

2025年
第4期
(总第50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——浙江浙农中药科技有限公司

浙江浙农中药科技有限公司成立于2018年7月,是浙江省供销社下属浙农股份(股票代码:002758)一级子公司,是一家集中药材种植、中药饮片、中药配方颗粒及中药制剂的生产、流通于一体的中药全产业链综合性企业。

公司以磐安浙贝母为试点,通过完善浙贝母中药材GAP标准化种植体系,形成保障中药材生产的农业综合服务体系。公司联合磐安县积极探索实现中药材优质优价的有效途径,形成了具有供销社辨识度的实践经验,积极推广全域GAP基地,道地药材溯源规模数量均居全省首位;带动浙贝母等道地药材种植面积提升11%以上,浙贝母单品药材溢价12%以上、产值首次超10亿达14亿元。在生产加工方面,公司下属景岳堂拥有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。公司目前合作的医疗单位超300家,范围遍布全省,为进一步深化区域服务,公司在金华、温州等地设立区域公司,构建销售网络,强化省内终端服务能力。

秉承“景岳薪传、浙农中药”的发展使命,公司以横向规模化、纵向一体化为战略、牢记供销社为农服务初心,践行诚信、创新、卓越、分享的价值观,致力于构建一个具有鲜明供销特色的全产业链样板,为实现成为省内领先的医药健康集团战略目标持续奋斗。



个人会员风采——高建青

高建青,浙江大学求是特聘教授,大阪大学博士,博士生导师,大阪大学客座教授。现任浙江大学(杭州)创新医药研究院副院长,浙江大学药物制剂研究所所长,兼任药物制剂技术国家地方联合工程实验室副主任,中国药学会工业药剂学专委会委员,中国药学会药用辅料专委会委员,浙江省药学会药剂专委会主任委员,江苏省新型外用及透皮制剂工程技术研究中心主任,国家自然科学基金学科组评议专家,国家药品管理局审评专家等。

主持国家及省部级项目二十余项。作为制剂主要研制人完成国家新药研究及新制剂开发多项,创建校企研发中心和联合实验室4个。获得国家发明专利授权30余项。团队主要研究方向包括:基于干细胞的靶向递送及组织再生、外用/透皮新型药物制剂的研发、基于纳米技术的抗肿瘤药物递送等。获得“中国大使奖”,浙江省自然科学一等奖,浙江省科技进步二、三等奖多项。主参编教材和专著十余部,参编国外英文专著6部。在相关领域内国际顶尖杂志发表SCI收录论文400余篇。《Asian J Pharm Sci》及《中国现代应用药学》副主编,《Expert Opinion on Drug Delivery》等国内外7本专业期刊编委。连续11年入选Elsevier中国高被引学者。

浙江大学研究生“五好导师团队”主导师,浙江省第五届师德先进个人,浙江大学三育人先进个人。主讲本科生《药剂学(甲)》,研究生《药物科学前沿》等课程,获浙江省教学成果一、二等奖多项,立项教学改革项目多项,获浙江大学优质教学一等奖。





双月·6期/年
2025年第4期
(总第50期)
2025年8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
- 4 专委会工作

◎ 注册与监管

- 7 NMPA上市新药
- 9 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
- 30 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

35 中国创新药产业十年演进全景报告(2015—2024)

40 中国智慧医疗行业发展研究报告

◎ 学术交流

45 房室传导阻滞合并高血压患者的药学监护全程实践

50 基于FAERS数据库对女性使用PDE-5Is不良事件的研究

59 临床药师在药物相关性癫痫发作患者治疗中的药学服务

65 生死场中的人性寓言与生命沉思——读《医院是座动物园》

有感

学会动态

工作与交流

丽水市科协陈亚平副主席一行参访省药学会，
共商中医药大健康产业发展与专项行动实施



省药学会领导和丽水市科协副主席一行交流

为深入推进丽水市中医药大健康产业发展，全面落实浙江院士之家服务创新浙江“六个一”专项

行动。7月16日，丽水市科协党组成员，副主席陈亚平一行参访浙江省药学会，此次交流围绕丽水市全力打造中医药大健康产业发展新高地的战略目标，结合专项行动具体实施，展开了深入且富有成效的讨论。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、马珂等参加交流会。

第十三届长三角海洋生物医药论坛暨第十一届 浙江省海洋药物学术年会成功举办

7月18日至20日，由浙江省药学会、上海市药学会、江苏省药学会联合主办的第十三届长三角海洋生物医药论坛暨第十一届浙江省海洋药物学术年会在浙江玉环召开。浙江省药学会理事长邵元昌，上海市药学会副理事长林厚文，江苏省药学会理事长胡晓抒，海军军医大学焦炳华教授等出席并致辞。会议由浙江省药学会海洋药物专业委员会主任委员、浙江大学马忠俊教授主持。



大会集体合影

省药学会成功举办多肽药物产业链前沿对话沙龙



省药学会理事长邵元昌发言

7月17日,省药学会联合中国医药港管理办公室、杭州和达新想科技发展有限公司在中国医药港核心区和达药谷成功会举办“多肽药物产业链前沿对话沙龙”,省药学会理事长邵元昌出席并致辞,中国医药港党工委委员、管理办公室副主任洪伟达等领导全程参与。

省药学会成功召开《卫生健康领域科学传播短视频类新媒体制作规范》团体标准立项评审会

6月5日下午,省药学会组织召开了《卫生健康领域科学传播短视频类新媒体制作规范》团体标准立项评审会。学会理事长邵元昌出席并致辞,会议由学会副理事长兼秘书长王志安主持。来自高校、医疗机构的5名评审专家及起草小组共同参与评审。

省药学会赴衢江中医药健康产业服务站开展专项帮扶行动

为深入贯彻省委“两个先行”战略部署,持续深化创新驱动助力工程成效,6月12日,省药学会理事长邵元昌率领副理事长兼秘书长王志安、科技开



省药学会与衢江区领导交流

发工作委员会副主任蒋剑平等专家团队赴衢江区开展中医药健康产业专项帮扶。衢江区供销社党委书记张国伟主任、区科协吴云峰副主席等参加座谈。

“潮涌东海·扬帆海药”海岛药药学服务提升行动交流会

为响应我省山海提升工程,加强药师队伍建设,构建山海贯通的药学服务体系,6月24日,由省药学会主办、舟山市药学会协办的“潮涌东海·扬帆海药——海岛药药学服务提升行动”交流会在舟山顺利举行。省药学会理事长邵元昌、副理事长兼秘书长王志安、舟山市市场监督管理局党委副书记、副局长陆斌海等出席本次交流会。会议由省药学会副秘书长王建平、智慧药学会专委会主委王刚共同主持。

省药学会功能型党支部联合舟山市药学会相关党支部开展红色教育活动

为深入学习贯彻习近平新时代中国特色社会主义思想,弘扬红色精神,促进党建与业务工作深度融合,6月25日,浙江省药学会功能型党支部与舟山市药学会相关党支部联合开展党建活动,赴舟山蚂蚁岛精神红色根脉基地参观学习。



省药学会功能型党支部联合舟山市药学相关
党支部在舟山蚂蚁岛精神红色根脉基地

此次党建联建活动不仅加强了省、市药学党组织之间的交流合作,更激励全体党员以昂扬斗志投身药学事业,在新时代新征程上展现新作为。省药学会功能型党支部将继续深化党建与业务融合,以党建引领药学事业高质量发展,为健康中国建设贡献智慧和力量。

2025年“西湖杯”药学创新大赛在杭圆满落幕

五载春秋砥砺行,西湖潮涌创新声。2025年“西湖杯”药学创新大赛于6月27日在杭州拉开帷幕。本次大赛由省药学会主办,省药学会转化药学专业委员会和浙江大学医学院附属第一医院共同承办。

本次大赛由浙江大学医学院附属第一医院王临润教授、省中医院王建平教授、省中西医结合医院(杭州市红十字会医院)副院长张国兵教授、浙江大学医学院附属第一医院医务部副主任兼病案室主任李盈教授、省医疗质量控制与评价办公室林凯教授、衢州市人民医院质管处原负责人方英教授、西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院药事管理办公室主任王刚教授、省肿瘤医院质量管理部方玢茹教授、宁波市药事管理质控中心常务副主任周华教授、长

兴县人民医院药学部主任林彬教授共同担任大赛评审专家。

省药学会科普图书《女性用药安全指南》 入选省“浙里科普”优质资源库

近日,省药学会组织编写的科普图书《女性用药安全指南》成功入选浙江省科协“浙里科普”优质科普资源库。该资源库旨在汇聚优质科普资源,面向社会开展公益性科普活动,助力全民科学素质提升。

此次入选是省药学会深入贯彻落实中办、国办《关于新时代进一步加强科学技术普及工作的意见》《全民科学素质行动规划纲要(2021—2035年)》以及中国科协、中国科学院《2023年度科普中国选题指南》等文件精神的具体体现。根据《浙江省科技进步奖科普成果提名办法(试行)》关于建立科普成果常态化征集制度的要求,《女性用药安全指南》作为优质科普资源,将纳入“浙里科普优质资源库”建设体系,为提升我省全民科学素养贡献力量。

“走基层,进红村,药健康进万家”

基层科普活动在温州成功举办

6月29日,由中国老年保健协会、中国医药信息协会儿童安全用药分会和省药学会等联合主办,温州医科大学附属第一医院文成分院协办的“走基层,进红村,药健康进万家”基层安全用药科普活动在温州市文成县铜岭山镇卫生院和枫龙村顺利举行。



活动参与人员合影

长三角国家技术创新中心(浙江)药物安全性
评价研究所与省药学会开展座谈交流



长三角国家技术创新中心(浙江)药物安全性评价
研究所辛明刚一行与省药学会领导

7月7日下午,长三角国家技术创新中心(浙江)药物安全性评价研究所辛明刚一行到访省药学会,双方就杭州市钱塘区“中国医药港小镇”建设GLP实验室相关事宜,进行了深入的座谈交流。

座谈会上,辛明刚一行详细介绍了长三角国家技术创新中心(浙江)药物安全性评价研究所在药物安全性评价领域的技术优势、研究成果以及发展规划。同时,对在“中国医药港小镇”建设GLP实验室的项目背景、初步设想、预期目标等内容进行了阐

述,表达了希望借助小镇的产业集聚优势和政策支持,打造高标准、国际化的GLP实验室,推动药物安全性评价技术创新与产业发展的意愿。

第三届“中西协同,药有所为”学术会议成功举行

2025年7月12日至13日,第三届“中西协同,药有所为”学术会议在杭州成功举行。本次会议由省药学会主办,浙江省药学会中西药协同专业委员会与浙江中医药大学附属第二医院联合承办。省药学会理事长邵元昌、副理事长兼秘书长王志安,浙江中医药大学附属第二医院副院长刘英超、药剂科主任寿张轩等出席会议。

专委会工作

“三医协同”助力肿瘤慢病管理创新发展
——省药学会举办跨区域学术会议



大会合影

6月6日至7日,由省药学会主办,省药学会慢病药专业专业委员会承办的“三医协同·共谋健康——肿瘤慢病管理的诊疗融合与价值突破”交流会在杭州圆满落幕。省药学会邵元昌理事长到会致

辞并全程参与。本次会议汇聚了来自北京、上海、天津、重庆4个直辖市及广东、江苏、山东等12个省份的40余位药学、临床医学、医保管理等领域的权威专家和学科带头人。会议由省药学会副理事长兼秘书长王志安及慢病药学专业委员会主任委员管燕共同主持。

省药学会科学传播专业委员会第一期罕见病及生物创新药的研究与应用系列会议暨医院药学科研能力建设交流会顺利召开



全国各省专家在浙江省中医院钱塘院区

6月7日,由省药学会科学传播专业委员会与北京弘医医学发展基金会联合主办的“第一期罕见病及生物创新药的研究与应用系列会议暨医院药学科研能力建设交流会”在杭州顺利召开。来自全国8省(直辖市)16家医疗机构的药学领域专家齐聚一堂,围绕罕见病诊疗、生物创新药应用及药学科研能力提升展开深入探讨。

省药学会精准药学专业委员会成立大会在杭成功召开

6月27日,省药学会精准药学专业委员会成立大会在杭州成功召开。省药学会理事长邵元昌,副理事长兼秘书长王志安等领导出席会议。会议由学



大会成员合影

会副秘书长兼组织工作委员会主任委员马珂主持。

经无记名投票,大会选举产生第一届专委会委员41名,并选举产生主任委员1名、副主任委员3名。楼燕(浙江大学医学院附属第一医院)当选主任委员,曹戟(浙江大学)、张轶雯(浙江省人民医院)、徐仁爱(温州医科大学附属第一医院)当选副主任委员。

省药学会转化药学专业委员会举办

2025年度专利申请培训和成果展示交流会

为深入贯彻落实国家和省关于推进市场导向科技成果转化政策精神,进一步激发药学领域创新活力,加速成果转化应用,聚焦学科前沿,服务临床需求,分享成功经验,由省药学会转化药学专业委员会主办、浙江大学医学院附属第一医院承办的“2025年度专利申请培训与成果展示交流会”于6月27日至28日在杭州开元名都大酒店成功举办。本次会议在省药学会的指导下,吸引了来自省内外的近百位业内专家、学者及同仁积极参与。

省药学会神经外科药械专业委员会第一次会议暨2025年学术年会在嵊州隆重举行

6月28日,省药学会神经外科药械专业委员会

第一次会议暨 2025 年学术年会在嵊州隆重举行。省药学会理事长邵元昌、副理事长兼秘书长王志安、嵊州市卫健局局长斯学军、浙江昂利康制药股份有限公司董事长方南平、浙大四院院长吴李鸣、浙大一院神经外科主任詹仁雅及郑秀珏、浙大一院嵊州分院党委书记李谷等领导出席,会议由嵊州市人民医院院长杨松斌主持。



全体委员合影

省药学会科学传播专业委员会成功召开 《卫生健康领域科学传播短视频类新媒体制作 规范》团体标准专家咨询会

为提升标准编制质量与示范引领作用,确保标准的协同性、科学性、先进性与适用性,省药学会科学传播专业委员会于 7 月 9 日下午组织召开了《卫生健康领域科学传播短视频类新媒体制作规范》团体标准专家咨询会。会议由省药学会副秘书长、浙江省中医院主任药师王建平主持并致辞,来自高等院校、医疗机构及新媒体平台等单位的 21 位标准起草工作组专家出席会议,共同为标准草案的完善建言献策。

省药学会临床用药评价与研究 专业委员会成立大会顺利召开

7 月 31 日,省药学会临床用药评价与研究专业委员会成立大会在温州成功召开。省药学会理事长邵元昌,副理事长兼秘书长王志安等领导出席会议。会议由学会副秘书长兼组织工作委员会主任委员马珂主持。

经无记名投票,大会选举产生第一届专委会委员 40 名,并选举产生主任委员 1 名、副主任委员 5 名。陈瑞杰(温州医科大学附属第二医院)当选主任委员,胡卢丰(温州医科大学附属第一医院)、邵燕飞(杭州市中医院)、夏哲林(台州市中心医院)、王瑛(宁波市医疗中心李惠利医院)、鲍仕慧(温州医科大学附属第二医)当选副主任委员。

省药学会儿科药学专业委员会 成立大会在杭成功召开

8 月 2 日,省药学会儿科药学专业委员会成立大会在杭州举行。省药学会理事长邵元昌、副理事长兼秘书长王志安、浙江大学医学院附属儿童医院副院长高志刚等出席会议。浙江省药学会副秘书长兼组织工作委员会主任委员马珂主持会议。

经无记名投票,大会选举产生第一届儿科药学专业委员会委员 47 名,并选举产生主任委员、副主任委员。浙江大学医学院附属儿童医院缪静当选主任委员,浙江省中医院王玮琴、浙江大学医学院附属第二医院何巍、温州医科大学附属第二医院寇龙发当选副主任委员。

注册与监管

NMPA 上市新药

安瑞克芬注射液:治疗腹部手术后的轻、中度疼痛

安瑞克芬注射液(商品名:思舒静),由海思科医药集团股份有限公司申报的 1 类创新药,该药适用于治疗腹部手术后的轻、中度疼痛。

安瑞克芬是全球首个获得镇痛适应证的高选择性外周 κ 受体激动剂,其独特创新的氮杂螺环结构使其和受体结合力更好、选择性更强,精准地作用于外周 κ 受体;创新的四肽母核结构,不易透过血脑屏障,可有效减少呼吸抑制、成瘾性等中枢阿片不良反应的发生。这意味着患者在享受有效镇痛的同时,可以减少对药物依赖和成瘾等问题的担忧,大大提高了治疗的安全性。此外临床研究显示与安慰剂比较安瑞克芬术后恶心呕吐的发生更低,亦可能减少止吐药的使用,提高患者的舒适度。基于独特的外周作用机制,安瑞克芬在切口痛、内脏痛和炎性痛等多种疼痛类型中均可表现出良好的镇痛效果。同时,安瑞克芬几乎不经肝脏代谢,主要以原形经肾脏和粪便排泄,这使得肝功能不全、轻中度肾功能不全以及老年患者无需调整剂量,极大地拓宽了药物的适用人群。此外,安瑞克芬对肝药酶和转运体无显著影响,使得药物相互作用风险低。该药品上市为

患者提供了新的治疗选择。

2025 年 5 月 15 日,NMPA 批准了安瑞克芬注射液(商品名:思舒静)上市。

瑞格列汀二甲双胍片(I)/(II):

治疗 2 型糖尿病成人患者

瑞格列汀二甲双胍片(I)/(II),由山东盛迪医药有限公司申报的 1 类创新药,该药配合饮食控制和运动,适用于适合接受磷酸瑞格列汀和盐酸二甲双胍治疗的 2 型糖尿病成人患者改善血糖控制。

作为中国首个自主研发的 DPP4i,瑞格列汀通过抑制二肽基肽酶-4 而减少胰高糖素样肽-1(GLP-1)在体内的失活,使内源性 GLP-1 水平升高并以葡萄糖浓度依赖的方式增加胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌实现血糖控制。由于其安全性良好、不增加低血糖风险、对体重无影响等优点,《中国糖尿病防治指南(2024 版)》、《中国老年糖尿病诊疗指南(2024 版)》对其列名推荐。二甲双胍可减少肝糖生成,延迟小肠吸收葡萄糖,并增加外周组织对葡萄糖的摄取和利用,提高胰岛素的敏感性。

此次获批的瑞格列汀二甲双胍片(I)/(II)是 DPP4i/二甲双胍单片固定剂量复方制剂,通过覆盖多重病理生理机制和多个靶点,实现协同降糖,有利于提高患者的治疗依从性。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2025 年 5 月 22 日, NMPA 批准了瑞格列汀二甲双胍片(I)/(II)上市。

注射用瑞康曲妥珠单抗: 治疗局部晚期或转移性非小细胞肺癌成人患者

注射用瑞康曲妥珠单抗(商品名: 艾维达), 由苏州盛迪亚生物医药有限公司申报的 1 类创新药, 单药适用于治疗存在 HER2(ERBB2)激活突变且既往接受过至少一种系统治疗的不可切除的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。

HER2 是一种跨膜受体酪氨酸激酶, 在多种肿瘤细胞表面过度表达, 与肿瘤的侵袭、转移和不良预后密切相关。通过将抗 HER2 抗体与细胞毒性药物通过可裂解的连接子偶联, 瑞康曲妥珠单抗能够特异性地结合肿瘤细胞表面的 HER2 受体, 然后通过内吞作用进入细胞, 在溶酶体内释放毒素, 抑制 DNA 拓扑异构酶 I 的活性, 从而诱导肿瘤细胞凋亡。同时, 释放的毒素具有高透膜性, 可发挥旁观者杀伤效应, 进一步提高抗肿瘤疗效。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 5 月 29 日, NMPA 通过优先审评审批程序附条件批准了注射用瑞康曲妥珠单抗(商品名: 艾维达)上市。

注射用阿格司亭 α (商品名: 迈粒生):

适用于成年非髓性恶性肿瘤患者

注射用阿格司亭 α (商品名: 迈粒生), 由江苏泰康生物医药有限公司申报的 1 类创新药, 适用于成年非髓性恶性肿瘤患者在接受容易引起发热性中性粒细胞减少症的骨髓抑制性抗癌药物治疗时, 降低

以发热性中性粒细胞减少症为表现的感染发生率。

阿格司亭 α 是一种新型的重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF), 应用基因融合技术将改构的 G-CSF 突变体基因的 N 端与人血清白蛋白的 C 端融合, 可明显抑制 G-CSF 受体介导的清除途径, 延长半衰期, 在临床使用中可以降低给药频率, 提高治疗的依从性。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 5 月 29 日, NMPA 批准了注射用阿格司亭 α (商品名: 迈粒生)上市。

苹果酸法米替尼胶囊: 治疗复发或转移性宫颈癌患者

苹果酸法米替尼胶囊(商品名: 艾比特), 是由江苏恒瑞医药股份有限公司申报的 1 类创新药, 该药联合注射用卡瑞利珠单抗用于既往接受含铂化疗治疗失败但未接受过贝伐珠单抗治疗的复发或转移性宫颈癌患者。

苹果酸法米替尼是一种能够靶向 PDGFR- β 、VEGFR 和 c-Kit 等多个靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKI), 具备透过细胞膜的能力, 并作用于 VEGFR 胞内段。当药物与胞内段酪氨酸激酶功能域发生竞争性结合后, 能够抑制其磷酸化, 从而阻断细胞下游信号通路的激活, 最终实现对肿瘤血管新生的抑制作用。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 5 月 29 日, NMPA 附条件批准了苹果酸法米替尼胶囊(商品名: 艾比特)上市。

玛仕度肽注射液: 用于长期体重控制

玛仕度肽注射液(商品名: 信尔美), 是由信达

生物制药(苏州)有限公司申报的 1 类创新药,该药品适用于在控制饮食和增加体力活动基础上对成人患者的长期体重控制,初始体重指数(BMI)为: BMI ≥ 28 kg/m²(肥胖);或 BMI ≥ 24 kg/m²(超重),并伴有至少一种体重相关的合并症(例如高血糖、高血压、血脂异常、脂肪肝、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等)。

作为全球首个 GCG/GLP-1 双受体激动剂,玛仕度肽源自于对天然胃泌酸调节素结构的优化。GCG 受体主要在肝脏中表达,通过激活肝脏 GCG 受体,可促进肝脏糖原分解和糖异生,提高基础代谢率,增加能量消耗,促进肝脏和脂肪组织中的脂肪分解,同时,联合 GLP-1 受体的共同激动,可发挥调控食欲、促进胰岛素释放及 β 细胞保护等作用,兼顾良好的减重和改善血糖的效果,全面改善代谢指标。该药品上市为患者提供了新的治疗选择。

2025 年 6 月 27 日,NMPA 批准了玛仕度肽注射液(商品名:信尔美)上市。

酒石酸泰瑞西利胶囊:治疗成年乳腺癌患者

酒石酸泰瑞西利胶囊(商品名:康美纳),由贝达药业股份有限公司申报的 1 类创新药,该药品联合氟维司群,适用于既往接受内分泌治疗后进展的激素受体(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成年乳腺癌患者。

CDK4/6 是调节细胞周期的关键因子,能够触发细胞周期从生长期(G1 期)向 DNA 复制期(S 期)转变。酒石酸泰瑞西利可以特异性地与 CDK4/6 结合,从而抑制其激酶活性。泰瑞西利通过抑制

CDK4/6 的活性,阻断 RB 蛋白的磷酸化,阻止癌细胞从生长期(G1 期)向 DNA 复制期(S 期)转变,使肿瘤细胞无法顺利进行 DNA 复制和细胞分裂,从而抑制肿瘤细胞的增殖。该品种的上市为患者提供了新的治疗选择。

2025 年 7 月 2 日,NMPA 批准了酒石酸泰瑞西利胶囊(商品名:康美纳)上市。

利沙托克拉片:治疗晚期非小细胞肺癌成人患者

利沙托克拉片(商品名:利生妥),由苏州亚盛药业有限公司申报的 1 类创新药,该药品适用于既往经过至少包含布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂在内的一种系统治疗的成人慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)患者。

利沙托克拉是一种新型口服 Bcl-2 选择性抑制剂,可通过选择性抑制 BCL-2 蛋白,恢复癌细胞的正常凋亡过程,从而达到治疗肿瘤的目的。研究表明,利沙托克拉在 CLL/SLL 患者中具有单药和联合治疗的潜力。

2025 年 7 月 11 日,NMPA 通过优先审评审批程序附条件批准了利沙托克拉片(商品名:利生妥)上市。

NMPA 法规速递

国家药监局综合司关于贯彻实施《医疗器械网络销售质量管理规范》有关事项的通知(药监综械管函〔2025〕280 号)

2025 年 6 月 26 日,国家药监局发布了《医疗器

械网络销售质量管理规范》(2025 年第 46 号公告,以下简称《规范》),旨在进一步加强医疗器械网络销售质量安全监管,规范网络销售行为,保障公众用械安全。该通知明确要求各级药品监管部门将《医疗器械网络销售质量管理规范》的贯彻实施纳入重点任务,确保政策落地。

《医疗器械网络销售质量管理规范》详细规定了网络销售经营者和电商平台经营者的质量管理要求,包括设立质量管理机构、配备软硬件设施、展示资质与产品信息、加强信息审核与动态监测、完善质量管理体系文件等。同时,鼓励采用新技术提升质量控制水平,如大数据、云计算、人工智能等,并对网络销售记录、运输记录等关键环节提出明确要求。

