

2025年  
第5期  
(总第51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——浙江昂利康制药股份有限公司

浙江昂利康制药股份有限公司(股票代码:002940)是一家集医药中间体、原料药和药物制剂为一体,以心血管类、口服头孢类、肾病类和麻醉类药物为特色的医药上市企业。公司于2001年改制成立,现已建有浙江绍兴、江苏盐城、福建三明、湖南邵阳、江西吉安等多个生产基地,拥有10余家控股子公司,2023年度跻身中国医药工业(化学药)百强榜单。

公司专注医药健康产业,是全球主要的口服头孢类抗生素生产基地,生物酶法制备头孢氨苄、头孢拉定等产品,开辟合成生物学赛道,发力绿色合成技术,实现环保清洁生产,目前市场占有率全球第一;是全球主要的 $\alpha$ -酮酸原料药生产基地,产品质量达到国际标准,形成原料药、制剂一体化布局;子公司湖南科瑞生物制药股份有限公司生产的植物源胆固醇、胆酸系列、维生素D系列产品,根本解决传统动物源产品安全性的问题,目前植物源是国内产业化的最早企业。公司作为国家高新技术企业,建有浙江省重点企业研究院、院士专家工作站、外国专家工作站、博士后工作站、博士创新站和绿色制药装备技术研究院等研发平台,坚持科技创新和产业链构建双轮驱动,组建了高效能的研发与管理团队,同时与国内外知名的海归新药研发团队、研发机构和高校研发人员等均建立了密切的合作关系。

公司将继续秉承“诚信、激情、专业、尊重、合作”的核心价值观,以“健康发展、行业百强”为愿景,把公司建设成为行业内具有较强综合竞争力的创新型国际化医药企业。

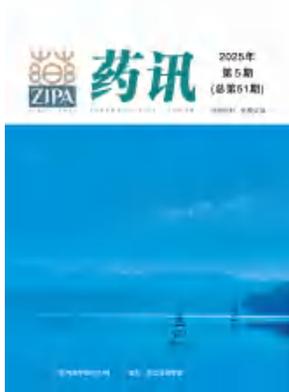


## 个人会员风采——林能明

林能明,医学博士,主任药师(专业技术二级),西湖大学、浙江大学、南京医科大学、浙江中医药大学教授,药理学、临床药学、中药学、生物学专业博士生导师,博士后合作老师。曾任浙江省肿瘤医院办公室主任兼药剂科主任,杭州市第一人民医院副院长兼医院GCP机构主任和I期临床试验病房主任,浙江大学临床药学研究中心副主任,浙江大学癌症研究院肺癌研究团队负责人兼首席科学家。现任浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室主任,临床药学(省/市)重点学科负责人,西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院药学部学科带头人。享受国务院政府特殊津贴专家,浙江省有突出贡献的中青年专家,浙江省卫生领军人才、浙江省卫生高层次创新人才。目前担任中国医药教育协会抗肿瘤用药研究与评价分会主任委员、浙江省医学会临床药学与伦理分会主任委员、浙江省药学会临床药专业委员会主任委员、杭州市医学会临床药学会主任委员、中国药房杂志副主编兼网络版主编等学术职务。



主持国家科技部、国家自然科学基金、浙江省重大研发计划等课题20余项,I期临床试验项目40余项;发表论文280余篇;主编、副主编专著5部;国家发明专利授权5项;获新药临床试验批件1项,浙江省科技进步二、三等奖4项;已培养硕/博研究生、博士后60余名。致力于抗肿瘤药物特异性治疗靶点的研究及个体化给药方案的筛选,成果已发表于Adv Mater、ACS Nano、Nano Today、APSB、Cell Death Differ、Theranostics、Redox Biol、Asian J Pharm Sci等高质量期刊,研究成果获2020年浙江省科技进步二等奖。在国内率先对吉西他滨及其代谢产物进行人体药动学研究,研究成果获2012年、2013年浙江省科技进步二、三等奖。牵头完成治疗中晚期肺癌的医院中药复方制剂(清肺合剂)的挖掘性研究,包括清肺合剂的处方分析、质量控制、制剂工艺、药效与机制以及临床应用研究等,该系列研究获2017年浙江省中医药科学技术奖一等奖、2017年浙江省科技进步奖三等奖、2018年中国中西医结合学会科学技术奖二等奖。



双月·6期/年  
2025年第5期  
(总第51期)  
2025年10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

- 8 NMPA上市新药
- 11 NMPA法规速递
- 13 FDA上市新药
- 15 FDA法规速递
- 17 EMA上市新药
- 17 EMA法规速递

### ◎ 前沿信息

- 20 Nature
- 24 Science
- 27 CELL
- 31 The Lancet

# 药 讯

Pharmaceutical Forum

主 编

邵元昌

副主编

董作军 孙国君 王志安

编 委(按姓名拼音排序)

陈 忠 曹粤锋 董作军

董恒进 何俏军 洪利娅

胡富强 李范珠 刘 琛

卢晓阳 马 珂 瞿海斌

裘国丽 任文霞 石森林

苏为科 孙国君 邵元昌

汪 洋 王建平 王志安

王知坚 吴华铃 杨 波

赵青威 甄 辉 詹金彪

朱 虹

## ◎ 行业研究

- 35 医疗健康行业AI应用研究简报
- 38 脑机接口行业:政策资本双驱,非侵入式引领商业化
- 42 《医疗保障按病种付费管理暂行办法》解读

## ◎ 学术交流

- 45 基于网络药理学探讨四磨汤治疗功能型便秘的作用机制
- 56 美罗培南游离药物浓度测定及临床应用研究
- 62 海上眩晕不用慌,这些中医药小妙招帮远航船员稳住

“航向”

# 学会动态

## 工作与交流

### 省药学会临床用药评价与研究学术大会 在温州成功举办

8月1日,由省药学会主办、温州市药学会与温州医科大学附属第二医院协办的临床用药评价

与研究学术大会在温州举行。省药学会理事长邵元昌,温州市药学会理事长叶鸣出席并致辞,温州医科大学附属第二医院党委书记林坚线上致辞。会议由省药学会临床用药评价与研究专业委员会主任委员、温州医科大学附属第二医院陈瑞杰教授主持。来自省内外药学领域的专家学者、医疗机构药学部门负责人、高校及科研院所代表等 300 余人参加会议。



临床用药评价与研究学术大会集体合影

### 省药学会“希望之光”帮扶团服务磐安中药产业 高质量发展工作推进会成功召开

8月25日,2025“希望之光”组合式人才帮扶团服务磐安中药产业工作推进会在磐安顺利召开。省药学会理事长邵元昌,省科协党组成员、副主席郭寄良,省药监局党组成员、药品安全总监张海军,磐安县委常委、副县长卢理强出席会议并讲话。省药监

局药品生产监督管理处处长王卫东作工作通报。会议由省药学会副理事长兼秘书长王志安主持。



签约仪式合影

### 省药学会罕见病及生物创新药研究与应用 暨医院药学科研能力建设交流会顺利召开

8月30日,第二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召开。本次会议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,省药学会理事长邵元昌、浙江博锐生物总裁王海彬出席研讨会并致辞,省药学会副理事长兼秘书长王志安主持会议。来自全国8省(直辖市)15家医疗机构的药领域专家参会。



评审会议现场照片

### 省药学会 2025 年“药安民康·护杭行动” 全国科普月活动顺利举办



罕见病及生物创新药研究与应用暨医院药学科研能力建设交流会现场



“药安民康·护杭行动”科普月活动现场照

### 省药学会成功召开《化妆品安全责任保险服务规范》 《美妆服务站建设规范》两项团体标准立项评审会

9月9日,省药学会组织召开了《化妆品安全责任保险服务规范》《美妆服务站建设规范》两项团体标准立项评审会。会议以线上线下相结合方式举行,旨在广泛听取专家意见,严把标准立项质量关。省药学会理事长邵元昌出席会议并致辞,副理事长兼秘书长王志安主持会议。评审专家组由来自温州医科大学、温州市美容美发用品行业协会、温州市药业协会、龙港市社会组织联合会及保险行业的五位专家组成。

为深入贯彻落实习近平总书记关于科技创新、科学普及和科学素质建设的重要论述,积极响应全国科普月活动号召,9月19日上午,由省药学会教育与科普工作委员会、科学传播专业委员会联合浙江省中医院、浙江大学医学院附属浙江医院、浙江大学医学院附属儿童医院、浙江省肿瘤医院等省内知名医院共同举办的“药安民康·护杭行动”全国科普月社区健康行活动,在杭州市上城区钱塘社区党群服务中心成功举办。活动现场人气爆棚,居民参与热情高涨,各类科普环节互动频繁,成为社区里一场热闹非凡的“科学健康盛宴”。

### 第四届国际 MAH 合作与创新大会分论坛 在杭州圆满举行



第四届国际 MAH 合作与创新大会现场照片

2025 年 9 月 20 日,由省药学会联合省医药行业协会、省药品监督管理与产业发展研究会、省药品 MAH 转化平台主办的“第四届国际 MAH 合作与创新大会”分论坛在杭州市钱塘区成功举办。省药学会理事长邵元昌主持大会开幕式。本次大会以“AI 赋能、智启未来”为主题,汇聚了来自全国医药监管机构、科研院所及产业界的专家学者与企业代表,共同探讨医药行业在人工智能与制度创新双轮驱动下的高质量发展路径。

### 省药学会医共体药学专委会主委林彬教授 当选国际治疗药物监测与临床毒理学学会理事 及亚太地区执行委员会副主席

2025 年 9 月 20 日至 24 日,国际治疗药物监测与临床毒理学学会(International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology, IATDMCT)第 23 届年会在新加坡隆重召开。省药学会医共体药学专业委员会主任委员、长兴县人民医院药学部主任林彬教授在此次大会上成功当选为

IATDMCT 理事及亚太地区执行委员会副主席。林彬教授是继北京大学王丽教授、中南大学颜苗教授之后,第三位担任 IATDMCT 理事的中国学者,更是亚太地区执行委员会成立以来首位来自中国的副主席。这一历史性突破,不仅提升了中国学者在国际学术组织中的话语权,也为我国治疗药物监测与临床毒理学的发展注入了强劲动力。



国际治疗药物监测与临床毒理学学会  
第 23 届年会合影

### 全国第二届浙贝母产业发展大会在磐安成功召开



第二届浙贝母产业发展大会合影

2025 年 9 月 29 日下午,全国第二届浙贝母产业发展大会暨浙贝母临床应用及转化学术交流会在磐安召开。省药学会理事长邵元昌出席并致辞,来自省内外中医药领域的专家学者、知名药企代表、临

床医师等齐聚一堂,共商中药材产业高质量发展大事。会议由省药学会副理事长兼秘书长王志安主持。这场由省药学会“希望之光”组合式人才帮扶团牵头主办的大会,不仅是学术的交流、产业的对话,更是一场关于“浙产好药”如何走向全国、走向未来的故事续写。

## 专委会工作

### 省药学会体外诊断试剂专业委员会成功举办

#### 基层科技服务活动



基层科技服务活动合影

8月8日,省药学会体外诊断试剂专业委员会在杭州市滨江区成功举办基层科技服务活动。省药学会理事长邵元昌出席活动并致辞。省药学会体外诊断试剂专委会部分委员、青年委员,省内高等院校、医疗机构及相关体外诊断试剂企事业单位的科技、管理人员等60余人参加本次活动。体外诊断试剂专委会主任委员、浙江工业大学药学院应国清教授等主持活动。本次活动聚焦体外诊断试剂(IVD)产业发展的关键需求,通过企业走访、专题报告、互动交流等方式,搭建专业交流平台,深化政策法规理解,提升科技创新与成果转化能力,服务企业高质量发展。

### 省药学会生物制药专委会换届大会成功举行

8月24日,省药学会生物制药专业委员会换届大会在杭州云城·犀谷科创中心成功举行。会议由第八届省药学会生物制药专委会主任委员詹金彪教授主持,近100位专委会、青委会新老委员参加会议。

经无记名投票,大会选举产生专委会委员50名,青委会委员46名,并选举产生主任委员2名、副主任委员10名。潘利强(浙江大学)当选第九届生物制药专业委员会主任委员,王海彬(博锐生物)、申有青(浙江大学)、薛亚平(浙江工业大学)、周明昊(浙江省药检院)、方伟杰(浙江大学)当选副主任委员;聂磊(博悦生物)当选第三届生物制药青年委员会主任委员,沈泓(浙江省药检院)、陶维红(溪长生物)、曹龙兴(西湖大学)、张盛(杭州高科技华樟资产管理有限公司)、郭雨刚(浙江大学)当选副主任委员。专委会聘请陈枢青和詹金彪教授担任专委会荣誉主任委员,郑裕国院士、李校堃院士、张铭教授、姚善涇教授、梅乐和教授、王如伟总裁、马凤森教授、华绍炳总裁担任荣誉顾问。

### 省药学会居家药学服务专业委员会成立大会

#### 暨学术会议在绍兴成功举办

8月28日,省药学会居家药学服务专业委员会成立大会在绍兴顺利召开。浙江省药学会理事长邵元昌,副理事长兼秘书长王志安,绍兴市人民医院副院长鲁葆春、纪委书记周忠东等出席。会议由浙江省药学会副秘书长兼组织工作委员会主任委员马珂主持。

会议通过无记名投票选举产生49名委员,其中唐志华(绍兴市人民医院)任主任委员,韩钢(浙江

大学医学院附属邵逸夫医院)、何依玲(金华市中心医院)、王彬辉(台州市立医院)、徐宏彬(宁波大学附属第一医院)、徐小林(浙江大学公共卫生学院)任副主任委员。



居家药学服务专业委员会成立大会集体合影

### 省药学会慢病药学专业委员会基层慢病药学服务高质量发展宁海站巡讲圆满结束

8月30日,由省药学会慢病药学专业委员会主办,宁波市药事质控中心与宁海县第一医院共同承办的“浙江省药学会慢病药学专业委员会学术会议——基层慢病药学服务高质量发展宁海站巡讲”在宁海县隆重举行。本次会议以“县域基层慢病药学服务提升”为主题,聚焦糖尿病、肿瘤、抗菌药物管理等慢病热点领域,邀请了来自杭州、宁波区域的临床药师、临床医生及慢病管理相关工作者,共同探讨慢病管理的新理念、新模式、新路径。

### 交叉·精准·创新——省药学会感染药学术会议在杭州成功召开

2025年9月5日至7日,省药学会感染药学术会议在杭州成功召开。会议由省药学会感染药学专业委员会主办,浙江大学医学院附属第一医院、浙江省医院药事管理质控中心承办。省药学会邵元昌

理事长、浙江省医院药事管理质控中心常务副主任、浙大一院药事管理科主任卢晓阳教授、省药学会感染药学会专委会主任委员姜赛平教授出席开幕式并致辞,省药学会副秘书长王建平担任主持。本次会议吸引了省内外数百名感染药学领域的精英齐聚一堂,围绕抗菌药物科学化管理实践、感染药学领域前沿技术、基于AI与临床数据的精准用药决策等议题展开深入探讨。



感染药学术会议合影

### 省药学会老年药学会和基层医院合理用药专委会联合学术年会在宁波圆满落幕

9月12日至13日,由省药学会老年药学专业委员会与基层医院合理用药专业委员会共同主办的联合学术年会在宁波成功举办,本次会议设置主会场及四个分会场,围绕“聚力共融谋发展,药学共进图新篇”主题,聚焦老年合理用药、智慧药学、基层服务创新与药事管理等核心议题,深入探讨药学领域的前沿进展与临床实践,推动产学研深度融合与多学科协作。会议由省药学会老年药学专委会主任委员、宁波大学附属第一医院药学部徐宏彬教授,省药学会基层医院合理用药专委会主任委员,浙江省台州医院蒋正立教授共同担任大会主席。省药学会

秘书长王志安教授、宁波大学附属第一医院副院长陈雪琴出席开幕式并致辞。



老年药学专委会和基层医院合理用药专委会学术年会合影

第二届“传播‘药’专业,科学新质说”学术会议暨省药学会科学传播专业委员会学术年会在杭圆满举办

2025 年 9 月 19 日-21 日,第二届“传播‘药’专业,科学新质说”学术会议暨省药学会科学传播专业委员会学术年会在杭州成功召开。本次会议由省药学会科学传播专业委员会主办,浙江省中医院(浙江中医药大学附属第一医院)承办,省药学会科学传播专业委员会主任委员施政教授担任大会主席。会议聚焦卫生健康领域科学传播最新研究成果与实践应用,吸引了众多省内外各级各类医疗机构、公共卫生机构、医药企业、健康管理机构等单位的科

学传播专家、学者及从业者参与,为推动卫生健康科学传播事业创新发展注入新动能。



第一届科学传播专业委员会青年分委会合影

现代科技赋能中药产业高质量发展学术论坛暨省药学会中药与天然药物专业委员会换届改选会议在杭州成功举办

2025 年 9 月 26 日至 28 日,现代科技赋能中药产业高质量发展学术论坛暨省药学会中药与天然药物专业委员会换届改选会议在杭州成功举办。本次会议由省药学会中药与天然药物专委会主办,全省中药大品种培育及新药创制重点实验室、浙江康恩贝制药股份有限公司承办。本次会议进行了专业委员会换届选举,并邀请了国内专家学者就现代科技应用于中药产业发展的最新进展、动态和研究热点作专题报告,共探现代科技与中药产业融合发展新路径,为浙江中医药强省建设注入新动能。



中药与天然药物专业委员会换届改选会议集体合影

### 省药学会临床药理专业委员会成立大会顺利召开



临床药理专业委员会成立大会合影

2025 年 9 月 28 日,省药学会临床药理专业委员会成立大会在杭州召开。省药学会理事长邵元昌、省药学会副理事长兼秘书长王志安和浙江省肿瘤医院副院长朱滔等出席本次会议。会议由省药学会副秘书长、组织工作委员会主任委员马珂主持。大会提议通过浙江大学曾苏教授、中国药科大学刘晓东教授、中南大学刘昭前教授、浙江大学何俏军教授、西湖大学医学院附属杭州市第一人民医院林能明教授担任专委会顾问,并由邵元昌理事长颁发聘书。

### 省药学会中药与天然药物专业委员会 青年分委会学术研讨会顺利召开

2025 年 9 月 28 日,省药学会中药与天然药物专业委员会第三届青年分委会学术研讨会议在浙江康恩贝制药股份有限公司顺利召开。会议汇聚了来自省内高校、科研院所、药检机构、医疗机构及制药企业等单位的 50 余位青年学者代表,并围绕“现代科技赋能中药产业高质量发展”议题展开研讨。本次会议由青委会主任委员朱波主持,同时省药学会

副理事长兼秘书长王志安、中药与天然药物专业委员会主任委员王毅及部分专委会委员等嘉宾也受邀出席。

### 省药学会药物毒理学专委会换届大会成功举办



药物毒理学专委会换届大会合影

2025 年 9 月 28 日,省药学会药物毒理学专业委员会换届大会在浙江杭州成功举行。会议由省药学会副秘书长、组织工作委员会主任委员马珂主持,70 余名专委会、青委会新老委员参加会议。经审议通过、无记名投票,会议选举产生了 46 名新一届药物毒理学专业委员会委员和 30 名青年分委会委员。浙江大学翁勤洁教授当选新一届专委会主任委员,浙江大学罗沛华教授、杭州医学院黄文海研究员、浙江省食品药品检验研究院张劲松主任、浙江省人民医院张轶雯主任当选专委会副主任委员。浙江大学王佳佳研究员当选青委会主任委员,浙江大学徐志飞研究员、浙江大学智能创新药物研究院严芳洁研究员、浙江省肿瘤医院邱月萍研究员当选青委会副主任委员。同时,专委会聘请浙江大学何俏军教授担任专委会名誉主任委员,浙江大学王佳佳研究员担任专委会秘书,浙江大学洪文翔博士担任青委会秘书。

## 注册与监管

### NMPA 上市新药

#### 玛硒洛沙韦片:治疗流感

玛硒洛沙韦片(商品名:济可舒),由南京征祥医药有限公司申报的 1 类创新药,该药适用于既往健康的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。

玛硒洛沙韦是我国自主研发的新一代聚合酶酸性蛋白(PA)核酸内切酶抑制剂。该药对甲、乙型流感及高致病性禽流感具有广谱抗流感病毒的特性,是新型帽依赖型核酸内切酶抑制剂 ZX-7101 的前药。该药是一种新型 CEN 抑制剂 ZX-7101 的前药,是靶向流感病毒 RNA 聚合酶 PA 亚基的新型抑制剂,通过特异性抑制病毒 mRNA 的转录发挥抗病毒作用,具有持久的抗病毒活性。区别于传统抗流感药物主要作用于病毒包膜蛋白或释放阶段,PA 抑制剂直接干预病毒基因组复制的核心环节。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 7 月 18 日,NMPA 批准了玛硒洛沙韦片(商品名:济可舒)上市。

#### 重组人白蛋白注射液(水稻):

##### 治疗肝硬化低白蛋白血症

重组人白蛋白注射液(水稻)(商品名:奥福

民),由武汉禾元生物科技股份有限公司申报上市,该药品适用于肝硬化低白蛋白血症( $\leq 30\text{g/L}$ )的治疗。

HY1001 是禾元生物首个研发的重磅产品,利用水稻胚乳细胞表达,经提取、纯化的重组人血清白蛋白产品,成功解决了重组人血清白蛋白的纯度、规模化和成本问题,更实现了从源头上杜绝病毒传播的风险,确保了血液制品的安全性。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 7 月 18 日,NMPA 批准了重组人白蛋白注射液(水稻)(商品名:奥福民)上市。

#### 盐酸妥诺达非片:治疗勃起功能障碍

盐酸妥诺达非片(商品名:泰妥妥),由扬子江药业集团有限公司申报的 1 类创新,该药适用于治疗勃起功能障碍。

盐酸妥诺达非是一种高效和高选择性的 5 型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂。其作用机制是通过竞争性抑制环磷酸鸟苷酸(cGMP)与 PDE5 的结合,使 PDE5 失活,减少 cGMP 的水解,从而提高体内 cGMP 的浓度,从而增强血管舒张功能,改善勃起功能障碍。这种作用机制使得妥诺达非在治疗 ED 方面具有显著的疗效和良好的耐受性。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 7 月 25 日,NMPA 批准了盐酸妥诺达非

片(商品名:泰妥妥)上市。

#### 雷尼基奥仑赛注射液:治疗 B 细胞淋巴瘤

雷尼基奥仑赛注射液(商品名:恒凯莱),由上海恒润达生生物科技股份有限公司申报上市,该药品用于治疗经过二线或以上系统性治疗后成人复发或难治性大 B 细胞淋巴瘤,包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤非特指型、滤泡性淋巴瘤转化的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、伴 MYC 和 BCL2 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤、高级别 B 细胞淋巴瘤非特指型。

雷尼基奥仑赛是一款 CD19 靶向的 CAR-T 细胞疗法。CD19 在 B 细胞活化以及信号传导中起协同受体作用,调节 B 细胞活化及增殖,参与 B 细胞的信号传导功能,并介导 T 细胞对靶细胞的杀伤作用。在淋巴瘤、多发性骨髓瘤等 B 细胞恶性肿瘤中,CD19 的表达水平也常作为疾病监测和预后评估的指标。因此,CD19 已成为治疗血液肿瘤的重要靶点。该药品主要通过基因工程改造 T 细胞,使其表达能够特异性识别 CD19 的嵌合抗原受体(CAR),从而实现了对 B 细胞肿瘤的精准杀伤。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 7 月 30 日,NMPA 批准了雷尼基奥仑赛注射液(商品名:恒凯莱)上市。

#### 参蒲颗粒:治疗慢性盆腔痛

参蒲颗粒,由江苏康缘药业股份有限公司申报的中药 1.1 类创新药,该药品处方源自临床经验方,具有益气活血,清利湿热,通络止痛功效,用于盆腔炎性疾病后遗症引起的慢性盆腔痛中医辨证属湿热瘀阻证,症见下腹隐痛、腰骶胀痛、白带量多色黄、经

行腹痛加重、胸闷纳呆、口干等,舌体胖大,色红,苔黄腻,脉弦数或滑数。

参蒲颗粒源自江苏省中医院谈勇教授临床经验方,处方由党参、虎杖、赤芍、蒲公英、大血藤、菝葜、赤芍、延胡索、丹参、乌药、皂角刺等组成。该药以东汉《金匮要略》“蒲灰散”为基础,通过网络药理学解析核心成分-靶点-通路关系,发现蒲黄总黄酮与苦参碱的协同作用可抑制盆腔炎性粘连形成。该药使用超临界 CO<sub>2</sub> 萃取技术,使有效成分提取率显著提升。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 8 月 1 日,NMPA 批准了参蒲颗粒上市。

