

儿医 药讯

(季刊)

2020年第3期

总第75期

主办

河南省儿童医院
郑州儿童医院

主编：周崇臣

副主编：黄河湍

编辑部主任：马姝丽

本期编辑：

(按姓氏笔画排序)

刘晓玲 刘书源

乔岩岩 朱颖涛

李燕 李依琪

张佳丽 张胜男

张涛 张国兰

张潇月 周宇雪

赵云 娄鑫

段彦彦 高俊星

黄伟 裴保方

联系电话：

0371 - 85515796

微信公众号：

今日药点

微信二维码：



内部刊物 免费交流

欢迎指正 欢迎投稿

目 录

药事头条

- 1 国家卫生健康委办公厅关于加强医疗机构麻醉药品和第一类精神药品管理的通知
- 2 国家药监局关于进一步加强药品不良反应监测评价体系和能力建设意见
- 5 40余种罕见病药品已纳入医保，目录调整提速，将缩短准入时间
- 7 《传染病防治法》修订：建设方舱医院等内容拟入法

前沿论坛

- 9 哮喘药物新靶点，基因组学重新定位治疗
- 11 代谢综合征增加病毒感染所致重症风险
- 13 基于表观遗传学的抗肿瘤药物

工作与技术研究

- 17 我院I类切口手术预防用药医嘱审核规则设置
- 18 疫情下儿童青少年近视问题及防控方案
- 20 儿童医院中成药使用现状和建议

临床研究方法学

- 24 药物经济学评价报告质量评估指南
- 26 循证药物经济学评价在药学服务中的应用
- 29 我国2009-2018年儿童药物经济学研究文献质量评价

科普讲堂

- 33 药品储存知多少

药物警戒

- 34 美国删除卡格列净的腿部和足部截肢风险黑框警告
- 34 加拿大警告替格瑞洛心动过缓和房室传导阻滞风险
- 35 澳大利亚建议带状疱疹病毒疫苗不用于免疫功能低下人群

药事头条

国家卫生健康委办公厅关于加强医疗机构麻醉药品和第一类精神药品管理的通知

国卫办医发〔2020〕13号

各省、自治区、直辖市及新疆生产建设兵团卫生健康委：

为加强医疗机构麻醉药品和第一类精神药品（以下简称麻精药品）管理，保证临床合理需求，严防流入非法渠道，现提出以下工作要求：

一、高度重视麻精药品管理工作

麻精药品是我国依法依规实行特殊管理的药品。麻精药品具有明显的两重性，一方面有很强的镇痛镇静等作用，是临床诊疗必不可少的药品；另一方面不规范地连续使用易产生依赖性、成瘾性，若流入非法渠道则会造成严重社会危害甚至违法犯罪。各级卫生健康行政部门和医疗机构要高度重视麻精药品临床应用管理，认真梳理当前可能存在的隐患漏洞，制订完善进一步加强麻精药品管理的具体措施，在满足临床需求的同时，防止麻精药品从医疗机构流入非法渠道。

二、完善医疗机构麻精药品管理制度

医疗机构是麻精药品临床应用管理的责任主体。医疗机构主要负责人应当履行本机构麻精药品管理第一责任人的职责。麻精药品管理及使用相关人员要认真学习并贯彻落实《中华人民共和国药品管理法》《麻醉药品和精神药品管理条例》《处方管理办法》《医疗机构麻醉药品、第一类精神药品管理规定》《麻醉药品、第一类精神药品购用印鉴卡管理规定》等，明确麻精药品管理部门和各岗位人员的职责，全面加强麻精药品的采购、储存、调配、使用以及安全管理。对于麻醉科、手术室等麻精药品使用量大、使用管理环节较多的科室，要重点加强管理，成立以科室负责人为第一责任人的

专门工作小组，强化麻精药品日常管理。通过多种措施，形成以制度规范环节管理、以职责促进制度落实的管理模式。

三、强化麻精药品全流程各环节管理

各级卫生健康行政部门要强化麻精药品开具和使用环节的管理，鼓励有条件的地区实现区域内处方信息联网，重点关注麻精药品的处方用量和处方频次，避免同一患者在多个医疗机构、在同一医疗机构门诊和住院重复获取麻精药品。医疗机构要全面落实麻精药品管理各项要求，进一步加强全流程各环节管理。根据临床诊疗需求，采购适宜包装、规格的麻精药品，减少剩余药液的产生。门急诊药房、住院药房、病房、手术室、内镜室等配备麻精药品基数的重点部门，要采用双锁保险柜或麻精药品智能调配柜储存，储存区域设有防盗设施和安全监控系统。加强手术室药品安全防范，安装视频监控装置，以监控取药及回收药品等行为。相关监控视频保存期限原则上不少于180天。麻精药品的使用及回收管理要做到日清日结、账物相符。对癌痛等需长期门诊使用麻精药品的慢性病患者，应当通过信息化或建立门诊病历等方式，详细记录每次取药的病情评估及处方情况。

四、规范麻精药品处方权限及使用操作管理

医师、药师应当按照有关规定，经过医疗机构组织的麻精药品使用知识和规范化管理的培训并考核合格后，方可获得相应麻精药品处方权或麻精药品调配资格。医疗机构要针对麻精药品使用的全过程，进一步细化、完善具体操作流程和规范要求。特别是针对重点部门，要严格执行全程双人操作制

度，改变由麻醉医师单人操作麻精药品的现状，麻精药品的处方开具、使用和管理不得由同一人实施。麻醉医师原则上不参与麻精药品管理工作。鼓励将药师逐步纳入病房、手术室等重点部门的麻精药品管理团队中，开展麻精药品处方医嘱审核、处方点评，参与麻精药品管理、使用环节的核对和双人双签工作。参与双人双签的人员应当避免长期由固定人员担任。医疗机构应当制定双人双签人员轮换管理办法，明确轮换周期。对于未使用完的注射液和镇痛泵中的剩余药液，由医师、药师或护士在视频监控下双人进行倾泻入下水道等处置，并逐条记录。

五、满足临床合理的麻精药品需求

医疗机构要根据本机构临床用药需求，按照规定购入麻精药品并保持合理库存。具有麻精药品处方权的医师要依据临床诊疗规范、麻醉药品和精神药品临床应用指导原则、药品说明书等，合理使用麻精药品。针对疼痛患者开具麻精药品处方前，要对患者进行疼痛评估，遵循三阶梯镇痛治疗原则选择相应药物。加强癌痛、急性疼痛和中、重度疼痛的规范化治疗，合理使用麻精药品，提高患者生活质量，避免过度控制麻精药品影响患者合理用药需求。医疗机构要组织对麻精药品处方和住院医嘱进行专项点评，并根据点评结果及时有效干预。药学部门要对本机构麻精药品使用情况进行监测，对于使用量异常增高的，要立即报告本机构的麻精药品管理机构，分析原因并提出管理建议。

六、提高麻精药品信息化管理水平

医疗机构要加大麻精药品管理软硬件的投入力度，依托现代化院内物流系统和信息化平台，加强麻精药品全流程管理，实现来源可查、去向可追、责任可究的全程闭环式可追溯管理。已实施电子印鉴卡管理的地区，要继续做好相关工作；尚未实施的地区，要加快信息化建设，尽早实现印鉴卡信息化管理。有条件的地区或医疗机构要积极探索麻精药品智能存储柜、电子药柜等智能化设备的使用，结合实际开发麻精药品智能管理系统，逐步实现精细化管理，提高工作效率和差错防范能力。

七、加强监督指导和责任追究

各级卫生健康行政部门要建立长效工作机制，定期开展医疗机构麻精药品现场指导检查，并将麻精药品管理作为医疗机构等级评审、合理用药考核等工作的重要内容。医疗机构要加强对医务人员相关法律法规、合理用药知识培训，制订完善具体管理制度，至少每半年开展一次专项自查工作，及时发现问题并整改落实。医疗机构发生麻精药品盗抢、丢失、骗取、冒领或者其他流入非法渠道时，应当立即采取控制措施，同时立即报告所在地县级公安机关、药品监督管理部门和卫生健康行政部门。对相关政策执行落实不到位、存在重大安全隐患或由于疏于管理造成麻精药品非法流弊的，依法严肃追究相关行政部门、医疗机构和相关人员的责任；构成犯罪的，依法追究刑事责任。

（文章来源：医政管理局）

国家药监局关于进一步加强 药品不良反应监测评价体系和能力建设的意见

国药监药管〔2020〕20号

各省、自治区、直辖市药品监督管理局，新疆生产建设兵团药品监督管理局：

近年来，药品不良反应、医疗器械不良事件、

化妆品不良反应、药物滥用监测评价（以下统称药品不良反应监测评价）工作取得明显成效，制度规范不断完善，监测评价体系逐步建立，报告数量

和质量稳步提升，风险控制手段更加成熟，国际合作持续加强，为药品监管工作提供了有力支撑。与此同时，必须看到，当前我国药品不良反应监测评价工作仍然存在短板，基层监测评价机构数量有所减少，专业人才队伍不足，监测信息系统滞后，监测评价能力亟待提高，经费保障难以满足需求，已在一定程度上影响用药安全水平的提升和公众健康权益的保障。为全面贯彻落实中央有关加强新时代药品安全工作的要求，现就进一步加强药品不良反应监测评价体系和能力建设提出以下意见：

一、主要目标

始终把确保人民群众健康权益放在首位，坚持科学化、法治化、国际化、现代化的发展方向和职业化、专业化的建设要求，持续加强药品不良反应监测评价体系建设，不断提高监测评价能力，全面促进公众用药用械用妆安全。到 2025 年，努力实现以下主要目标：

（一）药品不良反应监测评价体系更加健全。科学制定药品不良反应监测评价技术体系发展规划，建立健全职责清晰、分工明确、系统完备、协同高效的药品不良反应监测评价技术体系。

（二）药品不良反应监测评价制度更加完善。加快制修订法律法规相关配套文件，形成系统完善的药品不良反应监测评价规章制度和指导原则。

（三）药品不良反应监测评价人才队伍全面加强。各级药品不良反应监测机构应当配备足够数量的具备监测评价能力的专业技术人才，培养一支政治坚定、业务精湛、作风过硬的药品监测评价队伍。

（四）药品不良反应监测信息系统全面升级。丰富报告途径，提高数据质量，加强数据管理和分析，将药品不良反应监测信息纳入品种档案，强化信息共享和利用，支撑产品风险信号的识别管控。

（五）药品不良反应监测评价方式方法不断创新。推进药品不良反应监测哨点（基地）建设，整合社会优势专业资源，创新监测评价模式，持续推进上市药品安全监测评价新方式新方法的研究与应用。

（六）药品不良反应监测评价国际合作持续深化。推进与乌普萨拉监测中心在数据共享、人员交流、方法学研究方面的深度合作；及时转化实施 ICH 相关指导原则；积极参与相关国际组织在制修订药品、医疗器械、化妆品监测评价国际通用规则和技术指导原则方面的活动。

二、主要任务

各级药品监督管理部门要加快构建以药品不良反应监测机构为专业技术机构、持有人和医疗机构依法履行相关责任的“一体两翼”工作格局。围绕加强药品不良反应监测评价体系和能力建设目标，重点推进以下工作任务。

（一）进一步加强药品不良反应监测评价机构建设。适应药品监管工作要求，科学制定药品不良反应监测评价技术体系发展规划。以强化统筹、系统提升为重点，全面加强国家药品不良反应监测中心建设。国家药品不良反应监测中心应当配合做好药品不良反应监测评价工作发展的顶层设计和统筹规划，组织开展全国药品不良反应监测和上市后安全性评价技术工作，组织制定药品不良反应监测评价技术标准和规范，强化对地方各级药品不良反应监测评价技术机构业务指导。以完善功能、强化配套为重点，大力推进省级和市级药品不良反应监测评价机构建设。省级药品不良反应监测评价机构应当配合做好本行政区域内药品不良反应监测评价工作的规划和设计，承担职责范围内药品不良反应监测和上市后安全性评价技术工作，对市县级药品不良反应监测评价技术机构进行业务指导。设区的市级药品不良反应监测评价技术机构承担区域内药品不良反应监测评价工作。以扩大覆盖、夯实基础为重点，稳步推进县级监测评价技术机构建设。县级药品不良反应监测评价技术机构应当承担职责范围内辖区报告的收集、核实、上报、宣传、培训等工作。

（二）加快完善药品不良反应监测评价制度体系。落实《药品管理法》《疫苗管理法》《医疗器械监督管理条例》《化妆品监督管理条例》要求，制定相关配套制度和指导原则。加快修订《药品不

良反应报告和监测管理办法》，研究制定药物警戒质量管理规范、药物滥用报告与监测管理相关要求，研究制定药品上市许可持有人药物警戒年度报告撰写指南、药物警戒委托协议撰写等指导原则。探索研究医疗器械警戒制度。加快制定化妆品不良反应监测管理办法及配套技术规范。省级药品监督管理部门加快推进相关法律法规的实施，形成系统完备的药品不良反应监测评价制度体系，基本建成符合我国监管实际的药物警戒制度。

（三）着力建设监测评价人才队伍。各级药品不良反应监测机构应当根据业务需要配备足够数量的具备监测评价能力的医学、药学、流行病与卫生统计学等相关专业技术人才。加强对药品不良反应监测评价人员培养和培训指导，提高信息收集、风险识别以及综合分析评价等能力，培养一批业务水平高、技术能力强的监测评价人才。建立药品不良反应监测、分析评价、风险评估专家数据库，充分发挥专家在药品不良反应监测评价中的决策咨询和技术指导作用。健全完善监测评价技术岗位晋升机制，合理设定各级岗位比例和相应薪酬分配机制，确保专业人才引得进、留得住、用得好，监测评价能力不断提高。

（四）打造高效能国家药品不良反应监测信息系统。加快推进药品安全“十三五”规划有关国家药品不良反应监测系统（二期）工程建设。依托“国家药监云”强化基础支撑环境，转化实施国际人用药品注册技术协调会（ICH）E2B（R3）数据标准，建立在线报告、网关传输等多种报告途径，探索应用大数据、人工智能等技术和方法，实现数据共享与反馈、风险预警与识别、持有人考核评估智能化等功能。将药品不良反应监测信息纳入品种档案，实现药品不良反应监测信息与国家药品监管数据共享平台的对接。根据《化妆品监督管理条例》和《化妆品不良反应监测管理办法》要求，推进国家化妆品不良反应监测信息系统建设。探索患者直接报告不良反应新渠道，建成方便报告、易用兼容的国家药品不良反应监测信息系统。

（五）研究探索上市后药品安全监测评价新方

法。以实施监管科学行动计划为引领，持续推进上市后药品安全监测评价新工具新标准新方法的研究与应用。继续推进建设药品不良反应医疗器械不良事件监测哨点、化妆品不良反应监测评价基地，充分发挥高水平技术支撑单位的专业技术优势和示范作用，开展相关课题研究、承担专项任务等；建设基于医疗大数据的主动监测与评价系统，提升药品安全风险的识别、评估能力；联合高校、医联体、区域医疗中心等，试点建设药物警戒研究基地；探索利用真实世界数据，研究上市后安全监测评价新方法；以创新性产品、高风险产品在临床使用环节的风险为重点，运用多来源数据，为监管提供技术支撑。

（六）指导和督促持有人落实药品安全主体责任。药品上市许可持有人（包括医疗器械注册人、备案人和化妆品注册人、备案人）应当依法履行产品安全主体责任，加强药品医疗器械化妆品全生命周期管理，建立健全监测评价体系，依法开展上市后不良反应监测，主动收集、跟踪分析、及时报告疑似不良反应信息，对已识别风险的药品医疗器械化妆品及时采取风险控制措施。省级药品监督管理部门应当采取有效措施指导和督促持有人落实直接报告不良反应等要求，加大对持有人及其代理人监测评价工作的检查力度，强化持有人安全主体责任。强化监测评价与注册审评工作的有机衔接，将不良反应监测情况纳入产品再注册（延续注册）的重要审查要素。药品不良反应监测技术机构应当加强对持有人的技术指导。

（七）坚持和巩固医疗机构药品不良反应报告工作机制。国务院药品监督管理部门加强与国务院卫生健康主管部门沟通协调，坚持和巩固医疗机构药品不良反应报告制度，加强数据共享，形成不良反应报告源于临床、服务临床的良性循环。省级及以下药品监督管理部门要加强与同级卫生健康部门合作，建立医疗机构药品不良反应报告工作考核机制和定期通报制度，实现二级及以上医疗机构报告监测全覆盖。各级药品不良反应监测技术机构应当加强培训指导，提高医务人员对药品不良反应的

识别能力和报告意识，促进信息填报完整、内容准确规范。继续推进医疗机构建立药品不良反应报告和监测管理制度，依法履行报告责任，加强监测数据分析利用。

（八）持续提升公众对不良反应的认知水平。加强与医药院校、行业协会、医疗机构等合作，力争把药品不良反应相关知识列为专业基础课程和医务人员再教育、职业技术级别评定的重要内容，实现医生、护士、药师、技师安全用药用械知识培训全覆盖。利用新闻媒体、网络平台等媒介宣传药品不良反应知识，依托安全用药月、医疗器械宣传周、化妆品安全科普宣传周、国际禁毒日等平台，开展药品不良反应知识进医院、进社区、进校园等形式多样的宣传活动，提升公众认知水平。

