
## 2019 年第 10 期 总第 208 期

**中国药学会科技开发中心 组织联络部 2019 年 6 月 18 日**

**目 次**

政策导览

### 【政府要闻】 1

要做好常用药、急救药保供稳价决不能断货，决不能任性涨价 1

人类遗传资源管理条例出台 1

今年 36 项医改重点任务公布 2

科技资源共享平台名单发布 3

19 项措施给基层松绑减负 3

22 项政策助推社会办医 4

穿透式监管利于药价正本清源 4

DRG 国家试点明确“三步走” 5

关于第三批鼓励研发申报儿童药品建议清单的公示 5

### 【医改新政】 7

深化医改重点抓两条 7

医师药师联合门诊对血栓说“不” 8

### 【医保动态】 8

降低药费今年出“两招” 8

国家异地就医结算系统再扩容 8

医保个人账户取消不影响待遇 9

[【药监动态】 9](#_TOC_250051)

[国家药监局调整临床研究用生物制品进口政策 9](#_TOC_250050)

[国家药监局就 ICH E2B（R3）实施指南公开征求意见 10](#_TOC_250049)

[注射剂仿制药一致性评价有望加速 10](#_TOC_250048)

[血友病治疗药物临床试验有了细化要求 11](#_TOC_250047)

[行业资讯](#_TOC_250046)

[【热点聚焦】 12](#_TOC_250045)

[发展仿制药，原料药的关键作用不可忽视 12](#_TOC_250044)

[2019 年度最值得关注的药物（上） 15](#_TOC_250043)

[【数据公报】 17](#_TOC_250042)

[全国 338 个城市 PM2.5 下降 9.3% 17](#_TOC_250041)

[医药前沿](#_TOC_250040)

[【前沿速览】 18](#_TOC_250039)

[新药有望延缓 1 型糖尿病发病 18](#_TOC_250038)

[全球抗抑郁症用药研发进展概览 19](#_TOC_250037)

[【研究进展】 21](#_TOC_250036)

[p53 靶向药物将进入临床试验 21](#_TOC_250035)

[抗流感病毒设计有望找到新靶点 21](#_TOC_250034)

[脑卒中早期筛查或有新标记物 22](#_TOC_250033)

[晚期鼻咽癌有更优治疗方案 22](#_TOC_250032)

[晚期头颈部鳞癌或有创新疗法 23](#_TOC_250031)

[【新药看台】 24](#_TOC_250030)

[国产 1 类创新药本维莫德乳膏获批上市 24](#_TOC_250029)

[合理用药](#_TOC_250028)

【临床药师】 24

[EGFR-TKI 的选择不断增加，为全程管理方案的制定带来新思考 24](#_TOC_250027)

[【专家观点】 25](#_TOC_250026)

[科学认知乙肝药物 积极推动乙肝治疗 25](#_TOC_250025)

[【药物警戒】 27](#_TOC_250024)

[注射用甲泼尼龙琥珀酸钠说明书修订 27](#_TOC_250023)

[【中医中药】 28](#_TOC_250022)

[中成药不能随意开 28](#_TOC_250021)

[中药胃癌癌前病变研究引欧洲关注 28](#_TOC_250020)

[【科普知识】 29](#_TOC_250019)

[使用眼药水应“缓慢停药” 29](#_TOC_250018)

[一文读懂全身麻醉 30](#_TOC_250017)

[准妈妈喝冰箱的牛奶致胎死腹中 ，罪魁祸首竟是李斯特菌这个“不怕冷的危险分子”！ 31](#_TOC_250016)

[学会动态](#_TOC_250015)

[【学会之窗】 33](#_TOC_250014)

[中国药学会 2019 年“全国科技工作者日”主题活动在京举办 33](#_TOC_250013)

[交流园地](#_TOC_250012)

[【交流平台】 34](#_TOC_250011)

[靶向药品进医保之后 34](#_TOC_250010)

[【学习园地】 35](#_TOC_250009)

[阿片类药物防滥用技术创新成果简介 35](#_TOC_250008)

[多肽类药物：来自“老毒物” 却是“黄药师” 38](#_TOC_250007)

[【药师风采】 40](#_TOC_250006)

[四川省医学科学院·四川省人民医院——杨勇 40](#_TOC_250005)

[邛崃市医疗中心医院——曾明辉 41](#_TOC_250004)

[贵州医科大学附属医院——杨继红 42](#_TOC_250003)

[黔西南布依族苗族自治州人民医院——黄容 42](#_TOC_250002)

[【优秀药师经验分享】 43](#_TOC_250001)

[从人工转向智能，让药学信息化“触手可及” 43](#_TOC_250000)

## 【政府要闻】

 **政策导览**

李克强在浙江杭州考察时强调

## 要做好常用药、急救药保供稳价决不能断货，决不能任性涨价

### （来源：新华社）

6 月 12～13 日，中共中央政治局常委、国务院总理李克强在浙江杭州考察。

李克强来到拱墅区和睦新村，走进居民家中关切询问老人照护、幼儿入托等情况，在社区考察居家养老服务项目。他说，居家和社区养老服务需求巨大，要大力引入社会力量增加供给，政府要加大支持，让老人过上舒适安康、快乐幸福的生活，这也让年轻人对未来充满信心。民生选项有很多，还要大力发展社区托幼、家政、助医等服务。正在休闲的老人们告诉总理，这里实施了老旧小区改造，生活环境好多了，但还希望为老楼房加装电梯。李克强说，建设宜居城市首先要建设宜居小区。改造老旧小区、发展社区服务，不仅是民生工程， 也可成为培育国内市场拓展内需的重要抓手，既能拉动有效投资，又能促进消费，带动大量就业，发展空间广阔，要做好这篇大文章。

李克强走进小区边药店，询问药品尤其是儿童用药、急救药价格和供应情况。店员反映个别国产急救药断货，而同类进口药价格高，李克强叮嘱随行同志，这是重要民生问题，要做好常用药、急救药保供稳价工作，决不能断货，决不能任性涨价。

在梦想小镇，李克强听取杭州市“双创”情况汇报。得知全国各地上万名创客来小镇创业，他十分高兴。他走进创业大街，察看人工智能、无人机医疗配送、水上遥控救援设备等创新成果。他说，小镇发展每个数据背后都有精彩的创业故事，“双创”让古老小镇变成了创业创新新平台，希望全国涌现更多这样的小镇，更多带动就业、推进创新。

李克强来到市行政服务中心，了解“最多跑一次”改革给企业和群众办事带来的变化， 并询问前来办事群众的实际感受。李克强说，这项改革便企便民，让服务对象有更多精力和时间创造财富、享受生活，下一步还要发展好“一网通办”，使办事由“手动”上网代替“脚动”跑路。李克强还听取浙江省公共信用信息平台情况介绍，他说，市场经济是信用经济，

要把企业信用作为政府完善监管、市场交易合作的重要参考，让诚信者便利经营，让失信者寸步难行，该退出市场就退出市场。**[返回目次]**

## 人类遗传资源管理条例出台

### （来源：中国政府网）

国务院总理李克强于近日签署国务院令，公布《中华人民共和国人类遗传资源管理条 例》。《条例》明确，国家加大对我国人类遗传资源的保护力度，开展人类遗传资源调查， 对重要遗传家系和特定地区人类遗传资源实行申报登记制度。外国组织、个人及其设立或实际控制的机构需要利用我国人类遗传资源开展科学研究活动的，采取与我国科研机构、高等学校、医疗机构、企业合作的方式进行。将人类遗传资源信息向外国组织、个人及机构提供

或开放使用的，应当实行备案并提交信息备份；可能影响我国公众健康、国家安全和社会公共利益的，应通过国务院科学技术行政部门组织的安全审查。

《条例》指出，人类遗传资源包括人类遗传资源材料和人类遗传资源信息。人类遗传资源材料是指含有人体基因组、基因等遗传物质的器官、组织、细胞等遗传材料，人类遗传资源信息是指利用人类遗传资源材料产生的数据等信息资料。

为促进合理利用我国人类遗传资源，《条例》规定，国家支持合理利用人类遗传资源开展科学研究、发展生物医药产业、提高诊疗技术。国家人类遗传资源保藏基础平台和数据库， 应依照国家有关规定向有关科研机构、高等学校、医疗机构、企业开放。鼓励科研机构、高等学校、医疗机构、企业利用人类遗传资源开展研究开发活动，对其研究开发活动及成果产业化，依照法律、行政法规和国家有关规定予以支持；鼓励利用我国人类遗传资源开展国际合作科学研究。

《条例》规定，采集、保藏、利用、对外提供我国人类遗传资源，不得危害我国公众健康、国家安全和社会公共利益，要符合伦理原则，保护资源提供者的合法权益，遵守相应的技术规范。禁止买卖人类遗传资源，为科学研究依法提供或使用人类遗传资源并支付或者收取合理成本费用，不视为买卖。开展生物技术研究开发活动或临床试验的，应遵守有关生物

技术研究、临床应用管理法律法规和国家有关规定。**[返回目次]**

## 今年 36 项医改重点任务公布

制定 15 个相关文件，落实 21 项重点工作

### （来源：健康报）

6 月 4 日，国务院公布《深化医药卫生体制改革 2019 年重点工作任务》。《任务》指出，认真落实党中央、国务院关于实施健康中国战略和深化医药卫生体制改革的决策部署， 坚持以人民健康为中心，坚持保基本、强基层、建机制，紧紧围绕把以治病为中心转变为以人民健康为中心，落实预防为主，加强疾病预防和健康促进，紧紧围绕解决看病难、看病贵问题，深化医疗、医保、医药联动改革，坚定不移推动医改落地见效、惠及人民群众。

《任务》明确了两方面重点工作内容。一方面，要制定 15 个相关文件，涉及领域包括健康中国行动、促进社会办医健康规范发展、鼓励仿制的药品目录、规范医用耗材使用、以药品集中采购和使用为突破口进一步深化医改、医疗机构用药管理、互联网诊疗收费和医保支付、卫生专业技术人员职称制度改革、建立完善老年健康服务体系、二级及以下公立医疗机构绩效考核、加强医生队伍管理、医联体管理、公立医院薪酬制度改革、改进职工医保个人账户、医疗保障基金使用监管等。另一方面，要围绕解决看病难、看病贵问题和加强医院管理等方面，落实 21 项具体工作。其中，解决看病难方面，要推进国家医学中心和区域医疗中心建设、有序发展医联体促进分级诊疗、深化“放管服”改革支持社会办医、促进“互联网+医疗健康”发展、统筹推进县域综合医改、实施健康中国行动、加强癌症等重大疾病防治等；解决看病贵方面，要推进国家组织药品集中采购和使用试点、推进高值医用耗材改革、巩固完善国家基本药物制度、推进医保支付方式改革、完善公立医院补偿机制、深化公立医院综合改革、深入实施健康扶贫等重点工作；加强医院管理方面，要开展公立医院绩效考核、进一步改善医疗服务等。

《任务》明确，扎实推进国家组织药品集中采购和使用试点工作，加强对中标药品质量、试点地区公立医疗机构优先使用和药款结算、中标药品及原料药生产的监测，做好保证使用、确保质量、稳定供应、及时回款等。开展好试点评估，认真总结经验，及时全面推开。**[返**

### 回目次]

**科技资源共享平台名单发布**

**（来源：健康报）**

6 月 10 日，科技部官网发布了国家科技资源共享服务平台名单。名单中共包含 50 个国

家科技资源共享服务平台，并分为 20 个国家科学数据中心和 30 个国家生物种质与实验材料资源库。其中超过 1/3 的平台与健康和生命科学相关。如国家人口健康科学数据中心、国家病原微生物资源库、国家病毒资源库、国家人类生殖和健康资源库、国家微生物科学数据中心、国家干细胞资源库等。

据悉，科技部、财政部对原有国家平台开展了优化调整工作，通过部门推荐和专家咨询， 研究形成并发布该名单，并要求平台依托单位制订国家平台 5 年建设运行实施方案，以规范

管理国家科技资源共享服务平台，完善科技资源共享服务体系，推动科技资源向社会开放共享。**[返回目次]**

## 19 项措施给基层松绑减负

### （来源：健康报）

6 月 11 日，国家卫生健康委印发《卫生健康系统解决形式主义突出问题为基层减负的措施》，从规范督查检查考核调研等活动、统筹材料收取、加强信息化管理、精简会议文件、切实为医务人员减负 5 个方面，制定了解决形式主义突出问题为基层减负的 19 项具体措施。通知要求，各地各单位要深入开展调查研究，对形式主义突出问题进行大排查，建立问题台账，逐一对照、逐条落实，年底“清账”；通过整治，切实给基层松绑减负，让基层干部腾出更多时间精力干实事、抓落实。

通知指出，实行督查检查考核计划管理，每年严格按照中央和国家机关督查检查考核计划实施，不得自行设置以地方党委和政府为对象的督查检查考核项目。检查考核评价医疗卫生机构时，不准预发通知，应直接查看常态化工作；充分运用现代医院管理工具和信息化手段，客观真实抓取医疗机构现有信息系统数据，增加随机抽查病历、现场查看等方式。同时， 要充分考虑基层承受能力，不提不切实际的高指标，合理确定工作完成时限。到基层开展调查研究要加强调研统筹，避免集中或轮番到一个点、一条线路调研，多开展“蹲点式”“暗访式”调研。

通知要求，要简化基层填报的表格、报送的材料，对相似表格进行整合，避免多头填表、重复填表；多部门需要同类事项表格、数据和材料的，应由事项牵头部门统一收取。要强化信息系统整合共享，建立信息化项目建设投资和运维经费协商会签机制，对不符合整合共享要求的信息系统不予安排运维经费；提倡合并开会、套开会议、开片会，确保会议减少 30%～ 50%；大幅精简文件，确保规范性文件减少 30%～50%，文件一般不超过 3000 字，能合并的合并。

在切实为医务人员减负方面，通知要求，对于医务人员必须填报的月报、季报、科研评价等报表，由医疗机构指定专门部门通过信息化手段共享有关内容。不得将职称外语成绩、论文、科研作为基层卫生专业技术人员晋升职称的申报条件。除国家规定相应的培训项目外， 不得要求医务人员在指定的远程继续医学教育机构获取学分，医务人员根据需求自主选择学习平台，所获学分省域间互认；医务人员参加不同类别继续医学教育项目取得的学分，在全国范围内当年度有效。家庭医生签约服务年度工作目标由各地结合本地实际确定，不得设置

超越实际的指标要求，任务目标确定后，不得层层加码。**[返回目次]**

## 22 项政策助推社会办医

### （来源：健康报）

6 月 12 日，国家卫生健康委、国家发展改革委、财政部、国家医保局等 10 部门联合发布《关于印发促进社会办医持续健康规范发展意见的通知》。《通知》强调，政府对社会办医区域总量和空间布局不作规划限制，乙类大型医用设备配置实行告知承诺制，取消床位规模要求。文件从加大政府支持力度、简化审批服务等 6 个方面入手，提出了 22 项政策措施。

《通知》明确，2019 年 9 月底前，制定出台互联网诊疗收费政策和医保支付政策，形成合理的利益分配机制。同时，基本医疗保险等社会保障的定点医疗机构实行动态化管理， 社会办医正式运营 3 个月后即可提出定点申请，定点评估完成时限不得超过 3 个月。另外， 鼓励商业保险机构投资社会办医；鼓励商业保险机构与社会办医联合开发多样化、个性化健康保险产品；鼓励医保定点社会办医在省级药品集中采购平台带量采购药品，自主议价，医保部门按不高于集中采购平台价格制定支付标准进行支付。

《通知》要求，2019 年年底前，各地制定政府购买医疗卫生服务实施办法，明确购买服务的主体、内容、方式、程序和监督管理等细则。支持向社会办基层医疗机构购买服务， 通过开展养老照护、家庭病床、上门诊疗等服务方便居民。支持三级公立医院与社会办医共享医学影像、医学检验、病理诊断等服务，形成全社会医疗合作管理体系，有关服务协议可以作为社会办医相关诊疗科目登记依据。同时，允许符合条件的在职、停薪留职医务人员申请设置医疗机构。

《通知》还给出了包括优化校验服务、优化职称评审、提升临床服务和学术水平、加大培训力度 4 项措施。《通知》指出，卫生健康行政部门要依法依规校验医疗机构，重点审查医疗服务能力和医疗质量。鼓励有条件的地方探索实行三级医院分阶段执业登记，并制定具体实施办法，在医疗机构设置批准书有效期内，允许先行登记不少于基本标准 60%的床位并执业运行。另外，社会办医专业技术人员与公立医疗机构专业技术人员同等参与职称评审， 且不受岗位比例限制。医学类科研项目承担单位的选择，一律不得对拟作为项目承担单位医疗机构的性质进行限制。同时，各地政府使用财政性资金开展或以各级卫生健康行政部门名

义组织的相关业务和人才培训，要为符合条件的各类医疗机构平等提供名额。**[返回目次]**

## 穿透式监管利于药价正本清源

### （来源：健康报）

据报道,财政部将组织部分监管局和各地财政部门开展医药行业会计信息质量检查工

作，通过对医药销售环节开展穿透式监管，对医药企业费用的真实性、合规性开展大检查。

剖析药品从生产到销售各个环节的成本利润构成，揭示药价形成机制，为综合治理药价虚高、解决人民群众看病贵问题提供一手资料。

药企销售费用畸高的问题被诟病已久。治病治根，对症开方。作为监管部门，必须有过硬监管举措。一方面，利用大数据监管原料药商，对他们的生产、出货进行全程监控，坚决打击“囤积居奇，串通垄断”。另一方面，对于药品推销的中间环节，实施全员监管机制， 减少药品销售的“灰色地带”，确保药价回到合理水平。

此次财政部联合国家医保局检查主流药企，目的是核实医药行业费用、成本、收入等方面的真实性。例如一些销售费用是否真实发生并有充分依据，是否存在从同一机构大量取得发票，会议等费用是否真实。同时，还将对是否存在按照采购药品数量给医疗机构或个人返点，通过专家咨询费、研发费、宣传费等方式给予回扣重点检查。此举是国家应对药品价格虚高的有力举措，有助于规范经营，推动创新型药企的健康发展和医药产业整合，实现多赢。