#### 口服六价重配轮状病毒减毒活疫苗:

##### 预防婴幼儿急性胃肠炎

口服六价重配轮状病毒减毒活疫苗(Vero 细胞)(商品名:武生儿轮宝),由武汉生物制品研究所有限责任公司申报上市,该药适用于预防轮状病毒血清型 G1、G2、G3、G4、G8、G9 引起的婴幼儿急性胃肠炎。

六价口服减毒活疫苗是基于牛源 UK-Compton 株(G6P)为骨架,与人源 VP7 基因片段重配制备而成,覆盖 G1、G2、G3、G4、G8、G9 血清型。相比目前全球主流疫苗,特别增加了 G8 与 G9 两种血清型,以适应中国和部分非洲流行株特点。针对 6 种血清型的血清 IgA 抗体应答率在 77-84%,显著高于安慰剂组(约 12-16%),显示出良好的免疫原性。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 8 月 22 日,NMPA 批准了口服六价重配轮状病毒减毒活疫苗(Vero 细胞)(商品名:武生儿

轮宝)上市。

#### 注射用德达博妥单抗:治疗乳腺癌成人患者

注射用德达博妥单抗(商品名:达卓优),由 Daiichi Sankyo Europe GmbH 申报的上市,该药适用于治疗既往接受过内分泌治疗且在晚期疾病阶段接受过至少一线化疗的不可切除或转移性的激素受体(HR)阳性、人类表皮生长因子受体 2(HER2)阴性(IHC 0、IHC 1+或 IHC 2+/ISH-)乳腺癌成人患者。

德达博妥单抗是一款靶向 TROP2 的 ADC 药物,由人源化抗 TROP2 IgG1 单克隆抗体通过可裂解四肽连接子与多个拓扑异构酶 I 抑制剂有效载荷(一种依喜替康衍生物,DXd)连接组成。滋养层细胞表面抗原 2(Trop2)是一种糖蛋白,最早是在滋养层细胞中发现的。随着研究的深入,人们发现 TROP2 在多种实体肿瘤均有表达,包括:肺癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、食管癌、胃癌、口腔鳞状细胞癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、胃癌、甲状腺癌和膀胱癌。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 8 月 22 日,NMPA 批准了注射用德达博妥单抗(商品名:达卓优)上市。

#### 地罗阿克片:治疗非小细胞肺癌患者

地罗阿克片(商品名:轩菲宁),由轩竹生物科技股份有限公司申报的 1 类创新药,该药品单药适用于未经过间变性淋巴瘤激酶(ALK)抑制剂治疗的 ALK 阳性的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者的治疗。

地罗阿克片作为新一代 ALK 抑制剂,能高效穿

透血脑屏障,对肿瘤脑转移患者展现出良好治疗效果,有效弥补现有疗法在中枢神经保护领域的不足。其次该药在安全性上表现卓越,不良反应以腹泻、呕吐等消化道症状为主,且多为 1—2 级,经简单对症治疗和(或)剂量调整即可缓解或痊愈,同时胸腔积液、肝毒性等风险也显著降低,极大提升了患者的长期用药依从性。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 8 月 22 日,NMPA 批准了地罗阿克片(商品名:轩菲宁)上市。

#### 盐酸阿曲生坦片:降低肾病成人患者的蛋白尿

盐酸阿曲生坦片,由 Novartis Pharma Schweiz AG 申报的 1 类创新药,该药品适用于降低有疾病快速进展风险的原发性免疫球蛋白 A 肾病(IgA 肾病)成人患者的蛋白尿,一般来说,这类患者的尿蛋白肌酐比值(UPCR)  $\geq 1.5$  g/g。

阿曲生坦是一种强效选择性 ETA 受体拮抗剂,其最大特点是专注降低尿蛋白和抗纤维化。通过阻断 ETA 受体,阿曲生坦能够降低肾小球囊内压力,改善滤过屏障通透性,同时抑制系膜细胞活化和纤维化。实现多重肾脏保护效应:降低肾小球内压、减少蛋白尿、抑制炎症与纤维化,从而延缓疾病进展。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 8 月 22 日,NMPA 附条件批准了盐酸阿曲生坦片上市。

#### 宗艾替尼片:治疗局部晚期或转移性

#### 非小细胞肺癌成人患者

宗艾替尼片(商品名:圣赫途),由 Boehringer

Ingelheim International GmbH 申报的 1 类创新药,该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。

宗艾替尼是勃林格殷格翰开发的一款不针对 EGFR 野生型的选择性 HER2 抑制剂。临床前研究显示,宗艾替尼对所有主要的 HER2 突变(包括 HER2 YVMA 插入等位基因)均具有强效抑制的活性。宗艾替尼可选择性地共价结合 HER2 外显子 20 突变的受体酪氨酸激酶结构域。这种选择性使得 BI1810631 仅阻断 HER2 异常的下游信号传导,而不会影响野生型 EGFR(即正常 EGFR)信号通路,从而可避免其他泛-HER 抑制剂 TKI 常见的野生型 EGFR 相关的剂量限制性毒性。该品种的上市为相关患者提供了新的治疗选择。

2025 年 8 月 29 日,NMPA 附条件批准了宗艾替尼片(商品名:圣赫途)上市。

#### 泽美妥司他片:治疗外周 T 细胞淋巴瘤成人患者

泽美妥司他片(商品名:艾瑞璟),由江苏恒瑞医药股份有限公司申报的 1 类创新药,该药品适用于既往接受过至少 1 线系统性治疗的复发或难治外周 T 细胞淋巴瘤成人患者。

泽美妥司他片是恒瑞医药自主研发的一种高选择性 EZH2 口服抑制剂,通过抑制组蛋白甲基转移酶 EZH2,抑制淋巴瘤细胞胞内 H3K27Me3,逆转肿瘤细胞的异常表观遗传编程,进而引起 G1 期细胞周期阻滞和诱导细胞早期凋亡,最终抑制淋巴瘤体外及体内生长。这一独特作用模式克服了传统化疗药物及部分靶向疗法的瓶颈。该品种的上市为相关

患者提供了新的治疗选择。

2025 年 8 月 29 日,NMPA 附条件批准了泽美妥司他片(商品名:艾瑞璟)上市。

## NMPA 法规速递

### 国家药监局关于发布优化全生命周期监管支持 高端医疗器械创新发展有关举措的公告 (2025 年第 63 号)

2025 年 7 月 3 日,国家药监局组织修订并发布了优化全生命周期监管支持高端医疗器械创新发展有关举措的公告,旨在通过优化审评审批和全生命周期监管,加速高端医疗器械上市,推动产业创新高质量发展,在保障安全的前提下让先进医疗技术更快惠及公众。

《公告》聚焦于医用机器人、人工智能医疗器械、高端医学影像设备及新型生物材料等领域。推出多项举措优化对高端医疗器械的全生命周期监管,支持产业创新发展。旨在通过政策引导激发行业创新活力。主要包括:优化创新医疗器械特别审批程序,对符合条件的产品实施快速审查,强化技术指导;完善产品分类和命名规则,适应新技术、新业态发展需求;加快标准制修订,建立健全高端医疗器械标准体系;明晰注册审查要求,简化人工智能软件等产品变更注册流程;健全沟通机制,将审评指导前移至研发阶段,借助专家力量提升服务质量;细化上市后监管要求,制定针对性检查要点,加强监管能力建设;强化不良事件监测与产品使用期限管理,保障临床用械安全。

该《公告》标志着我国医疗器械监管进入“创新与安全并重”的新阶段,既是产业发展的强心剂,也是公众健康的守护网。

### 国家药监局综合司关于开展 2025 年“全国药品安全宣传周”活动的通知

2025 年 7 月 30 日,为全面贯彻党的二十大和二十届二中、三中全会精神,落实党中央、国务院关于药品安全的决策部署,按照国家药监局工作安排,拟于 2025 年 9 月举办“全国药品安全宣传周”。旨在统筹部署 2025 年“全国药品安全宣传周”活动,指导全国药监系统围绕统一主题、重点和要求开展宣传工作,确保活动规范、有序、高效进行。

举办此次活动是贯彻落实党中央、国务院关于药品安全决策部署的重要举措。通过集中宣传,可展示药品监管成效,增强公众对用药安全的认知和信心,营造社会共治共享氛围,同时推动“十四五”药品安全成果普及和监管改革政策落地。

### 国家药监局药审中心关于发布《疫苗佐剂非临床研究技术指导原则》的公告(2025 年第 36 号)

2025 年 8 月 11 日,国家药监局药审中心发布了《疫苗佐剂非临床研究技术指导原则》的公告(2025 年第 36 号)。该通告为更好地指导疫苗佐剂的非临床研究和评价,促进新型佐剂以及创新佐剂疫苗的研发。

该通告明确疫苗佐剂是辅助抗原调节免疫反应的物质/系统,分免疫刺激剂、递送系统等类别,不可单独申报,仅能随疫苗申报。其适用于感染性疾病疫苗佐剂非临床研究,排除抗原固有免疫刺激分子

等情况,新佐剂含全新佐剂、含全新成分的佐剂系统等四类。非临床研究中,受试物需匹配临床拟用佐剂,概念验证要论证佐剂合理性并在动物模型验证免疫增强作用,新佐剂还需探索机理;新佐剂依特点评估药代动力学研究必要性,全新佐剂/成分若大量吸收或转化需提供数据;全新佐剂需全面开展安全性研究,涵盖动物种属选择、多系统安全药理学评估及多种毒性研究,部分可伴随疫苗进行,关键试验需符合 GLP。

该通告为疫苗佐剂非临床研究提供清晰技术标准,规范研发流程,明确不同佐剂研究差异,减少研发盲目性,保障佐剂使用无不可接受毒性,同时验证免疫增强作用,平衡佐剂疫苗安全与有效。

### 国家药监局关于发布中药生产监督管理 专门规定的公告(2025 年第 79 号)

2025 年 9 月 8 日,国家药监局发布了中药生产监督管理专门规定的公告(2025 年第 79 号)。该公告全面贯彻落实《国务院办公厅关于全面深化药品医疗器械监管改革促进医药产业高质量发展的意见》(国办发〔2024〕53 号)、《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)要求,根据《中华人民共和国药品管理法》等法律法规制定。

《公告》遵循中医药发展规律,体现中药生产特点,立足中药生产实际,综合既有监管经验,突出强调从中药材基原管控、规范生产,直到药品出厂放行、上市后监测评价和风险控制等全链条、全环节和全过程质量控制。聚焦影响中药生产和质量的源头问题、关键环节,提出针对性解决措施,着眼中药材

规范化发展,鼓励中药生产加快改造升级,推进数智化转型。《规定》的实施,将为严格把关源头质量、加强中药生产全过程控制、提升中药质量、因地制宜发展中药新质生产力发挥积极作用。

### 国家药监局关于优化创新药临床试验审评审批有关事项的公告(2025 年第 86 号)

2025 年 9 月 12 日,国家药监局颁布了关于优化创新药临床试验审评审批有关事项的公告。该公告响应国家全面深化药品监管改革、支持创新药发展的号召,通过政策引导和协同各方,提升临床研发质量和效率,优化创新药临床试验研发生态,进一步优化审评审批资源配置,推动创新药临床研发提质增效。

该《公告》在药物临床试验 60 日默示许可基础上增设 30 日通道,符合要求的创新药临床试验申请,可在受理后 30 个工作日内完成审评审批。该通道支持国家重点研发品种,鼓励全球早期同步研发和国际多中心临床试验。纳入通道的需是中药、化学药品、生物制品 1 类创新药临床试验,并符合如获国家全链条支持的重点创新药等条件。

《公告》实现大幅缩短创新药临床试验审评审批时间,加速新药研发进程,使患者能更快用上新药;吸引全球研发资源,促进中国创新药融入全球研发体系,提升中国在国际医药领域的地位;精准扶持国家重点研发品种、儿童及罕见病创新药等,缓解特定领域用药难题,激发本土创新企业活力。

### 国家药监局药审中心关于发布《创新药研发期间风险管理计划撰写技术指导原则(试行)》的通告(2025 年第 38 号)

2025 年 9 月 12 日国家药监局药审中心发布了

《创新药研发期间风险管理计划撰写技术指导原则(试行)》的通告(2025 年第 38 号)。旨在为相关主体提供清晰指引,规范研发行为。通过明确技术标准与流程,帮助研究者精准开展工作,减少盲目探索;促进监管部门科学审评,提升审评效率与质量,确保审评尺度统一;加强国内外技术交流,助力国内研发接轨国际,提升我国在全球医药研发领域的地位,推动行业稳健发展。

该通告涵盖受试物、概念验证、药代动力学、安全性研究等关键板块。规定受试物需匹配临床拟用样品;概念验证要论证佐剂选择合理性并验证免疫增强作用;新佐剂依特性评估药代动力学研究必要性;安全性研究则包含动物种属选择、多系统安全药理学评估及多种毒性研究,关键试验需符合 GLP 规范,还对不同类型佐剂的研究策略予以区分。

该通告对企业而言,减少研发弯路,降低时间与资金成本,加速创新药上市进程;对患者来说,能更快用上安全有效的新药,满足医疗需求;从行业角度,规范研究流程,提升整体研发水平,促进医药产业创新发展,增强国际竞争力,吸引全球研发资源,推动我国从医药大国向医药强国转变。

## FDA 上市新药

### Ekterly: 治疗遗传性血管性水肿

Ekterly(sebetralstat)片剂,由 KalVista Pharmaceuticals 公司研发,用于治疗成人和 12 岁及以上儿童患者的遗传性血管性水肿(HAE)急性发作。

Ekterly 是一种口服血浆激肽释放酶抑制剂,靶

向激肽释放酶-激肽系统级联。通过抑制高分子量激肽原的裂解,该药可减少缓激肽的产生,从而缓解 HAE 的症状。

2025 年 7 月 7 日, FDA 批准了 Ekterly (sebetralstat) 上市。

#### **ANZUPGO: 治疗中重度慢性手部湿疹**

Anzupgo (delgocitinib) 乳膏 (20 mg/g), 由 LEO Pharma 公司研发, 用于局部治疗对外用糖皮质激素应答不佳或不适合使用糖皮质激素的中重度慢性手部湿疹 (CHE) 成人患者。

Anzupgo 乳膏是专门用于治疗中重度慢性手部湿疹成年患者的首个获 FDA 批准的疗法。Anzupgo 是一款“first-in-class”的外用泛 JAK 抑制剂, 可抑制造成慢性炎症皮肤疾病病变的 JAK-STAT 信息通路的活化。

2025 年 7 月 23 日, FDA 批准了 Anzupgo (delgocitinib) 上市。

#### **SEPHIENCE: 治疗苯丙酮尿症**

SEPHIENCE (sepiapterin), 由 PTC Therapeutics 公司研发, 用于治疗儿童和成人苯丙酮尿症 (PKU) 患者。

SEPHIENCE (sepiapterin) 它通过提供四氢生物蝶呤 (BH4) 前体物质来激活缺陷的苯丙氨酸羟化酶 (PAH), 从而降低患者血液中的苯丙氨酸水平。

2025 年 7 月 28 日, FDA 批准了 SEPHIENCE (sepiapterin) 上市。

#### **Modeyso: 治疗弥漫性中线胶质瘤**

Modeyso (dordaviprone), 由 Jazz Pharmaceuticals

公司研发, 用于治疗 1 岁及以上、携带 H3 K27M 突变且在既往治疗后疾病进展的弥漫性中线胶质瘤成人 and 儿童患者。

Modeyso 可通过两种信号通路产生抗癌作用, 作为多巴胺受体抑制剂, 它可以减弱多巴胺受体介导的 RAS 信号通路的激活, 而 RAS 信号通路的激活与癌细胞增殖相关。此外, 它可以过度激活 ClpP, 导致线粒体蛋白质的选择性降解, 让癌细胞因能量供应短缺而死亡。

2025 年 8 月 6 日, FDA 加速批准了 Modeyso (dordaviprone) 上市。

#### **Hernexeos: 治疗非鳞状非小细胞肺癌**

Hernexeos (Zongertinib), 由勃林格殷格翰公司研发, 用于治疗携带 HER2 (ERBB2) 酪氨酸激酶结构域 (TKD) 激活突变且已接受过系统性治疗的不可切除或转移性非鳞状非小细胞肺癌 (NSCLC) 成人患者。

Hernexeos 是一种人表皮生长因子受体 2 (HER2) 的激酶抑制剂, 在体外实验中, 本品能够抑制 HER2 的磷酸化、HER2 下游信号通路 (ERK 的磷酸化) 以及携带 HER2 酪氨酸激酶结构域激活突变的肺癌细胞的增殖。在体内实验中, 本品在携带 HER2 酪氨酸激酶结构域激活突变的非小细胞肺癌 (NSCLC) 小鼠异种移植模型中表现出抗肿瘤活性。

2025 年 8 月 8 日, FDA 加速批准了 Hernexeos (Zongertinib) 上市。

#### **Brinsupri: 治疗非囊性纤维化支气管扩张症**

Brensocitib, 由 Insmed 公司研发, 用于治疗成

人和 12 岁以上儿童的非囊性纤维化支气管扩张症 (NCFB) 患者。

Brensocaticib 是全球首个获批的二肽基肽酶 1 (DPP-1) 抑制剂,也是 FDA 批准的首个用于治疗 NCFB 的药物。Brensocaticib 是一款口服、可逆的 DPP-1 抑制剂,可通过特异性抑制 DPP1 的活性,阻断其对 NSPs 的激活过程,从而减轻支气管扩张症等炎症性疾病所致的损伤效应。

2025 年 8 月 12 日, FDA 批准了 Brensocaticib 上市。

#### **Dawnzera: 治疗遗传性血管性水肿**

Dawnzera (donidalorsen), 由 Ionis Pharmaceuticals 公司研发,用于预防 12 岁及以上成人和儿童患者遗传性血管性水肿 (HAE) 发作的预防性药物。

DAWNZERA 是首款也是唯一一款被批准用于 HAE 的 RNA 靶向药物。它是一款反义寡核苷酸配体偶联 (LICA) 药物,旨在精确靶向以沉默前激肽释放酶 (PKK) 的表达,中断导致 HAE 发作的信号通路。PKK 在激活与 HAE 急性发作相关的炎症介质中起重要作用。

2025 年 8 月 21 日, FDA 批准了 Dawnzera (donidalorsen) 上市。

## **FDA 法规速递**

美国卫生与公众服务部 (HHS)、美国食品和药物管理局 (FDA) 和美国农业部 (USDA)

### **应对超加工食品的健康风险**

2025 年 7 月 25 日,美国 FDA 与 USDA 将在《联

邦公报》发布通知,就超加工食品 (Ultra-processed foods) 统一定义开展信息征询 (RFI)。当前美国饮食相关慢性病流行,超加工食品消费与心血管疾病、肥胖等健康问题相关,成人和儿童超半数热量摄入来自此类食品,且美国约 70% 包装食品、儿童超 60% 摄入热量属超加工食品,但该类食品缺乏统一权威定义,影响研究与政策实施,此定义也将是《Make Our Children Healthy Again Assessment》后的重要成果,助力“让美国再次健康”计划。

征询聚焦超加工食品定义的因素与标准,涵盖 6 方面:参考现有分类系统及适配性,包装食品标签成分考量,加工方式作用,“超加工”术语恰当性,营养属性纳入方式,以及多因素整合形成分类方式。同时, FDA 与 NIH 通过新启动的营养监管科学项目,加大科研投入,探究超加工食品对健康的长期影响,旨在为制定统一标准、应对健康风险奠定基础。

统一超加工食品定义,能为美国相关科研、公共政策和监管提供一致依据,助力解决其消费引发的慢性病问题,契合“让美国再次健康”计划。同时, FDA 与 NIH 的科研投入,可深化对超加工食品长期健康影响的认知,为后续应对健康风险筑牢基础。

### **FDA 要求对阿片类止痛药标签进行重大修改,以强调风险**

2025 年 7 月 31 日,美国食品药品监督管理局要求对所有阿片类止痛药进行安全标签变更。变更内容包括展示长期使用风险、剂量和使用限制警告、停药及过量逆转说明等。相关申请人有 30 天提交标签更新供审查。

因长期使用阿片类药物有滥用、成瘾及致命和

非致命过量等严重风险,且 OxyContin 曾在数据不足下获批,FDA 审查相关研究、公众意见等后,决定变更标签,以帮助医疗人员和患者基于最新证据做治疗决策。

该修改有助于医疗保健专业人员更准确地为患者开具处方,让患者清晰知晓用药风险,基于充分信息做出治疗选择,从而降低阿片类药物长期使用带来的健康威胁,减少滥用、成瘾、过量风险,缓解阿片类药物危机。

### FDA 批准首例复发性呼吸道乳头状瘤免疫疗法

2025 年 8 月 14 日,美国 FDA 批准 Papzimeos (zopapogene imadenovec-drba),这是首款获批用于治疗成人复发性呼吸道乳头状瘤病(RRP)的非复制腺病毒载体免疫疗法。RRP 由 HPV 6 或 11 感染引发,会在呼吸道内产生良性肿瘤,目前无获批医学治疗方法。该批准基于单臂、开放标签试验,患者术后 12 周内接受四次皮下注射,关键部分 51.4%患者达完全缓解。

RRP 是罕见病,美国每年约 1000 例新发病例,医疗需求未被满足。现有疗法主要依赖重复手术,无法消除手术需求。而 Papzimeos 通过皮下注射,刺激免疫反应,提供了新作用机制,FDA 批准此疗法,旨在填补 RRP 治疗空白,改变治疗格局。

Papzimeos 获批为 RRP 患者带来新希望,能刺激免疫反应对抗疾病,改变主要依赖手术的治疗现状。大部分患者治疗后不良事件为轻度至中度,安全性良好。随访数据显示多数患者两年内维持持久反应,能减少手术次数,为患者提供持久缓解,提升生活质量。

### FDA 利用新的证据原则推进罕见病药物开发

2025 年 9 月 3 日,美国 FDA 推出罕见病证据原则(RDEP),由 CDER 和 CBER 联合制定实施。申办者在关键试验启动前均可申请该流程,疗法需针对已知遗传缺陷,面向美国少于 1000 名患者的极小罕见病群体,且该群体功能快速恶化、无足够替代疗法。批准可能基于一项充分且控制良好的研究及有力确证性证据。

罕见病患者群体小,传统临床试验难以产生法规要求的安全性和有效性实质性证据。RDEP 旨在解决罕见病药物开发的固有不确定性,为申办者明确可用于证明有效性实质性证据的类型,提供更清晰指导。

对于申办者,获得更明确的开发方向,减少审评不确定性;对患者而言,有望加快罕见病药物的审批上市速度,更快获得安全有效的治疗方案,满足未被满足的医疗需求。此外,也有助于推动罕见病药物领域的研发,提升整体医疗水平。

### 关于人工智能驱动设备软件功能的预设 变更控制计划的上市申报指南

该指南由美国 FDA 于 2024 年 12 月首次发布、2025 年 8 月更新,聚焦人工智能驱动设备软件功能(AI-DSF)的预设变更控制计划(PCCP),为行业和监管人员提供上市申报建议。指南明确 PCCP 核心构成,包括变更描述(列明计划修改的 AI-DSF 特性、性能及实施方式)、修改协议(涵盖数据管理、模型再训练、性能评估、更新流程四大关键环节,含具体操作方法与验收标准)、影响评估(分析修改的利

弊及风险缓解措施)。同时规定 PCCP 需通过 PMA、510(k) 或 De Novo 途径获批,获批后企业可按计划实施修改,无需额外申报,但偏离计划或新增未涵盖修改需提交新申报,还提供附录示例辅助理解。

FDA 推出此指南,核心目的是解决 AI-DSF 迭代开发与监管间的矛盾。AI-DSF 常需通过数据迭代优化性能,但传统监管要求每次重大修改都提交新上市申报,流程繁琐且影响创新。指南通过规范 PCCP 的申报内容与审批流程,既确保 AI-DSF 修改过程中始终符合安全有效性要求,又为企业提供明确的变更框架,避免重复申报,同时统一监管标准,解决不同申报中 PCCP 审查尺度不一的问题,推动 AI 医疗设备在合规前提下高效迭代。

对企业,指南明确 PCCP 申报路径,减少重复申报负担,降低研发合规成本,加速 AI-DSF 迭代;对监管机构,标准化框架提升审查效率,确保修改可控可追溯,管控安全风险;对行业与患者,保障设备优化中安全有效,减少医疗风险,推动优质 AI 医疗设备更快落地,提升医疗服务质量。