（九）不断深化国际交流与合作。深化与世界卫生组织（WHO）、有关国家药品监管机构、乌普萨拉监测中心（UMC）在药物警戒领域的交流合作。推动国家药品不良反应监测中心申请成为WHO国际药物监测项目合作中心。推进与乌普萨拉监测中心在数据共享、人员交流、方法学研究方面的深度合作。积极推进ICH药物警戒相关指导原则转化实施，参与ICH、国际医疗器械监管机构论坛（IMDRF）、国际药物警戒学会（ISOP）、国际医学科学组织委员会（CIOMS）、国际制药工

程协会（ISPE）等药物警戒、医疗器械不良事件监测相关领域国际通用规则和技术指导原则的制修订，为国际药物警戒发展贡献中国智慧和力量。

三、组织保障措施

（一）强化组织领导。各级药品监督管理部门要深刻认识进一步加强药品不良反应监测评价体系和能力建设的重要意义，从有效实现药品安全全程风险管控以及保护和促进公众健康的高度，认真研究谋划药品不良反应监测评价各项工作，健全监测评价制度，强化体系和能力建设，切实加强组织领导和统筹协调，确保药品不良反应监测评价工作得到全面加强。

（二）强化经费保障。各级药品监督管理部门要加大对药品不良反应监测评价工作的资金投入，充分保障药品不良反应监测信息系统建设和开展报告收集、调查核实、分析评价、应急处置等工作所需经费和装备需求，提高资金使用效益，为扎实推进监测评价工作创造良好条件。

（三）强化责任落实。各省级药品监督管理部门要紧密结合本地区实际，明确监管责任和工作目标，建立健全督查考核机制，着力推动各项目标任务落实。国家药品监督管理部门将监测评价体系和能力建设情况纳入对地方政府年度考核，并适时组织专项督导检查，确保各项目标和任务落实到位。

（文章来源：国家药品监督管理局）

40余种罕见病药品已纳入医保，目录调整提速， 将缩短准入时间

2020年9月，国家医保局公布《国家医疗保障局对十三届全国人大三次会议第6115号建议的答复》中明确，121种罕见病治疗药物中，目前已在我国上市且有适应症的50余种药品中，已有40余种纳入了国家医保药品目录。

目前2020版医保目录调整正在进行中，下一步，将进一步完善医保目录动态调整机制，努力实现医保药品目录动态化、常态化调整，促进药品结构更加优化，管理更加规范，医保资金使用效益更高，这也有望进一步缩短各领域药品医保准入时

间。

罕见病政策支持进入快速通道

据公开数据显示，2018年，全球罕见病市场规模为1310亿美元，据医药市场调研机构EvaluatePharma预测，到2024年市场规模将达2420亿美元，占全球处方药销售额的五分之一。

在中国有2000万左右罕见病人。不过在2018年以前没有一个被广泛承认的罕见病定义，给罕见病治疗带来了极大的障碍。

2018年5月11日，国家卫生健康委员会、科学技术部、工业和信息化部、国家药品监督管理局和国家中医药管理局等5部门联合发布了《第一批罕见病目录》，将血友病、白化病、肌萎缩侧索硬化、戈谢病、法布雷病等121种疾病纳入该目录。这被认为是罕见病治疗中最为重要的政策节点之一。

2018年11月，国家药监局会同卫生健康委遴选并公布了第一批《临床急需境外上市新药品品种名单》，共计48品种，其中包括20个罕见病药物。

2019年2月11日，国务院总理李克强主持召开国务院常务会议时，明确指出要保障2000多万罕见病患者用药，对罕见病药品给予增值税优惠。

2019年2月27日，《罕见病诊疗指南（2019年版）》发布，对121种罕见病详细阐述了定义、病因和流行病学、临床表现、辅助检查、诊断、鉴别诊断和治疗，并在每一种罕见病的最后提出了诊疗流程。

2019年8月26日，新版《中华人民共和国药品管理法》表决通过，并于2019年12月1日起正式施行。其中第九十六条提出：“国家鼓励短缺药品的研制和生产，对临床急需的短缺药品、防治重大传染病和罕见病等疾病的新药予以优先审评审批（第九十六条）”。

2019年，国家药监局新批准8款孤儿药，用于治疗8种罕见病，其中6种为《第一批罕见病目录》所收录。医保目录则新增12款孤儿药。

上述这些政策目的是解确诊难、无药可治的问

题，但要解决患者的支付难题，还是需要医保支持。

国内已上市罕见病药物近八成纳入医保

近年来，医保部门也是高度重视罕见病患者的医疗保障工作。国家层面先后发布了5版医保药品目录，目录内药品数量从1535个增加到2709个。

2019年国家医保目录调整中重点考虑罕见病等重大疾病治疗用药，将原发性肉碱缺乏症、青年帕金森等罕见病用药新增纳入了目录，并通过准入谈判将肺动脉高压、C型尼曼匹克病等罕见病用药纳入了目录，价格大幅下降。

据统计，121种罕见病治疗药物中，目前已在我国上市且有适应症的50余种药品中，已有40余种纳入了国家医保药品目录。

在罕见病患者的医疗保障工作方面，国家医保局表示，目前职工医保、城乡居民医保政策范围内住院费用报销比例分别达到80%以上和70%左右，统筹基金最高支付限额分别达到当地职工年平均工资和居民可支配收入的6倍左右。

此外，大病保险已覆盖城乡居民医保参保人群，政策范围内支付比例达50%左右。2019年大病保险起付线降为上年人均可支配收入的50%，政策范围内医疗费用支付比例提高到60%，并对贫困人口实行倾斜支付政策。

2020版医保目录调整进行中，罕见病药物为重点关注的领域之一

新一轮的医保目录调整工作近期已正式启动。从此前已公布的文件来看，罕见病药物也是被重点关注的领域。按照国家医保局的思路，会逐步将符合条件的罕见病药纳入医保药品目录范围。

根据医保局的答复，目前已公布《2020年国家医保药品目录调整工作方案》（以下简称工作方案），根据工作方案，2020年目录调整分为准备、企业申报、专家评审、谈判和竞价、公布结果5个阶段，预期将于年底前完成全部工作。

本次工作方案相比2019年增加了“企业申报

阶段”，并首次发布企业申报指南，对资料进行形式审查，对通过形式审查的药品进行公示。调整工作程序更加明确，更加注重精细化管理，提高目录调整的科学性。

此外，工作方案征求意见过程中，根据社会反馈，已将药品目录调整范围的截止日期由 2019 年底改 2020 年 8 月 17 日（含）前获批的药品。这也为包含罕见病在内的更多领域药品提供了市场准入机会。

高定价成罕见病药物进医保较难的症结

罕见病药物进医保较难的症结在于高定价，由于用药人群较小，为了鼓励研发，罕见病药物在国外由于有商业保险支撑或政策支持，药企可以采用较高定价。但在我国医疗支付体系中，患者自费比例较高，达到 30%，《中国卫生统计年鉴》中公布的人均医疗保健支出是 1685 元，和大部分罕见病药物价格存在巨大落差。

此前，医保局对十三届全国人大三次会议第 2217 号建议的答复提到，鉴于 2019 年城乡居民医保人均筹资仅 800 元左右，然而庞贝病、戈谢病、SMA 等罕见病用药费用达到每人每年数百万，基本医保难以承受，所以相关药品仍未被纳入基本医保药品目录。

不过，2018 年以来，医保局会同卫健委、药监局等部门，坚持“招采合一、量价挂钩”的原则，对通过一致性评价的多家竞争的药物开展药品集中带量采购，目前，包括安立生坦在内的罕见病用药已纳入集采范围，中选价格从 115.97 元 / 片下降到 20 元 / 片。

现已实现从试点到全国扩围和常态化运行，后续将逐步将罕见病用药在内的更多品种纳入集采。同时，积极指导地方针对非过评药品及生物制剂等纳入集采。看来，以市场换价格将是罕见病药物提高可及性的另一方法。

（文章来源：医药云端信息）

《传染病防治法》修订：建设方舱医院等内容拟入法

2020 年 10 月 2 日，国家卫健委官网发布通知，《中华人民共和国传染病防治法》（修订草案征求意见稿）（以下简称征求意见稿）正式公开征求意见。北京青年报记者注意到，本次征求意见稿将新冠肺炎疫情纳入乙类传染病，并提出发现甲类传染病患者或者疑似患者，具备传染病流行特征的不明原因聚集性疾病以及其他传染病暴发、流行时，应当于 2 小时内进行网络报告。同时，将建设方舱医院等成功做法上升为法律规定。此次修订还完善了传染病疫情报告制度，要建立报告奖励和责任豁免制度等。意见反馈截止时间为 10 月 15 日。

乙类传染病新增人感染 H7N9 禽流感及新冠肺炎等

北青报记者注意到，征求意见稿完善了传染病分类制度，明确提出了甲乙丙三类传染病的特征，并对不同类别传染病在监测范围、报告主体、报告时限等方面进行了区别规定，进一步突出重点，体现了分类管理的理念。

征求意见稿第三条明确，甲类传染病是指对人体健康和生命安全危害特别严重，可能造成重大经济损失和社会影响，需要采取强制管理、强制隔离治疗、强制卫生检疫，控制疫情蔓延的传染病，包括鼠疫、霍乱。乙类传染病是指对人体健康和生命安全危害严重，可能造成较大经济损失和社会影响，需要采取严格管理，落实各项防控措施，降低发病率、减少危害的传染病，包括传染性非典型肺炎

炎等 27 种传染病。北青报记者注意到，其中新增了人感染 H7N9 禽流感以及今年新发生的新型冠状病毒肺炎。

征求意见稿第四条提出，对乙类传染病中传染性非典型肺炎、炭疽中的肺炭疽和新型冠状病毒肺炎，采取本法所称甲类传染病的预防、控制措施。其他乙类传染病和具备传染病流行特征的不明原因聚集性疾病需要采取本法所称甲类传染病的预防、控制措施的，由国务院卫生健康主管部门及时报经国务院批准后予以公布、实施。

增加具备传染病流行特征的不明原因聚集性疾病

征求意见稿重点突出了不明原因聚集性疾病防控，包括在甲乙丙三类法定传染病的基础上增加“具备传染病流行特征的不明原因聚集性疾病”，并进一步完善报告、管控方面的针对性措施。此外，还完善了传染病疫情报告制度，明确各级各类机构的报告责任及时限要求，建立报告奖励和责任豁免制度。

比如，征求意见稿第 36 条明确，国家建立传染病疫情报告制度，发现甲类传染病患者或者疑似患者，具备传染病流行特征的不明原因聚集性疾病以及其他传染病暴发、流行时，应当于 2 小时内进行网络报告。对乙类传染病患者、疑似患者和规定报告的传染病病原携带者在诊断后，应当于 24 小时内进行网络报告。

值得关注的是，该条文明确，“国家对发现并报告具备传染病流行特征的不明原因聚集性疾病、新发传染病疫情的单位和个人按照国家有关规定予以奖励；对经确认排除传染病疫情的，不予追究相关单位和个人责任。”

建设方舱医院等成功做法上升为法律规定

征求意见稿还完善了传染病疫情监测、预警和

报告制度。例如，多渠道开展监测，建立临床医疗、疾病控制信息的互通共享制度，建立跨部门、跨地域的监测信息共享机制。

此外，将健全传染病救治网络建设。构建平战结合的综合救治体系，将建设方舱医院等成功做法上升为法律规定，发挥中医药在传染病治疗中的作用。例如，县级以上人民政府应当完善体育场馆、会展场馆、市民活动中心以及学校等公共基础设施的建设和改造，为重大疫情发生时的应急医疗救治和患者隔离需求预留接口，便于紧急需要时作为临时性救治场所或隔离区域迅速投入使用。

征求意见稿还提出，对从事传染病预防、医疗、科研、教学、监督执法及现场处理疫情的人员，以及在生产、工作中接触传染病病原体的其他人员采取有效的卫生防护设施和医疗保健措施，给予适当津贴，并建立动态调整机制。

故意隐瞒传染病病情者将追究法律责任

征求意见稿加大了对相关违法行为的处罚力度，并增加对个人和单位不配合实施传染病防控措施等情形的处罚规定。

比如，在传染病暴发、流行时，拒不履行政府发布的防控决定、命令的，拒不接受或配合疾病预防控制机构采取的流行病学调查等防控措施的，故意隐瞒传染病病情的，患者、病原携带者、疑似患者、密切接触者拒绝接受隔离治疗或医学观察的，以及擅自脱离隔离治疗和医学观察的，编造、故意传播虚假疫情信息的，有其他干扰、阻碍、妨害传染病疫情防控行为的，将由公安机关予以警告或处 2000 元以下罚款；情节严重的，处五日以上十日以下拘留，可以并处 5000 元以下罚款。单位和个人违反本法规定，导致传染病传播、流行，给他人造成损害的，应当依法承担赔偿责任。情节严重构成犯罪的，将依法追究刑事责任。

（文章来源：搜狐网）

前沿论坛

哮喘药物新靶点，基因组学重新定位治疗

哮喘是一种与气道重塑相关的异质性炎症性气道疾病，患者由于气道阻塞和气道高反应性而出现气短、气喘等症状。预计到 2025 年，哮喘将影响全球 4 亿人。目前，哮喘治疗主要基于吸入皮质类固醇和支气管扩张剂，抑制症状而不是改变疾病的自然病史，不足以控制 5%–10% 的患者的症状。哮喘被认为一种真正的多因素疾病，由多种环境因素和个体遗传组成结合所致的相互作用，但同时也意味着了解哮喘的遗传基础有可能解开致病机制的问题。

在过去 30 年里，人们对了解哮喘的遗传危险因素的兴趣增加。这些危险因素主要是单碱基对变异，即单核苷酸多态性（SNP），这是一种等位基因频率在人群中超过 1% 的遗传变异。之后引入阵列技术，并使全基因组关联研究（GWASs）成为可能，分析患有和不患有哮喘的大量人群。在过去 3 年里，大样本的合作研究以前所未有的速度加速对哮喘遗传基础的理解，使哮喘相关的独立基因座数目增加到 128 个。

近日，《柳叶刀呼吸医学》杂志发布了哮喘遗传学的最新进展，提供了来自 GWASs 的最新基因发现；利用表达数量性状位点（eQTL）定位和编码变异，将哮喘相关的 SNP 与可能的药物靶点联系起来，提出了新的药物靶点；并考虑了基于基因组学的药物重新定位治疗哮喘的可能性。

哮喘的 GWAS 与基因网络

第一份哮喘 GWAS 结果于 2007 年发布，指出了染色体 17q12–21 的遗传变异与儿童哮喘有关。该位点的哮喘相关 SNP 与淋巴母细胞系中 ORMDL3 的 mRNA 表达水平相关。随后的研究还将该位点的 SNPs 与全血细胞和肺组织中 GSDMA、

GSDMB、CRKRS、zpb2 和 IKZF2 的表达联系起来。2017 年研究发现，在一个特定的位点上密切相关的 SNP 可能都与哮喘有关，但只反映一个独立的信号。在分析 SNP 的独立性的基础上，产生了 31 个顶级 SNP。截至 2019 年 4 月，已发表论文确定了 128 个独立哮喘相关 SNPs。

值得注意的是，17q12–21 位点与儿童期哮喘有关，但与成人期哮喘无关。这一关联表明，遗传危险因素对哮喘患者的亚群可能特别重要。

此外，GWAS 可用于识别复杂疾病背后的生物网络。假设哮喘靶基因不是孤立地起作用，而是可能聚集在与疾病发展有生物学相关性的网络中。对这些网络的识别可能为下游干预提供新的机会。

这种通路阻断的方法通常用于癌症治疗，因为一种癌症可能是由于不同患者的不同基因突变引起，但也可以通过阻断一个共同的下游通路来治疗。GWASs 在哮喘中涉及的途径或基因网络如导致嗜酸性粒细胞增多的 IL-33-IL-1RL1 受体途径（导致嗜酸性粒细胞增多），或 T 辅助型 2（Th2）细胞因子 IL-5 和 IL-4RA 受体（导致 2 型炎症或病毒反应）。

研究将 161 个哮喘靶基因通过多途径分析，共发现了 47 条基因富集途径，每条途径中均有 3–8 个基因。同时，研究观察到免疫通路的优势，尤其是受到 MHC II 和细胞因子及其受体（IL-33、IL-1RL1、IL-6R、IL-2）驱动的通路，如 IL-2 和 IL-4 信号通路、Th2 途径、T 细胞与 B 细胞相互作用途径以及腺苷 A1 受体信号途径。

但与此同时，161 个哮喘靶基因中有 71 个（44%）没有被注释到任何途径，如 GSDMB、WDR36、ADAMTS4 和 PEX14，这表明目前对哮喘

靶基因的生物学解释由于缺乏功能证据而受到限制。

基于哮喘遗传学的靶点发现与药物重新定位

为了使药物有效，它需要靶向与疾病因果途径有关的蛋白质或这种因果途径的生理抑制剂。在药物靶点验证之后，药物开发仍然是一个耗时耗资的过程，包括毒理学研究、确定药物的理化性质、优化制造工艺和药物配方，然后进行三个阶段的临床试验。因此，与疾病高度相关但不是致病机制的一部分的生物标志物不是合适的药物靶点。

