

2017·②

总第83期 2017年4月
内部资料 免费交流
浙内准字第 0174号

浙江药师

ZHEJIANG PHARMACIST

本期导读：

- 协会派员参加中国药师协会召开的全国执业药师继续教育工作会议 /3
- 省药学会志愿服务团直属大队联合省局团委参加3.5学雷锋吴山广场大型志愿服务活动 /4
- 国务院印发《“十三五”国家食品安全规划》和《“十三五”国家药品安全规划》 /7
- 国务院办公厅关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见 /8
- 总局关于第一批规范性文件清理结果的公告(2017年第31号) /12



浙江省执业药师协会

目录 MULU



主 办：浙江省执业药师协会

编审委员会：

主 任：张小平
副 主 任：马 珂 吴一梅 张国钧 陆 军
 陈厥祥 林剑秋 周 权 项志秋
 章招娣 鲍三南 陈良月 张海军
 董作军
编 委：王正利 卢晓阳 卢 敏 叶亚菊
 兰梅珍 华惠萍 杨明华 邹晓华
 陈月华 陈淑利 项传卫 胡永洲
 翁 琳 楼鼎鼎 管金发 潘建春
 赵 林 姜舜尧 邓 丽 孙国君
主 编：董作军
副 主 编：孙国君
编 辑：刘明菊 符双双 严晓洁 钟元华
 张 琰

地址：杭州市莫干山路188-200号
 之江饭店北楼4楼
电话：0571-85785579 85785575 85785537
传真：0571-85785597
网址：www.zjda.com

目 录

1 常用药品断供与药品的可获得性

声音数字

- 2 声 音
- 2 数 字

协会动态

- 3 协会派员参加中国药师协会召开的全国执业药师继续教育工作会议
- 3 协会派员参加“执业药师能力与学历提升工程”实施推进工作会
- 4 省药学志愿服务团直属大队联合省局团委参加3.5学雷锋吴山广场大型志愿服务活动
- 4 省药学志愿服务团参与广药白云山活动之五
- 5 欢迎加入浙江省执业药师协会
- 6 《浙江药师》杂志约稿

药监信息

- 7 国务院印发《“十三五”国家食品安全规划》和《“十三五”国家药品安全规划》
- 8 国务院办公厅关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见
- 12 总局关于第一批规范性文件清理结果的公告(2017年第31号)
- 12 总局关于修订麦考酚类药品说明书的公告(2017年第35号)
- 13 省局部署全省生化药品生产企业专项检查工作
- 13 省局印发2017年全省食品药品应急管理宣传工作要点
- 14 我省药品职业化检查员队伍建设取得突破
- 15 舟山市局结合新区实际部署2017年药品流通监管工作重点

- 16 舟山市局对公立医院药房药品质量开展专项检查
- 16 秀洲局科所联动深入药品批发企业进行全面“体检”
- 17 嘉兴市药学会召开六届六次全体理事会议暨举办“监管与发展”论坛
- 17 宁波办事处参加全市药品监管年度工作会议

志愿者之歌

- 18 宁海分队参加第五届宁海志愿服务广场文化节活动
- 18 学雷锋 送温暖——浙江万民大药房连锁有限公司执业药师志愿者开展药学服务
- 18 弘扬雷锋精神 送爱心暖万家
- 19 嘉兴市组织开展“志愿服务进社区”活动
- 19 青田中队开展3·15消费维权宣传活动
- 19 绍兴市食药检院分队开展“3·15”食品药品免费咨询和检测活动
- 20 维权3·15 暖心送服务

药师交流

- 21 全省中药制剂(含中药饮片)生产企业QC检验能力调研报告
- 25 药物临床试验数据现场核查体会

一案一议

- 28 浙江松阳破获中药饮片假药案

药学文摘

- 30 降压中成药中违禁添加化学成分的TLC-SERS法快速筛查
- 36 近二十年中药药对的研究进展与思考
- 39 现代新药发现依赖于药理学的发展
- 41 肠道菌群在中药研究中的应用

药学前沿

- 47 美国FDA批准首个治疗杜氏肌营养不良(DMD)的类固醇药物Emflaza
- 48 欧盟批准默沙东PD-1免疫疗法Keytruda一线治疗PD-L1阳性非小细胞肺癌(NSCLC)
- 49 GSK全球首个抗IL-5单抗哮喘新药Nucala获英国NICE批准
- 50 Actelion局部用氮芥凝胶Ledaga[®]获准欧洲上市
- 51 诺华培唑帕尼获批上市
- 51 欧盟委员会批准Repatha[®](Evolocumab)新的递药系统
- 52 美国FDA批准治疗屋尘螨(HDM)过敏的首个舌下免疫含片Odactra
- 53 美国警示全身麻醉和镇静药品影响儿童大脑发育风险
- 54 英国警示利托那韦与类固醇联用相互作用风险
- 55 加拿大评估氟喹诺酮类药物持续副作用和致残的潜在风险
- 56 加拿大提示左乙拉西坦和甲氨蝶呤相互作用的潜在风险
- 57 加拿大警示去氧肾上腺素与对乙酰氨基酚的药物相互作用
- 58 美国更新戒烟药伐尼克兰和安非他酮安全信息

药师问答

- 59 哪些因素导致高脂血症?
- 59 高脂血症有哪些表现?
- 60 治疗高脂血症可选哪些药?
- 60 高脂血症患者单一用药为何疗效不好?