## EMA 上市新药

### Yeytuo(叶托)

2025 年 7 月 27 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,欧洲药品管理局(EMA)已批准其 HIV-1 衣壳抑制剂 Yeytuo(活性成分: lenacapavir)上市,作为暴露前预防(PrEP)疗法,以降低高风险成年人和青少年(体重至少 35 公斤)因性传播而感染 HIV-1 的风险。该药品上市

公司为吉利德科学公司(Gilead Sciences),其旗下子公司 Gilead Sciences Ireland UC 为该药品的上市许可持有人。

该药品有两种规格,分别是 464mg 注射用溶液(单剂量瓶,每 1.5mL 含相当于 463.5mg lenacapavir 的 lenacapavir 钠)和 300mg 薄膜衣片(每片含相当于 300mg lenacapavir 的 lenacapavir 钠)。作用机制上, lenacapavir 是 HIV-1 衣壳功能的多阶段选择性抑制剂,可直接结合衣壳蛋白(CA)亚基间的界面,通过干扰 HIV-1 生命周期的多个关键步骤(如衣壳介导的 HIV-1 前病毒 DNA 核摄取、病毒组装与释放、衣壳核心形成),抑制病毒复制,进而发挥预防 HIV-1 感染的作用。

Yeytuo 注射剂与薄膜衣片均适用于联合安全性行为措施,作为暴露前预防(PrEP),降低体重至少 35kg、HIV-1 感染风险升高的成人及青少年通过性途径感染 HIV-1 的风险。其中,薄膜衣片还可用于该预防方案中的口服负荷给药(启动阶段)和口服过渡给药(当计划的 6 个月续贯注射延迟超过 2 周时,临时口服以维持药效,直至恢复注射)。使用前及每次后续注射前,均需确认使用者 HIV-1 检测为阴性,且需遵循推荐的给药方案以确保疗效。

## EMA 法规速递

### 草药来源起始材料的良好农业和采集规范科学指南

2025 年 8 月 12 日,欧洲药品管理局(EMA)下属的草药产品委员会(HMPC)制定《草药来源起始材料良好农业和采集规范(GACP)指南》,2006 年 8

月首次生效,2025 年 7 月发布修订版 1。修订版结合过去 10 年行业发展,如室内种植技术的进步,新增了室内种植的补充规定,同时整合了期间发布的实践经验与法律解释,形成了覆盖草药从种植、采集到初级加工全流程的规范体系,且明确与《欧洲药典》中“草药”“草药制剂”等术语定义保持一致。

指南的核心内容围绕草药来源起始材料的全链条管理展开,涵盖多维度要求。在种植环节,区分户外、温室与室内种植,规定土壤需避免重金属、农药残留污染,灌溉水需符合质量标准,优先选用抗病品种,尽量减少农药使用并严格遵守安全间隔期;采集环节强调遵循物种保护法规,禁止采集 CITES 中的濒危物种,采集者需具备植物鉴别能力以避免误采有毒物种;初级加工环节要求及时进行清洗、干燥等操作,干燥时避免直接接触地面与阳光直射(特殊情况除外),禁止使用环氧乙烷等熏蒸剂;同时还对人员培训(需掌握植物学、农学知识与卫生要求)、设施设备(保持清洁、定期维护校准)、文档记录(种植地、收获时间、农业投入品等信息需可追溯)、包装储存(使用清洁干燥容器,避免交叉污染)等方面作出详细规定。

指南的首要目的是保障草药产品质量与患者安全。通过规范草药起始材料的种植、采集、初级加工等关键环节,建立统一的质量保证体系,减少因环境污染(如重金属、多环芳烃)、有毒杂草混杂、农药残留等问题导致的草药质量风险,确保用于生产草药产品的起始材料质量稳定、可控,从源头降低草药产品对患者健康的潜在危害。

其次,指南旨在推动草药行业标准化与规范化发展。它为草药生产者、采集者、加工者等全产业链

参与者提供了明确的操作依据,统一了行业对草药起始材料管理的技术要求与标准,同时要求各方通过书面协议明确责任,配合定期审计,促进产业链各环节协同,减少因操作不规范导致的质量差异,提升欧盟草药行业的整体生产水平与竞争力。

该指南还具有重要的生态与社会意义。在生态层面,指南要求种植与采集活动遵循《濒危野生动植物种国际贸易公约》(CITES)、《名古屋议定书》等法规,避免破坏野生植物栖息地,防止过度采集导致物种濒危,助力草药资源的可持续利用与生物多样性保护;在社会层面,它通过明确人员培训、卫生安全等要求,保障了从业人员的职业健康,同时为消费者提供了质量可靠的草药产品,增强了公众对草药产品的信任,推动草药在医疗健康领域的合理应用。

### ICH Q3E 可提取物与浸出物科学指南

2025 年 8 月 18 日,欧洲药品管理局(EMA)于 8 月 18 日发布 ICH Q3E 可提取物与浸出物科学指南,旨在通过评估和控制制剂中的可浸出杂质,保护患者安全和产品质量。该指南针对材料工程、器械创新等快速发展领域,提供前瞻性原则和概念,以适应科学和监管领域的变化。

该指南围绕药品中浸出物的评估与控制展开,首先明确了两个关键概念:浸出物是在既定生产和标签储存条件下,从生产组件/系统、包装或给药装置组件迁移到药品中的化学物质;可提取物是在特定实验室测试条件下,从上述组件中有意提取出的化学物质,且可能成为浸出物。这两个定义为后续的评估与控制工作奠定了基础。

指南的核心目的清晰明确,主要有两方面。一

是构建一个全面的框架和流程,用于评估和控制药品中的浸出性杂质,进一步扩展现有的 ICH 杂质指南体系,覆盖新原料药、新制剂、残留溶剂、元素杂质及 DNA 反应性(致突变)杂质等领域;二是遵循 ICH Q9 中的风险管理原则,通过对浸出物的有效评估与控制,最终保障患者安全和药品质量,这是指南的核心出发点和落脚点。

从适用范围来看,该指南主要针对需要上市许可的新产品,包括新药品(含细胞和基因治疗产品)以及符合相关条件的药械组合产品,明确了指南的应用边界,确保相关领域的药品在研发、生产等环节

都能依据指南开展浸出物管理工作。

在行业意义层面,该指南具有重要的前瞻性和实用性。当前材料工程、装置创新、新生产模式及新型治疗方式发展迅速,指南提供的原则和概念能够适应科学与监管领域的变化,帮助行业应对新技术带来的浸出物管理挑战。同时,它将材料表征、工艺理解与浸出物控制相结合,为企业提供了系统的工作思路,推动整个药品行业在杂质控制方面更加规范、科学,从根本上助力提升药品安全性和质量稳定性。

## 前沿信息

### Nature

#### Nature: 锂缺乏—阿尔茨海默病的新机制 与锂乳清酸盐的治疗突破

2025 年 8 月 6 日,来自美国马萨诸塞州波士顿哈佛医学院遗传学系 Bruce A. Yankner 教授的研究团队在期刊《Nature》上发表了题为“Lithium deficiency and the onset of Alzheimer's disease”(缺锂和阿尔茨海默病的发作)的研究论文。在这项研究中首次提出,阿尔茨海默病(AD)的发生可能与大脑中锂元素的缺乏密切相关。传统上,锂被广泛用于精神科治疗,作为一种情绪稳定剂,其使用剂量远高于人体自然水平。然而,这项研究却发现,锂在脑内并非仅仅是一种药物,而是一种维持神经功能、延缓认知衰退的必需微量元素。当脑内锂水平下降,尤其是在轻度认知障碍(MCI)和 AD 患者中,锂的缺乏可能成为推动疾病进展的早期因素。

为了验证这一假设,研究团队首先利用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)技术,系统检测了人脑中 27 种金属元素的水平,发现只有锂在 MCI 和 AD 患者的前额叶皮层中显著下降,且锂被 A $\beta$  斑块大量螯合,进一步减少了脑组织中的可利用锂。随后,研究人员在小鼠模型中模拟锂缺乏状态,通过低锂

饮食显著降低脑内锂水平,结果观察到 A $\beta$  沉积和 tau 蛋白磷酸化显著增加,突触结构受损,髓鞘减少,微胶质细胞进入促炎状态,认知功能也随之下降。转录组学和蛋白组学分析显示,锂缺乏引发了与 AD 高度相似的基因表达变化,涉及突触功能、髓鞘形成、炎症反应等多个关键通路。机制研究表明,锂缺乏通过激活 GSK-3 $\beta$  信号通路,抑制  $\beta$ -catenin 的核转位,从而推动神经退行性变。使用 GSK-3 $\beta$  抑制剂可部分逆转这些病理变化,进一步证实该通路在锂缺乏介导的神经损伤中起核心作用。

在治疗层面,研究人员筛选出了一种名为乳酸锂(LiO)的新型锂盐,其电离度低、与 A $\beta$  结合能力弱,能够避免被斑块螯合,从而提高脑内非斑块区的锂浓度。在老龄 AD 小鼠中长期给予低剂量 LiO 后,不仅显著减少了 A $\beta$  和 tau 病理,还恢复了突触和髓鞘结构,抑制了神经炎症,并最终改善了学习记忆能力。更重要的是,这种干预在生理锂浓度下即可起效,未观察到肾毒性或甲状腺副作用,显示出良好的安全性。

该研究将锂从传统的高剂量精神药物重新定义为一种大脑所需的微量营养素,首次明确了锂稳态失调在 AD 发病中的潜在作用,为疾病的早期干预提供了新的靶点。未来,研究可进一步探索人群锂摄入与认知健康的关系,推动锂盐在 AD 预防中的临床转化,并开发更安全、靶向性更强的锂制剂。这

一发现不仅拓展了我们对 AD 病因的理解,也为寻找低成本、广适用的干预策略提供了理论基础和实践路径。

(摘自《Nature》(2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09335-x>)

## Nature:EB 病毒如何触发多发性硬化

### ——B 细胞是关键

2025年8月6日,来自苏黎世大学实验免疫学研究所 Christian Münz 的研究团队在期刊《Nature》上发表了题为“EBV induces CNS homing of B cells attracting inflammatory T cells”(EBV 诱导 B 细胞的中枢神经系统归巢,吸引炎症 T 细胞)的研究论文。在这项研究中,本研究首次直接证明 EBstein-Barr 病毒(EBV)不仅是多发性硬化(MS)的最强环境风险因素,更是通过“重塑”一类具有中枢神经系统(CNS)归巢能力的 B 细胞亚群来启动神经炎症的“开路者”。研究团队利用表达 MS 主要遗传危险因素 HLA-DRB1 \* 15:01 的人源化小鼠,模拟传染性单核细胞增多症样原发感染,发现 EBV 选择性扩增并激活 T-bet<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>记忆 B 细胞;这些细胞在病毒控制下降后仍持续存在,能独自穿越血脑屏障,驻留于软脑膜下及血管周围区域,随后分泌 CCL3/4/5、CXCL9/10 及 TNF 等趋化因子,招募效应记忆 CD8<sup>+</sup>、Th1 及 Th17 细胞进入 CNS,形成“B 细胞先遣-T 细胞放大”的炎症级联,导致血清神经丝轻链(NfL)升高,提示早期轴突损伤。

为阐明机制,团队进行了多维实验:首先构建 BRGS-A2DR2 品系,移植 HLA-DRB1 \* 15:01<sup>+</sup>人 CD34<sup>+</sup>造血干细胞,经腹腔给予荧光素酶标记的 B95

-8 EBV,活体成像与 qPCR 显示病毒在 6 周内稳定植于脑组织;单细胞 RNA 测序结合 BCR 谱系分析发现,EBV 感染的 T-bet<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>记忆 B 细胞呈现寡克隆扩增,高表达 ALCAM、LFA-1 及 CXCR3、CCL5 等迁移分子,且共享 IGHV4-34/39 等 MS 脑 lesions 中同样富集的重链片段。体外 transwell 实验表明,这些 B 细胞来源的上清液能显著促进活化 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞迁移,中和 CXCL9/10 或阻断 CXCR3 可几乎完全抑制趋化效应。进一步,单独静脉输注 T-bet<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup>淋巴母细胞样细胞系(LCL)即可在无其他淋巴细胞的情况下浸润小鼠脑实质,而 CXCR3 拮抗剂 TAK-779 或 MS 治疗性单抗 natalizumab 均能显著减少其 CNS 驻留;若于感染后第 2 周起给予抗 CD20 抗体利妥昔单抗,则不仅清除 B 细胞,也同步减少脑内活化 T 细胞数量及 NfL 水平,直接证实 T-bet<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup> B 细胞是后续 T 细胞浸润与早期神经损伤的“守门人”。

该发现将 EBV、遗传易感背景与 MS 发病链条首次在功能上贯通;病毒并非简单旁观者,而是通过制造一群兼具病毒记忆与自身反应性的“导航 B 细胞”,把外周免疫激活精准投递至 CNS,为临床观察到的寡克隆区带、EBNA1 抗体升高及 B 细胞耗竭疗法高效提供了因果解释。研究提示,未来可开发靶向 T-bet<sup>+</sup>CXCR3<sup>+</sup> B 细胞或 CXCL9/10-CXCR3 轴的特异性干预,比广谱 B 细胞清除更安全;亦可在高危人群中监测该群 B 细胞频率及 NfL 水平,实现 MS 的预测与极早期阻断。同时,IGHV4-34/39 等共享克隆的 EBV-自身抗原交叉反应性值得深入解析,有望揭示分子模拟的具体靶点,为疫苗或抗原特异性耐受策略奠定理论基础。

(摘自《Nature》(2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09378-0>)

### Nature: 雌二醇通过非基因组/基因组双通路 抗铁死亡, 急性肾损伤治疗迎来新锚点

2025 年 8 月 13 日, 来自德国曼海姆海德堡大学曼海姆大学医学中心医学部 Andreas Linkermann 的研究团队在期刊《Nature》上发表了题为“Multiple oestradiol functions inhibit ferroptosis and acute kidney injury”(多种雌二醇功能抑制铁死亡和急性肾损伤)的研究论文。该研究聚焦于一个长期被忽视却极具临床意义的问题: 为何女性肾脏对急性肾损伤 (AKI) 更具抵抗力? 研究者通过整合非基因组与基因组两条线索, 提出雌激素——特别是  $17\beta$ -雌二醇及其羟化代谢物——通过多重机制强力抑制铁死亡 (ferroptosis), 从而阻断急性肾小管坏死的级联扩散。研究不仅解释了女性绝经前 AKI 发病率与死亡率均低于男性的现象, 也为开发性别特异性的肾保护药物提供了可直接转化的分子靶点。

在实验设计上, 团队首先利用小鼠缺血-再灌注 (IRI) 模型与体外肾小管片段实时成像, 系统比较雌雄个体对铁死亡的敏感性; 发现雌性小鼠肾小管几乎不出现铁死亡特有的 SYTOX Green 阳性传播, 而雄性小管则呈爆发式扩散。为厘清性激素的角色, 他们用多种铁死亡诱导剂 (erastin、RSL3、FIN56、FINO2) 处理数种细胞系, 证实睾酮无保护作用, 而  $17\beta$ -雌二醇及其 2-羟基衍生物 (2OH-E2) 可剂量依赖地抑制脂质过氧化。FENIX 自由基捕获实验表明, 2OH-E2 本身即是高效的自由基捕获抗氧化剂 (RTA), 其反应速率常数与经典铁死亡抑制剂 Fer-

1 相当。更关键的是, 氧化后的 2OH-E2 可被 FSP1 (AIFM2 编码) 以 NADPH 依赖方式还原再生, 形成“自我循环”的抗氧化回路; 当 CRISPR 敲除 AIFM2 后, 细胞对外源 2OH-E2 的需求量增加三倍以上, 证实 FSP1 是雌激素抗氧化活性的放大器。为验证体内相关性, 研究团队给予雄性小鼠单次腹腔注射 2OH-E2 ( $10 \text{ mg kg}^{-1}$ ), 可使 IRI 后血肌酐、尿素氮及小管坏死评分下降约 50%, 效果与 Fer-1 类似; 相反, 雌性小鼠去势 (模拟绝经) 后 AKI 易感性显著升高, 外源 2OH-E2 同样可逆转这一表型。在基因组层面, 他们利用肾小管特异性 ESR1 敲除小鼠发现, 失去雌激素受体  $\alpha$  后, 雌性小鼠丧失了对铁死亡的自然抵抗, 其肾小管中羟化雌激素几乎消失, 而 FSP1 表达反而代偿性升高, 提示 ESR1 通过转录程序而非单纯上调 FSP1 来提供保护。转录组-脂质组联合分析进一步揭示, 雄性与 ESR1 缺失雌性小管高表达酰脂合成酶 (AGPS、FAR1) 及 ACSL4, 导致酰磷脂富集, 使细胞膜对过氧化更易感; 而野生型雌性小管在 ESR1 作用下抑制该通路, 同时维持较高水平的过硫化物 (GSSH), 后者可直接清除脂质自由基。人肾穿刺标本验证, 绝经后女性与男性近端小管刷状缘 AGPS 表达显著高于绝经前女性, 且 AKI 患者单细胞数据亦显示 ACSL4-AGPS-FAR1 模块与 ESR1 呈负相关, 提示临床相关性。

该研究首次将“雌激素-铁死亡-AKI”三者置于同一因果链, 阐明女性肾脏耐损伤的分子底座: 一方面, 2OH-E2/FSP1 轴提供即时、可再生的抗氧化屏障; 另一方面, ESR1 通过抑制酰脂合成并增强过硫化物生成, 从源头降低细胞膜的可过氧化性。这一发现不仅回答了性别差异领域悬而未决的问题, 更

提供了可立即转化的干预思路:对男性及绝经后女性这类高危人群,在肾移植、大手术或造影剂使用前给予 2OH-E2 或其衍生物,或靶向激活 FSP1、补充过硫化物前体 GSSG,有望成为比传统抗氧化剂更精准、更持久的肾保护策略;同时,ESR1 激动剂与醚脂合成抑制剂联合使用,也可能在肿瘤铁死亡诱导治疗之外开辟新的肾内科应用场景。未来研究可进一步验证长期补充低剂量 2OH-E2 的安全性,并在大型队列中检验 ESR1、FSP1 及醚脂基因多态性是否确实与 AKI 预后相关,从而推动个体化、性别化的肾脏病学实践。

(摘自《Nature》(2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09389-x>)

### **Nature: 脂质翻转酶—驱动细胞内 定向脂质运输的新引擎**

2025 年 8 月 20 日,来自马克斯·普朗克分子细胞生物学与遗传学研究所 André Nadler 的研究团队在期刊《Nature》上发表了题为“Quantitative imaging of lipid transport in mammalian cells”(哺乳动物细胞脂质转运的定量成像)的研究论文。该研究中,主要聚焦于一个细胞生物学中的核心问题:真核细胞如何维持不同细胞器膜上脂质组成的特异性。脂质不仅是膜的结构成分,还在信号传导、能量储存和膜身份识别中扮演关键角色。尽管已知脂质种类超过一千种,但它们如何在细胞器之间被选择性运输和分配,长期以来因技术限制而难以量化。本研究通过开发一种新型双功能脂质探针,结合高分辨率成像与质谱分析,首次在活细胞中系统地定量了脂质的逆向运输(从质膜到内质网等)过程,为理

解脂质在细胞内的动态分布提供了全新视角。

在具体实验设计上,研究人员合成了一系列带有光交联和点击化学基团的脂质探针,涵盖磷脂酰胆碱(PC)、磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酸(PA)和鞘磷脂(SM)等主要脂质类别,并通过甲基环糊精介导的方式将这些探针导入细胞质膜。随后,利用紫外光激活交联、荧光标记和高分辨率成像技术,追踪这些脂质在不同细胞器之间的运输过程。同时,研究者采用超高分辨率傅里叶变换质谱(FT-MS)对这些脂质的代谢过程进行定量分析,结合数学建模,构建了脂质运输与代谢的动力学模型。通过比较不同脂质种类和结构的运输速率,研究揭示了非囊泡运输(non-vesicular transport)在脂质逆向运输中的主导地位,并发现脂质的不饱和度、酰链位置等结构特征显著影响其运输速度和方向性。此外,研究人员还通过药物抑制和基因敲低实验,进一步验证了非囊泡运输在维持脂质分布中的关键作用,并发现 P4-ATP 酶(脂质翻转酶)在调控脂质方向性运输中具有重要功能。

这项研究的意义在于首次实现了对脂质在细胞内运输与代谢过程的高时空分辨率定量分析,揭示了非囊泡运输在维持细胞器膜身份中的核心作用,颠覆了传统上以囊泡运输为主的认知。研究不仅提供了脂质运输的“定量图谱”,还为未来研究脂质相关疾病(如神经退行性疾病、代谢综合征、癌症等)提供了新的研究工具和理论基础。通过揭示脂质结构与其运输命运之间的关系,该研究有助于深入理解脂质在细胞功能调控中的作用机制,并为开发靶向脂质运输途径的治疗策略提供了可能。此外,研究团队建立的双功能脂质探针平台具有高度可扩展

性,未来可应用于不同细胞类型、不同生理或病理状态下的脂质运输研究,推动脂质组学与细胞生物学、医学研究的深度融合。

(摘自《Nature》(2025). <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09432-x>)

## Science

### Science Translational Medicine:

#### 代谢开关—肥胖中 FXR 驱动的线粒体复兴

2025 年 8 月 13 日,来自奥地利格拉茨医科大学 Martin Wagner 的研究团队在期刊《Science Translational Medicine》上发表了题为“FXR adapts hepatic mitochondrial function to increased substrate oxidation in patients with obesity”(FXR 使肝线粒体功能适应肥胖患者增加的底物氧化)的研究论文。该研究指出,肥胖状态下,肝脏面临脂质过载和氧化应激的双重压力,而 FXR 作为一种核受体,能够通过调控基因表达,增强线粒体的底物氧化能力,从而帮助肝脏适应代谢压力。研究通过整合 FXR 的染色质免疫共沉淀测序(ChIP-seq)和转录组测序(RNA-seq)数据,揭示了 FXR 在肥胖个体中如何重新编程其 DNA 结合位点和转录输出,特别是增强脂肪酸氧化和三羧酸循环(TCA cycle)等线粒体相关代谢通路。研究认为,FXR 激活剂奥贝胆酸(obeticholic acid, OCA)可以恢复肥胖患者肝脏中被削弱的氧化代谢能力,并减轻氧化应激,从而为肥胖相关代谢性脂肪性肝病(MASLD)提供潜在治疗策略。

在具体实验设计方面,研究团队开展了一项双

盲、安慰剂对照的临床试验,纳入了 20 名接受胆囊结石手术的非肥胖患者和 20 名接受减重手术的肥胖患者,所有参与者均接受为期 21 天的 OCA(25 mg/天)或安慰剂治疗。在治疗结束后,研究人员收集肝脏活检样本,分别进行 FXR ChIP-seq、RNA-seq、ATAC-seq(用于评估染色质开放性)以及代谢组学分析,以全面评估 FXR 在肥胖状态下的基因组结合特征及其转录调控作用。此外,研究还在体外使用 HepG2 细胞和人源肝脏类器官模型,模拟肥胖相关的脂质过载状态(如棕榈酸处理),进一步验证 OCA 对氧化代谢和活性氧(ROS)水平的影响。通过这些多组学整合分析和功能验证实验,研究者系统地描绘了 FXR 在肥胖个体中的代谢调控网络。

总之,该研究认为肥胖个体中 FXR 的 DNA 结合位点显著增加,尤其是在与线粒体功能、脂肪酸氧化和 TCA 循环相关的基因区域。OCA 处理后,这些基因的表达显著上调,提示 FXR 激活可增强线粒体的底物氧化能力。此外,OCA 还能恢复肥胖患者肝脏中谷胱甘肽(GSH)水平,减少 ROS 生成,从而减轻氧化应激。这些结果不仅揭示了 FXR 在肥胖相关肝脏代谢适应中的关键作用,也为 MASLD 等代谢性疾病的干预提供了新的分子靶点。未来研究可进一步探索 FXR 在不同代谢状态下的动态调控机制,以及其与其他核受体(如 PPAR $\alpha$ )之间的协同作用。此外,该研究强调了在临床背景下开展多组学研究的重要性,为后续开发基于 FXR 靶点的精准治疗策略提供了坚实的理论基础和实验依据。

(摘自《Science Translational Medicine》第 17 卷,第 811 期)