该规范的实施有助于指导企业和电商平台加强质量管理,规范网络销售行为,提升网络销售医疗器械的质量安全水平,对保障公众健康、促进医疗器械产业高质量发展具有重要意义。

国家药监局关于发布麻醉药品和精神药品实验研究管理规定的公告(2025 年第 51 号)

2025 年 5 月 30 日,国家药监局组织修订并发布了《麻醉药品和精神药品实验研究管理规定》(以下简称《规定》),旨在进一步加强麻醉药品和精神药品实验研究的监督管理,填补原有管理规定在监管覆盖范围、审批效率及新型潜在依赖性药物研发挑战等方面的空白,确保相关药品的实验研究活动合法、安全、有序进行,防止其流入非法渠道,保障公众健康和社会安全。

《规定》明确实验研究需以药品注册为目的开展临床前药物研究,涵盖麻醉药品和精神药品目录

所列品种及具有依赖性潜力的未列入品种。《规定》要求申请人和联合研制单位具备独立法律责任能力、安全管理责任体系及专业人员设备,并强调对实验研究全过程的风险防控,包括活性物质管理、委托研究评估等。同时,《规定》优化了审评审批流程,明确国家药监局负责立项审批,省级部门负责属地监管,并实行总量控制以保障药品稳定供应。

该规定的实施有助于构建全链条风险防控体系,提升监管精准性和威慑力,为合规研究提供稳定政策环境,促进麻醉药品和精神药品产业创新与高质量发展。

国家药监局财政部市场监管总局关于对药品医疗器械质量安全内部举报人举报实施奖励的公告 (2025 年第 41 号)

2025 年 6 月 5 日,国家药监局、财政部、市场监管总局联合发布了《关于对药品医疗器械质量安全内部举报人举报实施奖励的公告》(以下简称《公告》),旨在通过强化内部监督机制,构建药品医疗器械质量安全社会共治格局。针对药品医疗器械领域隐蔽性强、专业门槛高的违法风险,《公告》鼓励产业链各环节的内部员工及相关知情人主动举报重大违法行为,弥补传统监管手段的局限性,推动风险隐患早发现、早处置,切实保障公众用药用械安全。

《公告》明确界定适用范围为药品医疗器械研制、生产、经营企业和使用单位等主体,内部举报人包括在职员工、一年内离职人员及临时聘用人员等。举报对象需涉及重大违法行为,如涉嫌犯罪或被处以责令停产停业、吊销许可证等行政处罚的情形。奖励实施遵循“查实结案+关键证据”原则,举报人

需提供明确线索及关键证据,经药品监督管理部门查处结案并行政处罚或移送司法机关后,方可启动奖励程序。奖励标准参照《市场监管领域重大违法行为举报奖励暂行办法》,同一案件按举报时间顺序奖励首位举报人,联名举报按人数平均分配,单案最高奖励金额依据地方财政部门核定标准执行。此外,《公告》强化了对举报人的保护措施,要求监管部门严格保密个人信息,严禁泄露举报内容,并对打击报复行为依法从重处罚。

《公告》的出台标志着我国药品医疗器械监管体系向“社会共治”转型迈出关键一步。通过物质与精神双重激励,激发内部监督活力,可显著提升重大违法行为的发现效率。数据显示,内部举报的立案率较传统举报高,查实率提升,且能精准定位生产环节风险。同时,《公告》要求企业建立内部风险化解制度,推动主体责任落实,形成“内部自查+外部监管”的闭环管理,为行业高质量发展筑牢安全底线。

FDA 上市新药

Avmapki Fakzynja Co-Pack:

治疗低级别浆液性卵巢癌成年患者

Avmapki Fakzynja CoPack (avutometinib potassium),由 Verastem Oncology 研发,用于治疗既往接受过全身治疗的 KRAS 突变复发性低级别浆液性卵巢癌(LGSOC)成年患者。

Avmapki(avtometinib)抑制 MEK 激酶活性,同时也阻断上游 RAF 对 MEK 的补偿性再激活。RAF

和 MEK 蛋白是 RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK) 途径的调节剂。阻断 RAF 和/或 MEK 会激活 FAK,而 FAK 是药物耐药的关键介质。Fakzynja (defatinib) 是一种 FAK 抑制剂,avtometinib 和 defatinib 的组合旨在更完全地阻断驱动 RAS/MAPK 途径依赖性肿瘤生长和耐药性的信号。

2025 年 5 月 8 日, FDA 加速批准了 Avmapki Fakzynja CoPack (avutometinib potassium) 上市。

Emrelis: 治疗非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC)

成年患者

Emrelis (telisotuzumab vedotin),由艾伯维 (AbbVie) 公司开发,用于治疗既往接受过系统性治疗,具有高 c-Met 蛋白过度表达 (OE) 的局部晚期或转移性非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 成年患者。

Emrelis 是一种靶向 c-Met 的抗体-药物偶联物 (ADC), ADC 旨在靶向 c-Met 蛋白等独特生物标志物,以微管蛋白抑制剂 MMAE 作为毒性有效载荷,并将其直接递送至表达生物标志物的细胞。c-Met 蛋白是一种受体酪氨酸激酶,在非小细胞肺癌中可能过度表达,并且与不良预后相关。Emrelis 是第一个也是唯一一个被批准用于该患者群体的治疗方法。

2025 年 5 月 14 日, FDA 加速批准了 Emrelis (telisotuzumab vedotin) 上市。

Tryptyr: 治疗干眼症患者

Tryptyr (acoltremon),由爱尔康眼科护理公司研发,用于治疗干眼症的症状和体征。

Tryptyr 是首创的 TRPM8 受体激动剂(神经调

节剂),可刺激角膜感觉神经,快速增加自然泪液分泌。该药是第一种刺激角膜神经以直接解决泪液缺乏(干眼症的已知原因)的眼药水。

2025 年 5 月 28 日,FDA 批准了 Blujepa(Gepotidacin,吉泊达星)上市。

Andembry:治疗遗传性血管性水肿患者

Andembry(garadacimab),由 CSL 公司研发,用于预防成人和 12 岁及以上儿童患者遗传性血管性水肿(HAE)发作。

Andembry 是一种抗 FXIIa 的单克隆抗体,特异性抑制血浆蛋白 FXIIa。当 FXII 被激活时,会启动导致水肿形成的级联反应。通过靶向 FXIIa,Andembry 能在反应最初阶段就阻断级联反应的信号传导。

2025 年 6 月 16 日,FDA 批准了 Andembry(garadacimab)上市。

Zegfrovy:治疗非小细胞肺癌成人患者

Zegfrovy(sunvozertinib),由迪哲医药(Dizal [Jiangsu] Pharmaceutical)研发,用于治疗携带表皮生长因子受体(EGFR)第 20 号外显子插入突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。患者需通过 FDA 批准的检测确认携带 EGFR 突变,并在含铂化疗后疾病出现进展。

Zegfrovy 是一款口服、不可逆、针对多种 EGFR 突变亚型的高选择性 EGFR TKI,通过阻断异常 EGFR 蛋白来抑制肿瘤生长,可靶向多种 EGFR 突变,包括 20 号外显子插入,同时对正常细胞影响较小。早期研究提示,该药也可能对罕见 EGFR 突变及

HER2 20 号外显子插入突变有效。

2025 年 7 月 2 日,FDA 加速批准了 Zegfrovy(sunvozertinib)上市。

FDA 法规速递

最惠国药品定价政策

美国总统特朗普签署了一项名为“最惠国药品定价政策”(Most Favored Nation Drug Pricing Policy)的行政令,宣布将美国处方药价格强制降至与全球最低价国家(如加拿大、法国、日本等)持平,目标降幅为 30%-80%,并声称此举是“美国历史上影响最深远的药品价格改革”。根据行政令要求,美国卫生与公众服务部(HHS)需建立药品“国际价格指数”(IPI),将联邦医疗保险(Medicare)和医疗补助(Medicaid)支付的药价与其他经济发达国家的最低价格挂钩。针对胰岛素、抗生素等基础药物,降价措施自签署之日起 90 天内生效,高价专利药(如基因疗法)需在 2026 年前完成价格调整。该政策通过自愿降价谈判与潜在强制措施双轨推进,旨在终结“美国患者补贴全球药企”的现状,但其法律可行性与行业冲击引发广泛争议。

FDA 将举办首次面向公众的独立科学专家小组会议

2025 年 5 月 20 日,FDA 局长 Martin a. Makary 主持召开了独立科学专家小组圆桌会议,针对滑石粉作为食品、药物和化妆品添加剂的安全性和必要性展开探讨。该小组由各自领域的世界知名专家组成,系统审查了最新的科学证据,评估潜在的健康风

险,探索更安全的替代品。滑石粉是一种用于各种消费品的天然矿物,因其可能存在的石棉污染风险及长期摄入的潜在健康影响,近年来受到持续关注。2024 年 7 月,国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer)基于第二等级的科学确定性得出结论,将滑石粉列为“可能致癌物”,这一评估直接促使欧洲当局宣布将在 2027 年前禁止化妆品中使用滑石粉。

最近的一篇评论《回顾我们食品和药物的安全性:FDA 迫切需要对美国食品和药物供应中的滑石粉进行全面重新评估》整理了该领域多位专家的研究成果,特别强调了重新评估的紧迫性。此次会议是 FDA 推动监管现代化的重要举措,旨在通过严格循证标准重新审视成分安全性,根据科学发展动态更新监管框架。

FDA 推出新冠肺炎新框架, 疫苗接种仅限老年人和高危人群

2025 年 5 月 20 日,FDA 宣布调整新冠疫苗加强针审批框架,从“一刀切”策略转向针对高风险人群的精准开发。新任 CBER 主任 Vinay Prasad 表示,未来将优先评估面向 65 岁及以上老年人,以及 6 个月至 65 岁内有哮喘、癌症、糖尿病等基础疾病或吸烟史人群的疫苗;无上述风险因素的普通人群若需接种加强针,则须通过随机对照试验(RCT)验证有效性。Prasad 强调,此前美国“无差别加强针政策”缺乏高质量科学证据支持,导致公众信任度下降,而欧洲国家仅建议高风险人群接种的做法更具参考性。他援引前 FDA 局长在《美国医学会杂志》(JAMA)的观点,称当前疫苗接种率已低至可开展

RCT。此外,Prasad 与 FDA 局长 Martin Makary 在《新英格兰医学杂志》(NEJM)联合发文,批评美国现行政策忽视基于年龄和风险的推荐逻辑,并指出公众对疫苗态度两极分化——部分人质疑长期安全性,另一部分人则迫切寻求额外保护。新框架旨在通过分层策略平衡科学证据与公共卫生需求。

FDA 取消自体 CAR-T 细胞免疫疗法 风险评估与缓解策(REMS)

2025 年 6 月 27 日,FDA 宣布,取消当前已获批的 BCMA 及 CD19 靶向自体嵌合抗原受体(CAR)T 细胞免疫疗法的风评估与缓解策略(risk evaluation and mitigation strategy,REMS)要求。FDA 认定无需 REMS 即可确保此类免疫疗法的安全性与有效性。这些基因疗法产品目前获批用于治疗多发性骨髓瘤、特定类型白血病及淋巴瘤等血液癌症。

FDA 首席医疗与科学官、生物制品评价与研究 中心(CBER)主任 Vinay Prasad 博士指出:“FDA 采取重大举措取消 CAR-T 疗法的 REMS 要求。尽管 REMS 是有效的安全管控系统,但持续评估可帮助判断其是否仍有必要确保产品获益大于风险。取消不再需要的 REMS 将加速患者获得潜在治愈性治疗,并减轻医疗机构负担。”

REMS 是 FDA 针对存在严重安全风险的药物实施的安全计划,旨在确保药物获益大于风险。

《医疗器械中的网络安全:质量体系考量 和上市前提交内容》指南

随着医疗器械智能化与互联化加速,其网络安全风险直接威胁患者安全与医疗系统稳定。为应对

这一挑战, FDA 于 2025 年 6 月 27 日发布《医疗器械中的网络安全: 质量体系考量和上市前提交内容》指南, 将网络安全要求从“推荐性”升级为“法定强制”, 旨在通过全生命周期监管框架, 确保医疗器械在设计、开发、上市、维护及退市各阶段具备足够的网络弹性, 防范因漏洞利用导致的临床危害。

该指南核心内容包括: 其一, 明确“网络设备”定义, 涵盖所有含软件且具备联网能力的器械, 包括通过 USB、蓝牙等间接连接的设备; 其二, 提出五大安全目标, 即真实性、访问授权、可用性、数据保密性及可更新性, 要求制造商在上市前提交中详细说明实现路径; 其三, 强制实施软件物料清单 (SBOM), 需公开所有组件来源、版本及补丁策略, 防止因未知组件漏洞被攻击; 其四, 引入安全产品开发框架 (SPDF), 要求制造商建立覆盖全生命周期的网络安全流程, 包括威胁建模、漏洞评估及应急响应机制; 其五, 强化监管范围, 适用于 510(k)、PMA、De Novo 等各类上市前申请, 甚至豁免 510(k) 的设备也需参考执行。

该指南的发布标志着医疗器械网络安全监管进入强约束时代, 不仅倒逼企业将安全设计纳入产品核心逻辑, 还通过 SBOM 透明化、SPDF 标准化等工具, 推动行业构建“预防-监测-响应”的闭环体系。此举有助于降低全球性网络攻击 (如 WannaCry 勒索病毒) 对医疗系统的冲击, 保障患者诊断与治疗的连续性, 同时提升中国医疗器械出口企业的合规竞争力, 助力产业高质量发展。

EMA 上市新药

Austedo (安泰坦)

2025 年 6 月 19 日, 欧洲药品管理局人用药品委员会 (CHMP) 通过了一项积极意见, 建议授予 Austedo (活性成分: 氘代丁苯那嗪) 上市许可, 用于成人中至重度迟发性运动障碍的治疗。该药品的上市许可持有人为 TEVA GmbH。

Austedo 将以 12 mg、24 mg、30 mg、36 mg、42 mg 及 48 mg 的缓释片剂形式上市。其活性成分为氘代丁苯那嗪, 归属于神经系统药物 (ATC 编码: N07XX16)。氘代丁苯那嗪为囊泡单胺转运体 2 (VMAT2) 的可逆性抑制剂, 通过抑制 VMAT2, 减少多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素及组胺等单胺类物质在突触囊泡内的摄取, 进而在脑内多巴胺能区域 (如纹状体及皮层) 耗竭单胺储存。氘代丁苯那嗪治疗迟发性运动障碍的确切作用机制尚未完全阐明, 但现有研究认为其疗效与其在神经末梢耗竭单胺的能力密切相关。

两项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验显示, Austedo 治疗 12 周后, 依据异常不自主运动量表 (AIMS) 评估, 患者异常不自主运动的严重程度较安慰剂组显著改善。常见不良反应包括嗜睡、腹泻、口干及乏力。

完整适应症表述如下:

Austedo 适用于成人中至重度迟发性运动障碍的治疗。Austedo 的启动及剂量滴定须由具备药物诱发性运动障碍诊治经验的医师监督进行。关于本

品的详细用药指导将载于产品特性概要 (SmPC), 待欧盟委员会正式授予上市许可后, 该文件将以欧盟各官方语言在欧洲药品管理局 (EMA) 网站公开发布。

EMA 法规速递

新型干细胞疗法用于治疗血液恶性肿瘤患者

2025 年 6 月 20 日, 欧洲药品管理局 (EMA) 已建议欧盟授予细胞治疗产品 Zemcelpro (dorocubicel, 扩增脐带血干细胞) 有条件上市许可, 用于治疗成人血液系统恶性肿瘤患者。该产品适用于接受清髓性化疗和/或放疗后需行异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT), 且无法获得其他合适供体细胞的患者。

血液系统恶性肿瘤包括白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征和多发性骨髓瘤等, allo-HSCT 是目前若干亚型唯一可能的根治手段。传统移植优先选择配型相合的同胞或非血缘供体; 若不可及配型来源, 脐带血可作为替代, 但单份脐带血干细胞数量有限, 常导致植入延迟。

Zemcelpro 由部分扩增的脐带血干细胞组成, 通过体外扩增提升细胞总量, 使小体积脐带血单位获得足够植入潜能。该产品曾进入 EMA PRIME (优先药品) 计划, 享有早期科学与监管强化支持。

疗效数据源于两项单臂、开放研究共 25 例患者的汇总分析: 21 例 (84%) 在中位 20 天实现中性粒细胞植入, 17 例 (68%) 在中位 40 天实现血小板植入。

在 116 例患者的更大样本中, 最常见不良反应包括各类血细胞及免疫球蛋白低下、高血压、感染及植入综合征。移植后 100 天内急性移植物抗宿主病 (aGvHD) 发生率 60%, 1 年内慢性 GvHD 发生率 13%。风险管理计划已制定监测与缓解策略。

先进治疗委员会 (CAT) 经综合评估认为, 在无合适配型供体的血液肿瘤患者中, Zemcelpro 的获益大于潜在风险; 人用药品委员会 (CHMP) 采纳该结论, 建议授予有条件上市许可。此类许可允许在数据尚不完整时提前上市, 以满足未被满足的医疗需求。

上市许可持有人 Cordex Biologics International Limited 需在后续提交长期随访结果、开展随机对照试验及基于注册数据库的研究, 以进一步验证安全性与有效性。

该意见将递交欧盟委员会, 待其作出欧盟范围内的上市决定。获得批准后, 各成员国将依据本国医保体系情况, 独立决定价格与报销政策。

补充信息: Zemcelpro 于 2020 年 12 月 10 日获 PRIME 资格, 并于 2020 年 4 月 22 日获孤儿药认定。CHMP 积极意见公布后, 孤儿药委员会 (COMP) 将评估是否继续维持其孤儿药地位。

强化抗-D 免疫球蛋白供应链

2025 年 7 月 4 日欧洲药品管理局 (EMA) 与各国药品监管机构首脑联盟 (HMA) 通过“药品短缺与安全执行指导委员会” (MSSG) 联合发布综合性建议, 旨在系统识别并缓解抗-D 免疫球蛋白供应链中的结构性脆弱。该类药物是目前唯一获准用于妊娠期 RhD 同种免疫预防的生物制剂。若 RhD 阴性孕

妇在妊娠或分娩过程中暴露于 RhD 阳性胎儿血液,母体免疫系统可产生针对胎儿红细胞的抗体,后续妊娠可能发生胎儿或新生儿溶血病,严重时可导致胎儿水肿、宫内死亡或新生儿死亡。

抗-D 免疫球蛋白的制备完全依赖含特异性抗体的人血浆,而血浆采集目前仅在少数非欧盟国家进行,供体规模逐年缩减,地域集中度极高。MSSG 在持续监测供应数据的基础上,向国家监管机构、欧盟委员会、血浆行业以及学术与研发机构提出多层次行动框架,以提升原料可得性、生产可持续性和临床使用合理性,防止突发短缺对母婴安全造成系统性冲击。

在国家层面,EMA 建议各成员国依据安全、法律、伦理及监管要求,制定并定期更新抗-D 免疫球蛋白的供应保障计划。该计划应包括以下内容:推广无创产前筛查,以精准识别高风险妊娠,减少不必要的预防性用药;通过公共资金支持替代产品研发与临床验证,探索重组抗体或合成制剂的可行性;制定短缺情境下的优先使用指南,确保资源向最需要的患者倾斜;同时启动面向公众的沟通活动,提升血浆捐献认知度,鼓励更多健康人群参与常规献血,为

原料血浆提供长期保障。

欧盟委员会层面,EMA 建议充分利用《关键药品法案》草案中的政策工具,包括联合采购、产能预留、战略库存建设以及财政激励,确保抗-D 免疫球蛋白在整个欧盟范围内的持续供应。委员会还应建立跨成员国协调机制,统一监测指标、短缺预警等级与应急响应流程,降低因信息割裂导致的区域性断供风险。

产业界则被要求在欧盟境内持续投资,优化现有血浆分级分离产能,并通过工艺改进提高单位血浆的抗体回收率。同时,企业需与学术机构合作,加快非血浆来源替代技术的工艺放大与监管路径研究,逐步实现原料多元化,降低对外部供应链的依赖。

鉴于抗-D 免疫球蛋白已被正式纳入欧盟关键药品清单,其稳定供应被视为欧盟公共卫生体系的底线需求。此次发布的建议不仅针对抗-D 免疫球蛋白,其方法论与治理原则同样适用于其他血浆衍生药物,可为未来构建更具韧性的欧盟药品供应链提供范本。

前沿信息

Nature

Nature: 多时间尺度决策引擎: 解码大脑高效学习机制, 重塑下一代 AI 算法

2025 年 6 月 4 日, 来自哈佛大学分子与细胞生物学系 Naoshige Uchida 的研究团队在期刊《Nature》上发表了题为“Multi-timescale reinforcement learning in the brain”(大脑中的多时间尺度强化学习)的研究论文。在这项研究中, 核心内容是探索大脑中多时间尺度强化学习(Reinforcement Learning, RL)的机制, 特别是研究多巴胺神经元如何通过不同的时间折扣因子(discount factors)来编码奖励预测误差。通过理论分析和实验研究, 揭示了多时间尺度学习在生物强化学习中的计算优势, 并提出了一个新的范式来理解多巴胺神经元的功能异质性。

研究首先分析了多时间尺度强化学习的计算优势。在传统强化学习中, 智能体通常使用单一时间尺度(即单一折扣因子)来评估未来奖励的价值。然而, 这种单一时间尺度的评估方式存在局限性, 例如无法有效处理奖励时间的不确定性或适应复杂的环境动态。研究通过模拟实验表明, 使用多个时间尺度进行学习的智能体能够更好地处理这些问题。例如, 多时间尺度学习可以解耦奖励的大小和时间,

允许智能体在奖励时间不确定的情况下更准确地预测奖励。

接着, 通过实验研究了小鼠大脑中多巴胺神经元的活动。实验中, 小鼠被训练在不同的行为任务中识别与奖励时间相关的线索。研究人员发现, 多巴胺神经元在编码奖励预测误差时表现出多样性的时间折扣因子。这些神经元的活动不仅能够反映奖励的预期时间, 还能通过不同的折扣因子来区分奖励的远近。此外, 研究还提出了一个模型, 解释了多巴胺神经元如何通过不同的时间尺度来编码奖励预测误差, 并且这些神经元的活动可以通过逆拉普拉斯变换来解码奖励的时间信息。

最后, 该研究还探讨了多时间尺度强化学习在不同行为任务中的应用。通过分析小鼠在虚拟现实任务中的行为, 研究人员发现多巴胺神经元的时间折扣因子在不同任务中保持一致, 这表明时间折扣因子是细胞固有的属性, 而不是由具体任务决定的。这一发现为理解多巴胺神经元在不同环境中的功能提供了新的视角。

通过理论分析和实验研究, 为理解大脑中的强化学习机制提供了新的视角。它不仅揭示了多时间尺度强化学习在生物系统中的计算优势, 还为解释多巴胺神经元的功能异质性提供了新的理论基础。这些发现对于理解人类和动物在复杂环境中的决策行为具有重要意义, 也为开发更高效的人工智能算

法提供了生物学上的启发。

未来的研究方向可能包括进一步探索多时间尺度强化学习在其他脑区的应用,以及如何通过神经调控手段来优化这种学习机制。此外,研究多时间尺度强化学习在疾病状态下的变化,以及如何通过干预来改善相关症状,也将是未来研究的重要方向。

[摘自《Nature》642,682-690(2025)]

Nature: 铁代谢靶点 KDM3A: 解锁哺乳动物性别发育的表观遗传密钥

2025 年 6 月 4 日,来自大阪大学前沿生物科学 Makoto Tachibana 教授的研究团队在期刊《Nature》上发表了题为“Maternal iron deficiency causes male-to-female sex reversal in mouse embryos”(母体缺铁导致小鼠胚胎中雄性与雌性发生性别逆转)的研究论文。在这项研究中,核心内容是研究铁代谢对小鼠胚胎性别决定的影响。研究发现,铁代谢在小鼠胚胎性腺发育过程中起着关键作用,尤其是在雄性性别决定过程中。铁代谢的紊乱会导致雄性胚胎发生性别逆转,即雄性胚胎发育成具有卵巢特征的雌性个体。这一发现揭示了铁代谢与性别决定之间的潜在联系,并为理解性别决定的分子机制提供了新的视角。

研究首先通过分析小鼠胚胎性腺发育期间的铁代谢相关基因表达,发现铁代谢途径在性腺发育过程中显著激活。研究人员利用基因敲除和药理学抑制手段,分别在体外培养的性腺和体内胚胎中抑制铁代谢,发现这会导致雄性胚胎性腺中 Sry 基因表达降低,进而引发性别逆转。Sry 基因是雄性性别决定的关键基因,其表达受组蛋白去甲基化酶 KDM3A

的调控,而 KDM3A 的活性依赖于铁离子(Fe^{2+})。研究还发现,铁代谢紊乱会导致组蛋白 H3K9 的去甲基化受阻,进而影响 Sry 基因的激活。

此外,研究人员通过给怀孕小鼠喂食低铁饮食或使用铁螯合剂,模拟了母体铁缺乏的情况,发现这会导致部分雄性胚胎发生性别逆转。这一现象在携带 Kdm3a 基因杂合突变的小鼠中更为明显,表明母体铁代谢对胎儿性别决定具有重要影响。