GWASs 可以识别与疾病相关的基因，从而为验证现有靶点和揭示新的药物靶点提供了一种强有力的技术。许多疾病的遗传学研究已经确定了编码蛋白质的基因，这些蛋白质已经被市场上的药物所靶向。例如，一项血脂异常的 GWAS 鉴定出 HMGCR 基因，该基因编码 HMG-CoA 还原酶蛋白。HMGCR 的靶向是他汀类药物，他汀类药物被开发用于降低血液中胆固醇的浓度。这一发现具有高度相关性，因为它已经表明，以基因研究为靶点的药物上市成功率（从第一阶段到批准）大约是为没有遗传证据的靶点开发的药物的两倍。虽然呼吸疾病领域没有基于基因组学的靶点发现的例子，但脂质领域的例子可能说明了它的潜力。

遗传学也可以用来帮助预测靶点的“副作用”，比如那些有所谓保护性基因变异的个体。例如，那些在 IL33 中有一个罕见的遗传变异（rs146597587-C）的人，哮喘发生的风险较低，循环血嗜酸性粒细胞也较低。这表明降低 IL-33 浓度或部分阻断 IL-33 功能是安全的。

最新研究将现有的 142 个蛋白质编码基因（即潜在的哮喘药物新靶点）分为了两类：一，针对药物靶点发现，选择药物处于临床开发 1 期或更早的靶点；二，对于药物重新定位，选择了在 2 期临床试验或更高阶段临床开发药物的目标。

根据以上步骤及多次筛选，最终产生了 22 个药物靶点（如表 1）。这 22 个靶点分为 7 类，包括酶、细胞表面受体、载体、离子通道、结构蛋白、

转录因子等）。细胞表面受体可产生有趣的候选药物，因为它们很容易被激动剂激活，或被竞争性拮抗剂及配体导向、受体导向抗体所拮抗。研究强调了以下编码受体的靶基因：IL7R、CCR7、IL2RB、ITGB8 和 GPR183。

药品重新定位的概念是指对某一特定条件下上市或开发中的药品进行鉴定，目的是将其用于另一种疾病。因为已经建立了药物安全性，这种方法提高了药物开发效率，降低了成本和时间。分析表 1 中 22 个靶基因的在研药物发现，有些是目前可用的，有些是在 2 期或更高阶段的临床研究中。其中 10 个是针对哮喘的新靶点（见图 3）。

在这 10 个新靶点中，3 个靶点的药物已经上市，分别为靶向 HDAC3 的 tucidinostat 和 vorinostat，靶向 IL6R 的 sarilumab 和 tocilizumab，以及靶向 SLC22A5 的诺氟沙星；1 个靶点（APOA2）的药物处于 3 期临床试验；5 个靶点处于 2 期临床试验，分别靶向 ERBB3、NOD2、TLR6、LTA、PSMB9；1 个靶点（EP300）的药物处于 1/2 期临床试验。（如表 2）其中有两个突出的靶点需要强调，即 IL6R 和 NOD2。

未来发展方向

在靶向治疗的发展中，使用基因研究方法可能会为精确医学在以下三种不同情况下铺平道路。

第一，基因测试可以识别那些风险基因型与市场上的药物靶点有关的基因型。有遗传风险的个体可能比没有风险基因型的人对这种药物的反应更好。如果相当大比例的疾病是由这种风险等位基因引起的，针对该基因的疗法将可能是成功的。虽然已知哮喘基因变异在人群水平上能够解释哮喘的比例很小，但尚不清楚这些变异及其相互作用在个体水平上的重要性；需要进行干预研究来解决这个问题。

第二，哮喘风险等位基因也可能与生物标记物（如细胞因子或可溶性受体）相连，这些生物标记物可作为选择潜在应答者的标记物。例如，编码 IL-33 受体 IL1RL1 的基因中的哮喘风险变体与肺

和血清中较低浓度的可溶性受体蛋白 IL1RL1-a 有关。这一发现可能表明，低浓度 IL1RL1-a 的个体对抗 IL-33-IL1RL1 治疗有反应，这有待进一步研究。

第三，对哮喘患者亚组的基因研究可能揭示出对该亚组很重要的基因变异，如儿童哮喘、嗜酸性哮喘或中重度哮喘患者。在这种表型驱动的方法中，针对这些表型特异基因的药物可能对这些患者亚群有效。

除了遗传学，许多因素可能最终决定治疗反应。个体间和个体内治疗反应的这种差异可能是由于不同的因素造成的，如时间特异性和组织特异性表观遗传效应、主要的免疫炎症途径、重塑组织的贡献以及靶点药物的局部效应和浓度。此外，环境因素如吸烟、过敏原暴露、营养或微生物因素可能与遗传因素相互作用，从而影响哮喘的临床特征、

病程和治疗反应。

尽管在过去的几年里已经发现了许多新的哮喘靶基因，但一个重要的问题仍然存在：医学和科学领域如何利用这些见解来开发新的药物或重新利用现有治疗哮喘的药物？最近在哮喘基因变异鉴定方面的进展指出了许多有趣的药物靶点，包括经典的表面受体。此外，利用基于基因组学的药物重新定位，如现有的药物 olamkicept 和 inarigivir soproxil，可能会被用于哮喘患者的临床研究。

研究指出，目前的回顾和分析受到在欧洲血统人群研究中占主导地位的限制，迫切需要对其他种族的人群进行更多的研究。更重要的是，对于许多哮喘基因来说，相关的途径研究是缺失的，因为功能证据的出现滞后于基因发现。整合基因发现、功能证据和治疗干预的多学科研究可能为开发急需的哮喘治疗方法提供一条前进的道路。

（文章来源：药智网）

代谢综合征增加病毒感染所致重症风险

代谢综合征（MetS）是一组复杂的代谢紊乱症候群，是导致糖尿病、心脑血管疾病的危险因素。其以内脏脂肪增多、胰岛素抵抗、葡萄糖耐受不良、内皮功能障碍、高血压和血脂异常等为特征。当人体代谢紊乱时便会破坏体内免疫反应平衡，而病毒感染可进一步损害这些反应并加快代谢疾病的进程。虽然代谢综合征相关病症被认为是病毒感染程度增加的高危因素，但对代谢性疾病如何影响病毒发病机制的探索却寥寥无几。

近日，来自孟斐斯圣犹达儿童研究医院的科学家们在 *Journal of Virology* 杂志发表了一篇名为：Metabolic Syndrome and Viral Pathogenesis: Lessons from Influenza and Coronaviruses 的综述文章，总结了目前关于代谢综合征对冠状病毒和流感病毒发病机制影响的研究成果；并且讨论了在患有代谢综合

征的个体中建立病毒疾病进展模型的发展。

一、肥胖、II 型糖尿病（T2DM）与冠状病毒 肥胖与冠状病毒

最近，美国疾病控制和预防中心（CDC）称：肥胖是 COVID-19 型冠状病毒所致重症的高危因素。一项回顾性队列研究发现，在确诊为 COVID-19 感染的住院患者中，几乎 50% 是肥胖的。最近的一项研究分析了 COVID-19 在脂质代谢失调中的作用，转录组分析显示，COVID-19 感染显著上调了支气管上皮细胞 NHBE 的脂类特异性基因和促炎细胞因子水平。病毒可以利用蓄积的脂质形成脂筏，从而增强其进入、复制和子代的释放。脂质代谢的上调可能为病毒劫持宿主细胞完成其复制周期提供更多机会。

II 型糖尿病和冠状病毒

II 型糖尿病也被认为是 COVID-19 感染加重的高危因素，在之前爆发的冠状病毒感染，如中东呼吸综合征冠状病毒（MERS-CoV）和 SARS 冠状病毒期间，II 型糖尿病是重症病例中最常见的共病。最近一项对 174 名感染 COVID-19 患者的研究发现，患有糖尿病的患者发展为危重症的风险明显高于非糖尿病患者。胸部计算机断层扫描（CT）显示糖尿病患者有更为严重的肺部异常，有明显的嗜中性粒细胞浸润增加、淋巴细胞减少表现。这些数据表明，COVID-19 可通过诱导双侧肺炎和细胞因子的过度表达破坏肺上皮 - 内皮屏障导致肥胖患者和 II 型糖尿病患者发展为危重症。最近 CDC 数据显示，美国 ICU 病房 32% 的 COVID-19 患者为糖尿病患者。在对武汉感染 COVID-19 的 416 名住院患者研究中发现，近 20% 的患者有心脏损伤，而超过 50% 有心脏损伤记录的患者都有高血压病史。这些临床报告提示，由于 COVID-19 感染破坏了血管，所以已有血管损伤的 II 型糖尿病患者发展为危重症的风险更高。然而，COVID-19 攻击心脏和血管的机制尚未阐明。

二、肥胖、II 型糖尿病与流感病毒

肥胖与流感病毒

2009 H1N1 流感大流行时，流行病学研究首次认识到肥胖是流感病毒感染进程加重的高危因素，同时增加了流感相关的死亡。确诊为 2009 H1N1 感染的住院病人中，有近三分之一是病态肥胖。肥胖增加了病人在重症监护室（ICU）的时间以及流感病毒感染时使用有创机械通气的治疗时间。

此外，肥胖还可影响流感病毒的传播。在一项研究了三个季节中肥胖和流感病毒传播时间之间的关系中，针对尼加拉瓜的家庭传播发现，有肥胖症状的甲型流感感染病人比无肥胖症状的甲型流感感染病人传播时间长 42%。另一项研究表明肥胖大学生呼出的飞沫中病毒载量高于相对瘦的学生。表明，与肥胖相关的长时间病毒脱落增强了传染性气溶胶的释放，促进了流感病毒在空气中的传播。证实肥胖与病毒感染的致死性、病毒在空气中

的滴度以及传播密切相关。

II 型糖尿病与流感病毒感染

同样，流行病学研究表明，II 型糖尿病患者比非 II 型糖尿病患者更容易发生流感相关死亡。2009 H1N1 大流行时，II 型糖尿病患者与流感相关的住院风险增加了三倍，进入 ICU 的可能性增加了四倍。小鼠体内数据也表明，患有糖尿病的甲型流感感染小鼠肺病毒滴度及敏感性增加。此外，酮症酸中毒可为病毒从核内体释放提供有利的环境，进一步促进病毒复制和病毒子代的释放，增强病毒发病机制。表明 II 型糖尿病增加了急性流感病毒感染和重症发生的风险。

三、代谢综合征中病毒发病机制的实验模型讨论

由于病毒本身的特殊性，导致不同种属对病毒感染的敏感性、适应性等千差万别。所以建立适当的模型研究病毒的发病机制具有一定的挑战性。目前为止，鉴于细胞系无法充分反映体内环境、代谢产物等对病毒进展过程的影响，原代人源细胞的培养已成为人们普遍使用的手段，人原代上皮细胞和内皮细胞的共培养被用于细胞 - 细胞和免疫细胞的相互作用体内模型；此外，肥胖小鼠模型可通过遗传操作或高脂饮食诱导，用于了解代谢疾病微环境如何影响病毒感染。

但由于代谢综合征发生过程中的代谢重新编程受多种因素的影响，所以这些都不能在实验室中轻易模拟出来。受体分布、病毒传播、病毒适应等差异，导致老鼠在理解许多呼吸道病毒的致病性和毒力方面并不是理想的模型。雪貂被广泛用于人类流感和许多其他急性呼吸道病毒感染的动物模型建立，被认为是传染性呼吸道病毒通过空气和接触传播的最佳模型。最近的一项研究证实，雪貂对 COVID-19 感染高度敏感。

代谢疾病微环境中的免疫应答受损和慢性炎症为病毒利用宿主细胞增强病毒发病机制提供了理想的条件。因此，肥胖、II 型糖尿病和相关共病已被确定为严重流感病毒和冠状病毒感染的危险

因素。

众所周知，接种疫苗是预防流感病毒毒株的最有效策略。然而有研究表明，肥胖会损害疫苗效应。虽然接受季节性流感疫苗的肥胖成年人可以产生强劲的抗体效价，但肥胖仍使他们患流感病毒感染和流感样疾病的风险增加了一倍。表明，在高危人群中使用抗体滴度来确定免疫相关的保护可能存在不全面性。因此，需要更一致的方法来评估所有人人群的保护性血清学反应和疫苗效力。

考虑到物种间的差异、代谢途径的复杂性和组

织连通性所引起的问题，建立生物学相关的模型仍然是一项挑战。随着病毒病原体的不断出现，以及代谢综合征的日益流行，代谢重编程如何影响感染的易损性和治疗方法的有效性格外重要。在研究代谢综合征如何影响 COVID-19 的传播和疾病严重程度时，饮食诱导的肥胖雪豹模型也值得关注。

未来的研究应设法阐明代谢异常如何增强病毒发病机制，确定潜在的治疗靶点，这将在全球防范新出现的季节性和大流行病毒毒株方面发挥重要作用。

(文章来源：生命科学前沿)

基于表观遗传学的抗肿瘤药物

染色质是最早发现的癌症治疗靶点之一，其历史可追溯到半个世纪前的分化剂。但在癌症基因组测序揭示出染色质调节蛋白基因存在大量突变后，人们才对染色质复杂性及其在肿瘤发生中的作用有了更精确了解。在很多情况下，这些突变是维持恶变过程的关键，让我们开发出了新的治疗方法。我们在此重点介绍其中的药物治疗内容。

表观遗传因子及其突变

理解表观遗传学要从 DNA 和组蛋白（染色质中在结构和功能上相互交织的两种大分子）开始。染色质基本单位核小体是由重复的 146 bp 的 DNA 缠绕组蛋白八聚体构成。组蛋白家族包括 H2A、H2B、H3、H4 和多个变体，其中许多具有独特功能。DNA 和组蛋白的修饰可调节 DNA 可及性和功能，而这些修饰的改变是癌症的一个标志。表观遗传疗法试图使促进或维持恶性表型的组蛋白、DNA 甲基化模式和翻译后修饰恢复正常。

调节 DNA 胞嘧啶甲基化的酶及各种各样的翻译后组蛋白修饰可以调节 DNA 复制、修复和 RNA 转录。富含赖氨酸的氨基末端组蛋白尾区的翻译后

修饰包括乙酰化、甲基化，以及泛素化、磷酸化和 sumo 化。

虽然存在多样性，但组蛋白修饰及其调节酶在被修饰的组蛋白、受影响残基及在表观基因组中的作用方面具有显著的特异性。例如，H3K9ac 表示在组蛋白 H3 的第 9 位赖氨酸（K）残基上添加一个乙酰基（ac）；H3K9me3 表示在同一氨基酸上添加 3 个甲基（me3）作为另一种修饰。乙酰化可导致开放、激活的染色质状态。甲基化较复杂，对染色质状态有不同效果，具体取决于修饰残基：在一些位点（如 H3K9），甲基化与染色质抑制状态相关；在另外一些位点（如 H3K4），甲基化与基因转录相关。

为了对调节染色质的 700 多种蛋白质的功能分类，调节组蛋白翻译后表观遗传修饰的酶被细分为书写器（writer）、擦除器（eraser）、阅读器（reader）或移动器（mover）。顾名思义，书写器添加修饰，包括 DNA 甲基转移酶（DNMT）、组蛋白赖氨酸甲基转移酶（KMT）和组蛋白乙酰转移酶（HAT）；擦除器去除翻译后修饰，包括组蛋白赖氨酸去甲基化酶（KDM）和组蛋白去乙酰化酶（HDAC）。在

认识到布罗莫结构域 (bromodomain) 和克罗莫结构域 (chromodomain) 蛋白分别阅读乙酰化或甲基化残基之后, 人们创造了阅读器一词; 移动器是染色质重塑蛋白, 它们移动核小体并实现基因转录。此外, 还有描述染色质调节蛋白其他功能的塑形器 (shaper) 和绝缘子 (insulator)。

随着对成千上万癌症基因组的测序, 以及在几乎每个表观遗传调节因子中都发现突变, 我们逐步了解了染色质及其在肿瘤发生中的复杂作用。然而, 突变本身并不一定会产生功能上的结果, 也并不保证能成为表观遗传治疗靶点。修饰蛋白突变可产生致癌驱动因子或破坏肿瘤抑制因子, 也可能是无关键作用的乘客突变。随着时间推移, 越来越多的突变被证实具有在癌症中具有重要作用。虽然表观遗传调节因子中有少数突变会导致功能获得或改变, 但大多数突变会破坏蛋白质构象或产生新的终止密码子, 从而导致其功能丧失。基因融合和表达的改变又带来了另一个维度的复杂性, 而且可能是更大的复杂性。所有这些变化都凸显了表观遗传学的一个主题: 正确的表观遗传学调节因子在正确的时间出现在正确的位置的重要性。调节因子过多或过少都可能致癌。