### Science: FOXA1 分类引领前列腺癌精准医疗新时代

2025年6月26日,来自美国密歇根州安娜堡密歇根大学病理学系 Abhijit Parolia 的研究团队在期刊《Science》上发表了题为“Divergent FOXA1 mutations drive prostate tumorigenesis and therapy-resistant cellular plasticity”(不同的 FOXA1 突变驱动前列腺肿瘤发生和治疗耐药性细胞可塑性)的研究论文。FOXA1 是一种关键的先锋转录因子,能帮助雄激素受体(AR)结合到染色质上,调控基因表达。在人类前列腺癌中,FOXA1 突变频率较高,尤其在亚洲人群中超过 40%,但其具体功能机制尚不清楚。本研究通过构建两种不同类型的 FOXA1 突变(Class 1 和 Class 2)的基因敲入小鼠模型,系统研究了它们在前列腺癌发生、发展以及对雄激素剥夺治疗(ADT)反应中的作用,揭示了 FOXA1 突变类型在驱动肿瘤发生和治疗抵抗中的不同机制。

在具体实验设计上,研究团队构建了携带 FOXA1 Class 1 (如 R265-71del) 和 Class 2 (如 P358fs) 突变的小鼠模型,并结合 p53 基因敲除,模拟人类前列腺癌的遗传背景。通过组织病理学、单细胞 RNA 测序、染色质免疫共沉淀测序(ChIP-seq)等多组学手段,研究者发现 Class 1 突变在 p53 缺失背景下可诱导高级别浸润性腺癌,激活 AR 和 mTORC1/2 信号通路,形成雄激素依赖型肿瘤,并在去势治疗后出现退化。而 Class 2 突变则不具备诱导肿瘤形成的能力,但能在雄激素存在的情况下诱导分化型管腔细胞向干细胞样状态转化,表达如 TROP2、CK4 和 PSCA 等干细胞标志物,激活 KLF5 和 AP-1 转录因子网络,形成对 ADT 具有耐受性的

细胞群体。此外,Class 2 突变细胞在去势后仍能持续增殖,表现出更强的治疗耐受性和肿瘤再生能力。

该研究首次在体内模型中系统阐明了 FOXA1 不同类型突变在前列腺癌中的功能差异,为解释 FOXA1 突变的致癌机制提供了直接的实验证据。研究不仅揭示了 FOXA1 Class 1 突变通过激活 AR 和 mTOR 信号通路驱动肿瘤发生的机制,也明确了 Class 2 突变通过诱导细胞可塑性促进治疗耐受的新机制。这一发现为前列腺癌的分子分型提供了新的依据,也为开发针对 FOXA1 突变的精准治疗策略提供了理论基础。未来研究可进一步探索 FOXA1 突变在其他激素相关肿瘤中的作用,评估靶向 FOXA1 或其下游信号通路的治疗潜力,并开发能够干预细胞可塑性过程的新型药物,从而提高前列腺癌患者的治疗效果与生存率。

(摘自《Science》第 389 卷 第 6764 期)

### Science: 心脏猝死的新凶手与救命靶点, 揭示中性粒细胞如何“误伤”心脏

2025年9月4日,来自美国马萨诸塞州波士顿马萨诸塞州总医院和哈佛医学院系 Matthias Nahrendorf 的研究团队在期刊《Science》上发表了题为“Resistin-like molecule  $\gamma$  attacks cardiomyocyte membranes and promotes ventricular tachycardia”(抵抗素样分子  $\gamma$  攻击心肌细胞膜并促进室性心动过速)的研究论文。这项研究揭示了中性粒细胞来源的 Resistin-like molecule  $\gamma$  (RELM $\gamma$ ) 在心肌梗死后诱发室性心动过速(VT)中的关键作用。传统观点认为,心律失常主要与心肌细胞电生理异常有关,而本研究提出了一种全新的免疫-电生理交叉机制,即

RELM $\gamma$  通过破坏心肌细胞膜结构,引发钙离子泄漏和延迟后除极(DAD),从而诱发致命性心律失常。该研究不仅阐明了 RELM $\gamma$  在心肌损伤中的“误伤”机制,也为心律失常的防治提供了新的干预靶点。

研究团队首先通过单细胞 RNA 测序发现, RELM $\gamma$  在心肌梗死后 24 小时的中性粒细胞中高度表达,且主要定位于缺血区。随后,他们构建了骨髓特异性 Retnl $\alpha$  敲除小鼠模型,并在多种缺血再灌注模型中验证发现,RELM $\gamma$  缺失可使 VT 发生率降低 12 倍,显著减少心肌细胞死亡。在机制研究方面,研究人员发现 RELM $\gamma$  在酸性环境下(如缺血心肌)能结合外翻的磷脂酰丝氨酸,形成膜孔结构,导致钙离子内流和 DAD,从而诱发心律失常。通过超分辨率显微镜(MINIFLUX)和电子显微镜,他们首次观察到 RELM $\gamma$  在心肌细胞膜上形成“地毯状”聚集区,并伴随膜破损和钙信号异常。此外,研究还发现人类同源蛋白 Resistin 同样具有膜破坏作用,提示该机制在人类中同样适用。

本研究的意义在于首次揭示了 RELM $\gamma$  作为一种“误导性”的抗菌蛋白,在缺血心肌中攻击宿主细胞膜,诱发心律失常和细胞死亡。这一发现不仅拓展了我们对心肌梗死后心律失常发生机制的理解,也为开发新型抗心律失常策略提供了理论依据。未来研究可进一步探索 RELM $\gamma$  在脑卒中、炎症性心脏病等其他缺血性疾病中的作用,评估其作为生物标志物或治疗靶点的潜力。同时,开发特异性抑制 RELM $\gamma$  膜破坏活性的药物,可能成为防治心肌梗死后心律失常的新方向。

(摘自《Science》第 389 卷,第 6764 期)

## Science Immunology :MAIT 细胞, 解码 mRNA 疫苗反应原性的关键

2025 年 8 月 29 日,来自英国牛津大学纳菲尔德医学系 Paul Klenerman 的研究团队在期刊《Science Immunology》上发表了题为“MAIT and other innate-like T cells integrate adaptive immune responses to modulate interval-dependent reactogenicity to mRNA vaccines”(通 MAIT 和其他先天样 T 细胞整合适应性免疫反应,以调节 mRNA 疫苗的间期依赖性反应原性)的研究论文。研究系统探讨了 mRNA 疫苗与腺病毒载体疫苗在接种后引发的早期免疫反应差异,特别关注了一类先天性样 T 细胞——黏膜相关恒定 T 细胞(MAIT 细胞)和 V $\delta$ 2+  $\gamma$  $\delta$  T 细胞——在疫苗诱导的免疫应答和不良反应中的作用。文章指出,这些先天性样 T 细胞在疫苗接种后的早期阶段被激活,并通过产生干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )等细胞因子,在连接先天免疫与适应性免疫之间发挥桥梁作用。研究发现,不同类型的疫苗(如 BNT162b2 mRNA 疫苗与 ChAdOx1 腺病毒疫苗)在初次接种和加强接种后,对这些细胞的激活模式存在显著差异,进而影响疫苗的免疫原性和系统性反应(如发热、乏力等不良反应)。此外,研究还揭示了接种间隔时间对这些免疫反应的调节作用,提出延长接种间隔可能降低疫苗的不良反应,同时保持免疫效果。

在具体实验设计上,研究团队对 56 名健康成年人进行了纵向观察,分别接种了 BNT162b2 或 ChAdOx1 疫苗,并在接种前后多个时间点采集血液样本,分析其免疫反应。研究采用了全血 RNA 测序、单细胞转录组分析、细胞因子检测、流式细胞术等多种技

术手段,全面评估了疫苗接种后 MAIT 细胞等先天性样 T 细胞的激活状态及其与适应性免疫反应(如抗体和 T 细胞反应)之间的关系。研究还通过体外实验验证了 MAIT 细胞的激活是否依赖于抗原特异性 T 细胞产生的 IFN- $\gamma$ , 以及是否受到抗载体免疫(如抗腺病毒抗体)的调控。此外,研究还利用 Com-COV 临床试验的数据,分析了不同接种策略(如不同疫苗组合和接种间隔)对接种后不良反应的预测价值,进一步验证了其机制研究的临床相关性。

这项研究的意义在于首次明确了 MAIT 细胞等先天性样 T 细胞在 mRNA 和腺病毒疫苗接种后的关键调控作用,揭示了疫苗类型、接种顺序和接种间隔如何通过影响这些细胞的激活状态,进而影响疫苗的免疫效果和不良反应。研究结果表明,接种前的抗原特异性 T 细胞反应强度可以预测 mRNA 疫苗加强针后的不良反应风险,提示未来可以通过检测个体免疫状态来优化疫苗接种策略,实现“个性化接种”。此外,研究还提出,调控 IFN- $\gamma$  信号通路可能成为降低疫苗不良反应的新策略,同时不影响疫苗的保护效果。这些发现为未来疫苗设计、接种方案优化以及疫苗安全性评估提供了重要的理论依据和潜在干预靶点,尤其对开发更安全、免疫原性更强的下一代疫苗具有重要指导意义。

(摘自《Science Immunology》第 10 卷,第 110 期)

## CELL

**Cell:联合抗逆转录病毒治疗和**

**MCL-1 抑制可减轻体内 HTLV-1 感染**

2025 年 9 月 4 日,澳大利亚维多利亚州帕克维

尔墨尔本大学的 James P. Cooney 在《cell》发表了题为:“联合抗逆转录病毒治疗和 MCL-1 抑制可减轻体内 HTLV-1 感染”的研究论文,该论文表征了 HTLV-1c 感染的人源化小鼠模型,该模型概括了人类疾病的重要方面,并将疾病结果与全球流行的 HTLV-1a 进行了比较。然后,我们使用 HTLV-1c 感染模型来检查联合抗病毒和宿主定向 BH3 模拟药物对疾病的疗效,并提供临床相关预防和治疗策略的证据。

该研究研究了针对人类 T 细胞趋淋巴细胞病毒 1 型亚型 C (HTLV-1c) 感染的预防和治疗剂。建立并表征了 HTLV-1c 感染的人源化小鼠模型,并确定 HTLV-1c 疾病似乎比流行的 HTLV-1 亚型 A (HTLV-1a) 更具侵袭性,这可能是 HTLV-1c 感染相关肺部并发症风险增加的基础。临床相关剂量的替诺福韦和多替拉韦联合抗逆转录病毒治疗显著降低了 HTLV-1c 体内的传播和疾病进展。单细胞 RNA 测序 (scRNA-seq) 和细胞内流式细胞术确定 HTLV-1c 感染导致体内感染细胞内源性细胞凋亡失调。使用 BH3 模拟化合物对 MCL-1 进行药理学抑制,而不是 BCL-2, BCL-XL 或 BCL-w,在体外和体内杀死 HTLV-1c 感染的细胞,并在小鼠中与替诺福韦和多替拉韦联合使用时显著延缓疾病进展。研究的数据表明,联合抗逆转录病毒治疗与 MCL-1 拮抗作用可能代表一种有效的、临床相关且潜在的治疗 HTLV-1c 策略。

总之,该研究描述了一种新的 HTLV-1c 感染人源化小鼠模型,并表明这种病毒亚型可能具有改变的疾病潜力。提供的临床前证据表明,抗逆转录病毒药物可以从当前的 HIV 治疗中重新用于 HTLV-

1PrEP, BH3 模拟 MCL-1 抑制剂显示出作为治愈性疗法的前景,值得进行临床评估。

(摘自 cellVolume188, Issue18p4896 - 4912. e-19September04, 2025)

### Cell: 脑内皮间隙连接耦合可在神经血管耦合过程中实现快速血管舒张传播

2025 年 9 月 4 日,美国马萨诸塞州波士顿哈佛医学院霍华德休斯医学研究所的 Trevor Krolak 在《cell》上发表了题为:“脑内皮间隙连接耦合可在神经血管耦合过程中实现快速血管舒张传播”的研究论文,该论文系统揭示了大脑动脉内皮细胞通过间隙连接(gapjunction)构成长程信号传导通路,在神经活动引发的血管舒张反应中发挥关键作用。研究通过构建非侵入性间隙连接示踪技术、特异性基因敲除模型,以及结合视觉刺激与光遗传学操控,在清醒小鼠中首次明确了动脉内皮间隙连接在神经血管耦合中的功能意义,填补了这一领域的关键机制空白。

研究首先开发了一种基于血清素(serotonin)和血清素转运体(SERT)的非侵入性间隙连接示踪方法,实现了在活体小鼠中对脑内皮细胞间耦合强度的可视化。结果显示,脑内皮细胞之间存在广泛的间隙连接耦合,且其强度呈现明显的“动脉-毛细血管-静脉”梯度分布:动脉段耦合最强,静脉段最弱。进一步分析发现,这种耦合强度的空间差异与不同连接蛋白(connexin)亚型的表达模式高度一致。Cx37 和 Cx40 主要表达于动脉内皮细胞,Cx43 在毛细血管中表达较高,而 Cx45 则主要集中于静脉段。这种分区表达模式为不同血管段在功能上的特异性

提供了分子基础。为探究动脉内皮间隙连接在神经血管耦合中的功能,研究人员构建了特异性敲除 Cx37 和 Cx40 的动脉内皮细胞双敲除小鼠(aECCxdKO),并通过电生理、示踪实验等手段证实,该模型几乎完全阻断了动脉段的内皮间隙连接耦合,而毛细血管和静脉段的耦合则基本不受影响。这一模型为研究动脉间隙连接在神经血管耦合中的作用提供了理想工具。

在功能实验中,研究团队利用视觉刺激和光遗传学刺激分别诱发局部神经活动,并通过双光子成像和宽场成像技术同步监测血管反应。结果显示,在野生型小鼠中,局部神经活动可迅速诱发远距离动脉的同步舒张,信号传播速度约为 4mm/s,传播距离可达 1 毫米以上。而在 aECCxdKO 小鼠中,这种长程传播的血管舒张反应显著减弱,传播速度下降至约 1.5mm/s,空间范围也明显受限。尽管靠近神经活动区域的血管舒张反应基本保留,但远离激活区域的动脉几乎不再响应,表明动脉内皮间隙连接是神经信号向远端血管传播的关键通道。此外,研究还发现,在高强度刺激(如全屏视觉刺激或高光强光遗传刺激)条件下,神经血管耦合反应的规模和速度显著增强,而 aECCxdKO 小鼠在面对高强度刺激时表现出更为明显的时间延迟和幅度衰减,提示动脉间隙连接在应对高代谢需求时尤为重要。研究进一步排除了血压、基础血流、血管直径等系统性因素的干扰,确认观察到的表型确实源于动脉内皮间隙连接功能的缺失。

综上所述,本研究首次明确了脑动脉内皮细胞通过间隙连接形成的电信号传导网络在神经血管耦合中的核心作用。该机制不仅决定了血管舒张反应

的传播速度和空间范围,还在高强度神经活动中发挥关键调节功能。这一发现不仅深化了对神经血管耦合机制的理解,也为解释神经退行性疾病、脑血流调节障碍等病理过程提供了新的理论依据,并可能为未来开发针对脑血流调节的治疗策略提供新靶点。

(摘自 Cell188,5003-5019. September4,2025)

### Cell:体内素数编辑拯救小鼠儿童时期交替偏瘫

2025 年 8 月 7 日,美国麻省理工学院和哈佛大学团队的 AlexanderA. Sousa 在《cell》发表了题为:“体内素数编辑拯救小鼠儿童时期交替偏瘫”的研究论文,该论文首次在动物模型中证实,体内素数编辑(PrimeEditing,PE)可有效治疗一种罕见神经发育障碍——儿童交替性偏瘫(AHC)。

AHC 主要由 ATP1A3 基因突变引起,导致神经元钠钾泵功能异常,表现为周期性偏瘫、肌张力障碍、癫痫、发育迟缓等症状,目前尚无治愈手段。研究团队开发了针对 ATP1A3 五种常见突变(D801N、E815K、L839P、G947R)的素数编辑和碱基编辑策略,在患者来源的诱导多能干细胞(iPSCs)中实现了高达 74% 的突变修复效率,且脱靶效应极低。随后,研究者构建携带 D801N 和 E815K 突变的小鼠模型,并通过 AAV9 载体将优化后的素数编辑系统递送至中枢神经系统,结果显示:突变基因在脑组织中的修复效率最高达 85%,ATPase 酶活性显著恢复,神经元损伤标志物(NFL)水平下降,运动协调、认知行为、癫痫发作频率等临床相关表型显著改善,小鼠寿命大幅延长,最高存活率达 77% 以上。相比之下,传统的基因补充疗法(过表达正常 ATP1A3)未

能改善行为缺陷,进一步凸显了原位修复突变基因的治疗优势。该研究不仅首次在体证明素数编辑可拯救神经系统疾病,也为 AHC 及其他 ATP1A3 相关疾病提供了一种一次性、精准、持久的基因治疗新策略,标志着基因编辑技术在神经系统罕见病治疗中的重大突破。

综上所述,这些发现建立了高效和精确的基因组编辑策略,可以纠正最普遍的 AHC 突变,证明 AHC 在动物中持久的多表型挽救,并建立体内 PE 挽救神经系统疾病的能力。该研究工作表明,一次性基因编辑治疗的可行性,可以通过直接、有效地纠正各种引起 AHC 的突变来减轻 AHC 的病理。

(摘自 Cell188,4275-4294August7,2025)

### Cell:人类肠道微生物组物种的全球遗传多样性与地理位置和宿主健康有关

2025 年 7 月 24 日,荷兰格罗宁根大学的 Sergio Andreu-Sánchez 在《cell》上发表了题为:“人类肠道微生物组物种的全球遗传多样性与地理位置和宿主健康有关”的研究论文,该论文首次在全球尺度上揭示了肠道微生物菌株水平的遗传多样性与地理分布和宿主健康之间的紧密关联。

研究核心发现包括:第一,大多数肠道微生物的菌株水平遗传结构存在显著的地理分层,即菌株间的系统发育距离与宿主之间的地理距离呈正相关,尤其在欧洲和北美人群中更为明显。这种地理效应在 Lachnospiraceae 等菌科中尤为突出,提示这些菌可能与人共同演化。第二,菌株的地理传播能力与其系统发育地理分层呈负相关:传播能力越强的菌株,其遗传结构越不受地理限制,说明水平传播能削

弱地理隔离对菌株演化的影响。第三,研究鉴定出 484 个菌株-表型关联,涵盖 241 种宿主表型,包括年龄、BMI、疾病状态、生活方式、血液代谢物等,其中年龄是最强关联因子。例如, *Bifidobacterium longum* 的菌株结构可清晰区分婴幼儿与成人,婴儿群体中以 *subsp. infantis* 和 *subsp. suis* 为主,分别适应母乳和辅食环境。第四,研究发现某些特定菌株与疾病密切相关,如 *Ruminococcus gnavus* 的一个分支在亚洲和欧洲的高龄人群中富集,且与血浆中初级胆汁酸(CA 和 CDCA)水平升高显著相关,提示其可能参与胆汁酸代谢并影响宿主衰老过程。第五, *Collinsella aerofaciens* 的一个特定菌株分支在欧美多国的黑色素瘤和前列腺癌患者中显著富集,且该分支可能具有维生素 B12 合成能力增强的代谢特征,提示其可能与癌症发生发展存在潜在关联。

综上所述,该研究通过大规模菌株水平的系统发育分析,首次在全球尺度上揭示了人类肠道微生物的遗传多样性不仅受地理分布和水平传播能力的影响,还与宿主的健康状态、年龄、代谢特征和疾病密切相关。这些发现强调了菌株水平研究在理解微生物组与宿主健康关系中的关键作用,为未来开发基于菌株的精准医学干预策略提供了理论基础和数据支持。

(摘自 Cell188,3942-3959 July24,2025)

### Cell:胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的个性化分子特征

2025 年 7 月 24 日,丹麦哥本哈根大学团队在《cell》上发表了题为:“胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的个性化分子特征”的研究论文,这篇题为《胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的个性化分子特征》的研究发表于

《Cell》期刊,系统分析了来自 120 多名男性和女性(包括正常糖耐量者和 2 型糖尿病患者)的骨骼肌组织,采用先进的蛋白质组学和磷酸化蛋白质组学技术,结合体内深度表型分析,首次全面揭示了个体胰岛素敏感性的分子特征谱,并强调了 2 型糖尿病的高度异质性及其对个性化治疗策略的启示。

研究核心发现包括:第一,骨骼肌的蛋白质组和磷酸化蛋白质组在空腹状态下即可强烈预测个体整体的胰岛素敏感性,其预测能力优于传统的临床诊断分类(如是否患有 2 型糖尿病)。这说明胰岛素抵抗的分子基础并不完全依赖于疾病标签,而是更紧密地与个体的代谢功能状态相关。第二,研究发现胰岛素刺激的磷酸化信号通路中存在“选择性抵抗”现象:一些经典通路(如 AKT 通路)在胰岛素抵抗状态下仍保持反应性,而另一些通路(如 mTOR 信号通路)则表现出明显的功能受损,提示胰岛素抵抗并非全面性信号障碍,而是具有通路特异性。第三,研究鉴定出一个关键磷酸化位点——AMPK $\gamma$ 3 亚基的 S65 位点,其磷酸化水平与胰岛素敏感性呈最强负相关。该位点为人类所特有,且在猪等其他物种中不存在,提示其可能是人类调节肌肉胰岛素敏感性的特异性“分子开关”。机制研究进一步发现,AMPK $\gamma$ 3S65 的磷酸化由 p38/JNK 通路的下游激酶 MAPKAPK2 介导,抑制该激酶可降低其磷酸化水平并增强胰岛素作用,提示其具有潜在的治疗靶点价值。第四,研究还揭示了显著的性别差异:男性和绝经后女性在骨骼肌的蛋白质和磷酸化水平上存在广泛差异,如女性更依赖脂质代谢通路,而男性更偏向糖酵解通路。然而,尽管代谢偏好不同,胰岛素抵抗的分子机制在两性之间高度一致,

说明性别差异主要体现在基础代谢设定上,而非胰岛素信号传导本身。

综上,该研究通过整合高通量蛋白质组学、磷酸化修饰谱和临床表型数据,构建了人类骨骼肌胰岛素敏感性的高分辨率分子图谱,突破了传统“疾病标签”导向的研究范式,强调应基于个体的分子特征进行精准分型与治疗。研究不仅揭示了新的胰岛素抵抗机制(如 AMPK $\gamma$ 3S65 磷酸化),也为未来开发靶向骨骼肌的胰岛素增敏药物提供了理论依据和候选靶点,对推动 2 型糖尿病精准医学发展具有重要意义。

(摘自 Cell188,4106-4122July24,2025)

## The Lancet

### **Lancet:evolocumab 对冠状动脉搭桥手术后隐静脉移植术通畅的影响(NEWTON-CABG Cardio Link-5):一项国际、随机、双盲、安慰剂对照试验**

2025 年 9 月 1 日,加拿大安大略省多伦多市圣迈克尔医院的 SubodhVerma 教授在《lancet》上发表了题为:“evolocumab 对冠状动脉搭桥手术后隐静脉移植术通畅的影响(NEWTON-CABG Cardio Link-5):一项国际、随机、双盲、安慰剂对照试验”的研究论文,该论文旨在已接受中-高强度他汀治疗的 CABG 患者中,术后早期加用 PCSK9 抑制剂 evolocumab 能否进一步降低 24 个月内隐静脉桥(SVG)失败率。

NEWTON-CABG Cardio Link-5 试验是首项在全球 23 个中心开展的国际性、随机、双盲、安慰剂对

照研究,随访 24 月,共纳入 782 例患者(evolocumab389 例,安慰剂 393 例)。筛选出年龄 $\geq$ 18 岁,术后 21 天内,使用 $\geq$ 2 支 SVG 且已用中-高强度他汀,并且皮下注射 evolocumab140mg 每 2 周,对照组注射安慰剂。结果显示,尽管 evolocumab 使低密度脂蛋白胆固醇额外下降 48%,但两组 24 个月 SVG 病变率无差异(21.7%vs19.7%, $p=0.44$ ),提示进一步降低低密度脂蛋白胆固醇并不能改善早期桥血管通畅性。两组治疗相关严重不良事件发生率相似(10%vs10%)。

早期 SVG 失败主要由血栓形成、内膜增生和手术技术因素驱动,而非传统动脉粥样硬化。强化低密度脂蛋白胆固醇降低虽对长期动脉粥样硬化有益,但对早期桥血管重塑/血栓影响甚微。

需探索针对静脉桥重塑、炎症或抗栓的新策略。而 NEWTON-CABG 试验提供了高质量证据:在已接受中-高强度他汀的 CABG 患者中,术后早期加用 evolocumab 虽显著降低低密度脂蛋白胆固醇,却未能减少 24 个月 SVG 病变或闭塞。该结果提示,进一步降低低密度脂蛋白胆固醇并非早期 SVG 保护的有效手段,未来研究应聚焦于桥血管特有的病理机制及更精准干预。