通过一系列实验,揭示了铁代谢在小鼠胚胎性别决定中的关键作用,特别是铁代谢对 Sry 基因表达和组蛋白去甲基化的影响。这一发现不仅为理解性别决定的分子机制提供了新的线索,还提示了母体铁营养状况对胎儿性别发育的重要性。未来的研究可以进一步探索铁代谢与其他性别决定相关基因之间的相互作用,以及铁代谢在其他发育过程中的作用。此外,这一研究结果也为临床上预防和治疗与性别发育异常相关的疾病提供了潜在的干预靶点。

[摘自《Nature》643,262-270(2025)]

Nature: 450 毫秒预测未来: 神经科学突破 揭示多维奖赏算法,赋能精准行为干预

2025 年 6 月 4 日,来自葡萄牙里斯本 Joseph J. Paton 教授的研究团队在期刊《Nature》上发表了题为“A multidimensional distributional map of future reward in dopamine neurons”(多巴胺神经元未来奖励的多维分布图)的研究论文。在这项研究中,核心内容是研究中脑多巴胺神经元(DANs)如何编码未来奖励的时间和幅度信息。研究提出了时间-幅度强化学习(TMRL)模型,这是一种多维分布强化

学习方法,能够学习未来奖励的时间和幅度的联合分布。通过在小鼠行为实验中记录多巴胺神经元的活动,研究人员发现这些神经元的活动表现出显著的时间折扣和奖励幅度调谐多样性,从而能够从短暂的群体反应中构建出未来奖励的二维概率图。这一发现揭示了多巴胺神经元在编码未来奖励信息方面的复杂性和灵活性,并为理解动物行为决策提供了新的视角。

研究首先介绍了时间-幅度强化学习(TMRL)模型,该模型扩展了传统的强化学习算法,能够学习未来奖励的时间和幅度的联合分布。研究者通过小鼠的行为实验,训练小鼠在不同的气味提示下预期不同时间延迟和幅度的奖励。实验中,研究人员记录了小鼠中脑多巴胺神经元的活动,并分析了这些神经元对奖励预测线索的反应。

研究发现,多巴胺神经元在编码未来奖励信息时表现出显著的多样性。具体来说,不同神经元对奖励时间的折扣率(temporal discount factor)和奖励幅度的调谐(tuning for reward magnitude)存在显著差异。这种多样性使得系统能够从仅 450 毫秒的多巴胺神经元群体反应中构建出未来奖励的二维概率图,从而为动物提供关于未来奖励时间和幅度的详细信息。

此外,研究人员还发现,多巴胺神经元群体对奖励时间的预测与小鼠的行为预期密切相关。例如,当小鼠开始舔舐的时间较早或较晚时,解码出的未来奖励时间分布也会相应地提前或延后。这表明多巴胺神经元的活动不仅反映了奖励的时间和幅度信息,还可能直接参与指导动物的行为决策。

该研究还探讨了多巴胺神经元如何适应环境变

化。通过改变奖励时间分布,研究人员观察到多巴胺神经元的时间折扣率会相应调整,以优化对奖励时间的编码。这种适应性表明,多巴胺神经元的编码机制能够根据环境统计特性动态调整,从而最大化信息编码效率。

通过对提出的 TMRL 模型和实验验证,揭示了多巴胺神经元在编码未来奖励信息方面的复杂性和灵活性。研究结果表明,多巴胺神经元不仅能够编码奖励的时间和幅度信息,还能根据环境变化动态调整其编码策略。这一发现为理解动物如何在复杂多变的环境中做出最优决策提供了新的理论基础。

未来的研究可以进一步探索多巴胺神经元如何与其他脑区协同工作,以实现更复杂的行为决策。此外,这一研究结果也为开发更高效的人工智能算法提供了生物学上的启发,特别是在处理动态环境和多维信息方面。

[摘自《Nature》642,691-699(2025)]

Nature: 胚胎整合式全脑神经发育监测平台

2025 年 6 月 11 日,来自哈佛大学约翰 A. 保尔森工程与应用科学学院 Jia Liu 教授的研究团队在期刊《Nature》上发表了题为“Brain implantation of soft bioelectronics via embryonic development”(通过胚胎发育将软生物电子器件植入大脑)的研究论文。该研究开发了一种超薄、柔软且可拉伸的生物电子设备,能够通过胚胎发育过程植入大脑,实现对神经活动的长期、稳定监测。研究团队利用两栖类动物(如非洲爪蟾和墨西哥钝口螈)的胚胎模型,将这种生物电子设备植入胚胎的神经板中,随着胚胎发育,设备能够自然地与大脑组织整合,而不影响胚

胎的正常发育。该技术为研究神经发育和神经再生提供了新的工具,也为理解神经系统在发育过程中的动态变化提供了重要手段。

研究的核心是开发一种基于聚氟醚二甲基丙烯酸酯(PFPE-DMA)的超薄生物电子设备。这种设备厚度仅为亚微米级别,具有与生物组织相似的柔软性和弹性,能够与胚胎的神经组织无缝整合。研究团队首先在非洲爪蟾胚胎中验证了设备的植入效果。他们将设备植入胚胎的神经板中,随着胚胎发育,神经板逐渐折叠形成神经管,设备也随之被整合到大脑中。通过荧光成像和基因表达分析,研究团队确认植入的设备没有对胚胎发育产生负面影响。此外,设备能够长期稳定地记录神经活动,分辨率可达毫秒级别。在墨西哥钝口螈模型中,研究团队进一步展示了设备在神经再生研究中的潜力。钝口螈具有强大的再生能力,研究团队通过植入设备记录了钝口螈在尾部截肢后的神经活动变化,并发现通过电刺激可以加速尾部的再生过程。

该研究成功开发了一种新型的生物电子设备,能够通过胚胎发育过程自然地植入大脑,并实现对神经活动的长期、稳定监测。该设备不仅在非洲爪蟾胚胎中展示了良好的生物相容性和记录能力,还在墨西哥钝口螈模型中证明了其在神经再生研究中的应用潜力。这种技术为神经科学提供了一种全新的工具,有助于深入理解神经系统的发育机制和再生过程。未来,该技术有望扩展到其他动物模型,甚至应用于人类神经发育和神经退行性疾病的治疗研究中。

[摘自《Nature》642,682-690(2025)]

Nature:哺乳细胞精准蛋白工程的 RNA 密码子扩展平台

2025 年 6 月 25 日,来自北京大学化学与分子工程学院 Peng R. Chen 教授的研究团队在期刊《Nature》上发表了题为“RNA codon expansion via programmable pseudouridine editing and decoding”(通过可编程假尿苷编辑和解码进行 RNA 密码子扩增)的研究论文。该研究开发了一种超薄、柔软且可拉伸的生物电子设备,能够通过胚胎发育过程植入大脑,实现对神经活动的长期、稳定监测。研究团队利用两栖类动物(如非洲爪蟾和墨西哥钝口螈)的胚胎模型,将这种生物电子设备植入胚胎的神经板中,随着胚胎发育,设备能够自然地与大脑组织整合,而不影响胚胎的正常发育。该技术为研究神经发育和神经再生提供了新的工具,也为理解神经系统在发育过程中的动态变化提供了重要手段。

研究的核心是开发一种基于聚氟醚二甲基丙烯酸酯(PFPE-DMA)的超薄生物电子设备。这种设备厚度仅为亚微米级别,具有与生物组织相似的柔软性和弹性,能够与胚胎的神经组织无缝整合。研究团队首先在非洲爪蟾胚胎中验证了设备的植入效果。他们将设备植入胚胎的神经板中,随着胚胎发育,神经板逐渐折叠形成神经管,设备也随之被整合到大脑中。通过荧光成像和基因表达分析,研究团队确认植入的设备没有对胚胎发育产生负面影响。此外,设备能够长期稳定地记录神经活动,分辨率可达毫秒级别。在墨西哥钝口螈模型中,研究团队进一步展示了设备在神经再生研究中的潜力。钝口螈具有强大的再生能力,研究团队通过植入设备记录

了钝口螈在尾部截肢后的神经活动变化,并发现通过电刺激可以加速尾部的再生过程。

该研究成功开发了一种新型的生物电子设备,能够通过胚胎发育过程自然地植入大脑,并实现对神经活动的长期、稳定监测。该设备不仅在非洲爪蟾胚胎中展示了良好的生物相容性和记录能力,还在墨西哥钝口螈模型中证明了其在神经再生研究中的应用潜力。这种技术为神经科学提供了一种全新的工具,有助于深入理解神经系统的发育机制和再生过程。未来,该技术有望扩展到其他动物模型,甚至应用于人类神经发育和神经退行性疾病的治疗研究中。

[摘自《Nature》642,954-964(2025)]

Science

Science:全球首款远红多巴胺传感器, 解锁神经化学网络实时同步成像

2025年6月5日,来自北京大学高级交叉学科研究院 Yulong Li 教授的研究团队在期刊《Science》上发表了题为“*In vivo multiplex imaging of dynamic neurochemical networks with designed far-red dopamine sensors*”(利用设计的远红多巴胺传感器对动态神经化学网络进行体内多重成像)的研究论文。该研究开发了一种名为 HaloDA1.0 的远红光多巴胺(DA)传感器,通过结合化学染料和遗传编码技术,实现了对多巴胺的高灵敏度检测。该传感器基于 G 蛋白偶联受体(GPCR)激活策略和环状置换荧光蛋白(cpFPs),能够在多种生物模型中实现多色

成像,同时监测多种神经化学信号。这一技术突破了传统绿色和红色荧光传感器的限制,扩展了神经化学信号检测的光谱范围,为研究神经网络中的动态变化提供了新的工具。

研究的核心是开发一种能够在远红光区域工作的多巴胺传感器。研究人员利用环状置换 HaloTag 蛋白和化学染料的结合策略,设计了 HaloDA1.0。该传感器通过调节化学染料的内酯(L)和两性离子(Z)形式之间的平衡来响应多巴胺。在体外实验中,HaloDA1.0 展示了对多巴胺的高灵敏度和特异性,响应时间在亚秒级别,并且能够与多种远红光化学染料兼容。研究人员进一步将 HaloDA1.0 与其他神经调节剂传感器(如乙酰胆碱和内源性大麻素)结合,实现了在培养神经元、急性小鼠脑切片和活体斑马鱼中对多种神经化学信号的同时监测。在小鼠中,HaloDA1.0 能够检测到由电生理刺激或药理干预引起的多巴胺释放,并且在自由活动的小鼠中实现了与光遗传学操作的双色记录。此外,研究人员还利用 HaloDA1.0 在小鼠伏隔核中同时记录了多巴胺、乙酰胆碱和环磷酸腺苷(cAMP)的动态变化,揭示了这些信号在不同行为条件下的调节模式。

该研究开发的 HaloDA1.0 传感器为神经科学研究提供了一种强大的新工具,能够在多种生物模型中实现对多巴胺的高灵敏度和特异性检测。该传感器不仅扩展了神经化学信号检测的光谱范围,还通过多色成像技术实现了对多种神经调节剂的同时监测。这一技术的发展为深入理解神经网络中的动态变化提供了新的视角,有助于揭示神经调节剂在行为和神经精神疾病中的作用机制。未来,该

技术有望进一步扩展到其他神经调节剂的检测,并在更广泛的神经科学研究中得到应用。(摘自《Science》第 388 卷,第 6751 期)

Science: CRISPR 抗病毒免疫的

NAD⁺ 能量封锁新机制

2025 年 6 月 12 日,来自美国洛克菲勒大学霍华德休斯医学研究所 Luciano A. Marraffini 教授的研究团队在期刊《Science》上发表了题为“Cat1 forms filament networks to degrade NAD during the type III CRISPR-Cas antiviral response⁺”(在 III 型 CRISPR-Cas 抗病毒反应过程中,Cat1 形成丝状网络降解 NAD⁺)的研究论文。该研究揭示了细菌中一种新型的 CRISPR-Cas 免疫机制。研究人员发现,一种名为 Cat1 的蛋白在细菌的 III 型 CRISPR-Cas 系统中发挥重要作用,通过形成丝状网络来降解烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺),从而阻止噬菌体的感染。这一发现不仅扩展了我们对 CRISPR-Cas 系统多样性的认识,还为开发新的抗菌策略提供了潜在的靶点。

研究的核心是 Cat1 蛋白,它包含一个 CARF 域和一个 TIR 域。CARF 域能够结合环状寡腺苷酸(cOAs),而 TIR 域则负责催化 NAD⁺ 的降解。研究人员通过在金黄色葡萄球菌中表达 Cat1,并利用 CRISPR-Cas 系统激活其抗病毒反应,发现 Cat1 的激活导致 NAD⁺ 的大量消耗,进而使细菌生长停滞。这种生长停滞并非由于细胞死亡,而是一种防御机制,通过消耗 NAD⁺ 来阻止噬菌体的繁殖。研究人员进一步通过冷冻电镜技术解析了 Cat1 在结合 cA4(一种 cOAs)后的结构,发现 Cat1 形成的丝状结

构能够进一步组装成复杂的网络,显著增强 NAD⁺ 的降解效率。此外,研究人员还发现,Cat1 的丝状网络形成对于其催化活性至关重要,其活性位点由两个 TIR 域组成,通过丝状结构的组装而形成。在噬菌体感染实验中,Cat1 能够有效减少噬菌体的繁殖,从而保护细菌免受感染。

该研究揭示了 III 型 CRISPR-Cas 系统中一种独特的抗病毒机制,即通过 Cat1 蛋白形成丝状网络来降解 NAD⁺,从而阻止噬菌体的繁殖。这一机制不仅展示了 CRISPR-Cas 系统在防御机制上的多样性,还为开发新型抗菌策略提供了新的思路。通过进一步研究 Cat1 的结构和功能,未来有望开发出基于 CRISPR-Cas 系统的新型抗菌工具,以应对日益严重的抗生素耐药性问题。

(摘自《Science》第 388 卷,第 6752 期)

Science: 基底细胞克隆异常:

解锁早期肺鳞癌发生的关键密码

2025 年 6 月 12 日,来自伦敦大学学院呼吸学研究中心 Sam M. Janes 的研究团队在期刊《Science》上发表了题为“Aberrant basal cell clonal dynamics shape early lung carcinogenesis”(异常的基底细胞克隆动态决定了早期肺癌的发生)的研究论文。该研究的核心内容是研究肺癌的早期发生机制,特别是肺鳞状细胞癌(LUSC)的形成过程。研究团队通过小鼠模型和人类样本分析,揭示了气道基底细胞在肺癌早期病变中的关键作用,并提出了癌前病变形成的细胞动力学机制。该研究不仅增进了我们对肺癌早期发展的理解,还为早期癌症干预提供了新的思路。

研究团队利用一种化学致癌剂 (NTCU) 诱导的小鼠模型,模拟人类肺鳞状细胞癌的发生过程。他们发现,致癌剂暴露后,小鼠气道中的基底细胞会发生克隆竞争,导致突变克隆的非中性扩张,并最终占据整个支气管树。这种克隆动态的变化与基底细胞命运的转变相关,表现为基底细胞向一种过渡性细胞状态 (Krt4/Krt13⁺) 的积累增加,同时分化为成熟管腔细胞的能力受损。通过对小鼠和人类样本的单细胞 RNA 测序和全基因组测序,研究者们进一步确认了这种细胞命运转变的存在,并发现人类吸烟者的气道中也存在类似的细胞状态变化。此外,研究还揭示了癌前病变在不同解剖部位之间的克隆相关性,表明癌前病变的前体细胞可以通过迁移在气道中扩散,从而促进肺癌的发生。

该研究通过结合小鼠模型和人类样本分析,揭示了气道基底细胞在肺鳞状细胞癌早期发生中的关键作用。研究结果表明,致癌剂暴露导致基底细胞克隆动态的异常变化和细胞命运的转变,是肺癌早期发生的重要驱动力。此外,癌前病变前体细胞的迁移和扩散进一步促进了肺癌的发生。这些发现不仅为理解肺癌的早期发展机制提供了新的视角,还为开发早期癌症干预策略提供了潜在的靶点。未来的研究可以进一步探索这些细胞动态变化的分子机制,并开发基于这些机制的早期诊断和治疗手段。

[摘自《Science》第 388 卷,第 6752 期]

**Science: BBO-10203: 靶向 RAS-PI3K α ,
抗肿瘤且避高血糖**

2025 年 6 月 23 日,来自 BridgeBio Oncology Therapeutics 公司 Pedro J. Beltran 教授的研究团队

在期刊《Science》上发表了题为“BBO-10203 inhibits tumor growth without inducing hyperglycemia by blocking RAS-PI3K α interaction” (BBO-10203 在通过阻断 RAS-PI3K α 相互作用抑制肿瘤生长的同时也不会诱发高血糖症) 的研究论文。该研究的核心内容是关于一种新型口服药物 BBO-10203 的研究,该药物通过特异性结合并抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 α (PI3K α) 的 RAS 结合域,阻断其与 RAS 蛋白的相互作用,从而抑制肿瘤生长。研究团队通过体外细胞实验和体内动物模型实验,评估了 BBO-10203 的抗肿瘤效果及其对血糖代谢的影响,结果表明该药物在多种肿瘤模型中表现出显著的抗肿瘤活性,且不会引起高血糖等副作用。

研究团队首先通过结构生物学方法解析了 BBO-10203 与 PI3K α 的结合机制,发现该药物通过共价键结合到 PI3K α 的 RAS 结合域,阻止了 KRAS、HRAS 和 NRAS 等 RAS 蛋白与 PI3K α 的相互作用。在细胞实验中,BBO-10203 显著抑制了携带 KRAS 或 PIK3CA 突变的肿瘤细胞中 PI3K α 的激活,并且在 HER2 扩增的肿瘤细胞中也表现出强烈的抑制效果。此外,BBO-10203 与多种靶向治疗药物 (如 CDK4/6 抑制剂、雌激素受体拮抗剂、HER2 抑制剂和 KRAS-G12C 抑制剂) 联合使用时,显示出更强的抗肿瘤效果。在动物模型中,BBO-10203 单独使用或与其他药物联合使用时,均能显著抑制肿瘤生长,且未引起高血糖等副作用。这一发现表明,BBO-10203 在抑制 PI3K α 活性的同时,不影响胰岛素信号通路,从而避免了传统 PI3K α 抑制剂常见的高血糖问题。

该研究开发了一种新型的 PI3K α 抑制剂 BBO-

10203,通过特异性阻断 RAS 与 PI3K α 的相互作用,有效抑制了多种肿瘤的生长,且未引起高血糖等副作用。这一发现不仅为 PI3K α 作为肿瘤治疗靶点提供了新的策略,还为开发更安全、更有效的抗癌药物提供了重要的理论依据。BBO-10203 目前正在进行临床试验,有望为癌症患者提供一种新的治疗选择。

(摘自《Science》, DOI: 10.1126/science.adq2004)

Science: 释放因子新机制: tRNA 构象开关驱动肽链释放

2025 年 6 月 19 日,来自伊利诺伊大学芝加哥分校生物科学系 Yury S. Polikanov 教授的研究团队在期刊《Science》上发表了题为“Mechanism of release factor-mediated peptidyl-tRNA hydrolysis on the ribosome”(释放因子介导的肽基-tRNA 在核糖体上水解的机制)的研究论文。该研究的核心内容是关于蛋白质合成终止机制的研究。蛋白质合成终止是生命活动中一个关键的步骤,它确保了蛋白质的长度严格由基因决定。这一过程由释放因子(RFs)介导,RFs 能够识别 mRNA 上的终止密码子,并促进新合成的多肽链从核糖体上水解并释放出来。尽管 RFs 识别终止密码子的机制已经较为清楚,但它们如何促进肽酰-tRNA 水解的具体机制一直不明确。本研究通过解析核糖体在肽酰-tRNA 水解前的状态结构,揭示了 RFs 介导肽酰-tRNA 水解的分子机制。

研究团队利用结构生物学方法,解析了细菌核糖体在肽酰-tRNA 水解前的状态结构。他们通过

制备稳定的非水解性肽酰-tRNA,并将其与野生型和突变型释放因子(RF1)结合,获得了高分辨率的核糖体结构。结果显示,在肽酰-tRNA 水解前的状态中,并没有观察到之前假设的水解水分子。相反,RFs 诱导了肽酰-tRNA 的腺嘌呤 76(A76)核糖构象从 C2'-endo 转变为 C3'-endo,使得 A76 的 2'-OH 基团发生位移,从而能够对相邻的羰基碳进行亲核攻击。这一发现表明,RFs 通过诱导 A76 核糖的构象变化,激活了肽酰-tRNA 的 2'-OH 基团,使其能够攻击肽键,从而促进多肽链的释放。此外,研究还发现,RFs 中保守的 Gly-Gly-Gln(GGQ)基序的谷氨酰胺侧链并不直接参与催化反应,而是通过其主链氨基稳定反应中间体。这一机制与之前认为 RFs 通过激活水分子来促进肽酰-tRNA 水解的观点截然不同。

该研究揭示了释放因子(RFs)在核糖体上促进肽酰-tRNA 水解的分子机制。RFs 通过诱导肽酰-tRNA 的 A76 核糖构象变化,激活了 2'-OH 基团,从而促进多肽链的释放。这一发现不仅解决了长期以来关于 RFs 催化机制的争议,还为理解蛋白质合成终止的精细调控提供了新的视角。由于这一机制在所有生物中高度保守,因此该研究结果具有普遍意义。(摘自《Science》第 388 卷,第 6753 期)

Science: 液滴界面新路径: 常温常压下 CO⁺与氨自发合成尿素

2025 年 6 月 26 日,来自苏黎世联邦理工学院化学与应用生物科学系××的研究团队在期刊《Science》上发表了题为“Spontaneous formation of urea from carbon dioxide and ammonia in aqueous droplets”

(二氧化碳和氨在水滴中自发形成尿素)的研究论文。该研究的核心内容是关于尿素在水滴中自发形成的机制研究。尿素是一种在生命起源研究中具有重要意义分子,同时也是工业上大量生产的基础化学品。传统上,尿素的合成需要高温高压或催化剂。然而,这项研究发现,在常温常压下,尿素可以在含有氨和二氧化碳的水滴表面自发形成。这一发现不仅为理解尿素的起源提供了新的视角,还可能为工业合成尿素提供新的思路。

研究团队通过单滴实验和水滴集合实验,观察了尿素在水滴中的形成过程。他们利用光学镊子将单个水滴固定在气相中,并通过拉曼光谱实时监测尿素的形成。实验结果显示,在氨水滴暴露于二氧化碳气体后,尿素的拉曼特征峰在约 30 分钟内逐渐增强,表明尿素的自发形成。进一步的实验表明,尿素的形成依赖于未质子化的氨(NH_3)和二氧化碳的存在,而质子化的铵离子(NH_4^+)则无法促进尿素的形成。此外,研究者还提出了一个可能的反应机制:在水滴表面的酸性环境中,二氧化碳与部分溶化的氨反应生成中性的氨基甲酸(NH_2COOH),随后与另一个未质子化的氨分子反应生成尿素。这一过程类似于一个微观的流动反应器,其中化学梯度提供了非传统的反应路径。为了验证这一机制,研究者结合量子化学计算和反应扩散模型,预测了尿素的形成速率,并与实验结果一致。此外,他们还通过水滴集合实验和气相色谱-质谱(GC-MS)以及碳-13核磁共振($^{13}\text{C-NMR}$)等技术进一步确认了尿素的形成。

该研究揭示了尿素在水滴中自发形成的机制,表明在常温常压下,尿素可以在水滴表面通过一种

非传统的反应路径形成。这一发现不仅为生命起源研究中尿素的形成提供了新的解释,还可能为开发更高效、更环保的尿素合成工艺提供理论基础。研究结果强调了水滴表面化学的独特性,以及在特定条件下,表面化学如何促进在体积相中难以发生的反应。这一机制可能对其他类似的水滴化学反应具有普遍意义,并为未来的研究提供了新的方向。

(摘自《Science》第 388 卷,第 6754 期)

CELL

Cell:小鼠 CAR-T 细胞治疗后免疫治疗 相关的认知障碍

2025 年 6 月 25 日,美国斯坦福大学的 Michelle Monje 在《cell》上发表了题为:“小鼠 CAR-T 细胞治疗后免疫治疗相关的认知障碍”的研究论文,该论文旨在研究 CART 细胞治疗(一种免疫疗法)对小鼠认知功能的影响,以及其潜在的神经生物学机制。尤其关注其是否通过中枢神经系统(CNS)炎症反应而产生影响。以往研究多集中于 CAR-T 急性毒性反应(如 ICANS),而本研究关注长期、隐匿性认知损伤。

CART 细胞治疗是一种革命性的癌症治疗方法,通过改造患者自身的 T 细胞来攻击癌细胞。传统癌症治疗(如化疗和放疗)已知会导致长期的认知障碍,但免疫疗法对认知的长期影响尚不清楚。该研究假设:免疫疗法可能通过诱导神经炎症,进而导致神经细胞失调和认知障碍。该研究首先使用多种小鼠模型(包括 CNS 和非 CNS 癌症模型)来评估

CART 细胞治疗后的认知功能。通过行为测试(如新物体识别测试和 T 迷宫测试)评估注意力、短期记忆和空间工作记忆。检测脑脊液(CSF)中的细胞因子和趋化因子水平,评估神经炎症。通过免疫组化和电子显微镜技术评估少突胶质细胞和髓鞘的变化。使用单核测序技术分析人类大脑前额叶组织样本,确认治疗后微胶质细胞和少突胶质细胞的反应性状态。