异常 DNA 甲基化的治疗

DNMT 抑制剂阿扎胞苷和地西他滨在我们发现甲基化模式的复杂性之前已经被开发并获得批准。这两种药物都是抗代谢物药, 可抑制 DNMT 活性, 并且掺入 DNA 后可诱导低甲基化。16% ~ 17% 的骨髓增生异常综合征患者和 20% ~ 40% 的急性髓系白血病 (AML) 患者接受上述药物治疗后可达到缓解, 因此美国监管机构批准了阿扎胞苷和地西他滨用于治疗骨髓增生异常综合征和慢性髓-单核细胞性白血病 (chronic myelomonocytic leukemia)。在欧盟, 这些药物被批准用于治疗不适合移植的新诊断 AML 或继发性 AML 患者。

虽然 TET2 (DNA 去甲基化过程中一个重要的酶)、IDH1 和 IDH2 (IDH1 和 IDH2 突变可改变酶活性, 优先生成 2-羟基戊二酸 [2-HG], 而 2-HG

可抑制 TET2 活性) 突变导致了 DNA 高甲基化, 但 DNMT 抑制剂在此背景下并未达到我们对其作为有效靶向疗法所预期的活性, 而且目前也并未证明低甲基化可诱导肿瘤缓解。此外, 与所有表观遗传疗法一样, 药物活性并不局限于携带表观遗传突变的癌症, 其原因很可能是 DNA 损伤促进细胞死亡等一般机制。

靶向 IDH1 和 IDH2 热点突变的两种药物经过孤儿药的快速优先审核获得了美国食品药品监督管理局 (FDA) 的批准: 靶向 IDH2 的伊那尼布和靶向 IDH1 的艾伏尼布分别于 2017 年和 2018 年获批。这是 FDA 首次批准涉及癌症代谢物的疗法。一项人体试验表明, 在携带 IDH2 突变的 AML 患者中, 接受伊那尼布治疗后有 38.8% 达到了客观缓解。

AML 是一种之前只有达到完全缓解才能延长生存期的疾病, 而此次观察到的持久部分缓解带来的益处意味着治疗模式的转变, 然而患者在治疗 1 年后即出现的耐药降低了对这些药物的热情。

虽然胶质瘤患者中的 IDH1 突变频率高, 但穿透血脑屏障是为此类患者开发 IDH1 抑制剂的关键。在一项正在进行的 1 期研究中, vorasidenib 展示了在脑内良好的穿透性, 胶质瘤患者的 2-HG 水平降低了约 93%。

KMT 抑制剂

组蛋白赖氨酸甲基转移酶 EZH2 是一个备受关注的药物靶点, 几种潜在治疗策略都靶向 EZH2。他泽司他是目前最成熟的 EZH2 抑制剂, 而其他几种 (包括 valemestostat、CPI-1205 和 CPI-0209) 仍在试验阶段。在一项 2 期试验中, 复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤患者接受他泽司他治疗后达到了客观缓解, 其中携带野生型和突变 EZH2 的滤泡性淋巴瘤患者客观缓解率分别为 35% 和 69%, 相应缓解持续时间分别为 13 个月和 11 个月; 美国依据本试验结果批准将他泽司他用于治疗滤泡性淋巴瘤。

他泽司他的另外一项用途也获得了监管机构批准。当作为 SWI/SNF 染色质重塑复合物一部分

的 SMARC 家族成员发生失活突变后, EZH2 活性不受抑制, 并且使 H3K27me₃ 增加、基因沉默。抑制 EZH2 可打破这种失衡, 导致细胞死亡。对于几个 SMARC 家族成员, 已通过体外试验证明了这一机制。临床研究表明他泽司他对于发生 SMARCB1/INI1 缺失和失活突变(在横纹肌样瘤和上皮样肉瘤中常见)的肿瘤有疗效, 而 FDA 基于 15% 的总缓解率批准其用于治疗上皮样肉瘤。

同样, 滑膜肉瘤中的 SS18-SSX 致病基因融合导致 SWI/SNF 复合物丢失 SMARCB1, 并使携带这一改变的细胞对他泽司他敏感。因此, EZH2 激活突变、SMARC 家族成员失活突变和 SS18-SSX 融合都会影响 H3K27 的甲基化状态。我们还需要通过系统性试验来确定 SWI/SNF 其他成员的改变是否会导致肿瘤细胞对 EZH2 抑制剂敏感。

HDAC 抑制剂

目前有 4 种 HDAC 抑制剂(伏立诺他、罗米地辛、贝利司他和帕比司他)已获得 FDA 批准, 第 5 种药物西达本胺已获得中国监管机构批准。抑制 HDAC 可实现全局性乙酰化。通过直接结合 HDAC, 抑制剂可阻止赖氨酸去乙酰化, 从而实现不受限制的 HAT 活性和高乙酰化。乙酰化会中和带正电荷的赖氨酸, 减少它们对带负电荷的 DNA 的静电吸引力, 使染色质结构松弛并打开染色质, 从而转录可抑制细胞生长或诱导细胞分化的基因。这一过程被认为是 HDAC 抑制剂的典型作用机制, 但其他可能作用机制的效应尚不明晰。

FDA 批准了下列治疗: 伏立诺他和罗米地辛用于皮肤 T 细胞淋巴瘤, 罗米地辛和贝利司他用于周围 T 细胞淋巴瘤, 帕比司他联合地塞米松用于多发性骨髓瘤。周围 T 细胞淋巴瘤患者使用罗米地辛和贝利司他后有 1/4 ~ 1/3 达到缓解。罗米地辛用药后的中位缓解持续时间超过 1 年。

在研表观遗传药物

靶向书写器、擦除器、阅读器和移动器

目前美国有 9 种表观遗传药物成为标准治疗:

2 种 DNMT 抑制剂、4 种 HDAC 抑制剂、2 种 IDH 抑制剂及最新的 EZH2 抑制剂他泽司他。针对书写器、擦除器和阅读器的更多抑制剂正在开发中(方框)。目前正在多种不同的联合用药方案中检验口服 DNMT 抑制剂 guadecitabine。其他 KMT 靶点的抑制剂也正在开发中。

MLL(亦称 KMT2A)、menin 和 DOT1L(唯一的 H3K79 甲基转移酶)的相互作用引起了制药界的关注。涉及 MLL 的基因重排产生了与 AF9、AF10 和 ENL 融合蛋白, 这些蛋白质将 DOT1L 招募到 MLL 靶点, 并改变表观遗传状况。目前已设计出用于抑制 DOT1L、MLL-menin 相互作用或同时抑制两者的治疗策略, 但是 DOT1L 抑制剂 pinometostat 单药治疗后的低缓解率凸显出上述染色质紊乱的复杂性。VTP-50469 在临床前试验中的活性提示 MLL 与 menin 的相互作用可能是更核心的靶点; 相关化合物 SNDX-5613 的 1/2 期研究正在进行中。

处于临床研发阶段的表观遗传疗法

针对组蛋白乙酰化的类别特异性 HDAC 抑制剂正在开发中, 包括恩替司他(对 I 类 HDAC 具有特异性)、NBM-BMX(HDAC8 选择性抑制剂)和 ricolinostat(对 HDAC6 具有特异性)。发生 CREBBP 乙酰转移酶失活突变的细胞将依赖残留的 p300 转乙酰转移酶活性, 这提供了一种潜在的治疗策略。

KDM1A(又称 LSD1)擦除器是甲基化 H3K4 的去甲基化酶, 而 H3K4me₁ 或 H3K4me₂ 甲基化是细胞正常生长分化的关键激活标志。AML 和骨髓增生异常综合征中的 LSD1 过表达可降低 H3K4me₁ 和 H3K4me₂, 并像其他表观遗传异常一样导致基因抑制。多种 LSD1 抑制剂正在开发中, 包括 iadademstat; iadademstat 可使白血病母细胞分化, 并且偶尔可使 AML 缓解。正在研究中的另外两种 LSD1 抑制剂为 INCB059872 和 CC-90011, 目前研究者在评估每种药物与其他药物的联合用药。

布罗莫结构域和克罗莫结构域阅读器分别

识别组蛋白乙酰化和甲基化靶点。BRD4 是布罗莫结构域和末端外 (BET) 家族成员, 可阅读染色质高乙酰化区域。BET 抑制剂 molibresib 和 birabresib 对 NUT (睾丸核蛋白) 中线癌 (midline carcinoma, 具有 BRD4-NUT 融合基因) 患者有活性, 因此对 BRD4 抑制做出了概念验证。目前已观察到 BET 家族蛋白与在致癌基因过表达中发挥作用的许多转录复合物有关, 人们基于此开发出了多种 BET 抑制剂。

表观遗传疗法用于联合治疗

表观遗传疗法已经与传统化疗、靶向疗法、其他表观遗传药物和免疫检查点抑制剂联合应用, 从而提高血液系统癌症患者的缓解率, 并将此类疗法的应用范围扩展至实体瘤。虽然协同作用在体外试验中很容易证明, 但临床结果常常令人失望。例如, DNMT-HDAC 抑制剂联合用药早在 1983 年已被发现具有协同作用, 然而经过大量研究后仍无一致证据表明其对 AML 有益。迄今只有帕比司他、硼替佐米和地塞米松联合用药获得了 FDA 的加速批准。

我们希望对表观遗传学的更深入认识可以指导开发应用精准医学策略的药物或联合用药。精心设计、针对不同疾病、包含新靶点和不同药物的研究可以避免早期研究的缺陷。最后, DNMT、HDAC 抑制剂及 EZH2 抑制剂可诱导直接参与免疫应答的蛋白质编码基因表达, 而且可诱导免疫原性癌症 - 睾丸抗原或内源性反转录病毒序列。基于此, 上述药物联合免疫检查点抑制剂的多种疗法正在开发中。

经验教训和前行方向

截至 2020 年, 虽然已有 9 种表观遗传药物获得批准, 但在血液系统癌症和实体瘤的表观遗传治疗方面, 大多数仍在研发中。表观遗传学领域已经诞生将近 50 年, 其重要性、冗余性、互联性和脆

弱性正逐渐成为人们关注的焦点; 但我们的知识缺口也日益明显。

例如, 异常的 DNA 甲基化已成为我们反复见到的致癌事件, 已发现有至少 3 个不同通路可产生这一相同表型: DNMT、TET 和 TCA 循环中几种酶的基因突变。这凸显出只有确定致癌的分子基础, 才能靶向遗传畸变这一病因, 而不是靶向表型 (DNA 甲基化)。例如, 虽然 DNMT 抑制剂可增加 DNA 甲基化, 但其在 TET 和 IDH 突变背景下的价值有限。此外, 虽然将表观基因组恢复正常被视为一种治疗策略, 但尚未证明这是治疗方法的主要机制。

精准医学对于表观遗传疗法的未来发展至关重要。由于有数百个潜在靶点, 因此表观遗传改变是癌症中最常见的异常。表观遗传改变可能在早期作为基础突变出现, 也可能在后期出现并驱动克隆亚群。了解这些改变之间的相互作用可以帮助我们辨别哪些突变导致可作为治疗靶点的脆弱性。

但是癌症背景很重要, 突变在一种癌症中的作用可能与在另一种癌症的作用不同。细胞类型也很重要: 虽然表观遗传改变通常具有氨基酸残基特异性, 但它们也可能影响数百个基因的表达, 并发生于表观遗传改变之前就已存在的、由于细胞类型 (不论是恶性细胞还是正常细胞) 不同而造成巨大差异的背景下。

另一个挑战是与可以设计抑制剂的癌基因不同, 绝大多数表观基因改变是失活突变, 而此类突变本身就难以治疗。我们有必要设计可干扰适应性机制的药物, 这种方法正被日益验证。

最后, 表观遗传疗法 (包括 DNMT、HDAC 和 EZH2 抑制剂) 有时对突变型和野生型基因型均有效。与其寄希望于扩大现有疗法的适应证范围, 我们更应该努力加深对表观遗传机制的理解, 从而开发出更好的疗法。

(文章来源: NEJM 医学前沿)

工作与技术研究

我院 I 类切口手术预防用药医嘱审核规则设置

1. 基本要求

清洁手术（I类切口）定义：手术脏器为人体无菌部位，局部无炎症、无损伤，也不涉及呼吸道、消化道、泌尿生殖道等人体与外界相通的器官。I类切口可考虑预防用药的情况包括：①手术范围大、手术时间长、污染机会增加；②手术涉及重要脏器，一旦发生感染将造成严重后果者，如头颅手术、心脏手术等；③异物植入手术，如人工心瓣膜植入、永久性心脏起搏器放置、人工关节置换等；④有感染高危因素如高龄、糖尿病、免疫功能低下（尤其是接受器官移植者）、营养不良等患者。

利用前置审方软件，按照抗菌药物临床应用指导原则（2015年版）、抗菌药物临床应用管理办法（卫生部令第84号）、药品说明书等维护相关规则，对我院I类切口手术预防用药品种选择、用法用量、给药途径、使用天数等进行审核。

2. 预防使用抗菌药物的 I 类切口手术代码审核

根据全国抗菌药物临床应用专项整治活动的要求，儿童专科医院原则上不预防使用抗菌药物的 I 类切口手术包括甲状腺手术、疝修补术手术、鞘膜积液切除术、睾丸固定术、赘生指切除手术、肌性斜颈治疗手术、淋巴管瘤切除手术。匹配我院对应的手术代码，对下表手术预防使用抗菌药物将进行警示。

表 1 不预防使用抗菌药物的 I 类切口手术名称及编码

手术编码	手术名称	拼音码
40.2910	淋巴管瘤切除术	LBGLQCS

手术编码	手术名称	拼音码
53.0000	腹股沟疝单侧修补术	FGGSDCXBS
53.0001	单侧腹股沟疝修补术	DCFGGSXBS
53.0002	腹腔镜下单侧腹股沟疝修补术	FQJXDCFGGSXBS
53.0201	单侧腹股沟斜疝修补术	DCFGGSXBS
53.0202	单侧腹股沟斜疝疝囊高位结扎术	DCFGGXSSNGWJZS
53.0204	腹腔镜下单侧腹股沟斜疝疝囊高位结扎术	FQJXDCFGGXSSNGWJZS
53.1000	双侧腹股沟疝修补术	SCFGGSXBS
53.1201	双侧腹股沟斜疝修补术	SCFGGSXBS
53.1202	双侧腹股沟斜疝疝囊高位结扎术	SCFGGXSSNGWJZS
53.1203	腹腔镜下双侧腹股沟斜疝修补术	FQJXSCFGGSXBS
62.5x01	腹腔镜睾丸固定术	FQJGWGDS
63.1x02	精索鞘膜积液切除术	JSQMZYQCS
83.1900x018	斜颈腱性条索切断术	XJJXTSQDS
86.2601	多余指切除术	DYZQCS
86.2602	多余趾切除术	DYZQCS

3. 清洁手术抗菌药物品种审核

所有清洁手术通常不需要预防用药，仅在有前述特定指征时使用，I类（清洁）切口手术主要感染病原菌是葡萄球菌（金黄色葡萄球菌和凝固酶阴性葡萄球菌），一般首选第一代头孢菌素作为预防用药。经皮肤内窥镜的胃造瘘口术、腹腔镜胆囊切除术和内窥镜逆行胆胰管造影术是进入腹腔空腔脏器的手术，主要感染病原菌是革兰阴性肠杆菌，建议使用第二代头孢菌素。对β-内酰胺类过敏者，可选用克林霉素，预防耐甲氧西林金黄色葡萄

球菌（MRSA）感染，可选用万古霉素，超出以上品种将警示拦截。

表 2 清洁手术抗菌药物品种及编码

医院药品编码	医院药品名称	医院药品规格	药品生产厂家
0610	头孢呋辛粉针	0.75g*1 支 / 支	珠海联邦制药股份有限公司
4484	注射用头孢唑林钠	0.5g*1 支 / 支	山东鲁抗医药股份有限公司
3116	克林霉素磷酸酯粉针	0.6g*1 支 / 支	海南通用康力制药有限公司
3966	注射用克林霉素磷酸酯	0.15g*1 支 / 支	国药集团国瑞药业有限公司
0657	万古霉素针	0.5g*1 支 / 支	Lilly S.A
0657-1	万古霉素针	0.5g*1 支 / 支	Lilly S.A

医院药品编码	医院药品名称	医院药品规格	药品生产厂家
3918	甲硝唑氯化钠针	250ml:0.5g*1 瓶	辰欣药业股份有限公司
3394	甲硝唑氯化钠针	250ml:0.5g*1 瓶	河南科伦药业

4. 清洁手术预防使用抗菌药物累计使用天数审核。

清洁手术预防使用抗菌药，择期手术结束后不必再用。若患者有明显感染高危因素，或应用人工植入物时，可再用一次或数次至 24 小时，特殊情况可延长至 48 小时。利用审方软件，设置药品编码、手术编码审核累计使用天数审核，对超出 48 小时清洁手术预防使用抗菌药的医嘱进行警示拦截。

（东区门诊药房 刘 蕾 供稿）

疫情下儿童青少年近视问题及防控方案

近年来，近视已经成为一个全球性的健康问题，我国儿童青少年的近视率居高不下，呈逐年低龄化趋势，近视防控成为全民关注的热点问题之一，政府也给予了高度的关注与重视^[1]。随着疫情逐步得到控制，医院门诊逐步恢复正常，随之而来的是儿童青少年视力问题越来越多。本文通过收集数据分析儿童青少年近视的原因，结合儿童生长发育特点，为疫情下儿童近视防控提供建议，进而帮助儿童青少年、家长、学校、社会以积极健康的心态做好视力防控。