(摘自 lancetSeptember1,2025[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01633-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01633-2))

### **Lancet:流感疫苗接种改善急性心力衰竭患者预后(PANDAI):一项在中国进行的多区域、季节性、医院、整群随机、对照试验**

2025 年 9 月 6 日,复旦大学的 CraigSanderson 教授在《lancet》上发表了题为:“流感疫苗接种改善

急性心力衰竭患者预后 (PANDAII); 一项在中国进行的多区域、季节性、医院、整群随机、对照试验”的研究论文, 该论文旨在证明急性心力衰竭患者在住院期间接种流感疫苗可以提高他们的生存率, 并降低随后 12 个月再次入院的风险。

该研究在中国的三个冬季进行了一项实用的、多区域的、平行的、整群(医院)随机的、对照的、优效性试验。参与的医院位于 12 个省的县, 如果分配给干预组, 则有能力建设即时服务, 在出院前为足够数量的患者提供免费流感疫苗接种。分配给常规护理(对照)的医院没有使用此类服务, 但告知患者, 当地社区医疗中心按照通常的护理标准提供按服务收费的流感疫苗接种。医院每年随机分组(1:1), 按省分层, 最多 3 次(即每个季节的新随机分组), 以纳入符合条件的中度至重度心力衰竭(纽约心脏协会 III 级或 IV 级)成人(18 ≥ 岁)患者, 且无流感疫苗接种禁忌症。患者入组是在 2021 年至 2024 年期间连续三个冬季进行的, 从每年的 10 月到次年 3 月。所有患者均接受常规护理标准, 并在出院后 1、3、6 和 12 个月由训练有素的研究人员使用标准化方案进行随访。2021 年 12 月 3 日至 2024 年 2 月 14 日期间, 每个冬季在 164 家医院招募了 7771 名参与者, 其中 3570 人被分配到流感疫苗接种组, 4201 人被分配到常规护理(对照)组。主要结局发生在疫苗接种组的 3342 名患者中的 1378 名(41.2%)和常规护理组的 3919 名患者中的 1843 名(47.0%)(比值比 0.83[95% CI 0.72-0.97]; p=0.019)。敏感性分析结果一致。疫苗接种组发生严重不良事件的参与者人数(3444 人中有 1809 人[52.5%])明显低于常规护理组(4110 人中有 2426

人[59.0%]; 比值比 0.82[0.70-0.96]; p=0.013)。

总之, 该临床试验表明, 对从急性心力衰竭发作中康复的患者出院前接种流感疫苗可以显著降低随后一年的死亡或再入院风险。具有广泛人口统计学和临床特征的患者获益是一致的, 严重不良事件没有任何增加。这些结果为将流感疫苗接种纳入全球急性心力衰竭患者常规护理的安全性、可行性和有效性提供了有力支持。

(摘自 lancet Vol406 September 6, 2025)

### **Lancet: 甾体盐皮质激素受体拮抗剂在需要透析的肾功能衰竭患者中的安全性和有效性: 随机对照试验的系统评价和荟萃分析**

2025 年 8 月 23 日, 加拿大安大略省汉密尔顿麦克马斯特大学医学系的 Lonnie Pyne 在《lancet》上发表了题为:“甾体盐皮质激素受体拮抗剂在需要透析的肾功能衰竭患者中的安全性和有效性: 随机对照试验的系统评价和荟萃分析”的研究论文, 该论文旨在评估盐皮质激素受体拮抗剂在该患者群体中的疗效和安全性。

在这项系统评价和 meta 分析中, 研究人员更新了之前的系统综述, 检索了 MEDLINE、Embase、Cochrane 对照试验中心注册库和护理与专职健康文献累积索引, 以检索数据库建立至 2025 年 3 月 18 日期间发表的随机对照试验。在接受维持性透析的成人(≥18 岁)中比较盐皮质激素受体拮抗剂与安慰剂或标准治疗的试验符合条件。其中 19 项类固醇盐皮质激素受体拮抗剂试验, 包括 4675 名受试者, 符合资格标准。效果估计对偏倚风险低和高的试验进行了不同的估计。在 4 项偏倚风险较低的试验(n

= 3562) 中,盐皮质激素受体拮抗剂组 1785 例患者发生 264 例心血管死亡,而对照组 1777 例患者中有 276 例(比值比 0.98 [95% CI 0.80-1.20]; I<sup>2</sup> = 0.0%;  $\tau^2$  = 0.0; 中等质量),导致每年每 1000 例患者减少 1 例事件的绝对风险降低(95% CI 14 减少到增加 11 例)。未报告感兴趣结局的研究(心血管死亡率、心力衰竭住院、全因死亡率、全因住院、高钾血症、男性乳房发育症、乳腺疼痛或低血压)被排除在外。两名评价员独立确定研究,提取资料,并使用 Cochrane 偏倚风险工具评估偏倚风险。

总之,研究结果表明,类固醇盐皮质激素受体拮抗剂对需要透析的患者的心血管死亡率几乎没有影响。关于类固醇盐皮质激素受体拮抗剂在需要透析的患者亚组中的作用的信息不足,也没有关于非甾体盐皮质激素受体拮抗剂的信息。未来的试验需要考虑仅产生较小影响或仅限于患者或具有更明显由醛固酮驱动的病理生理学事件的可能性。

(摘自 lancet Vol406 August 23, 2025)

### **Lancet: 每周一次的 efruxifermin 与安慰剂在代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (HARMONY) 中的安全性和有效性: 多中心、随机、双盲、安慰剂对照、2b 期试验的 96 周结果**

2025 年 8 月 16 日,美国德克萨斯州休斯顿卫理公会医院的 Mazen Nouredin 教授在《lancet》上发表了题为:“每周一次的 efruxifermin 与安慰剂在代谢功能障碍相关脂肪性肝炎 (HARMONY) 中的安全性和有效性: 多中心、随机、双盲、安慰剂对照、2b 期试验的 96 周结果”的研究论文,该论文旨在前瞻性评估 efruxifermin 给药 96 周对 MASH 和轻度(第 2

阶段;F2)或严重(第 3 阶段;F3)纤维化。

ARMONY 是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 2b 期试验,在美国 41 个学术和社区中心进行。2021 年 3 月 22 日至 2022 年 2 月 7 日期间,128 名参与者被随机分配,126 名参与者接受了至少一剂 efruxifermin 或安慰剂,并被纳入改良的意向治疗分析。128 名参与者中有 79 名(62%)是女性,49 名(38%)是男性。在第 96 周时,1 $\geq$ 期纤维化改善且 MASH 恶化的改良意向治疗人群中,安慰剂组 43 人中有 8 人(19%),28 mg 组 40 人中有 12 人(30%)(与安慰剂的差异:12 个百分点[95% CI -6-31]; p = 0.19),50 mg 组 43 人中有 21 人(49%)(差异:31 个百分点[12-49]; p = 0.0030)。在接受第 96 周活检的 88 名受试者中,安慰剂组 34 名受试者中有 8 名(24%)、28mg 组 26 名受试者中有 12 名(46%)观察到 $\geq$ 1 期纤维化改善,但 MASH 恶化(与安慰剂的差异:22 个百分点[95% CI -1 至 45]; p = 0.070),50 mg 组 28 名受试者中有 21 名(75%)(差异:52 个百分点,[31 至 73]; p < 0.0001)。28 mg 组 40 名受试者中有 38 名(95%),50 mg 组 43 名受试者中有 43 名(100%)报告了不良事件,安慰剂组 43 名受试者中有 42 名(98%)报告了不良事件。轻度至中度胃肠道不良事件在 efruxifermin 组比安慰剂组更常见。各组均无药物性肝损伤或死亡的报道。

总之,这项 2b 期试验表明,efruxifermin 在 96 周内总体耐受性良好。在患有 MASH 和肝纤维化的参与者中,efruxifermin 表现出很强的抗纤维化作用,在 50 mg 治疗 96 周后最为明显。此外,使用 efruxifermin 50mg 的受试者也表现出纤维化改善和 MASH 消退的明显比例,这突显了 efruxifermin 降低进展为

肝硬化风险的潜力。

(摘自 lancet Vol 406 August 16, 2025)

**Lancet: 阿达格拉西与多西紫杉醇在 KRAS 中的比较 G12C-突变非小细胞肺癌 (KRYSTAL-12): 一项随机、开放标签、3 期试验**

2025 年 8 月 9 日, 法国巴黎萨克雷大学的 Fabrice Barlesi 教授在《lancet》上发表了题为: “阿达格拉西与多西紫杉醇在 KRAS 中的比较 G12C-突变非小细胞肺癌 (KRYSTAL-12): 一项随机、开放标签、3 期试验” 的研究论文, 该论文旨在比较阿达格拉西与多西紫杉醇在 KRAS 患者中的疗效和安全性 G12C-先前接受过化疗和免疫治疗的突变晚期非小细胞肺癌 (NSCLC)。

KRYSTAL-12 是一项随机、多中心、开放标签的 3 期试验, 在 22 个国家的 230 个中心进行。Kirsten 大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (KRAS) G12C-先前接受过铂类化疗和抗程序性细胞死亡蛋白 1 或抗程序性死亡配体 1 治疗的突变局部晚期或转移性 NSCLC 以 2:1 的比例随机分配接受 600 mg 阿达格拉西 (每天两次口服) 或 75 mg/m<sup>2</sup> 多西紫杉醇 (每 3 周静脉注射一次), 使用集中式交互式网络反应系统。随机化按地区 (非亚太地区与亚太地区) 和既往治疗 (序贯与同步化疗或免疫治疗) 分层。治疗一直持续到疾病进展、不可接受的毒性、研究者或患

者决定或死亡。主要终点是通过盲法独立中央评价评估所有随机患者 (意向治疗 [ITT] 人群) 的无进展生存期。评估了所有接受治疗的患者的安全性。在 ITT 人群中 (中位随访 7.2 个月 [95% CI 5.8-8.7]), 阿达格拉西组的中位无进展生存期为 5.5 个月 (95% CI 4.5-6.7), 多西紫杉醇组的中位无进展生存期为 3.8 个月 (95% CI 2.7-4.7) (风险比 0.58 [95% CI 0.45-0.76]; p < 0.0001)。接受阿达格拉西治疗的 298 名患者中有 140 名 (47%) 发生 3 级及以上治疗相关不良事件, 140 名接受多西紫杉醇治疗的患者中有 64 名 (46%) 发生。阿达格拉西组有 4 例 (1%) 治疗相关死亡, 多西紫杉醇组有 1 例 (1%) 治疗相关死亡。

总之, 与多西紫杉醇相比, 阿达格拉西显著提高了无进展生存期和客观缓解率, 证实了 KRYSTAL-1 的初步结果, 该结果支持加速或有条件批准阿达格拉西用于既往接受过治疗的 KRAS 患者 G12C-突变的晚期 NSCLC。此外, 阿达格拉西在基线脑转移患者中表现出颅内活动, 这在晚期 KRAS 患者中很常见 G12C-突变的 NSCLC。阿达格拉西的安全性是可控的, 并且与之前的报告一致。尽管目前缺乏总生存期数据, 但这些结果强化了阿达格拉西作为 KRAS 患者的有效治疗选择 G12C-在既往化疗和免疫治疗中疾病进展后突变的晚期 NSCLC。

(摘自 lancet Vol 406 August 9, 2025)

## 行业研究

### 医疗健康行业 AI 应用研究简报

#### 一、行业背景与 AI 发展契机

医疗健康行业作为关系国计民生的重要领域，长期面临资源分布不均、诊疗效率低、慢病负担重等结构性难题。2024 年底，中国 60 岁及以上人口占比已达 22%，进入中度老龄化社会，慢性病发病率持续上升，对医疗服务提出更高要求。

同时，AI 技术，尤其是生成式大模型的快速发展，为医疗行业带来前所未有的变革机遇。AI 具备处理海量复杂医疗数据、辅助精准诊疗、提升服务效率、加速药物研发等多重能力，正逐步成为推动医疗体系智能化转型的关键技术力量。

#### 二、AI 在医疗健康行业的应用全景

人工智能正以前所未有的深度和广度渗透至医疗健康行业的每一个“毛细血管”，从上游的药物发现、中游的临床诊疗，到下游的健康维护与支付体系，几乎重构了整条价值链。首先，在“智慧医疗”环节，AI 已不再局限于单点工具，而是嵌入就诊全流程：患者入院前，生成式大模型通过多轮语音或文字对话完成智能预问诊，结合既往病史、用药禁忌与实时症状，秒级输出分诊建议并精准匹配科室与医生，显著缩短挂号与排队时间；进入诊疗阶段，影像 AI 对 CT、MR、X 光、超声等多模态图像进行毫秒级异常捕捉，可在肺部小结节不足 3 毫米时即给出恶

性概率，辅助医生完成早期干预，同时利用 Transformer 架构融合全部上下文信息，把肿瘤与毗邻血管、神经的空间关系三维可视化，为手术方案提供“导航图”；术中，AI 实时分析内窥镜与显微影像，动态提示出血风险、器械轨迹及最佳缝合角度，配合机器人臂把误差控制在 0.1 毫米级；术后，智慧病案系统把医患对话自动转写为结构化病历，完成编码、质控、医保核查一键生成，医生只需复核签字，整体文书时间缩短 80%。其次，在“医药创新”环节，AI 把传统“试错式”研发转变为“预测式”创新：基于 AlphaFold3、RoseTTAFold 等结构预测模型，可在几分钟内解析靶点蛋白的三维构象及动态变化，再结合知识图谱与多组学数据，快速锁定可成药位点；生成式大模型随后根据靶点口袋的理化特征，逆向设计千万级虚拟分子，并通过图神经网络预测其与靶点的结合自由能、ADMET（吸收、分布、代谢、排泄、毒性）参数，把潜在毒性化合物提前“扼杀”在硅基世界，进入实验阶段的分子成功率提升 3—5 倍；在临床试验阶段，AI 利用真实世界数据（RWD）模拟不同入组策略下的统计功效，把样本量从 500 人压缩至 100 人仍能保留显著性，同时通过 EHR 语义检索自动匹配全球潜在受试者，招募效率提升 40% 以上，试验成本下降 30%。最后，在“健康管理”环节，

AI 把医院内的专业服务延伸到院外日常：可穿戴设备与家庭 IoT 传感器 24 小时采集心率、血压、血糖、睡眠、情绪语音等多维数据，经由大模型构建个人数字孪生，实时推演健康轨迹；一旦发现血糖波动异常，系统即刻推送个性化饮食、运动与用药建议，并联动互联网医院完成在线续方、药品配送，实现“监测—干预—支付”闭环；保险公司基于同一套健康画像进行动态核保与风险定价，把慢病客户的保障范围扩大 30%，理赔欺诈率下降 50%。至此，AI 贯穿“药物研发—临床诊疗—健康维护—金融支付”全链条，形成数据互通、模型互用、场景互联的医疗新生态，传统以医院为中心的单点服务模式被彻底升级为以患者全生命周期为核心的网络化、智能化、个性化服务体系。

### 三、阿里云全栈使能：把 AI“算力—工具—模型”做成即插即用的医疗基础设施

过去医疗行业做 AI，常常卡在“三座大山”上：一是数据量爆炸但算力弹性不足，一次基因组学重测序就要消耗上万核时，传统机房扩容周期以月计；二是数据格式碎片化，影像 DICOM、基因 FASTQ、病历文本混杂，标注、脱敏、对齐环节全靠“人肉”完成；三是模型训练门槛高，会写 Python 的不懂循证医学，懂临床的不会调参。阿里云把这三段痛点打穿成一条“流水线”：底层是十万卡 GPU 超算集群，单集群可扩展到 EFLOPS 级，并内嵌 CPFS 并行文件系统，把 1PB 基因数据加载时间从小时级压到分钟级；中间层是一站式医疗 AI 平台，内置符合 HIPAA、GDPR 数据主权规范的脱敏、加密、审计模块，提供影像预标注、基因变异自动注释、病历结构化等 20 余种医疗专用工具，医生通过拖拽式界面即

可生成训练任务；上层是通义千问医疗大模型家族，既能在云端直接调用，也能以私有化形式部署到院内，支持文本、影像、基因、时序信号的多模态微调，医院只需上传本院数据，3 天就能拥有专属“院版大模型”。目前，该方案已帮助多家三甲医院把影像辅助诊断模型训练周期从 6 个月缩短至 2 周，助力某头部药企把早期化合物筛选成本降低 45%，真正让“AI 即服务”在医疗行业成为现实。

### 四、政策与标准：从“鼓励创新”到“合规上路”，为 AI 医疗铺好快车道

国家层面把 AI 医疗纳入顶层设计后，监管节奏明显加快：药监局连续发布《人工智能医用软件分类界定指导原则》《人工智能医疗器械注册审查要点》，明确辅助诊断、治疗规划、病灶识别等核心功能按 II 类或 III 类器械管理，并给出算法性能指标、临床试验设计、软件更新控制的详细模板，相当于为厂商划好“考试大纲”；卫健委则借“以评促建”杠杆，把电子病历 5 级及以上、智慧服务 3 级及以上作为大三甲升阶硬指标，明确医院必须部署 AI 病案质控、AI 分诊、AI 影像辅助诊断等模块才能通过高级评审，直接创造百亿级刚性采购市场。医保局亦首次在 2024 版《放射检查类立项指南》中把“人工智能辅助诊断”单列收费项目，各地可在此基础上 ±30% 定价，让医院在购入 AI 产品后有了可持续的收费路径，打通“买单”最后一公里。同时，工信部与国家卫健委联合设立 10 个国家级“AI 医疗器械创新应用试点中心”，允许企业在真实临床环境中先行验证未获证产品，数据可用于后续注册申报，相当于给创新器械一条“绿色通道”。政策组合拳下，截至 2024 年底，已有 100 款 AI 医学软件取得医疗器

械注册证,其中影像类占 82%,整体审批周期比 2019 年缩短 40%,AI 医疗从“实验室样品”正式迈入“商品化时代”。

### 五、未来趋势:多模态、云边端、主动健康三大浪潮叠加,医疗 AI 进入“场景深水区”

下一步,医疗 AI 的进化主线将从“单点工具”升级为“系统级智能”。第一条主线是多模态数据融合,把影像、病理、基因、蛋白、肠道微生物乃至社会环境因素投射到统一语义空间,构建可动态更新的“患者数字孪生”,肿瘤治疗可实现“分子—影像—病理”三重对齐,提前 18 个月预测耐药突变并给出联合用药方案;第二条主线是云边端协同,云端负责大模型训练与知识更新,边缘节点装在急救车、社区诊所、村卫生室,通过 5G 实时接收终端数据,本地完成毫秒级推理,把卒中、心梗的院前诊断时间缩短至“黄金 10 分钟”;第三条主线是 AI 设备普及带来的主动健康,智能手环、家用超声、可吸收生物传感器把监测频率从“年”提升到“分钟”,大模型根据连续数据流自动调整饮食、运动、用药甚至保险方案,实现“未病先赔、既病精准控费”,让医疗体系从“治病”转向“防大病、管慢病、促健康”。三大浪潮交汇,预计 2027 年中国医疗 AI 市场规模将突破 1000 亿元,年复合增长率保持在 40%以上,成为数字健康经济的新引擎。

### 六、挑战与建议:跨越“数据—信任—商业”鸿沟,决胜 AI 医疗下半场

尽管前景广阔,行业仍面临三重核心挑战:其一,数据“烟囱”与质量缺陷并存,不同医院、不同设备产生的数据格式、标注粒度、语义标准差异巨大,导致模型跨院迁移性能下降 30%以上,建议主管部门加快制定医学影像、基因测序、病历文本的统一国家数据标准,并建立区域级“医疗数据空间”,通过隐私计算实现“数据不出域、模型可共享”;其二,医生对黑箱算法的接受度仍然有限,亟需开发可解释 AI 工具,把深度网络的特征权重转化为“病灶热图+临床语言”,让医生看见“AI 为什么这样判”,同时把最终决策权保留在临床,形成“人机共决”的新诊疗范式;其三,商业模式尚不清晰,基层医院支付能力弱、保险买单意愿低,建议探索“服务订阅+疗效分成”混合收费,即厂商以 SaaS 方式按月收取 AI 服务费,并与医院共享因误诊率下降、住院日缩短带来的结余收益,同时把 AI 辅助诊断纳入商业健康险责任范围,让保险公司因赔付减少而愿意分摊采购成本,从而构建医院—企业—保险三方共赢的可持续闭环。只有同时破解数据壁垒、信任壁垒和付费壁垒,医疗 AI 才能真正从“亮点应用”走向“标配基础设施”,完成从“有”到“好用、敢用、常用”的终极跨越。

(来源:东方财富网)

# 脑机接口行业：政策资本双驱，非侵入式引领商业化

## 一、行业摘要

脑机接口(BCI)作为连接人脑与外部设备的前沿技术,正处于政策与资本双重驱动的快速发展阶段。国内层面,国家药监局通过创新器械绿色通道加速脑机接口产品注册,医保局首次设立“侵入式脑机接口置入费”“侵入式脑机接口取出费”“非侵入式脑机接口适配费”三类医疗服务价格项目,且已在湖北、浙江落地具体收费标准。全球市场规模 2024 年达 26.2 亿美元,2025 年预计增至 29.4 亿美元;国内市场 2024 年规模 32 亿元,2025 年将突破 38 亿元,2027 年有望超 55 亿元,年均增速约 20%。技术路径上,非侵入式因安全性高、商业化程度高(2024 年全球市场占比 81.8%)成为国内企业主要布局方向,侵入式与半侵入式则在严肃医疗领域逐步突破。行业当前处于应用普及期,预计 2032 年实现大规模商业化,医疗领域 2030—2040 年全球潜在市场规模达 400 亿美元,成长潜力显著,但需警惕产品研发进度、推广普及及行业竞争加剧等风险。

## 二、行业发展环境:政策与资本协同发力

政策支持覆盖脑机接口产品全生命周期,形成“注册-支付-标准”闭环。2025 年 3 月,国家药监局《关于优化全生命周期监管 支持高端医疗器械创新发展的举措(征求意见稿)》明确,将配合相关部门出台基于脑机接口技术的医疗器械产品支持政策,相关产品可通过创新器械绿色通道加快上市审批。

支付端,2025 年 3 月医保局在《神经系统类医疗服务价格项目立项指南》中首次设立三类脑机接口医疗服务价格项目,湖北、浙江率先落地具体标准:侵入式脑机接口置入费湖北 6552 元/次、浙江 6580 元/次,侵入式脑机接口取出费湖北 3139 元/次、浙江 3150 元/次,非侵入式脑机接口适配费湖北 966 元/次、浙江 960 元/次。此外,七部门《关于推动脑机接口产业创新发展的实施意见》提出,2027 年初步建立脑机接口技术体系、产业体系和标准体系,2030 年培育 2-3 家具有全球影响力的领军企业,为行业长期发展奠定政策基础。

资本层面,国内脑机接口投融资自 2015 年起持续火热。2025 年上半年,国内脑科学与类脑智能领域共发生 14 起融资事件,总融资规模超 8 亿元,覆盖类脑智能芯片设计、脑机接口系统、脑疾病诊疗、神经调控解决方案等多个细分领域。企业成立节奏同步加快,2015 年后大量脑机接口相关公司涌现,2024 年国内新成立脑机接口企业数量达 14 家,较 2018 年的 8 家增长 75%,行业创新活力持续释放,政策与资本的双重加持推动脑机接口从临床试验逐步向规模化应用迈进。

## 三、市场规模与应用场景:医疗为主导,场景持续拓展

全球脑机接口市场保持高速增长,医疗健康是核心应用领域。据 Precedence Research 数据,2024

年全球脑机接口市场规模达 26.2 亿美元,2025 年预计增长至 29.4 亿美元。细分领域中,医疗健康占比最高,2024 年达 58.4%,其次为沟通及控制(24.2%)、娱乐游戏(11.0%)、智能家居控制(6.4%)。长期来看,麦肯锡预测 2030-2040 年医疗领域脑机接口全球潜在市场规模有望达 400 亿美元,其中严肃医疗 150 亿美元、消费医疗 250 亿美元,年复合增长率大于 10%。