研究结果分别从认知障碍、神经炎症、微胶质细胞反应性、海马神经发生受损、人类样本分析几方面进行阐述。认知障碍:在多种小鼠模型中,接受 CART 细胞治疗的小鼠在新物体识别测试和 T 迷宫测试中表现出注意力和/或短期记忆障碍。神经炎症:治疗后,小鼠的 CSF 中细胞因子和趋化因子水平持续升高,尤其是 eotaxin/CCL11、CCL2、CCL7 和 CXCL10。微胶质细胞反应性:在多个模型中观察到白质微胶质细胞的反应性增加,特别是在海马齿状回的白质区域。少突胶质细胞和髓鞘变化:治疗后,少突胶质细胞前体细胞(OPCs)和成熟少突胶质细胞数量减少,髓鞘密度降低。海马神经发生受损:治疗后,海马齿状回的神经发生减少,这与空间记忆功能障碍相关。人类样本分析:单核测序显示,接受 CART 细胞治疗的患者大脑中微胶质细胞和少突胶质细胞表现出与小鼠模型相似的反应性状态。

最后得出 CART 细胞治疗可能导致长期的认知障碍,这种障碍与神经炎症和少突胶质细胞稳态失调有关。微胶质细胞耗竭或 CCR3 趋化因子受体阻断可以挽救认知功能障碍,表明这些机制是可靶向的。这些发现为理解免疫疗法相关的认知障碍提供了新的见解,并为开发潜在的治疗策略提供了基础。

总之,这项研究揭示了 CART 细胞治疗可能对患者生活质量产生影响的一个重要方面,即长期认知障碍。研究结果强调了在癌症治疗中考虑神经免疫相互作用的重要性。通过揭示潜在的神经生物学机制,为开发减轻免疫疗法相关认知障碍的治疗方法提供了可能的靶点。研究使用了免疫缺陷小鼠模型,可能无法完全反映免疫健全小鼠或人类的免疫反应。研究未评估长期认知障碍的持续时间,也未探索其他可能的机制(如突触可塑性变化或脉络丛功能障碍)。人类样本分析的样本量较小,需要进一步研究以验证这些发现。

(摘自 Cell188,3238-3258 June12,2025)

Cell:噬菌体 Bxb1 的结构与感染动力学

2025 年 5 月 29 日,美国宾夕法尼亚州匹兹堡市匹兹堡市匹兹堡大学的 KristaG. 在《cell》上发表题为:“噬菌体 Bxb1 的结构与感染动力学”的论文,该论文旨在研究噬菌体 Bxb1 的结构和感染动力学。Bxb1 是一种感染嗜麦芽窄食单胞菌(Mycobacteriumsmegmatis)的噬菌体,具有双链 DNA 和长而灵活的尾部。文章通过冷冻电镜(cryo-EM)和冷冻电子断层扫描(cryo-ET)技术,揭示了 Bxb1 噬菌体在感染过程中与宿主相互作用的结构细节和动态变化。

嗜麦芽窄食单胞菌是一种革兰氏阳性菌,具有复杂的细胞壁结构,包括外膜(mycomembrane)和内膜。噬菌体是感染细菌的病毒,Bxb1 是一种具有长尾的噬菌体,其尾部对于穿透宿主细胞壁至关重要。噬菌体在治疗耐药性结核病和非结核分枝杆菌(NTM)感染方面具有潜力,但其感染机制尚不

清楚。

该研究使用冷冻电镜(cryo-EM)用于解析 Bxb1 噬菌体的高分辨率结构,包括衣壳、尾管和尾尖结构。其中通过 cryo-EM 解析了 Bxb1 衣壳的结构,分辨率达到 2.71Å。衣壳由 gp14 蛋白组成,具有 HK97 折叠结构,并且存在独特的 P-loop 和 CTE 结构域。尾管由 gp19 蛋白组成,具有高度的灵活性,其结构细节包括 β -折叠核心和三个环状结构域。尾尖由多个蛋白质组成,包括 gp23、gp25、gp29 等,这些蛋白质在感染过程中发生动态变化。其次使用冷冻电子断层扫描(cryo-ET):用于观察 Bxb1 噬菌体与宿主细胞相互作用的动态过程。通过 cryo-ET 观察到 Bxb1 噬菌体在感染过程中尾尖结构的显著变化,包括尾尖笼的旋转和平坦化,以及尾尖核心的开放。最后使用质谱分析和基因组分析来鉴定噬菌体颗粒中的蛋白质成分和了解 Bxb1 噬菌体的基因组织功能。

该研究发现 Bxb1 噬菌体的衣壳和尾部结构具有高度的对称性和独特的蛋白质相互作用网络。Bxb1 噬菌体在感染过程中,尾尖结构发生显著的构象变化,这些变化对于噬菌体穿透宿主细胞壁至关重要。Bxb1 噬菌体的尾尖结构可能通过与宿主细胞壁的相互作用,促进 DNA 的注入。Bxb1 噬菌体的 CTE 结构域在衣壳和尾管上都存在,这些结构域可能在噬菌体与宿主的相互作用中起到重要作用。

总之,这项研究提供了 Bxb1 噬菌体感染过程的详细结构信息,为理解噬菌体如何与宿主细胞相互作用提供了新的视角。研究结果对于开发基于噬菌体的治疗方法,特别是针对耐药性结核病和 NTM 感染的治疗策略具有重要意义。通过揭示 Bxb1 噬菌

体的结构和感染机制,为噬菌体工程和疫苗开发提供了理论基础。文章提到,尽管 Bxb1 噬菌体的结构已经得到了详细的解析,但对于其感染机制的完全理解仍然存在挑战,特别是在宿主细胞壁的复杂环境中。研究中使用的冷冻电镜和冷冻电子断层扫描技术虽然能够提供高分辨率的结构信息,但在动态过程的捕捉上仍然存在一定的局限性。对于 Bxb1 噬菌体的尾尖结构在感染过程中的具体功能和作用机制,还需要进一步的研究来验证。(摘自 Cell188, 2925-2942 May29,2025)

Cell:广泛的 N4 胞嘧啶甲基化 对 Marchantia 精子功能至关重要

2025年5月29日,英国诺里奇 NR47UH 约翰英尼斯中心的 JamesWalker 在《cell》上发表了题为:“广泛的 N4 胞嘧啶甲基化对 Marchantia 精子功能至关重要”的研究论文。该论文旨在研究地钱(Marchantiapolyomorpha)精子中 N4-胞嘧啶甲基化(4mC)文章揭示了 4mC 在地钱精子功能中的重要性,以及它在生殖发育中的作用。

DNA 甲基化是一种表观遗传修饰,主要发生在胞嘧啶(Cytosine)上,形成 5-甲基胞嘧啶(5mC)。在原核生物中,还存在 N4-甲基胞嘧啶(4mC)。而地钱是一种早期分化的陆生植物,其精子具有独特的 DNA 甲基化模式。在精子发生过程中,DNA 甲基化模式会发生重编程,这在动物和植物中都有报道。

该研究采用 RNA 测序(RNA-seq)分析地钱精子发生过程中基因表达的变化。研究发现,在地钱精子中,4mC 广泛存在于 CG 位点,覆盖了超过 50%

的 CG 位点,这是由一个在晚期精子发生中特异性表达的甲基转移酶(MpDN4MT1a)催化的。DNA 甲基化分析通过亚硫酸氢盐测序(BS-seq)、单分子实时测序(SMRT-seq)、4mC-TAB-seq 和 4mC-AMD-seq 等技术,分析地钱精子中的 DNA 甲基化模式。通过 CRISPR-Cas9 技术敲除地钱中的 4mC 甲基转移酶基因(MpDN4MT1a 和 MpDN4MT1b),并进行互补实验以验证其功能。4mC 对于精子 mRNA 含量、运动能力和生育能力至关重要。敲除 MpDN4MT1a 会导致精子转录组的改变、运动能力下降和生育能力受损。4mC 主要存在于基因区域,而转座子(TEs)则主要被 5mC 标记。这种分布模式可能有助于在受精后识别父本基因组。4mC 能够抑制染色质的可及性,并在精子成熟阶段促进转录沉默。在 MpDN4MT1a 突变体精子中,染色质可及性增加,转录活性增强。并对精子和胚胎表型分析以此来观察精子的运动能力、受精能力和胚胎发育情况。4mC 对于精子功能和受精后的胚胎发育至关重要。在自然环境中,野生型精子会比 4mC 突变体精子更具竞争力。此外,4mC 突变体精子受精后的胚胎发育中出现了更高的缺陷率。

总之,该研究首次在真核生物中发现了广泛的 4mC,并证明了其在生殖发育中的重要性。4mC 的生物学功能 4mC 在地钱精子中调节基因表达,促进精子成熟,并在受精后胚胎发育中发挥关键作用。4mC 的进化意义 4mC 的发现扩展了真核生物 DNA 修饰的多样性,并可能对理解性生殖中的表观遗传重编程提供新的视角。这项研究不仅揭示了 4mC 在真核生物中的存在和功能,而且为理解 DNA 甲基化在生殖发育中的作用提供了新的见解。此外,这

项工作还为开发基于表观遗传修饰的生物技术提供了理论基础。

(摘自 Cell188,2890-2906 May29,2025)

Cell:DNA 结合和有丝分裂磷酸化 可保护聚谷氨酰胺蛋白免受组装形成

2025 年 5 月 29 日,美国斯坦福大学的 ShadyS-aad 在《cell》上发表了:“DNA 结合和有丝分裂磷酸化可保护聚谷氨酰胺蛋白免受组装形成”的研究论文,该论文旨在探索 FOXP2 等天然富含 polyQ 的转录因子如何避免异常聚集,并尝试将这些机制应用于治疗 polyQ 扩增疾病。

聚谷氨酰胺(polyQ)扩增与神经退行性疾病中的致病性蛋白聚集有关。然而,在许多转录因子(TF)中也发现了长 polyQ 束,例如 FOXP2,一种与人类语言有关的 TF。在这里,我们探讨了 FOXP2 和其他富含谷氨酰胺的 TF 如何避免计划外组装。在整个间期,无论序列特异性如何,DNA 结合都具有增溶作用。在有丝分裂过程中,多个磷酸化事件促进 FOXP2 从染色质中驱逐并取代 DNA 的增溶功能。此外,与语言进化相关的人类特异性氨基酸替换映射到有丝分裂磷酸化补丁,即“EVO 补丁”,并降低人类 FOXP2 的组装倾向。将亨廷顿蛋白的致病形式与 DNA 结合结构域、该 EVO 贴片的拟磷酸化变体或带负电荷的肽融合足以减少组装形成,这表明控制富含谷氨酰胺的 TFs 溶解度的劫持机制可能为治疗 polyQ 扩增疾病提供新的策略。

该研究发现 DNA 结合维持 FOXP2 的可溶性,FOXP2 的聚集倾向依赖于其 polyQ 区域。DNA 结合能力受损的突变体(如 R553H)会形成核内聚集。

无论 DNA 序列特异性如何, DNA 结合本身即可抑制 FOXP2 聚集。将 DNA 结合域(如 SS07D)融合到突变体上可恢复其可溶性;有丝分裂期间磷酸化促进 FOXP2 解聚在有丝分裂期间, FOXP2 被高度磷酸化,并从染色质上解离。磷酸化位点包括 11 个 SP/TP 位点(CDK 位点)和两个富含 S/T 的区域(EVOpatch 和 pre-FHDpatch)。磷酸化模拟突变(phosphomimetic)可显著减少 FOXP2 聚集。磷酸化缺失突变(phosphodead)则导致有丝分裂期间仍保持聚集状态;人类特异的氨基酸替换增强 FOXP2 可溶性,人类 FOXP2 与黑猩猩和小鼠相比,有两个独特的氨基酸替换(T303N 和 N325S),位于 EVOpatch 区域。这些替换显著降低了 FOXP2 的聚集倾向,尤其是 T303N。这些替换也与人类语言能力的进化相关。研究人员利用天然机制抑制病理蛋白聚集,将 DNA 结合域、EVOpatch 磷酸化模拟序列或带负电肽段融合到病理性亨廷顿蛋白(HTT-polyQ)上,发现可显著减少其聚集和淀粉样形成。

总之,该研究揭示了转录因子如何通过 DNA 结合和磷酸化维持可溶性,避免聚集。首次将人类特异性 FOXP2 变异与其分子功能和语言进化联系起来。提出了利用天然机制治疗神经退行性疾病的新思路。但由于主要基于 HEK293 细胞模型,未来需在神经元等更相关细胞中验证且对聚集体的物理性质(液态或固态)未深入探讨。

(摘自 Cell188,2974-2991 May29,2025)

Cell: 纳米级 DNA 追踪揭示了 有丝分裂染色体的自组织机制

2025 年 5 月 15 日,德国欧洲分子生物学实验

室的 Kai Sandvold Beckwith 在《Cell》上发表了题为:“纳米级 DNA 追踪揭示了有丝分裂染色体的自组织机制”的研究论文,该研究旨在利用纳米级 DNA 追踪技术,在单细胞中直接观察有丝分裂染色体的三维结构变化,揭示其自组织机制。

该研究使用非变性的 DNA-FISH 技术(Loop Trace)对染色体进行多尺度(1kb-100Mb)三维追踪。观察到染色体在分裂过程中形成大量重叠的 DNA 环(loops),平均长度为 6-8Mb。这些环由 condensinII 驱动形成,condensinI 则在其内部形成更小的嵌套环。环的重叠和自排斥(self-repulsion)导致染色体形成杆状结构。结合聚合物模拟(polymer-modeling)和 condensin 功能扰动(如 SMC4 降解)验证机制。Condensin 驱动的环境挤出(loop extrusion)是染色体压缩的核心机制。环的重叠与自排斥共同作用,限制了染色体的进一步压缩,形成稳定的杆状结构。该过程不需要外部模板或连续的支架结构,是一种自组织过程。分析染色体在不同分裂阶段(间期、前期、前中期、中期)的结构变化。在 6-8Mb 的基因组距离处,染色体的物理距离出现“缩放谷(scaling dip)”,表明该尺度是染色体结构的基本单位。该特征在 condensin 缺失时消失,进一步验证其依赖于 condensin 的功能。随后构建数据驱动的聚合物模型,模拟 condensin 驱动的环境挤出过程。模拟结果与实验数据高度一致,成功复现染色体的三维结构、缩放行为和 condensin 的定位模式。组蛋白乙酰化酶抑制剂(TSA)处理增加染色质的负电荷,增强自排斥。导致染色体整体膨胀,但不影响 condensin 驱动的环境结构,说明自排斥在调控染色体密度中起重要作用。

总之,该研究首次在单细胞中原位解析了有丝分裂染色体的三维结构。提出了一个基于环挤出和自排斥的染色体自组织模型,解释了染色体杆状结构的形成机制。为理解染色体结构如何支持基因组稳定性提供了分子基础。主要基于 HeLa 细胞,未来需在更多细胞类型中验证。尽管模型与实验数据高度一致,但 condensin 的具体作用机制仍需进一步研究。

(摘自 Cell188,2656-2669 May15,2025)

Cell:通道突触介导气道保护性 化学屈骨的神经传递

2025 年 5 月 15 日,日本京都府立医科大学的 ShogoSoma 在《cell》上发表了题为:“通道突触介导气道保护性化学屈骨的神经传递”的研究论文,该论文旨在识别并解析咽喉区域化学感受细胞(PCCs)如何通过通道突触(channel synapse)与迷走神经进行通信,从而介导吞咽和咳嗽等保护性反射。

该研究使用单细胞转录组测序(scRNA-seq)鉴定咽喉区域的 PCCs 亚群,并利用电生理、钙成像、ATP 成像、光遗传学等技术研究细胞功能。构建多种基因敲除小鼠(如 Calhm3、Pou2f3、Trpm5)验证信号通路。以此在豚鼠模型中验证跨物种保守性。从结果上来看,咽喉区域存在两类化学感受细胞:下咽部味觉细胞(type II taste cells):表达 T2R 受体,介导吞咽反射。喉部纤毛细胞(tuft cells):表达 T2R 和 CALHM1/3,介导咳嗽反射。通道突触(channel synapse)是关键结构由 CALHM1/3 通道组成,释放 ATP 作为神经递质。与迷走神经末梢形成突触,激活 P2X2/P2X3 受体。在吞咽反射机制方面,下咽部

T2R+味觉细胞感知苦味物质(如 denatonium)。激活 TRPM5 和 CALHM1/3,释放 ATP,触发迷走神经介导的吞咽。从咳嗽反射机制来看喉部 T2R+纤毛细胞感知刺激物(如酸、苦味、热、机械刺激)。通过 CALHM1/3 通道释放 ATP,激活迷走神经,引发咳嗽样反射。在过敏性高反应性方面,气道暴露于霉菌过敏原(Alternaria)可增强 T2R 介导的咳嗽反射。该增强效应依赖于 CALHM3,提示纤毛细胞参与过敏性气道高反应性。

总之,该研究首次明确咽喉区域两类化学感受细胞分别介导吞咽与咳嗽反射。揭示 CALHM1/3 通道突触在气道保护性反射中的核心作用。为慢性咳嗽、过敏性气道疾病等提供新的治疗靶点(如 P2X3 受体拮抗剂)。跨物种验证(小鼠与豚鼠)提示该机制在人类中可能保守。本研究揭示了咽喉区域两类化学感受细胞通过 CALHM1/3 通道突触与迷走神经通信,分别介导吞咽和咳嗽反射。该机制不仅阐明了气道保护性反射的细胞基础,也为慢性咳嗽和过敏性气道疾病提供了潜在治疗靶点。豚鼠模型缺乏基因编辑工具,未能直接验证纤毛细胞功能。CALHM1/3 通道与线粒体/内质网的结构耦合机制尚不清楚。

(摘自 Cell188,2687-2704 May15,2025)

The Lancet

lancet:Mitapivat 治疗非输血依赖性 α -地中海贫血或 β -地中海贫血成人(ENERGIZE):一项 3 期、国际、随机、双盲、安慰剂对照试验

2025 年 7 月 5 日,黎巴嫩贝鲁特美国大学的 A-

liT Taher 教授在《cell》上发表了题为：“Mitapivat 治疗非输血依赖性 α -地中海贫血或 β -地中海贫血成人 (ENERGIZE)：一项 3 期、国际、随机、双盲、安慰剂对照试验”的研究论文，该论文旨在评估丙酮酸激酶口服激活剂 mitapivat 在患有 NTD α -地中海贫血或 NTD β -地中海贫血成人中的疗效和安全性。

该研究于 2021 年 11 月 8 日至 2023 年 3 月 31 日期间，筛选了 235 名患者，其中 194 名入组（123 名 [63%] 为女性，71 名 [37%] 为男性）。130 例患者被随机分配到 mitapivat 组，64 例患者被随机分配到安慰剂组，并形成了完整的分析集。每组中有 1 名患者被随机分配但未接受治疗，因此被排除在安全性分析集之外（mitapivat 129 名患者和安慰剂 63 名患者）。mitapivat 组的 7 例患者和安慰剂组的 1 例患者在 24 周双盲期结束前停止治疗。mitapivat 组的 130 名患者中有 55 名（42%）有血红蛋白反应，而安慰剂组的 64 名患者中有 1 名（2%）（最小二乘均数差 41% [95% CI 32 - 50]，双侧 $p < 0.0001$ ）。接受 mitapivat 治疗的 129 例患者中有 107 例（83%）报告了不良事件，接受安慰剂的 63 例患者中有 50 例（79%）报告了不良事件。mitapivat 最常报告的不良事件是头痛（mitapivat 组 129 名患者中有 29 名 [22%] 与安慰剂组 63 名患者中有 6 名 [10%]）、初始失眠（18 名 [14%] 对 3 名 [5%]）、恶心（15 名 [12%] 对 5 名 [8%]）和上呼吸道感染（14 名 [11%] 对 4 名 [6%]）。没有死亡报告。

综上所述，Mitapivat 是一种新型口服疾病修饰疗法，可显著提高 NTD α -和 β -地中海贫血患者的血红蛋白水平，改善疲劳，且耐受性良好。这是首个在 α -地中海贫血中显示疗效的随机 3 期研究，也是

首个显示疲劳显著改善的口服治疗。为 NTD 地中海贫血患者提供了新的治疗选择，尤其适用于无法接受或不愿接受输血治疗的患者。

（摘自 Vol 406 July 5, 2025）

lancet: 缺血性卒中和心房颤动后抗凝最佳时机的合作：随机对照试验 (CATALYST) 的系统评价和前瞻性个体参与者数据荟萃分析

2025 年 7 月 5 日，英国伦敦大学的 Hakim - Moulay Dehbi 博士在《lancet》上发表了题为：“缺血性卒中和心房颤动后抗凝最佳时机的合作：随机对照试验 (CATALYST) 的系统评价和前瞻性个体参与者数据荟萃分析”的研究论文，由于口服抗凝药预防急性缺血性卒中和心房颤动患者早期缺血性卒中复发的最佳时机仍不确定。该论文旨在评估缺血性卒中发作后早期 (≤ 4 天) 与晚期 (≥ 5 天) 开始直接口服抗凝剂的效果。

该研究检索了电子数据库 PubMed、Cochrane 对照试验中心注册库和 Embase，以查找从建库到 2025 年 3 月 16 日发表的随机对照试验。确定了四项符合条件的试验：TIMING (NCT02961348)、ELAN (NCT03148457)、OPTIMAS (NCT03759938) 和 START (NCT03021928)。纳入了预先注册、随机化、调查临床结局的临床试验，并纳入了急性缺血性卒中和心房颤动的受试者，纳入了 5441 名参与者（平均年龄 77.7 岁 [SD 10.0]，2472 [45.4%] 女性，美国国立卫生研究院卒中量表表位数 5 [IQR 3 - 10]）。获得了 5429 名参与者的主要结局数据。这些受试者被分配到早期或晚期 (≤ 4 天对比 ≥ 5 天) 开始批准剂量的口服抗凝剂。主要结局发生在 2683 名早

期开始口服抗凝剂的参与者中的 57 名 (2.1%), 而 2746 名参与者中有 83 名 (3.0%) 开始较晚 (OR0.70, 95% CI0.50-0.98, $p=0.039$)。早期口服抗凝剂降低了复发性缺血性卒中的风险 (2683 例中的 45 例 [1.7%] vs 2746 例中的 70 例 [2.6%], OR0.66, 0.45-0.96, $p=0.029$)。没有证据表明早期口服抗凝剂开始后症状性脑出血增加 (2683 例中的 10 例 [0.4%] vs 2746 例中的 10 例 [0.4%], 或 1.02, 0.43-2.46, $p=0.96$)。

总之, 这种大型个体病例数据为与心房颤动相关的缺血性卒中后 4 天内早期开始口服抗凝剂的疗效提供了证据, 而没有证据表明症状性脑出血造成危害。我们的数据不支持将抗凝治疗延迟长达 2 周的常见做法, 因为担心脑出血 (主要是梗死的出血转化) 在各种卒中严重程度下发生。然而, 患有非常严重卒中、严重占位性出血转化或两者兼而有之的受试者在 CATALYST 中没有得到很好的代表, 因此临床医生必须继续为这些患者做出个体化决策。此外, 该研究数据表明, 除了特殊情况外, 早期口服抗凝剂开始似乎对广泛的急性缺血性卒中和心房颤动患者有益, 在这些患者中, 可以常规使用其以降低前 30 天内早期缺血性卒中复发的风险。

(摘自 Vol 406 July5, 2025)

**lancet: Retifanlimab 联合卡铂和紫杉醇治疗
局部复发或转移性肛管鳞状细胞癌
(POD1UM-303/InterAACT-2): 一项全球性
3 期随机对照试验**

2025 年 6 月 14 日, 英国萨里郡萨顿皇家马斯登医院的 Sheela Rao 博士在《lancet》上发表了题为:

“Retifanlimab 联合卡铂和紫杉醇治疗局部复发或转移性肛管鳞状细胞癌 (POD1UM-303/InterAACT-2): 一项全球性 3 期随机对照试验” 的研究论文, Retifanlimab 在含铂化疗后进展的程序性死亡配体 1 阳性晚期鳞状细胞肛门癌 (SCAC) 中具有活性。该研究旨在前瞻性评估在初始卡铂-紫杉醇中加入 retifanlimab 治疗这种疾病的益处。

该研究于 2020 年 11 月 12 日至 2023 年 7 月 3 日期间, 在欧盟、澳大利亚、日本、英国和美国 12 个国家的 70 个中心进行。年龄 ≥ 18 岁且无法手术的局部复发或转移性 SCAC、东部肿瘤合作组体能状态为 0 或 1、既往无全身治疗且 HIV 控制良好 (即 CD4+计数 $>200/\mu\text{L}$ 和检测不到病毒载量) 的患者符合条件。患者被随机分配 (1:1) 每 4 周接受一次 retifanlimab (500mg 静脉注射) 或安慰剂组, 使用标准卡铂-紫杉醇, 持续长达 1 年。安慰剂组的患者在确诊疾病进展后可以过渡到 retifanlimab 单药治疗。主要终点根据实体瘤反应评估标准 1.1 版独立评估无进展生存期。该研究对 376 名患者进行了资格评估, 其中 308 名患者被随机分配到 retifanlimab 联合卡铂-紫杉醇组 ($n=154$) 或安慰剂联合卡铂-紫杉醇组 ($n=154$)。308 例患者中有 222 例 (72%) 为女性, 86 例 (28%) 为男性。retifanlimab 组的中位无进展生存期为 9.3 个月 (95% CI7.5-11.3), 安慰剂组为 7.4 个月 (7.1-7.7) (风险比 0.63 [95% CI0.47-0.84]; 单侧 $p=0.0006$)。与安慰剂加卡铂-紫杉醇组相比, retifanlimab 加卡铂-紫杉醇组的严重和 3 级或更差的不良事件更常见 (分别为 47.4% 对 38.8% 83.1% 对 75.0%)。最常见的 ≥ 3 级不良事件是中性粒细胞减少症 (retifanlimab 加卡铂-紫杉醇为