### [返回目次]

**DRG 国家试点明确“三步走”**

**（来源：健康报）**

6 月 5 日，国家医保局、财政部、国家卫生健康委、国家中医药管理局发出《关于印发

按疾病诊断相关分组付费国家试点城市名单的通知》，北京、上海、西安等 30 个城市成为国家试点城市。《通知》要求，各试点城市及所在省份要在国家 DRG 付费试点工作组的统一领导下，按照“顶层设计、模拟测试、实际付费”三步走的思路，确保 2020 年模拟运行，

2021 年启动实际付费。

《通知》要求，各试点城市要完善医保付费信息系统，确保试点医疗机构与医保支付系统的顺畅对接；按照国家制定的 DRG 分组技术规范的要求，在核心 DRG（A-DRG）的基础上， 制定地方 DRG 分组体系和费率权重测算等技术标准，实现医保支付使用的 DRG 分组框架全国基本统一；统一 DRG 医保信息采集，并统一报送；指导参与 DRG 试点的医疗机构完善内部医疗管理制度，健全以保证质量、控制成本、规范诊疗、提高医务人员积极性为核心的管理机制。

《通知》明确，各省级医保部门要会同财政、卫生健康、中医药管理部门成立试点工作指导组，同步建立专家团队。各试点城市要成立由医保、财政、卫生健康、中医药管理等部门组成的试点领导机构。**[返回目次]**

## 关于第三批鼓励研发申报儿童药品建议清单的公示

### （来源：国家卫健委药物政策与基本药物制度司网站）

为进一步落实国家卫生计生委等 6 部门《关于保障儿童用药的若干意见》要求，丰富儿童适用药品的品种、剂型和规格，满足儿科临床用药需求，2019 年，国家卫生健康委、工业和信息化部、国家药品监管局继续紧密围绕我国儿童疾病谱以及相关企业研发生产能力， 组织国家卫生健康委儿童用药专家委员会等有关专家结合中国大陆境内尚未注册上市且临 床急需的儿童用药现状，基于循证原则筛选论证，并充分听取了相关专业学（协）会意见， 提出了《第三批鼓励研发申报儿童药品建议清单》。现予以公示，公示期 5 日。如有异议，

可通过国家卫生计生委儿童用药专家委员会办公室反映。电话：（010）68797753

邮箱：ertongyongyao@126.com

附件：[第三批鼓励研发申报儿童药品建议清单](http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s3577/201905/80c7ad723b334fa187bb79cf371ea96f/files/19d1060a9a2c44ee9c70c333133612d4.docx)

2019 年 5 月 31 日

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 序号 | 药品通用名 | 剂型 | 规格 |
| 1 | 地西泮 | 口服液 | 1mg/ml, 100ml |
| 2 | 利多卡因 | 喷雾剂 | 10mg/喷, 50ml |
| 3 | 螺内酯 | 口服液 | 1mg/ml, 5ml |
| 4 | 西地那非 | 口服混悬剂 | 10mg/ml, 112ml |
| 5 | 依那普利 | 口服液 | 1mg/ml, 150ml |
| 6 | 索他洛尔 | 口服液 | 1mg/ml |
| 7 | 双嘧达莫 | 口服混悬液 | 10mg/ml |
| 8 | 蛋白 C | 注射剂 | 500 IU |
| 9 | 氯吡格雷 | 混悬液 | 1mg/ml, 50ml |
| 10 | XIII 因子 | 注射剂 | 250 IU |
| 11 | 四氢生物蝶呤 | 片剂 | 20mg、100mg |
| 12 | 西多福韦 | 注射液 | 75mg/ml,5ml |
| 13 | 无水甜菜碱 | 散剂 | 180g |
| 14 | 他克莫司 | 颗粒剂 | 1mg |
| 15 | 阿那白滞素 | 皮下注射液 | 100mg/0.67ml |
| 16 | 噻吗洛尔 | 凝胶 | 2% |
| 17 | 乙琥胺 | 糖浆 | 100ml:5g |
| 18 | 舒噻嗪 | 片剂 | 100mg |
| 19 | 盐酸右美托咪定 | 鼻喷剂 | 1.0g:200μg |
| 20 | 阿司匹林 | 口服液 | 5mg/ml |
| 21 | 后叶加压素 | 注射剂 | 20IU/ml |
| 22 | Ataluren | 颗粒剂 | 125mg |
| 23 | 睾酮 | 注射剂 | 100mg/ml,10ml |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 24 | 伏立康唑 | 口服混悬液 | 40mg/ml |
| 25 | 磺胺甲恶唑+甲氧苄啶 | 混悬液 | 200mg/ml （磺胺甲恶唑）;40mg/ml（甲氧苄啶）,5ml |
| 26 | 吗替麦考酚酯 | 口服混悬剂 | 200mg/ml, 175ml |
| 27 | 西罗莫司 | 软膏 | 0.50% |
| 28 | 盐酸曲恩汀 | 胶囊 | 250mg |
| 29 | 吡斯的明 | 注射液 | 1mg/ml |
| 30 | 缬沙坦 | 口服溶液 | 3mg/ml, 160ml |
| 31 | 奎尼丁 | 口服液 | 1mg/ml |
| 32 | 苯丁酸钠 | 片剂 | 500mg |
| 33 | 甲硝唑 | 口服液 | 40mg/ml, 5ml |
| 34 | 胺碘酮 | 混悬液 | 1mg/ml, 100ml |
| 35 | 苯乙酸钠+苯甲酸钠 | 注射液 | 50ml |
| 36 | 曲普瑞林 | 注射剂 | 11.25mg |
| 37 | 奈拉滨 | 注射液 | 250mg/支 |

### [返回目次]

**【医改新政】**

**深化医改重点抓两条**

**（来源：健康报）**

6 月 10 日，国务院新闻办公室举行国务院政策例行吹风会。国家卫生健康委副主任、

国务院医改领导小组秘书处副主任王贺胜表示，近日，国务院办公厅印发深化医改 2019 年重点工作任务，紧紧围绕把以治病为中心转变为以人民健康为中心，落实预防为主，加强疾病预防和健康促进；紧紧围绕解决看病难、看病贵问题，深化医疗、医保、医药联动改革， 坚定不移推动医改落地见效、惠及人民群众。

王贺胜指出，公立医院综合改革已经进入了新阶段，持续深化公立医院综合改革重点要抓好两方面的工作。一是按照党中央、国务院确定的顶层设计，持之以恒推进“三医联动” 改革。二是开展建立健全现代医院管理制度的试点。下一步，将全面贯彻落实党中央、国务院医改决策部署，把年度改革任务全部纳入台账，按季度通报，强化责任落实。同时，加强改革谋划和宣传引导，凝聚改革共识，推动医改取得更大成效，以优异成绩庆祝新中国成立

70 周年。**[返回目次]**

## 医师药师联合门诊对血栓说“不”

### （来源：健康报）

日前，河南省首家医师药师联合抗栓门诊在河南省人民医院开诊。该门诊由血管外科与药学部联合开设，旨在为长期抗栓治疗患者提供规范化的管理和指导，减少相关并发症发生， 有效提升抗栓治疗效果和患者生活质量。

据河南省人民医院血管外科主任翟水亭介绍，在抗栓治疗过程中，抗栓药物扮演着重要角色，很多疾病如心脏瓣膜置换术后、深静脉血栓、肺栓塞、房颤等，都需要进行针对性抗栓药物治疗，有些患者需终身服药。然而，多数患者缺乏抗栓管理意识和常识，治疗不规范影响着治疗效果。医师药师联合抗栓门诊的成立，有助于为患者提供系统、规范的抗栓治疗。

### [返回目次]

**【医保动态】**

**降低药费今年出“两招”**

**（来源：健康报）**

在国务院新闻办公室 6 月 10 日举行的国务院政策例行吹风会上，国家医保局医药服务管理司司长熊先军表示，今年，国家医保局将在降低药品费用方面主要做好两方面工作。

一是开展 2019 年国家医保药品目录调整工作，把更多临床价值高、药物经济性好的药品纳入目录，更好地满足广大参保人员合理的临床用药需求，有效降低患者用药负担。同时， 开展药品目录的准入谈判，通过以市场换价的方式切实降低药品价格。

二是进一步扩大集中采购规模。通过开展国家组织药品集中采购和使用试点的评估工作，继续加强试点情况的监测和指导，启动试点评估，总结试点经验，优化完善药品集中采购制度，研究部署扩大试点工作，进一步让更多的地区、更多的药品参加到集中采购中，从而让更多患者享受到集中采购的政策福利。

熊先军表示，将 17 种抗癌药纳入医保目录以来，国家医保局加强调度，督促各省按月

上报进展情况，从目前各地上报的情况来看，此项工作进展比较顺利。截至今年 3 月底，累

计报销人次达到了 20.94 万人次，报销金额达到 10.58 亿元。**[返回目次]**

## 国家异地就医结算系统再扩容

### （来源：健康报）

6 月 6 日，国家医保局、财政部联合发出《关于切实做好 2019 年跨省异地就医住院费用直接结算工作的通知》。《通知》明确，2019 年年底前，力争将全国 85％以上三级定点医院、50％以上二级定点医院、10％以上其他定点医院接入国家异地就医结算系统；2020 年年底前，基本实现符合条件的跨省异地就医患者在所有定点医院住院能直接结算。

《通知》要求，各统筹地区医保部门稳步扩大跨省定点医院覆盖范围。要全面梳理在确定跨省定点医疗机构方面是否存在歧视性规定，将不同投资主体、经营性质的医保定点医疗机构一视同仁纳入跨省定点医疗机构覆盖范围。对主动要求接入系统的定点医疗机构，按当地政策和时限要求，经过系统改造后接入国家异地就医结算系统。

《通知》提出，省级医保部门要以流动人口和随迁老人需求为重点，优化简化备案程序。鼓励全省统一异地住院备案政策。鼓励省级医保部门探索建立统一的省级备案渠道。鼓励各统筹地区学习推广部分地区备案工作“零跑腿”“不见面”做法的经验。**[返回目次]**

## 医保个人账户取消不影响待遇

### （来源：健康报）

6 月 4 日，国家医保局官方微信公众号发布消息，对城乡居民基本医疗保险门诊保障政策进行解读。该消息指出，社会上有观点对“取消个人（家庭）账户”的理解并不准确，给参保人员带来一些困惑。事实上，城乡居民医保个人（家庭）账户取消并不会降低居民的医保待遇，而是通过推进门诊统筹进行替代实现的。

国家医保局表示，居民医保个人（家庭）账户，主要用于支付参保人在门诊发生的医疗费用，在制度建立初期对培育个人参保意识、促进个人参保缴费、迅速扩大参保覆盖面等发挥了积极作用。但这一方式存在一定局限性，而且随着居民医保筹资标准提高和保障能力增强，实践中其弊端逐步显现。一是额度很小，保障不足，实际上难以起到门诊保障的作用。二是共济能力差，仅限于个人或家庭使用，还削弱基金整体保障能力。三是易诱发滥用。居民医保门诊保障向门诊统筹过渡和转换，相较于原有的个人（家庭）账户，可以在全体参保人中实现互助共济，有利于为参保人提供更加公平的医保待遇，为解决上述弊端提供了实现

途径。**[返回目次]**

## 【药监动态】

## 国家药监局调整临床研究用生物制品进口政策

解决企业购买参照药品时遇到的实际困难

### （来源：中国医药报）

为支持和鼓励生物类似药的研发，更好地满足公众用药需求，5 月 28 日，国家药品监管局发布《关于生物类似药临床研究用原研参照药进口有关事宜的公告》（2019 年第 44 号）

（以下简称《公告》），根据国内企业对生物类似药研发工作的实际需求，决定对与在我国获批进口注册或临床试验的原研药品产地不一致的同一企业的原研药品，可作为生物类似药临床研究用参照药予以一次性进口。

《公告》要求，申请人应尽可能选择已在我国获批进口注册或临床试验的原研药作为生物类似药临床试验用参照药。为保护受试者安全，申请人如果想选择与上述原研药同一企业但产地不一致的原研药品作为参照药，在临床试验开始前，应提供不同产地原研药之间可比的证据；或按照我国药监部门关于生物类似药研究与评价的相关技术指导原则要求，开展不同产地原研药品的比对。在研究并证明二者可比后，申请人可以补充申请方式提交国家药监局药品审评中心，药品审评中心审评认可后，申请人方可将未获批产地的原研药用于临床试验。《公告》同时要求，申请人在研发各个阶段开展相似性比较研究所选择的参照药，应为同一产地产品。

2018 年 11 月 30 日，国家药监局已发布《关于临床试验用生物制品参照药品一次性进口有关事宜的公告》（2018 年第 94 号），明确申请人可对符合一定条件的原研药申请一次

性进口，以用于临床试验的参照药。可以申请一次性进口的生物制品范围包括：国内已经批准注册，但药品研发机构或者生产企业无法及时从国内市场获得的原研生物制品；以及国外已上市、国内尚未批准注册但已获批开展临床试验的原研生物制品。

据了解，此次《公告》的发布旨在为部分企业解决购买参照药品时遇到的实际困难。**[返回目次]**

## 国家药监局就 ICH E2B（R3）实施指南公开征求意见

推进持有人递交药品上市后安全性报告

### （来源：中国医药报）

1. 月 28 日，国家药品监管局发布通知，就《上市后个例安全性报告（ICSRs）E2B（R3） 实施指南》及《上市后个例安全性报告（ICSRs）E2B（R3）实施指南问答文件》向社会公开征求意见。通知显示，公众可将意见反馈至国家药监局药品评价中心，意见反馈截止日期为２０１９年 6 月 27 日。

E2B（R3）是我国药品监管机构加入 ICH 后决定适用的 5 个 ICH 二级指导原则之一， 用于推进持有人向国家药品不良反应监测技术机构递交药品上市后个例安全性报告。上述指南文件依据 E2B（R3）指南和中国药品监管要求编制，描述了个例安全性报告电子传输中数据元素项目、元素编码规则、元素间逻辑校验关系，以及传输标准等内容，促进上市后个例安全性报告在不同机构之间共享和交换，以指导持有人以 E2B（R3）格式递交个例安全性报告，增强持有人等机构与监管机构在信息传输方面的协调性和一致性。

据了解，2017 年 6 月，我国药监部门正式加入 ICH，2018 年 6 月，国家药监局成为 ICH 管委会成员。按照 ICH 规定，实施 3 个一级指导原则是成为 ICH 成员的必要条件；完全实施1 个、部分实施 4 个二级指导原则是成为管委会成员的条件。

加入 ICH 后，国家药监部门于 2018 年 1 月发布了《关于适用国际人用药品注册技术协调会二级指导原则的公告》（2018 年第 10 号），决定适用 5 个 ICH 二级指导原则。其中， 药品不良反应监测适用 E2A、E2D、M1 及 E2B（R3）指导原则，分为三个阶段实施，以逐步提高我国药品生产企业全生命周期管理水平。2018 年 5 月 1 日起，药物临床研究期间报告严重且非预期的药品不良反应适用 E2A、M1 及 E2B；2018 年 7 月 1 日起，报告上市后药品不良反应适用 E2D；2019 年 7 月 1 日起，报告上市后药品不良反应可适用 M1 及 E2B（R3）； 2022 年 7 月 1 日起，报告上市后药品不良反应适用以上技术指导原则。

目前，国家药监局已于今年 4 月正式发布 M4 模块一文件：行政文件和药品信息，要求自今年 7 月 1 日起，对 2018 年第 10 号公告规定情形的药品注册申请，申请人应按照 M4 模

块一文件要求提交资料。此外，记者了解到，E2A 和 E2D 也已正式实施，其中文翻译稿正在征求意见中。**[返回目次]**

最新一批参比制剂公示，495 个产品中注射剂近一半

## 注射剂仿制药一致性评价有望加速

### （来源：中国医药报）

1. 月 3 日，国家药品监管局药品审评中心（以下简称“药审中心”）公示《化学仿制药

参比制剂目录（第二十二批）》。此次公示的 495 个参比制剂中，注射剂参比制剂为 231

个，占比约 47%。这也是药审中心继《化学仿制药参比制剂目录（第二十一批）》首次公示注射剂参比制剂之后，第二次公布大批量的注射剂参比制剂目录。资料显示，《化学仿制药参比制剂目录（第二十一批）》公示的 327 个化学仿制药参比制剂中，注射剂参比制剂为

236 个。

相关人士指出，参比制剂目录公布旨在规范仿制药审评和一致性评价工作，优化工作程序，强化服务指导，避免企业在仿制药一致性评价过程中选错参比制剂。记者了解到，上述参比制剂目录中产品均来自国家药监部门仿制药一致性评价备案平台及在审品种。注射剂参比制剂在目录中大量出现，不仅意味着大量注射剂品种已被企业主动申报仿制药一致性评价，还意味着在目录指导下，我国注射剂仿制药一致性评价工作将进一步加速。

值得注意的是，在此次公示的 495 个参比制剂中，有 299 个参比制剂显示“未进口原研

药品”字样。其中注射剂参比制剂“未进口原研药品”数量达 139 个。

根据 3 月 28 日国家药监局发布的《关于发布化学仿制药参比制剂遴选与确定程序的公告》，化学仿制药参比制剂遴选应以为公众提供高质量的仿制药品为目标，按以下顺序选择： 首选原研药品，选择顺序依次为国内上市的原研药品、经审核确定的国外原研企业在中国境内生产或经技术转移生产的药品、未进口原研药品；在原研药品停止生产或因质量等原因所致原研药品不适合作为参比制剂的情况下，可选择在美国、日本或欧盟等管理规范的国家或地区获准上市的国际公认的同种药品、经审核确定的在中国境内生产或经技术转移生产的国际公认的同种药品；最后是“其他经国家药品监督管理局评估确定具有安全性、有效性和质量可控性的药品”。

大量参比制剂为“未进口原研药品”，意味着这些参比制剂尚未在我国境内上市，企业在进行仿制药一致性评价时，需要参照国外橙皮书或者到国外购买。**[返回目次]**

重组人凝血因子Ⅷ和凝血因子Ⅸ临床试验指导原则发布

## 血友病治疗药物临床试验有了细化要求

### （来源：中国医药报）

6 月 11 日，国家药品监管局发布通知，发布了《重组人凝血因子Ⅷ临床试验技术指导原则》和《重组人凝血因子Ⅸ临床试验技术指导原则》，这是我国针对相关制品临床试验首次发布指导原则。