国内市场同样呈现高增长态势,2024 年国内脑机接口市场规模已达 32 亿元,年增长率 18.8%;预计 2025 年突破 38 亿元,2027 年超 55 亿元,年均增速维持在 20%左右。应用场景方面,医疗领域是核心,覆盖疾病预警、诊断、治疗及功能增强,涉及癫痫、帕金森、抑郁、疼痛、多动症、自闭症、截瘫、卒中、阿尔兹海默症、意识障碍、耳鸣和听力受损、视力受损、睡眠障碍等多类疾病,同时还可利用脑状态辅助药物研发和麻醉监测给药。非医疗领域应用则包括工业安全监测、车内交互控制和疲劳检测、对外交互、外设控制、睡眠检测和助眠、情绪舒压、认知训练、脑健康体检、游戏控制、体育训练和人才选拔、模拟训练和体验产品优化、安全识别认证等。区域布局上,美国企业在严肃医疗及侵入式脑机接口产品布局较为集中,国内企业则以非侵入式产品为主,聚焦睡眠、运动功能恢复、认知训练等领域,与国内医疗需求及技术成熟度高度匹配。

#### 四、技术路径:三类技术互补,非侵入式成当前主力

脑机接口按信号采集方式可分为侵入式、半侵入式和非侵入式三类,技术特点与应用场景各有侧重。侵入式脑机接口需通过手术将电极直接植入大

脑皮层,信号质量高,但创伤大、手术风险高,2024 年全球市场占比仅 9.6%。代表企业中,美国 Neuralink 2024 年完成首例人类大脑设备植入手术,截至 2025 年 7 月累计完成 9 例患者植入,计划 2025 年底完成 20-30 例植入,并在加拿大、英国推进临床试验;国内阶梯医疗 2025 年 3 月完成国内首例超柔性微创植入式脑机接口系统人体临床试验,预计 2028 年产品正式上市。

半侵入式脑机接口需手术布置电极但不植入大脑皮层,信号质量介于侵入式与非侵入式之间,创伤相对较低,2024 年全球市场占比 8.6%。美国 Synchron 的 Stentrode 产品已在美国、澳大利亚完成 10 名患者植入,2025 年 5 月与苹果推出相关协议,可控制 iPad、iPhone 等设备;国内心玮医疗 2025 年 6 月在北京成功完成介入式脑机接口产品动物试验,在羊脑血管内完成传感器植入并采集到脑电信号,突破介入式脑电采集传输关键技术,未来将逐步推进人体临床。

非侵入式脑机接口通过外部设备采集脑电信号,无需手术,安全性高、便携性强,是目前应用范围最广、商业化程度最高的技术,2024 年全球市场占比达 81.8%。美国 Kernel 的 Kernel Flow 可穿戴近红外光谱头盔已应用于神经科学研究、游戏与训练;国内强脑科技多款产品实现商业化,深海豚脑机智能安睡仪售价 2499 元起,智能仿生手、智能仿生腿已落地应用;翔宇医疗的 Sun-BCI 系列产品中,脑电图机 2025 年 6 月获批,其自主研发的柔性电极技术可提升患者佩戴舒适度 60%,AI 解码算法对运动意图的识别准确率达 90%,闭环反馈系统能强化“大脑-肢体”神经回路重建。

## 五、重点企业梳理

Neuralink 是全球侵入式脑机接口领域的前沿创新企业,由马斯克于 2016 年创立,核心产品 N1 植入物体积约 23 \* 8 毫米,含 1024 个电极,通过 R1 手术机器人植入,可实现全天电池续航与无线充电,能记录并传输大脑活动以控制外部设备。2024 年 1 月公司完成首例人类大脑设备植入手术,截至 2025 年 7 月累计 9 例患者植入,其中部分患者已能通过思维玩电子游戏、浏览互联网和社交媒体。公司 2024 年 11 月获加拿大卫生部批准开展临床试验,2025 年 7 月在英国启动试验,不过由于大脑植入新技术需长期安全性测试,商业化仍需数年时间。

强脑科技 (BrainCo) 是国内非侵入式脑机接口领域商业化落地最快的领军企业,2015 年由哈佛大学创新实验室孵化,核心研发团队中来自哈佛、MIT 等顶尖学府的校友占比超 70%,目前拥有专利申请 550 余项,授权超 360 项,其中核心发明专利授权近 200 项。公司产品涵盖智能仿生、智能健康、智能教育三大板块,智能仿生产品包括智能仿生腿、智能仿生手等,智能健康产品有深海豚脑机智能安睡仪、仰憩舒压助眠系统等,其中深海豚脑机智能安睡仪采用 CES 物理助眠,临床研究显示能提升受试者 90% 的入睡速度,已实现上市销售。2025 年,上市公司瑞迈特已与强脑科技签署保密协议,相关合作事宜正在洽谈推进中,有望进一步拓展应用场景。

翔宇医疗聚焦非侵入式脑机接口技术在康复医疗领域的应用,成立 Sun-BCI Lab 脑机接口实验室,聚焦脑电采集装置、脑控产品、生活场景类产品、自研算法、大脑生物学五大研发方向,承担 2 项脑机接口方向国家重点研发计划。实验室突破柔性电极

技术、AI 解码算法和闭环反馈系统三大技术瓶颈,临床数据显示采用该技术的患者神经重塑效率提升 40%,ASIA 脊髓损伤评分平均提升 1.2 级。公司在运动康复领域布局多款产品,包括脑控-上下肢被动康复训练仪、脑控-下肢外骨骼机器人等,2025 年 6 月脑电图机获批,未来更多产品将逐步推进注册与上市。

心玮医疗是国内介入式脑机接口拓展先锋,突破介入脑电采集传输关键技术,研制出国产化介入式脑机接口系统,通过制备微米级介入脑电传感器开创血管内采集颅内脑电新范式,发明介入脑电无线传输技术规避传统设备产热过多的安全风险。2025 年 6 月 25 日,公司介入式脑机接口产品在北京成功完成动物试验,在羊脑血管内完成传感器植入并采集到脑电信号,此次试验是国内首次在羊脑内实现介入式脑机接口,填补国内相关领域空白,预计后续将逐步优化产品并推进至临床阶段。

## 六、投资建议与风险提示

投资建议方面,脑机接口赛道应用场景多元化、产品及研发路径丰富,未来潜在空间巨大,在产品注册及医保立项政策加持下有望加速商业化普及。建议关注两类企业:一是在非侵入式脑机接口领域产品管线丰富,产品有望在临床及居家消费领域同时落地且商业化速度较快的标的,如强脑科技、翔宇医疗、爱朋医疗 (ADM 系列麻醉深度监护仪已获批,多模态 ADHD 行为训练系统处于注册审评阶段);二是在侵入式、半侵入式、介入式产品领域创新能力突出且进度较快,有望在差异化竞争中取得优势的标的,如创新医疗 (参股博灵脑机,其 B 端上肢外骨骼康复系统预计 2026 年上半年完成注册申报)、

心玮医疗、诚益通(侵入式与非侵入式双轨并行,2024年7月发布三款融合脑机接口技术的康复设备样机)。

风险提示主要包括三方面:一是产品研发进度不及预期风险,目前国内脑机接口产品上市注册标准正在逐步完善,若临床试验推进进程不达预期,可能影响企业产品商业化落地时间;二是产品推广及

普及不及预期风险,脑机接口产品技术难度大、发展时间短,医疗端患者或消费端使用者可能存在风险担忧,进而影响产品推广普及速度;三是行业竞争加剧风险,在政策支持下众多企业涌入脑机接口赛道,尤其是国内在非侵入式产品布局较为集中,未来若产品同质化程度较高,将可能引发行业竞争加剧。

(来源:东方财富网)

# 《医疗保障按病种付费管理暂行办法》解读

## 一、政策背景与演进历程

党中央、国务院高度重视医保支付方式改革工作。2025 年政府工作报告明确提出“深化医保支付方式改革,促进分级诊疗”的要求,标志着医保支付方式改革已经进入深化实施阶段。国家医保局自成立以来,持续推进以按病种付费为主的多元复合式医保支付方式改革,经过六年探索实践,病种付费实现了从试点到全面推开的重大转变。

按病种付费改革经历了三个主要阶段:2019—2021 年为试点探索阶段,国家医保局先后启动了 DRG(按疾病诊断相关分组)和 DIP(按病种分值付费)两项改革试点;2022—2023 年为扩面推广阶段,基本实现地级统筹区全覆盖;2024 年起进入提质增效阶段,重点解决改革过程中出现的系统性、机制性问题。《办法》的出台正是在这一背景下,为了应对改革中出现的挑战而制定的系统性解决方案。

当前改革面临的主要问题包括:病种分组动态调整机制不健全,医疗机构预期不稳定;地区间改革推进不平衡,配套措施建设差异较大;医保基金使用效率仍有提升空间;医疗行为规范性有待加强。这些问题迫切需要通过顶层设计加以规范和引导,从而推动医保支付方式改革向纵深发展。

## 二、核心内容与机制设计

### 1. 总体框架与基本原则

《办法》共八章三十九条,系统构建了按病种付

费管理的政策体系。其基本原则包括:坚持保障基本,提高基金使用效率;坚持机制创新,发挥战略购买作用;坚持协调推进,形成改革合力;坚持规范实施,确保改革平稳运行。

政策框架体现了“全国统一、上下联动、内外协同、标准规范、管用高效”的特点,既强调国家层面的统一规范,又兼顾地方实际,赋予一定的灵活操作空间。这一设计有利于解决此前改革中出现的地区间不平衡、标准不一致等问题。

### 2. 分组方案制定与调整机制

分组方案是按病种付费的核心技术要素,《办法》对此作了详细规定:

分组制定主体与标准统一性:明确国家医保局为分组方案制定和调整的主体责任部门。要求 DRG 付费地区核心分组与国家版保持一致,DIP 付费地区病种分组规则与国家要求一致,确保全国技术标准统一,增强地区间可比性。

分组框架设计:DRG 分组采用三层架构,包括主要诊断大类(MDC)、核心分组(ADRG)和细分组(DRG);DIP 病种库则由核心病种和综合病种组成,其中核心病种为主要付费单元,病例数少于临界值的病种收敛形成综合病种,作为补充付费单元。

动态调整机制:建立以历史费用数据和医疗机构意见为基础的分组调整机制。国家医保局依托全国统一的医保信息平台采集数据,形成分组基础数

数据库,同时建立意见收集反馈机制,常态化收集相关方意见建议。分组方案原则上每两年调整一次,既保持相对稳定性,又适应医疗技术发展。

### 3. 总额预算与支付标准管理

**总额预算编制:**遵循“以收定支、收支平衡、略有结余”的原则,要求医保部门科学编制支出预算,在此基础上确定按病种付费总额,并强调预算刚性约束,增强医疗机构对总额指标的预期稳定性。

**支付标准测算:**规定三种费率确定方式,包括固定费率、浮动费率和弹性费率,适应不同地区、不同阶段的改革需要。要求核心要素确定过程中,医保部门与医疗机构充分协商,达成一致,增强支付标准的合理性和可接受性。

**结算与激励机制:**明确预付金制度和要求,提高医疗机构资金周转效率。充分发挥病种结余留用资金的激励作用,规定医疗机构通过规范服务获得的病种结余资金可作为业务性收入,激发医疗机构主动控制成本、提高服务效率的内生动力。

### 4. 配套措施与保障机制

**特例单议机制:**针对医疗机构使用新药新技术、收治疑难危重患者等情况,建立特例单议机制,单独成章规定,释放医保支持医疗技术创新的明确信号。

**协商谈判与意见反馈:**规范医保与医疗机构间的协商谈判机制,明确谈判程序、内容和规则,保障医疗机构的参与权和表达权。建立常态化意见收集反馈渠道,确保分组方案和支付标准贴合临床实际。

**数据管理与信息支撑:**加强医保信息平台建设,统一数据标准,提高数据质量,为分组方案制定和调整提供可靠数据支撑。建立医保数据发布机制,提高政策透明度。

## 三、对医疗机构的影响与应对策略

### 1. 运营管理模式的转型

《办法》实施将推动医疗机构从规模扩张型向质量效益型转变,具体表现在:

**成本管理精细化:**按病种付费模式下,医疗机构需要加强病种成本核算,建立以病种为单位的成本管理体系,精准识别成本控制点,优化资源配置。

**临床路径规范化:**医疗机构需根据病种分组和支付标准,优化临床路径,规范诊疗行为,在保障医疗质量的前提下,提高服务效率,控制不合理费用增长。

**内部绩效考核改革:**需要建立与按病种付费相适应的内部绩效考核机制,从注重服务量转向关注服务效率、质量和成本控制,引导科室和医务人员行为转变。

### 2. 学科建设与资源配置优化

**优势学科突出发展:**按病种付费条件下,医疗机构需要重新评估各学科的优势劣势,集中资源发展具有竞争优势的重点学科,形成特色优势病种诊疗能力。

**资源配置效率提升:**基于病种结构和支付标准,优化床位、设备、人员等资源配置,提高资源使用效率,降低单位病种资源消耗。

**医疗技术评估加强:**建立健全新技术评估和引进机制,综合评价新技术的临床价值和经济价值,优先选择性价比高的诊疗技术,控制医疗费用不合理增长。

### 3. 内部管理机制创新

**编码管理专业化:**加强病案首页质量管理,提高诊断和手术操作编码准确性,确保分组准确,避免因

编码错误导致支付偏差。

**信息系统的升级改造:**对接医保信息平台,改造内部信息系统,实现病种成本核算、临床路径管理、绩效考核等功能的整合与优化。

**医保管理队伍建设:**加强医保管理专业人才培养,提高医保政策解读、数据分析和谈判协商能力,适应支付方式改革新要求。

#### 四、地方医保部门实施路径建议

##### 1. 政策落地与本地化实施

**制定实施细则:**各地应结合本地实际,制定《办法》实施细则,明确分组调整、支付标准确定、特例单议等具体操作流程,确保政策落地。

**建立协商机制:**组建由医保部门、医疗机构、专家学者等组成的协商机构,建立常态化协商机制,就分组方案、支付标准等关键要素达成共识。

**完善监测评价:**建立按病种付费监测评价指标体系,定期评估改革成效,及时发现和解决实施过程中的问题,持续优化政策设计。

##### 2. 能力建设与培训体系

**医保经办能力提升:**加强医保经办机构队伍建设,提高数据分析和谈判协商能力,适应按病种付费管理新要求。

**医疗机构培训指导:**开展多层次、多形式的培训活动,帮助医疗机构管理人员和医务人员理解政策要求,掌握病种成本核算、临床路径管理等技能。

**专家队伍建设:**组建由临床、编码、统计、医保管理等领域专家组成的专家库,为政策制定和实施提供专业技术支持。

##### 3. 协同推进与政策衔接

**与分级诊疗协同推进:**通过病种支付标准差异化设置,引导常见病、多发病在基层医疗机构诊治,复杂疾病在上级医院诊治,形成分级诊疗格局。

**与药品耗材采购政策衔接:**将集中带量采购节约的资金主要用于调整医疗服务价格,优化病种支付标准,形成协同效应。

**与医保监管联动:**加强医保基金监管,防范按病种付费可能带来的服务不足、编码高套等行为,保障基金安全和使用效率。

#### 五、发展趋势与展望

按病种付费改革将呈现以下发展趋势:分组技术随医疗技术进步和临床实践发展将持续优化,分组方案不断细化,科学性和合理性稳步提升;在坚持以按病种付费为主的基础上,逐步形成针对特殊疾病和特殊人群的多元复合支付方式,增强政策适应性与覆盖面;随着医保数据积累与分析能力不断提高,支付决策将更加依托数据支撑,提升科学决策水平;未来改革将更加突出绩效导向,注重医疗质量与疗效评价,加快建立以价值为基础的医保支付模式;同时,随着全国分组技术标准逐步统一,跨区域医保协调和政策衔接机制将更加完善,为推进异地就医直接结算提供有力支持。

《办法》的实施标志着医保支付方式改革进入新阶段,通过系统化、规范化、标准化的制度设计,将有力促进医保、医疗、医药联动改革,提高医保基金使用效率,优化医疗资源配置,最终实现提高参保人健康水平的目标。

## 学术交流

# 基于网络药理学探讨四磨汤治疗功能型便秘作用机制

黄莉

亳州学院,安徽 236000

**【摘要】**目的 基于网络药理学,探究四磨汤对功能性便秘(Functional Constipation, FC)的治疗作用。方法 利用 TC MSP、DisGeNET、Gene cards、OMIM,以及 SwissTarget Prediction 反向分子对接服务器,预测四磨汤中可能含有的有效成分及其在治疗 FC 中的潜在作用靶点。借助 STRING 数据库构建 PPI 网络,以识别核心作用靶点,并将核心靶点导入 Cytoscape 软件,绘制出 PPI 网络的互作图。使用 David 生物信息学资源,对有效作用靶点进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能分类及京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路的富集分析。结果 四磨汤有 40 个活性成分和 575 个作用靶点,与 FC 发病机制相关的作用靶点 211 个,经过拓扑分析得到 41 个关键治疗靶点,按 degree 值筛选出关键核心靶点 AKT1、TNF、SRC、BCL2、EGFR,筛选出波尔定碱、槲皮素、山奈酚、6,7-二甲氧基-2-(2-苯乙基)色酮、邻苯二甲酸二乙酯 5 个关键化合物成分。富集分析得到 1245 条 GO 功能条目与 178 条信号通路。结论 四磨汤通过其复合成分和多靶点作用机制,能够全面

调节抗炎反应、细胞周期调节等关键生物学过程,有助于提升肠道的蠕动能力,进而对功能性便秘产生治疗效果。

**【关键词】**四磨汤;功能性便秘;网络药理学;作用机制

功能性便秘(Functional Constipation, FC)是一种不涉及身体器官或组织结构损伤性质的大便干结,排便不畅、粪便重量及排便频率降低主要症状的慢性疾病。调查结果显示,在全球范围内功能性便秘的患病率是呈直线上升,仅在我国患病率也高达 8.5%。有研究指出,FC 的发生与一系列复杂因素相关,包括肠道神经系统的病理性改变、胃肠蠕动功能不足、肠道微生物组成不均衡以及心理因素的异常波动。由于大多数人的不良的生活习惯和饮食作息,使用市面上常见的药物虽然缓解病情,但持续使用这些药物可能会带来一系列不良反应,包括腹部的疼痛、胃部沉重和压迫,伴恶心,腹部发出异常声响等。此外,长期药物服用还可能导致患者产生药物依赖性及耐药性,进而影响他们的整体健康和生

活质量。

在中医学中,功能性便秘被归类为“便秘”的病证,根据《黄帝内经·素问》中的《五脏别论》篇章所述,魄门(肛门)的功能与五脏有密切的联系,表明了排便功能与整个身体系统的相关性。该病属中医“便秘”范畴,是由多种原因引起,主要由于大肠传导失职,通常其病位在于大肠,又常与肺、肝、胃、脾、肾等其他器官密切相关。

从中医角度来看,四磨汤具有顺气降逆、消积止痛的功效,适用于治疗因肠胃气滞导致的便秘,四磨汤方中乌药(*Lindera aggregata* (Sims) Kosterm.)以其辛散温通的特性,发挥行气导滞、缓解疼痛的作用,主导宣通三焦的气机,作为方中的主药;沉香(*Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg)辛香行散温通,味苦质重下行,能行气温中而止痛,降逆止呕,又归肾经,可温肾纳气,是理气良药,作为辅助药;槟榔(*Arca catechu* L)具有杀虫,消积,行气,利尿,截疟的功能,消积导滞,下气降逆,人参(*Panax ginseng* C. A. Mey.)补气生津,均为辅助药。这些药材的协同作用旨在破除气滞、降低逆气,同时补充正气、增强体力,促进气的流通而不致其耗散,兼顾驱邪与扶正,共同实现促进肠道蠕动、通便和导滞的疗效。根据四气五味的性质而言,顺病位逆病势,正如医学著作《医方解集》所述,对于气机上逆的情况应当采用能够使其下降的药物,因此选用了槟榔和沉香,槟榔的性质犹如针石,沉香则因质重而沉于水下,两者均有助于气机的下降;对于气机逆乱的情况,应当用药物来调和,故而使用了乌药;配方中加入人参,是为了在降逆的同时提升正气,在泻实的同时给予补充,避免治疗过程中损伤患者的元气。据相关研究

者的发现指出,四磨汤之所以能有效治疗便秘,可能与其包含的药理活性成分密切相关。这些成分能够对胃肠道的运动功能进行精细的双向调节,既能激发不足的运动,也能抑制过度的活动,以此促进胃肠动力向正常状态的恢复。临床研究文献中反复证实,四磨汤作为一种传统中药方剂,在便秘治疗领域中表现出了令人瞩目的疗效。四磨汤作为一种中药复方,其多成分和多靶点的协同作用是其治疗优势,但同时也造成了对其作用机制理解上的难题。目前,传统的实验手段还未能全面揭示其深层的作用机制。

网络药理学是属于生物学上的范畴,主要是对生物系统进行网络分析,通过分析生物体内的信号传导网络,识别关键的信号节点,进而设计能够同时作用于多个靶点的药物分子的一门学科。网络药理学注重于对信号节点、靶点通路的多方面、多层次的调控,其目的是在提高药物的治疗效果,降低不良反应发生频率,进而增加新药研发的成功概率,并有效缩减开发药物的成本。而它能够从宏观的层面上来阐述药效作用机制,它强调整体性、协同性、动态性等特性,与中医药的整体治疗思想相辅相成。

近年来,中药单药及复方多成分、多靶点、多途径治疗便秘及其并发症的机制被逐渐揭示,但是四磨汤治疗功能性便秘的作用机制尚未明确。本研究在现代药理学研究结果的基础上,运用网络药理学方法在分子水平揭示四磨汤与功能性便秘之间的关系,挖掘药物的有效活性成分,预测其治疗功能性便秘的主要靶点及通路,为后续研究提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 四磨汤有效化合物的筛选

四磨汤由槟榔、人参、沉香、乌药四种药材组成。首先,通过中药系统药理学分析平台(TCMSP, <https://lsp.nwu.edu.cn/>)输入这四种药材的中文名称或拉丁文名称获得的主要化合物。其次,在根据口服生物利用度(OB)大于等于30%和类药性(DL)大于等于0.18的标准,筛选出可能有效的成分。最后,利用 PubChem 数据库(<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)对这些成分进行验证,并获取 SMILES 表达式。

### 1.2 四磨汤化合物潜在靶点反向预测

将 PubChem 数据库中获得的有效化合物的 SMILES 导入 SwissTarget Prediction 数据库(<https://www.swisstargetprediction.ch/>)中进行反向分子预测,检索化合物对应的相关靶点,筛选出可能性大于0的化合物。

### 1.3 功能性便秘靶点及四磨汤治疗该疾病作用靶点的筛选

通过查询 DisGeNET 数据库(<https://www.disgenet.org/>)、OMIM 数据库(<https://omim.org/>)及 Gene Cards 数据库(<https://www.gene-cards.org/>)检索“Functional Constipation”获取相关靶点,利用 Venny2.1(<http://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>)获得四磨汤治疗 FC 的作用靶点,即交集靶点,并以 Venny 图的形式直观展示了药物靶点与疾病靶点之间的交集。

### 1.4 PPI 网络的构建及药物-有效化合物-作用靶点图的构建

从数据库 STRING(<http://string-db.org>)收集

蛋白质相互作用数据,得到网络图,使用网络拓扑学分析来确定网络的关键特性,使用 Cytoscape 将网络可视化。

### 1.5 基因本体论及通路分析

将功能性便秘的作用靶点上传至 David 数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>),勾选 Homo Sapiens 为研究对象,进行基因本体(GO)功能分析,同时进行基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,得到四磨汤治疗功能性便秘的主导分子机制和信号通路,最后通过微生信在线分析平台对富集分析结果进行可视化处理。

## 2 结果

### 2.1 四磨汤的主要化学成分收集及靶点预测

首先在 TCMSP 平台分别输入槟榔(*Areca catechu* L)、人参(*Panax ginseng* C. A. Mey.)、沉香(*Aquilaria sinensis*(Lour.) Gilg)、乌药(*Lindera aggregata*(Sims) Kosterm.),搜索出相关化合物并汇总。再根据药物的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)特性,以口服生物利用度(OB)不低于30%和皮肤透过率(DL)不低于0.18的标准来筛选候选化合物。得到槟榔化合物7个、人参化合物22个、乌药化合物9个、沉香化合物2个,其中包括未被 TCMSP 数据库收录,通过查阅文献后得到的两个成分,去重后共得到40个有效化合物(见表2-1)。将有效化合物导入 PubChem 数据库进行验证,并得到其对应 SMILES 号。将获得的 SMILES 号导入反向分子对接服务器 SwissTarget Prediction,筛选出以识别具有潜在相互作用可能性的靶点即可能性大于0的预测靶点,整理全部靶点并删除重复项后共获得575个预测靶点。