在新冠肺炎疫情下，儿童青少年户外活动和体育锻炼的时间减少，史无前例的大规模线上教育教学，网上学习看电子屏幕时间增加，视力变化不容乐观。2020 年 8 月 27 日，教育部调研显示，小学、初中、高中学生半年来的近视率增加了 11.7%，小学增加最快。9 月 24 日，国家卫健委发布《儿童青少年近视防控适宜技术试点工作方案》

明确提出，将儿童青少年总体近视率等纳入政府绩效考核，签订全面加强儿童青少年近视防控工作责任书。教育部调研明确指出学生的近视和上网课时间、非学习目的使用电子屏幕时间，以及户外体育锻炼、照明环境、书桌椅高度有很大关系。随着上网课时间的延长，近视检出率逐渐升高、1 小时内的近视检出率为 45.8%，4 小时的近视检出率高达 76.7%。此外，参加户外活动和体育锻炼的孩子近视检出率明显低于不参加户外活动的，每天接触 1 小时以上阳光对预防孩子近视有积极影响。

儿童时期是儿童视力发展的敏感时期，该阶段易出现近视、斜视、弱视等眼病，儿童抵御外界侵袭能力较弱，若受到眼病侵袭，不仅对儿童生活质量造成影响，同时将可能严重影响其视力发育，因此，在儿童期及早干预十分重要。在儿童生长发育中，很多家长对眼健康方面重视度欠缺，儿童无眼保健意识，导致近视发生率明显增长^[2]，如何切实

有效地防控儿童青少年近视低龄化问题，离不开个人、家庭、学校、政府和社会的五方协同，有效破除当前视力健康保障不足的困境，建立起有效的防控体系。

一是儿童青少年自身应当树立预防近视的观念。保护视力关乎自身健康，儿童青少年应当自觉养成正确的用眼习惯，要控制在线学习的时长。加强体育锻炼，增强自身体质；用眼做到劳逸结合，养成良好的护眼习惯；自觉做好眼保健操，学习护眼方法。

二是家长应当密切关注子女视力健康。第一，家长需要从小培养子女正确的用眼习惯，及时纠正子女不良的用眼行为。第二，家长应该转变观念，不给子女施加过多的学习压力，协调好子女的户外活动和学习时间。第三，家长需要以身作则，把握好子女合理使用电子产品的时间和强度，当好“首要责任人”的角色。第四，改善家庭的饮食结构，保障子女充分获取眼睛发育所需的营养。第五，定期检查子女视力状况，在子女视力出现近视迹象后主动进行治疗。鉴于近视矫正市场乱象较多，不可盲目从众进行近视矫正。

三是学校要注重健康素质教育。第一，学校应坚持素质教育理念，避免重复性作业，为学生减压减负，同时鼓励学生锻炼身体，提倡德智体美劳全面发展。第二，改善教学设施和条件，采购符合标准的可调节桌椅，科学合理使用电子屏幕等教学器材，为学生营造符合用眼卫生要求的学习环境。第三，学校加强用眼卫生知识教育，通过多形式、多渠道广泛宣传，营造家校联动共防共控良好氛围，保护学生视力^[3]。第四，学校应该联合当地疾病预防控制中心定期开展视力检查，建立学生视力健康电子档案，将学生视力纳入健康监测，实现对视力健康的信息化、网络化管理。

四是政府相关职能部门应为保护儿童青少年

视力健康创设良好环境。第一，应当做好防治近视的科普工作，着力提升儿童青少年及其家庭成员的健康素养，倡导爱眼护眼的生活方式，营造一个爱护视力的氛围，引导家长和孩子将近视防控理念付诸行动。第二，应当完善基础设施，为儿童青少年打造一个良好的户外活动环境，引导儿童青少年走出家门锻炼身体，切实保障孩子们的视力健康。第三，相关职能部门要推动将儿童青少年近视问题纳入学校教学考核内容，促使学校重视学生的视力健康。第四，应当强化对近视矫正市场的监管，坚决打击不良商家，查处无效产品，净化市场环境，在孩子们眼视光的检测和配镜方面，能够给他们科学、精准、有效的指导。

五是全社会要共同行动，形成合力，防控儿童青少年近视低龄化。第一，全社会应当调整对孩子成长的期望，消除不合理的负担，充分发挥环境因素对儿童青少年视力发育的帮助作用。第二，各级医院要做好用眼健康科普工作，对儿童青少年进行科学专业的用眼卫生指导，帮助已患有近视的儿童青少年及时矫正视力问题以防近视加深。同时还应当规范近视医疗服务，提高近视矫正服务的水平。第三，鼓励支持建立儿童青少年近视研究机构，加强近视干预研究，深入探寻儿童青少年近视的形成机制和影响因素，提出科学有效的近视防控建议，从而通过全社会的共同努力，逐步降低儿童青少年近视率。

参考文献

- [1] 唐娅秋, 常进锋. 重视和加强儿童青少年近视防控 [N]. 中国人口报, 2020-09-02 (003).
- [2] 黄生贤. 家庭护理对预防小儿近视问题及推动儿童眼健康的探讨 [J]. 医学食疗与健康, 2020, 18 (15): 144-146.
- [3] 樊泽民, 刘芳丽, 刘立京, 等. 中国综合防控儿童青少年近视行动方案方兴未艾 [J]. 中国学校卫生, 2019, 40 (12): 1767-1770.

(东区门诊药房 侯贝贝 供稿)

儿童医院中成药使用现状和建议

刘晓玲 段彦彦 陶兴茹等

中成药是以中药材为原料,在中医药理论指导下按规定处方和制剂工艺制成具有一定规格的剂型,可直接用于防治疾病,其历史悠久,应用广泛,在防病治病、保障人民健康等方面起着重要作用。随着新剂型和品种增加,中成药在儿科应用也越来越受临床医师和家长的青睐,但儿童为特殊用药群体,其器官功能尚未发育成熟,药物对儿童的疗效与成人不同,且儿童发病急,病情变化快,临床医师为患儿开具中成药时,需准确辨证,合理施治。现对郑州大学附属儿童医院 117 种中成药进行调查,以期为儿科中成药的合理使用提供依据。

1. 资料与方法

统计郑州大学附属儿童医院药品目录中的中成药,按照作用类别、剂型、毒性成分、是否基本药物、医保、OTC 药品进行分类,计算所占比例。调查中成药说明书中有关儿童用药信息项,包括成

分、功能主治、儿童用法用量、不良反应、禁忌、注意事项、药理毒理等内容及使用情况。然后,随机抽取中成药处方进行点评,判断处方规范性和合理性。

2. 结果

2.1 中成药作用类别

郑州大学附属儿童医院中成药共 117 种,其中儿童专用药 46 种(占 39.32%),成人、儿童共用药 19 种(占 16.24%),明确标注不同年龄段儿童用法用量的 9 种,仅注明儿童基本用量而未按年龄段区分用量的 2 种,用法用量中仅提到儿童用量酌减或遵医嘱的 8 种。儿童专用中成药品种主要是消食剂和祛痰止咳平喘剂;2 种止泻剂均为儿童专用药(小儿腹泻宁合剂、小儿泻速停颗粒);清热剂、解表剂、外用药种类较多,但儿童专用药和有儿童用法用量的品种较少。见表 1。

表 1 中成药作用类别统计

作用类别	总计/种	儿童专用药/种	非儿童专用药/种	
			有儿童用法用量	无儿童用法用量
清热剂	25	3	4	18
补益剂	18	9	2	7
解表剂	15	6	0	9
祛痰止咳平喘剂	15	10	1	4
消食剂	12	10	1	1
止泻剂	2	2	0	0
泄下剂	2	0	0	2
理气剂	2	0	1	1
理血剂	2	0	0	2
除湿剂	2	1	0	1
和解剂	1	1	0	0
固涩剂	1	0	0	1
开窍剂	1	0	1	0
治风剂	1	1	0	0
治燥剂	1	0	0	1
外用药	17	3	0	14
合计	117	46	10	61

2.2 中成药剂型

117 种中成药中口服制剂 93 种，外用制剂 17 种，

注射制剂 7 种，剂型以适合儿童服用的颗粒剂和口服液为主，占 56.41%，其次为软膏剂和片剂。见表 2。

表 2 中成药剂型统计（种）

分类	颗粒剂	口服液	糖浆剂	片剂	散剂	丸剂	胶囊剂	注射剂	喷雾剂	软膏剂	其他	总计
儿童专用	25	10	3	1	1	1	1	0	0	0	4	46
成人儿童共用	6	3	0	1	0	3	1	3	1	0	1	19
总计	43	23	4	8	1	6	6	7	2	9	8	117
占比/%	36.75	19.66	3.42	6.84	0.85	5.13	5.13	5.98	1.71	7.69	6.84	100

2.3 含有毒药材中成药

2015 年版《中国药典》一部在“性味与归经”项下对中药材或饮片的毒性作出了“有大毒”“有毒”“有小毒”表述，据此统计出含有毒药材中成药共 17 种，

其中口服药 15 种（占 88.24%），外用药 2 种（占 11.76%）；5 种含苦杏仁，其中 2 种为 OTC 甲类药品，分别为金莲清热泡腾片、桔贝合剂，其他还含有雄黄、朱砂、生半夏、巴豆霜、马钱子等。见表 3。

表 3 含有毒药材中成药统计

有毒药材	OTC 类	非 OTC 类
苦杏仁	金莲清热泡腾片、桔贝合剂	莲花清瘟颗粒、小儿麻甘颗粒、小儿定喘口服液
生半夏	—	小儿豉翘清热颗粒
巴豆霜	—	胃肠安丸
雄黄	安宫牛黄丸	六神丸、小儿惊风七厘散
马钱子	—	小儿止泻贴剂
吴茱萸	—	小儿泻康贴膜
罂粟壳	—	湿润烧伤膏
生天南星	—	止痛消炎软膏
艾叶	—	儿肤康搽剂
蜈蚣	—	蜈蚣软膏
附子	—	小儿肺咳颗粒

2.4 基本药物、OTC、医保类别

117 种中成药中，仅有 14 种被《国家基本药物目录》（2012 年版）收录，占 11.97%；医保药品 47 种，占 40.17%；OTC 类药品 41 种，占 35.04%。

书详细标有不同年龄段儿童用法用量，65 种（占 55.56%）未标注明确不良反应和禁忌证；说明书中药物相互作用和药理毒理项标注率低，分别仅为 41.03%、17.09%；有 26 种标识的最小服用剂量低于最小包装剂量，不匹配率 22.22%，其中颗粒剂 12 种，口服液 7 种，丸剂 2 种，糖浆剂 1 种，散剂 1 种，片剂 1 种，滴剂 1 种，合剂 1 种。见表 4。

2.5 说明书内容

117 种中成药中，有 42 种（占 35.90%）说明

表 4 说明书内容统计

主要分类	具体情况	中成药/种	占比/%
用法用量	有详细年龄段儿童用药剂量	42	35.90
	仅注明儿童基本用量	15	12.82
	成人剂量，标儿童酌减或遵医嘱	8	6.84
药品安全信息项	仅有成人剂量	52	44.44
	明确药品不良反应	28	23.93
	明确禁忌证	41	35.04
	不良反应禁忌证不明确	65	55.56
	明确注意事项	87	74.36
	标注药物相互作用	48	41.03
	标注临床试验或药理毒理	20	17.09

2.6 口服剂型用法表达

口服中成药用法用量项下常见为口服、开水或温开水冲服。有详细规定的是饭后口服（黄栀花口服液、小儿定喘口服液）；加水分散后口服或直接嚼服（金莲花分散片）；加热水适量，泡腾片溶解后口服（金莲清热泡腾片）；口服，嚼碎咽下（小儿复方鸡内金咀嚼片）；含服（金嗓子喉片）；白开水化服（小儿止嗽金丹），共7种，仅占7.53%，表明大多

儿科用口服中成药对服用方法没有具体规定。

2.7 中成药不合理处方

通过医院信息系统，随机抽取2017年6月至2018年5月门诊中成药处方共1800张进行点评，发现不合理处方113张，占6.28%，存在的主要问题是处方未写临床诊断或临床诊断书写不全、重复给药、遴选药品不适宜、适应证不适宜、用法用量不适宜等。见表5。

表5 中成药不合理处方统计

分类	存在问题	处方数/张	不合理率/%
不规范处方	处方未写临床诊断或临床诊断书写不全	43	38.05
	用法、用量含糊不清	12	10.62
不适宜处方	适应证不适宜	14	12.39
	遴选的药品不适宜	16	14.16
	药品剂型或给药途径不适宜	5	4.42
	用法、用量不适宜	12	10.62
	重复给药	17	15.04
	联合用药不适宜	2	1.77

注：部分处方同时存在多个问题

3. 讨论

3.1 儿科用中成药作用类别和剂型分析调查显示，郑州大学附属儿童医院中成药品种数量排名前4位的依次是清热剂、补益剂、解表剂、祛痰止咳平喘剂，儿童专用药以消食剂和止咳平喘剂居多，这也与儿童消化道、呼吸道疾病多发的特点相符合。考虑到儿童服药依从性差，剂型要求与成人有较大区别，对中成药剂型要求更高的特点，中成药剂型以适合儿童服用的颗粒剂和口服液为主。但目前儿童专用中成药46种，占39.32%，可供医生选用的剂型和品种总体偏少，覆盖病种范围有限，尤其是治疗血液、心血管系统等疾病的品种很少。

3.2 药品说明书调查分析

3.2.1 儿童用法用量

有明确的分年龄段的儿童用法用量中成药共42种，占35.90%。依据《中药、天然药物处方药说明书撰写指导原则》，儿童是指从出生到16岁

的人群，以上中成药品虽有明确儿童用量表述，但存在年龄段缺失、年龄段划分不一的问题。例如，安儿宁颗粒的用量为1岁以内一次1.5g，1~5岁一次3g，5岁以上一次6g，1日3次；儿童回春颗粒用量为1岁以下婴儿一次1/4袋，1~2岁一次1/2袋，3~4岁1次3/5袋，5~7岁1次1袋，1日2~3次。另外，有8种中成药在用法用量中标注儿童（或小儿）酌减（或遵医嘱），占6.84%，但它们均属于成人儿童共用药，医师确定用量时大多只能凭经验，存在一定用药风险。

外用中成药具有一定毒性和刺激性，而说明书中对其用量通常缺少说明，更没有不同年龄段儿童的用量信息，由于儿童皮肤娇嫩，故取适量使用时应注意观察。“口服”为内服中成药的常用表达，鉴于儿童不同于成人，通常不主动服用，故建议厂家说明书中应丰富用法的表达，作出详细说明，如研细（片剂），倾出内容物（胶囊剂），可否与奶、

食物或矫味剂等同服。

3.2.2 药品安全性信息

117种儿科中成药说明书中,不良反应、注意事项、禁忌等安全信息项缺失严重,仅有17种同时明确标注,标注率14.53%,其原因可能与儿童临床试验开展困难,上市后儿童用药再研究较少有关。

4种中成药说明书中缺少不良反应项,85种药品不良反应标注“尚不明确”。随着中成药应用越来越广泛,其不良反应的报道也不断增加,但相应说明书安全信息未及时更新,给用药带来隐患。117种中成药中仅有24种在说明书中对禁忌项作出标注,涉及到儿童禁忌的内容有“糖尿病患者禁服”“心脏病患儿禁服”等;注意事项标注率为74.36%,明显高于不良反应和禁忌项,但存在描述过于简单、信息不明确等问题,如“在医生的指导下使用”“儿童必须在成人监护下使用”等。

117种中成药中18种含有毒药材,以苦杏仁、半夏、雄黄、朱砂等多见,而且大部分说明书对不良反应、注意事项、禁忌的描述不清晰。儿童肺腑娇嫩,长期不当使用这些不安全的中成药轻则损伤脾胃,重则发生药害事件,例如“六神丸”许多家庭常备,具有清凉解毒、消炎止痛的功效,临床大多用于治疗咽喉肿痛、扁桃体炎等,但其主要成分是蟾酥、雄黄,属于有毒药材,儿童长期大量服用易引起中毒,严重者致死,故使用时需慎之又慎。

3.3 OTC药品分析

OTC类中成药说明书同样存在儿童用法用量不明、安全信息内容不全等问题。117种中成药中,OTC药品41种,其中儿童专用药22种,并且有13种未注明儿童用法用量,3种仅标注“小儿酌减(或遵医嘱)”;在安全信息项方面,7种有明确

不良反应,15种标注明确禁忌证,同时对注意事项的标注率较高,达90%。由于OTC药品可自行购买,说明书信息不全会给患儿用药带来安全隐患,故相较于处方药而言对其管理应更严格。