《重组人凝血因子Ⅷ临床试验技术指导原则》《重组人凝血因子Ⅸ临床试验技术指导原则》分别适用于治疗和预防血友病 A 患者出血症状的重组人凝血因子Ⅷ制品、血友病 B 患者出血症状的重组人凝血因子Ⅸ制品上市前和上市后进行的临床试验。

通告显示，目前治疗血友病的主要手段为相应凝血因子的替代治疗，已上市产品主要是血源性凝血因子和基因重组类凝血因子。随着更多血友病患者趋向选择预防性治疗，对重组凝血因子Ⅷ和重组凝血因子Ⅸ制品的需求量也相应增加。目前国内多家企业正积极进行重组人凝血因子Ⅷ制品的研发和申报，同时国外多家企业也申报了重组人凝血因子Ⅷ和凝血因子Ⅸ制品的进口注册。在此之前国内尚无相关指导原则进行规范指导。

针对这一现状，上述两个指导原则根据国内外重组人凝血因子Ⅷ和重组人凝血因子Ⅸ的临床研究经验，提出相关制品临床研究建议和注意事项。两个指导原则均分为前言、适用范

围、研究概述、上市前研究、上市后研究、生产工艺变更制品的研究和风险管理计划七个方面。

重组人凝血因子Ⅷ和重组人凝血因子Ⅸ的临床试验均应遵循《药品临床试验质量管理规范》（GCP）的要求。由于血友病 A、血友病 B 发病率较低，上市前研究的数据可能不足以全面评估重组人凝血因子Ⅷ制品和重组人凝血因子Ⅸ制品的有效性和安全性（特别是免疫原性）。因此，为全面评估产品的有效性和安全性，并考察上市后常规用药与上市前临床试验结果的长期一致性，需开展上市后临床研究。上述两个指导原则均要求，临床试验中纳入的患者应涵盖不同年龄段人群，包括成人和青少年（≥12 岁）以及儿童（＜12 岁）。通知明确，已获批产品发生重要生产工艺改变以至于可能影响产品有效性和安全性，需要进行临床试验时，指导原则同样适用。

据悉，上述两个指导原则曾于 2018 年 4 月 19 日至 2018 年 5 月 18 日在药审中心网站征

求意见，共收到有效反馈意见 89 条，其中涉及重组人凝血因子Ⅷ指导原则意见 63 条，涉及

重组人凝血因子Ⅸ指导原则意见 26 条。**[返回目次]**

#  行业资讯

## 【热点聚焦】

## 发展仿制药，原料药的关键作用不可忽视

### （来源：中国医药报）

我国是原料药生产和出口大国。近年来，在促进医药产业转型升级、加强环保治理的大环境下，业内开始弥漫一种观念，认为处于上游、门槛较低、能耗较大、产能过剩、科技含量和附加值较低的原料药是我们可以放弃或转移出去的低端领域。本土原料药生产真的不再重要吗？

实际上，我国原料药产业的集约化优势不是一朝一夕形成的，目前面临的一些困难与瓶颈也是发展中必然要经历的蜕变。长期来看，原料药在我国医药产业链中的重要地位不仅不会衰落，反而愈发凸显。

### 成本王牌 带量采购要求仿制药企业对制剂生产成本有更强控制力

我国仿制药开始进入价格与国际接轨时代。如何在保证优质低价的同时保持盈利，使企业有可持续发展的动力，是所有仿制药企业都要面对的问题。

原料药作为仿制药生产过程中成本占比最大的一环，是仿制药企业参与集中采购进行价格竞争必须考虑的关键因素。在一致性评价对仿制药工艺和质量要求趋于一致的情况下，原料自供和规模化生产是企业控制成本应该优先考虑的方向。如果仿制药企业拥有原料药优势，就意味着有了一张竞争的王牌，能够在采购议价中让出更多利润空间，以获得更多采购量和市场份额。而制剂销量的增加既能提升企业制剂生产线的开工率，又能间接提升原料药生产线的使用效率，进而摊低原料药和仿制药生产的固定成本。成本的降低又能反向增加产品的利润空间，使企业让出的盈利得到一定回补。

例如成都倍特药业中标的富马酸替诺福韦二吡呋酯片和头孢呋辛酯片，原料药由其子公司四川仁安药业生产；正大天晴药业集团虽然有不少原料药来自采购，但其中标的恩替卡韦

分散片所用的原料药，则是由其全资子公司润众药业保障供应的；其他在带量采购中中标的企业也大都有自己的原料药生产基地。

### 安全要求 关联审评将原料药与成药制剂进行捆绑管理

2017 年底，我国开始实行原料药、药用辅料、药包材与制剂一并审评审批。截至 2019

年 3 月 5 日，国家药监局药品审评中心官网公布的 2929 个原料药登记信息中，有 180 个被

已上市成药制剂所关联，其中包含 58 个进口原料药，关联审评工作取得了一定进展。

实际上，关联审评的目的除了加快我国药品监管与国际接轨步伐、节省审评资源、降低对制药行业的行政限制、加强技术要求以外，最重要的是强调原、辅、包企业与制剂企业应在药品生产中相互依存，互相监管，并在医药产业链中勇于承担各自的责任，推动行业健康发展。制剂企业需要上游原料药厂商的授权使用、质量保障和持续稳定供应，原料药企业也需要与下游制剂厂商合作进行申报并获得采购订单，原料药企业和制剂企业有一定程度的绑定，原料药企业对于终端制剂的质量也负有责任。当然，原料药企业可以供应多个制剂厂商， 制剂企业也可以关联多个原料药供应商，原料药企业在供应链市场不再缺乏话语权，而是有了较大的选择权。近年来国内市场出现的原料药垄断控销现象对下游制剂厂商造成了较大打击，关联审评能使原料药和制剂企业在事前互相遴选，建立牢固的、长期的合作关系，一定程度上规避原料药企业单方面违约行为。对于自建原料药生产线的制剂企业，则可以直接关联审评，而不必对原料药进行登记，减少了一些程序。

### 质量关键 一致性评价和 MAH 制度对原料药质控提出更高要求

我国仿制药质量和疗效一致性评价工作的目标直指原研药替代，但进度仍较慢。细究仿制药难以通过一致性评价的原因，关键在于原料质量和处方工艺是否符合要求。原料药则是所有制药原料中的重中之重，原料药的纯度、杂质、稳定性、手性、晶型、粒径等都会影响最终仿制药的质量。所以，寻求通过一致性评价的制剂厂商都会精心甄选原料药供应商，一旦选定，将会是长期的、稳定的合作关系。通过一致性评价后，新增或变更原料药供应商对制剂厂商而言或许是一种“灾难”——口服固体制剂很可能需要重做生物等效性试验，注射粉针类制剂受原料药影响很大，变更原料药来源几乎意味着要重做一致性评价。当然，原料药企业也面临着机遇与挑战，提高原料药质量、做好原料药质控，是获得制剂厂商采购订单的前提。

药品上市许可持有人（MAH）制度今年结束试点后有望在全国推行。该制度虽然将药品上市与生产作了分离，但许可持有人的责任是全面的，即须对药品临床前研究、临床试验、生产制造、销售配送、不良反应报告等药品全生命周期承担全部法律责任，其中也包括对生产制剂所选用的原料药质量负责。上市许可持有人要把控质量规避风险，得先从上游入手， 遴选合格的原料药供应商，再委托给制剂代工厂进行生产，并对该过程进行持续的监督管理。原料药企业应遵守供货合同约定，提供质量合格的原料药。

### 原料药进口 并非制剂企业面对上游的终极解决方案

国内药品监管趋严提升了对进口优质原料药的需求，原料药供应不稳定导致制剂企业寻求原料药进口替代，多项政策出台降低了原料药的进口门槛，多重因素导致关注国外原料药的制剂企业越来越多，尤其是来自印度的原料药，受到我国很多制剂企业的青睐。据中国医药保健品进出口商会统计，2018 年我国共有 6616 家企业经营有原料药进口业务，比 2017

年增加 147 家，比 2016 年增加 319 家；2018 年我国从印度进口的原料药金额达到 5.62 亿美元，同比增长 10.85%，比 2016 年增长 39.45%。

不可否认，相比我国，印度原料药有些独特的竞争优势，例如法律法规体系与西方更接轨、环保成本相对较低、政府扶持力度较大等。此外，印度医药行业协会话语权较大，政府不能随便让原料药工厂停产，供应相对稳定。近年来，“印度制造”计划在原料药领域有所体现，印度越来越多的药企开始将产业链向原料药和医药中间体延伸，这一方面是成本和监管前移的要求，另一方面则是为了减轻对我国原料药的依赖。印度正在缩小与我国在原料药领域的差距，我国生产原料药的综合成本比较优势在逐渐减弱。

我国制剂企业考虑使用印度原料药，大都不是因为印度原料药质量更优，而更多是出于无奈。我国原料药拥有上下游产业链优势，上有强大的基础化工和精细化工产业打基础，下有众多的终端制剂企业保需求；国内 CDMO（合同研发生产服务）公司很多，培养了大批技术人才，可以定制种类繁多的原料药，能满足新药研发的需求；国内市场透明度较高，审计成本较低，上下游沟通更便利。但是，由于近年来政策调整、市场变化等因素造成部分原料药产能优势丧失，垄断控销导致市场形势莫测，监管趋严导致有些原料药品质不能满足要求， 制剂企业不得不将部分原料药采购视线转向境外，印度就成了一个重要的采购来源地。

从供应安全角度来说，完全依赖进口存在较大风险。一旦出现供应商提价、货物质量问题、供应国政局变动、贸易政策变化等情况，原料药进口过程很容易受到影响。因此，依赖进口并不是制剂企业解决上游原料药供应问题的终极方案，境外原料药供应商更适合作为第二或第三供应来源，首选来源还是应该在国内。只有需求量小、国内缺乏供应或质量不能满足要求的原料药，短时间内可以依赖进口，长期来看还是要在国内想办法。

### 发展趋势 制剂企业纷纷布局原料药生产

在医药产业转型升级不断深化的背景下，很多企业将产业链从原料药延伸到制剂领域， 例如已经成功转型的海正药业、石药集团，正在转型路上的天药药业、江北药业等。也有不少制剂企业更重视上游供应链安全和维持竞争力，纷纷布局原料药生产，积极抢占产业链要素。有的自建原料药生产基地，例如北京嘉林在其首仿药阿乐上市多年后，在天津武清开发区兴建了阿托伐他汀钙原料药生产基地；复星医药控股子公司重庆药友拟投资 10 亿元在湖南常德打造原料药国际化产业基地，为药友及复星医药供应高品质原料药；悦康药业早在多年前就开始布局原料药，其在安徽太和和河南项城有两家原料药生产基地，以解决集团的部分原料药供应问题。有的通过投资收购获得并提升原料药生产能力，如亚宝药业收购清松制药 75%股权，获得了其原料药和中间体的研发和生产能力，确保公司产业链上下游发挥协同作用；东诚药业收购中泰生物制品有限公司 70%股权，实现原料药的低成本采购和全球化协同。

转型升级不能简单地理解为将低端产业转移出去，将多余产能淘汰掉，上游企业全往下

游发展。无论是从上游发展到下游，还是从下游反控上游，甚至一直在上游行业中精耕细作， 都可以实现转型升级。对于原料药企业而言，不断研发扩展产品线，积极投入技术创新与工艺改造，提高产品科技含量与附加值，使生产过程更加绿色环保，增强在细分领域话语权， 同样能够实现转型升级，并在医药产业链和市场竞争中占有一席之地。

作者单位：中国医药保健品进出口商会**[返回目次]**

## 2019 年度最值得关注的药物（上）

### （来源：中国医药报）

科睿唯安的 Cortellis 团队日前发布报告，预测2019 年度最值得关注的药

物有 7 个（见表），它们上

市后5 年内的销售额有望达到“重磅炸弹”级别（达到或超过 10 亿美元）。这 7

个药物具有 3 个共同点：首先是面临多样化的竞争；其次是疾病领域高度集中，7 个药物的治疗领域几乎全

部集中在以“遗传疾病”和“过度免疫反应（包括自身免疫）”为特征的疾病领域；第三是同质化药物与利基药物形成鲜明对比。与竞争激烈的快速跟进药物开发模式相比，利基药物的开发吸引了更多的投资。这类药物的突破点主要集中在“罕见病用药”“未满足的临床需求”“安全性、有效性、顺应性存在缺陷” 等方面。2019 年值得关注的 7 个药物中有很大一部分是利基药物，且这些药物大都获得了优先审评、突破性疗法或快速通道等审评认定。这 7 个药物具体包括：

### 类风湿性关节炎新药：Upadacitinib

类风湿性关节炎是一种慢性、进行性、侵蚀性的自身免疫性疾病，其发病原因目前尚不明确，临床上也没有治愈方法。药物治疗主要以减轻症状和推后疾病发作时间为目的。从发病率来看，类风湿性关节炎影响全球人口的 0.3%～1%。

Upadacitinib 是由艾伯维研发的一种口服 JAK1 抑制剂。JAK 家族分子调控功能的紊乱与类风湿性关节炎发病机制中促炎介质的生产有关，因此，抑制 JAK 蛋白可以有效地控制类风湿性关节炎。

2018 年 12 月，艾伯维分别向美国和欧盟递交了 Upadacitinib 的新药申请资料。Cortellis 团队预测，该药在美国和欧盟获批成功率均为 95%。从时间来看，该药在美国的上市时间为 2019 年 9 月，在欧盟的上市时间为 2019 年 10 月。从市场预测来看，该药到 2023

年的销售额将突破 22 亿美元。

除类风湿性关节炎外，Upadacitinib 治疗溃疡性结肠炎、银屑病关节炎、克罗恩病和异位性皮炎的三期临床试验正在进行中；治疗强直性脊柱炎的临床试验也已经进行到了二期；治疗巨细胞动脉炎的临床试验计划也已启动。

如果 Upadacitinib 顺利获批，预计将在 2019 年上市。但该药上市后将面临同类药物的激烈竞争（尤其生物药），而且这些生物药大多都是临床上使用多年的推荐药物。

生物药作为该领域的市场霸主，大部分产品的作用机制为 TNF 抑制剂，如 Humira（修美乐）、Enbrel（恩利）、 Simponi（欣普尼）、 Remicade（类克）和 Cimzia 等。《美国风湿病学会类风湿关节炎的治疗指南》推荐这些药物作为抗风湿病的二线治疗药物。除品

牌生物药之外，生物类似物的上市进一步增加了该领域的竞争程度。比如，Humira（2017 年销售额为 187.7 亿美元）吸引了很多仿制药公司的青睐，其生物类似物已经于 2018 年进

入欧盟市场，并将于 2023 年在美国上市。

除 TNF 抑制剂被推荐作为抗风湿病二线治疗用药外，在使用最新的药物之前，“非 TNF 抑制剂生物药” 在临床上也通常被推荐为二线用药。如 Actemra（雅美罗）、Orencia（阿巴西普）、Rituxan（美罗华）等，它们的临床定位为 TNF 生物药的替代产品或 TNF 抑制剂治疗失败后的二线用药。

除生物药外，Upadacitinib 也将面临来自其他 JAK 抑制剂的直接竞争。该领域的First-in-Class 药物 Xeljanz（尚杰）是一种广谱 JAK 抑制剂。美国风湿病学会建议其作为生物药治疗失败的二线用药。2017 年，Xeljanz 的销售额为 13.5 亿美元，预计 2023 年将增至 31.9 亿美元。

礼来公司的 Olumiant 为 JAK1/JAK2 的选择性抑制剂，于 2017 年进入欧盟和日本市场， 2018 年进入美国市场。2017 年，Olumiant 的销售额为 4500 万美元，预计 2023 年的销售额将突破 10.6 亿美元（约为 Upadacitinib 的一半）。Olumiant 同样也面临诸多挑战，比如其标签上的黑框警告比 Xeljanz 的更广泛。

### 脊髓性肌萎缩症新药：Zolgensma

脊髓性肌萎缩症（SMA）是一种表现为肌肉消瘦的疾病，主要影响婴儿和儿童，且年龄越小致死率越高。

Zolgensma 由 AveXis 与诺华联合开发，为一种通过注射给药的基因治疗药物。2018 年第三季度，AveXis 向美国、欧盟和日本提交了 Zolgensma 用于治疗Ⅰ型脊髓性肌萎缩症的上市申请。据 Cortellis 团队预测，该药在美国、欧盟和日本的获批成功率均为 95%。预计Zolgensma 今年的销售额将达到 7.6 亿美元，2020 年增至 12.7 亿美元，2023 年将突破 22 亿美元。

2016 年，该领域的 First-in-Class 药物 Spinraza 在美国上市，2017 年在欧盟上市， 该药曾获孤儿药物与突破疗法资格。如果 Zolgensma 成功获批，也将面临激烈的市场竞争。

Ionis 制药和 Biogen 联合开发的 Spinraza，2016 年 12 月在美国获批，成为美国第一个用于 SMA 治疗的药物。2017 年 6 月，Spinraza 又在欧盟获批。2017 年，该药实现全球销售收入 8.83 亿美元，Cortellis 团队预测 2023 年该药销售额将突破 22.7 亿美元。

从获批范围来看，与 Spinraza 被批准用于所有类型的 SMA 相比，Zolgensma 目前只获批用于Ⅰ型 SMA 的治疗，似乎不占有优势。然而，从顺应性的角度，Zolgensma 通过静脉注射一次性完成给药，而 Spinraza 必须每 4 个月通过腰穿（鞘内）注入脑脊液，Zolgensma 更胜一筹。

当然，为了弥补 Zolgensma 在适应证获批范围上的不足，AveXis 正在积极开展相关临床试验，以期将 Zolgensma 的使用范围扩大到其他类型 SMA。与此同时，在顺应性方面，AveXis也尝试了顺应性较差的鞘内给药，但给药频率仍然是一次性给药，这一点较常规的持续性给药更有优势。Cortellis 团队预测，2019 年下半年，AveXis 将提交 Zolgensma 用于治疗Ⅱ 型和Ⅲ型 SMA 的上市申请。

除 Spinraza 外，处于研发阶段并能在未来与 Zolgensma 形成正面竞争的药物不多，其中比较有潜力的是罗氏的 Risdiwam 和诺华的 Branaplam，此外，Cytokinetics 和 Astellas 联合开发的 Reldesemtiv 也是该领域的重要竞争者。