35.1%,安慰剂加卡铂-紫杉醇为 29.6%) 和贫血 (19.5% 对 20.4%)。retifanlimab 联合卡铂-紫杉醇组发生了 4 例致命不良事件,其中只有 1 例(全血细胞减少症)与治疗相关。安慰剂加卡铂-紫杉醇组发生了 1 例致命不良事件,与治疗无关。

该研究中,Retifanlimab 加卡铂-紫杉醇通常耐受性良好。尽管 retifanlimab 联合卡铂-紫杉醇的严重、3 级或更严重和致命不良事件的发生率高于安慰剂加卡铂-紫杉醇,但这些毒性可以通过标准措施来控制,并且卡铂-紫杉醇的递送没有受到影响。研究结果与铂类化疗与 PD-1 和 PD-L1 抑制剂的其他联合治疗的大量数据一致。此外,交叉期的安全性数据与之前报道的 PD-1 和 PD-L1 单药治疗基本相似。值得注意的是,HIV 阳性患者的治疗耐受性也很好,他们是 SCAC 风险最高的群体。本研究的主要局限性是样本量小,这反映了该疾病的罕见性,但限制了对某些亚组数据的解释。我们也没有收集有关 SCAC 初始表现的详细信息(例如,肛周肿瘤)。然而,由于不知道之前有任何接近 PODIUM-303/InterAACT-2 范围的试验,故该研究结果提供了一个重要的基准,未来可以据此对这种被忽视的疾病进行研究。(摘自 Vol405June14, 2025)

lancet: Claudin-18 亚型 2 特异性 CART 细胞疗法 (satri-cel) 与既往接受过治疗的晚期胃癌或胃食管结合部癌 (CT041-ST-01) 医生选择的治疗:一项随机、开放标签、2 期试验

2025 年 6 月 7 日,北京大学的齐长松博士在《lancet》上发表了题为:“Claudin-18 亚型 2 特异性

CART 细胞疗法 (satri-cel) 与既往接受过治疗的晚期胃癌或胃食管结合部癌 (CT041-ST-01) 医生选择的治疗:一项随机、开放标签、2 期试验”的研究论文,Claudin-18 亚型 2 (CLDN18.2) 已成为胃癌或胃食管结合部癌的一个有前途的治疗靶点。Satricabtageneautoleucel (satri-cel; 也称为 CT041) 是一种自体 CLDN18.2 特异性嵌合抗原受体 (CAR) T 细胞疗法,在 1 期临床试验中对既往接受过治疗的晚期胃癌或胃食管结合部癌患者显示出令人鼓舞的活性。该研究旨在报告了 2 期关键试验 (CT041-ST-01) 的主要结果,该试验研究了 satri-cel 治疗胃癌或胃食管结合部癌的疗效和安全性。

该研究于 2022 年 3 月 22 日至 2024 年 7 月 29 日期间,在中国筛选了 266 例患者,其中 156 例被随机分配到 satri-cel 组 (n=104) 或 TPC 组 (n=52)。satri-cel 组有 88 例 (85%) 患者接受了研究药物,TPC 组有 48 例 (92%) 患者接受了研究药物。在 satri-cel 组中,28 名 (27%) 患者既往接受过 3 线或以上治疗,72 名 (69%) 患者有腹膜转移。在 TPC 组中,10 例 (19%) 患者既往接受过 3 线或更多线治疗,31 例 (60%) 患者有腹膜转移。基于反向 Kaplan-Meier 方法,satri-cel 组无进展生存期的中位随访时间为 9.07 个月 (95% CI 6.21-13.01),TPC 组为 3.45 个月 (2.89-不可估计)。在意向治疗人群中,satri-cel 组的中位无进展生存期为 3.25 个月 (95% CI 2.86-4.53),TPC 组为 1.77 个月 (1.61-2.04) (风险比 0.37 [95% CI 0.24-0.56]; 单侧对数秩 $p < 0.0001$)。在安全性分析集(所有接受至少一剂研究药物的患者)中,satri-cel 组 88 例患者中有 87 例 (99%) 发生 3 级或更高级别治疗中出现的不良事

件,TPC 组 48 例患者中有 30 例(63%)发生 3 级或更高级别治疗中出现的不良事件。与治疗相关的最常见的 3 级或更严重的治疗中出现的不良事件是淋巴细胞计数降低(88 例患者中有 86 例[98%])、白细胞计数降低(68 例[77%]患者)和中性粒细胞计数减少(58 例[66%]患者)在 satri-cel 组中。satri-cel 组的 88 例患者中有 84 例(95%)发生细胞因子释放综合征。

总之,在这项多中心、随机、2 期研究中,与 TPC 相比,satri-cel 与无进展生存期的统计学显著增加

和总生存期的临床意义增加相关,并且在既往接受过治疗的晚期 CLDN18.2 阳性胃癌或胃食管结合部癌患者中具有可控的安全性。在全球范围内,这是 CART 细胞疗法在实体瘤中的首次随机对照研究,也是首次证明 CART 细胞疗法优于标准治疗。这些数据表明,satri-cel 可能成为该患者群体的新治疗选择,并为继续研究 satri-cel 用于晚期胃癌或胃食管结合部癌患者的早期治疗提供了强有力的理由。

(摘自 Vol 405 June 7, 2025)

行业研究

中国创新药产业十年演进全景报告（2015—2024）

在全球医药创新版图的剧烈重构中,2015—2024 年对于中国创新药产业而言,是一段被密集政策信号、技术跃迁与资本潮汐共同镌刻的“黄金十年”。回溯起点,2015 年盛夏的“7·22 临床试验数据自查核查”犹如一记重锤,砸碎了过往低水平重复、审评积压两万余件的沉疴,也砸开了制度全面革新的大门。此后,改革层层递进:国务院发布纲领性文件重塑审评审批机制,中国加入 ICH 打通技术标准与国际接轨;国家医保局挂牌,医保目录由“八年一调”变为“一年一调”,带量采购、DRG/DIP 支付改革同步展开;科创板第五套标准、港交所 18A 条款、北交所新规相继落地,为尚未盈利的研发型企业打开融资闸门。政策、监管、支付、资本四股力量交汇,形成了一个前所未有的全链条创新生态。正是在这样的宏大叙事背景下,中国创新药产业完成了从“规模追赶”到“质量竞争”的惊险一跃,开始以全球最大患者需求市场、最丰富临床资源、最活跃资本供给的三重身份,参与到全球新药创制的核心竞赛之中。以下,本报告循着目录六章的脉络,用连贯长段文字呈现这场宏大跃迁的细节与肌理。

一、政策驱动:监管改革与创新激励的双轮引擎

2015—2024 年,中国创新药政策的演进不是简单的文件叠加,而是一场以“患者可及、产业可续、

国际可融”为目标的系统性制度重构。回望 2015 年 7 月 22 日,国家食药监总局一纸《关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告》开启了“史上最严”数据核查,两万余件积压注册申请被拉回起跑线,行业第一次意识到“质量门槛”高于“速度红利”。随后,国务院 44 号文、两办 42 号文相继落地,首次将“临床价值”写进审评灵魂,并配套推出临床试验机构备案制、境外数据互认、MAH(上市许可持有人)制度,把研发、生产、流通三环节风险责任主体从“政府背书”转向“企业主体”,激活了高校、科研院所、初创公司的创新动能。

2017 年加入 ICH(国际人用药品注册技术协调会)后,中国药审标准与国际同步,跨国企业开始把中国纳入全球早期同步开发计划,国内企业也得以用同一套技术资料“一次申报、多国获批”。同年,原国家食药监总局发布《关于鼓励药品医疗器械创新实行特殊审评审批制度的意见》,突破性治疗、附条件批准、优先审评、特别审批四条“绿色通道”正式制度化,IND 审评时限由 60 个工作日压缩至 30 个工作日,NDA 平均审评周期从 24 个月缩短至 12 个月。2018 年国家医保局挂牌,医保目录由“八年一调”变为“一年一调”,带量采购、DRG/DIP 支付改革同步推进,既压缩了同质化仿制空间,也为高价

值创新药腾出了支付“腾笼”。2019—2024 年,科创板第五套标准、港交所 18A 章、北交所直联机制相继落地,为尚未盈利的研发型药企打开多层次资本市场大门。截至 2024 年底,56 家未盈利生物科技公司通过 18A 在港上市,累计募资逾 1100 亿港元;科创板第五套标准下 38 家创新药企登陆 A 股,形成“早期政府引导基金—成长期 VC/PE—成熟期 IPO”的完整资本接力。

地方层面,长三角、京津冀、粤港澳大湾区在政策“试验田”角色上各显其能:上海出台《上海市加快生物医药产业高质量发展行动方案》,对首次在中国获批的 1 类新药给予 1000 万元奖励;北京发布《加快医药健康协同创新行动计划》,将 AI 药物发现、细胞治疗、mRNA 疫苗纳入“卡脖子”技术攻关目录;深圳设立百亿级生物医药产业基金,对临床前、I 期、II 期、III 期分别给予 200—1000 万元梯度补贴。政策、资本、人才、临床资源在区域集群内高密度耦合,形成“国家顶层设计—区域配套政策—园区专业服务”的三级催化体系。十年间,政策杠杆撬动的不仅是速度和体量,更是质量与生态:审评积压由 2.2 万件降至不足 2000 件;创新药上市时间从“国外首发 8—10 年后”缩短至“全球同步或首发”;医保谈判目录中创新药占比由 2017 年的 17% 提升至 2024 年的 45%,患者支付负担平均下降 60%。政策已从“铺路者”升级为“掌舵者”,在效率、公平、可及三维度上持续校准产业航向。

二、创新药研发趋势:量质齐升的中国加速度

2015—2024 年,中国创新药研发经历了从“跟跑”到“并跑”再到局部“领跑”的十年跃迁,其速度与质量的双重提升,已成为全球医药版图不可忽视

的“中国加速度”。医药魔方 NextPharma[®]数据库显示,十年间全球共有 12263 款创新药首次进入临床,其中中国企业原研 3575 款,占比 29.2%;2024 年单年 704 款,首次超越美国(约 600 款)登顶全球首位。更关键的是,这批管线已不再是早期“替尼扎堆”的同质化红海,而是呈现出技术路径多元、靶点布局前沿、临床价值显著的新格局。

技术类型上,中国管线已形成“小分子+大分子+前沿疗法”的立体矩阵:细胞疗法以 28% 的占比位居第一,CAR-T、TCR-T、NK 及通用型细胞平台竞相绽放;小分子药物占比 20%,但结构新颖性大幅提升,蛋白降解剂(PROTAC/分子胶)、变构抑制剂、氘代药物等陆续进入临床;单克隆抗体(8%)之外,双/多特异性抗体(4%)、抗体偶联药物 ADC(3%)、小核酸药物(2%)和基因疗法(2%)同步扩容,技术光谱已可与欧美顶尖药企同台竞技。

从靶点维度出发,中国企业在全球 1840 个已知靶点中已覆盖 754 个,Top20 热门靶点覆盖率达 80%。其中,CLDN18.2、GPCR5D、CD3、CD19、BC-MA 等靶点的中国管线占比超过或接近 50%,CLDN18.2 甚至高达 81%,显示中国科学家已具备定义全球前沿靶点的话语权。值得注意的是,双/多靶点策略已成为中国创新的重要方向:CD19/BC-MA、CD19/CD20、CD20/CD3 等组合在血液瘤领域形成“组合拳击”,CD3×GPCR5D 双抗、EGFR×c-Met 三抗等新一代分子相继进入临床,为实体瘤治疗打开新窗口。

在研发深度方面,中国 FIC(同类首创)管线从 2015 年的 9 个增至 2024 年的 120 个,占全球当年 FIC 立项的 30%,增速远超欧美。在 3212 条全球创

新药赛道中,中国企业在 716 条赛道进度排名第一,占比 22%;其中肿瘤赛道领跑(45%),血液、免疫、感染、神经系统、代谢疾病多点开花。以康诺亚 CMG901(全球首个进入 III 期的 CLDN18.2ADC)、亘喜生物 GC012F(全球最快 CD19/BCMA 双靶 CAR-T)为代表的中国 FIC 项目,已在全球多中心临床中展现“Best-in-class”潜力,标志着“Fast-follow”向“First-in-class”的质变。

在临床阶段分布上,中国管线仍以早期为主: I 期占比 58%、II 期 25%、III 期 12%、注册前 5%,与全球早期高淘汰率的规律一致。但值得注意的是,过去五年中国 III 期管线占比从 7% 提升至 12%,显示本土企业正加速向后期验证冲刺;同时, I 期管线中新分子类型(双抗、ADC、小核酸)的占比逐年走高,预示未来三年将有更多差异化产品进入关键临床。

此外,中国药企对“未满足临床需求”的响应速度显著加快。以阿尔茨海默病为例,全球该领域 III 期失败率高达 99%,但中国已有三款 A β 单抗、两款 Tau 蛋白靶向小分子同步进入临床,并在剂量设计、生物标志物选择、亚洲人群数据补充等方面进行本土化创新;在 NASH 领域,中国管线数量已占全球 16%,多款 THR- β 、FXR、FGF21 靶点药物在中美同步开展 II 期试验,有望打破欧美垄断。总体而言,2015—2024 年中国创新药研发呈现出“数量爆发、质量跃升、靶点前沿、技术多元、临床提速”的鲜明特征。下一阶段,随着更多中国 FIC 项目完成 III 期验证并走向全球注册,中国有望从“全球最大新药试验场”升级为“全球新药策源地”,真正实现从“规模积累”到“价值创造”的历史跨越。

三、临床试验:从本土放量到全球拼图

制度的松绑与资本的涌入,使中国迅速成为全球最重要的临床试验中心之一。2015 年中国企业发起的全球临床试验仅 404 项,2024 年已达 1903 项,年复合增速 18.8%,连续三年稳居全球首位;国内注册试验由 373 项激增至 1763 项, I 期及 I/II 期早期试验占比由 46% 升至 58%,显示中国不仅是患者大国,更是早期临床创新的主战场。国际多中心视角下,国外药企在中国开展的 III 期试验占其中国总试验的 47%,印证了中国已是全球注册战略的关键节点;反观中国企业,海外单中心与多中心试验合计占比仅 10%,提示下一阶段全球化能力的短板。值得注意的是,2017 年 42 号文后伦理前置、机构备案、默示许可等配套改革让“人等试验”变为“试验等人”,而 2020 年后全球宏观波动叠加本土创新崛起,外企在华试验数量趋于平稳,内资企业则继续高歌猛进,形成“内升外稳”新格局。近三年,国内药企非肿瘤领域试验增速首次超过肿瘤,2024 年非肿瘤占比已突破 50%,显示中国临床资源正从肿瘤“单极”走向多疾病领域“多极”。

四、注册申报与上市:速度革命与本土崛起

审评加速通道的常态化使用,使中国成为全球创新药首发的新热土。2015—2024 年全球 923 款首次获批的创新药中,中国首发占比由 4% 跃升至 38%,2024 年单年 92 款,其中国产 42 款,占比首次突破四成。突破性治疗、优先审评、附条件批准三类加速程序累计惠及 1100 余个品种/适应症,平均上市周期较常规路径缩短 602 天;医保谈判常态化后,2021—2024 年谈判成功药品 90% 在获批两年内纳入医保,上市到放量周期大幅压缩。FIC 药物在中

国累计上市 153 款,其中进口仍占九成,但国产 11 款已呈星火燎原之势;百济神州泽布替尼在头对头研究中击败伊布替尼,康方生物依沃西单抗在与帕博利珠单抗对照研究中取得优效,为国产 FIC 正名。与此同时,上市即放量的故事不断上演:罗沙司他中国首发 18 个月后销售额突破 20 亿元,西达本胺 24 个月进入 30 亿元俱乐部,显示中国市场的支付能力与临床需求足以支撑重磅炸弹级产品快速崛起。

五、商业化趋势:医保支付、市场竞争与渠道裂变

中国核心医院药品市场规模由 2015 年的 6610 亿元增长至 2024 年的 8822 亿元,年均复合增长率 3.3%,其中创新药份额由 21% 提升至 29%,增量主要来自 2015 年以后上市的新药,后者 2024 年已占据整体市场 10% 的份额,成为结构性增长的主力。医保端,2017 年首次国家谈判以来,平均降价 60%、最高 94% 的砍价并未阻挡放量脚步,反因“以价换量”催生销售额倍增案例;支付改革层面,DRG/DIP 2.0 版明确创新药可“特例单议”,2024 年首发价格形成机制赋予企业更多自主定价权,北京、上海、广东等省市试点医保与商业保险共保模式,为高值创新药预留支付空间。市场端,抗肿瘤和免疫调节剂领域创新药份额五年提升 24 个百分点,仿制药相应下降 29 个百分点,呈现典型的“腾笼换鸟”;但呼吸系统、全身性激素等领域仿制药凭借价格优势仍固守阵地,提示创新替代并非线性。渠道端,三级医院药事会准入门槛高、医保总额控费严,迫使企业“院内处方、院外拿药”成为常态,DTP 药房、互联网医院、惠民保特药责任共同构成院外千亿级市场,PD-1、EGFR、VEGFR 靶点药物院外销售占比已分

别达 44%、37%、30%,创新药多渠道商业化生态雏形已现。

六、投融资与国际化:资本浪潮与全球布局

一级市场方面,2015—2024 年中国创新药领域累计融资 1.23 万亿元人民币,2021 年达顶峰后连续四年下滑,2024 年融资总额仅为 2020 年高点的 24%,但放射性药物、ADC、小核酸等细分赛道在寒冬中仍获资本青睐。港交所 18A、科创板、北交所先后为未盈利企业提供上市通道,累计助推逾百家公司登陆公开市场;2020 年高峰时期全球药企上市 38 家,中国独占鳌头。2021 年下半年起全球生物科技板块回调,港股生物科技指数最大回撤逾七成,倒逼投资机构转向并购、NewCo、海外二次上市等多元退出。2024 年国内企业并购交易 22 起,同比翻番;NewCo 模式通过在海外设立新公司引入国际资本,为早期管线提供了新的价值实现通道。国际化维度,License-out 交易总额十年累计突破 1500 亿美元,2024 年单年 519 亿美元、首付款 41 亿美元,美国企业受让金额占比 55%,ADC、双抗、细胞疗法、小核酸成为授权热点;18 款中国原研药已在海外获批,2024 年新增 14 款,足迹遍及欧美、日本、东南亚、中东、南美。传奇生物与强生合作的 BCMACAR-T 产品 2024 年全球销售额突破 5 亿美元,成为合作出海的标杆案例;与此同时,36 项授权因临床数据或监管策略分歧终止,提醒中国企业在国际化征途中需更关注差异化价值与海外监管合规。

站在 2025 年节点回望,中国创新药产业已完成“量的积累”,正走向“质的蝶变”。未来十年,制度红利仍需持续释放:监管与国际接轨、支付体系多元、准入梗阻疏通、资本生态重塑、基础研究加码,将

成为决定产业能否由“并跑”迈向“领跑”的关键。2035 年远景目标提出“具有全球竞争力的医药创新生态”，这不仅需要政策精准发力，更需要企业摒弃内卷式同质化竞争，回归临床需求与技术突破的本源；需要医保、医疗、医药三医协同，打通入院“最后一公里”，让创新药真正惠及患者；更需要资本从短

周期套利转向长周期陪伴，以耐心资本孕育源头创新。唯有如此，中国才能在全球生物医药版图中完成从“参与者”到“规则制定者”的华丽转身，为全球患者贡献更多中国方案。

(来源：医药魔方)

中国智慧医疗行业发展研究报告

随着“健康中国 2030”战略的持续推进以及数字中国建设进入深水区,智慧医疗已从传统的信息系统集成跃升为覆盖医疗服务全要素、贯穿药械产业全价值链、联动居家社区全场景的系统性变革力量。新一代信息技术与生命科学深度融合,不仅重塑了诊疗流程、就医体验和资源配置方式,更在政策、资本、需求与技术多重驱动下,形成了政府主导、医院主建、企业主营、金融赋能、监管护航的协同生态。本报告立足于 2024—2025 年最新政策文本、资本市场数据、区域实践案例与产业调研成果,以官方、学术、系统之视角,对智慧医疗行业的宏观背景、政策脉络、技术底座、场景演化、投融资动向、区域经验、核心挑战及未来趋势进行全景式论述,以期为政府决策、医院管理、企业战略与资本配置提供可操作的参考依据。

一、行业背景

政策是推动智慧医疗的核心驱动力。回溯近二十年行业演进,可将政策路径划分为院内管理信息化、医疗数据信息化与医疗生态智慧化三大阶段:第一阶段以《医院信息系统基本功能规范》《全国卫生信息化发展规划纲要(2003—2010)》为标志,重点解决医院内部财务、药品、人事、流程的电子化;第二阶段伴随《电子病历基本架构与数据标准(试行)》《电子病历系统功能规范》的出台,医疗机构开始构建以患者为中心的电子病历系统,并在此基础上孕

育出互联网医院新业态;第三阶段自 2020 年《关于深入推进“互联网+医疗健康”“五个一”服务行动的通知》发布以来,政策重心转向区域互联互通、智慧医院分级评价、AI 医疗器械审评创新及 DRG/DIP 支付改革,力图实现跨机构、跨地域、跨系统的数据共享和业务协同。2024 年 5 月,北京市人民政府印发《加快医药健康协同创新行动计划(2024—2026 年)》,明确提出支持医疗大模型开发应用;同年 10 月,国家卫健委发布《关于建立健全智慧化多点触发传染病监测预警体系的指导意见》,要求到 2030 年建成基于人工智能、大数据、云服务的国家公共卫生监测网络。各省市政府同步响应:上海以“便捷就医服务”数字化转型 2.0 为抓手,深圳出台《加快打造人工智能先锋城市行动计划(2025—2026 年)》,江苏上线“影像云”“检验云”实现全省检查结果互认。政策供给从顶层设计到地方试点层层递进,为智慧医疗提供了稳定、透明、可预期的制度环境。

智慧医疗快速发展下的企业合规要求持续深化。伴随药品上市许可持有人制度、医疗器械注册人制度的全面实施,医药及医疗器械企业面临全生命周期质量管控与数据安全合规的双重压力。2019 年修订的《药品管理法》首次将网络销售处方药纳入法律框架,要求医药电商确保处方来源真实、可追溯;2023 年《药品经营和使用质量监督管理办法》进

一步细化药品流通环节数据留存、冷链监测、不良反应上报的技术规范。国家药监局2024年发布《人工智能医疗器械注册审评要点》，对算法训练数据、性能验证、临床评价、上市后监测提出系统性要求。德勤D-GSP药品和医疗器械经营质量管理平台等数字化合规解决方案的引入，使得药械企业在GMP、GSP、GDP等环节的合规风险事件发生率最高降低90%，业务连续性提升40%，充分显现出合规数字化、智能化对企业可持续经营的保障作用。

智慧医疗投融资热度不减，更加青睐具备长期商业化能力的项目。2019—2023年，行业累计发生投融资事件458起，总金额约680亿元。2019年融资事件13起、金额7亿元；2021年进入高峰期，融资事件121起、金额168.4亿元；2022—2023年受估值调整、医疗反腐等外部因素影响，节奏有所放缓，2023年事件95起、金额76.2亿元，但单笔平均金额提升至0.8亿元，显示资本趋于理性，更关注盈利模式清晰、技术壁垒高、合规体系完善的成长期及成熟期项目。赛道分布方面，AI医学影像、AI药物研发、智能医疗设备、数字疗法及区域信息化平台融资频次居前；腾讯、阿里、华为、京东等头部互联网及ICT企业持续加码，通过战略投资、联合研发、生态孵化等方式深度绑定优质资产。2024年讯飞医疗、健康之路等企业相继登陆港股，募资总额超10亿港元，标志着智慧医疗企业在二级市场获得认可，资本退出渠道进一步畅通。

医疗服务新需求推动智慧医疗快速迭代发展。人口结构转型叠加居民健康意识升级，使医疗需求从“疾病治疗”转向“预防—治疗—康复—长期照护”全周期管理。2023年我国60岁及以上人口达

2.97亿，占比21.1%，居家、社区、机构三类场景对慢病监测、康复指导、用药提醒、紧急救助的智能化需求爆发式增长；“90-7-3”养老格局下，90%老年人选择居家养老，家庭智能保健市场迅速扩容。同时，居民健康素养水平由2014年的不足10%提升至2023年的30%，短视频、直播等数字媒介成为医学科普主阵地，抖音平台2023—2024年度新增医疗科普视频370万条，总点赞量超300亿次，显著降低医患信息不对称。需求侧的持续扩张为智慧医疗新产品、新业态、新模式的快速渗透提供了广阔的市场基础。

新兴技术持续拓展智慧医疗服务边界。人工智能、云计算、大数据、物联网、5G、XR等技术的融合创新，使医疗场景突破了时空、人力、算力的传统限制。2025年中国AI医疗解决方案市场规模预计突破200亿元，2030年将超1,000亿元。医学影像AI已在肺结节、冠脉、乳腺、视网膜等领域实现大规模商业落地；自然语言处理驱动的病历质控、临床辅助决策、智能导诊显著提升医生工作效率；XR技术在外科手术规划、介入导航、康复训练中进入临床验证阶段；5G+物联网实现院前急救、远程会诊、移动查房、居家体征监测的实时数据回传。技术成熟度曲线与医疗需求曲线的交汇，推动智慧医疗从“工具替代”走向“流程再造”和“模式创新”。