加油站

- 61 2017年第一期会刊内容测试题

常用药品断供与药品的可获得性

近年来,常用药品断供的消息频繁出现,一如从优甲乐到“放线菌素D”再到鱼精蛋白等。这些往往都是一些价格低廉、效果良好、市场上又无替代品的药品,一旦发生断供则市场上难觅踪迹,患者花高价都难以买到。在医药制造能力过剩、市场在资源配置中应当发挥决定作用深入人心的今天,仍出现企业能生产但患者无药可买的现象,实乃耐人寻味发人深思,这问题到底出在哪里?有此一问,只是因为这的确不是个小问题,因为它直接关系到药品的可获得性,直接影响到患者的生命健康。

药品不同于一般商品,但本质依然是商品,根据政治经济学的基本原理,就要遵循价格与供求关系的基本原则。药品生产企业以药品寻求利润无可厚非,其实现盈利的方式可以有两种,要么是生产利润高但销量较少的新药,要么是生产需求量大利润较薄的普通药,在药品市场中通过规模效应,薄利多销。此间,起到直接调节作用的是价格因素,是市场供求关系的直接反映。但药品的特殊性在于,患者对于大多数药品无法自己判断是否使用,需要根据医生的专业建议才能做出决定。在医药不分以药补医的前提下,医生已经不单是专业建议的提供者,还成为事实上的医药流通环节的一部分,甚至是最有影响力的一环。事实也是如此,80%以上的药品都是经医疗机构销售的。在医疗体制没有理顺的情况下,为确保整体医疗供给体系的顺畅运转,采取政府直接干预价格的方式则成为现实的选择,并在相当程度上发挥了作用。但其副作用也显现出来了,即政府在市场面前总会慢半拍,政府的价格信号的失真,又会使供求关系破裂,进而导致的患者药品可获得性的不能实现。

为了解决药品断供的问题,政府有关部门也在积极寻找对策,如定期更新短缺药品目录,试图通过价格和医保政策上的倾斜,鼓励企业生产这些短缺药品。在这个过程中,目录制定调整期、各省的药品统一招标采购期和企业的生产周期如何能够协调,就成为解决药品断供问题的关键。这种协调是供求和价格的有机协调,如何解决这个操作难题确实不易。

政府作为顶层制度的设计者,既要维护人民的权益,又要保持企业的合理利润,归根到底,还是要发挥市场在资源配置过程中的决定作用,多些对市场的尊重少些对微观的指挥。

董作军

声音数字

声 音

监管部门要努力解决企业所反映的临床试验资源不足、参比制剂选择困难的问题,要做好翻译和发布各品种一致性评价指南的服务工作,会同有关部门研究制定优先采购、医保报销等政策,为企业推进一致性评价的工作创造一个良好的外部环境。

——国家食品药品监督管理总局局长毕井泉在国务院新闻办新闻发布会上表示

国家谈判是有效降低药品价格的一种形式,但不是唯一的形式。去年尝试开展以后,取得了比较好的效果。所以今年人社部门、卫生计生部门根据临床的需要,又遴选了一批可能会开展价格谈判的品种。总的原则是:第一,它是临床急需的。第二,实践证明这个疗效是比较好的。第三,在价格比较高、群众负担比较重的这一类药品里进行选择。

——国家卫计委主任李斌在十二届全国人大五次会议记者会上表示

监管部门应对执业药师进行依法管理和严格的执业资格准入,在对医护人员立法

实行执业资格的同时,尽快出台执业药师法,将执业药师纳入法制化管理刻不容缓。

——全国人大代表、老百姓大药房董事长谢子龙在两会中为医药界发展建言献策

中药通用名命名政策应该区别对待。建议:第一,《中成药通用名称命名技术指导原则(征求意见稿)》仅适用于今后批准的中成药新药;第二,对已上市的中成药,如确有命名不规范需修订通用名的,应结合标准提高再注册等工作逐步规范,对于使用历史长、疗效好、市场认可度高的中药应不在修改之列,甚至要在商标、知识产权、专利等方面加以保护。

——全国人大代表李振江在第九届‘声音·责任’医药界全国人大代表政协委员座谈会中表示

人力资源和社会保障部门今年上半年要实现退休异地安置人员的异地就医住院费用直接结算,今年年底实现全国医保联网。

——人力资源和社会保障部部长尹蔚民在介绍全国医保联网的进程中表示

数 字

2.3人:截至2017年2月28日,全国执业药师注册人数为350670人,环比增加3998人。在社会药房和医疗机构中注册的执业药师有311742名,平均每万人口为2.3

人。

13个:据统计,2016年前11个月,国内获批进口药品品种数为13个,仅为2015年
(下转第27页)

协会动态

协会派员参加中国药师协会召开的 全国执业药师继续教育工作会议

为落实《国务院办公厅关于促进医药产业健康发展的指导意见》有关“加强药学队伍建设,提升执业药师服务能力,促进安全合理用药”的要求。贯彻落实《意见》精神和《执业药师继续教育管理试行办法》,中国药师协会于2017年2月24至25日在广州召开执业药师继续教育工作会议,来自28个省(市、区)的执业药师管理部门、相关协会、广州中医药大学附属医院等领导及相关人员,计70人参加会议。我会派两人参加了会议。

会议由中国药师协会秘书长孟丽华主持,国家食药监总局人事司人才处处长王晓清及广东省食药监局有关领导讲话,中国药

师协会会长张耀华作《报告执业药师继续教育示范性网络培训课程和平台开发情况》专题报告,中国药师协会副秘书长苏力作《报告2016年度全国执业药师继续教育情况》介绍,国家食药监总局规划财务司领导作《“十三五”国家食品和药品安全规划》专题报告。会议有浙江、广西、山西三个省的执业药师协会介绍本省开展执业药师继续教育工作经验,其中我协会着重就打牢基础、建立健全制度机制;狠抓落实、不断丰富完善教学形式;勇于创新、多层次开展教学探索;再接再厉、加强理性思考和问题应对等四个方面向大会作了专题汇报。