3.4 中成药处方开具情况分析

郑州大学附属儿童医院作为综合性儿童医院,以西医为主,中成药绝大多数为西医师开具,但他们缺少中医理论背景,认知存在偏差,点评门诊中成药处方时发现,主要问题是遴选药品不适宜和重复给药。例如,为上呼吸道感染患儿开具苏黄止咳胶囊,而该药大多用于过敏性咳嗽、咳嗽反复发作等,并不建议作为呼吸道感染的优选药物,属于遴选药品不适宜范畴;患儿7月11日诊断为疱疹性咽峡炎,为其同时开具大卫颗粒和复方鱼腥草糖浆,两者均含有黄芩、连翘、金银花等苦寒之味,婴幼儿多用易损脾胃,属于重复给药。据报道,儿科清热解毒类中成药不合理使用的问题较多,其主要问题是重复给药,同时小儿忌滥用寒凉药,否则易损稚阳,伤脾胃,故儿科医师处方中应用该类中成药的合理性应值得关注。

4. 结语

中成药历史悠久,在临床实践中已得到广泛应用,但目前针对儿童中成药的品种和适宜剂型均较少,建议政府积极扶植相关生产企业,加大鼓励新品种、新剂型开发力度,并解决研发过程中遇到的资金、技术和人员的难题。此外,希望国家能积极开展儿童中成药上市后安全性、有效性、经济性的再评价工作,重点对说明书进行完善,并监督厂商定期更新,为指导临床安全、合理用药提供依据。在医院临床工作中,药师也应加强对儿童中成药处方和医嘱的干预,建立合理使用制度,规范临床应用,为儿童用药安全提供理论依据。

(参考文献已省略,全文摘自:中成药,2019,41(7):1753-1756)

临床研究方法学

药物经济学评价报告质量评估指南

高海亮 卢颖 姜婷婷 等

引言

药物经济学评价能有效改进和提高药物资源的配置和利用效率，受到越来越多国家和地区的高度重视，应用日益广泛。尽管药物经济学的研究和应用在全球已有几十年的历史，但在中国起步较晚，研究质量方面仍存在一些问题，迫切需要进一步评估和规范药物经济学研究的质量。目前，全世界有 20 多个国家颁布了《药物经济学评价指南》，部分机构或学者研发了不同类型的“经济学研究质量评估指南”，规范了药物经济学研究，但不同指南适用范围不一致，质量评估标准难以统一，评估结果难以量化。因此，研制一个全面客观、结果可量化的药物经济学评价质量评估指南非常有必要。

目前，国内只有《中国药物经济学评价指南（2015 版）》规范中国药物经济学研究。该指南为药物经济学评价的方法指南，是评价药物经济学的一般规范，未见相应的针对药物经济学评价过程及结果的质量评估指南，为规范药物经济学评价报告，判定药物经济学研究的过程及报告的质量，制定 PEERs。

PEERs 参照国际报告规范制订标准，对现有权威卫生技术评估质量量表包括卫生经济研究质量评估量表（QHES instrument）、英国医学杂志药物经济学研究审批指南（BMJ guide-lines）、卫生经济评价质量评估标准一览表（CHEClist）以及 Philips 指南（Philips guidelines）进行研究，以上指南的评估框架及条目是 PEERs 指标体系构建的重要基础。在我国相关法律法规和技术文件指导下，结合药物经济学评价研究特点，制定 PEERs，目的在于为药物经济学评价质量评估工作提供科学、客观、可量化的工具，提高药物经济学评价质量评估的可操作性，增强药物经济学评价质量评估的可比性，为药物经济学评价决策提供参考。

1. 范围

PEERs 规定了“药物经济学评价报告”质量评估的核心要素和主要内容。PEERs 适用于第三方评价机构、政府药物决策部门、科研机构和医疗机构使用药物经济学评价报告的人员使用。

2. 术语及定义

2.1 药物经济学（Pharmacoeconomics, PE）药物经济学是一门科学，它评价医药产品、服务及规划的总的价值，强调在预防、诊断、治疗和疾病管理干预措施中的临床、经济和人文的结果，提供最优化配置卫生资源的信息。

2.2 质量（Quality）

反映实体满足明确和隐含需要的能力的特性之总和。

2.3 评价（Assessment）

即价值判断，是主体按照一定的标准对客体的价值进行判断的过程。

2.4 价值（Value）

是指客体及其属性同主体的尺度与需要相一致、相符合或相接近。

3. 《药物经济学评价报告质量评估指南》说明

3.1 《药物经济学评价报告质量评估指南》总体介绍包括 PEERs 使用说明、“药物经济学评价报告”质量评估量表及评价结果三部分，主体内容为“药物经济学评价报告”质量评估量表。量表共有 5 个一级指标，25 个二级指标，56 个三级指标。

3.1.1 一级指标“A 标题与概述”

包括 2 个二级指标（A1, A2），2 个三级指标（A1-1, A2-1）。主要评价报告是否“阐述研究的标题及摘要”。

3.1.2 一级指标“B 研究背景、目标与意义”

包括 2 个二级指标 (B1, B2), 5 个三级指标 (B1-1 ~ B2-2)。主要评价报告是否“阐述疾病的流行病学信息、疾病经济学负担、疾病现有治疗方法及现有的药物评价、研究目的及意义等内容”。

3.1.3 一级指标“C 研究设计与方法”

包括 15 个二级指标 (C1 ~ C15), 36 个三级指标 (C1-1 ~ C15-2)。主要评价报告是否“阐述研究类型、研究假设、样本大小、研究时限以及研究方法等内容”。

3.1.4 一级指标“D 研究结果”

包括 3 个二级指标 (D1 ~ D3), 5 个三级指标 (D1-1 ~ D3-1)。主要评价报告是否“阐述成本与健康产出评价、敏感性分析及异质性分析等结果”。

3.1.5 一级指标“E 结论与讨论”

包括 3 个二级指标 (E1 ~ E3), 8 个三级指标 (E1-1 ~ E3-2)。主要评价报告是否“阐述研究结论与研究讨论以及资助等内容”。

3.2 “药物经济学评价报告”质量评估量表计分方法

3.2.1 “药物经济学评价报告”质量评估量表采用四级评分法, 0= 完全不符合, 1= 不太符合, 2= 基本符合, 3= 完全符合。

0 分 (完全不符合): 如果报告中的相关内容完全不符合量表相应条目的要义, 则应给出 0 分。

1 分 (不太符合) 或 2 分 (基本符合): 如果报告中的相关内容不能完整阐述量表相应条目的要义, 但内容表述相对于 0 分判定标准较好, 则应根据报告的实际情况给出 1 分或 2 分。

3 分 (完全符合): 如果报告中的相关内容能完整阐述量表相应条目的要义, 并对量表相应条目所要求的内容进行充分阐释, 则应给出 3 分。

药物经济学报告评价者可对报告与相应指标的符合程度进行判断, 并依据打分原则对报告进行量化评价。

3.2.2 “药物经济学评价报告”质量评估量表的评分建议 2 ~ 4 名专家学者进行打分一级指标质量评价分数计算方式如下: 该一级指标得分 = Σ 每位评价者评分 $\times \omega \times 100\%$ 最大可能得分

注: Σ 为求和符号, ω 为一级指标权重, 最大可能得分 = 3 (完全符合) \times 条目数 \times 评分人数。

报告总分计算方式如下: 报告总分 = A 指标得分 + B 指标得分 + C 指标得分 + D 指标得分 + E 指标得分以 E 指标 (结论与讨论) 为例: 如果有 4 名专家学者进行打分, 打分情况见表 1。

最大可能得分 = $3 \times 7 \times 4 = 84$

E 指标得分 = $(52/84) \times 0.142 \times 100\% = 0.619 \times 0.142 \times 100\% = 8.79\%$

其他一级指标得分计算方式以此类推。

说明: 1) 若所评价的报告中未涉及或未体现以下条目, 则应在最大可能得分计算公式中的“条目数”上进行删减。一级指标质量评价分数计算公式也应做相应调整。例如上述举例, 一级指标 E 中, 若无条目“E3-1 说明研究的资金来源”, 则“最大可能得分 = 3 (完全符合) \times 6 (条目数) \times 4 (评分人数) = 72”。

根据研究设计, 在药物经济学评价报告中可能没有体现的条目包括:

“C4-2 阐述研究中被分析的亚组人群, 并阐述选择不同亚组的原因”

“C8-1 同货币类型转换为同一年及同一种货币表达的成本” (研究时限超过 1 年时应在报告中体现)

“C8-2 阐述贴现率的选择, 并说明选择依据” (研究时限超过 1 年时应在报告中体现)

“C10-1 说明基于偏好的健康结果评估是从哪个人群中获得的”

“C10-2 说明基于偏好的健康结果评估的测量方法”

“C13-1 使用模型并阐释模型选择的依据”

“C13-2 对模型的类型、原理、及关键点进行阐释”

“C13-4 阐释模型关键参数、非关键参数获得的依据”

“D3-1 报告亚组间差异对成本、产出、成本效果比的影响”

“E3-1 说明研究的资金来源”

“E3-2 说明资助者在研究问题确定、研究设计、实施、报告方面的作用及影响”

2) 本指南参考 AGREE II 得分计算方法: (实际得分 - 最小可能得分) / (最大可能得分 - 最小可能得分) $\times 100\%$, 并结合本指南特点进行了相

应调整，“最小可能得分”在本指南中为0，故在计算公式中去掉了该项。

3) 为简化报告质量评价分数的计算，本指南编写组已编制计算机程序方便使用者计算，使用者可与本指南编写组联系获取计算机程序。

3.2.3 药物经济学评价报告评价结果判定

完全符合：报告总分 $\geq 75\%$ ，报告具有一定的参考价值；基本符合： $60\% \leq$ 报告总分 $< 75\%$ ，报告根据实际情况修改完善后具有一定的参考价值；不太符合：报告总分 $< 60\%$ ，报告不具有参考价值。

说明：各指标得分可反映出报告在该项指标的研究质量情况，可为研究者提供报告在该项指标的研究质量。

3.3 “药物经济学评价报告”质量评估量表使用授权“药物经济学评价报告”质量评估量表可供学者、研究人员、政府药物决策者无偿使用。

3.4 “药物经济学评价报告”质量评估量表一级指标权重 PEERs 主体内容药物经济学评价报告质量评估量表采用层次分析法确定一级指标权重，经计算，一级指标权重结果如下（表2）。

（参考文献及表格已省略，全文摘自：中国药物经济学，2019，14（2）：18-28）

循证药物经济学评价在药学服务中的应用

循证药物经济学评价是基于循证证据的经济学评价，用于比较不同药物和不同治疗方案间的成本效果，为优化卫生资源合理配置提供决策依据。循证药物经济学评价对于临床药学服务的价值体现和临床治疗方案的调整具有重要的支持作用。药物经济学评价已成为临床药学服务的研究热点。向倩等的研究表明，临床药学服务中，以节约成本为目的的药学干预、多学科团队查房、药品不良事件和处方差错预防、抗生素治疗管理等药学干预行为具有较好的成本效果。循证药物经济学评价是体现临床药师价值、优化临床药学实践和医疗决策的重要工具。在此回顾了近年来的循证药物经济学评价相关文献，对国内循证药物经济学在临床药学方面的普遍研究与实践应用进行综述，同时介绍了国外相关研究的趋势。

1. 概况

循证药物经济学评价是在循证医学的基础上发展起来的一门学科，主要任务是在循证临床药学原则下，用药物经济学的原理和方法，依据最佳药学证据结合临床药师个人专业技能及临床经验、患者价值与愿望，对卫生保健系统中药物产品和服务的成本（即资源消耗）及产出（临床、经济、人文结果）进行识别、测量、比较，从而提高药物资源

配置和利用效率，达到有限资源内患者健康状况最大限度地改善。

与药物经济学评价相比，循证药物经济学评价尤为强调“循证”，更侧重于广泛证据的系统整合分析，而非具体试验。临床药学实践中评定证据等级时，须注意以往药学实践虽基于证据可能并非最佳证据；经验也应当纳入证据范围，但属低质量、相对不可靠的证据；应用证据时应考虑患者个体特殊性；若缺乏高质量证据，个人实践或前人经验为最好的证据。根据不同资料来源，循证药物经济学评价主要有基于系统评价的药物经济学评价和对药物经济学评价的系统评价。前者利用循证方法收集未经过模型处理的原始医学数据，在此基础上自主选择经济学模型进行分析，后者收集经济学评价文献资料中的数据进行系统回顾。

2. 在药学服务中的应用

2.1 选择经济有效的临床治疗方案

2.1.1 同类药物不同品牌的选择

循证药物经济学在临床药学服务中较广泛地应用于同一疾病的多种药物治疗方案的评价，进而协助医师优化用药方案、促进合理用药。国内在中药选择使用、术后预防与治疗、精神类疾病的治疗方面研究较多，并趋向于使用较高级别的循证证

据。国外同期研究较多关注采用何种经济、有效的治疗方案管理防治慢性疾病。

基于系统评价的药物经济学评价,肖洁等通过间接 Meta 分析研究发现,注射丹参川芎嗪比丹参多酚酸盐治疗脑梗死的有效率高,直接医疗成本低,具有更好的疗效和经济优势。马莉莉等比较了吡柔比星和表柔比星作为表浅性膀胱癌术后灌注预防复发药物的效果和成本,结合系统评价结果发现,2种药物治疗效果无显著差异,且2种药物的检查费、检验费、治疗费、材料费和不良反应费用相近,仅需比较膀胱内灌注的药物费用。2种药物均有原研药和仿制药,每瓶10mg的吡柔比星和表柔比星原研药价格为167元和185元,代表性的仿制药单支价格分别为150元和122元。可见,吡柔比星原研药比表柔比星原研药成本更低,而表柔比星的仿制药比吡柔比星仿制药更具有成本优势。此外,在不同的灌注治疗方案中,仅灌注原研药吡柔比星药品费用低于表柔比星;灌注吡柔比星仿制药(每次30mg)和灌注表柔比星仿制药(每次40mg)时,表柔比星的药物费用更低,此时药物治疗方案的成本与不同治疗方案及原研药或仿制药的类型有关。

循证药物经济学评价对国产药与进口药、原研药与仿制药的方案遴选可起到重要作用。采用循证药物经济学方法对比分析国产文法拉辛、米氮平、西酞普兰等药物与氟西汀方案治疗抑郁症的成本效果,在各药物疗效无显著差异时多采用成本效果分析法和最小成本分析法,仅计算药品费用,均得出氟西汀相对其他药物经济性更佳结论。

2.1.2 同类药物不同剂型或给药途径的成本效果评估

随着生物医药技术的进步,同一疾病可能有多个不同的药物治疗方案,同一药物也会有多种用药方案的选择,循证药物经济学评价能得出成本效果最优的剂型、给药途径,有利于最大程度上发挥药物疗效、节约用药成本。吕小娟等基于循证文献比较不同剂量、给药途径和给药频率(奥美拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑)的治疗方案对重症监护患者并发应激性溃疡进行评价,发现仅比较药物费用成本时,每日1次口服30mg兰索拉唑片是成本效果比最低的方案,每日2次静脉滴注30mg注射用兰索拉唑是不能口服时的最佳方案,相比其他

药物,兰索拉唑是更有效、更经济的药物治疗方案。

2.1.3 特定医疗服务项目的成效评估

随着临床药学服务的发展和临床药师工作范围的拓展,临床药师提供针对性医疗服务的可能性逐渐增加,评价服务项目从药物治疗方案的选择向慢病管理、免疫计划、华法林抗凝血监测等项目或药师干预服务的经济学评价延伸,研究角度多为医保角度或支付者角度,并常引入决策模型分析进行评价。

孙雨欣等根据大型随机对照试验结果,构建马尔可夫模型评价18-25岁的中国女性注射宫颈癌疫苗的长期成本和健康产出,结果显示,注射宫颈癌疫苗具有绝对的成本经济优势。

CHANG等基于地方数据库及文献从支付者角度,通过马尔可夫模型评价药师协作管理华法林的监测服务,服务效应主要来自对国际标准比值的控制。有药师主导的干预组相比常规护理组平均获得0.13质量调整寿命年(QALYs),每个患者的增量成本为1681美元/QALY,增量成本效果比值低于人均国内生产总值(GDP),约86%的患者具有相当好的成本效果。此外,单向敏感性分析显示,该服务的效应量与服务价格有关,很大程度上可通过药师改善,建议政策制订者对该药学服务予以补偿。

循证药物经济学评价对疾病的长期预防与管理、促进公共健康及药事服务补偿费等特定临床药学服务项目的开展与评估具有重要意义。

2.2 推进药学服务发展

2.2.1 药学服务的价值评估

国内循证药物经济学评价相关研究多是基于具体药物治疗的个案选择,旨在评估各方案的成本与效果,从而为医师临床治疗提供指导,但对临床药学尤其是药师群体提供服务价值的研究相对缺乏,国外对于药学服务价值评估的研究更关注药师具体服务措施^[17]及其措施不同所形成的差异。

ANDREW等基于文献,从医疗保障角度通过决策树模型,评估临床药师对住院前高风险手术患者静脉血栓栓塞(VTE)预防提供临床药学服务的成本效果,干预组在医师-药师协作处方协议前提下,药师根据循证指南为患者开具常规用药处方,记录VTE风险评估,开具VTE预防处方,给出继续沿用或中断当前用药方案的指导建议,常规护理组仅由住院医师负责同样的工作。2种干预方案的

