者的心理与社会需求。这种平衡,或许才是破解现代医疗困境的关键,人文医学是现代医学的必由之路。

五、必须直面:医学是“戴着枷锁的舞蹈”

《阿图医生之医生的修炼》最终指向一个深刻的命题:医学的进步永远滞后于人类对健康的渴望。医者必须在有限的知识、资源与时间中,为患者寻找最优解。这种“戴着枷锁的舞蹈”,既需要精湛的技术,更需要悲悯的情怀。

书本不仅让大众能够理解医生,更在于重新认知对于疾病与健康,医学无法承诺痊愈,但可以承诺竭尽所能;患者不必迷信权威,但需给予信任。正如阿图医生所言:“我们无法获得每一个病人的理解,但最起码做到问心无愧”。

此书我是在新冠疫情席卷全球的当下阅读,更觉震撼。书中所写的医生困境与荣光,恰是无数“逆行者”的缩影。医者不是超人,却以凡人之躯承担生命的重量;他们也会犯错,却从未停止追求完美。或许,这正是医学最动人的地方,在不完美中执着前行,在不确定中守护希望。

“医生的修炼,修炼一生,直至生命的终结。”

氯法齐明/贝达喹啉/德拉马尼 引发 QT 间期延长的研究进展

赵世峰,曹恒斌,袁玉梅,沈敏敏

湖州市中心医院药剂科

摘要:氯法齐明、贝达喹啉和德拉马尼是目前世界卫生组织推荐的耐多药或利福平耐药结核病治疗药物,然而,三者均具有延长心脏 QT 间期的作用。本文对 QT 间期延长的危害、药物导致 QT 间期延长的机制、近期相关临床研究、药物临床应用指南和专家共识等进行回顾,以期为临床安全、合理用药提供参考。

2024年10月29日,世界卫生组织(WHO)发布的《2024年全球结核病报告》显示:2023年全球估算结核病(TB)新发患者人数为1080万,是WHO自1995年开始在全球范围内监测结核病以来的最高数字;其中,我国为74.1万(6.8%),在全球结核病高负担国家中位列第三。全球新发患者中,约有40万人为耐多药或利福平耐药结核病(MDR/RR-TB),其中,我国患者约为2.9万(7.3%)。全球MDR/RR-TB患者接受治疗的成功率稳定提高,对于2021年(有数据可查的最近1年)开始治疗的病例,治疗成功率约为68%。

2022年12月15日,WHO发布的《结核病整合指南模块4:耐药结核病治疗2022年更新版》(以下简称《指南》)中,氯法齐明、贝达喹啉和德拉马尼仍

然作为重要的MDR/RR-TB治疗药物被推荐。然而,这三种药物均具有不同程度的心脏毒性,即导致心电图(ECG)上QT间期延长,且药物常常被联合用于MDR/RR-TB患者。本文对这一不良反应的机制、研究进展做一综述,以期为药物的临床安全、合理使用提供参考。

1 QT 间期及 QT 间期延长的危害

QT 间期是指心脏的每一心动周期中,心室除极与复极这一过程所需要的总时间,其单位通常以秒(s)或毫秒(ms)来表示。QT 间期反映在 ECG 上则表现为从 Q 波的起点到 T 波的终点的时间间隔,其包含 QRS 波群、ST 段和 T 波。QT 间期与心率呈负相关,即心率越慢、QT 间期越长,心率越快、QT 间期越短。因此,出于对 ECG 不同时间点之间能够得到比较,则需要使用经过矫正的 QT 间期,即 QTc。目前,WHO 建议使用 Fridericia 校正法对 QT 间期进行校正(QTcF)。QT 间期是判断心脏动作电位的可靠指标,可通过 ECG 进行测量。动作电位紊乱是预测心脏急症的关键因素,故 QTc 常用于临床监测。QTc 正常参考值男性为 350~430ms,女性为 350~

450ms,任意时间点 QTc 绝对值 $\geq 500\text{ms}$ (即 QTcF $\geq 500\text{ms}$) 或较基线差值 $\geq 60\text{ms}$ (即 $\Delta\text{QTcF} \geq 60\text{ms}$) 则可定义为显著 QT 间期延长。研究显示,QT 间期延长易导致恶性室性心律失常,当延长至超过 500ms 时,极有可能出现室性心动过速(VT)和尖端扭转型室性心动过速(TdP),当 TdP 快速连续复发时,患者可出现心悸、头晕、胸痛、晕厥等症状,甚至导致心脏性猝死(SCD)。