(浙江省执业药师协会秘书处供稿)

协会派员参加“执业药师能力与学历提升工程” 实施推进工作会

为落实国务院办公厅《关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见》以及即将正式发布的《国家药品安全“十三五”规划》等文件对执业药师队伍建设及执业能力提出的更高要求,国家总局执业药师资格认证中心于3月16日至17日在山东大学召开2017年度“执业药师能力与学历提升工程”实施推进工作会,来自28个省(区、市)

食品药品监督管理局、执业药师协会(学会)和执业药师教育培训机构分管领导及部门负责人、山东大学、中国药科大学、北京大学共110余人齐聚泉城济南,协会派员参加了会议。

国家总局执业药师资格认证中心主任周福成主任就“把握执业药师发展机遇,推动药学服务全面进步”作了专题报告;国家

执业药师发展研究中心副主任康震就围绕与药师相关的国家政策、医药分开与社会药房、执业药师业务规范及技术分级和实训基地等相关内容作了专题报告；复旦大学、山东大学、中国药科大学、北京大学分别报告并介绍相关工作进展情况和2017年拟实施计划、目标及保障措施；省局人事处副处长邓丽就“科学管理，提升我省执业药师综合能力”作了专题发言。

代表们进行了会议交流与探讨，对树立执业药师榜样力量，提升执业药师社会认可

度达成了共识。各代表围绕项目发展规划及课程建设的启动、实施、运行、管理中的具体情况等进行了互动交流，分享了经验和成果。

此次会议，更深入地推进了“执业药师能力与学历提升工程”开展的进程，为正在开展该项目的管理人员拓展了思路、提供了经验，为计划实施该项目的管理机构消除了顾虑，坚定了信心，为各省（区、市）执业药师管理机构胜利完成“十三五”目标任务打下了坚实的基础。

（浙江省执业药师协会秘书处供稿）

省药学志愿服务团直属大队联合省局团委参加 3.5学雷锋吴山广场大型志愿服务活动

3月5日是第54个全国学雷锋纪念日。为进一步弘扬“奉献、友爱、互助、进步”的雷锋精神，践行社会主义核心价值观，弘扬道德风尚，营造良好社会氛围。3月4日，省药学志愿服务团直属大队和省局团委的药师志愿者们参加了由浙江省志愿者协会组织开展的以学雷锋为主题的吴山广场大型志愿服务活动。省食药检院分队、省医械检验院分队、省中药所分队积极响应直属大队的号召，也组织人员踊跃参与活动。

志愿活动聚集了相当大的人气，不到8点就有不少市民朋友聚集过来。志愿者给

现场的市民朋友发放安全用药小册子，来自省中药所的杨明华执业药师、海王星辰周培强执业药师和省医械检验院分队的药师志愿者们给市民提供了名贵中草药鉴别、安全用药咨询、免费测量血压和食品药品安全知识宣传等多个服务项目，得到现场市民朋友们的热烈欢迎。

直属大队每年坚持参加这项活动，充分发挥药师志愿者的作用，为广大市民灌输科学、安全、合理的用药理念，树立药师志愿者的良好形象。

（直属大队供稿）

省药学志愿服务团参与广药白云山活动之五

3月25日，省药学志愿服务团参与了以“回收到家 全民健康”为主题的广药白云山313家庭过期药品回收公益活动暨“健康

农村”项目启动仪式及活动。本次活动旨在倡导健康生活方式，支持家庭过期药品回收，为社会创造一个和谐安全的用药环境。

有助于倡导群众安全用药、树立健康环保意识。

活动当天省药学会志愿服务团药师志愿者们积极参与各个项目。为老人们测量血

压等,并根据每位测量对象的情况给予合理的用药指导和提醒事项,发放食品药品安全知识手册,收到在场社区居民们的欢迎。

(直属大队供稿)

欢迎加入浙江省执业药师协会

浙江省执业药师协会是由在浙江的执业药师和从事药品生产、经营、使用、教育、科研、管理等相关单位及个人自愿结成的专业性、非营利性社会团体。现有会员二万多名。是浙江省五A级社会组织和省社会组织联合会常务理事单位,列入全省性社会组织承接政府转移职能和购买服务推荐性目录。

协会吸收个人会员和单位会员。个人会员须是已取得执业药师资格、执业药师资格、中高级药学专业技术职称或从事执业药师相关工作的人员,单位会员须是从事药品生产、经营、使用、教育、科研的企事业单位及相关团体。

协会的宗旨是:致力于加强执业药师队伍建设与自律管理,规范执业药师执业行为,维护执业药师的合法权益,增强执业药师的法律、道德和专业素质,促进药学技术繁荣发展;保证药品质量和药学服务质量,保证公众用药安全、有效、经济、合理,为医药卫生事业发展和人民群众健康服务。

协会的任务是:普法、自律、维权、教育、协调、服务。

1. 学习宣传药品监督管理的法律法规,贯彻执行执业药师资格制度,推进执业药师培养、使用和管理工作;

2. 开展执业药师建设的调研和探索,为政府制定执业药师管理和药品质量管理

的政策法规提供建设性意见;

3. 接受相关法律法规授权或政府药品监管部门的委托,参与或承担执业药师队伍建设、药学学术发展、药品合理使用等方面的任务及项目;