二、应用场景多元化发展

创新价值链进一步深化。药械企业以数字化、智能化手段重构研发、生产、流通、上市后监测全生命周期价值链。在研发环节，人工智能与计算机辅助药物设计(CADD)融合，加速靶点发现、先导化合物优化及临床试验患者招募；志道生物通过CADD+

AIDD 平台在抗肿瘤、罕见病领域布局 40 余项自主知识产权管线。在生产环节,数字孪生工厂、连续制造、智能质控系统实现关键工艺参数实时监测与自动纠偏,生产效率提升 20% 以上,批次放行时间缩短 30%。在流通与上市后环节,区块链追溯体系与 IoT 温控设备确保药品全程可视、可控、可追溯,企业合规风险显著降低。整体而言,数智化手段使药械价值链的响应速度、质量水平与成本结构同步优化,为行业带来持续竞争优势。

区域医疗智慧化加深。以区域医联体、医共体、专科联盟、远程协作网为载体的分级诊疗体系,通过统一数据标准、共享医疗资源、联动医保支付,实现优质资源下沉和患者合理分流。紧密型城市医疗集团通过搭建区域检验、影像、心电、病理、消毒供应五大共享中心,实现检验检查结果互认、设备资源共享、人员统一培训;县域医共体依托一体化信息平台,打通县、乡、村三级诊疗数据,远程影像、心电、检验累计服务超 200 万例次,县域内住院率提高 3—5 个百分点;跨区域专科联盟围绕肿瘤、心血管、儿科、中医等优势学科,建设统一专病数据库和临床路径,推动基层医疗机构开展新技术、新项目 1.5 万余项;远程医疗协作网通过 5G 专网、移动诊疗车、云诊室等手段,将大城市优质资源辐射至海岛、边疆、山区,显著缩小区域间医疗水平差距。区域智慧医疗的纵深推进,使“基层首诊、双向转诊、急慢分治、上下联动”的分级诊疗格局加速形成。

智慧医院建设重视程度将持续提升。电子病历作为智慧医院的核心与基础,其应用水平直接决定医院信息化成熟度。2021—2022 年度全国医院信息化调查显示,86.16% 的医疗机构将电子病历集成

列为首要建设任务;国家卫健委要求 2025 年三级公立医院电子病历平均级别达到 5 级,实现统一数据管理和中级医疗决策支持。在政策与支付双重驱动下,医院信息化建设由“补齐短板”转向“打造长板”,专科电子病历、无纸化病案、智能临床路径、AI 病历质控、数字手术室、智慧后勤等创新应用快速普及。嘉和美康、海泰医疗、东软集团等头部电子病历厂商通过可配置化模板、专科知识库、多院区一体化部署,已覆盖超过 1,500 家医院,其中三甲医院占比 33.3%。DRG/DIP 支付改革则进一步倒逼医院提升数据质量与成本管控能力,为智慧医院建设注入持续动力。

智能家庭保健医疗进入快速发展期。在人口老龄化、慢病高发、居家养老需求激增的背景下,智能家庭保健利用可穿戴设备、远程监测、AI 健康助手、医药电商 O2O 等手段,将医疗服务从院内延伸至家庭、社区、养老机构,实现 24 小时连续健康管理。家庭医生签约服务通过 5G 快签、实人认证、电子合同等技术实现线上签约、履约、续约全流程电子化,广州、东莞、佛山等地已覆盖超 200 万居民;智能手环、智能药盒、毫米波雷达跌倒监测设备、情感陪伴机器人等新型硬件快速进入家庭场景,实时采集心率、血压、血糖、血氧等生命体征,并通过云端 AI 算法进行风险评估与主动干预。互联网医院、医药电商、商业保险与基层医疗机构联动,打造“医+药+检+险”居家健康服务闭环,形成千亿级家庭智慧医疗市场。

三、行业挑战

院内、院间互联互通仍然存在阻碍。尽管大部分三级医院已完成基础信息系统建设,但院内科室间信息化水平差异显著,部分科室数据采集不完整、

标准不统一,导致数据无法有效汇聚;院间层面,不同医院采用异构系统、私有接口,缺乏统一的患者主索引与语义标准,区域医疗信息平台重复建设、接口维护成本高企,形成新的“信息孤岛”。民营医院信息化建设缺乏顶层设计与资金持续投入,数据质量参差不齐,进一步加剧了互联互通难度。

医患人员对智慧医疗的适应性仍有待提升。患者侧,老年群体及低学历人群对智能手机、App、可穿戴设备的操作熟练度不足,对线上问诊、医保移动支付等功能存在“不会用、不敢用”的心理障碍;同时,部分智慧医疗平台界面复杂、术语专业,缺乏适老化、无障碍化设计,影响患者使用意愿。医务人员侧,新技术、新系统、新流程的引入需要额外培训与适应,若缺乏系统性培训机制及激励措施,易导致抵触情绪,进而影响系统应用效果与患者满意度。

智慧医疗相关政策法规有待完善。当前针对AI医疗、数字疗法、互联网医院、健康医疗数据跨境流动等新兴领域的法律法规仍停留在原则性、框架性层面,缺乏可操作的技术标准、责任认定与处罚细则;健康医疗数据安全与隐私保护面临数据分类分级、脱敏、加密、跨境评估等多重挑战,患者对个人信息泄露的担忧日益加剧;AI算法黑箱化、系统稳定性不足、数据偏差导致的误诊风险亦缺乏有效监管与救济机制。

智慧医疗服务面临定价和支付挑战。智慧医疗项目研发投入大、技术更新快,但现行医疗服务价格形成机制尚未建立与之匹配的动态调整通道,导致大量创新项目无法获得合理回报;医保支付目录更新滞后,远程影像AI判读、数字疗法、智能随访等项目尚未纳入医保报销范围,患者自费负担重、接受度

低;同时,商业健康险产品缺乏针对智慧医疗服务的风险评估模型与精算数据,创新支付方案供给不足,制约了市场规模的快速扩张。

四、展望

院内建立统一标准和专项小组,政府领头拉齐院间数据维度。建议由卫生健康行政部门牵头,组建由医院信息中心、医保、药监、行业协会及技术企业共同参与的“智慧医疗标准委员会”,统一制定电子病历、检查检验、药品、耗材、医保结算等数据元标准、接口规范、安全要求;建立跨部门协同机制,对医院信息化建设实行“规划—预算—建设—评估”闭环管理,确保标准落地。政府层面可发布区域医疗信息集成平台“白名单”,通过集中采购、共建共享方式降低医院接口改造与运维成本;同时建立数据质量评价与绩效考核制度,将互联互通水平、数据准确率、患者满意度纳入公立医院绩效考核与医保支付挂钩指标,形成正向激励。

多渠道患者宣教和匹配个性化需求,加强外部合作来落实数智技术应用。政府与医疗机构应联合主流媒体、社交平台、基层组织,构建线上线下融合的智慧医疗宣教矩阵,针对不同年龄、教育背景、疾病谱人群,开发图文、短视频、语音播报、VR体验等多样化科普内容;在社区、药店、养老机构设立“智慧医疗体验角”,提供现场演示与志愿辅导,降低数字鸿沟。针对老年、残障等特殊群体,建议出台适老化设计标准,鼓励企业在终端设备、App界面、语音交互、客服热线等方面进行无障碍优化;同时通过政府采购、公益创投等形式,支持社会组织、科技企业、保险公司合作开发个性化健康管理方案,实现技术普惠。

筑牢数据安全壁垒,明晰法律技术规范。在数据收集环节,应遵循最小够用、明示同意、目的限定原则,建立患者授权、撤销、审计的完整链路;在数据存储与传输环节,采用国密算法、区块链存证、隐私计算、可信执行环境等多层次安全机制,确保数据在可用不可见、可控可审计状态下流动;在数据使用环节,建立分级分类授权体系,对敏感个人信息、基因数据、生物识别数据实行最高级别保护。法律层面,应加快制定《人工智能医疗健康应用管理条例》,明确 AI 系统法律责任主体、算法透明度要求、患者救济途径;技术层面,设立国家医疗 AI 测评认证中心,对算法性能、鲁棒性、公平性、可解释性开展全流程评估,建立动态监测与强制召回机制,确保 AI 医疗产品全生命周期安全有效。

制定合理且精细化的定价策略,建立多元化支付体系并开发创新支付项目。价格方面,建议医保部门建立“智慧医疗服务项目动态调整机制”,依据成本测算、临床价值、社会经济性评估结果,定期更新诊疗项目及价格;对公立医院提供的“互联网+医疗”服务实行政府指导价,对非公立医疗机构实行市场调节价,并通过成本调查、价格监测、反垄断执法等手段维护市场秩序。支付方面,借鉴“丙类目

录”思路,由国家医保局、商业保险公司、智慧医疗企业共同遴选疗效确切、成本效果优势突出的服务项目,纳入基本医保、补充保险、商业健康险、慈善捐赠、个人账户等多渠道支付范围;探索“按效果付费”“按人头付费+质量奖励”等创新支付方式,通过结余留用、超支分担机制激励医疗机构与企业持续优化技术方案和服务流程,实现患者、医保、产业多方共赢。

智慧医疗正在重构中国医疗健康体系,催生医疗资源分配与服务模式的革新。在 5G、人工智能、大数据等智能技术的协同驱动下,传统医疗体系的空间壁垒被逐步打破,医疗公平性和可及性显著提升。展望未来,政策升级、需求变革、技术进步将继续成为我国智慧医疗快速发展的重要推动力。然而,智慧医疗涉及多主体、多项目、多技术的复杂协同,数据安全、隐私保护、技术风险、定价支付等挑战亦需多方携手、共同应对。只有在政府、医疗机构、科技企业、金融资本、社会组织共同参与下,构建统一标准、合规治理、创新支付的良性生态,方能推动智慧医疗合规、向善、可持续发展,为建设健康中国提供坚实支撑。

(来源:德勤——中国智慧医疗行业白皮书)

学术交流

房室传导阻滞合并高血压患者的药学监护全程实践

李留成^{1,2}, 金靓燕^{2,3}, 石佳娜², 王玉珍¹, 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】目的探讨二度房室传导阻滞合并高血压患者的药学监护策略。方法以1例76岁男性患者为研究对象, 药师全程参与药学监护, 包括药物治疗方案调整、围术期管理、术后监护及患者教育, 并详细记录治疗过程及临床指标变化。结果患者既往血压控制不佳, 药师建议调整缬沙坦氨氯地平为沙库巴曲缬沙坦联合氨氯地平后, 血压控制良好。患者因二度房室传导阻滞成功植入起搏器, 药师向患者及家属作起搏器相关教育, 监护患者血压、血脂、电解质水平等。患者术后未发生感染等并发症。围术期发现低血钾, 给予补钾治疗。患者冠心病史, 出院时药师建议增加辛伐他汀降脂治疗, 临床药师详细交代患者居家用药注意事项及随访计划。结论本研究通过全程药学监护, 药师协助临床医生优化治疗方案, 确保患者血压、血脂等指标得到有效控制, 并降低术后起搏器相关并发症的风险。临床药师在患者教育、药物治疗调整及术后监护中发挥了重要作用, 为类似病例的药学监护提供了实践经验。

【关键词】房室传导阻滞; 高血压; 药师; 起搏器; 药学监护

二度房室传导阻滞是激动自心房传至心室过程中有部分传导中断, 即有心室脱漏现象, 可同时伴有房室传导延迟。它属于一种缓慢性心律失常, 动态心电图可为诊断提供精准、全面心电图信息。患者临床表现包括心悸、胸闷、胸痛、呼吸困难等症状, 少数患者可能还会出现意识丧失或者是抽搐的现象, 严重时会导致猝死, 严重威胁患者的生命。病因复杂, 多种原因均可引起不同程度的房室阻滞。目前临床治疗方式主要是积极治疗原发病, 去除诱因, 以及对症处理, 必要时植入临时或永久型心脏起搏器。对于有合并症的患者, 推荐积极控制合并症。本文通过对1例二度房室传导阻滞合并高血压病例进行解析总结, 为类似病例的临床治疗提供参考。

1 病例资料

患者邵某,男,76岁,已婚,BMI:26.67kg/m²。患者9天前头晕明显,无胸闷胸痛,无视物模糊,无黑矇晕厥等不适,居家多次自测心率约40~50次/分。2022-12-04于浙江省金华市中心医院心脏彩超检查提示:左房增大、二尖瓣少量反流、三尖瓣微量反流;冠脉二维重建(增强)提示:左主干管壁、左前降支近段管壁、左回旋支中远段管壁、第二对角支管壁斑块和管腔轻度狭窄,远段管壁非钙化斑块、管腔轻度狭窄,中段局部浅表心肌桥;24h动态心电图结果提示:二度房室传导阻滞、部分呈2:1传导,偶发房性早搏、部分未下传、部分二联律,偶发交界性早搏、室性早搏,门诊以“头晕”收治入院。患者高血压病史20余年,服用缬沙坦氨氯地平片(1片,口服,qd)治疗,自述血压控制可。2013年行胆囊切除术,2022年7月行白内障手术,否认饮酒史、吸烟史、药物依赖,否认药物、食物过敏史。入院诊断:1.头晕;2.二度房室传导阻滞;3.原发性高血压;4.冠状动脉粥样硬化。

住院当日患者体温:36.7℃,呼吸:18次/分,心率:95次/分,血压:179/94mmHg,其他查体无殊。住院后监测体温、血压、心率、血氧饱和度,低盐低脂普食,完善三大常规、生化、传染病四项、肿瘤指标、心脏超声、动态心电图等常规检查。初始治疗予缬沙坦氨氯地平(1片,口服,qd)控制血压。

入院次日辅助检查:总蛋白63.2g/L↓、白蛋白38.3g/L↓、谷草转氨酶14U/L↓、钾3.3mmol/L↓、高密度脂蛋白胆固醇0.9mmol/L↓、低密度脂蛋白

胆固醇(LDL-C)3.01mmol/L、非高密度脂蛋白胆固醇3.69mmol/L、超敏C反应蛋白<1.3mg/L、尿微量白蛋白弱阳性(30-80)mg/L↑、微量白蛋白/尿肌酐(ACR)+(8-15)mg/g.cr↑、总PSA4.580μg/L↑、胃泌素释放肽前体80.3pg/ml↑、红细胞计数4.23x10¹²/L↓、隐血试验弱阳性↑,心肌肌钙蛋白I、B型钠尿肽、白细胞计数、单核细胞计数、中性粒细胞计数、血红蛋白、血小板计数正常。心脏超声检查提示:室间隔基底部增厚;二尖瓣轻度反流;左室顺应性减低,收缩功能正常。心脏超声检查提示:室间隔基底部增厚;二尖瓣轻度反流;左室顺应性减低,收缩功能正常。

患者二度房室传导阻滞,心动过缓时间占比25.4%,具有永久起搏器植入指征。患者及家属要求装Mica无导线起搏器。未发现明确手术禁忌证,行心脏起搏器安装手术。完善起搏器术后,动态心电图及程控等相关检查。围术期血钾3.3mmol/L↓,给予补钾治疗;采用头孢呋辛预防性抗感染。由于初始缬沙坦氨氯地平降压效果不佳,调整降压药物为沙库巴曲缬沙坦联合氨氯地平,续观血压控制良好。起搏器程控功能检查提示:VVI起搏心律,起搏器功能正常。术后患者无胸闷胸痛等不适,穿刺点无渗血渗液,起搏器功能正常,血压达到目标血压水平,予以出院。住院期间用药明细见表1。出院时向患者用药宣教,交代居家监测血压,定期心内科门诊随访复查肝功能、血脂、肌酶;如有明显肌肉酸痛请及时就医。

表1 患者住院期间用药明细

药品通用名称	用法用量	药理作用	疗程
缬沙坦氨氯地平片	1片,口服,qd	控制血压	D1~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	补钾、补镁	D2
氯化钾注射液	7.5ml,静脉滴注,once		D2
硫酸镁注射液	10ml,静脉滴注,once		D2
头孢呋辛注射液	1.5g,静脉滴注,bid	预防手术切口感染	D2~D3
氯化钠注射液	100ml,静脉滴注,bid		
氨氯地平片	5mg,口服,qd	控制血压	D3~出院
沙库巴曲缬沙坦片	100mg,口服,bid	控制血压	D3~出院
辛伐他汀片	20mg,口服,qn	控制血脂	出院

2 讨论

2.1 高血压治疗方案调整

高血压治疗用药包括血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)、钙通道阻滞剂(CCB)、利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、β受体拮抗剂,高血压伴冠心病患者的血压控制目标是 $<140/90\text{mmHg}$,如能耐受可控制血压 $<130/80\text{mmHg}$ 。ARB通过阻断血管紧张素Ⅱ受体而发挥降压作用,可降低有心血管病史(冠心病、脑卒中、外周动脉病)的患者心血管并发症的发生率和高血压患者心血管事件风险,降低糖尿病或肾病患者的蛋白尿。ARB尤其适用于伴冠心病、左心室肥厚、心力衰竭、代谢综合征、微量蛋白尿或蛋白尿患者以及不能耐受ACEI的患者。CCB包括二氢吡啶类CCB和非二氢吡啶类CCB,主要通过阻断血管平滑肌细胞上的钙离子通道发挥扩张血管降低血压的作用;以二氢吡啶类CCB为基础的降压治疗方案可显著降低高血压患者脑卒中风险;二氢吡啶类CCB如氨氯地平能扩张冠状动脉、增加冠状动脉血流量、降低心肌耗氧量,并能降低高

血压患者脑卒中风险,尤其适用于高血压伴冠心病患者。《中国高血压防治指南2018年修订版》推荐降压药应用的基本原则包括:(1)小剂量:通常采用较小的有效治疗剂量,并根据需要,逐步增加剂量;(2)长效:优先使用长效药物,有效控制24小时血压;(3)联合:对血压 $\geq 140/90\text{mmHg}$ 的患者也可起始小剂量联合治疗。

该患者诊断为高血压合并冠心病,尿微量白蛋白弱阳性($30-80\text{mg/L}$ ↑),入院时血压 $179/94\text{mmHg}$,次日患者血压仍达 $166/78\text{mmHg}$,说明缬沙坦氨氯地平降压效果不佳,收缩压偏高。临床药师建议调整降压方案,将缬沙坦氨氯地平替换为ARNI类药物沙库巴曲缬沙坦(100mg ,口服,bid)联合氨氯地平(5mg ,口服,qd)控制血压,监测患者血压($120-130+$)/($60-70+$) mmHg ,血压控制较理想。临床药师出院宣教,交代患者监测血压,如低于 $90/60\text{mmHg}$ 或有胸闷、心悸、头晕、黑朦、晕厥等症状,及时就诊。

2.2 心脏起搏器植入术后监护

患者动态心电图提示二度房室传导阻滞,植入

Micra 无导线起搏器。术后心电图、血压监护 4 小时,观察意识、体温、心率、血压的变化,尤其观察心电图是否显示起搏信号,如有异常及时通知医生。术后嘱患肢制动,沙袋压迫 6 小时,观察有无皮下出血、渗血及感染,保持清洁、干燥。临床药师指导患者进食高纤维素、高维生素、高蛋白易消化饮食,保证能量供应,保持大便通畅。指导患者在制动肩关节前提下每 15~30min 活动手术侧肢体 1 次,术侧手指自然活动及作握拳或屈肘活动,持续至术后 3 天。术后 3 天~1 周内指导患者行术侧上肢 30° 前后甩臂运动及屈肘内旋运动,活动过程中仍要制动肩关节。出院后活动指导:如无特殊情况,术后 1 周患者可拆除缝线出院。术后第 2 周开始患者术侧手臂可逐渐抬高至肩平,使肢体与肩部呈 90° 直角,一般抬高不超过 90°。术后第 3 周开始患者术侧手臂可爬墙运动,术后第 4 周开始可锻炼患者术侧手指摸对侧耳运动。植入起搏器后经过 1 个月可以恢复正常生活,但不要做跑跳等剧烈运动。要遵循循序渐进的原则,外出活动过程中、洗澡时宜动作缓慢、温柔,避免患侧肢体做剧烈重复的甩手动作、大幅度地外展、上抬及患侧肩部负重、从高处往下跳。如果出现肩部肌肉抽动,可能是导线脱离,应立即到医院检查。

临床药师叮嘱患者定期门诊随访,最初半年每个月 1 次,半年后 3~6 个月 1 次,复查心电图、胸部 X 线摄片以了解起搏器的感知功能、带动功能及起搏器电极位置及起搏器安装处局部皮肤情况及电池电量情况。指导患者学会自我监测,牢记医生设定的起搏器频率,每天至少两次测量脉搏,如脉搏频率比起搏器设定频率少于 5 次/min,或有头晕、心悸、

胸闷等不适时应及时就诊。注意远离高电量、强磁场区域,不宜接触核磁、电缆、理疗、电灼设备;避免使用电剃须刀、口腔电钻等。接打电话用对侧耳朵接听。家用电器一般不影响起搏器工作,但一旦接触某电器或某环境出现头晕、胸闷等症状,应立即远离。勿大力揉搓起搏器处皮肤,勿穿紧身衣物,避免上肢用力过度;部分起搏器在患者进入睡眠状态时,其基础起搏频率自动改变为睡眠频率,以免引起患者不适,如需出国或更改作息时间,应重新调试参数。

2.3 围术期预防性抗感染

2015 年《抗菌药物临床应用指导原则》指出心血管手术(腹主动脉重建、下肢手术切口涉及腹股沟、任何血管手术植入人工假体或异物,心脏手术、安装永久性心脏起搏器)属于 I 类切口,可能的污染菌是金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌,推荐第一、二代头孢菌素,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染高发医疗机构的高危患者可用(去甲)万古霉素,一般预防性使用时间不超过 48h。该患者无药物过敏史,行无导线心脏起搏器置入术,围手术期使用抗生素头孢唑肟钠(1.5g,静脉滴注,bid)预防感染,使用 3 次,疗程和用药选择符合上述指导原则推荐。临床药师监测患者体温变化、术后切口疼痛等情况,患者未发生切口感染症状。

2.4 降脂治疗方案药学监护

冠心病的降脂目标为 LDL-C 水平达 1.8mmol/L 以下。他汀类药物(如辛伐他汀)能有效降低总胆固醇和 LDL-C,并能稳定斑块,降低心血管事件的发生率和病死率。辛伐他汀是目前临床常用降脂药物之一,能有效降低总胆固醇和 LDL-C,降低主动

脉和颈动脉斑块的破裂风险,减少心血管事件的发生率和病死率。该患者冠心病合并高血压史,住院期间检测 LDL-C 为 3.01mmol/L,临床药师建议进行降脂治疗。出院时增加辛伐他汀(20mg,口服,qn)降血脂。但辛伐他汀经 CYP3A4 代谢,氨氯地平能够抑制 CYP3A4,从而减慢辛伐他汀的代谢,可能导致辛伐他汀血药浓度升高,增加了肌病(肌痛、肌炎,甚至横纹肌溶解症)的发生风险。如同时服用氨氯地平,辛伐他汀的剂量不能超过 20mg/d。患者辛伐他汀的理论用量在安全范围内,临床药师仍交代患者注意肌肉疼痛的发生情况,复查血脂水平,如血脂仍不达标可门诊随诊调整降脂治疗方案。

3 结论

本案例分析强调了房室传导阻滞合并高血压患者的病情复杂性,特别是在药物选择、剂量调整和患者教育方面的挑战。通过全程药学监护,药师在优化治疗方案、围术期管理、术后监护及患者教育中发挥了关键作用。药师的专业知识和细致管理不仅确保了患者血压和血脂等指标的有效控制,还显著降低了术后起搏器相关并发症的风险。药师为临床医生提供了重要支持,提升了患者的治疗效果和生活质量,为类似病例的管理提供了宝贵的实践经验。

基于 FAERS 数据库对女性使用 PDE-5Is 不良事件的研究

李江, 赵敏, 翁娅韵, 王建平

浙江中医药大学附属第一医院(浙江省中医院), 杭州 310000

【摘要】目的: PDE-5Is 用于女性患者是超说明书用药, 本研究基于 FAERS 数据库对女性使用 PDE-5Is 药物不良事件进行挖掘与分析, 为女性患者的个体化用药提供循证依据。方法: 提取 FAERS 数据库中 2003 年 4 季度~2024 年 3 季度共 84 个季度所有女性患者使用 PDE-5Is 的数据, 采用 MedDRA26.0 对已筛选出的 ADE 名称进行 PT 标准化, 采用比例失衡法中的 ROR 和 PRR 对 ADE 报告进行信号挖掘。结果: 检索到女性患者使用西地那非相关 ADE 共 7096 份, 经筛选后得到 189 个阳性信号, 涉及系统器官分类 SOC 共 22 个; 上报数量前 5 位的 PT 为死亡、呼吸困难、感染性肺炎、病情恶化、住院治疗; 发生强度排名前 5 位的 PT 主要有血管通路部位发疹、抗凝血因子 VIII 抗体测定、血管通路部位瘙痒、肺血管阻力增大、肺血管阻力异常。女性患者使用他达拉非相关 ADE 共 6556 份, 经筛选后得到 172 个阳性信号, 涉及系统器官分类 SOC 共 20 个; 上报数量前 5 位的 PT 为呼吸困难、头痛、死亡、腹泻、感染性肺炎; 发生强度排名前 5 位的 PT 主要有心脏纤维瘤、肥厚性胃炎、肺动脉压降低、肺血管阻力异常、肺性高血压危象。结论: 相对于男性患者,