2 氯法齐明、贝达喹啉、德拉马尼导致 QT 间期延长的机制及研究进展

2.1 氯法齐明

氯法齐明(clofazimine)别名氯苯吩嗪,属亚胺基苯嗪类药物,在 1954 年首次合成,为瘤型麻风病的首选药物,同时也对结核分枝杆菌和其他多种分枝杆菌表现出优异的抗菌活性。由于具有包括阻止 RNA 和蛋白质合成在内的多种作用机制,使得氯法齐明与其他抗结核药物相比更不易产生耐药性。氯法齐明是 MDR-TB 领域老药新用的典型代表,现已成为治疗方案的重要组成部分,在最新的《指南》中 被列为 B 组的核心药物同时出现于长程方案(推荐意见 3)和新增的 9 个月全口服方案(推荐意见 2)中。人类触角电位相关基因(hERG)信号传导效应的体外测量是鉴定潜在心律失常诱导化合物的重要临床前药物开发工具^[10],氯法齐明是 hERG 钾通道信号传导的有效抑制剂,在体外亚治疗浓度下基本达到完全抑制。hERG 突变可导致 QT 延长和潜在的致命性心律失常,包括 VT 和 TdP。

Diacon 等的研究发现,单独接受氯法齐明治疗的患者 QT 间期比基线平均增加 17ms;接受同时含

有氯法齐明和贝达喹啉的治疗方案的患者增加了 20~21ms;而未接受其中任意一种药物的患者 QT 间期均无变化。而在另一项 233 名耐药结核病患者中开展的研究中,添加氯法齐明的患者 ΔQTcF 显著超过未添加组($41.5 \pm 8.4\text{ms}$ VS $12.9 \pm 4.1\text{ms}$, $p = 0.009$)。

在一项纳入 373 例 MDR/TB 或非结核分枝杆菌(NTM)的回顾性研究中,60 例患者(其中 35 例单用或联用氯法齐明)接受连续的 ECG 监测,其中 10 例(16.7%)观察到显著的 QTcF 改变,但并未出现相关临床事件;国内刘晓飞等的研究也显示,氯法齐明组的 QTcF 值大于常规组($p < 0.05$),但组中患者均未出现 VT 和 TdP 等临床事件。此外也有研究认为,QT 间期与氯法齐明血药浓度有关,每日 200~300mg 的负荷量不会增加延长的风险。

目前,氯法齐明对于 QT 间期延长的相关资料较少,虽然证据有限且存在争议,但氯法齐明已被认为可以延长 QT 间期 10~20ms。

2.2 贝达喹啉

贝达喹啉(bedaquiline)是近 40 年来第一个上市的拥有全新机制的抗结核新药,属二芳基喹啉类,通过抑制 ATP 合成酶发挥抗 MDR-TB 作用。贝达喹啉在 2012 年通过 FDA 的加速审批而用于 MDR-TB 的联合治疗,对敏感菌株、耐药菌株和休眠菌株均具有较强的活性,且与传统的抗结核药物之间无交叉耐药性。贝达喹啉是目前研究最为活跃且最受关注的 MDR/RR-TB 治疗药物,在最新的《指南》中 被列为 A 组的核心药物同时出现于长程方案(推荐意见 3)和新增的 9 个月全口服方案(推荐意见 2)以及 6 个月的 BPaLM 方案(推荐意见 1)中。

贝达喹啉主要经 CYP3A4、部分经 CYP2C8、CYP2C19 脱甲基化形成代谢产物 M1~8, 其中最主要的 N-去甲基产物 M2 属于阳离子两亲性药物, 平均终末半衰期极长(5.5 个月)且容易引起较高的细胞磷脂沉积, 进而抑制 hERG 所编译的钾离子通道, 导致 QT 间期延长。

在贝达喹啉的 2 期临床试验(TMC207-C209)中, Diacon 等发现, 在第 24 周的临床试验时, 接受贝达喹啉的患者 QTcF 平均增加 15.4 ms, 安慰剂组为 3.3 ms; 贝达喹啉组有 1 例出现 $QTcF \geq 500$ ms; 停药后, 贝达喹啉组 QTcF 逐渐下降并在第 60 周时两组 QTcF 值趋于一致, 试验期间没有患者出现心律失常。与此相类似的, Pym 等发现, 实验组的 QTcF 平均增加 14.2 ms, 同时有 2 例出现 $QTcF \geq 500$ ms(这 2 例均同时服用氯法齐明), 并且有 1 例患者因 QTcF 延长而停止服用贝达喹啉。