### 慢性肾病贫血新药：Roxadustat

在慢性肾病患者中，贫血为常见的并发症，且随着肾病的进展而逐步恶化，大多数慢性肾病进展为肾功能衰竭的患者都伴有贫血。从全球发病人数来看，慢性肾病影响到 2 亿人。

Roxadustat（罗沙司他）是由阿斯利康、FibroGen、Astella 三家公司联合开发的用于慢性肾病贫血的治疗药物，为缺氧诱导因子-脯氨酸羟化酶（HIF-PH）抑制剂的

First-in-Class。从作用机制来看，脯氨酸羟化酶是一种分解缺氧诱导因子的酶，后者参与促红细胞生成素（EPO）和铁的生成。Roxadustat 通过抑制脯氨酸羟化酶，保护缺氧诱导因子，刺激 EPO 和铁的生成，进而促进红细胞的产生。Cortellis 团队预测，该药 2023 年的销售额将达到 19.7 亿美元。

2018 年 12 月，该药在中国被批准用于治疗“肾透析依赖型慢性肾病贫血”，预计将于

2019 年下半年上市。此外，该药用于“非肾透析依赖型慢性肾病贫血”的上市申请也已经递交到中国药品监管部门。

市场竞争方面，GSK（葛兰素史克）、Akebia、三菱田边、大冢等公司均是该领域的参赛者，尤其是 GSK 的 Daprodustat 和 Akebia 的 Vadustat。

2016 年，GSK 启动了不同类型的慢性肾病贫血的三期临床试验。2018 年公布了阳性数据后，GSK 计划于 2019 年在日本递交上市申请。Cortellis 团队预测，该药将于 2020 年在日本获批，获批成功率 90%。在美国和欧洲，Daprodustat 目前处于三期临床试验，预计 2020 年完成。Cortellis 团队预测，Daprodustat 将在 2021 年获美国和欧盟批准，获批成功率均为 86%。市场方面，预计到 2023 年，Daprodustat 的销售额将突破 2.17 亿美元。

Akebia 的 Vadadustat 在美国和欧盟分别于 2015 年和 2016 年进入了“非肾透析依赖型慢性肾病贫血”和“肾透析依赖型慢性肾病贫血”的临床试验阶段，预计 2019 年 Akebia 将在这些地区提交上市申请。Cortellis 团队预测，该药将于 2021 年在美国和欧盟获批， 获批成功率为 85%。在日本，Vadadustat 对“非肾透析依赖型慢性肾病贫血”和“肾透析依赖型慢性肾病贫血”的三期临床试验分别于 2017 年和 2018 年启动。Cortellis 团队预计

Vadadustat 将于 2021 年在日本获批，获批成功率为 86%。市场方面，Vadadustat 的销售额预计在 2023 年将达到 8.5 亿美元（未完待续）。**[返回目次]**

## 【数据公报】

## 全国 338 个城市PM2.5 下降 9.3%

### （来源：健康报）

生态环境部近日举行例行新闻发布会，发布由生态环境部、国家卫生健康委、国家发改委等 12 个部门共同编制的《中国生态环境状况公报 2018》。《公报》涵盖了 2018 年我国

大气、淡水、海洋、土地等生态环境的状况。其中，全国 338 个地级及以上城市空气质量平

均优良天数比例同比上升 1.3 个百分点，PM2.5 浓度同比下降 9.3%。这也是生态环境部成立后发布的首个生态环境状况公报。

《公报》显示，2018 年，京津冀及周边地区“2+26”城市平均优良天数比例同比上升

1.2 个百分点；PM2.5 浓度为 60 微克/立方米，同比下降 11.8%；北京优良天数比例为 62.2%， 同比上升 0.3 个百分点；PM2.5 浓度为 51 微克/立方米，同比下降 12.1%。

此外，长三角地区 41 个城市平均优良天数同比上升 2.5 个百分点，PM2.5 浓度同比下降 10.2%；汾渭平原 11 个城市平均优良天数同比上升 2.2 个百分点，PM2.5 浓度同比下降10.8%。

对于公众关心的饮用水状况，《公报》显示，全国 871 个集中式生活饮用水水源地中， 达标水源地比例为 90.9%。但另一方面，全国 2833 处浅层地下水监测井水质总体较差，Ⅰ～ Ⅲ类水质监测井占 23.9%，Ⅳ类占 29.2%，Ⅴ类占 46.9%。**[返回目次]**

#  医药前沿

## 【前沿速览】

## 新药有望延缓 1 型糖尿病发病

### （来源：新华社）

美国国家卫生研究院日前发布公报说，该机构资助的一项临床试验显示，一种实验性药物可以使 1 型糖尿病高危人群的发病年龄推迟约 2 年。

这种药物名为 teplizumab，临床试验由国际合作组织“1 型糖尿病临床试验网络”开展。研究人员招募了 76 名受试者，他们的年龄在 8 岁到 49 岁间，都有亲属患 1 型糖尿病，

且体检也显示出具有较高的 1 型糖尿病患病风险。

受试者被随机分为两组，治疗组接受 14 天的药物注射，对照组则注射安慰剂。结果发现，试验期间，对照组 72%的人患上 1 型糖尿病，而这一比例在治疗组仅为 43%。对照组被确诊患病的时间中位数为 2 年，治疗组则为 4 年。

“这是我们首次看到 1 型糖尿病可以通过早期预防性治疗而延缓发病的证据。”美国国家卫生研究院国家糖尿病、消化系统疾病和肾病研究所项目研究人员莉萨·斯佩恩说，“这些结果特别是对那些有亲属患这种疾病的年轻人具有重要意义，因为这些人可能（患病）风险较高，且能够从早期筛查和治疗中获益。”

1 型糖尿病是一种自体免疫性疾病。目前，1 型糖尿病尚无治愈方法，患者须终身依赖胰岛素治疗。

实验性药物 teplizumab 主要通过抑制免疫系统破坏贝塔细胞来发挥作用。先前研究显示，对于刚确诊的 1 型糖尿病患者，这种药物可有效减缓贝塔细胞损失。

不过，研究人员坦言，最新研究仍存在一定局限性，如受试者数量少等，还需更多研究来验证药物的有效性和安全性。相关成果已发表在美国《新英格兰医学杂志》上。**[返回目**

### 次]

## 全球抗抑郁症用药研发进展概览

**（来源：中国医药报）**

抑郁症作为全球第四大疾病，有 3.5 亿患者饱受该病的折磨。据 IQIVA 统计，2017 年美国和欧洲的抗抑郁药市场规模分别达到 56.2 亿美元和 30 亿美元。我国抗抑郁药市场方兴未艾。相关数据显示，2015～2017 年，我国抗抑郁药市场以 12.9%的年复合增长率上升，2017 年市场规模达到 46.4 亿元。

目前，全球至少有 68 个抗抑郁症药物上市，其中最畅销的 8 个为：氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、文拉法辛、米氮平、度洛西汀和阿米替林，总销售额超过全球抗抑郁药市场的 80%。

### 新药研发进展缓慢

当前，由于重磅抗抑郁症药物的专利到期，全球抗抑郁症药物市场严重萎缩，造成新药研发进展比较缓慢。究其原因主要有两点：一是受制于人类对自身神经系统和情绪调控系统的了解不深入，新上市的药物在机制上没有突破性创新；二是现有药物对难治性抑郁症无效， 长期服用存在较大的副作用，从而提高了新药的审批门槛，促使该领域新药研发的投入和风险不断加大。

现阶段，抗抑郁症药物研发方向以开发新的适应证和开拓新的作用靶点为主。其中，现有抗抑郁症药物增加的适应证包括：强迫症和强迫谱系障碍、惊恐障碍及其他神经症与心因性精神障碍，以及神经性厌食症与神经性贪食症等；而研发的新型抗抑郁药要求不良反应更小，治疗效果更强，最理想的抗抑郁药是能够同时作用于 NE、5-HT 和 DA 多个特定作用位点， 抑制它们再摄取而发挥抗抑郁作用，但又不作用于引起不良反应的作用位点。

### 近年上市的 6 种新药

虽然研发抗抑郁症药物面临诸多困难，但仍有多家制药公司在不断努力，陆续有新产品获批上市。

别孕烯醇酮于今年 3 月 19 日获美国 FDA 批准上市，商品名为 Zulresso，剂型为静脉注射剂。该药作为一种治疗癫痫和抑郁症的 γ -氨基丁酸 A 型受体调节剂，最初由 Ligand 公司研发，2011 年授权给 Sage Therapeutics 公司，用于治疗产后抑郁症。别孕烯醇酮是第一个获 FDA 批准的产后抑郁症治疗药物。

艾氯胺酮作为一种非竞争性和亚型非选择性活动依赖性 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂，具有一种全新的独特作用机制，其作用原理与目前市面上其他治疗抑郁症的药物不同。今年 3 月 5 日，艾氯胺酮获 FDA 批准上市，商品名为 Spravato，剂型为鼻喷剂。此次批准是基于一项 1700 多例难治性抑郁症成人患者参与的三期临床试验的结果，使 Spravato 成为过去 30 多年来首个具有新作用机制的抗抑郁症药物。但由于该药为氯胺酮的异构体，其是在争议中获批的，有人持反对态度，担心艾氯胺酮是否会被滥用以及是否会出现意想不到的副作用。

布瑞哌唑于 2015 年 7 月获 FDA 批准上市，是一种多巴胺 D2（DRD2）受体/5-HT1A 受体激动剂和 5-HT2A 受体拮抗剂，由大冢制药和灵北制药联合开发，适用于治疗成人精神分裂症，并且联合抗抑郁药辅助治疗成人重度抑郁症。据悉，重度抑郁症是一种复发性疾病，并

且致命，约有 15%的患者选择自杀结束生命。据统计，美国目前约有 1600 万例重度抑郁症患者，每年发生自杀事件 4.1 万余例，其中许多是因抑郁症未得到治疗或治疗不良所致。沃替西汀于 2013 年 9 月获 FDA 批准，由日本武田和灵北制药合作开发，用于重度抑郁

症成人患者的治疗。该药是一种 5-羟色胺再摄取抑制剂，同时也是 5-HT1A 受体激动剂、5-HT1B 受体部分激动剂，以及 5-HT3、5-HT1D、5-HT7 受体拮抗剂。沃替西汀被认为是第一个和唯一一个与药效学活性相结合的化合物。该药适用于治疗重度抑郁症，是美国市场中增长最快的新型抗抑郁症药物。

左旋米那普仑于 2013 年 7 月获 FDA 批准上市，是一种强效的、选择性的 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂，由森林制药（Forest）开发，剂型为口服缓释胶囊，用于治疗重度抑郁症。

盐酸维拉佐酮于 2011 年 1 月获 FDA 批准上市，由美国 Trovis Pharmaceuticals LLC 公司开发，用于治疗成人重度抑郁症，商品名为 Viibryd。该药是第一个吲哚烷基胺类抗抑郁症药物，具有选择性的 5-羟色胺再摄取抑制剂和 5-HT1A 受体激动剂双重作用。

### 处在新药申请/临床试验阶段的产品

除了上述近年来获 FDA 批准上市的抗抑郁症药物外，还有一部分产品正处在新药申请和临床试验阶段。本文主要介绍 2 个处在新药申请、6 个处在临床试验阶段的产品。

Lumateperone（ITI-007）是一种多巴胺 D2 受体调节剂和 5-HT2A 受体拮抗剂，用于治疗精神分裂症、双相型抑郁症和行为紊乱。Lumateperone 的作用机制新颖，其与 5-HT2A 受体的亲和力达到多巴胺 D2 受体亲和力的 60 倍，这一数字远远高于目前市面上几乎所有的非典型抗精神病药。有观点认为，这一机制可有效减少副作用。目前，Lumateperone 已经在美国提交新药申请，用于治疗精神分裂症。此外，Lumateperone 还在进行治疗精神分裂症及双相型抑郁症的三期临床试验和治疗阿尔茨海默病的二期临床试验。

Samidorphan/Buprenorphine 是一种新型的阿片类药物调节剂，它结合了 μ -阿片受体拮抗剂和阿片受体部分激动剂来平衡难治性抑郁症患者的大脑功能。2017 年，Alkermes 公司在美国提交了新药申请。2018 年 4 月，FDA 接受其用于辅助治疗重度抑郁症的新药申请。

据统计，目前共有 33 个抗抑郁症相关项目处于三期临床试验阶段，其中仅 6 个在研、5 个无进展、22 个已终止。

鲁拉西酮/环丝氨酸：由 NeuroRx 公司开发的环丝氨酸（治疗肺结核）和鲁拉西酮（抗精神分裂症）组成的复方制剂，盐酸鲁拉西酮为中枢多巴胺 D2（DRD2）和 5-HT2A 受体拮抗剂。目前正在进行治疗双相型抑郁症的三期临床试验。

Rapastinel（GLYX-13）：一种 NMDA 受体部分激动剂，拟用于治疗重度抑郁症，2014 年在美国获得快速通道资格。2015 年，GLYX-13 完成二期临床试验，得到了一些积极的实验结果，获得 FDA 突破性新药认定。目前，GLYX-13 正在开展三期临床试验，作为难治性重度抑郁症的辅助治疗。但今年 3 月公开的 3 项关键性三期临床研究结果显示，GLYX-13 治疗组与安慰剂组在主要终点和关键次要终点方面没有区别。

Olanzapine/Samidorphan：一种 μ -阿片受体拮抗剂和多巴胺受体/5-羟色胺受体拮抗剂（奥氮平）组成的复方，由 Alkermes 公司研发，处于三期临床试验阶段，用于治疗双相

型抑郁症、精神分裂症等精神疾病。该化合物正在美国和欧洲进行临床试验研究，Alkermes公司计划于今年年中向 FDA 提交新药申请。

SAGE-217：由 Sage Therapeutics 公司研发，目前处于治疗产后抑郁症和重度抑郁症的三期临床试验，治疗双相型抑郁症、失眠症、特发性震颤和帕金森病的二期临床试验，治疗癫痫发作的一期临床试验和治疗运动障碍的临床前试验。2018 年 2 月，

Sage Therapeutics 公司宣布 FDA 授予该药突破性疗法认证，用于治疗重度抑郁症。

盐酸安舒法辛：一种潜在的治疗抑郁症的 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂，绿叶制药集团有限公司原研。2015 年获批临床；2018 年 6 月，绿叶制药启动盐酸安舒法辛的三期临床 试验。

安非他酮/右美沙芬：目前处于治疗抑郁症的三期临床试验、治疗阿尔茨海默病患者情绪激动的二/三期临床试验阶段，以及用于戒烟治疗的二期临床试验。2017 年，FDA 将安非他酮/右美沙芬治疗抑郁症和阿尔茨海默病患者情绪激动的申请列入快速审批名单。

综上，抑郁症治疗领域具有很大的潜力，但近年来抗抑郁症药物研发总体缺乏突破性创新。**[返回目次]**

## 【研究进展】

## p53 靶向药物将进入临床试验

### （来源：健康报）

近日，上海交通大学医学院附属瑞金医院与安徽安科生物工程股份有限公司举行了PANDA 项目科研转化签约仪式。这标志着由瑞金医院卢敏研究员带领的“p53 转化医学团队”潜心研发的抑癌蛋白 p53 靶向药物 PANDA 将进入产品开发和临床试验阶段。

p53 基因是重要抑癌基因，卢敏 2015 年年初创建 p53 基础研究转化医学团队，筛选获得高效的 p53 靶向小分子化合物 PANDA，相比于全球十几个竞争团队研发只能恢复 p53 小于5%活性的各个复活剂，PANDA 可以恢复大于 80%的活性。**[返回目次]**

## 抗流感病毒设计有望找到新靶点

### （来源：健康报）

中国农业科学院哈尔滨兽医研究所王晓钧团队，首次证明 ANP32A/B 是 A 型流感病毒聚合酶发挥功能所必需的宿主因子，并成功锁定了其与聚合酶相互关联的关键位点。该研究成果论文近日发表在最新一期《病毒学杂志》上。专家评价指出，此项成果首次揭示了 ANP32A/B 蛋白在人、禽、马、猪、犬等不同物种流感病毒复制过程中的决定性影响，也为新型抗流感药物及转基因动物的研发提供了有效靶点。

流感病毒的 RNA 聚合酶是病毒复制的发动机，负责病毒 RNA 的复制和转录。长久以来， 科学界一直在探索是否有宿主因子参与流感聚合酶功能并扮演关键角色。酸性核磷蛋白 32A

（ANP32A）属于 ANP32 蛋白家族成员，该家族主要包括 ANP32A、ANP32B 和 ANP32E。2016 年，有科学家报道，禽源 ANP32A 蛋白与禽流感病毒聚合酶的种属特异性相关，但关于 ANP32A 在流感聚合酶复制过程中的重要性及该家族其他蛋白的功能并未被完全揭示。

王晓钧团队首先构建了一系列聚合酶相关宿主蛋白的 HEK293T 敲除细胞系，检测发现， 人 ANP32A 或 ANP32B 单独敲除时，均不影响聚合酶活性。这二者为结构类似的同一家族蛋白， 它们可能功能类似，单独敲除一个，另一个仍会发挥功效，因此团队构建了 ANP32A/B 双敲除的细胞系（DKO）。研究结果显示，在同时缺失 ANP32A/B 情况下，不同亚型流感聚合酶活性均下降 1 万倍以上；同样，病毒感染实验也表明，DKO 细胞系上病毒的生长复制下降 1 万倍以上。此结果证实 ANP32A/B 是不同亚型人流感病毒复制所必需的宿主蛋白。该团队又评估了不同物种（人、禽、马、猪、犬）流感病毒对不同物种 ANP32 蛋白的依赖性，首次揭示ANP32A/B 是不同物种流感病毒聚合酶发挥功能的决定性宿主蛋白。

进一步研究发现，禽 ANP32A 成为独立支持流感病毒聚合酶活性的 ANP32 家族蛋白，这使得禽 ANP32A 蛋白作为抗流感病毒设计的唯一靶点成为可能。**[返回目次]**