表 2-1 有效化合物基本信息

序号	药物	编号	化合物成分	口服生物利用度(%)	类药性
1	人参	MOL002879	Diop	43.59	0.39
2	人参	MOL000449	Stigmasterol	43.83	0.76
3	人参	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
4	人参	MOL003648	Inermin	65.83	0.54
5	人参	MOL000422	kaempferol	41.88	0.24
6	人参	MOL004492	Chrysanthemaxanthin	38.72	0.58
7	人参	MOL005308	Aposiopolamine	66.65	0.22
8	人参	MOL005314	Celabenzine	101.88	0.49
9	人参	MOL005317	Deoxyharringtonine	39.27	0.81
10	人参	MOL005318	Dianthramine	40.45	0.2
11	人参	MOL005320	arachidonate	45.57	0.2
12	人参	MOL005321	FrutinoneA	65.9	0.34
13	人参	MOL005344	ginsenosiderh2	36.32	0.56
14	人参	MOL005348	Ginsenoside-Rh4_qt	31.11	0.78
15	人参	MOL005356	Girinimbin	61.22	0.31
16	人参	MOL005357	GomisinB	31.99	0.83
17	人参	MOL005360	malkangunin	57.71	0.63
18	人参	MOL005376	Panaxadiol	33.09	0.79
19	人参	MOL005384	suchilactone	57.52	0.56
20	人参	MOL005399	alexandrin_qt	36.91	0.75
21	人参	MOL005401	ginsenosideRg5_qt	39.56	0.79
22	人参	MOL000787	Fumarine	59.26	0.83
23	槟榔	MOL010482	WLN;60VRBVO6	43.74	0.24
24	槟榔	MOL010485	EPA	45.66	0.21
25	槟榔	MOL010489	Resivit	30.84	0.27
26	槟榔	MOL001749	ZINC03860434	43.59	0.35
27	槟榔	MOL002032	DNOP	40.59	0.4
28	槟榔	MOL002372	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19, 23-hexamethyltetracos-2,6,10,14,18,22-hexaene	33.55	0.42
29	槟榔	MOL000004	ProcyanidinB1	31.93	0.3
30	乌药	MOL010495	6,7-dimethoxy-2-(2-phenylethyl) chromone	31.93	0.3
31	乌药	MOL010496	DMPEC	32.38	0.39
32	乌药	MOL010907	Norboldine	40.92	0.46
33	乌药	MOL010913	C09495	77.09	0.25

续表

序号	药物	编号	化合物成分	口服生物利用度 (%)	类药性
34	乌药	MOL010916	nubigenol	42.55	0.19
35	乌药	MOL010917	Boldine	31.18	0.51
36	乌药	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
37	乌药	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
38	乌药	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
39	沉香	MOL013199	Dihydroanhydropodorhizol	48.29	0.65
40	沉香	MOL006623	norkurarinol	51.28	0.64

## 2.2 四磨汤治疗 FC 靶点的收集

在 Gene Gards 数据库、DisGeNET 数据库、OMIM 数据库中输入“Functional Constipation”或“Constipation”检索与功能性便秘相关的疾病靶点,其中 Gene Gards 数据库提供了 5739 个靶点,DisGeNET 数据库提供了 15 个靶点,OMIM 数据库提供了 535 个靶点,汇总到一起再去重后并进行一定的卡值后共计 1942 个靶点。应用 Venny2.1.0 将四磨汤的有效化合物靶点与 FC 的疾病靶点取并集绘制韦恩图,获得药物与疾病的共同靶点共 211 个(见图 2-1)。

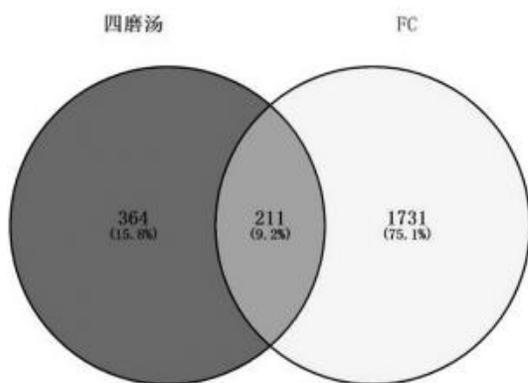


图 2-1 四磨汤与相关疾病靶点韦恩图

## 2.3 PPI 网络及核心靶点筛选

将 211 个交集靶点导入 STRING 数据库后,分析后得到蛋白互作关系,得到四磨汤-FC 共有靶点 PPI 网络图(见图 2-2),该网络包含 209 个节点和

3650 条边。进一步利用 Cytoscape 3.7.1 软件对蛋白质相互作用关系进行了网络构建及后续的处理,应用 Network-Analyzer 插件对共同靶点 PPI 网络分析,得到四磨汤对功能性便秘靶点蛋白互作网络(见图 2-3)该网络由 41 个节点和 580 边组成,网络拓扑学分析揭示,该网络中节点的平均度(Degree)是 34.93,介数(Betweenness)为 205.06,接近度(Closeness)为 0.002。基于节点的度、介数和接近度的排名,筛选出了核心作用靶点,包括 AKT1、TNF、SRC、BCL2、EGFR 等(见表 2-2),这些靶点在网络中扮演着至关重要的角色。

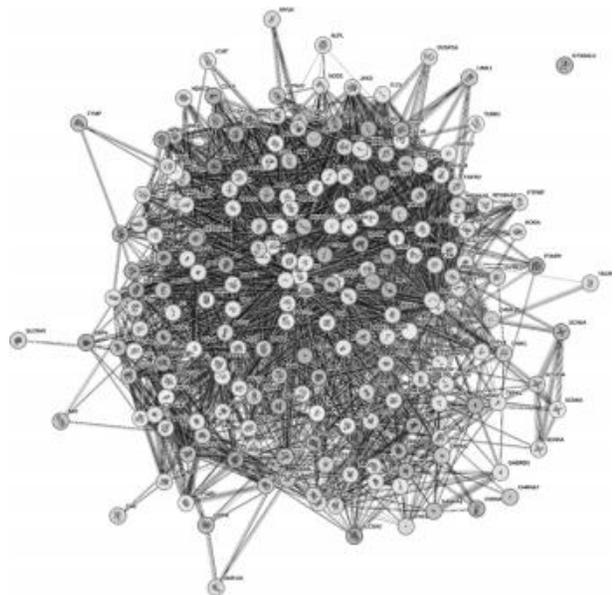


图 2-2 四磨汤-FC 共有靶点 PPI 网络图



续表

Target	Degree	Betweenness	Closeness
SYK	46	102.67	0.54
MAP2K1	45	32.16	0.54
FLT1	45	73.16	0.54
MAPT	44	348.98	0.55
ABCB1	44	170.73	0.55
PDGFRA	43	39.36	0.54
AGTR1	43	822.12	0.54

#### 2.4 药物-有效化合物-作用靶点网络

将四磨汤的 4 味中药中有效成分与预测获得

的 211 个共同靶点制作出属性文件和网络文件,再导入 Cytoscape3.7.1 软件中,构建药物-有效化合物-作用靶点网络。利用插件 Network-Analyzer 对药物-有效化合物-作用靶点网络进行拓扑学属性分析,在网络中连接度最高的前五种化合物依次为波尔丁碱、槲皮素、山奈酚、6,7-二甲氧基-2-(2-苯乙基)色酮、邻苯二甲酸二乙酯,这 5 个化合物可能是四磨汤治疗 FC 发挥作用的关键化合物。(见图 2-4)

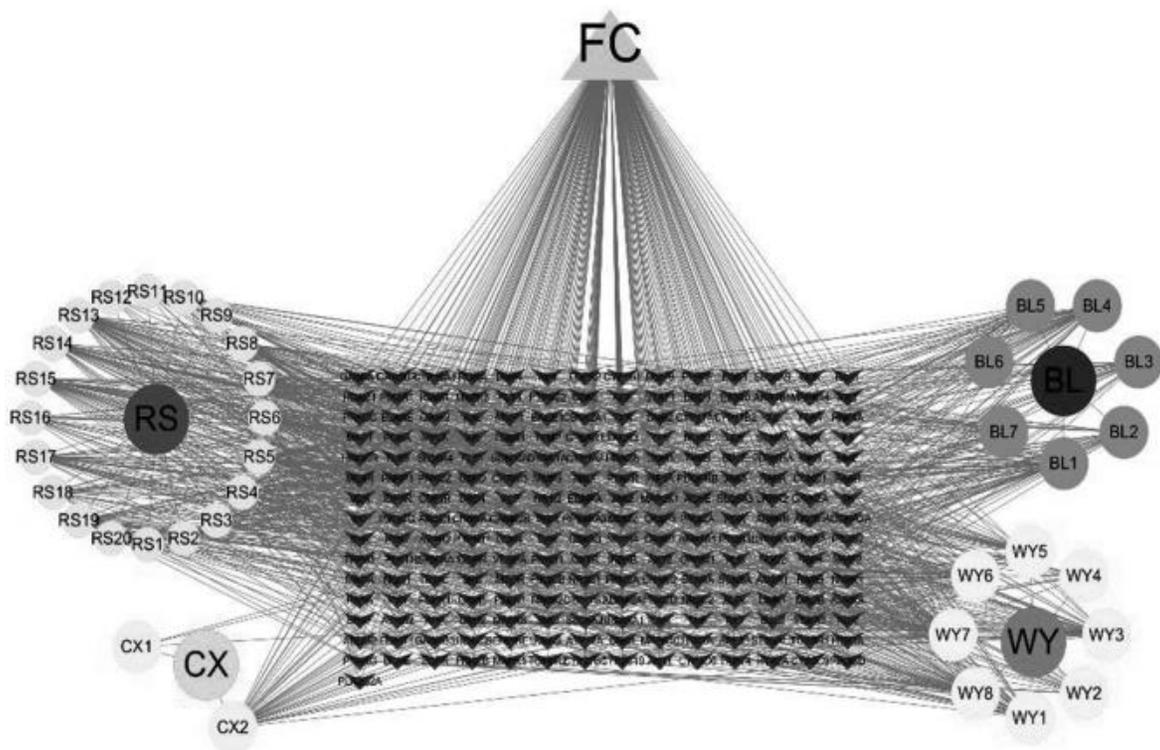


图 2-4 药物-有效化合物-作用靶点网络图

#### 2.5 GO 富集分析及 KEGG 通路富集分析结果

通过将前面所得的 211 个交集靶点在 David 进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析,并利用微生信在线平台进行可视化分析。通过执行 GO 功能富集分析,对生物过程(BP)、细胞组成(CC)和分子功能(MF)进行了深入研究。分析结果揭示了 1245

条功能条目,其中 BP 涉及 941 条,CC 涉及 115 条,而 MF 涉及 189 条。对每个类别中显著性排名前 10 的条目进行了可视化展示以更直观地理解这些数据。根据相关数据说明,BP 可说明药物发挥疗效的过程。其中 BP 主要包括蛋白质磷酸化、凋亡过程的负调控、蛋白质自磷酸化、对致癌的刺激

反应、丝裂原活化蛋白酶正调节级联、肽基酪氨酸磷酸化等;CC 主要包括细胞膜、受体复合物、膜筏等;MF 主要包括蛋白激酶活性、三磷酸腺苷结合、生化酶结合、蛋白丝氨酸激酶/苏氨酸激酶活性等(见图 2-5)。KEGG 通路富集分析得到 178 条信号通路,基于基因集富集的程度及其统计显著性,对排名前 25 位的信号通路实施了可视化分析。结果显示,四磨汤治疗功能性便秘的信号通路包括 AGE-RAGE、PI3K-AKT 信号通路及癌症信号通路,如前列腺癌信号通路、表皮生长因子受体信号通路、癌症中蛋白多糖、卡波西肉瘤相关疱疹病毒感染、乙型肝炎、与磷脂酰肌醇有关的信号通路等。(见图 2-6)

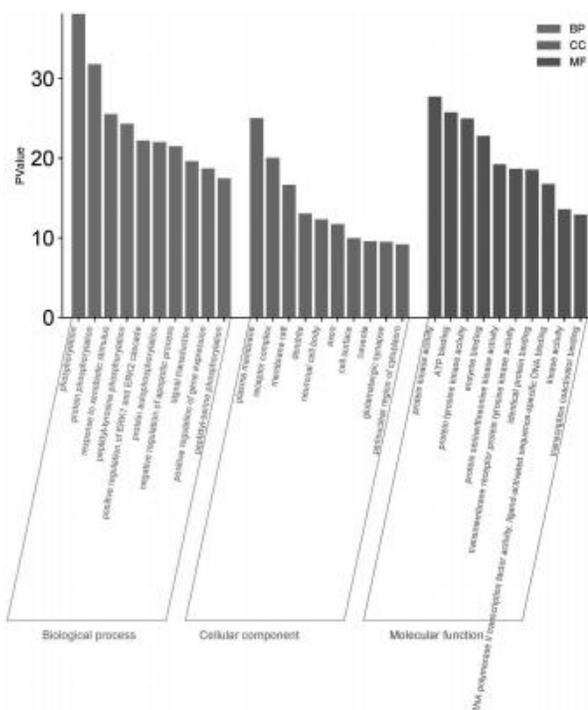


图 2-5 GO 功能富集分析

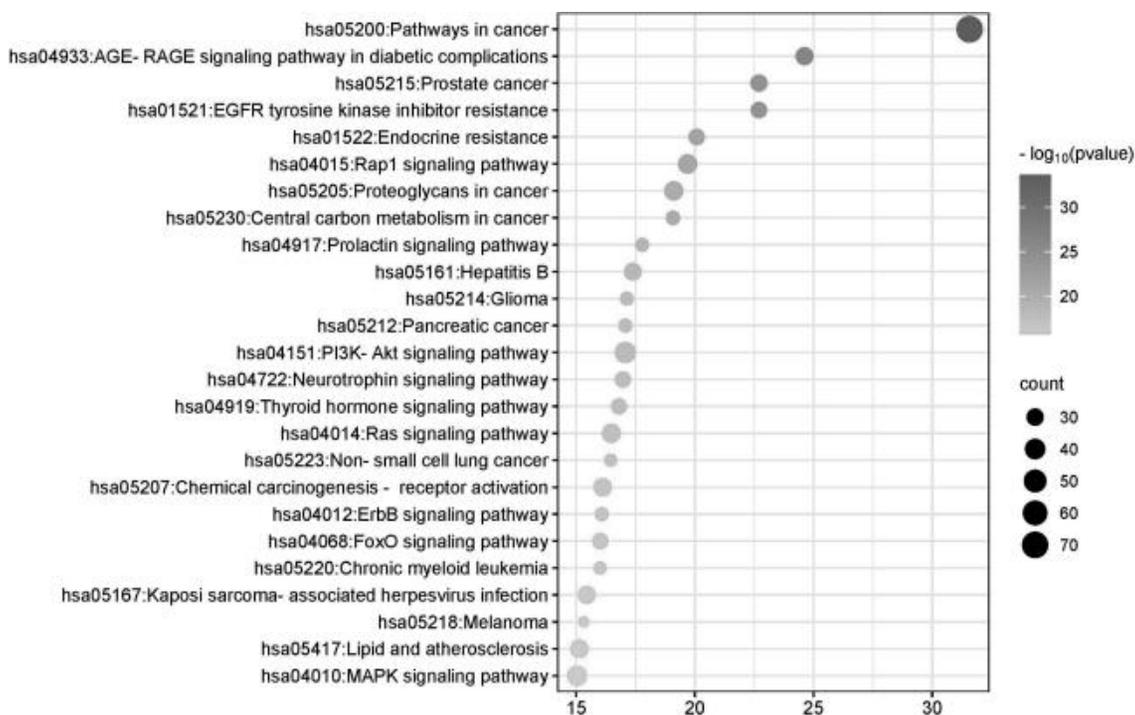


图 2-6 KEGG 通路富集分析

### 3 讨论

FC 到目前为止还未有明确的具体发病机制,根据以往的资料显示其发生可能会受到心理应激因

素、先天性生理失常、炎症反应、盆底肌功能障碍、滥用泻药及抑制排便、内分泌失调、神经递质和其他调节因子紊乱等多方面因素的影响,并且牵涉多

系统、多学科,通过一般治疗后容易复发,难以完全治愈<sup>[17]</sup>。在日常生活中医疗专业人员通常指导患者,在改善饮食习惯与生活方式的基础上,辅以胃肠动力增强药物及缓泻剂,以综合治疗消化系统相关疾病。在消化系统疾病的临床管理中,枸橼酸莫沙必利是一种有效的5-羟色胺受体激动剂,被广泛用于改善胃肠动力,它能够增强胃肠道的蠕动功能,从而帮助改善排便情况。此外,美国食品药品监督管理局(FDA)也批准了乳果糖用于便秘治疗的用途。乳果糖被归类为一种渗透性缓泻剂,其在肠道内的作用机制是形成一种高渗透压环境。这种药物由D-半乳糖和果糖构成,是一种合成的双糖分子。在摄入后,乳果糖不会被人体消化系统吸收,而是在肠道内产生高渗透压,这有助于提升大便的水分含量,有助于排便。乳果糖还能激发肠道的自然蠕动,促进肠道内容物的移动,从而起到润肠通便的效果,帮助大便顺畅地排出体外。尽管目前市场上的药物已被证实对缓解功能性便秘(FC)的症状有效,但它们并没有解决疾病的根源,并且患者有时需要面对潜在的副作用。中医药作为一种替代或补充疗法,在FC的治疗领域中显示出其独特的价值。由于FC的病理生理过程尚未完全被理解,以及中医药治疗机制的复杂性,目前对于中药治疗FC的全面性和深入性认识仍有局限,导致在临床应用中存在一些不确定性。随着网络药理学的出现,给多靶点药物的研究,以及中药药效的基础研究提供了新思路。本研究使用网络药理学筛选了四磨汤治疗功能型便秘的作用靶点,构建活性成分、靶点与疾病之间的网络关系图,分析它们之间的相互作用,对构建的网络进行拓扑分析,识别网络中的关键节点(靶点)和重要

的信号通路,进行基因本体(GO)分析和KEGG通路富集分析,以揭示药物作用的分子机制和生物学过程为四磨汤治疗功能型便秘研究提供了理论基础。

本研究通过网络药理学的方法表明,四磨汤和功能性便秘的交集靶点有211个,而核心有效化合物成分为波尔定碱、槲皮素、山奈酚、6,7-二甲氧基-2-(2-苯乙基)色酮、邻苯二甲酸二乙酯,其中槲皮素和6,7-二甲氧基-2-(2-苯乙基)色酮是乌药的活性成分,山奈酚是人参的活性成分,邻苯二甲酸二乙酯是槟榔活性成分。而槲皮素是一类天然存在的植物次生代谢产物,也是一种对诸多疾病起到预防和治疗作用的天然膳食化合物。研究发现胃肠激素VIP在肠道的水分运输中有着重要的作用,其通过改变水分运输从而使肠道的粪便变硬。目前研究证实,槲皮素能够激活细胞表面的血管活性肠肽(VIP)受体,进而促进细胞内环磷酸腺苷酸(cAMP)的生成。cAMP通过与蛋白激酶A(PKA)结合,抑制水通道蛋白3(AQP3)的转录与翻译。由于AQP3是参与肠道水分重吸收的关键蛋白,因此通过降低AQP3的表达,可以减少水分的重吸收,增加肠道腔内的水分含量,故有利于改善便秘的一系列症状。山奈酚,作为一种广泛分布的黄酮类化合物。它所具有的生物活性多样,包括但不限于强大的抗氧化能力、显著的抗炎效果以及对抗癌作用的潜在价值。山奈酚在一些研究中显示能够恢复肠道微生物群,这对于维持肠道健康和功能至关重要。肠道菌群的失衡可能与功能性便秘的发生有关,因此山奈酚可能通过调节肠道菌群来发挥作用。

PPI中度值越高的作用靶点,则代表具有更好的相关性。主要包括AKT1、TNF、SRC、BCL2、EG-

FR、ESR1、CASP3 等,在构建的 PPI 网络分析中,AKT1 因其在网络中拥有最多的相互作用伙伴而凸显其重要性。AKT1,全称为蛋白激酶 B,是一种关键的丝氨酸/苏氨酸激酶,它在 PI3K/Akt 信号通路中扮演着核心角色,AKT1 可控制细胞生长发育与繁殖的整个周期,同时也参加细胞凋亡和葡萄糖代谢等重要细胞过程,AKT1 还常与 PI3K 互作进行信号传递,P-AKT 的表达与结肠中的 NO、eNOS 含量成反比,从而影响着肠道平滑肌蠕动。肿瘤坏死因子(TNF)和白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )作为炎症促进因子,能够促进粒细胞和巨噬细胞的趋化和聚集,从而加速炎症过程。功能性便秘患者因排便困难导致粪便长期留存于肠道中,硬化的粪便也有可能对肠道造成机械性损伤,进一步引发感染性并发症,肠道内毒素的累积可能导致肠道感染的风险增加。功能性便秘(FC)患者在其体内普遍观察到炎症因子水平的上升,而这些炎症因子的变化在不同患者之间呈现出个体差异性。CASP3 的主要功能也是调控细胞凋亡。近期的研究发现,AKT 和 MAPK 等信号传导通路与功能性便秘的发病机制密切相关。基于此,四磨汤在治疗便秘症状方面可能通过调控肠道的炎症反应,从而减轻便秘症状。本项研究预测并筛选出的核心作用靶点,与过去的研究结果基本一致,进一步证实了四磨汤在治疗便秘方面的潜在价值,从而验证了其科学性和可靠性。

GO 和 KEGG 结果表明四磨汤治疗功能性便秘的潜在核心靶点与蛋白磷酸化调控、细胞凋亡的负调控和癌症通路等具有密切相关性。根据以往研究,四磨汤可能通过 AGE-RAGE 信号通路激活 PI3K-Akt 通路,从而调控 AKT1 等关键核心靶

点<sup>[34]</sup>,晚期糖基化终末产物(AGEs)是一类复杂的化合物,它们主要来源于蛋白质、脂质及核酸在非酶促糖基化和氧化作用下的反应。其形成主要与个体新陈代谢中的衰老、细胞凋亡及某些特定的病理、生理状态,最典型的例子例如高血糖症。RAGE 或 AGER 作为 AGEs 的关键受体,在生物体内扮演着至关重要的角色。它是免疫球蛋白超家族的成员,这个家族包含了众多与免疫相关的蛋白质,这些蛋白质通常具有识别和绑定外来物质或病原体的功能。而作为模式识别受体,RAGE 或 AGER 能够识别和结合多种配体,从而触发一系列的细胞信号传导过程。四磨汤可能通过一系列复杂的生物机制,来治疗功能性便秘。具体而言,它能够上调细胞内 X 连锁凋亡抑制蛋白和增殖细胞核抗原蛋白的表达水平,这种上调作用有助于进一步激活 PI3K/Akt 信号通路,从而增加 PI3K 和 Akt 的表达量,促进 Cajal 间质细胞增殖,随着这些关键蛋白表达量的提升,Caja 间质细胞得到了显著的增殖促进作用。这一连串的生理反应,最终能够增强肠蠕动功能,为有效缓解功能性便秘(FC)提供了有力的支持。AGE-RAGE 信号传导在细胞内犹如启动了一连串精密的信号传递网络。这一过程中,多个核心信号通路如还原型辅酶 II(NADPH)氧化酶、蛋白激酶 C 以及丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)均被激活。这些激活事件最终共同指向了一个关键的交汇点——核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活化。一旦 NF- $\kappa$ B 被激活,它便开始在细胞内发挥至关重要的作用。它不仅能够推动多种炎症介质如 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达,从而加剧炎症反应,而且还能够增强与动脉粥样硬化密切相关的基因表达,如 VCAM-1、VEGF 以及 RAGE。

因此,AGE-RAGE 信号传导在调节炎症反应和促进动脉粥样硬化进程中起着举足轻重的作用,其影响深远且不可忽视。据相关报道称,上述的信号通路可能在糖尿病并发症中发挥重要作用。已有研究深入探讨了这一现象,多数糖尿病患者可能将会面临肠胃功能失调的风险。这一发现为糖尿病并发症的治疗提供了新的视角,故有一定概率引发功能性便秘。此外,AGE-RAGE 信号传导可能还涉及表皮生长因子受体(EGFR)信号通路的调控,以及 AKT1、MAPK1 等靶点,这些靶点可能通过肿瘤坏死因子