4. 组织开展执业药师继续教育、专业培训和学术交流,提高执业药师的执业能力;

5. 维护执业药师的合法权益,反映执业药师的意见和诉求,为执业药师提供相关服务;

6. 加强执业药师职业道德建设和自律管理,规范执业药师执业行为,表彰奖励在推动合理用药、保证药品质量中作出突出贡献的执业药师及相关人员;

7. 开展国内外相关药师协会和药学学术方面的交流与合作,提高药学服务质量,促进药学事业发展;

8. 开办药师网站,编辑协会会刊和药学科普资料,开展合理用药宣传和咨询活动,向药学人员及公众提供药学信息和健康知识服务。

根据政府职能调整,协会承担全省执业药师继续教育管理职责。负责组织实施执业药师和药学专业技术人员继续教育以及执业药师资格考前辅导,负责执业药师、执业药师、初中高级药学技术人员继续教育学分管理,实施执业药师诚信档案管理。

热忱欢迎符合入会条件的个人和单位加入浙江省执业药师协会,共谋药学事业的发展,共享“药师之家”的温暖!

入会方法如下:

1. 个人会员请直接登陆“浙江药师网”,点击“申请加入协会”,阅读“协会章程”,填写“入会申请表”并提交。通过银行将60元/年·人的会费汇至浙江省执业药师协会。

银行汇款:①网上银行转账;②ATM机转账;③柜台办理个人业务凭证(不要办理现金存款凭证,如已办理请将凭证邮寄给协

会)。

账户名:浙江省执业药师协会

账 号:1202051309900009954

开户行:中国工商银行杭州广电支行

联系电话:0571-85785579,85785575,85785537;传真:0571-85785597

联系人:倪晓宇

2. 企事业单位申请加入协会,请与各地协会办事处(工作处)、联络站联系,也可直接与协会秘书处联系。单位会员免收会费。

《浙江药师》杂志约稿

1. 征稿范围

《浙江药师》是由浙江执业药师协会主办,服务于广大执业药师、从业药师和药学技术人员的药学类刊物。主要内容涉及对执业药师及药学工作者有实际指导意义的管理实践、药学服务、药物疗效观察、国内外最新药学动态、医药企业及药房管理、药物不良反应、计算机在药学领域的应用、实验研究、政策研究和国内外药学信息前沿等内容,欢迎广大药师和其他药学工作者踊跃投稿。

2. 来稿要求

2.1 本刊接受纸质投稿,欢迎电子邮件投稿。

2.2 来稿应有科学性、先进性、逻辑性和实用性。

2.3 来稿须附作者单位介绍信或来稿上加盖单位公章。稿件须注明联系人详细通讯地址。

2.3 文稿务求论点明确,论据可靠,数字准确,文字精炼,层次清晰,引用文献请给予

出处。文稿需附中文摘要及2~5个关键词。

2.4 文稿格式:文题要求明确、具体,重点突出,简明确切地反映本文的特定内容,一般不用副标题。作者姓名、单位地址及邮政编码务必写清楚。全部作者均按排名顺序排列并用逗号分开,在姓名右上角注明角码1,2,3等,单位接排于作者后。单位后以“,”分开,接排省名和城市名及邮政编码。各单位间用“;”分开,全部单位均在同一个括号内,单位前注明与作者姓名序号相同的数字。文末参考文献序号应与文中角码一致,文中角码用小方括号放在被说明内容的右上角。作者在3人或以下的须列出全部作者姓名,4人以上者列出前3人姓名,后加“等”(中文)、“et al”(英文)。根据GB3469规定,以单字母式标识以下各种参考文献类型。常用标识为:专著[M];期刊[J];报纸[N];学位[D];标准[S];专利[P]。

2.4 来稿一式两份,最好计算机A4纸小4号通栏打印,为Word文档。以电子邮

(下转第20页)

国务院印发《“十三五”国家食品安全规划》和 《“十三五”国家药品安全规划》

经李克强总理签批,国务院于2月14日印发《“十三五”国家食品安全规划》和《“十三五”国家药品安全规划》,明确了我国“十三五”时期食品药品安全工作的指导思想、基本原则、发展目标和主要任务,部署保障人民群众饮食用药安全。

“十三五”时期是全面建成小康社会的决胜阶段,也是全面建立严密高效、社会共治的食品药品安全治理体系的关键时期。要充分尊重食品药品安全治理规律,把握现阶段工作重点,坚持最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责,坚持源头治理、标本兼治,促进食品药品产业健康发展,推进健康中国建设。

《“十三五”国家食品安全规划》提出,到2020年,食品安全抽检覆盖全部食品类别、品种,国家统一安排计划、各地区各有关部门每年组织实施的食品检验量达到每千人4份;农业污染源头得到有效治理,主要农产品质量安全监测总体合格率达到97%以上;食品安全现场检查全面加强,对食品生产经营者每年至少检查1次;食品安全标准更加完善,产品标准覆盖所有日常消费食品,限量标准覆盖所有批准使用的农药兽药和相关农产品;食品安全监管和技术支撑能力得到明显提升。规划明确了包括全面落

实企业主体责任、加快食品安全标准与国际接轨、完善法律法规制度、严格源头治理、严格过程监管、强化抽样检验、严厉处罚违法违规行为、提升技术支撑能力、加快建立职业化检查员队伍、加快形成社会共治格局、深入开展国家食品安全示范城市创建和农产品质量安全县创建行动等11项主要任务。