## 脑卒中早期筛查或有新标记物

### （来源：健康报）

在国家自然科学基金委、上海市科委等相关科研项目资助下，上海市第八人民医院陈旭教授临床科研团队联合同济大学附属东方医院周代占教授临床科研团队、上海交大贺林院士团队等，历经 4 年潜心研究，从全基因组甲基化层面揭示了急性脑卒中患者的表观遗传修饰图谱，通过 1400 多例大规模人群样本的验证试验，终于发现体内“MTRNR2L8 基因”显著的低甲基化是急性脑卒中的“罪魁祸首”。MTRNR2L8 基因甲基化可作为该疾病关键的分子标记物，为未来脑卒中的早期筛查及预防提供新的解决方案。近日，最新一期的国际著名专业学术期刊 《卒中》杂志（《Stroke》）在线发表了该成果。

据陈旭介绍，缺血性脑卒中是突然起病的脑血液循环障碍性疾病，已成为全球第二大死因。血管内治疗技术虽延长了卒中的治疗时间窗，但仍有大量患者得不到及时救治，因此“早期筛查及预防”非常重要。陈旭临床科研团队从预防脑卒中发生出发，对国际上尚无发现的有效急性脑卒中筛查分子标志物作重点研究。他们研究发现，DNA 甲基化变化是脑卒中发生早期和进展过程中主要的特征之一，同时也是脑卒中治疗效果的潜在影响因素之一。甲基化是蛋白质和核酸的一种重要的修饰，调节基因的表达和关闭，与癌症、衰老、老年痴呆等许多疾病密切相关，是表观遗传学的重要研究内容之一。通过检测血液中 DNA 甲基化水平，可对脑卒中进行筛查、超早期诊断。科研团队运用全基因组 DNA 甲基化技术，先在 12 对年龄、性别匹配的病例组和对照组中进行研究，筛选了 672 个基因上的 1012 个位点，发现在脑卒

中患者中存在甲基化的显著差异，这些差异位点定位于 672 个基因的不同区域，从而全面地揭示了脑卒中的 DNA 甲基化表观遗传修饰图谱。之后，科研团队进一步对 1400 多例的大规模人群样本进行了长期验证试验，终于首次鉴定到 MTRNR2L8 基因启动低甲基化和急性缺血性脑卒中的发生显著相关：MTRNR2L8 基因甲基化对急性脑卒中的诊断具有高度的特异性和

灵敏性，是急性脑卒中分子筛查的潜在标记物。**[返回目次]**

## 晚期鼻咽癌有更优治疗方案

3 年无瘤生存率从 76.5%提高到 85.3%

### （来源：健康报）

中山大学肿瘤防治中心马骏、孙颖教授团队牵头，联合华中科技大学同济医院等全国12 个中心开展了一项利用吉西他滨+顺铂（简称 GP）方案诱导化疗治疗局部晚期鼻咽癌的大

型前瞻性Ⅲ期临床试验，首次证实该方法有效。日前，马骏在 2019 年美国临床肿瘤学年会公开报告该研究成果，并获得此次年会“最佳研究”的荣誉。当天，研究论文在线发表在《新英格兰医学杂志》上。

鼻咽癌发病部位隐蔽，70%以上的患者在就诊时已经是局部区域晚期，治疗效果差。如何提高局部区域晚期患者的治疗效果是研究重点。此项临床研究于 2013 年启动，共招募了

480 名初诊无远处转移的三四期鼻咽癌患者。结果发现，同期放化疗前增加吉西他滨+顺铂诱导化疗，可将 3 年无瘤生存率从 76.5%提高到 85.3%，3 年总生存率从 90.3%提高到 94.6%。同时，超过 95%的患者可以顺利完成 3 程诱导化疗，仅 5%的患者出现副作用，且不增加患合并症的风险。

学术界认为，该研究是马骏团队连续十多年优化治疗策略的结果。1998 年，国际指南推荐局部区域晚期鼻咽癌患者在同期放化疗后接受强化 3 个疗程辅助化疗。2006 年，马骏团队研究发现额外的辅助化疗并不能提高疗效，研究成果被欧洲指南采纳，2007 年美国指南做出相应修订。2016 年，该团队多中心研究再次发现，在同期放化疗前增加多西他赛+顺铂+5-氟尿嘧啶三药方案诱导化疗，可明显提高患者生存率。2018 年，美国指南采纳了该研究成果。

但三药诱导化疗方案毒副反应较大。既往研究发现，局部区域晚期患者采用 GP 诱导化疗方案，毒副作用低。因此，马骏团队开展了此次Ⅲ期随机对照临床研究，该方案也于 2016 年被中山大学肿瘤防治中心内科确立为复发转移鼻咽癌一线标准治疗方案。**[返回目次]**

## 晚期头颈部鳞癌或有创新疗法

### （来源：健康报）

日前，第 12 届世界癌症大会在日本大阪召开，河南省肿瘤医院放疗科副主任吴慧教授应邀在大会上作口头报告，首次公开“阿帕替尼联合放疗治疗晚期头颈部鳞癌的单臂、探索性、开放性临床研究”数据。该研究纳入 40 例晚期复发和转移性头颈部鳞癌患者，疾病控制率达九成。

据了解，头颈部鳞癌患者到了晚期往往复发、转移，一线铂类药物治疗失败的复发和转移性头颈部鳞癌往往预后不良，且目前国内缺乏标准的治疗方案。对此，吴慧团队尝试采取分子靶向治疗方案联合放射治疗或单纯分子靶向治疗复发和转移性头颈部鳞癌。靶向治疗药物阿帕替尼是口服 VEGFR2 酪氨酸激酶抑制剂，目前已在多种实体瘤中进行了多项临床实验， 取得较好疗效，且安全性可控。

研究纳入 40 例复发和转移性头颈部鳞癌患者，进行阿帕替尼联合或者不联合放疗。阿

帕替尼给药方案为：每次 500 毫克，一天一次，口服，4 周为 1 周期，连续服药，可根据患

者的耐受情况进行相应的剂量调整（最低剂量 250 毫克）。截至 3 月 30 日，40 例患者的客观缓解率和疾病控制率分别为 57.5％和 90％，平均无进展生存期为 5.9 个月，中位总生存期为 8.8 个月。

研究人员认为，阿帕替尼联合放疗或单纯阿帕替尼治疗复发和转移性头颈部鳞癌具有一定疗效，且不良反应可控，但不容忽视的是发生瘘和溃疡的风险高，应谨慎管理。**[返回目**

### 次]

## 【新药看台】

银屑病治疗又添新手段

## 国产 1 类创新药本维莫德乳膏获批上市

### （来源：中国医药报）

1. 月 31 日，国家药品监管局发布信息，国产 1 类创新药本维莫德乳膏通过优先审批程序获批上市，用于局部治疗成人轻至中度稳定性寻常型银屑病。

银屑病是一种常见慢性炎症性皮肤病，易反复，不易根治。流行病学调查显示我国约有超过 650 万患者。银屑病除皮损外，还可合并关节病变、心血管疾病、代谢综合征等全身性病变，严重影响患者身心健康与生活质量。在所有银屑病患者中，寻常型银屑病占 90%以上， 且 80％～90％为轻、中度，这部分患者主要治疗方法为外用药物治疗或外用药结合光疗。

本维莫德是一种酪氨酸蛋白激酶抑制剂，可通过抑制 T 细胞酪氨酸蛋白激酶，干扰/阻

断细胞因子和炎症介质的释放、T 细胞迁移以及皮肤细胞的活化等发挥治疗作用。本维莫德乳膏的上市将为成人轻至中度稳定性寻常型银屑病患者提供一种新的药物治疗手段。**[返回**

### 目次]

**【临床药师】**

#  合理用药

## EGFR-TKI 的选择不断增加，为全程管理方案的制定带来新思考

**（来源：中国医学论坛报）**

2019 年 5 月 15 日，基于 ARCHER 1050 研究，达可替尼获得中国国家药品监督管理局

（NMPA）批准，可单药用于表皮生长因子受体（EGFR）19 号外显子缺失突变或 21 号外显子L858R 置换突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）患者的一线治疗，这也是首个为 EGFR 突变 NSCLC 患者提供临床意义总生存期（OS）改善的 EGFR-酪氨酸激酶抑制剂（TKI）。

目前，一代、二代、三代 EGFR-TKI 并存，用药选择不断增加，如何“排兵布阵”以获得最理想的生存获益，受到临床医生的广泛关注。目前主要有两种观点：第一、一线就选用无进展生存期（PFS）最长的药物；第二、根据各代 EGFR-TKI 不同的耐药机制，制定合理的序贯治疗方案。

达可替尼的上市，会给 EGFR 突变阳性晚期 NSCLC 的治疗策略带来哪些影响，让我们来听东部战区总医院的宋勇教授如何分析。

### 最佳全程管理方案之“争”，值得关注

目前，一代、二代、三代 EGFR-TKI 均已获批上市，临床医生有了更多的选择。一代药物数量较多，用药经验也较丰富，包括吉非替尼、厄洛替尼和埃克替尼；二代 TKI 包括阿法替尼和新上市的达可替尼；三代 TKI 为奥希替尼，如何“排兵布阵”以获得最理想的生存获益，是肿瘤科医生需要思考的问题。

目前，一代药物之间的头对头研究结果显示，PFS 和 OS 之间未见显著差异。而二代 TKI 较一代，无论在 PFS 还是 OS 方面，均有一定程度的改善。尤其是 ARCHER 1050 研究显示，

达可替尼组患者的中位 PFS 较吉非替尼延长 5.5 个月，OS 延长 7.3 个月。而三代 TKI 奥希替尼如果作为一线用药，其 OS 数据结果如何，十分期待今年欧洲肿瘤内科学会（ESMO）年会期间 FLAURA 研究结果的公布。

根据目前的循证学依据和用药情况来看，一代 TKI 序贯三代的临床应用较多，一线使用二代 TKI，发生耐药后，对发生 T790M 突变的患者序贯三代 TKI，可能会带来更长的生存获益，而起始使用三代 TKI 的数据尚未公布。因此，哪个才是最佳的全程管理方案，需要更多后续研究来回答。

### 探索个体化用药剂量，平衡疗效与安全性

ARCHER 1050 研究中，达可替尼的剂量调整问题受到关注。研究结果显示，有相当比例的患者在用药期间进行了剂量调整，但是疗效未受到影响。由于药代动力学、药物代谢等因素存在个体化差异，因此对于靶向药物治疗剂量的制定，我们不能“千篇一律”，需要探索个体化剂量，根据患者的耐受性进行调整，以平衡疗效与安全性。

### 不同种类 EGFR-TKI 的耐药机制存在差异

靶向药物不可避免会发生耐药，耐药机制是制定后线治疗方案的重要因素。一代 TKI 超过 50%的耐药与 T790M 突变有关，此外还有旁路激活、组织学类型转化等，针对 T790M 突变的患者，能够序贯三代 TKI。二代 TKI 的耐药机制与一代相似，T790M 突变率也相似。但是三代 TKI 的耐药机制较为复杂，如果一线使用三代 TKI，一旦出现耐药，后续治疗选择有限，以化疗为主。因此目前来看，相较一线起始使用三代 TKI，二代序贯三代可能是更理想的选择。

作者：宋勇 教授呼吸内科主任，肺癌综合诊治中心主任，南京大学呼吸病学研究所所长，全军呼吸内科专业委员会副主任委员。**[返回目次]**

## 【专家观点】

## 科学认知乙肝药物 积极推动乙肝治疗

——慢乙肝创新药丙酚替诺福韦治疗优势分析

### （来源：健康报）

自 2017 年欧洲肝脏研究学会指南把恩替卡韦（ETV）、替诺福韦二吡呋酯（TDF）、丙酚替诺福韦（TAF）都列为一线首选的乙肝核苷（酸）类抗病毒药物以来，TAF 以其强效抗病毒、更高的转氨酶复常率、更好的骨肾安全性、妊娠安全性、零耐药等优点，得到临床极大关注。

TDF 和 TAF 的活性抗病毒成分都是替诺福韦（Tenofovir，TFV），但是 TDF 和 TAF 这两个前体药物是有区别的。了解他们之间的区别，对理解和正确应用 TDF、TAF，推动我国乙肝防治，预防和控制乙肝母婴传播，在可预见的将来彻底甩掉“乙肝大国”的帽子有重要意义。

### TFV、TDF 和 TAF

TFV 对乙肝病毒（HBV）和人类免疫缺陷病毒（HIV）都有很好的抗病毒作用，但是单独应用不能被人体所吸收。当加入醇化合物形成酯键后，就能够被人体吸收。

当 TFV 加上两条吡呋醇，使其成为替诺福韦二吡呋酯，极大增加了其口服生物利用度及稳定性，产物为 TDF。

当 TFV 接上丙酚（Ala），使其成为丙酚替诺福韦，不仅增强了其口服生物利用度，而且可以直接靶向肝细胞，在提高肝细胞内抗病毒效果的同时，大大减少了经肾脏代谢的负担， 产物为 TAF。

### TDF 作用机理

TDF 经过口服给药后，经消化道吸收进入血液循环，并在全身多种组织、脏器中，经相应细胞的生物酯酶水解，移除两条吡呋醇，释放 TFV。未经水解的 TDF 原型以被动转运的方式进入肝细胞，在肝细胞内经羧酸酯酶水解后，进一步磷酸化为其活性形式——替诺福韦二磷酸，阻断肝细胞内的 HBV DNA 依赖的 RNA 多聚酶的复制，发挥抗 HBV 的作用。

### TAF 临床疗效

TAF 也是 TFV 的前体药物，其消化道吸收的方式和 TDF 一样，以原型的方式，在消化道上皮细胞，胞内外浓度差的影响下，以被动转运的方式被吸收，进入血液循环。

在血液循环中，TAF 和 TDF 的根本区别在于 TDF 在血液中经酯酶的水解释放 TFV，但由于 TDF 半衰期很短，只有 0.4 分钟，大量的 TDF 就水解为 TFV，而 TFV 几乎无法被肝脏细胞摄取，因此血液内大量水解的 TFV 通过肾脏代谢清除。而 TAF 则不同，TAF 在血液里半衰期较长约 31 分钟，大部分 TAF 经过主动扩散和被动转运直接进入肝细胞发挥抗病毒作用，只有小部分水解为 TFV。临床研究证实，TAF 25mg 的抗病毒作用与 TDF 300mg 相当，但是血液中需要通过肾脏代谢的 TFV 的量却减少了约 90%。

TAF 与 TDF 的全球Ⅲ期注册临床研究也证实，TAF 有极其优异的抑制 HBV 复制性能。截至 144 周未见耐药发生；较 TDF 有更高的转氨酶复常率和更好的肾脏安全性；对于从 TDF 转换为 TAF 治疗的患者，肾脏及骨骼相关指标的下降趋势都可得到逆转。TAF 可以算得上是目前最好的口服抗乙肝病毒药物。

美国食品与药物管理局（FDA）于 2016 年 11 月批准 TAF 上市，随后在我国也顺利获批， 2019 年 1 月 3 日在本院处方。

### TAF 在体内代谢过程

TAF 进入肝细胞的方式和 TDF 也完全不同。TAF 除了和 TDF 一样，可以从血液中以含量梯度差的方式，由血液转运至肝细胞；还可以由于其特殊的分子结构，经肝脏摄取性转运体OATP1B1 及 OATP1B3 主动转运，进入肝细胞。

进入肝细胞后，在羧酸酯酶 1（CES1，主要在 HBV 感染肝细胞中表达）的作用下 TAF 脱去苯环，形成中间产物 Ala—TFV, Ala—TFV 又经化学和/或酶作用转变为 TFV，而后，TFV 经磷酸化变成 TFV 二磷酸（TFV—DP）发挥抗毒作用，或以 TFV 原型经肾脏排泄。

TAF 与 TDF 代谢场所的不同决定了两者在剂量、疗效与安全性的显著差异。

正是因为TAF 不仅可以和TDF 一样经渗透方式进入肝细胞，还可经主动转运进入肝细胞， 且代谢途径中的关键酶 CES1 主要在 HBV 感染的肝细胞中表达，所以 TAF 有较好的靶向性， 使得较低剂量的 TAF，即可代谢为足够浓度的细胞内 TFV—DP，发挥更为强大的抗病毒药效。

细胞实验表明，人原代肝细胞经 TAF 处理 24 小时后，细胞内的 TFV—DP 的水平是 TDF 处理组的 5 倍；另有动物实验（狗）表明，经过肝脏首过效应后，有 65%的 TAF 被肝细胞摄入。

正是因为 TAF 的靶向性及入胞后才水解的特性，TAF 在血浆中稳定、浓度低，肾小管的TFV 暴露也更低，这一特性大大提高了 TAF 的肾脏安全性、也大大降低了基于肾小管损害而发生的骨密度降低风险；而感染 HBV 的肝细胞，由于 TAF 的“靶向吸收”，使得感染 HBV 的肝细胞内，具有远远高于血浆浓度中的 TFV，从而使得感染 HBV 的肝细胞的“靶位”，如“HBV 原病毒”，即便在大大降低 TFV 摄入量的条件下，也能得到与 TDF 相当的强效抑制 HBV的效果,还提高了转氨酶复常率，或可进一步延缓肝脏疾病进展和减少肝细胞癌的发生。

作者：南京医科大学第一临床医院 孙南雄**[返回目次]**

## 【药物警戒】

## 注射用甲泼尼龙琥珀酸钠说明书修订

对牛乳过敏患者禁用

### （来源：中国医药报）

1. 月 12 日，国家药品监管局发布公告，对含牛源性乳糖的注射用甲泼尼龙琥珀酸钠说明书进行修订。根据公告，修订集中在禁忌和注意事项两项。

公告要求，禁忌项增加以下内容：本品禁用于已明确对牛乳过敏的患者。

注意事项增加以下内容：“本品辅料中包含牛源性乳糖，因此可能含有微量的牛乳蛋白

（牛乳过敏原）。据报道，对牛乳蛋白过敏的患者在使用本品治疗急性过敏性疾病时曾发生严重的变态反应，包括支气管痉挛和严重过敏反应。已明确对牛乳过敏的患者禁用本品（参见【禁忌】），疑似对牛乳过敏的患者慎用本品，尤其是儿童。对于使用本品治疗急性过敏性疾病的患者，如果症状恶化或出现新的过敏症状，应考虑牛乳蛋白引起的过敏反应（参见

【禁忌】），应停用本品，并对患者的病症进行相应治疗。”