成本差异在于干预组引入临床药师代替医师开具处方,节省医师对应的时间。在此基础上提出基本情境和代替情境,前者是评价已有的临床药师提供的临床药学服务的成本效果,后者评价引入之前未有临床药师参与的新的住院前临床药学服务的成本效果。结果发现,干预组患者得到合理治疗的比例为 100%,常规护理组为 91%;基本情境中药师开具处方比常规护理组成本节约 31 美元/人,患者生命质量提高 0.02 QALYs/人,支付意愿为 4000 美元/QALY 时,干预护理比常规护理具有更好的成本效果的概率为 95%;代替情境中药师开具处方比常规护理组节约成本 12 美元/人,同等支付意愿条件下,比常规护理具有更好的成本效果的概率为 94%。在手术患者 VTE 预防方面,临床药学服务可促进患者得到合理用药治疗,降低 VTE 发生率,节约医疗成本。

2.2.2 临床指南与技术评估形成依据

在技术操作层面,目前国内学者对该领域的研究处于探索发展阶段,部分学者重点探讨运用循证药物经济学时的关键点,这在国外临床实践指南、处方集的制订中也较常用。受计算方式和研究成本的限制,国内研究多从医疗卫生体系或医保支付方角度出发,药物治疗效果相近时,计算成本多仅考虑药品费用或直接医疗费用,较少从社会层面或患者角度出发,这可能会导致方案成本的计算结果和最终选择的差异。

谭重庆等指出,药物经济学评价应用于药物基因组学须基于良好的循证依据,受研究经费所限,国内更适合混合研究设计,建议采用成本效果分析法从社会角度收集和测量成本,为研究角度的拓展提供了新的方向。

朱文涛等阐明了开展循证药物经济学评价时需注意的技术要点,应注意成本与研究角度的一致性,应重点测量间接成本,对如何应用循证药物经济学研究及验证中药在临床使用的价值具有重要的指导意义。

2.2.3 传统与新型技术的评估改进

在中药研究领域,除了中药价值的体现和证明,

药物经济学在中药成效评价中的技术要点,循证药物经济学评价也可用于中药调剂过程的改进。芦青通过循证药物经济学评价比较中药散装称量与中药的小包装直接调配的效果与成本,发现小包装调配有助于提升工作效率,减少调配误差、饮片杂质和细菌数量,有助于推进中药调配技术的进步。在国外,由于现有试验方案已不适用于对特定患者群体进行健康干预,药物经济学评价的研究设计逐渐从随机对照试验等方法转移向真实世界的自然试验。DEIDDA 等提出基于循证证据、经济有效的人群健康干预经济学评价基于自然试验的全新研究框架。

2.2.4 药师工作绩效评估

循证药物经济学评价还可用于对临床药师工作质效的评估。药师临床服务绩效评估是美国临床药学学会(ACCP)对协调、发展或主动提供药物治疗管理及其他临床服务的药师进行评估的工具,其中设计全面、循证的用药或非用药治疗方案促进患者健康、预防疾病是一项重要判断依据,对循证药物经济学评价的运用程度成为考核临床药学服务的标准之一。

ACCP 每 5 年发布 1 次药学服务的经济学分析报告,1996 年至 2000 年,临床药学服务的平均效益成本比为 5.54:1,2001 年至 2005 年的各临床药学服务的平均效益成本比为 4.89:1。2010 年报告中纳入的文献多评价疾病状态管理、一般药物治疗监测、目标药物项目、患者教育及药物治疗管理等常见临床药学服务的经济性,评价对象从住院临床药学服务向非卧床临床药学服务转移,计算得出临床药学服务的效益成本比范围为 1.05:1-25.95:1。

3. 结语

循证药物经济学评价由循证思想和药物经济学原理发展而来,通过循证证据比较评估各治疗方案,是临床上选择经济、有效、适宜的治疗方案、同类药物中最优的药物剂型、给药途径,具体条件下选择国产药与进口药、原研药与仿制药的评判工具,为最优医疗决策提供重要依据。对药学服务本身的发展、药学服务价值体现、药师绩效评估方法、技术评估的改进也有益。

(参考文献已省略,文章来源:中国药业,2020,29(3):90-93.)

我国 2009–2018 年儿童药物经济学研究文献质量评价

徐蔼琳 李文君 卢梦情 等

儿童是药物经济学研究中的一类特殊人群，其特殊性一方面体现在儿童成长发育过程中对父母或监护人有较强的依赖性，另一方面则体现在因其处于发育阶段，药物在儿童体内所呈现的药动学、药效学与成人相比的差异性。这些特点均直接影响了儿童药物经济学研究成本与产出的测量，例如测量间接成本时需考虑看护人因照顾患儿所造成的生产力损失，测量效果指标时需考虑儿童对药物的毒副反应较成年人更为敏感等因素。因此，儿童药物经济学研究在研究方法设计、数据收集、分析方法等方面均与成人药物经济学研究差异较大。

儿童药物经济学研究作为儿童临床用药的重要辅助决策工具，其研究质量尤为关键；由于儿童药物经济学研究的特殊性，只有质量较高、结论可靠的儿童药物经济学研究才能正确引导儿童临床用药决策。但目前，我国儿童药物经济学研究不仅缺乏全面的回顾和总结，也缺乏系统完善的质量评价体系，致使我国儿童药物经济研究结果的真实性与可靠性难以考证，降低了其对儿童临床用药的指导价值。鉴于此，为深入了解我国儿童药物经济学研究现状，笔者收集了 2009–2018 年国内期刊发表的儿童药物经济学研究文献，采用具体的研究质量评价工具对其进行质量评价，并分析现有研究存在的问题，以期为提高我国儿童药物经济学研究水平提供参考。

1. 资料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 检索策略 以“儿童”“药物经济学”“成本-效果”“成本-效益”“成本-效用”“最小成本”等为关键词，检索中国知网、万方、维普、中国生物医学文献数据库中 2009 年 1 月–2018 年 12 月发表的相关文献。

1.1.2 纳入与排除标准 纳入标准：（1）儿童药物经济学原始研究文献，并测量报告了健康产出

与成本；（2）研究人群为儿童，可根据不同分类依据细分为新生儿、婴儿、儿童和未满 18 岁的青少年等；（3）若研究的产出是针对成人或整个群体，则需对儿童群体加以区分。排除标准：（1）未量化成本的研究文献（成本需以货币为单位）；（2）儿童药物经济学理论方法研究，研究现状综述，会议记录，摘要；（3）重复发表的研究等。

1.1.3 资料提取 采用 Excel 2016 软件对纳入文献的相关信息进行了归纳统计，提取资料包括纳入文献的发表年份、发表期刊、文献作者、研究疾病种类、研究角度、研究时限、分析方法、模型应用等。

1.2 质量评价

1.2.1 质量评价量表简介 本次研究质量评价采用 Ungar WJ 等所开发的儿童药物经济学质量评价问卷（the Pediatric Quality Appraisal Questionnaire, PQAQ）。该问卷由 57 个条目组成，其中 11 个条目用于记录与研究相关的描述性信息，剩余的 46 个条目则用于对研究质量进行评分。各条目分属经济评价（Economic evaluation）、比较方案（Comparators）、目标人群（Target population）、时间范围（Time horizon）、视角（Perspective）、成本和资源使用（Costs and resource use）、产出（Outcomes）、生存质量（Quality of life）、分析（Analysis）、贴现（Discounting）、增量分析（Incremental analysis）、敏感性分析（Sensitivity analysis）、利益冲突（Conflict of interest）、结论（Conclusions）等 14 个维度。在 PQAQ 的积分体系中，计分条目均使用相同的响应选项，其响应选项积分示例见表 1。各个维度得分为该维度下各计分条目的平均值，维度得分在 0~1 之间，得分越高表示研究质量越高。此外，Ungar WJ 等认为，各个维度得分的加和是没有意义的，每个维度中所包含的条目都是儿童药物经济学研究的重要组成部分，若仅通过总体得分对其研究质量进行判断，

则难以体现每个维度的重要性,因此PQAQ积分体系未设置总体得分。

1.2.2 质量评价方法 两名研究者背靠背阅读纳入质量评估的文献全文,并依据PQAQ对其研究质量进行独立评价,若遇到分歧则需通过协商达成一致。采用Excel 2016软件进行质量评价得分计算。

2. 结果与分析

按照检索策略,初检共获得文献150篇,依据纳入与排除标准,仔细阅读全文后剔除10篇文献,最终纳入140篇文献。

2.1 研究文献的描述性特征

2.1.1 文献发表时间分布 2009–2018年,我国儿童药物经济学研究文献数量虽有波动但总体呈增长态势。其中,2017年文献发表量最多,共20篇(14.29%)。

2.1.2 文献期刊分布 除5篇硕博学位论文外,剩余的135篇研究文献共收录于83种期刊,期刊分布较为分散。在83种期刊中,收录于北大中文核心期刊目录(2019年版)、中国社会科学期刊引文索引(CSSCI)来源期刊目录(2019–2020年版)、中国科技核心期刊目录(2019年版)的期刊共31种,共刊载儿童药物经济学研究文献50篇(35.71%)。

2.1.3 文献第一作者机构性质分布 2009–2018年,我国儿童药物经济学研究文献的第一作者工作单位主要为医疗机构,共发文120篇(85.71%),独立的高校学术研究者共发文14篇(10.00%),政府工作人员共发文6篇(4.29%)。

2.1.4 文献疾病种类分布 研究文献疾病主要集中于儿童常见疾病,其中呼吸系统疾病研究文献最多,为67篇(47.86%),消化系统疾病研究文献为24篇(17.14%),具体分布见图2。

2.1.5 文献干预措施种类分布 纳入研究文献中的干预措施主要为药物治疗(103篇,73.57%),其次为健康免疫计划(20篇,14.29%)。

2.2 研究文献的方法学特征

2.2.1 研究角度 纳入的140篇研究文献中,仅15篇(10.71%)明确注明了研究角度,其中全社会角度10篇(66.67%)、患者角度4篇(26.67%)、医疗服务提供者角度1篇(6.67%)。

2.2.2 研究时限及贴现 纳入的140篇研究文献中,有16篇(11.43%)未明确说明研究时限,109篇(77.86%)的研究时限 ≤ 1 年,15篇(10.71%)的研究时限 > 1 年。由于研究时限 > 1 年的研究需要进行贴现,15篇文献中,未进行贴现的研究文献为6篇(40.00%),进行贴现的9篇研究文献(60.00%)主要针对成本进行贴现,贴现率为3%~5%。

2.2.3 分析方法 我国儿童药物经济学研究文献的分析方法主要为成本-效果分析(104篇,74.29%),其次为成本-效益分析(22篇,15.71%)。

2.2.4 模型应用 纳入的140篇研究文献中,有13篇(9.29%)使用了决策分析模型,主要包括简单决策树模型8篇(61.54%)、马尔可夫模型5篇(38.46%)。

2.2.5 敏感性分析 纳入的140篇研究文献中,有61篇(43.57%)进行了敏感性分析,包括单因素敏感性分析38篇(62.30%)、多因素敏感性分析20篇(32.79%)等。

2.3 研究文献的质量评价

本研究采用PQAQ对纳入的140篇儿童药物经济学研究文献进行质量评价,其评价结果见表4(由于生存质量维度下的各条目记录与研究相关的描述性信息不参与具体评分,故表中仅列出13个维度)。

由表4可见,纳入的140篇儿童药物经济学研究文献在PQAQ的经济评价、比较方案、目标人群、产出、分析、结论等维度均表现出较高的质量,平均得分0.62~1.00分。由此可见,我国现有儿童药物经济学研究文献的研究问题较为明确,均采用了具体的药物经济学研究方法;干预方案和对照方案的选择均较为合理,且详细描述了干预方案和对照方案治疗措施的相关信息;干预对象均有明确的纳入与排除标准,能较好地代表研究目标人群;研究健康产出结果主要基于真实世界数据,有效率、治愈率等健康产出指标的选取具有一定的合理性;分析方法的选取较为恰当,部分研究提供了相关参考依据以确定成本等具体参数值;对于研究结论解读也较为充分,能正确客观地讨论总结研究的局限性。

在PQAQ的时间范围和贴现维度下,我国儿

童药物经济学研究文献质量一般,平均得分分别为0.49分和0.53分。例如,部分研究文献未具体说明研究时限,难以证明其成本与产出数据收集时限的合理性;部分研究文献并未对不同时点的成本和产出进行合理的贴现,忽略了时间对成本与产出价值的影响。

此外,纳入文献在PQAQ的视角、成本和资源使用、增量分析、敏感性分析、利益冲突等维度均表现出较差的质量,平均得分0.10~0.31分。我国现有儿童药物经济学研究文献的研究角度选取较为模糊,多数研究文献均未明确其研究角度,忽视了研究角度的重要性;治疗方案成本测算不恰当,多数研究文献仅测算了药物成本,且并未对成本的识别选择进行相应说明,其研究方法与实际不符,降低了研究决策的可信度;增量分析结果准确性较低,部分产出差异无统计学意义的研究文献仍计算了增量成本-产出比,以此选择该研究的优势方案,该增量分析方法的运用并不合理;敏感性分析尚不规范,多数研究文献未开展敏感性分析,其研究结果的稳健性无从考证;除此之外,现有儿童药物经济学研究文献往往忽略了对利益冲突的信息说明,难以证明其研究并未受到利益冲突影响,这在一定程度上削弱了研究结果的客观性和可靠性。

3. 讨论

目前,我国儿童药物经济学发展迅速,研究文献数量总体呈增长态势,研究者多为临床医师、临床药师等医疗机构人员,研究疾病种类集中于呼吸系统疾病和消化系统疾病,其干预措施主要为药物治疗。就研究质量而言,同国外儿童药物经济学研究相比,我国儿童药物经济学研究质量参差不齐,研究质量仍有待提高。总体而言,我国儿童药物经济学研究往往未考虑儿童这一群体的特殊性,其研究方法存在一定缺陷。

3.1 研究角度不清晰

本研究结果显示,纳入的140篇研究文献在PQAQ视角维度的平均得分为0.10分。在儿童药物经济学研究中,研究角度具有举足轻重的地位,只有在明确研究角度的前提下,才能确定研究设计、分析方法、成本和产出的测算等一系列评价过程。基于不同的研究角度,其成本测算范围、健康产出

指标选取及计算均有较大差别。例如,本研究纳入的王建军等、孙勃、张钧侠的研究文献均未明确说明其研究角度。可见,我国现有儿童药物经济学研究文献中,其研究角度的模糊使得成本数据存在较大的不确定性,导致健康产出指标选取缺乏相应的依据,降低了研究结果的准确性、客观性。

3.2 成本测算不规范

纳入的140篇研究文献在PQAQ成本和资源使用维度的平均得分为0.28分。例如,本研究纳入的彭慧敏等、刘芳、周波林的研究文献仅计算了药物治疗成本而未对其成本识别选择的原因进行相应说明;李晓义等、张堃等、李华等的研究文献并未全面详细地阐述成本数据来源和成本项目细则,而只报告了各个治疗方案的总成本。上述研究文献成本测算的不规范,不仅在一定程度上降低了研究的透明度,同时也直接影响了研究结果的准确度,进而难以为临床用药决策提供可信、精确的经济学证据。

3.3 健康产出指标选择单一

一般而言,健康产出的测量指标主要包括效果、效用、效益三大类,而本研究纳入的蔡秋晗等、郑茜、刘瑞等的研究则主要依据疗效判定标准,将有效率、治愈率作为临床效果产出指标,而较少使用生命质量、生命质量调整年(Quality-adjusted life years)等综合性健康效用指标,难以体现不同药物治疗方案对患儿整体健康水平的改善情况。

3.4 分析方法应用不规范

纳入的140篇研究文献在PQAQ增量分析、敏感性分析维度的平均得分均为0.31分。例如,本研究纳入的陈康娜等、丁翔宇等、张继红的研究文献在效果指标差异无统计学意义时,仍采用成本-效果分析方法,再依据增量成本-效果比、成本-效果比等指标以选择优势治疗方案,其分析方法的应用并不合理;此外,何宝区等、杨文玉等、李峻的研究文献仅将药物价格作为敏感性分析参数,无法体现临床治疗效果、检查成本等其他不确定性因素对研究结果的影响,敏感性分析结论的可靠性难以保证。

4. 建议

4.1 建议《中国药物经济学评价指南》补充

儿童药物经济学方法学内容

儿童是药物经济学研究的特殊人群，正处于快速生长发育阶段，器官、神经系统功能尚未成熟，对许多药物尤为敏感，其用药安全性、合理性极为重要。而儿童药物经济学评价研究的质量和结论将影响到临床决策的正确与否。但从我国儿童药物经济学研究现状来看，多数研究由于缺乏对研究设计、数据来源、分析方法的必要阐述，研究质量较低，研究结果难以应用。