《“十三五”国家药品安全规划》提出,“十三五”期间,要实现药品质量进一步提高,分期分批对已上市的药品进行质量和疗效一致性评价;药品医疗器械标准不断提升,制修订完成国家药品标准3050个和医疗器械标准500项;审评审批体系逐步完善,实现按规定时限审评审批;检查能力进一步提升,使职业化检查员的数量素质满足检查需要;监测评价水平进一步提高,药品定期安全性更新报告评价率达到100%;检验检测和监管执法能力得到增强,药品医疗器械检验检测机构达到国家相应建设标准;执业药师服务水平显著提高,每万人口执业药师数超过4人,所有零售药店主要管理者具备执业药师资格,营业时有执业药师指导合理用药。规划提出了加快推进仿制药质量和疗效一致性评价、深化药品医疗器械审评审批制度改革、健全法规标准体系、加强

全过程监管、全面加强能力建设等5项主要任务。

规划要求加强政策保障,合理保障经费,强化综合协调,深化国际合作。地方各级人民政府要根据确定的发展目标和主要

任务,将食品药品安全工作纳入到重要议事日程和本地区经济社会发展规划。各有关部门要按照职责分工,细化目标,分解任务,制定具体实施方案。

(摘自国家总局网站)

国务院办公厅关于进一步改革完善药品生产流通使用政策的若干意见

各省、自治区、直辖市人民政府,国务院各部委、各直属机构:

为深化医药卫生体制改革,提高药品质量疗效,规范药品流通和使用行为,更好地满足人民群众看病就医需求,推进健康中国建设,经国务院同意,现就进一步改革完善药品生产流通使用有关政策提出如下意见:

一、提高药品质量疗效,促进医药产业结构调整

(一) 严格药品上市审评审批

新药审评突出临床价值。仿制药审评严格按照与原研药质量和疗效一致的原则进行。充实审评力量,加强对企业研发的指导,建立有效的与申请者事前沟通交流机制,加快解决药品注册申请积压问题。优化药品审评审批程序,对临床急需的新药和短缺药品加快审评审批。借鉴国际先进经验,探索按罕见病、儿童、老年人、急(抢)救用药及中医药(经典方)等分类审评审批,保障儿童、老年人等人群和重大疾病防治用药需求。对防治重大疾病所需专利药品,必要时可依法实施强制许可。加强临床试验数据核查,严惩数据造假行为。全面公开药品审评审批信息,强化社会监督。

(二) 加快推进已上市仿制药质量和疗效一致性评价

鼓励药品生产企业按相关指导原则主动选购参比制剂,合理选用评价方法,开展研究和评价。对需进口的参比制剂,加快进口审批,提高通关效率。对生物等效性试验实行备案制管理,允许具备条件的医疗机构、高等院校、科研机构和其他社会办检验检测机构等依法开展一致性评价生物等效性试验,实施办法另行制定。食品药品监管等部门要加强对企业的指导,推动一致性评价工作任务按期完成。对通过一致性评价的药品,及时向社会公布相关信息,并将其纳入与原研药可相互替代药品目录。同品种药品通过一致性评价的生产企业达到3家以上的,在药品集中采购等方面不再选用未通过一致性评价的品种;未超过3家的,优先采购和使用已通过一致性评价的品种。加快按通用名制订医保药品支付标准,尽快形成有利于通过一致性评价仿制药使用的激励机制。

(三) 有序推进药品上市许可持有人制度试点

优先对批准上市的新药和通过一致性评价的药品试行上市许可持有人制度,鼓励

新药研发,促进新产品、新技术和已有产能对接。及时总结试点经验,完善相关政策措施,力争早日在全国推开。

(四) 加强药品生产质量安全监管

督促企业严格执行《药品生产质量管理规范》(GMP),如实记录生产过程各项信息,确保数据真实、完整、准确、可追溯。加强对企业药品生产质量管理规范执行情况的监督检查,检查结果向社会公布,并及时采取措施控制风险。企业对药品原辅料变更、生产工艺调整等,应进行充分验证。严厉打击制售假劣药品的违法犯罪行为。

(五) 加大医药产业结构调整力度

加强技术创新,实施重大新药创制科技重大专项等国家科技计划(专项、基金等),支持符合条件的企业和科研院所研发新药及关键技术,提升药物创新能力和质量疗效。推动落后企业退出,着力化解药品生产企业数量多、规模小、水平低等问题。支持药品生产企业兼并重组,简化集团内跨地区转移产品上市许可的审批手续,培育一批具有国际竞争力的大型企业集团,提高医药产业集中度。引导具有品牌、技术、特色资源和管理优势的中小型企业以产业联盟等多种方式做优做强。提高集约化生产水平,促进形成一批临床价值和水平高的品牌药。

(六) 保障药品有效供应

卫生计生、工业和信息化、商务、食品药品监管等部门要密切协作,健全短缺药品、低价药品监测预警和分级应对机制,建立完善短缺药品信息采集、报送、分析、会商制度,动态掌握重点企业生产情况,统筹采取定点生产、药品储备、应急生产、协商调剂等措施确保药品市场供应。采取注册承诺、药价谈判、集中采购、医保支付等综合措施,推

动实现专利药品和已过专利期药品在我国上市销售价格不高于原产国或我国周边可比价格,并实施动态管理。加强对麻醉药品和精神药品的管理。支持质量可靠、疗效确切的医疗机构中药制剂规范使用。