公告要求，所有含牛源性乳糖的注射用甲泼尼龙琥珀酸钠生产企业均应依据《药品注册管理办法》等有关规定，按照注射用甲泼尼龙琥珀酸钠说明书修订要求提出修订说明书的补充申请，于 8 月 3 日前报省级药品监管部门备案。修订内容涉及药品标签的，应当一并进行

修订；说明书及标签其他内容应当与原批准内容一致。在补充申请备案后 6 个月内对所有已出厂的药品说明书及标签予以更换。

公告强调，含牛源性乳糖的注射用甲泼尼龙琥珀酸钠生产企业应当对新增不良反应发生机制开展深入研究，采取有效措施做好使用和安全性问题的宣传培训，涉及用药安全的内

记者查阅国家药监局网站发现，目前国内共有 6 家企业持有 15 个注射用甲泼尼龙琥珀

酸钠批准文号，这 6 家企业分别是福安药业集团湖北人民制药有限公司、天津金耀药业有限公司、重庆华邦制药有限公司、常州四药制药有限公司、辽宁海思科制药有限公司、国药集团容生制药有限公司，其中仅国药集团容生制药有限公司一家就持有 5 个批准文号。此外，

中国台湾的南光化学制药股份有限公司、比利时的 PFIZER SA 两家企业持有注射用甲泼尼龙琥珀酸钠的进口药品注册证号。**[返回目次]**

## 【中医中药】

## 中成药不能随意开

### （来源：健康报）

近日，《杀死中医不用刀，只要西医开中药》一文在朋友圈内大量转发，话虽偏激，但值得警惕。

中成药是中西医结合的成功产物。它依据中医理论组方或直接援引经方，借鉴西药生产工艺和质量标准，剂型多样化、现代化，克服了传统中药产量、质量不稳定的短板，便于保存、携带、服用，因而受到患者的欢迎。同时，中成药成分、功效相对稳定，即使不具备君臣佐使、性味归经等理论功底和化裁加减的临床能力，也可对应西医病名“望文生义”或对照说明书“按图索骥”，因而也受到西医医师的青睐。

中成药广受认可本是好事，一旦滥用却会造成健康损害和资源损耗，干扰疗效判定，反而招致差评。有报道指出，国内约 70%的中成药由综合医院的西医开出。中国中医科学院望京医院王蓓等针对省市综合医院西医医师的“云问卷”调查显示：74.47%的被调查者认为中成药滥用比较常见或非常严重，51.25%者承认自己的中成药处方质量一般或较差；68.13% 者认为中医药专门培训很有用或比较有用，但 63.92%的医师从未接受中医药继续教育培训； 58.54%者“初步了解和运用”中医辨证方法，18.43%的毫不了解。与之对应，中成药开方依据的排序为：常见药品效果好有针对性、中成药说明书、自身中医药知识、患者要求、厂家推广。这项调研覆盖国内各省、直辖市、自治区，88.29%的答卷者具有中高级职称，客观反映了西医医师中医理论欠缺、辨病“套方”开中成药的状况。

中成药滥用有产品的原因，比如许多药品的说明书药理毒理、不良反应、药物相互作用、禁忌事项等关键内容不全或以“尚不明确”代替，有的未标注有毒成分或西药成分，容易形成“中药无毒副作用”的误导；也有人为因素，比如医生迎合患者喜好，标榜能西会中，患者受到促销诱惑等，又比如患者凭一知半解指名点药，自我开方进补、去火、排毒等。还有医院的一些因素，比如按西药管理中成药，不经培训考核即赋予西医医师无差别的中成药处方权，药师忙于发药，对处方疏于审核点评等。

近年来“西学中”广泛开展，提升了西医队伍的中医药理论和临床水平，但各地组织形式、宽严尺度、培训质量不尽相同。建议借鉴全国中医（西学中）优秀人才研修项目，采用课堂学习、专题学习、现场学习、网上学习、名师指导、协同临床、合作科研等形式，配以严格的学习考核、实践考核、结业考核，将“严进严出”的培训合格证书与中成药处方资格合而为一，使中成药开自真正懂中医人之手，用于真正需中药人之身。

作者：北京中医药大学枣庄医院党委书记 解伟**[返回目次]**

## 中药胃癌癌前病变研究引欧洲关注

新指南引用中国研究成果

### （来源：健康报）

欧洲全面管理胃癌前病变的新指南——“胃上皮癌前疾病及病变的管理”近期在学术期刊《内镜》上发表。引人注意的是，作为欧洲胃肠内镜学会联合欧洲螺杆菌和微生物研究

组、欧洲病理学会、葡萄牙消化内镜学会时隔 7 年对该领域临床研究成果的最新集萃，该版指南在治疗部分引用了中国中医科学院唐旭东教授研究团队的中医药循证研究成果。

该指南指出：摩罗丹，一种草药制剂，在一项纳入 196 例慢性萎缩性胃炎伴异型增生患者的随机对照试验中，报道显示该药可降低异型增生评分，异型增生消失率达 24.6%。指南称，对于这些治疗（包括摩罗丹和瑞巴派特），未来的研究应该加以确认。

萎缩性胃炎伴异型增生是重要的胃癌癌前病变。唐旭东团队在 2008 年～2011 年期间， 依托中国中医科学院西苑医院，联合北京大学第三医院、首都医科大学附属北京友谊医院等6 家单位，采用多中心、随机、阳性药对照的临床试验设计方法，纳入 383 例慢性萎缩性胃炎伴轻、中度异型增生患者，随机分为中药辨证治疗组、中成药摩罗丹组、西药叶酸组。其中，西医院（196 例患者）随机分为中成药摩罗丹组和西药叶酸组，疗程均为 6 个月，以病理组织学评分为主要疗效评价指标，以症状积分、胃镜下黏膜病变评分及患者报告结局量表为次要疗效评价指标。唐旭东表示，该研究当时采用的胃粘膜定标活检技术属国内外首次， 对客观评价疗效起到支撑作用。

研究显示，中药综合治疗组（中药辨证治疗组和摩罗丹治疗组）优于叶酸组，其中，中药辨证治疗组异型增生消失率比较高，但由于汤剂剂型的原因没有实行双盲方法，存在方法学缺陷。该团队只发表了在西医院开展的随机对照双盲双模拟研究（196 例患者）结果。结果显示：摩罗丹治疗组异型增生消失率为 24.6%，高于叶酸对照组（15.2%），但由于样本量少，两组之间无统计学差异；萎缩和肠化的消失率摩罗丹治疗组分别为 34.6%、23%，叶

酸对照组分别为 24.3%、13.6%。**[返回目次]**

## 【科普知识】

## 使用眼药水应“缓慢停药”

### （来源：健康报）

无论是地铁上的拇指族，还是办公室里的上班族，数字时代人们的双眼承受着前所未有的考验。

从缓解视疲劳的角度来说，眼药水不是不能用，但用什么类型的眼药水、用多长时间， 都得根据医生的指导。有些患者看医生开了带激素的滴眼液，就拒绝，这样也是不对的。在遵医嘱的情况下，按照时间、剂量来用，一般是没有问题的。

滴眼液按照用途的不同可分为抗感染类、降眼压类、激素类、抗过敏类、散瞳类和润滑剂类等几种。其中激素类滴眼液含有糖皮质激素，其实是一把双刃剑，对眼部的各种炎症和变态反应性疾病均有治疗作用，具有消除炎症、保护视力的作用，是医生手里比较有利的武器。

眼睛瘙痒，多数是眼睛内部遭受细菌感染所致。生活环境中，宠物、花粉、空气中的微生物，都会成为身边的过敏源，而一旦出现眼睛过敏症状，正确使用激素类眼药水进行治疗， 是缓解眼部瘙痒症状的关键。当过敏性结膜炎患者眼睛特别痒，或抗过敏药物使用后疗效不佳时，医生会酌情给其使用激素类眼药水。激素止痒褪红效果显著，患者通常没用多久，不适症状就大为缓解。

需要注意的是，眼药水使用应遵循“缓慢停药”原则，当病症缓解后，一次性降低药量不可过半。然后，根据病情发展逐步停药，以防立即停药后，造成病症复发。

此外，患者也不能将激素类眼药水视为“灵药”，切忌随意购买、使用含激素的眼药水。因为激素的不良反应比较大，如使用不当，可能引起眼压升高，甚至会诱发其他眼疾，还可以造成一些真菌、细菌的感染。即使因慢性眼病需要长期应用，也要注意定期测眼压，做到早期发现，并根据医嘱按时减量、停药，以免视功能遭受损害。

作者：解放军联勤保障部队第九〇〇医院眼科主任医师 陈梅珠**[返回目次]**

## 一文读懂全身麻醉

### （来源：中国医药报）

很多人一生中都会有与麻醉“相遇”的机会,其中很大一部分手术需要全身麻醉，俗称全麻。对于患者来说，既希望通过麻醉感觉不到手术带来的疼痛，又希望手术之后快速清醒。对于手术医生来说，希望麻醉达到的完美状态则是：患者手术前镇静、镇痛、肌松，手术后第一时间清醒，同时恢复身体正常功能。

### 现代麻醉：深肌松、浅麻醉

镇静、镇痛、肌松，俗称全麻平衡三角。镇痛、镇静比较好理解，但肌松是什么，在麻醉中发挥怎样的作用，大众可能就不大清楚了。

肌松，即肌肉松弛。需要通过肌松药选择性地使身体骨骼肌松弛。骨骼肌多附着于骨骼， 受人体随意支配，所以也叫随意肌。神经连接着肌肉，支配其收缩，肌松药则阻断神经与肌肉间的传导，从而发挥肌肉松弛作用。

北京协和医院麻醉科叶铁虎教授介绍，手术或急救时，必须实施人工呼吸、气管插管和其他许多操作。即使在麻醉的情况下，这些操作仍然会引起患者骨骼肌不自觉的强烈收缩， 给医护人员的手术操作带来很大困难。如果强行操作，有可能会损伤患者的机体组织与器官， 不仅对抢救和手术都不利，甚至可能危及患者生命。

这时候就必须使用肌松剂，让患者骨骼肌不再受到神经系统的支配，处于完全松弛状态， 以方便医护人员操作和及时抢救。

1942 年 1 月 23 号，加拿大的两位麻醉医生第一次把肌松药用在一个腹部手术的患者身上。从这天开始，现代麻醉被视为跨入一个新的纪元：深肌松、浅麻醉时代。

在此之前，要获得一定的肌肉松弛来满足外科手术的需求，往往靠加深麻醉。而加深麻醉会对患者循环系统、呼吸系统和机体的代谢产生明显的抑制。此外，深麻醉患者需一定时间才能醒来，睡上一宿是很常见的事。再者，对老年患者来说，加深麻醉是有困难和风险的， 所以当时有麻醉禁忌的说法。

### 术后残留是麻醉需解决的问题

经历过手术麻醉的患者可能会有这样的感觉，手术之后“麻药劲”迟迟不能消退。这就是麻醉需迫切解决的问题——肌松药的“术后残留”问题。

尽管深肌松在临床中获得了很高评价，尤其对腹腔镜手术有益，但也存在两个问题：一是术中知晓，二是术后残留。

叶铁虎教授介绍，用了肌松药以后，如果没有给患者充足的镇静催眠药、麻醉药，患者可能术中就醒了，知道术中发生的一些情况，听到外科大夫和手术器械操作的声音，这就是“术中知晓”。术中可能发生的患者知晓，通过监测麻醉深度基本可以解决。

术后残留则是会危及患者生命的一个重要问题。叶铁虎教授指出，肌松残留作用是术后早期各类不良事件的重要因素，可能造成呼吸道梗阻、呼吸抑制，肺部并发症增加，二氧化碳潴留，缺氧等，严重者会造成呼吸停止。

这个问题一直到特异性肌松拮抗剂的出现才得到较满意的解决。在此之前，各国对肌松残留的调查并不乐观。2015 年，我国的一个调查显示，在气管拔管时，有 57.8%的患者有肌松残留。

### 肌松剂和肌松拮抗剂

肌松剂和肌松拮抗剂是“相爱相杀的一对鸳鸯”。没有肌松剂，就不存在针对它的拮抗剂；肌松剂作用于患者的神经和骨骼肌连接处，手术完成后仍“赖着不肯走”，肌松拮抗剂存在的价值就是要把赖着不走的肌松剂带走。

各国医学界已充分认识到麻醉中肌松拮抗剂的作用。我国相关指南中强调，在应用肌松剂后应进行常规拮抗。欧洲的指南相关要求更加严格，以解决肌松残留问题。

特异性肌松拮抗剂在我国获批应用前，临床用的是传统的肌松拮抗剂，不良反应较多， 且对深肌松无效，临床应用时有诸多顾虑。特异性肌松拮抗剂的出现弥补了传统肌松拮抗剂的不足。尤其是现代外科手术的微创化、精准化及可视化发展到了一个非常高的境界，这对麻醉提出了更高要求。同时，很多患者更希望手术无痛，快速清醒。这就使得深肌松麻醉和

特异性深肌松拮抗剂的应用更加普遍。**[返回目次]**

## 准妈妈喝冰箱的牛奶致胎死腹中 ，罪魁祸首竟是李斯特菌这个“不怕冷的危险分子”！

### （来源：药葫芦娃微信公众号）



最近几天，朋友圈被这则消息刷屏„„

准妈妈就因为喝了一口开封没喝完放在冰箱的牛奶，宝宝没了？ 李斯特菌导致的？那是啥？如此张狂的李斯特菌是“何方神圣”？

李斯特菌是 1926 年英国南非裔科学家穆里在病死的兔子体内首次发现的，1940 年被第三届国际微生物学大会命名。

众多李斯特菌中，单核细胞增生李斯特菌是唯一能引起人类疾病的菌株。单核细胞增生李斯特菌是一种人畜共患病的病原菌。

它能引起人畜的李斯特菌病，感染后主要表现为败血症、脑膜炎和单核细胞增多。“恶魔”就在我们身边！

李斯特菌分布范围广，几乎无处不在，土壤、水域(地表水、污水、废水)、昆虫、植物、蔬菜、鱼、鸟、野生动物、家禽等都是李斯特菌的最爱“栖息地”。

目前，肉类、蛋类、禽类、海产品、乳制品、蔬菜等均已被证实是李斯特菌的感染源。据报道，4%～8%的水产品、5%～10%的奶制品、30%以上的肉制品及 15%以上的家禽均可

被李斯特菌污染。

李斯特菌之所以有这样的“喜人成果”，是因为人家“抗造”啊！

耐低温（秋冬时期在土壤中能存活 5 个月以上，在冰块内也可存活 3～5 个月）、耐干燥、耐盐、耐酸、耐碱，反抗力 100 分！

鉴于李斯特菌满满的反抗力，在冰箱这种相对温和的冷藏环境下生长繁殖，那都是小case！

据美国的一项调查显示，李斯特菌感染的人群中，64%可以在家中的冰箱中找到 ta 的身影„„

“欺软怕硬”的典型！

并不是所有通过食物接触李斯特菌的人都会生病，真正发生食源性李斯特菌病的情况还是比较罕见的。

普通人感染李斯特菌，早期症状一般不明显。其症状与流感类似，如发热、恶心、呕吐、头痛、肌痛，有时可伴腹痛、腹泻等胃肠道症状。

李斯特菌最爱“欺负”孕妇、初生婴儿、40 岁以上的成年人和免疫力较低的人群（例如艾滋病、糖尿病、癌症患者）。

孕妇感染李斯特菌后本人可能并不会出现严重症状，但细菌可以通过胎盘传染胎儿，并可造成流产、败血病、初生婴儿脑膜炎、多器官功能障碍等严重后果。

灭“菌”计划，“热”起来！

在冰箱里生长繁殖，如鱼得水„„杀伤力还这么强„„

肿么破？总不能因噎废食啊！况且，离开冰箱，完全不现实啊！莫慌！没关系的！ 虽然李斯特菌是妥妥的“冰箱杀手”，但是，ta 还是有“死穴”的——不耐热！ 70℃以上的温度+加热 2 分钟以上，搞定！

蒸熟、煮透这些基础的操作就能稳稳干掉 ta！

也就是说，吃东西前，确保食物已经充分加热就木问题了！ 药娃温馨提示：

预防李斯特菌，以下几点一定要做到！

1. 生熟食物要分开存放；
2. 奶制品尽量选择可以一次喝完的小包装；
3. 冰箱里存放的饭菜食用前要充分加热；
4. 定期清理冰箱，食物在冰箱中的存放时间不宜过长；
5. 孕妇、婴幼儿、40 岁以上成年人和免疫力较低的人群不宜食用冰箱里拿出来的冷饮、冷食。

#  学会动态

## 【学会之窗】

## 中国药学会 2019 年“全国科技工作者日”主题活动在京举办

### （来源：中国药学会网站）

在新中国成立 70 周年之际，中国科协发出“礼赞共和国、追梦新时代——科技志愿服

务行动”倡议。中国药学会响应号召于 5 月 30 日在北大医学科技成果转化与创新创业中心

举行 2019 年“全国科技工作者日”活动。本次活动由中国药学会主办、北京大学药学院承办。北京大学药学院团委书记徐国旺主持活动，中国药学会副理事长兼秘书长丁丽霞、北京大学药学院党委书记徐萍、北京大学医学部团委书记陈磊、中国药学会科技开发中心副主任施阳出席了活动。中国药学会各专业委员会代表、大学生志愿者代表、新闻媒体代表齐聚一堂，共同庆祝第三个“全国科技工作者日”。

丁丽霞表示，希望广大会员和药学科技工作者，积极参与到志愿者服务工作中来，用行动传播爱心，用智慧服务社会。中国药学会作为药学科技工作者之家，团结和凝聚广大会员和药学工作者，为提高公民健康科学素养、提升安全合理用药水平、实现 “健康中国”战略目标拼搏奉献！

徐萍表示，北京大学药学院发挥学科专业优势，“科技志愿服务行动”已经形成了很好的传统和基础。这次借“全国科技工作者日”活动之机，在中国科协领导下，在中国药学会组织下，将逐步组建各级科技志愿者队伍，发动广大科技工作者为经济社会发展服务，将进一步促进科技工作者坚定理想信念、强化使命担当，通过开展科技志愿服务活动，提升全民科学素质。