女性使用 PDE-5Is 更易发生低血压与液体潴留, 需加强监测; 他达拉非在妊娠期可能相对安全, 且显示出更好的生存获益, 但胃肠道和神经系统风险较高; 西地那非对女性心血管系统影响更突出。

【关键词】FAERS 数据库; 西地那非; 他达拉非; 女性患者; 不良事件

磷酸二酯酶 5 型抑制剂 (Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors, PDE-5Is) 是一类通过抑制环磷酸鸟苷 (cGMP) 降解、促进血管舒张的药物, 目前主要用于治疗男性勃起功能障碍 (Erectile Dysfunction, ED)。实际临床中, PDE-5Is 也用于女性患者, 在一些权威资料中, 都有关于女性的治疗用药指南, 这些与药品说明书具有同等的指导价值。《中国肺动脉高压诊断与治疗指南 (2021 版)》推荐西地那非和他达拉非等 PDE-5Is 用于肺动脉高压的治疗; 中国性学会、中华医学会男科学分会联合发布共识, 西地那非可扩张子宫动脉血流和卵巢动脉血流, 改善子宫内膜的发育, 提高妊娠成功率, 同时降低了子宫内膜过薄的不孕患者的流产率, 还可用于治疗先兆子痫及癌症辅助治疗等。

目前,说明书中只有成人男性用药不良反应数据,针对女性使用 PDE-5Is 的安全性研究极为有限,且缺乏大规模数据支持。已有研究对 PDE-5Is 的总体不良事件信号进行挖掘,发现其常见风险包括头痛、视觉异常及低血压等,但这些分析多聚焦于男性患者或未明确区分性别差异。性别作为影响药物代谢动力学和药效学的重要因素,可能导致不同群体在药物反应上的显著差异。例如,女性因激素水平、体脂分布和肝酶活性等特点,可能对药物的吸收、分布和清除产生特异性影响,进而导致不良事件谱的差异。美国食品药品监督管理局不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)作为全球最大的药物警戒数据库之一,为上市后药物的安全性监测提供了海量真实世界数据支持。本研究旨在通过 FAERS 数据库,系统性挖掘女性患者使用 PDE-5Is 的药物不良事件(Drug Adverse Events, ADE)信号,结合比例失衡法,识别性别特异性的高风险信号,并探讨其临床意义。研究结果有望为女性患者的个体化用药提供循证依据,同时补充现有药物警戒体系中的性别差异数据缺口。

1 资料与方法

1.1 数据来源

提取 FAERS 数据库中 2003 年第 4 季度至 2024 年第 3 季度上报的 ADE 报告信息,原始数据包括“DEMO”(人口学信息)、“DRUG”(用药记录)、“REAC”(不良事件)和“OUTCOME”(事件结局)等文件。根据 FAERS 指南,以“PRIMARYID”和“CASEID”为关键字段,剔除重复报告。以“sildenafil”和“tadalafil”为首要怀疑(Primary Suspect Drug, PS)药

物。性别选择“Female”,排除男性患者。采用《国际医学用语词典》(MedDRA,版本 26.0)对“REAC”中的不良事件术语进行系统器官分类(SOC)和首选术语(PT)映射。

1.2 信号挖掘方法

表 1 比例失衡法四格表

Table 1 The fourfold table of disproportionality analysis method

药物	目标不良反应	其他不良反应	合计
目标药物	a	b	a+b
其他药物	c	d	c+d
合计	a+c	b+d	n=a+b+c+d

采用比例失衡法中的报告比值比法(Reporting Odds Ratio, ROR)和比例报告比法(Proportional Reporting Ratio, PRR)对 ADE 报告进行信号检测。2 种方法均以四格表(见表 1)进行计算,取得对应的 ROR 值和 PRR 值(计算方式见表 2)。阳性信号判定标准:当 95% CI 下限>1, $a \geq 3$ 或 $PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, a \geq 3$ 即检出 1 个阳性信号。ROR 值和 PRR 值越大, ADE 的信号越强,表明目标药物与目标 ADE 间的统计学关系越强。

表 2 ROR 法和 PRR 法公式及信号检出标准

Table 2 The calculation formulars and signal detection criteria of ROR and PRR methods

算法	公式	阈值
ROR 法	$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$	$a > 3$ 且 95% CI (下限) > 1 , 则生成一个信号
	$95\% CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$	
PRR 法	$PRP = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$	$PRR \geq 2, \chi^2 \geq 4, a \geq 3$
	$95\% CI = e^{\ln(PRP) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{c+d}}}$	

2 结果

2.1 ADE 上报基本情况

FAERS 数据库共挖掘到女性患者使用西地那非的 ADE 报告 7096 例,女性患者使用他达拉非的 ADE 报告 6556 例,见表 3。从国家/地区分布来看,美国报告例数占比最高(西地那非 71.28%,他达拉非 83.48%)。除去未标明年龄的报告,≥65 岁患者的不良事件比例最高(西地那非 37.84%,他达拉非

27.44%)。临床结局分析显示,西地那非相关死亡报告占比显著高于他达拉非(32.29%vs. 14.83%),而他达拉非导致住院或住院时间延长的比例更高(33.34%vs. 26.92%)。适应症方面,肺动脉高压是主要申报适应症(西地那非 59.88%,他达拉非 55.19%)。从报告年份来看,西地那非的 ADE 上报峰值是 2019 年,他达拉非的 ADE 上报峰值是 2022 年,见图 1。

表 3 西地那非与他达拉非 ADE 报告的基本信息

Table 3 The basic information on sildenafil and tadalafil ADEs

类别	西地那非		他达拉非	
上报国家/地区	报告例数	构成比	报告例数	构成比
美国	5058	71.28%	5473	83.48%
加拿大	504	7.10%	274	4.18%
荷兰	294	4.14%	128	1.95%
英国	226	3.18%	76	1.16%
日本	168	2.37%	467	7.12%
其他国家和地区	554	7.81%	128	1.94%
未知	59	0.83%	11	0.17%
年龄/岁	报告例数	构成比	报告例数	构成比
<18	325	4.58%	153	2.33%
18-44	615	8.67%	626	9.55%
45-64	1474	20.77%	1311	20.00%
≥65	2685	37.84%	1799	27.44%
未知	1997	28.14%	2667	40.68%
结局	报告例数	构成比	报告例数	构成比
死亡	2291	32.29%	972	14.83%
致残	29	0.41%	18	0.27%
导致住院或住院时间延长	1910	26.92%	2186	33.34%
威胁生命	89	1.25%	66	1.01%
其他	1323	18.64%	745	11.36%
未知	1454	20.49%	2569	39.19%

续表

适应症(前三)	报告例数	构成比	报告例数	构成比
肺动脉高压	4249	59.88%	3618	55.19%
其他	791	11.15%	196	2.99%
未知	2056	28.97%	2742	41.82%

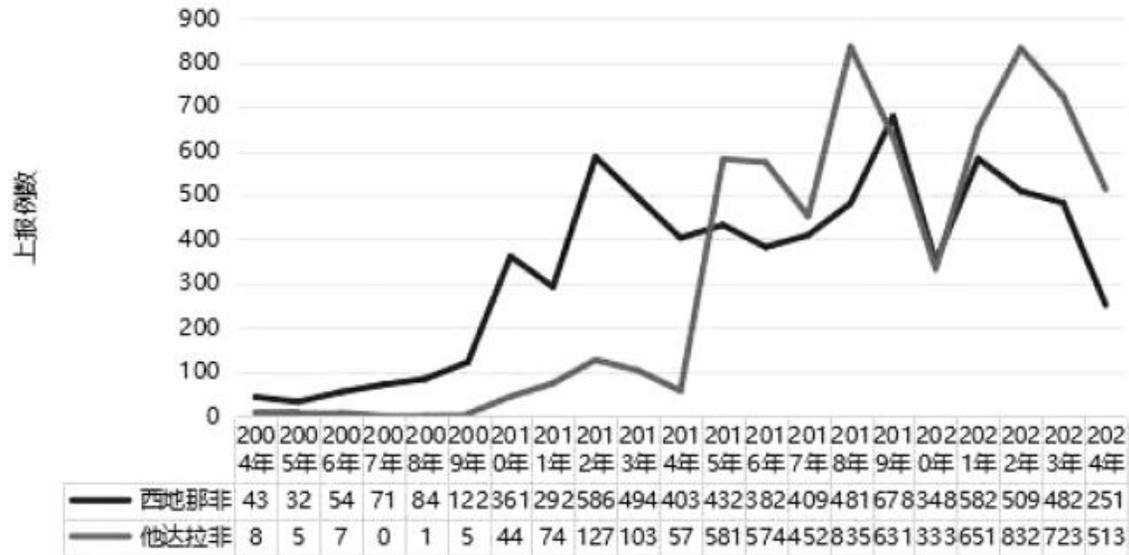


图 1 2004—2024 年女性患者应用西地那非与他达拉非的 ADE 上报例数

Figure 1 ADE uptake of sildenafil and tadalafil in female patients during 2004–2024

2.2 SOC 分布情况

依据 ROR 法和 PRR 法双重判定,对 ADE 信号逐一分析,得到女性使用西地那非的阳性信号 198 个,女性使用他达拉非的阳性信号 179 个。为减少偏倚,我们在二次筛选中排除了故意导致的产品使用问题、肺动脉高压、疑似假冒产品、产品替换问题、保险问题等与药物治疗无关的 ADE 信号,最终得到西地那非 ADE 信号共计 189 个,涉及 SOC 共计 22 个。呼吸系统疾病是两者最常见的 ADE(西地那非

16.93%,他达拉非 19.77%),其次是心脏疾病(西地那非 14.29%,他达拉非 10.47%)和各类检查异常(西地那非 10.58%,他达拉非 11.63%)。西地那非更易引起心血管、眼部和血管相关不良事件(如低血压、视觉异常),而他达拉非更倾向于全身性反应、感染和代谢异常(如头痛、尿路感染)。两种药物在罕见不良事件(如血液系统、免疫系统疾病)上均有个案报告,但比例较低(<1%)。具体 SOC 分布见表 4。

表 4 西地那非与他达拉非 ADE 阳性信号的系统器官(SOC)分布

Table 4 The distribution of positive signals of sildenafil and tadalafil ADEs at SOC level

西地那非			他达拉非		
SOC	PT 数	构成比	SOC	PT	构成比
呼吸系统、胸及纵隔疾病	32	16.93%	呼吸系统、胸及纵隔疾病	34	19.77%
心脏器官疾病	27	14.29%	各类检查	20	11.63%
各类检查	20	10.58%	全身性疾病及给药部位各种反应	18	10.47%
全身性疾病及给药部位各种反应	16	8.47%	心脏器官疾病	18	10.47%
各种手术及医疗操作	15	7.94%	感染及侵袭类疾病	16	9.30%
感染及侵袭类疾病	13	6.88%	血管与淋巴管类疾病	9	5.23%
血管与淋巴管类疾病	12	6.35%	胃肠道系统疾病	8	4.65%
眼器官疾病	10	5.29%	耳及迷路类疾病	8	4.65%
各类损伤、中毒及操作并发症	9	4.76%	各种手术及医疗操作	7	4.07%
耳及迷路类疾病	6	3.17%	眼器官疾病	6	3.49%
胃肠道系统疾病	6	3.17%	代谢及营养类疾病	5	2.91%
代谢及营养类疾病	5	2.65%	各类神经系统疾病	4	2.33%
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	2.12%	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	2.33%
肝胆系统疾病	2	1.06%	各类损伤、中毒及操作并发症	3	1.74%
各类神经系统疾病	2	1.06%	肝胆系统疾病	3	1.74%
妊娠期、产褥期及围产期状况	2	1.06%	免疫系统疾病	2	1.16%
肾脏及泌尿系统疾病	2	1.06%	良性、恶性及性质不明的肿瘤 (包括囊状和息肉状)	2	1.16%
生殖系统及乳腺疾病	2	1.06%	皮肤及皮下组织类疾病	2	1.16%
内分泌系统疾病	1	0.53%	妊娠期、产褥期及围产期状况	2	1.16%
皮肤及皮下组织类疾病	1	0.53%	各种先天性家族性遗传性疾病	1	0.58%
血液及淋巴系统疾病	1	0.53%			
各种先天性家族性遗传性疾病	1	0.53%			

2.3 相关 PT 分析

将经过二次筛选的西地那非与他达拉非阳性信号分别按报告数和强度降序排列。西地那非上报最多的 ADE 有死亡、呼吸困难、感染性肺炎、病情恶化等;高风险信号有右心室衰竭、液体潴留、肺血管阻力增大等;特殊罕见事件有血管通路部位发疹、抗凝血因子Ⅷ抗体测定等。他达拉非上报最多的 ADE 有呼吸困难、头痛、死亡、腹泻等;高风险信号有液体

潴留、鼻充血、颌骨疼痛等;心血管风险有心力衰竭、低血压等。西地那非更易导致严重心血管事件(如右心室衰竭、肺血管异常)和死亡相关报告;他达拉非以呼吸系统症状(呼吸困难、鼻充血)和全身反应(头痛、腹泻)为主,但心血管风险相对较低。西地那非和他达拉非发生频次排名前 20 的阳性信号见表 5 及表 6。西地那非和他达拉非发生强度排名前 20 的阳性信号见表 7 及表 8。

表 5 西地那非 ADE 阳性信号频次排序(前 20)

Table 5 Top 20 ADE signals in term of frequency in positive signals of sildenafil ADEs

排名	PT	SOC	n/例	ROR(95%CI)	PRR(c2)
1	死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	1522	7.48(7.06,7.91)	6.09(6659.84)
2	呼吸困难	呼吸系统、胸及纵隔疾病	527	3.10(2.83,3.38)	2.94(687.69)
3	感染性肺炎	感染及侵袭类疾病	239	2.68(2.36,3.05)	2.63(241.29)
4	病情恶化	全身性疾病及给药部位各种反应	188	2.07(1.79,2.39)	2.04(99.60)
5	住院治疗	各种手术及医疗操作	160	3.33(2.85,3.90)	3.28(251.85)
6	低血压	血管与淋巴管类疾病	153	2.86(2.44,3.36)	2.82(178.80)
7	液体潴留	代谢及营养类疾病	140	8.45(7.14,10.00)	8.31(886.91)
8	心力衰竭	心脏器官疾病	129	6.44(5.41,7.67)	6.34(573.20)
9	疾病进展	全身性疾病及给药部位各种反应	126	3.87(3.25,4.62)	3.82(259.98)
10	充血性心力衰竭	心脏器官疾病	119	5.47(4.56,6.56)	5.39(420.27)
11	呼吸衰竭	呼吸系统、胸及纵隔疾病	103	5.86(4.82,7.12)	5.79(401.66)
12	心脏疾病	心脏器官疾病	101	3.48(2.86,4.24)	3.44(172.78)
13	外周水肿	全身性疾病及给药部位各种反应	89	2.17(1.76,2.68)	2.16(54.44)
14	血氧饱和度降低	各类检查	88	6.54(5.29,8.07)	6.47(399.41)
15	右心室衰竭	心脏器官疾病	80	35.62(28.46,44.58)	34.23(2533.41)
16	肺水肿	呼吸系统、胸及纵隔疾病	80	6.52(5.23,8.13)	6.46(361.56)
17	潮红	血管与淋巴管类疾病	71	2.16(1.71,2.73)	2.15(42.60)
18	肾衰	肾脏及泌尿系统疾病	70	2.14(1.69,2.71)	2.13(40.84)
19	晕厥	各类神经系统疾病	69	2.21(1.74,2.80)	2.20(43.99)
20	鼻衄	呼吸系统、胸及纵隔疾病	67	3.247(2.55,4.13)	3.23(100.65)

表 6 他达拉非 ADE 阳性信号频次排序(前 20)

Table 6 Top 20 ADE signals in term of frequency in positive signals of tadalafil ADEs

排名	PT	SOC	n/例	ROR(95%CI)	PRR(c2)
1	呼吸困难	呼吸系统、胸及纵隔疾病	796	5.34(4.96,5.75)	4.82(2452.83)
2	头痛	各类神经系统疾病	783	3.88(3.60,4.18)	3.53(1464.85)
3	死亡	全身性疾病及给药部位各种反应	623	2.87(2.64,3.11)	2.69(680.86)
4	腹泻	胃肠系统疾病	397	2.18(1.97,2.41)	2.11(236.06)
5	感染性肺炎	感染及侵袭类疾病	241	2.94(2.58,3.34)	2.87(293.98)
6	液体潴留	代谢及营养类疾病	221	14.73(12.87,16.86)	14.27(2683.28)

续表

排名	PT	SOC	n/例	ROR(95%CI)	PRR(c ²)
7	咳嗽	呼吸系统、胸及纵隔疾病	203	2.51(2.18,2.89)	2.46(176.90)
8	低血压	血管与淋巴管类疾病	181	3.69(3.18,4.28)	3.62(341.15)
9	外周肿胀	全身性疾病及给药部位各种反应	178	4.06(3.50,4.72)	3.98(395.24)
10	胸痛	全身性疾病及给药部位各种反应	175	3.17(2.73,3.68)	3.11(250.07)
11	鼻充血	呼吸系统、胸及纵隔疾病	168	9.69(8.30,11.30)	9.46(1254.87)
12	潮红	血管与淋巴管类疾病	143	4.78(4.05,5.65)	4.70(412.65)
13	住院治疗	各种手术及医疗操作	143	3.22(2.73,3.80)	3.17(211.16)
14	肌痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	133	2.53(2.13,3.01)	2.50(118.82)
15	心力衰竭	心脏器官疾病	126	6.8(5.71,8.14)	6.71(604.12)
16	视物模糊	眼器官疾病	117	2.58(2.15,3.10)	2.55(109.36)
17	外周水肿	全身性疾病及给药部位各种反应	116	3.09(2.57,3.71)	3.05(158.19)
18	视觉损害	眼器官疾病	116	2.67(2.22,3.21)	2.64(117.03)
19	颌骨疼痛	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	113	11.57(9.59,13.94)	11.38(1049.79)
20	心悸	心脏器官疾病	109	2.56(2.12,3.09)	2.53(99.87)

表7 西地那非 ADE 阳性信号强度排名(前20)

Table 7 Top 20 ADE signals in term of intensity in positive signals of sildenafil ADEs

排名	首选语	SOC	n/例	ROR(95%CI)	PRR(c ²)
1	血管通路部位发疹	各类损伤、中毒及操作并发症	3	2852.14(296.63,27423.51)	2850.93(1482.99)
2	抗凝血因子Ⅷ抗体测定	各类检查	6	1902.23(475.64,7607.62)	1900.62(3189.83)
3	血管通路部位瘙痒	各类损伤、中毒及操作并发症	3	950.71(191.85,4711.27)	950.31(986.99)
4	肺血管阻力增大	各类检查	7	277.45(119.51,644.12)	277.17(1284.93)
5	肺血管阻力异常	呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	158.47(54.97,456.86)	158.39(409.66)
6	肺静脉狭窄	呼吸系统、胸及纵隔疾病	4	111.86(39.69,315.32)	111.80(300.03)
7	肥厚性胃炎	胃肠系统疾病	3	109.70(33.20,362.51)	109.65(200.27)
8	自身免疫性关节炎	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	4	105.65(37.59,296.90)	105.59(284.68)
9	基底节卒中	各类神经系统疾病	3	101.86(30.96,335.13)	101.82(187.03)
10	蓝视症	眼器官疾病	3	92.00(28.12,301.01)	91.97(170.09)
11	心脏指数降低	各类检查	3	83.89(25.76,273.19)	83.85(155.90)
12	突发性视觉丧失	眼器官疾病	5	75.47(30.35,187.68)	75.42(274.66)
13	内皮细胞功能异常	血管与淋巴管类疾病	5	72.04(29.02,178.88)	71.99(262.68)
14	慢性肺源性心脏病	心脏器官疾病	3	69.56(21.54,224.70)	69.54(130.31)
15	黄斑脱离	眼器官疾病	3	53.81(16.81,172.25)	53.79(101.34)
16	早产儿视网膜病变	眼器官疾病	5	53.43(21.70,131.55)	53.39(196.24)

续表

排名	首选语	SOC	n/例	ROR(95%CI)	PRR(c^2)
17	心脏移植	各种手术及医疗操作	9	52.22(26.68,102.19)	52.15(380.89)
18	新生儿低血压	血管与淋巴管类疾病	4	46.96(17.20,128.17)	46.93(130.33)
19	经性伴侣暴露	各类损伤、中毒及操作并发症	14	44.58(26.07,76.23)	44.5(527.83)
20	高输出量性心力衰竭	心脏器官疾病	3	43.21(13.58,137.47)	43.2(81.33)

表 8 西地那非 ADE 阳性信号强度排名(前 20)

Table 8 Top 20 ADE signals in term of intensity in positive signals of tadalafil ADEs

排名	PT	SOC	n/例	ROR(95%CI)	PRR(c^2)
1	心脏纤维瘤	良性、恶性及性质不明的肿瘤(包括囊状和息肉状)	3	1544.14(257.97,9242.93)	1543.44(1283.7)
2	肥厚性胃炎	胃肠系统疾病	4	164.73(57.32,473.47)	164.63(428.51)
3	肺动脉压降低	各类检查	3	128.68(38.74,427.44)	128.62(233.67)
4	肺血管阻力异常	呼吸系统、胸及纵膈疾病	3	123.53(37.29,409.25)	123.48(225.15)
5	肺性高血压危象	呼吸系统、胸及纵膈疾病	8	91.57(44.42,188.79)	91.46(576.84)
6	步行距离试验异常	各类检查	6	59.42(26.08,135.35)	59.36(272.61)
7	通气/血流比例失调	呼吸系统、胸及纵膈疾病	3	44.76(14.08,142.23)	44.74(84.56)
8	右心室扩张	心脏器官疾病	6	40.65(17.97,91.95)	40.62(186.53)
9	髂动脉闭塞	血管与淋巴管类疾病	3	38.13(12.04,120.73)	38.11(71.79)
10	慢性呼吸系统疾病	呼吸系统、胸及纵膈疾病	3	37.21(11.76,117.76)	37.19(70.00)
11	从右到左心脏分流	各种先天性家族性遗传性疾病	3	33.94(10.74,107.22)	33.92(63.64)
12	呼吸异常	呼吸系统、胸及纵膈疾病	66	32.56(25.46,41.66)	32.25(1908.00)
13	插管部位瘙痒	全身性疾病及给药部位各种反应	6	32.52(14.42,73.33)	32.49(148.30)
14	肺静脉闭塞病	呼吸系统、胸及纵膈疾病	6	29.85(13.25,67.24)	29.83(135.62)
15	肺源性心脏病	心脏器官疾病	7	25.39(11.99,53.76)	25.36(136.96)
16	右心室衰竭	心脏器官疾病	53	25.15(19.13,33.07)	24.96(1167.16)
17	系统性硬皮病	各种肌肉骨骼及结缔组织疾病	7	23.26(10.99,49.21)	23.24(124.71)
18	耗氧量升高	各类检查	16	22.67(13.80,37.22)	22.61(302.64)
19	听觉障碍	耳及迷路类疾病	9	22.45(11.60,43.48)	22.42(159.91)
20	肺动脉压升高	各类检查	11	21.11(11.62,38.37)	21.08(186.94)

3 讨论

本研究从 FAERS 中提取女性患者使用西地那非和他达拉非的不良事件报告,美国在报告国家中占首位,这与西地那非与他达拉非均在美国率先获

批用于治疗女性肺动脉高压有关,且 FAERS 数据库是美国食品和药物管理局(FDA)设立的不良事件报告系统。肺动脉高压患病率占全球人口的 1%,其中 65 岁以上人群的患病率大幅上升,住院患者平均

年龄为 66.9 ± 19.1 岁,本研究患者年龄 ≥ 65 岁占比最高,这与实际患病年龄一致。临床结局中,西地那非死亡比例 (32.29%) 明显高于他达拉非 (14.83%),预示着 he 达拉非在改善肺动脉高压患者的生存期方面相较于西地那非表现出更好的效果,有研究表明,他达拉非在使用后能够显著改善患者的 6 分钟步行距离,增加全身动脉血氧饱和度,降低平均肺动脉压,这些改善都与患者的生存期延长有关。针对女性患者,西地那非与他达拉非的适应症主要为肺动脉高压,在其他疾病方面,西地那非 (11.15%) 应用比他达拉非更广 (2.99%)。从 ADE 的上报年份可以发现,2015 年开始 he 达拉非上报数量急剧增长并超越西地那非,2021 年至 2024 年 3 季度,he 达拉非上报数量均超过西地那非且比值在不断增大,说明临床更倾向于选择长效的他达拉非。以上人口学特征研究,证明了 FAERS 数据的可靠性及研究方法的可行性。

西地那非报告的男性常见 ADE 包括头痛、潮红、恶心、消化不良、视力异常、头晕和皮疹等,本研究获取女性使用西地那非最常见的 ADE 有呼吸困难、感染性肺炎、低血压、液体潴留、心力衰竭、心脏疾病和外周水肿等,特别是消化不良和皮疹在女性患者中并不常见。he 达拉非报告的男性最常见 ADE 包括头痛、消化不良、背痛、肌痛、鼻充血、潮红和肢体痛等,本研究获取女性使用 he 达拉非最常见的 ADE 有呼吸困难、头痛、腹泻、感染性肺炎、液体潴留、咳嗽和低血压等。以上对比显示,女性使用 PDE-5Is 的 ADE 谱与男性显著不同,在临床工作中应及时识别并及时处置女性使用 PDE-5Is 相关