二、整顿药品流通秩序,推进药品流通体制改革

(七) 推动药品流通企业转型升级

打破医药产品市场分割、地方保护,推动药品流通企业跨地区、跨所有制兼并重组,培育大型现代药品流通骨干企业。整合药品仓储和运输资源,实现多仓协同,支持药品流通企业跨区域配送,加快形成以大型骨干企业为主体、中小型企业为补充的城乡药品流通网络。鼓励中小型企业专业化经营,推动部分企业向分销配送模式转型。鼓励药品流通企业批发零售一体化经营。推进零售药店分级分类管理,提高零售连锁率。鼓励药品流通企业参与国际药品采购和营销网络建设。

(八) 推行药品购销“两票制”

综合医改试点省(区、市)和公立医院改革试点城市要率先推行“两票制”,鼓励其他地区实行“两票制”,争取到2018年在全国推开。药品流通企业、医疗机构购销药品要建立信息完备的购销记录,做到票据、账目、货物、货款相一致,随货同行单与药品同行。企业销售药品应按规定开具发票和销售凭证。积极推行药品购销票据管理规范、电子化。

(九) 完善药品采购机制

落实药品分类采购政策,按照公开透明、公平竞争的原则,科学设置评审因素,进一步提高医疗机构在药品集中采购中的参与度。鼓励跨区域和专科医院联合采购。

在全面推行医保支付方式改革或已制定医保药品支付标准的地区,允许公立医院在省级药品集中采购平台(省级公共资源交易平台)上联合带量、带预算采购。完善国家药品价格谈判机制,逐步扩大谈判品种范围,做好与医保等政策衔接。加强国家药品供应保障综合管理信息平台 and 省级药品集中采购平台规范化建设,完善药品采购数据共享机制。

(十) 加强药品购销合同管理

卫生计生、商务等部门要制定购销合同范本,督促购销双方依法签订合同并严格履行。药品生产、流通企业要履行社会责任,保证药品及时生产、配送,医疗机构等采购方要及时结算货款。对违反合同约定,配送不及时影响临床用药或拒绝提供偏远地区配送服务的企业,省级药品采购机构应督促其限期整改;逾期不改正的,取消中标资格,记入药品采购不良记录并向社会公布,公立医院2年内不得采购其药品。对违反合同约定,无正当理由不按期回款或变相延长货款支付周期的医疗机构,卫生计生部门要及时纠正并予以通报批评,记入企事业单位信用记录。将药品按期回款情况作为公立医院年度考核和院长年终考评的重要内容。

(十一) 整治药品流通领域突出问题

食品药品监管、卫生计生、人力资源社会保障、价格、税务、工商管理、公安等部门要定期联合开展专项检查,严厉打击租借证照、虚假交易、伪造记录、非法渠道购销药品、商业贿赂、价格欺诈、价格垄断以及伪造、虚开发票等违法违规行为,依法严肃惩处违法违规企业和医疗机构,严肃追究相关负责人的责任;涉嫌犯罪的,及时移送司法机关处理。健全有关法律法规,对查实的违

法违规行为,记入药品采购不良记录、企事业单位信用记录和个人信用记录并按规定公开,公立医院2年内不得购入相关企业药品;对累犯或情节较重的,依法进一步加大处罚力度,提高违法违规成本。实施办法另行制定。食品药品监管部门要加强对医药代表的管理,建立医药代表登记备案制度,备案信息及时公开。医药代表只能从事学术推广、技术咨询等活动,不得承担药品销售任务,其失信行为记入个人信用记录。

(十二) 强化价格信息监测

健全药品价格监测体系,促进药品市场价格信息透明。食品药品监管部门牵头启动建立药品出厂价格信息可追溯机制,建立统一的跨部门价格信息平台,做好与药品集中采购平台(公共资源交易平台)、医保支付审核平台的互联互通,加强与有关税务数据的共享。对虚报原材料价格和药品出厂价格的药品生产企业,价格、食品药品监管、税务等部门要依法严肃查处,清缴应收税款,追究相关责任人的责任。强化竞争不充分药品的出厂(口岸)价格、实际购销价格监测,对价格变动异常或与同品种价格差异过大的药品,要及时研究分析,必要时开展成本价格专项调查。

(十三) 推进“互联网+药品流通”

以满足群众安全便捷用药需求为中心,积极发挥“互联网+药品流通”在减少交易成本、提高流通效率、促进信息公开、打破垄断等方面的优势和作用。引导“互联网+药品流通”规范发展,支持药品流通企业与互联网企业加强合作,推进线上线下融合发展,培育新兴业态。规范零售药店互联网零售服务,推广“网订店取”、“网订店送”等新型配送方式。鼓励有条件的地区依托现有信

息系统,开展药师网上处方审核、合理用药指导等药事服务。食品药品监管、商务等部门要建立完善互联网药品交易管理制度,加强日常监管。

三、规范医疗和用药行为,改革调整利益驱动机制

(十四) 促进合理用药

优化调整基本药物目录。公立医院要全面配备、优先使用基本药物。国家卫生计生委要组织开展临床用药综合评价工作,探索将评价结果作为药品集中采购、制定临床用药指南的重要参考。扩大临床路径覆盖面,2020年底前实现二级以上医院全面开展临床路径管理。医疗机构要将药品采购使用情况作为院务公开的重要内容,每季度公开药品价格、用量、药占比等信息;落实处方点评、中医药辨证施治等规定,重点监控抗生素、辅助性药品、营养性药品的使用,对不合理用药的处方医生进行公示,并建立约谈制度。严格对临时采购药品行为的管理。卫生计生部门要对医疗机构药物合理使用情况进行考核排名,考核结果与院长评聘、绩效工资核定等挂钩,具体细则另行制定。