在一项大型回顾性研究中, Borisov 等发现有 9.7%(24/247) 的患者出现 $QTcF \geq 500$ ms, 而在 MDR-TB 患者中开展的另一项研究显示有相近的比例(11%, 5/45), 且 QTcF 增幅的中位数为 36.2ms(17.9~68.5), 同时有 3 例患者因此而停止服用贝达喹啉。国内的谢莉等对 120 例使用含贝达喹啉方案的患者进行周期性监测, 发现 QTcF 值随着贝达喹啉使用时间的增加而增大并且在第 20 周时达到峰值, 最终有 23 例 $\Delta QTcF \geq 60$ ms 且其中的 10 例 $QTcF \geq 500$ ms, 但所有患者均未出现严重的心律失常, 并且在完成治疗后的第 6 个月恢复至基线水平。类似的, 另一项大规模的研究显示, 长期使用贝达喹啉仍然耐受性良好, 仅 3.2% 的患者出现 $QTcF \geq 500$ ms, 因 QT 间期延长的停药率仅为 0.6%, 也没有心

律失常或其他心脏不良事件发生。

一项针对含贝达喹啉方案治疗的 177 例 MDR/RR-TB 患者开展的近期疗效和安全性多中心研究显示, 仅 8.5%(15/177) 出现严重不良反应(其中 6 例 $QTcF \geq 500$ ms), 而 Gao 等对国内 1162 份接受贝达喹啉治疗的不良事件分析后, 发现仅 3.1%(32/1044) 的患者 $QTcF \geq 500$ ms, 15.7%(132/839) 的患者至少出现过一次 $\Delta QTcF \geq 60$ ms, 因此认为贝达喹啉耐受性良好, 安全性问题较少; 一项我国贝达喹啉上市后的 IV 期临床研究显示, 联合其他一种或两种延长 QT 间期的药物, QT 间期延长的发生率分别为 45.9% 和 52.4%, 差异无统计学意义; 而另一项针对贝达喹啉不良反应的回顾性研究同样显示, 使用含贝达喹啉方案后 QT 间期延长的发生率增高, 但未见严重心脏不良事件, 其他系统不良事件未见增加。

自 2009 年首次研究以来, 贝达喹啉与 QT 间期延长已进行了详尽的研究, 平均延长 10~15 ms; 在临床研究和实践中, 含贝达喹啉方案导致 QT 间期延长的发生率较高, 但严重的 QT 间期延长($QTcF \geq 500$ ms 并且 $\Delta QTcF \geq 60$ ms) 发生率却很低, 是贝达喹啉使用中罕见的罕见原因。

2.3 德拉马尼

德拉马尼(delamanid)是近年来第二个上市的拥有全新机制的抗结核新药, 属硝基二氢咪唑并噻唑类衍生物, 作用于结核分枝杆菌细胞壁, 通过抑制甲氧基分枝菌酸及酮基分枝菌酸的合成发挥杀菌作用。德拉马尼对敏感菌株、耐药菌株、休眠菌株和胞内菌株均具有较强杀菌活性, 同时与其他抗结核药物无交叉耐药性。2014 年, 德拉马尼获得欧洲药品管理局有条件地批准上市, 用于成人 MDR-TB 患

者。在最新的《指南》中德拉马尼被列为 C 组药物同时出现于长程方案(推荐意见 3)中,用于使用 A 组和 B 组药物仍不能组成有效方案的补充。

德拉马尼主要通过血浆白蛋白代谢,8 种代谢产物中,DM6704、DM6705 和(4RS,5S)-DM6720 被观察到对人类 hERG 通道电流的抑制作用,其中以 DM6705 作用最为明显,被认为是德拉马尼引起 QT 间期延长的重要原因。

一项关于德拉马尼安全性和有效性的大型随机对照临床试验显示,每日 2 次接受 200 mg 德拉马尼的患者 QT 间期延长发生率(13.1%,21/160)显著高于 100 mg 组(9.9%,16/161),且均高于安慰剂组(3.8%,6/160), $p < 0.05$,但并未发生由于 QT 间期延长而导致的临床事件;我国学者基于 openFDA 数据库的研究发现,主要由南非和印度报导的德拉马尼 QT 间期延长发生率为 13.9%(170/1220),与前文 200 mg bid 组接近;另一项 III 期临床研究显示,试验组 341 例患者中仅 7 例(2.1%)出现 $QTcF \geq 500$ ms,35 例(10.3%)出现 $\Delta QTcF \geq 60$ ms,作者认为德拉马尼耐受性良好,具有高度安全性特征。