ADE,以保障用药安全。

西地那非和 he 达拉非虽同为 PDE-5Is,但其 ADE 谱存在显著差异,这可能归因于二者的药代动力学特性和靶点选择性。西地那非的短半衰期 (4 小时) 和对 PDE-6 的交叉抑制使其更易导致急性心血管事件 (如右心室衰竭, ROR = 35.62) 和视觉异常 (如蓝视症, ROR = 92.00)。有研究指出,西地那非的强效血管扩张作用可能加重肺动脉高压患者的右心负荷,尤其在合并低氧血症时。此外,其高风险的肺血管阻力异常 (ROR = 277.45) 可能与 PDE5 抑制后肺血管重构失衡有关。相比之下,he 达拉非的长效性 (半衰期 17.5 小时) 更易引起持续全身反应,如液体潴留 (ROR = 14.73) 和头痛 (ROR = 3.88),可能与长期 NO-cGMP 通路激活导致的血管渗透性改变相关。

不良反应事件的真实世界研究是药品上市后安全性监管的重要环节,能够客观、有效地评价药品其安全性,为临床药物的安全使用和遴选淘汰提供参考依据。基于 FAERS 数据库 2003 年 4 季度~2024 年 3 季度女性患者使用 PDE-5Is 的数据进行挖掘与分析,发现女性使用 PDE-5Is 的 ADE 谱与男性显著不同,需根据个体风险 (如妊娠状态、心血管和胃肠病史) 选择药物,并针对性监测。女性使用 PDE-5Is 更易发生低血压与液体潴留,需加强监测; he 达拉非在妊娠期可能相对安全,且显示出更好的生存获益,但胃肠道和神经系统风险较高;西地那非对女性心血管系统影响更突出。临床应建立性别化用药策略,优化安全性监测流程。

临床药师在药物相关性癫痫发作患者 治疗中的药学服务

王咪咪¹, 吴忱², 辛锡林², 寿张轩^{1*}

1. 浙江中医药大学附属第二医院药剂科, 浙江杭州 310005;

2. 浙江中医药大学附属第二医院神经内科, 浙江杭州 310005

【摘要】目的:探索临床药师在药物相关性癫痫患者治疗中的药学监护,初步建立服务流程,并评价该流程是否具有一定程度的临床应用价值。方法:临床药师以一例疑似莫西沙星诱发癫痫发作患者治疗的案例为切入点,分析患者诱发癫痫的原因,总结临床药师在药源性癫痫治疗中的药学服务模式。结果:临床药师在药源性癫痫患者诊疗中的作用:包括分析药源性癫痫发生风险,总结能诱发癫痫的药物,对医护和患者进行宣教;参与临床用药方案的制定和诊疗环节的用药风险,对药物治疗中出现的不良反应进行识别、处理和监护的综合管理,为患者选择合适的抗癫痫药物提供合理化建议,保障患者的用药安全。结论:临床药师参与到临床治疗团队中,为癫痫患者提供药学服务,可有效提高患者用药安全。

【关键词】临床药师;药物相关性癫痫;药物不良反应;药学服务

癫痫是脑神经元过度放电而引起的反复发作性脑功能障碍。其发病机制复杂,脑内兴奋性递质过多或抑制性递质过少、兴奋与抑制失衡等均可诱发

癫痫。其潜在的病因也很多,包括神经退行性疾病、系统性代谢障碍、局灶性脑损伤、中枢神经系统感染等。然而在疾病自身疾病治疗的过程中,药物诱发的癫痫也是临床治疗过程中不容忽视的。

本文回顾了一例疑似抗菌药物相关性癫痫发作患者药物治疗过程,临床药师从患者癫痫发作的原因分析到抗癫痫药物选择建议及后续出现的不良反应进行识别、监护和处理,分析总结临床药师在该疾病治疗中的药师服务模式,以期临床药师参与此类患者治疗提供参考。

1 病例概况

患者,男性,73岁,身高165cm,体重51kg,因“反复发作肢体抽搐30年,再发1天”于2023年12月16日入院。患者30年前诊断为“癫痫”,曾予“丙戊酸钠缓释片125mg qd”抗癫痫治疗,现已自行停药10余年。12月15日22:00睡眠状态下突然出现肢体抽搐,口吐白沫,呼之不应,持续20分钟后自行缓解,清醒后入睡。12月16日03:50再次出现肢体抽搐,双眼上视,呼之不应,5分钟后自行缓解,

清醒后不能回忆发作情况,以“癫痫”收住神经内科。

既往病史及用药史:“高血压”病史10余年,现未用药;焦虑状态,睡眠障碍,服用艾司唑仑片1mg,曲唑酮片16.7mg;颈动脉斑块,匹伐他汀钙片2mg;1周前因“慢阻肺急性加重”急我院呼吸科住院治疗。入院查体:体温:37.2℃,脉搏:89次/分,呼吸:19次/分,血压:160/95mmHg。入院诊断:1. 癫痫大发作状态,2. 颈动脉硬化(伴斑块形成),3. 焦虑状态,4. 高血压,5. 慢性阻塞性肺病,6. 睡眠障碍。

2 治疗经过

患者在呼吸科住院期间癫痫发作,予丙戊酸钠粉针静脉泵注持续给药,根据患者情况调整速度,查肌酸激酶(CK)68U/L,肌酸激酶同工酶(CK-MB)18.1U/L,谷草转氨酶(AST)23U/L, K^+ 3.84mmol/L, Na^+ 138.1mmol/L,肌酐(CREA)136.6 μ mol/L。12月16日下午转入神经内科后注射用丙戊酸钠400mg(溶媒NS40ml)给药速度4ml/h,同时根据症状调整给药速度,加用丙戊酸钠缓释片0.5gbid口服抗癫痫治疗。其他口服药物沿用院前治疗方案。

12月18日,患者感发热,畏寒、头胀,12月18日16时38分生化指标: K^+ 3.39mmol/L,肌酐128.5 μ mol/L,AST225U/L,谷丙转氨酶(ALT)41U/L,乳酸脱氢酶(LDH)1037U/L,CK17173U/L,CK-MB95.6U/L。12月18日21时18分复查生化指标:CREA128.2 μ mol/L,AST243U/L,LDH1023U/L,CK13440U/L,CKMB114.5U/L,脑钠肽NT-pr(BNP)1550pg/ml。患者患者CK、LDH等指标显著

增高,停用丙戊酸钠和匹伐他汀钙片,予以补液、补钾治疗。

12月19日生化指标: K^+ 3.48mmol/L, Na^+ 141.5mmol/L, Ca^{2+} 2.08mmol/L,CREA136.1 μ mol/L,ALT38U/L,AST191U/L,LDH635U/L,CK12928U/L,CK-MB78.2U/L,考虑患者癫痫发作风险较高,给予奥卡西平片0.3gbid抗癫痫治疗,患者无发热、头胀、癫痫发作等情况。

12月22日生化指标: K^+ 3.34mmol/L, Na^+ 142.5mmol/L, Ca^{2+} 1.94mmol/L,ALT32U/L,AST101U/L,LDH227U/L,CK1952U/L,CKMB29.4U/L,患者乳酸脱氢酶已恢复正常,肌酸激酶和谷草转氨酶下降明显。

12月25日患者自觉乏力,气急,活动后加重,患者入院时呼吸科带入茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂,药师已进行装置使用的宣教,药师在药学查房过程中发现患者并未按医嘱进行吸入,再次进行宣教。

12月28日患者感双下肢乏力,右上肢乏力疼痛,自行下床去卫生间时不慎跌坐在床边,感胸闷气促明显,10时39分生化: K^+ 2.42mmol/L, Na^+ 135.5mmol/L, Cl^- 92.6mmol/L, Ca^{2+} 2.06mmol/L,CRPS13.1mg/L,TP54.4g/L,ALB33.4g/L。18时49分复查电解质: K^+ 2.70mmol/L, Na^+ 128.8mmol/L, Cl^- 91.1mmol/L。给予10%氯化钾注射液7.5ml+0.9%NS250mlivgttst、10%氯化钾注射液20mlpobid(12.28-1.3)、氯化钾缓释片1gpobid(12.28-1.3)补钾治疗。

12月29日患者仍有乏力、气急,急诊生化常规: K^+ 2.87mmol/L, Na^+ 127.2mmol/L, Cl^- 90.1mmol/L,渗透压(OSM)271.3mOsm/L,患者在

补充钠钾氯基础上,血钠、血钾、血氯仍偏低,考虑与奥卡西平相关,药师建议将奥卡西平片减量为半片 bid 口服,医生采纳建议。

12 月 30 日患者精神转好,乏力减轻,仍有气急,查急诊生化常规: K^+ 3.45mmol/L, Na^+ 133.1mmol/L, Ca^{2+} 2.07mmol/L, Cl^- 99.2mmol/L。患者钾钠仍偏低,药师建议奥卡西平改为左乙拉西坦片 0.5gbid 抗癫痫治疗,医生采纳建议,同时予 10%氯化钠 10mltidpo(12.30-12.31)补钠治疗。

2024 年 1 月 1 日生化: K^+ 4.06mmol/L, Na^+ 140.7mmol/L, Ca^{2+} 2.12mmol/L, Cl^- 107.6mmol/L,

ALT 99U/L,AST 92U/L,CK 39U/L。患者电解质水平恢复正常,但转氨酶出现轻度升高,药师建议将左乙拉西坦的剂量减半,同时加用多烯磷脂酰胆碱胶囊 228mg tid 护肝治疗,医生采纳建议,继续观察患者癫痫发作及监测肝功能情况。

1 月 3 日乏力好转,无癫痫发作,患者带药出院,左乙拉西坦 0.25g bid,多烯磷脂酰胆碱胶囊 228mg tid(2 盒),茚达特罗格隆溴铵吸入粉雾剂 1 粒 qd 吸入,曲唑酮片 25mgqn。1 月 14 日门诊复诊,患者肝功能正常,癫痫也未发作。

治疗期间相关实验室检查详见图 1 和图 2。

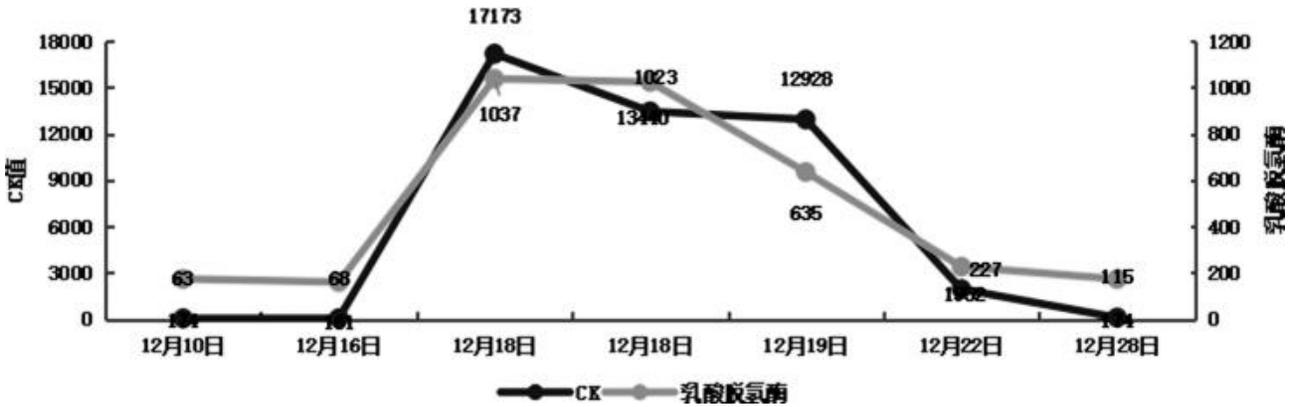


图 1 患者住院期间 CK 和乳酸脱氢酶曲线图

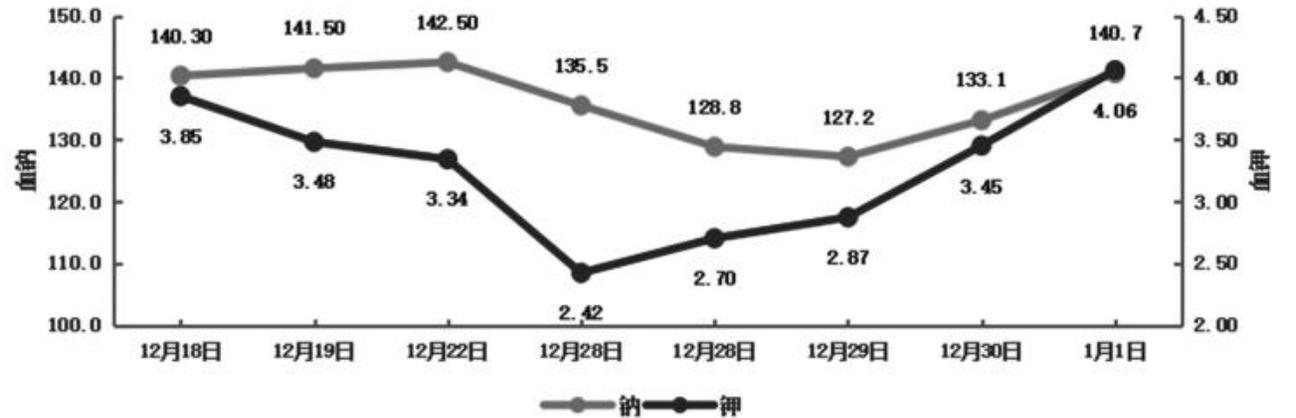


图 2 患者住院期间血钾和血钠曲线图

3 分析与讨论

3.1 癫痫发作的诱因

患者有癫痫病史,控制良好已停药,在呼吸科住院期间,突发癫痫发作,药师在药学查房过程中对患者既往史、既往用药史及过敏史情况进行着重了解,癫痫发作与药物可能存在一定的相关性。在呼吸科选用莫西沙星抗感染治疗,因喹诺酮类药物分子中存有氟原子,脂溶性强,能透过血脑屏障进入脑组织,抑制脑内抑制性递质 GABA 与其受体的结合导致中枢神经兴奋性增高,从而导致癫痫发作。使用氟喹诺酮类的患者若存在以下状况,更易诱发癫痫发作:中枢神经疾病(脑梗死、脑动脉硬化、癫痫等)、年龄>60岁、肾功能不全、静脉给药等。此外,茶碱类药物也是癫痫发作高危因素,氟喹诺酮类药物可以抑制茶碱的代谢而导致其在体内的积蓄。综合以上发作的危险因素,临床药师分析,患者有癫痫病史,存在高龄、肾功能不全、脑动脉硬化,同时联合应用莫西沙星和茶碱类药,综合诱发患者癫痫发作。

3.2 肌酶升高原因分析及处理

3.2.1 肌酶升高与药物使用相关性评价

患者 12.16 查生化指标提示 CK 和 LDH 均在正常范围,12.18 复查 CK 明显增高,不能忽视药物的因素,12.16-12.18 期间的主要药物变更是丙戊酸钠。采用诺氏不良反应评估量表来评价和确定丙戊酸钠和肌酶升高的相关性,诺氏评分为 8 分,此不良反应由丙戊酸钠引起为:很可能。

3.2.2 丙戊酸钠引起肌酶升高的原因及处理

丙戊酸钠主要通过肝脏代谢,其产物多达 50 种以上,造成患者间较大的个体差异。查阅文献发现

丙戊酸钠仅有几例横纹肌溶解的个案报道,以上患者均未监测血药浓度。该例患者仅出现血液指标的异常,尚未出现横纹肌溶解的典型症状。该患者丙戊酸钠血药浓度为 156 $\mu\text{g/L}$,超过血药浓度 50-120 $\mu\text{g/L}$ 范围。有研究显示丙戊酸钠给药剂量与丙戊酸钠血药浓度无相关性,进一步证实丙戊酸钠代谢途径和代谢产物的多样性,以及在临床实践中进行血药浓度监测重要性。因此,在临床应用中,我们需血药浓度监测的前提下指导患者的个体化给药,及时发现和处理药物不良反应,保障患者的安全。临床药师建议先停用丙戊酸钠,同时给予补液,扩大肾血流量,增加肾小球滤过率和排泄。在补液过程中会根据储量调整输液速度。关注尿液颜色,以防出现急性肾衰竭。

3.3 抗癫痫药物的选择

3.3.1 奥卡西平

患者在使用奥卡西平后出现低钠血症和低氯血症的情况,可能机制为诱发血管加压素分泌波动,或直接增加肾脏迷走神经和集合管渗透压受体对血管加压的敏感性,造成水钠平衡障碍。年龄、联用抗癫痫药、利尿剂也是奥卡西平诱发重度低钠血症的独立危险因素,此外 CYP2D6 * 4、CYP3A4、KCNJ1、AVPR2 等通过不同路径影响血钠水平。在临床应用过程中,若出现嗜睡、眩晕、虚弱、全身乏力等情况,应考虑发生低钠低氯血症可能。该患者应用奥卡西平第 4 天即出现反力等情况,虽然嗜睡、眩晕是该药常见的不良反应,但我们需要鉴别是药物还是疾病本身引起,及时监测肝肾功能、血常规、电解质等,及时发现问题及处理。

3.3.2 左乙拉西坦

患者应用两个抗癫痫药物均出现了药物不良反应,临床药师建议选用新型抗癫痫药物左乙拉西坦片治疗。左乙拉西坦主要经肾脏排泄且不通过CYP450酶系代谢,药物相互作用较少,具有较好的安全性。但患者在应用左乙拉西坦2天后ALT和AST均出现升高。其说明书中仅提及重度肝损伤患者药物清除率会大幅度降低,文献支持仅为个案报道。药物性肝损伤(DILI)其机制复杂,该患者情况尚未达到药物性肝损的标准,属于“肝脏生化学检查异常”,其机制可能为左乙拉西坦或其代谢产物与宿主蛋白结合,以主要组织相容性复合体II(MHCII)作为新抗原诱发机体超敏反应。通常无明显的剂量依赖性,但可能需要达到一定的剂量阈值,且具有一过性的特点。临床药师认为目前没有确切方法降低左乙拉西坦药物性肝损伤的发生风险,患者目前起始剂量较大,建议减量,加用护肝药物治疗,加强对患者肝功能的监护,出现异常情况及时处理,避免肝损伤的进一步加剧。

3.4 护肝药物的选择

根据《中国药物性肝损诊治指南2023》:以ALT/AST升高的轻、中症肝细胞损伤型DILI,应合理选择甘草酸二铵、复方甘草酸苷等其他甘草酸类、水飞蓟素类、多烯磷脂酰胆碱、谷胱甘肽、护肝片等药物。考虑患者对药物敏感度较高的,前面因应用奥卡西平引起电解质紊乱,甘草酸类护肝药最常见的不良反应为电解质紊乱,临床药师建议选用多烯磷脂酰胆碱进行护肝治疗,其化学结构与重要内源性磷脂一致,通过直接影响膜结构

使受损的肝功能和酶活性恢复正常、调节肝脏的能量平衡、促进肝组织再生及将中性脂肪和胆固醇转化成容易代谢的形式。该患者应用多烯磷脂酰胆碱治疗半个月,AST和ALT恢复正常,停用后也未反弹。

4 总结

本病例是一例疑似药物相关性癫痫发作的患者,在抗癫痫治疗过程中,出现了很多的其他状况。临床药师在该患者疾病诊治过程中发挥了如下的作用:

(1)患者在呼吸科住院期间发生癫痫,对所用药物进行分析,考虑为药物相关性癫痫,总结可引起癫痫发作药物,对医师、患者进行宣教。

(2)对患者肌酸激酶升高的原因进行分析,关注药物相关性因素,协助医师运用TDM来进行不良反应的判断,对不良反应进行合理的处理及监护。构建运用TDM帮助癫痫患者制定个体化的用药方案的药学服务模式,尽量减少和避免毒副作用的出现。

(3)对患者癫痫用药选择进行了建议,在患者应用丙戊酸钠、奥卡西平、左乙拉西坦均出现了药物的不良反应,及时判断和处理,调整药物方案,保障了患者的用药安全。

(4)患者运用左乙拉西坦后出现肝功能指标异常,对此不良反应报道不多,临床药师能够运用专业知识协助医师进行药物剂量的调整和护肝药物的选择,体现了临床药师的价值。

药物相关性癫痫发作临床中并不少见,同时抗癫痫药物不良反应是导致治疗失败重要的原因之

一,临床药师参与癫痫患者的药物治疗的整个过程,对患者的用药实施细致、全程、综合的监护和管理,对癫痫患者用药后是否出现不良反应的监测,并教育癫痫患者正确认识药物的不良反应,保障癫痫患

者用药安全、有效、合理。这为临床药师在癫痫患者的药物治疗管理中所发挥的作用提供了新思路和新模式。

生死场中的人性寓言与生命沉思 ——读《医院是座动物园》有感

王建平

浙江中医药大学附属第一医院

《医院是座动物园》的作者王戈多新闻系毕业，误打误撞进入医院行政部门工作，从此成为医院的“局外人”。他不是医生，却对医学有一定的了解；不是病人，却经常在医院；不是家属，却深刻体会到医院里人们的悲欢离合。《医院是座动物园》，这是一本独特的医院总值班日志。书中通过88个真实故事，展现了医院这个特殊舞台，作者用冷峻而细腻的笔触，将人间百态浓缩于一间间病房、一场场生死的较量之中。通过“动物”的隐喻，他揭示了人性在极端情境下的复杂样态，既撕开了现实的残酷面纱，又点亮了暗夜中的微光。本书既是一面照见众生相的镜子，也是一部关于生命本质的哲学寓言。

一、我们的医院：人性的观察室与试炼场

医院是作者笔下的“动物园”，在这里，病痛与死亡的压力迫使人褪去社会身份的伪装，暴露出最原始的本能。有人像“薛定谔的猫”般逃避检查，用侥幸心理对抗恐惧；有人如“老牛”般勤恳一生，却在绝症前陷入对生命的虚无叩问；家属们则如“硕鼠”般在利益与亲情间挣扎，上演着争夺遗产的荒诞剧。这些动物化的比喻并非贬低人性，而是以更直观的方式呈现了人类在生存本能与道德约束间的

摇摆。正如书中所言，“生死面前，很多事情会更接近它的本质”。

医院的特殊性在于，它既是现代医学的圣殿，也是社会矛盾的缩影。本书通过多个故事揭示了医疗资源的不公：富人以金钱换取优先治疗，穷人却在费用面前被迫放弃生的希望。更令人痛心的是，某些家庭因重男轻女、利益纠葛而将女性视为“可牺牲品”，被父母放弃治疗的脑瘤少女、因生育风险遭丈夫抛弃的产妇如此等等。这些故事直指社会深层痼疾，让人不禁发问：在文明的外衣下，人性是否仍困于弱肉强食的丛林法则？

二、生与死的哲学：从绝望中生长出的救赎

尽管书中充斥着人性的阴暗面，但作者并未陷入虚无。那些在绝境中绽放的温情，构成了本书最动人的篇章：一位癌症晚期的儿子选择用最后时光陪伴父亲游历山水；一位非亲生母亲为患病养子倾尽所有。这些故事印证了加缪的“在隆冬，我终于知道，我身上有一个不可战胜的夏天。”话语。生死边缘的抉择，既考验人性的底线，也激发出超越性的亲情与勇气。

书中对“医院鄙视链”“医生字迹之谜”等细节

的描写,则进一步窥探了医疗系统的神话。医生“白衣天使”的刻板形象被打破,医生是一群背负巨大压力、在职业理想与现实困境间挣扎的普通人。这种祛魅式的书写,让读者更深刻地理解医患关系,它不仅是技术问题,更是人性与制度的博弈。

三、现代社会的寓言:动物园外的我们

《医院是座动物园》的终极意义,在于将医院的微观叙事延伸至整个社会。正如作者所言:“人世间就是个动物园”,医院不过是人性的一面放大镜。在功利主义盛行的现代社会,许多人早已在职场、家庭中扮演着“动物角色”:有人如“斗鸡”般争强好胜,有人像“蜜蜂”般机械劳作,又有人沦为“吸血水蛭”般榨取亲情的寄生者。书中那些触目惊心的故事,实则是社会病的病理切片。

然而,作者并未止步于批判。通过记录一位位患者的临终反思,他传递出强烈的生命警示:当死亡逼近时,人们最遗憾的往往不是未获得的财富,而是

未珍惜的亲情与陪伴。这种对生命意义的追问,与海德格尔“向死而生”的哲学不谋而合,唯有直面死亡的必然性,才能真正理解生命的重量。

四、面对现实:在兽性与神性之间

合上书本,医院消毒水的气味仿佛仍在鼻尖萦绕。那些被疾病击倒的“动物”们,何尝不是每一个现代人的隐喻?在快节奏的都市生活中,我们何尝不在为生存疲于奔命,逐渐异化为麻木的“工具”?作者用冷峻的笔调撕开伤疤,却又以克制的悲悯为读者留下救赎的入口:当我们意识到自己可能沦为“动物”时,正是重拾人性光辉的开始。

本书最终教会我们的,或许正如加缪笔下的西西弗斯:看清生活的荒诞后仍选择热爱它。在医院的“动物园”里,有人堕落为兽,也有人升华如神——而两者的分野,往往取决于是否能在绝望中坚守人性的温度。