(十五) 进一步破除以药补医机制

坚持医疗、医保、医药联动,统筹推进取消药品加成、调整医疗服务价格、鼓励到零售药店购药等改革,落实政府投入责任,加快建立公立医院补偿新机制。推进医药分开。医疗机构应按药品通用名开具处方,并主动向患者提供处方。门诊患者可以自主选择在医疗机构或零售药店购药,医疗机构不得限制门诊患者凭处方到零售药店购药。具备条件的可探索将门诊药房从医疗机构剥离。探索医疗机构处方信息、医保结算信息与药品零售消费信息互联互通、实时

共享。各级卫生计生等部门要结合实际,合理确定和量化区域医药费用增长幅度,并落实到医疗机构,严格控制医药费用不合理增长。定期对各地医药费用控制情况进行排名,并向社会公布,主动接受监督。将医药费用控制情况与公立医院财政补助、评先评优、绩效工资核定、院长评聘等挂钩,对达不到控费目标的医院,暂停其等级评审准入、新增床位审批和大型设备配备等资格,视情况核减或取消资金补助、项目安排,并追究医院院长相应的管理责任。

(十六) 强化医保规范行为和控制费用的作用

充分发挥各类医疗保险对医疗服务行为、医药费用的控制和监督制约作用,逐步将医保对医疗机构的监管延伸到对医务人员医疗服务行为的监管。探索建立医保定点医疗机构信用等级管理和黑名单管理制度。及时修订医保药品目录。加强医保基金预算管理,大力推进医保支付方式改革,全面推行以按病种付费为主,按人头付费、按床日付费等多种支付方式相结合的复合型付费方式,合理确定医保支付标准,将药品耗材、检查化验等由医疗机构收入变为成本,促使医疗机构主动规范医疗行为、降低运行成本。

(十七) 积极发挥药师作用

落实药师权利和责任,充分发挥药师在合理用药方面的作用。各地在推进医疗服务价格改革时,对药师开展的处方审核与调剂、临床用药指导、规范用药等工作,要结合实际统筹考虑,探索合理补偿途径,并做好与医保等政策的衔接。加强零售药店药师培训,提升药事服务能力和水平。加快药师法立法进程。探索药师多点执业。合理规

划配置药学人才资源,强化数字身份管理,加强药师队伍建设。

药品生产流通使用改革涉及利益主体多,事关人民群众用药安全,事关医药产业健康发展,事关社会和谐稳定。各地、各部门要充分认识改革的重要性、紧迫性和艰巨性,投入更多精力抓好改革落实。要加强组织领导,结合实际细化工作方案和配套细

则,完善抓落实的机制和办法,把责任压实、要求提实、考核抓实,增强改革定力,积极稳妥推进,确保改革措施落地生效。要及时评估总结工作进展,研究解决新情况、新问题,不断健全药品供应保障制度体系。要加强政策解读和舆论引导,及时回应社会关切,积极营造良好的舆论氛围。

(摘自国务院办公厅网站)

总局关于第一批规范性文件清理结果的公告

(2017年第31号)

根据中共中央、国务院印发的《法治政府建设实施纲要(2015-2020年)》的要求,为做好食品药品监管法律制度“立改废释”工作,全面推进依法行政,国家食品药品监督管理总局组织对相关规范性文件进行了清理,并决定废止和宣布失效一批规范性文件。现将《国家食品药品监督管理总局第一批继续有效的规范性文件目录》和《国家食

品药品监督管理局第一批废止和宣布失效的规范性文件目录》予以公布。

对上述予以废止或者宣布失效的规范性文件,除另有明确规定外,均不涉及过去根据这些文件所作出处理决定的效力。

特此公告。

(摘自国家总局网站)

总局关于修订麦考酚类药品说明书的公告

(2017年第35号)

根据药品不良反应评估结果,为进一步保障公众用药安全,国家食品药品监督管理总局决定对麦考酚类药品[包括:吗替麦考酚酯制剂(包括片、分散片、胶囊、干混悬剂、注射剂)、麦考酚钠肠溶片]说明书增加黑框警告、并对【不良反应】、【禁忌】等项进行修订。现将有关事项公告如下:

一、所有麦考酚类药品生产企业均应依据《药品注册管理办法》等有关规定,按照

吗替麦考酚酯口服制剂说明书修订要求(见附件1)、注射用吗替麦考酚酯说明书修订要求(见附件2)或麦考酚钠肠溶片说明书修订要求(见附件3),提出修订说明书的补充申请,于2017年5月15日前报省级食品药品监管部门备案。

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

对已出厂的药品说明书及标签予以更换。

各麦考酚类药品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,指导医师合理用药。

二、临床医师应当仔细阅读麦考酚类药品说明书的修订内容,在选择用药时,应

当根据新修订说明书进行充分的效益/风险分析。

三、麦考酚类药品为处方药,患者应严格遵医嘱用药,用药前应当仔细阅读说明书。

特此公告。

(摘自国家总局网站)

省局部署全省生化药品生产企业专项检查工作

2月24日,浙江省局召开专题会议,部署全省生化药品生产企业专项检查工作,杭州、宁波、嘉兴、金华、台州市局分管局长和药品安全监管处负责人以及全省15家生化药品生产企业负责人和省局药品安全监管处人员参加。省局邵元昌副局长参加会议并讲话。

会议通报国家总局对杭州普济医药技术开发有限公司飞行检查的情况,并对全省开展生化药品生产企业专项检查工作进行了详细部署,要求企业立即开展自查,并于3月15日前完成自查报告。3月中旬各市局集中时间、集中人员进行监督检查,省局将进行抽查。