因此，为提高儿童药物经济学研究的应用价值，建议《中国药物经济学评价指南》可收集研究人员开展儿童药物经济学研究过程中所遇的难题并提供相关参考建议，补充儿童药物经济学研究方法学内容，真正发挥《中国药物经济学评价指南》作为行业标准的引领、规范作用。例如，在健康产出指标的选择中，在儿童健康效用测量方面，建议《中国药物经济学评价指南》根据不同年龄段的儿童，给出健康效用值测量的推荐方法；而对成本-效果分析方法中的效果指标选取应建立统一标准，通过借助客观性较强的可量化的结局指标，参考相关机构制定的公认的判定指标，为临床效果指标的选择给予相关建议或说明。

4.2 相关学者应进一步提高药物经济学研究水平

4.2.1 明确研究角度 在儿童药物经济学研究中，研究角度的选择至关重要，一般而言，儿童药物经济学的研究角度主要包括：全社会角度、医保付费方角度、雇主角度、医疗服务提供者角度以及患者角度等。不同的研究角度使得药物治疗方案的成本测算范围等存在较大差别。因此，为提高研究结果的准确度和适用性，儿童药物经济学研究人员应根据自身研究目的及研究报告对象，确定最合适的研究角度。

4.2.2 规范成本的识别与测量 在明确研究角度的前提下，成本的识别与测量应全面可靠，并尽量包含不同药物治疗方案下的各类成本项目。在成本测算过程中，只有当个别成本项目难以准确计算且所占比例较小时，才可将其忽略不计。例如，基

于全社会、患者等角度，需对不同药物治疗方案的间接成本进行识别测量。由于儿童作为药物经济学研究的特殊人群，正处于生长发育关键阶段，对父母等照护人依赖性较强，在儿童就诊治疗期间需要至少1名照护人，因此在明确儿童药物经济学研究角度为全社会或患者等角度后，在识别测量干预措施成本的过程中则需着重考虑父母或监护人等因照顾患儿所产生的间接成本。

4.2.3 合理选择健康产出指标 首先，研究人员在开展儿童药物经济学研究时，应根据具体的研究目的和疾病种类，考虑儿童对药物具有特殊的反应性和敏感性等因素，制定与成人相比更加细致的儿童临床治疗效果评估指标，同时也可考虑选择生命质量调整年等健康效用指标以体现治疗方案对患儿健康状态的整体改善情况。

4.2.4 正确运用分析方法 在选择评价分析方法、运用敏感性分析方法方面，建议研究人员认真参考《中国药物经济学评价指南》中的方法技术部分，合理选用分析方法。例如，当效果指标差异无统计学意义时，应使用最小成本分析方法直接比较成本以选择优势治疗方案；开展敏感性分析应考虑纳入更多的参数，通过验证不同参数估算变动对数据的影响来确认关键变量；重视对其关键变量的评估与控制，从而提高研究结果的准确度和可信度。此外，在参数较多时可考虑采用蒙特卡罗模拟进行概率敏感性分析，通过使用成本-效果可接受曲线以表示不确定性分析的结果。

5. 结语

总体而言，我国儿童药物经济学研究仍处于初期探索阶段，其研究文献质量参差不齐且仍有待提高。我国现有儿童药物经济学研究往往忽视了儿童群体的特殊性，其研究设计存在一定的不足，建议《中国药物经济学评价指南》补充儿童药物经济学方法学内容，以此为研究人员开展相关研究提供参考思路；同时，相关学者在开展儿童药物经济学研究时，应从明确研究角度、规范成本识别与测量、合理选择健康产出指标、正确运用分析方法等方面进一步提高研究水平。

(参考文献及表格均已省略，文章来源：药物经济学，2020，31(6):718-723.)

科普讲堂

药品储存知多少

科学的药品贮藏是保证药品质量的基础。随着医疗卫生知识的普及，很多家庭都会存放一些常用药物，比如感冒药、止咳祛痰药等，以备需要时取用。药品贮藏不当可直接影响药品质量，继而造成药效下降和不良反应发生。那么如何做到正确的存放药品呢。

一、药品的贮藏条件

药品的储存环境影响因素包括温度、湿度、空气和光线等。每种药品的说明书中都会有【贮藏】这一项，里面会列出药品的储存条件，但国产药品说明书只有少数注明温度范围，大多数只用术语表述贮藏条件，如遮光、密闭、常温、室温、阴凉处、冷处等，因此存放时要准确理解其含义并按规定执行：

1. 药品存储温度：主要包括常温：10 ~ 30℃；阴凉处：不超过 20℃；凉暗处：避光且温度不超过 20℃；冷处：2 ~ 10℃。

2. 药品储存湿度：药品储存湿度一般应控制在 35% ~ 75%。

3. 密闭与密封：密闭是将药品容器密闭，防止尘土和异物进入；密封是将药品容器密封，防止药品风化、吸潮或挥发。

4. 避光与遮光：避光是指药品避开阳光直射；遮光是指药品存放在不透光容器内。

二、贮藏条件对药品质量的影响

1. 温度对药品质量的影响：一般来说温度升高，反应速度加快。根据 Van't Hoff 规则，温度每升高 10℃，反应速度增加 2-4 倍，效期将减少为原来的 1/2 ~ 1/4。各种生物制品、血液制品、疫苗，必须在较低的温度下贮存，若温度过高易变质失效。

2. 湿度对药品质量的影响：在潮湿的空气中，药物可以吸收空气中的水分，发生霉变。片剂受潮

后，产生碎片、潮解、黏连等现象；胶囊剂受潮后易黏连变形，甚至胶囊破裂。因此要尽量保证药品储藏环境的湿度在合理范围内。

3. 空气对药品质量的影响：空气中的氧对药品质量影响比较大，如有还原性的药物维生素 C 等可被氧化，有些含有挥发油的药物如麝香等在空气中容易挥发。贮藏这些药物时，应按规定的条件密封保存。

4. 光线对药品质量的影响：在日光照射下，有些药物常会发生化学变化，导致药物失效，如硝普钠对光极为敏感，见光易分解成毒性的氰化物。因此贮存药品时，应尽量存放在阳光不能直接照射的地方。

三、常见药品剂型的外观特点

药品要在适宜的条件下贮藏，并定期对存放的药品进行检查，以保证用药安全有效：

1. 片剂外观应完整光洁、色泽均匀并具有适宜的硬度，防止包装贮运过程中发生磨损或碎片。

2. 胶囊剂应整洁，不得有粘结、变形或破裂现象，并应无异嗅。

3. 糖浆剂除另有规定外，应澄清。在贮存中不得有酸败、异嗅、产生气体或其它变质现象。

4. 口服溶液剂、混悬剂、乳剂不得有发霉、酸败、变色、异嗅、异物，产生气体或其它变质现象。混悬液其沉淀物经振摇应易再分散，并具足够的稳定性，以确保给药剂量的准确。

5. 软膏剂应具适当的黏稠度，易于涂布于皮肤或黏膜上，但不融化，黏稠度随季节气温的变化应很小，应无酸败、异嗅、变色、变硬及油水分离等现象。

6. 栓剂外形应完整光滑，应无刺激性，并应有适宜的硬度，以免变形。

（东区门诊药房 闫聪聪 供稿）

药物警戒

美国删除卡格列净的腿部和足部截肢风险黑框警告

2020年8月26日，基于美国食品药品监督管理局（FDA）发布的药品安全性通讯，对2017年5月16日发布的《FDA药品安全性通讯：FDA确认糖尿病药物卡格列净（Invokana、Invokamet、Invokamet XR）伴随腿部和足部截肢风险升高》进行更新，删除相关黑框警告。

基于对3项临床试验新数据的评价，FDA从糖尿病药物卡格列净（Invokana、Invokamet、Invokamet XR）的处方信息中删除了截肢风险方面的黑框警告。

卡格列净最初被批准在结合节食和锻炼时用于降低2型糖尿病成人患者的血糖。基于当时对卡格列净截肢风险与其潜在获益的评估，FDA在2017年要求增加相关黑框警告。FDA对新临床试验数据的后续评价显示与心脏和肾脏相关的其他获益，从而产生了其他批准的用途。具体而言，卡格列净2018年被批准用于在患有已知心脏病的2型糖尿病患者中以降低发生重大心脏相关事件的风险（如心脏病发作、卒中或死亡）；2019年被

批准用于在患有2型糖尿病和糖尿病肾病患者中以降低终末期肾脏疾病、肾功能恶化、心脏相关性死亡以及心力衰竭致住院治疗的风险。

总体而言，卡格列净对心脏和肾脏疾病的这些新识别的效应显示该药品的获益显著增强。近期临床试验的安全性信息还表明，尽管卡格列净仍会使截肢风险升高，但该风险低于既往描述，尤其是在进行恰当监测时。基于这些考虑，FDA的结论为应删除黑框警告。卡格列净伴随的截肢风险仍然存在，在处方信息中的“警告与注意事项”项下进行了描述。

医务人员和患者应继续认识到预防性足部护理的重要性，并监测腿部和足部的疼痛、触痛、褥疮、溃疡和感染。选择抗糖尿病药物时，应考虑可能易导致患者截肢的危险因素。

卡格列净属于一类被称为钠-葡萄糖共转运蛋白2（SGLT2）抑制剂的药物。它可通过促使肾脏将体内糖分经尿液清除以降低血糖。未经治疗的2型糖尿病会导致严重问题，包括失明、神经和肾脏损害以及心脏病。

（文章来源：国家药品监督管理局）

加拿大警告替格瑞洛心动过缓和房室传导阻滞风险

加拿大卫生部最近评估了有心动过缓病史的患者使用替格瑞洛后会发生缓慢性心律失常（心动过缓）恶化、以及心脏脉冲传导部分或完全阻滞（二度和三度房室传导阻滞）的风险。该安全性评价是由国际上发表的使用替格瑞洛后患者出现二

度和三度房室传导阻滞的报告触发的。

心动过缓是指心率缓慢且不规则，每分钟小于60次。在二度和三度房室传导阻滞中，心脏脉冲（电信号）从上心房向下心室的传导出现了部分或完全中断，从而导致了心动过缓。

替格瑞洛已于 2011 年在加拿大上市，目前有 60 毫克和 90 毫克规格的片剂。替格瑞洛与低剂量的乙酰水杨酸（阿司匹林）一起服用，可以降低中风、心脏病发作或死于心脏病或血管疾病的风险。最近有过心脏病发作或严重胸痛（不稳定型心绞痛）的病人可服用替格瑞洛 90 毫克片。心脏病发作后需要长时间治疗（一年以上）的患者可服用 60 毫克替格瑞洛片。在 2014–2019 年间，加拿大开出了约 200 万张替格瑞洛的处方。

加拿大卫生部审查了来自加拿大现有的警戒数据库、国际数据库和出版的文献，对心动过缓恶化风险的回顾集中在 18 例有心动过缓病史的国际病例报告中。在评估的时候，加拿大卫生部没有收到在有心动过缓病史的患者中使用替格瑞洛导致心动过缓恶化的加拿大患者病例。在 18 例国际病例报告中，15 例报告发现可能与替格瑞洛的使用有关，1 例报告可能不相关，2 例报告没有足够的信息可以进行评价。在这些报告中评估心动过缓的恶化跟是否使用替格瑞洛有关是具有挑战性的，因为存在很多影响因素，包括患者存在其他疾病（18 例报告中均存在）和患者是否服用了除替格瑞洛外的其他药物（在半数以上的病例报告中都有出现）。18 例报告中，1 例患者死亡，但由于缺乏信息，不能确定患者死亡和替格瑞洛之间存在关联性。

加拿大卫生部还评估了替格瑞洛的二度或三度房室传导阻滞风险。在评估过程中，服用替格瑞洛的加拿大患者中有 2 例报告了二度或三度房室传导阻滞的风险。此次评估主要集中于 44 例有或无

心动过缓病史的患者（2 例加拿大，42 例国际），这些患者在服用替格瑞洛时发生了二度或三度房室传导阻滞。44 例报告中，发现 2 例很可能与使用替格瑞洛有关，40 例（包括 2 例加拿大病例）可能有关，1 例可能无关，1 例没有足够的信息进行评价。在这些报告中评估房室传导阻滞跟是否使用替格瑞洛有关是具有挑战性的，因为存在很多影响因素，包括患者存在其他疾病（44 例报告中均存在）和患者服用了除替格瑞洛外的其他药物（在半数以上的病例报告中都有出现）。44 例报告中，9 例患者死亡。在 9 例死亡报告中，3 例报告发现可能与使用替格瑞洛有关，1 例可能不相关，5 例没有足够的信息进行评价。在 3 例死亡结果被认为可能与替格瑞洛使用有关的报告中，评估死亡是否与替格瑞洛使用有关具有挑战性，因为患者存在其他疾病（如冠状动脉疾病）也可能导致死亡。

加拿大卫生部还评估了科学文献中 4 项以人群为基础的研究，以确定使用替格瑞洛与心动过缓恶化和二度或三度房室传导阻滞风险之间的关联性。除了从上述病例报告中获得的信息外，加拿大卫生部对这些研究的评估没有发现任何额外的信息。此外，美国替格瑞洛说明书安全性信息已经更新，纳入了包括房室传导阻滞在内的心动过缓风险。

加拿大卫生部评估后认为，使用替格瑞洛和心动过缓（包括二度和三度房室传导阻滞）的风险之间可能存在关联性。加拿大卫生部将与替格瑞洛生产企业合作，更新替格瑞洛的产品安全性信息，并将这些风险告知医务人员和患者。

（文章来源：Health Canada 网站）

澳大利亚建议带状疱疹病毒疫苗不用于免疫功能低下人群

2020 年 7 月 6 日澳大利亚治疗产品管理局

（TGA）发布信息称，免疫功能低下的人群接种带

带状疱疹病毒疫苗存在疫苗病毒感染而发生中重度并发症（包括死亡）的风险，因此这类人群不应接种带状疱疹病毒疫苗。

TGA 收到 1 例因使用低剂量免疫抑制剂而发生的新的不良事件。这名患者在接种疫苗期间使用了羟化氯喹和低剂量泼尼松龙治疗关节炎，接种带状疱疹病毒疫苗三周后死亡。TGA 调查后认为疫苗接种符合现有的规范，并提醒医务人员关注这种潜在的非常罕见的不良事件。

带状疱疹病毒疫苗是减毒活水痘 - 带状疱疹病毒疫苗，用于预防 50 岁及以上人群的带状疱疹，预防和治疗 60 岁及以上人群该病毒导致的神经痛。带状疱疹病毒疫苗已纳入澳大利亚的国家免疫规划中。

给患者的信息：

如果您想了解您和您关注的人是否可以接种带状疱疹病毒疫苗，请联系医务人员咨询。

接种带状疱疹病毒疫苗最常见的不良反应是接种部位反应。严重的反应是非常罕见的，如播散性水痘 - 带状疱疹病毒感染。

如果您接种疫苗后出现以下不适，应就诊并告诉医生您的疫苗接种史：

- 疫苗接种后 2-4 周内出现水痘状皮疹
- 感觉不适
- 发热

给医务人员的信息：

提醒医务人员，在罕见的情况下，接种带状疱疹病毒疫苗后会发生播散性水痘 - 带状疱疹病毒感染。这个案例说明，当患者使用低剂量免疫调节剂时会发生这种情况，同时说明接种疫苗前预先筛查和风险评估是重要的。如果必要，可向医学专家咨询，并进行水痘 - 带状疱疹病毒抗体的筛查。澳大利亚免疫手册（The Australian Immunisation

Handbook）包含筛查指南。

如果近期接种带状疱疹病毒疫苗的患者怀疑有播散性水痘 - 带状疱疹病毒感染时，医务人员应：

- 尽早进行适当的诊断检测
- 在等待检测结果的同时，可根据经验开始阿昔洛韦治疗
- 如可行，停止免疫抑制治疗

澳大利亚免疫手册提供了带状疱疹病毒疫苗在特殊人群接种的相关信息，包括免疫功能不全或存在免疫缺陷风险的情况。另外，这些信息也可从国家免疫研究和监测中心获得。

TGA 专家组评估了带状疱疹病毒疫苗和病人死亡的关联性，专家组成员包括传染病医生、1 名风湿病学家和 1 名呼吸内科医生。专家组审阅了这一案例的细节，并使用世卫组织因果关联性评估框架对出版文献进行了审阅。专家组注意到该病例是按照现有建议接种的，羟基氯喹和强的松龙的剂量低于引起明显免疫抑制的水平。专家组的结论是，接种带状疱疹病毒疫苗与疫苗相关的水痘 - 带状疱疹病毒感染引起的死亡之间存在因果关联性。专家组建议，如果高度怀疑，尽早诊断检测、及时进行经验性抗病毒治疗、可能情况下停止免疫调节治疗，这些都是重要的。

这一案例增加的安全性信息：

这一案例提醒关注使用低剂量免疫抑制剂的患者在疫苗接种后的 2-4 周发生罕见的与疫苗相关的水痘 - 带状疱疹病毒感染的潜在风险。

播散性水痘 - 带状疱疹病毒感染可能威胁生命，当怀疑时应及时进行适当的诊断检测，在等待检查结果期间就应根据经验开始阿昔洛韦治疗，并在可能的情况下停止免疫抑制。

如患者在接种后出现不适应就医，并告知医务人员疫苗接种史。

（文章来源：澳大利亚 TGA 网站）