活动中，施阳宣读了中国药学会科技志愿者服务倡议书，动员广大药学科技工作者：树立价值导向，争做志愿精神践行者；发挥优势特长，争做志愿活动引领者；重在积极参与， 争做温暖爱心传递者。以实际行动汇聚志愿力量，共同为推进“健康中国”战略作出更大贡献！

老中青三代药学科技工作者代表，北京大学药学院李长龄教授、北京大学人民医院钟雪主管药师和北京大学药学院 2015 级学生王如东分享了在科研开发、患者教育、志愿服务等方面的心得体会。

中国食品药品检定研究院刘博和高妍分别作了题为《糖的“体重”知多少》和《当心“白富美”中药——防硫毒》的科普讲解。

北京大学药学院 2015 级学生成羽溪、郭昱辰展示了自编自导自演的科普相声《“药” 你知道》。会上还发布了儿童用药安全歌微视频，得到了与会人员的广泛关注。

随后，参会代表参观了北大医学科创中心。工作人员对北大医学科创中心的情况做了详尽介绍，并对大家提出的问题进行了耐心细致的解答。**[返回目次]**

#  交流园地

## 【交流平台】

## 靶向药品进医保之后

### （来源：健康报）

早在 2016 年底，山东将 18 种抗肿瘤分子靶向类药品和治疗其他疾病的特效药品（简称

“大病特药”）纳入大病保险支付范围，2018 年 8 月，又通过谈判将 14 种大病特药纳入大病保险支付范围，相关药品价格大幅降低。为保证肿瘤患者买得到、用得上这些救命药，我院开展了一系列工作，助推靶向药物落地。

### 及早对接 群众早得实惠

按照政策及相关文件要求，全院各相关部门明确分工，落实责任，做好药品供应保障、静脉药品输注、按时调整支付标准、及时对接医保等工作，确保按规定时限落实到位，让群众尽早得到实惠。目前，我院备有国家谈判药品和山东省大病特药品种中所有抗肿瘤药物， 最大限度地保证患者用药的可及性。

### 加强宣传 确保患者知悉

在院内举办全体医生专场的大病特药政策解读培训，循环为患者举办医保专题患者教育项目。通过院报、微信群、宣传栏等各种渠道发布抗肿瘤药物相关政策信息，让临床医务人员和参保患者及时了解大病特药的政策变化和补偿办理流程，为大病特药政策实施营造良好的氛围。

### “三定”管理 严格支付范围

考虑到靶向药物价格昂贵，治疗精准性强，用药人群特定，对应适应症特定，我院严格要求并监督临床医生把握适应症和临床使用规范，执行“三定”管理原则（定特药责任医师、定医疗机构、定定点药店），根据限定支付范围，认真执行支付政策，保障患者用药安全， 合理使用医保基金。

### “腾笼换鸟” 严控辅助用药

我院早在 2015 年就制订了肿瘤治疗的辅助用药目录，并重点监控，月月点评辅助用药的使用情况。2017 年，又将辅助用药目录中四分之三的药品停用，仅保留了很少部分，为患者必须使用的抗肿瘤靶向药物腾出了空间。积极开展多学科会诊，落实处方点评制度，提升肿瘤规范化治疗水平，促进合理用药。虽然抗癌靶向药物价格较高，用量较大（与 2016 年相比，2018 年靶向药物费用在大幅降价的基础上仍增长 330%），但通过精细化管理，我院住院次均费用和药占比仍同比下降，提高了医保基金的使用效率，使越来越多的肿瘤患者

用得起、买得到、用得对靶向药物，提升肿瘤患者的生存时间与质量，减轻大病患者个人实际负担。

日前，国家医保局又发布了《2019 年国家医保药品目录调整工作方案（征求意见稿）》， 优先考虑国家基本药物、癌症和罕见病等重大疾病治疗用药等药品的调入，并制定了时间表， 充分说明国家医保政策也在和癌症患者的时间赛跑。我院将一如既往认真落实各项医保政策要求，让医疗保障事业的发展惠及更多的肿瘤患者。

作者：山东省肿瘤医院 吕传爱 **[返回目次]**

## 【学习园地】

## 阿片类药物防滥用技术创新成果简介

### （来源：中国医药报）

阿片类药物是治疗中重度疼痛的最有效药物，被 WHO 认定为三阶梯癌痛治疗的常规用药，在缓解疼痛上具有无可取代的地位。但阿片类药物也存在严峻的成瘾、滥用风险，由其所导致的社会问题在全球范围内不断凸显。据 WHO 统计，每年有 7 万～10 万人因过量使用阿片类药物死亡。

如何既能防止阿片类药物滥用，又能满足疼痛治疗需求，开发能够抵抗各种篡改和滥用的新型药物制剂，成为世界各国密切关注的重大公共卫生问题之一。

### FDA 发布防滥用阿片类药物研发指南

为鼓励、支持和加速防滥用阿片类制剂研发，2013 年 1 月，美国 FDA 公布了“防滥用的阿片类药物-评价和说明书”指导原则（草案），提出被 FDA 认定为具有遏制滥用特性的产品允许在标签上添加“具有遏制滥用特性”的声明，并分为 4 个等级。该草案一方面在满足镇痛治疗需求的同时，尽可能地减少和防止阿片类药物滥用；另一方面对获得声明的药品生产企业采取保护措施（仿制药上市需要证明相同的疗效、安全性和可遏制滥用特性），有助于促进药品生产企业投入研发此类产品。

2015 年 4 月 1 日，FDA 在《联邦纪事》中公开发布了“防滥用的阿片类药物-评价和说明书”的最终指南。2016 年 3 月 24 日，FDA 再次发布“评价口服固体阿片类药物仿制药滥用威慑的一般性原则”，以确保在可能的滥用途径下，仿制药具有不低于原研药的防滥用措施，将仿制药滥用风险降到最低。

目前，阿片类药物可以通过多种方式滥用，如整个吞服、压碎后吞服、压碎后鼻吸入、压碎后抽吸或压碎溶解后注射等，防滥用技术开发应针对已知或预期的申报产品相关滥用的途径。如今，制药企业开发的具有遏制滥用特性的阿片类药物主要分为三大类：一是物理/ 化学屏障。物理屏障可以防止咀嚼、压碎、切割、磨碎或碾碎；化学屏障可以防止用一般溶剂，如水、模拟生物介质、乙醇或其他有机溶剂提取阿片类药物。物理和化学屏障可以限制机械破坏后药物释放或改变药物物理形式，从而使其不太适于被滥用。二是激动药/拮抗药复方。激动药可以加入阿片受体拮抗药干扰、降低或消除滥用产生的欣快感；拮抗药可被阻隔并且仅在产品破坏后才被释放。如可以做成这样一种制剂，其中所含拮抗药在产品被吞服时没有临床活性，但在产品被压碎后注射或鼻吸入时开始起作用。三是厌恶剂。可以向产品

中加入一些物质，这些物质在剂型被破坏或在高于所示剂量使用时产生令人不愉快的作用。例如，防滥用制剂可含有在其被压碎后鼻吸入时产生刺激鼻黏膜作用的物质，或者是加入过量服用时可引起人体皮肤潮红、瘙痒等激惹反应的物质，以降低对滥用者的吸引力。

### 10 种具有防滥用特性的阿片类药物

截至 2018 年底，FDA 已批准 10 种具有防滥用特性的阿片类药物。笔者对照上述提到的防滥用制剂开发的技术手段，进行逐一分析。

### Oxycontin

中文名是奥施康定，是盐酸羟考酮的缓释片，主要用于缓解持续的中重度疼痛。

1989 年，盐酸羟考酮普通剂型上市销售，半衰期 3h～4h，一天需要服用 6 次左右，患者用药依从性很低。1995 年，普渡制药推出第一代羟考酮缓释剂型（OC），半衰期 12h，每天服用 2 次，受到市场认可，高峰销售额达 20 亿美元左右。但该剂型易被人为破坏后被滥用和误用，成瘾与过量用药等现象严重，引起社会高度关注。2010 年，普渡制药推出了具有遏制滥用特性的第二代羟考酮缓释片（OCR 或 OP），销售额保持在 25 亿美元左右。该制剂处方中添加了两种特殊的辅料——聚环氧乙烷和羟丙基甲基纤维素，使得片剂在溶剂中成为胶状，以防止原料药被溶剂提取后用于静脉注射；同时在生产工艺中增加固化过程，提升压片温度至软化聚合物辅料，随后冷却，聚合物固化并赋予片剂很高的硬度，以防止片剂被轻易压碎后滥用。

一项来自美国的研究表明，OCR 的滥用比 OC 降低了 41%，其中口服途径降低了 17%。这是 FDA 批准的第一个在标签上添加“具有遏制滥用特性”声明（2013 年 4 月）的产品。

### Targiniq ER

中文名是盐酸羟考酮/盐酸纳洛酮缓释片，来自普渡制药，2014 年获得 FDA 批准。Targiniq ER 是复方制剂，通过内含的阿片受体拮抗剂纳洛酮而实现防滥用技术。口

服给药时，因纳洛酮生物利用度极低（仅为 0.9%～2.0%），进入体循环的药量很少，并不会影响激动剂的中枢镇痛作用。此外，纳洛酮会作用于外周的阿片受体，拮抗激动剂所产生的外周作用能减少便秘等不良反应的发生。当通过非口服途径给药时，纳洛酮能迅速起效， 阻断羟考酮的中枢作用，防止产生欣快感，对滥用者的吸引力大大降低。因此，Targiniq ER 可有效遏制通过静注、吸食等非口服途径的滥用。需要特别指出的是，Targiniq ER 仍有可能被通过简单吞服方式而滥用，这种方式也是止痛药最常用的滥用方式，因此未被批准用于按需缓解的疼痛。

### Embeda

中文名是硫酸吗啡/盐酸纳曲酮缓释胶囊，来自辉瑞制药，于 2009 年 8 月被 FDA 批准上市，是其批准的首个长效阿片类药物。

Embeda 是复方制剂，每个缓释吗啡胶囊颗粒内均包裹一个盐酸纳曲酮内核，该药物通过内含的阿片拮抗剂纳曲酮实现防滥用。相比纳洛酮，纳曲酮的生物利用度明显提高。在正常吞咽口服的情况下，吗啡在胃肠道内缓慢释放，其药动学参数、药效以及安全性与硫酸吗啡单组分缓释胶囊 Kadian 相近，而纳曲酮则几乎不会暴露于人体，因此不影响吗啡的镇痛作用。但如果将药品通过咀嚼、压碎等方式破坏或溶解于酒精中，纳曲酮会被释放，其生物利用度与等剂量纳曲酮速释制剂相当，能迅速阻断吗啡产生的欣快效果，大大降低了吸食、

静注等方式滥用的可能性。另一项研究也显示，盐酸纳曲酮的加入，在正常使用下并没有影响吗啡的镇痛作用，它与单组分缓释吗啡制剂能达到生物等效。

### Hysingla ER

中文名是重酒石酸二氢可待因酮缓释片，来自普渡制药，于 2014 年 11 月获 FDA 批准上市。

Hysingla ER 是第二个被 FDA 批准的纯粹由二氢可待因酮组成的缓释药物，采用了普渡制药的专有技术 RESISTEC ，可有效遏制通过咀嚼、吸食、注射等途径的滥用。RESISTEC 是普渡制药的专利缓释固体口服剂型平台，利用独特的高分子聚合物组合物和制备工艺，使片剂有很高的硬度，而且溶解后会形成一种稠厚的水凝胶，不易被静脉注射使用。这是一项防止药物滥用的制剂技术，主要目的是防止药物通过粉碎、分解或溶解等手段从固体制剂中被提取出来而被滥用。

### MorphaBond ER

中文名是硫酸吗啡缓释片，来自 Inspirion Delivery Technologies 公司，于 2015 年 10 月获 FDA 批准上市。

MorphaBond ER 采用了 Inspirion 释药技术公司的 SentryBond 专利技术，由非活性成分构成，这使得药片在保持缓释的同时，难以被各类方式滥用，即使是经过物理处理 和/或化学提取。相比其他缓释阿片类药物，MorphaBond ER 可以更好地抵抗切割、碾碎或其他工具造成的破坏。当药物处于液体环境时，由于 MorphaBond ER 配方中含有一种黏性材料，容易堵塞针管而无法静脉注射，所以能够减少药物因粉碎、溶解后提取而发生的滥用。

### Xtampza ER

中文名是羟考酮缓释胶囊，来自 Collegium Pharmaceutical 公司，于 2016 年 4 月获FDA 批准上市。

Xtampza ER 是一种羟考酮“胶囊内微珠”的新型缓释口服制剂，采用其专有的DETERX 平台开发，有效解决了常规使用方法造成的滥用问题。Xtampza ER 胶囊内含有许多微珠，每个微珠都经过标准的喷淋冷凝过程，羟考酮以脂肪酸盐的形式固体分散于由疏水性蜡质材料构成的高熔点缓释基质内。每个微珠均具有抗物理破坏和缓释的特性，每个微珠难溶于水，可防止通过水溶提取后滥用。

### Troxyca ER

中文名是盐酸羟考酮/盐酸纳曲酮缓释胶囊，来自辉瑞制药，于 2016 年 8 月获 FDA 批准上市。

Troxyca ER 是由盐酸羟考酮和盐酸纳曲酮组成的一种新型长效阿片类止痛药物，口服吸收时，纳曲酮处于隐藏状态，在羟考酮释放发挥作用后纳曲酮才缓慢释放，但如压碎破坏药物，纳曲酮会与羟考酮同时释放，从而达到防止滥用的目的。这款产品旨在阻止成瘾的人通过压碎药物颗粒经由口腔或鼻内途径滥用。

### Arymo ER

中文名是硫酸吗啡缓释片，来自 Egalet Corporation 公司，于 2017 年 1 月被 FDA 批准上市。

Arymo ER 采用 Egalet Corporation 公司专利技术 Guardian 开发，这也是首个利用该技术开发最终获批的药物。该技术通过一种理化屏障，而不是使用阿片受体拮抗剂来达到遏制滥用效果。体外实验显示，相比不具有遏制滥用功能的硫酸吗啡缓释片，该药物抵抗各类工具切割、碾压和研磨的能力大大提升。因为这种特殊的理化性质，该药物很难被用于注射滥用。所以，Arymo ER 的防滥途径包括口服、鼻吸入及静脉注射。

### Vantrela ER

中文名是重酒石酸二氢可待因酮缓释片，来自 Teva 制药，于 2017 年 1 月获 FDA 批准上市。

Vantrela ER 是继 2014 年 HysinglaER 批准后的第二个 ER/LA 氢可酮产品，该药采用Teva 专利防滥用技术开发，即使用原料药颗粒进行包衣后再压片的产品，包衣材料为乙基纤维素和羟丙基甲基纤维素，制成的药片不但可以抵抗压碎、溶剂提取，而且压碎后还具有缓释功能，Teva 在配方中加入了高黏度成分山嵛酸甘油酯，可堵住针孔无法注射，达到防滥用的目的。

### RoxyBond

中文名是盐酸羟考酮速释片，来自 Daiichi Sankyo Inc 公司，于 2017 年 4 月获 FDA 批准上市。

RoxyBond 是 FDA 批准的第一个具有防滥用特性的速释 IR 阿片类药物。该药物采用多层包衣片剂的形式，通过物理及化学方法屏蔽以防滥用。实验数据显示，与其他 IR 药物相比， RoxyBond 在抵抗切割、挤压、研磨等人为破坏方面有显著提升。此外，RoxyBond 可抵抗多种溶剂化学提取；内含的黏性材料还可堵塞针头防止静脉注射。由此，RoxyBond 可减少经静脉和鼻内（鼻吸）途径的滥用。

随着 FDA 防滥用阿片类药物研发指南的发布，相信将有更多的防滥用阿片类药物获批上市，备受关注的阿片类药物滥用问题也将得到有效缓解。**[返回目次]**

## 多肽类药物：来自“老毒物” 却是“黄药师”

### （来源：中国医药报）

地球上一些动物是有毒的，毒液是它们用来防身或攻击的“武器”。但是聪明的人类把一些毒性很强的物质转化成了有用的甚至能挽救生命的药物，比如肉毒杆菌。但爱美的女性都知道，通过注射肉毒杆菌来麻痹面部肌肉，可以去掉一些皱纹。其实肉毒杆菌最早被用于眼科疾病的治疗，例如交叉眼和眼睑抽搐，现在还用于防治偏头痛。

肉毒杆菌只是众多已被充分利用的有毒物质之一。科学家们越来越多地把动物界中最致命的物质转化成药物，只用很少量，就能起到很好的治疗效果。动物毒素多肽的分子量相对其他毒素小，具有较高的特异性和分子多样性，由基因直接编码，作用剂量小但毒性很强， 是作用于目标生物体的关键生理成分。因此，动物毒素多肽作为药物研发的天然资源被高度重视，大量来源于动物毒素多肽的药物被美国 FDA 批准上市，还有部分来源于动物毒素的多肽药物正处于临床试验阶段。

### 蛇毒素多肽药物

蛇毒是一种主要由酶和非酶蛋白/多肽组成的混合物，来源于蛇毒素多肽的药物很多已经被应用于临床治疗。

从巴西蝮蛇毒液中提取的一种五肽化合物，是缓激肽的增强因子，对其结构进行裁剪和最小药效团 Ala-Pro 二肽修饰，合成了口服药卡托普利。卡托普利通过增加缓激肽活性和抑制凝血酶来降低血压，是治疗高血压的常规药物。药物学家对卡托普利的结构进行修饰改造， 依次开发了依那普利、赖诺普利、雷米普利、福辛普利等药物。

在麟蝰蛇中发现的替罗非班是麟蝰蛇蛇毒蛋白肽模拟物，这是一种抗血小板药物，也称为糖蛋白Ⅱb /Ⅲa 抑制剂。另一种抗血小板药物埃替非巴肽几乎与替罗非班同时上市，是一种合成的环七肽，是模仿东南侏罗纪响尾蛇毒液中的成分，具有较强的解整合素作用。研究显示，急性冠脉综合征患者使用埃替非巴肽的安全性略优于替罗非班，但疗效无显著差异。

来自眼镜蛇毒的口服抗凝剂 Ximelagatra 是一种维生素 K 拮抗剂，已在一些欧洲国家和南美国家获批上市，但 FDA 没有批准其上市，原因是丙氨酸氨基转移酶升高可能导致该药物的肝毒性作用增强。因此，2006 年该化合物的开发被叫停并从市场撤回。