因德拉马尼与贝达喹啉同为具有 QT 间期延长作用的抗 MDR-TB 新药,故二者联用时的安全性格外受到关注。Pontali 等使用 Pubmed 和 Embase 对 2018 年 5 月 8 日之前公开发表的文献进行了检索和分析,认为没有证据证明联合用药对于 QT 间期延长具有叠加或协同作用。一项针对联合用药早期安全性和有效性的回顾性队列研究发现,28 例患者中,未出现 $QTcF \geq 500$ ms,4 例出现 $\Delta QTcF \geq 60$ ms 但未因此停药;而在另一项开放标签的贝达喹啉联用于德拉马尼的 II 期随机对照临床试验中,没有发

生 3 级或 4 级不良 QTc 延长事件,药物的联用在临床上没有明显的叠加作用,研究为基线 QTc 正常的 MDR-TB 患者使用联用方案提供了支持性证据。

目前认为,德拉马尼具有 QT 间期延长作用且平均为 5~15ms,在用药 8 周时达到峰值。与贝达喹啉联用时,既往的研究并未发现显著的心脏不良事件;随着实践证据的不断丰富,WHO 亦指出使用德拉马尼超过 6 个月或与贝达喹啉联用时不会增加包括 QT 间期延长在内的安全性风险,使用年龄范围甚至拓宽至 3 岁以下患者。

3 QT 间期延长的风险因素及管理措施

QT 间期延长与多种因素有关,在 MDR-TB 治疗领域,除药物本身外,引发 QT 间期延长的风险因素主要有:1. 合并使用 ≥ 2 种可能导致 QT 间期延长的药物,如本文探讨的 3 种药物、氟喹诺酮类(左氧氟沙星、莫西沙星)、大环内酯类(阿奇霉素、克拉霉素)等;2. 合并使用可抑制自身代谢的药物(肝药酶抑制剂,如洛匹那韦/利托那韦);3. 合并感染人类免疫缺陷病毒(HIV);4. 结构性或功能性心脏疾患(如心律失常);5. 年龄 ≥ 45 岁;6. 肝肾功能损伤;7. 低体质量指数;8. 电解质紊乱(低钾、低镁、低钙);9. 低蛋白血症;10. 甲状腺功能减退。

大多数 QT 间期延长的患者可无临床症状,仅在 ECG 上表现出异常,结合 ECG 和实验室结果、全面的临床病史探索危险因素是指导医生决策的重要基础。同时,根据目前的证据,对准备服用可能导致 QT 间期延长药物的患者而言,应当对前文所述所有危险因素进行系统收集和汇总,并进行基线评估及应用相应的管理措施,包括治疗开始前的管理(如:

经重复心电图证实 QTcF>500ms 者禁用氯法齐明、贝达喹啉、德拉马尼;血清白蛋白<28g/L 者、严重心脏、肝脏、肾脏功能不全者均属禁用;血钾、血镁、血钙等电解质检查;管理其他临床症状如营养不良、甲状腺功能减退等);治疗开始后的监测和随访(包括密切监测 ECG 和血清电解质,特别是需要优先保证血钾水平);治疗期间 QT 间期延长(轻度、中度或重度)的管理(如对治疗方案获益和风险的充分评估、对方案的调整如药物的减量、暂停、替换或再次使用;有临床症状的采取相应的支持措施等)。

4 结 语

综上,就目前的研究看来,在 MDR/RR-TB 患者中使用氯法齐明、贝达喹啉和德拉马尼具有不同程度的 QT 间期延长风险,但均未发展为严重的临

床心脏不良事件。贝达喹啉和德拉马尼似乎具有更高的耐受性和安全性,氯法齐明引起的 QT 间期延长问题更应引起临床的关注。

贝达喹啉、德拉马尼是目前在我国上市的仅有的 2 种抗结核新药,氯法齐明是老药新用的代表,三者均是对耐药结核分枝杆菌具有杀菌作用的药物,至今耐药率还很低也因此被指南推荐。同时,QT 间期延长与 TdP 之间的关系复杂而不明确,除药物以外,风险亦与患者同时合并危险因素的累积数量有关。随着三种药物在国内的普及,专科医师制定方案前应当仔细评估各种因素叠加之后的风险,同时治疗过程中对患者进行严密的 ECG 和电解质监测以确保临床安全性。此外,积极开展 MDR/RR-TB 相关药物的临床研究和安全性监测也有助于为药物对 QT 间期的影响提供更多的循证证据。