(TNF)信号通路进行相互调节。

综上所述,本研究通过网络药理学探究四磨汤治疗功能性便秘的作用机制。结果显示:四磨汤发挥治疗功能性便秘的主要有效成分为波尔定碱、槲皮素、山奈酚、6,7-二甲氧基-2-(2-苯乙基)色酮、邻苯二甲酸二乙酯等,通过 AGE-RAGE、MAPK、PI3K-Akt 等信号通路调控 AKT1、TNF、SRC、BCL2、EGFR 等核心蛋白,从而发挥出潜在治疗便秘的作用,为后续的研究提供了一定的理论基础。

# 美罗培南游离药物浓度测定及临床应用研究

宋一<sup>1,2,3</sup>, 陈圣博<sup>1,2,3</sup>, 孙亮<sup>1,3</sup>, 范菁<sup>1,3</sup>, 张润聪<sup>1,3</sup>, 范炜斌<sup>1,3</sup>, 林彬<sup>1,3\*</sup>

1. 长兴县人民医院药学部, 湖州 浙江, 313100;

2. 温州医科大学药学院, 温州 浙江, 325035;

3. 湖州市智能药学与个体化治疗重点实验室, 湖州 浙江, 313100

【摘要】目的:建立美罗培南游离药物浓度测定的方法为后续研究提供基础。方法:本研究通过 UPLC-MS/MS 检测美罗培南及 6-氧代美罗培南的血药浓度,并通过超滤法测定其游离药物浓度。并考察了该方法的选择性、标准曲线和定量下限、精密度和准确度以及稳定性,收集部分使用美罗培南的重症患者样本进行临床检测。结果:该方法的选择性、标准曲线和定量下限、精密度和准确度以及稳定性较好,适用于临床检测。2025 年 1 月-2025 年 4 月,18 例使用美罗培南患者达稳态后游离美罗培南浓度在 7.24-89.35 $\mu\text{g}/\text{ml}$  之间。结论:超滤法测定美罗培南及 6-氧代美罗培南的游离药物浓度是一种简便、经济、高效的检测方法。

【关键词】美罗培南;游离药物浓度;血药浓度;检测方法

美罗培南(Meropenem)是一种碳青霉烯类抗菌药物,临床上常用于治疗严重的细菌性感染,如肺炎、腹腔内感染、细菌性脑膜炎等。美罗培南属于时间依赖性抗菌药物,常使用  $\text{fT} > \text{MIC}$  作为评价参数。

低蛋白血症在 ICU 之中发病率高达 40%-50%,血浆白蛋白水平的降低会使蛋白结合类抗生素的游离分数增加,更易于药物的消除。本研究拟测定美罗培南在 ICU 重症患者中的血药谷浓度以及游离药物浓度,分析其可能的影响游离药物浓度的因素,为后续常规开展美罗培南游离药物浓度提供了思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器材料

Waters Xevo TQ-S cronos/H-Class Plus 三重四级杆-超高效液相色谱质谱联用仪(美国沃特世公司),高速冷冻离心机(型号:5424R,德国艾本德公司),XW-80A 旋涡混合器(北京大龙兴创实验仪器股份公司),Amicon<sup>®</sup> Ultra-0.5 Centrifugal Filter Devices 离心过滤装置(德国 Merck millipore 公司),DW-86L486 超低温保存箱(青岛海尔特种电器有限公司),电子分析天平(型号:ATY-124,日本岛津株式会社),感量:0.1 mg),BCD-160TMPQ 冷藏冷冻箱(青岛海尔股份有限公司)。

### 1.2 药品与试剂

美罗培南对照品(含量  $\geq 98\%$ ,批号:

A11B222523,上海源叶生物科技有限公司),6-氘代美罗培南内标(D-6美罗培南)(含量95.50%,批号:1217976-95-8,法国Alsachim公司),甲酸(含量 $\geq 98.0\%$ ,上海默克化工技术有限公司),甲醇(含量 $\geq 99.9\%$ ,德国Sigma公司),乙腈(含量 $\geq 99.9\%$ ,德国Sigma公司)。

### 1.3 测定条件

色谱条件:色谱柱:ACQUITY UPLC BEH C18柱(2.1 mm $\times$ 100mm, 1.7  $\mu$ m);流动相:A相为10 mM 乙酸铵,0.1%甲酸水溶液,D相为100%乙腈;流速:0.4 mL $\cdot$ min $^{-1}$ ;柱温:40 $^{\circ}$ C;进样量:2  $\mu$ L,梯度洗脱条件见表1。

表1 梯度洗脱条件

时间(min)	流速(mL $\cdot$ min $^{-1}$ )	A%	D%
0.0	0.4	5.0	95.0
1.0	0.4	5.0	95.0
2.5	0.4	80.0	20.0
4.0	0.4	80.0	20.0
4.1	0.4	5.0	95.0
5.0	0.4	5.0	95.0

质谱条件:使用电喷雾离子化模式,正离子反应监测模式,毛细管电压:3100 V;去溶剂化温度:450 $^{\circ}$ C;N<sub>2</sub>流速800 L $\cdot$ h $^{-1}$ ;扫描时间为5.00 min;扫描方式为MRM模式。美罗培南:m/z 384.1 $\rightarrow$ 141.1,锥孔电压:25V,碰撞电压:18V,6-氘代美罗培南:m/z 390.2 $\rightarrow$ 146.9,锥孔电压:28 V,碰撞电压:20 V。

### 1.4 溶液配制

电子分析天平精密称定美罗培南对照品10mg,用甲醇稀释制成浓度为1mg/ml的美罗培南标准品储备液,置于冰箱-20 $^{\circ}$ C保存,备用。6-氘代美罗培

南内标配制成浓度为10mg/ml的储备液,置于-80 $^{\circ}$ C冰箱中保存。将储备液稀释成250、100、50、20、10、4、2、0.8、0.4、0.2、0.1 $\mu$ g/ml的工作溶液。

### 1.5 超滤装置预处理

超滤装置预处理:0.5  $\mu$ L Amicon<sup>®</sup> Ultra (MW-CO;30 K)过滤器中加入400  $\mu$ L超纯水,过滤器置于配套EP管内,置于37 $^{\circ}$ C恒温培养箱中孵育5 min后,4500rpm,37 $^{\circ}$ C条件下离心10min,除去收集管中的所有多余滤液并尽可能干燥后,保存备用。

### 1.6 血浆样品预处理

超滤装置预处理后,取血浆样品涡旋混匀,向过滤管中加入400  $\mu$ L血浆样品,在37 $^{\circ}$ C条件下,以4500rpm的离心力离心15 min。最后取超滤液加入乙腈稀释至400  $\mu$ L,涡旋1min。取50  $\mu$ L涡旋液,加入50  $\mu$ L 6-氘代美罗培南内标储备液,再加入400  $\mu$ L乙腈稀释至500  $\mu$ L,涡旋3min后,在10 $^{\circ}$ C条件下,以14000rpm的转速离心10 min。

### 1.7 方法学考察

按照中国药典要求对本方法学进行方法学验证,验证内容包括选择性、标准曲线和定量下限、精密度和准确度以及稳定性等。

### 1.8 临床应用

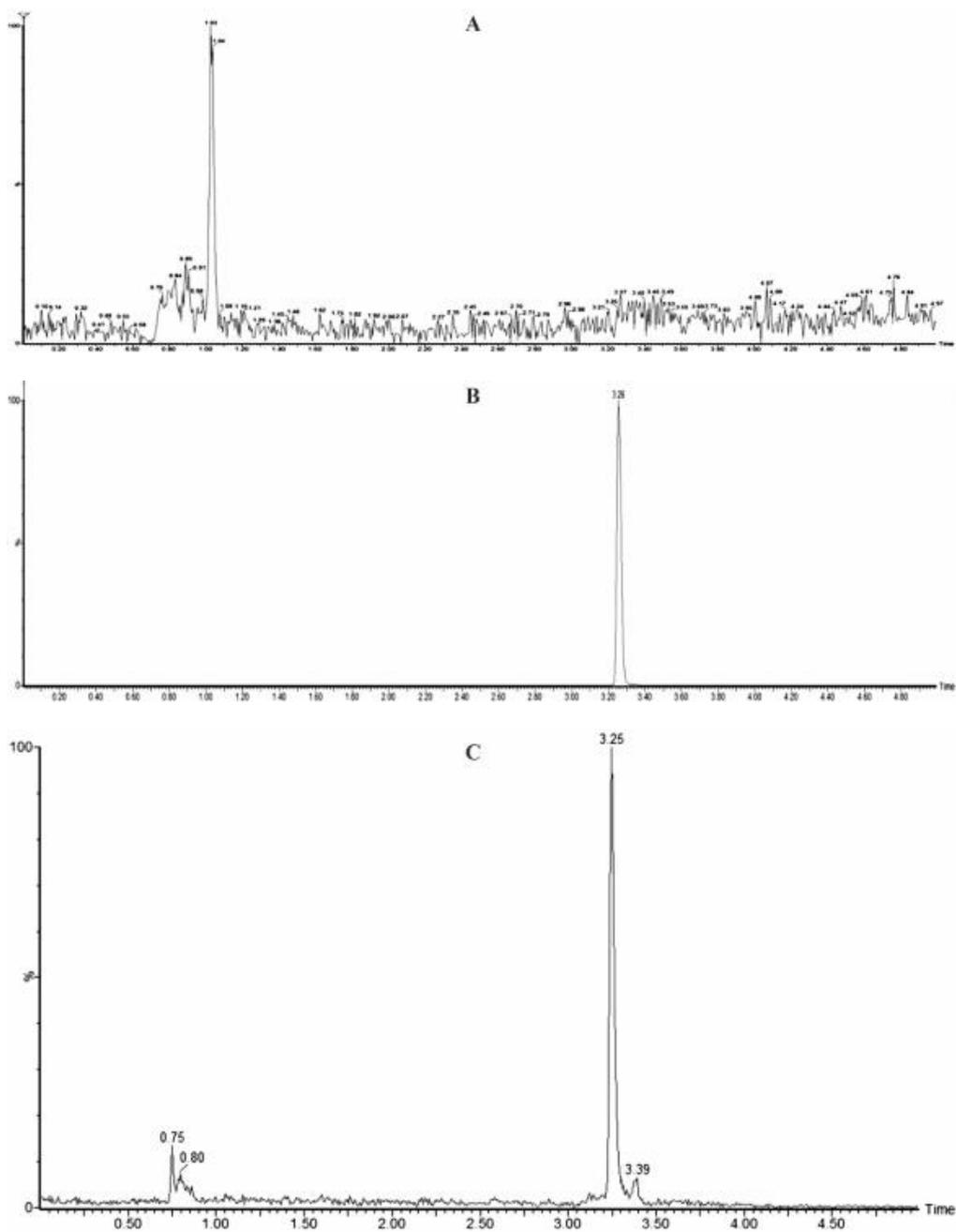
选取连续使用4-5次注射用美罗培南患者,血药浓度可到达稳态。在达到稳态后,收集患者在下一次用药前30 min左右的血样。按照1.6步骤进行预处理,吸取100  $\mu$ L上清液至进样瓶中,进样2  $\mu$ L进行检测,得到美罗培南游离血药浓度数据。同时取血浆样品50  $\mu$ L,加入6-氘代美罗培南内标进样2  $\mu$ L进行检测,得到美罗培南的血药浓度数据。

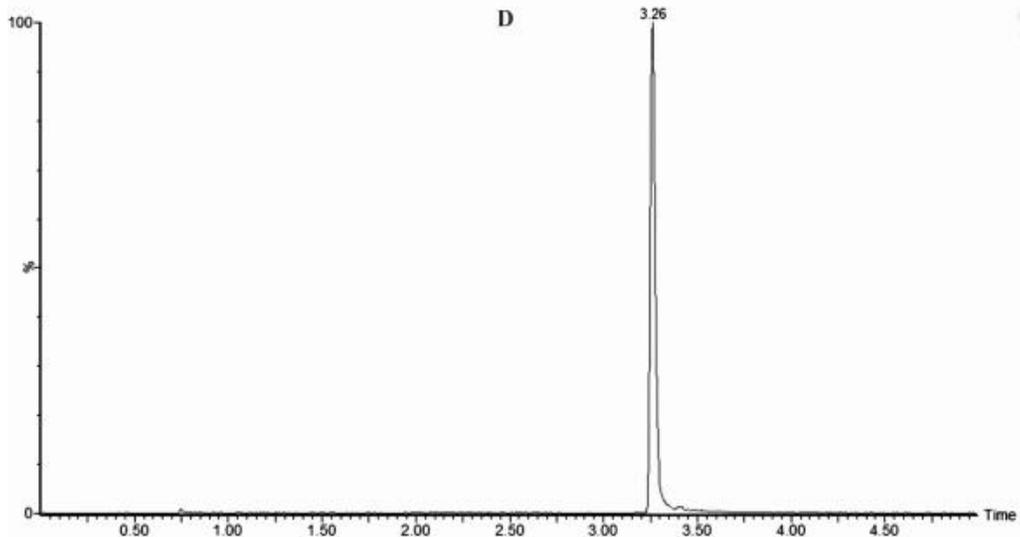
## 2 结果

### 2.1 方法学评价

专属性评价:在该色谱条件下,美罗培南保留时

间大致在 3.26 min 左右,且峰形良好。血浆中内源性杂质峰不干扰美罗培南测定,专属性较好。结果见图 1。





A. 空白血浆 B. 空白血浆+美罗培南 C. 氘代美罗培南 D. 氘代美罗培南加空白血浆

图 1 美罗培南的专属性色谱图

标准曲线:把已知美罗培南的溶液浓度 (x, 0.02 μg/ml-100 μg/ml,结果表明 0.02~100 μg/ml 浓度下的美罗培南线性较好,且相关系数大于 0.99。美罗培南在上述范围内线性关系良好,最低定量限 0.02 μg/ml。曲线见图 2。

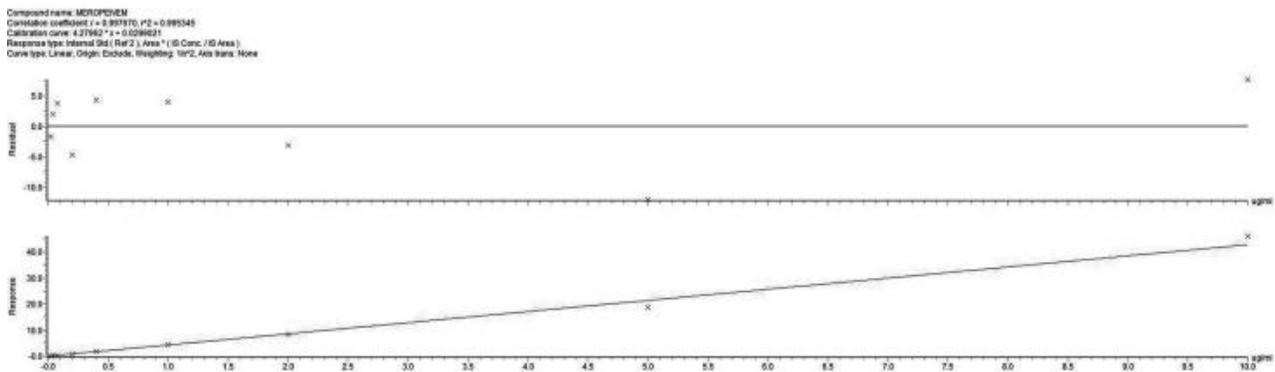


图 2 美罗培南标准曲线

精密度和准确度:美罗培南的低中高浓度的血浆样品所测得的日内和日间精密度都小于 15%,准确度也符合相关要求。见表 1。

表 1 美罗培南低、中、高游离药物浓度日内精密度和准确度结果(x±s,n=5)

Nominal concentration(mg/L)	Measured Concentration(mg/L, x±s)	Accuracy(%, x±s)	RSD(%)
0.025	0.03±0.004	75.89±0.06	13.3
0.05	0.053±0.007	87.50±0.06	13.2
0.25	0.23±0.03	105.11±0.02	13.0

稳定性试验:测得美罗培南血浆样本在室温 20℃下放置 4 小时;在-80℃冰箱环境下放置 24 小时,反复冻融循环 3 次;在-80℃冰箱环境下放置 14 d,其性状和检测峰面积、峰形基本稳定,其 RSD 位于 0.50%–12.00%之间,稳定性较好,具体结果见表 2。

表 2 美罗培南稳定性实验结果(n=5)

-80℃ 储存 7 天	
低浓度 (0.025μg/mL)	0.022
	0.028
	0.024
中浓度 (0.05μg/mL)	0.058
	0.046
	0.051
高浓度 (0.25μg/mL)	0.254
	0.251
	0.248

### 2.2 方法学应用

表 3 为本院 2025 年 1 月–2025 年 4 月,18 例使用美罗培南患者临床基本资料。图 3 为 18 例患者到达稳态后游离美罗培南浓度结果显示,多数使用美罗培南患者游离血药浓度在 7.24–89.35 μg/ml 之间。

表 3 18 例患者临床基本资料

临床资料	数值
年龄(岁)	53(31~72)
男性(%)	11(61.1%)
BMI(Kg/m <sup>2</sup> )	17.04(14.30–22.55)
Scr(μmol/L)	79.9(33.80–179.00)
CrCL(mL/min)	48.35(13.41–147.17)
PCT(ng/mL)	0.09(0.01–2.00)
白细胞计数(10 <sup>9</sup> )	17.26(9.5–51.5)
中性粒细胞计数(10 <sup>9</sup> )	89.04(82.4–95.9)
淋巴细胞计数(10 <sup>9</sup> )	0.90(0.10–2.20)
CRP(mg/L)	60.86(6.1–195.3)
美罗培南治疗时长(天)	7(3–25)

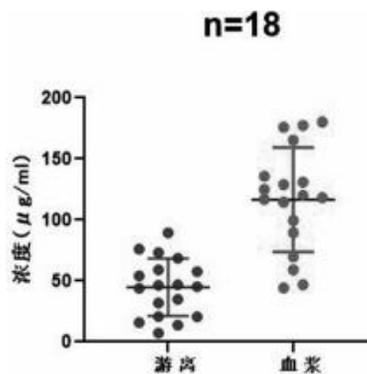


图 3 18 例患者到达稳态后美罗培南游离血药浓度和血药浓度散点图

### 3 讨论

目前常用于测定血浆中的游离药物浓度的方法主要有超滤法、超速离心法、平衡透析法等。由于超滤法不需要加热或者添加其他试剂,且操作简单,实验条件温和,较少破坏药物的有效成分,目前特别适用于β-内酰胺类这些本身结构比较不稳定,容易被降解破坏的药物。超滤法所需要的样本测定的所需时间短且结果较为稳定,并且所需要的血样量极少,对患者可能造成的痛苦很小,尤其适用于临床患者的体内药物浓度监测和分析。

从研究结果中我们可以得出以下结论:当美罗培南游离血药浓度的谷值集中在 40–50 μg/ml 之间,可以发现此时大多患者的治疗效果较好,在此浓度区间患者达到健康水平时的所需要的时间最短,同时不易出现不良反应如皮疹和肝功能指标异常的情况。美罗培南由于是通过肾小球经肾脏代谢,随着肾功能的降低,尿中的排泄速度不断下降,而 ICU 患者中肾功能不全患者比较常见,测定的 18 例患者中有 12 例存在不同程度的肾功能不全,肾功能不全患者的血药浓度对比肾正常功能的患者的血药浓度

相差很大,可能是由于患者使用 CRRT 治疗对于美罗培南的药物浓度影响很大。因此对于肾功能不全的患者需要格外注意其血药浓度的异常,以便收获最好的治疗效果以及减少不良反应的发生。

对于美罗培南等低血浆白蛋白结合率的药物进行游离血药浓度测定,可以帮助临床上对于特殊情况的患者更加精准地改良用药方案,若常规给药方案不能达到预期的治疗目的时可以更加及时地帮助医生更改用药剂量和用药间隔以达到最佳治疗效果的目的。特别是当患者发生低白蛋白血症时,由于此时药物的血药浓度与实际体内患处的血药浓度存在很大的差异,通过测定药物的游离血药浓度来检

查治疗效果就显得格外重要。

本研究成功通过测量美罗培南游离血药浓度来评估给药方案是否达到预期治疗目标,证实对于很多低血浆白蛋白结合的药物以及在患者并发低白蛋白血症等情况时测定游离血药浓度比测定血浆血药浓度更能准确反映患者体内的真实血药浓度。但尚存在一定的局限性,如未考虑在不同的组织部位感染时由于美罗培南本身在组织中的分布特点不同会影响其在组织中的实际血药浓度以及由于样品数量过少缺乏在真实世界的临床抗感染实际治疗实践中的进一步验证。

# 海上眩晕不用慌，这些中医药小妙招 帮远航船员稳住“航向”

王伟玲,蔡田恬,周颖,邹小明,郎旭东,杜星海

浙江省中医院,浙江 310006

在一望无际的大海上,远航船员们时常要与海浪的颠簸为伴,而眩晕往往是这段航程中最“磨人”的伙伴。无论是初上甲板的新手,还是经验丰富的老船员,都可能被突如其来的天旋地转、恶心乏力“击中”。其实,中医对付眩晕有妙招,几款便携好用的中药,能帮你在摇晃的船舱里稳住阵脚。

## 先搞懂:海上眩晕,中医怎么看?

在中医看来,远航船员的眩晕多与“湿”“虚”“郁”有关。海上湿气重,船体颠簸时人体“气机逆乱”,加上长期作息不规律、精神紧张,容易出现三类问题:一是痰湿中阻,海水蒸腾的湿气侵入体内,困住脾胃,导致清阳不升、浊阴不降,引发头重如裹、恶心欲吐;二是肝阳上亢,颠簸中情绪易紧张,肝气郁结化火,上扰头目,出现头晕目眩、耳鸣烦躁;三是气血不足,长期海上劳作耗伤气血,脑部失养,表现为眩晕伴乏力、面色苍白。

## 船上常备这几味中药,眩晕来了不慌张

1 应急“止晕”:藿香正气类——对付湿浊引发的急性眩晕

如果眩晕时伴有恶心呕吐、胸腹胀满、舌苔白腻,多是湿浊中阻所致,这时可选用藿香正气水(或

胶囊)。方中藿香、紫苏能化湿解表,白芷、茯苓可健脾祛湿,特别适合海上潮湿环境下的“水土不服”型眩晕。

用法:急性发作时,口服藿香正气水 1 支(10ml),或胶囊 2 粒,半小时左右可缓解不适。注意服后避风,最好平卧休息 10 分钟。孕妇、酒精过敏者禁用,服用头孢类药物时禁用。用药期间避免驾驶或操作器械。

2 平肝潜阳:天麻、钩藤——缓解肝火旺型眩晕

若眩晕伴随头胀、耳鸣、脾气急躁,像“头顶冒火”,可能是肝阳上亢引起的。可备天麻钩藤饮颗粒(中成药),其中天麻息风止痉,钩藤平肝降火,石决明重镇潜阳,能快速压制“上头”的火气。

用法:每次 1 袋,用温水冲泡,每日 3 次,连续服用 2-3 天,适合颠簸后情绪烦躁引发的眩晕。对本品过敏者、低血压患者、孕妇及哺乳期妇女禁用。脾胃虚弱者及心脏病、肾病等慢性病患者谨慎服用。

3 健脾防晕:白术、茯苓——调理脾胃,从根源减少发作

长期在海上,脾胃功能容易受损,痰湿内生是眩

晕反复的“温床”。日常可用炒白术 10g、茯苓 10g、生姜 3 片煮水代茶,白术健脾燥湿,茯苓利水渗湿,生姜温胃止呕,坚持饮用能增强脾胃“运化”能力,减少痰湿堆积,从根本上降低眩晕发作频率。

用法:将药材放入保温杯,加沸水焖泡 20 分钟,全天代茶喝,口感温和无苦味。

#### 4 便携“救急包”:中药香囊

除了内服,外用小技巧也能快速缓解不适。用薄荷 3g、苍术 5g、白芷 5g 研磨成粉,装入小布袋制成香囊,随身携带或挂在床头,气味芳香能开窍醒神,驱散湿浊;眩晕发作时,配合咀嚼 1-2 片生姜,内外结合能快速止晕止吐。

#### 船员小贴士:这些习惯能减少眩晕找上门

航行中尽量固定视线,多看远处地平线,减少低头看屏幕的时间;

饮食清淡少油,避免过饱或空腹,可随身携带山药糕、莲子羹等健脾小食;

睡前用艾叶煮水泡脚 10 分钟,温通经络、安神助眠,为第二天的航行储备精力。

海上航行,眩晕虽常见,但中医的智慧能帮你找到“稳”的方法。备好这些中药小帮手,调好身心状态,让每一段航程都更从容顺畅!若眩晕频繁发作或伴有剧烈头痛、呕吐,需及时联系随船医生,排查其他健康问题哦。