来自绿曼巴蛇毒液的 Cenderitide 是第一个被发现的毒素利钠肽(NP)，其对中性内肽酶的降解具有一定的抑制作用，初步临床数据表明，Cenderitide 具有改善肾功能作用。用Cenderitide 治疗心力衰竭的患者已完成一系列一期和二期临床试验，但研究者担心该药的不良反应可能超过临床获益。

此外，还有从眼镜蛇蛇毒短链 α -神经毒素中提取出来的 Cobratoxin 精制而成的镇痛药物，从台湾眼镜蛇蛇毒中分离出的心脏毒素Ⅲ(也称为细胞毒素Ⅲ)用于阻止 MDA-MB-231 乳腺癌细胞的迁移和侵袭，以及用于止血的双链蛇毒凝血酶等。

### 蝎毒素多肽药物

在我国传统医学中，蝎子是一种宝贵的中药资源，具有熄风镇痉、通络止痛和攻毒散结的功效，主要用于惊厥、癫痫、痉挛、中风、破伤风等疾病的诊断和治疗。蝎毒液存在于蝎尾部毒腺组织内，成分复杂，包括神经毒素、细胞毒性肽、蛋白酶以及其他毒性成分，是一类具有多种生物活性的蛋白质或多肽混合物。这些毒素与离子通道特异性结合，能够阻断通道电流或使门控动力学发生改变，从而改变细胞膜的通透性。

在蝎子毒液中发现的氯毒素多肽，在体外可延缓人脑胶质瘤细胞的活动。委内瑞拉蝎的毒液具有抗菌和抗寄生虫活性作用，在人体外可以抑制利什曼原虫的生长。印度黑蝎的毒素蛋白 Bengalin，在体外能引起人类白血病细胞的凋亡以及雌性大鼠骨质疏松症生化指标的改善。蝎毒液中发现的 α -神经毒素，可以延缓神经肌肉连接处钠通道的失活，而钠通道失活可能会增强神经肌肉的反射和气道收缩，理论上可以治疗睡眠呼吸暂停症。

### 海葵毒素多肽药物

海葵是现存最古老的有毒动物之一。海葵与刺胞动物门的其他成员一样，具有许多特殊的刺细胞，广泛分布于动物全身。从海葵中分离出来的 ShK 毒素是一种有效的 Kv1.3 通道阻滞剂，Kv1.3 通道在人效应记忆 T 细胞的激活(增殖和细胞因子产生)中至关重要，ShK 可治疗 T 细胞介导的自身免疫性疾病，例如多发性硬化和类风湿性关节炎。Kv1.3 受体阻滞剂也被认为是治疗肥胖的靶点，ShK 毒素在治疗肥胖和胰岛素抗性中也具有潜在用途。

ShK-186 是 ShK 毒素的类似物，被称为 Dalazatide 药物，用于治疗自身免疫性疾病。

### 水蛭毒素多肽药物

水蛭是一味重要的中药，用于治疗脑出血和其他血栓相关疾病。水蛭的唾液腺中有一种有效的抗凝血剂——水蛭素。水蛭素能抑制血栓的形成，阻止宿主血液凝固。药理学研究表明，水蛭素具有抗凝、抗血栓、抗动脉粥样硬化、抗血小板聚集、抗肿瘤、抗炎、改善血液流变学以及对脑缺血再灌注损伤的保护等功能。

基于水蛭素的抗凝血剂包括重组水蛭素(Lepirudin 和 Desirudin) 和水蛭素类似物比伐卢定。Lepirudin 被 FDA 批准用于治疗肝素相关性血小板减少症(HIT)和相关的血栓栓塞性疾病，但由于商业原因于 2012 年被撤销。Disirudin 被 FDA 批准用于预防髋关节后的深静脉血栓栓塞或进行膝关节成形术。比伐卢定被 FDA 批准用于治疗经皮冠状动脉介入治疗后不稳定性心绞痛，HIT 或 HIT 风险升高。但这些凝血酶抑制剂的使用具有一些缺点，例如出血、对肾功能的强烈依赖、缺乏解毒剂和反弹高凝状态等。因此，迫切需要开发高效且安全的抗凝血剂水蛭素衍生物。

动物毒素多肽类药物在临床应用上已经取得巨大成就，这让更多人意识到动物毒素多肽类药物研发的巨大潜力。目前还有大量动物毒素未被开发，而许多动物毒素类药物在临床治疗的有效性、安全性等方面的问题还有待进一步验证，因此，以动物毒素为基础的药物研发同时也具有莫大挑战。**[返回目次]**

## 【药师风采】

## 四川省医学科学院·四川省人民医院——杨勇

### 励志寄语：以专业赢得尊重。

杨勇，现任四川省医学科学院·四川省人民医院药学部临床药学科主任药师，电子科技大学医学院硕士生导师，原国家卫计委临床药师培训带教老师，担任四川省抗菌药物专项整治领导小组办公室秘书，四川省药事管理质量控制中心秘书，从事医院药学 23 年。熟悉心血管药物、呼吸系统药物、抗菌药物和妊娠期用药等相关知识和临床应用技能，能较好地结合临床分析，制定个体药物治疗方案。

积极参加医院各种病例讨论，开展妊娠和哺乳期用药安全、呼吸系统与心血管系统慢性疾病用药指导和药源性疾病的判断与处理，每年为呼吸科提供药物治疗解决方案 100 余次， 全院会诊 60 余次，参加疑难 ADR 诊断与处理 20 余次。

2006 年带领临床药学团队获得原卫生部临床药师培训基地，医院 2012 年成为原卫生部

确定的全国 12 家临床药师制试点单位之一和西部地区唯一一家原国家卫计委临床药师师资

培训基地。已培养各地学员 200 名，进修学员 100 余名，实习学生 100 余名；在集团医院以

及院内讲座 100 余次，招收研究生 8 名；受邀在国际、全国、全省、成都市等学术会议进行

专题讲座 100 余次。

近五年以第一主研申请中国健康促进会课题 1 项，省卫计委课题 3 项。以第一作者发表论文 6 篇，其中 SCI 文章 2 篇，主编和参编专业书籍 6 部，参编本科教材（人卫版）1 部。2017 年参与的“个体化给药平台建设”科研项目获四川省医学科技奖一等奖。

2013 年获中华医学会临床药学分会“优秀临床药师”奖，2015 年获四川省卫计委第十一批“学术技术带头人后备人选”，2016 年获中国医院协会“临床药师带教之星”奖，获医学科学报社“全国十佳青年临床药师”奖。

兼任中华医学会临床药学分会青年委员会副主任委员，中国药理学会化疗药理专业委员会委员，中国老年医学学会感染诊治与合理用药学术工作委员会委员，四川省医学会临床药学专业委员会常委，四川省药理学学会治疗药物监测研究专业委员会副主任委员，成都市医院药事管理协会常务理事；《中国药学》（英文版）《中国医药》《药学与临床研究》杂志

编委，《中国药房》《药品评价》等杂志审稿人。**[返回目次]**

## 邛崃市医疗中心医院——曾明辉

### 励志寄语：世上最重要的事，不在于我们在何处，而在于我们朝着什么方向走。

曾明辉，现任邛崃市医疗中心医院药学部主任，主任药师，从事药学工作 35 年。始终坚持以“一个中心，两个重点”为出发点，即以强化药学服务能力为中心，以完善临床药师制、加强抗菌药物合理应用为重点，深入开展药学工作；坚持“团结协作、爱岗敬业、开拓创新”的工作理念，重视发展与创新，不断规范药房建设，逐步使药事管理工作向标准化、规范化迈进；坚持到临床一线参与临床工作，以病人为中心，医药护团队协作，更好地服务于患者。

作为学科带头人，加强学科梯队建设，带出了一支结构合理、年富力强的学科梯队；医院 2017 年 7 月接受成都市医学重点专科建设项目评审，成为成都市唯一一家临床药学重点专科建设单位。重视科研平台建设与人才培养，与四川省人民医院药学部签订了科研合作协议，促进科研能力的提升。现为成都药学会《医院处方分析项目》、四川省药事管理质量控制中心《四川省抗菌药物导向计划（ASP）》项目单位。

为促进分级诊疗和医联体建设，主动下基层指导药学工作，采用各种方式举办药事管理及合理用药培训讲座，提升了辖区内药事管理水平及服务能力。2013 年以来共举办省级和市级继续医学教育项目 6 项。

发表学术论文 50 余篇，已完成四川省卫生厅科研课题、四川省中医药管理局科研课题、成都药学会科研课题各 1 项。主持在研科研课题 3 项（成都市卫计委课题、成都药学会赞帮基金课题和四川省中医药管理局课题各 1 项），获得国家发明专利 2 项，四川省人民政府科

技进步奖三等奖 1 项。

曾被评为医院“优秀共产党员”，2015 年获四川省医院协会“医院药剂科管理优秀奖”， 2016 年获得中国药学会全国医药经济信息网“信息工作先进单位”，2017 年被评为邛崃市优秀卫生人才，四次被评为医院年度科研先进个人。

兼任中国医药教育协会临床合理用药专业委员会委员，四川省药学会临床药学专业委员会委员，四川省医学会临床药学专业委员会常务委员，成都药学会常务理事、医院药学专业委员会委员，成都市药事管理质量控制中心专家，邛崃市药事质控中心专家组组长，《实用医院临床杂志》编委等。**[返回目次]**

## 贵州医科大学附属医院——杨继红

### 励志寄语：对社会有所贡献，才是精彩的人生，有意义的人生！

杨继红,现任贵州医科大学附属医院药剂科副主任，主任药师，硕士生导师，从事药学工作 32 年。主要负责医院药事管理及医院医疗质量检查、静脉配置中心、临床药学、临床药师培训基地等工作。承担医院医务人员抗菌药物及药品不良反应知识培训、抗菌药物临床应用监测与管理、药物利用评价、药品不良反应监测、责任药师病区药品质量管理、医院处方点评审核、药物咨询、药师继续教育等工作，并担任贵州医科大学药学院临床药学教研室

《临床药学导论》及《临床药物治疗学》两门课程负责人并参与授课。

积极开展医院及学会各项学术活动并作为专家进行讲座；参加贵州省卫计委大型义诊活动，在省卫计委领导下组织开展和参加省抗菌药物专项检查活动；参与省卫计委医院等级评审及基层医院工作指导、基本药物调研、省药事管理质控中心数据上报、省及市级医疗事故鉴定、省及市级食药监局不良反应监测中上报质量评价工作、省人社厅医保用药评估、省科技厅科研资助项目评审等工作。

积极培养人才，近年来培养临床药师 10 人获得资格证书，临床药师培训基地有 8 个专业（抗感染药物、呼吸内科、心血管内科、消化内科、ICU、抗凝药物、肾内科、儿科）， 近年培养临床药师学员 47 人。鼓励医院药师和临床药师积极参加各项知识培训，提高药师专业素养和人文素养，更好地做好患者的药事服务工作。

近三年以通讯作者发表文章 4 篇，其中核心期刊 3 篇，主持贵阳市科学技术局项目 1

项，参与贵州省科学技术厅项目 3 项，参与原国家食品药品监督管理总局药品评价中心、国

家药品不良反应监测中心研究开发专项项目各 1 项。

带领团队获得 2015 年度贵州医科大学附属医院药品不良反应监测上报工作优秀集体，

2016 年贵阳市食品药品监督管理局、贵阳市卫生和计划生育委员会“二品一械”安全性监测工作先进单位，个人被评为医院“优秀党务工作者”，2017 年被评为医院优秀工会干部。

兼任中国医院协会医院药事管理专业委员会委员，贵州省药学会医院药学、临床药学、医院药物分析专业委员会副主任委员，贵州省医学会临床药学分会副主任委员兼秘书，贵州省医院协会药事管理专业委员会副主任委员兼秘书长，贵州省药师协会理事，中日医学科技交流协会药学专业委员会委员，贵州省药事管理质量控制中心委员，贵州省药械安全性监测

专家，《中国药房》杂志编委。**[返回目次]**

## 黔西南布依族苗族自治州人民医院——黄容

### 励志寄语：任何业绩的质变都来自于量变的积累。

黄容，现任黔西南布依族苗族自治州人民医院药学部主任，副主任药师，从事药学工作32 年。全面掌握医院药学的基本理论知识及本专业的学术规范和规章制度。按国家相关管理要求，组织落实医疗机构药事管理相关规定。全面主持药学部工作及药事管理与药物治疗学委员会办公室的日常工作。

熟悉医院药事管理的基本理论和专业技术知识，熟练解决医院药事管理中的复杂疑难问题。对医院药物的使用、评价、药物发展动态、新药临床应用具有较强的推荐和指导能力。重视科室发展，按国家医疗改革要求，合理规划，有计划地组织开展临床合理用药、静脉用药集中调配等工作。

注重人才引进和培养，根据医院和科室的发展，有计划地引进高学历人才，培养临床药师及各类人才。加强药学人员的业务及技能培训，提高药学人员的业务素质。组织成立黔西南州药事质量控制中心，定期举办药事管理法规及药师技能培训会议，促进全州药品质量与合理用药水平的提高。

在国家正式出版的学术专业期刊上发表多篇论文。

多次获得院先进工作者、优秀共产党员荣誉称号。组织医院药师参与 2018 年“第四届中国药师职业技能大赛西区半决赛”，荣获二等奖。

兼任贵州省医院协会药事管理专业委员会委员，贵州省医学会临床药学分会第二届委员

会常务委员，贵州省综合评标专家库成员，黔西南州药事管理质量控制中心主任。**[返回目次]**

## 【优秀药师经验分享】

## 从人工转向智能，让药学信息化“触手可及”

**本期人物：沈爱宗** 中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）药剂科主任、副主任药师 2018 年中国药学会优秀药师

### Q1:优秀药师应具备的职业素养有哪些？

**良好职业道德，**遵守国家有关药品管理和使用的法律法规，有高度的责任心，保障患者的合理用药。

**精通专业知识，**能为医疗团队提供客观、及时、合理的药物治疗方案；能为患者提供正确、通俗的用药教育，提高患者的用药依从性、用药安全意识和治疗效果，节约有限的卫生资源。

**良好沟通技巧，**掌握与临床医师、护理人员、药学同仁、医院管理人员以及患者良好沟通的技能和方法。

**崇尚人文情怀，**患者是我们的衣食父母，践行“以患者为中心”的服务理念，具备良好的同理心。

**关注科研教学，**能够紧紧围绕合理用药存在的问题，采用一定的科研方法进行研究，从而改善目前存在的用药问题；能够以身作则，对下级人员、进修生、实习生的各项工作进行精心指导。

**终身学习能力，**药学专业是个不断发展的学科，要持续进行自我学习和继续教育，不断提高自己的法律法规意识和专业水平能力，不断满足服务于临床、服务于患者的新需求。

### Q2:药师开展科研项目的着力点有哪些？

**主要原则：结合实践工作，发现问题，按科研的思路解决问题。着力点可以从以下几方面考虑：**

在药学管理领域，可以选择医院药学管理模式探讨、药物经济学研究；

在临床药学领域，重点在临床常用药的合理性应用评价和个体化给药研究； 药物流行病学研究；

在药品质量控制领域，可以进行新制剂的质量标准与稳定性研究； 在制剂方面，结合临床开展专科新制剂研究；

在调剂部门，重点从特殊药品的应用与管理、合理用药调查与分析入手；

在教育教学方面，争创医院药学硕士、博士学位授权点资格和毕业后继续教育研究。**Q3:药师开展科研项目的着力点有哪些？**

医院药学信息化建设应紧密结合各项药事法规要求，围绕“以患者为中心”的服务理念，利用信息化手段，从而不断提高医院药品质量管理和药学服务水平。

1. 智慧药房

智慧药房是国内医院药学发展的新趋势，其利用人工智能、自动控制技术、现代物流管理技术与医院信息系统（HIS）、自动化设备进行无缝对接，实现了药品分拣、调配、发药从人工化向智能化、自动化的转变。

通过增设规范化手术药房，加强麻醉用药管理，确保手术室各类药品质量与安全。处方智能审核系统实现计价前审方，药师通过严格审查处方，减少了药物不合理使用潜在风险。

1. 药品 SPD 供应链系统

建立基于集团化模式的药品 SPD 供应链系统，可以实现集团统一药品目录、统一药品信息字典、统一采购、统一配送和统一监管。借助信息化、智能化设备，对药库、药房和病区的药品供应全过程进行自动化、智能化、规范化管理。

1. 医院药品冷链管理系统

引进医院药品冷链管理系统，可以实现所有医院药品供应系统、调剂系统及临床科室（病区）药品冷藏柜、超低温冷柜的温度及各库房、药房各库区的温湿度全天候、全过程的电子化监控，配备超常预警及报警功能，确保药品质量，保障患者用药安全。

1. 临床药学服务平台

基于临床药学工作实践和个体化临床药学服务理念，开发为医院药师量身定做的从实时用药监控、预警，到临床用药过程干预等一整套完整的智能化临床药学服务平台。

引入合理用药信息支持系统（MCDEX）、合理用药监测系统、PASS 临床药学管理系统等软件助力药师工作，促进临床合理用药。

1. 网络和新媒体平台

利用网站和微信平台，学习各级政府部门医改新政、药事管理相关政策法规，向临床科室和供应商传递药品供应信息，宣传合理用药知识，与患者在线交流并给予用药提醒、用药指导等。

### Q4:如何做好药学专业人才队伍建设？

1. 加强各医药高校临床药学高等教育质量，转变传统的教育模式。探寻和建立适合自身发展目标的药师培训体系，针对临床知识和经验进行培训，系统、及时地更新药师的知识结构，提高药师专业素养，务必要与临床接轨。
2. 分层次培养医院药师。根据药师的不同职称水平，制定符合其不同阶段成长规律的培养计划和培训内容，以促进药师职业生涯持续发展，有效激励人才潜能，打造合理人才梯队， 建设专科药师队伍，引导药师朝着发挥自己优势的方向发展，让优秀人才更好更快地成长。
3. 完善多元化考核评价体系，建立合理的药师薪酬体系。药师的考核评价体系应从多个方面进行评估，更多地考量药师在临床工作中发挥的作用。药师的社会价值和临床价值的衡量标准应与我国现有政策相符合。**[返回目次]**