省局邵元昌副局长对开展全省生化药品专项检查工作提出了三点要求:一是高度

重视生化药品生产企业专项检查工作。生化药品原料来源大多于动物组织、体液等,成分复杂,质量控制要求高,要充分认识药品安全风险。二是扎实做好生化药品生产企业自查和检查工作,企业自查要彻底,从原料来源、生产控制、质量控制等方面全方位开展自查,边查边改。市局要围绕产品质量风险点进行全面检查,检查要从严,违法要严处。三是切实提高风险防控能力。进一步落实企业主体责任,造假必须追究责任到人,全面梳理并排除我省生化药品生产存在的风险隐患,加大飞行检查力度,不断提高我省生化药品质量和企业管理水平,总结经验,建立长效监管机制。

(摘自浙江省食品药品监督管理局网站)

省局印发2017年全省食品药品应急管理 与宣传工作要点

2017年,是全面实施食品药品安全“十三五”规划的重要之年。按照全省市场监管工作电视电话会议和“三网六体系”建设的工作部署,加强应急宣传体系建设,完善机制制

度,创新思路方法,着力提升应急宣传能力和保障水平,近日,省局印发《2017年浙江省食品药品应急管理与宣传工作要点》(以下简称《要点》),《要点》明确了七方面工作。

一是加强应急宣传队伍能力建设。针对各地应急宣传人员力量薄弱的实际,积极推进设区市局强化应急宣传专门机构和人员队伍建设、县级局配备专人负责并鼓励明确专门机构、基层站所落实应急管理和宣传工作人员,分级开展应急宣传知识普及培训。二是加强应急宣传体系建设。加快修订突发事件应急预案,积极推进应急管理信息化体系建设,探索建立宣传工作体系,逐步完善新闻媒体、自媒体、科普阵地、主题活动四大平台综合运用的宣传工作体系,积极构建食品药品宣传大格局。三是加强应急宣传机制制度建设。建立完善跨部门协调联动、跨地区应急协作、案件信息发布前沟通会商机制,加强突发事件应急处置总结评估,推进案例库建设;建立健全信息发布及新闻宣传机制。四是加强突发事件应急处置。积极开展风险会商,深化舆情监测预

警,妥善处置突发事件。五是加强应急宣传保障能力建设。启动科普宣传阵地建设三年行动计划,实现市级科普宣传展示中心、县级科普宣传基地建设全覆盖,并充分利用科普宣传栏、科普资料库开展科普宣传。六是加强食品药品安全宣传教育。积极开展法律法规宣传、监管工作以及科普知识宣传,创新宣传方式,加大宣传力度,展示监管成果,营造社会共治良好氛围。七是加强考核指导和交流,鼓励积极开展地区间的学习交流,努力提升我省食品药品安全应急宣传工作能力水平。

下一步,省局将围绕《要点》,进一步加强对各市食品药品安全应急管理、宣传等工作的考核,同时近期将召开全省食品药品安全应急宣传工作视频会议,部署2017年各项重点工作。

(摘自浙江省食品药品监督管理局网站)

我省药品职业化检查员队伍建设取得突破

近日,省机构编制委员会下发通知,要求各市4月底前设立药品认证检查机构,作为各市市场监管局直属行政机构,承担省、市食品药品监管局组织的药品、医疗器械、化妆品法规符合性检查,并对全市药品、医疗器械、化妆品认证检查工作业务指导。

2013年新一轮食品药品监管体制改革以来,我省按照国家食品药品监管总局要求,加强食品药品监管能力建设,先后开展市县局长轮训、基层所长食品药品监管业务知识培训、“送学下乡”、基层所规范化创建等系列活动,并启动食品药品职业化检查员队伍建设调研。《国务院关于改革药品医疗

器械审评审批制度的意见》(国发〔2015〕44号)出台,为药品职业化检查员队伍建设提供了强有力的政策支持。以此为契机,省局多次向省政府报告要求组建药品职业化检查员队伍。经过不懈努力,在两任省长和分管副省长的大力关心支持下,今年年初,省编委在核增省级药品认证检查中心人员编制的同时,同意在全省11个设区市设立药品认证检查机构,作为市市场监管局直属行政机构,增挂“浙江省药品认证检查中心xx分中心”牌子,编制数由各市根据药品生产、批发企业和医疗器械、化妆品生产企业数研究确定,一般按照8~15名配备,药品生产、

批发企业和医疗器械、化妆品生产企业在200家以上的可适当增加。省药品认证检查中心负责对各市药品认证检查机构进行业务指导、培训和考核评估。省局在开展药品认证检查时,可统筹调配使用各市药品认证

检查机构的人员力量。

市级药品认证检查机构的设立,对加强全省药品监管专业力量,提升药品医疗器械安全保障水平将起到积极的推动作用。

(摘自浙江省食品药品监督管理局网站)

舟山市局结合新区实际部署2017年 药品流通监管工作重点

3月初,舟山市局召开专题工作会议,认真分析2016年全市药品流通领域存在的问题,结合省局新年度药品流通监管工作意见和舟山新区实际,部署2017年药品流通监管工作主要任务,提出药品流通监管工作要以市局党委中心工作为依据,以省局药品流通工作指导意见为蓝本,结合全省第三届运动会在舟山召开的实际,翻篇归零,深化改革,管服结合,努力创新,着力抓好药品安全风险管控,着力加强突出问题整顿治理,着力加强监管制度与队伍建设,确保药品流通领域不发生重大药品安全事故和系统性、区域性风险,持续推动药品流通产业向规模化、规范化、集约化方向发展。重点抓好五个方面的工作:一是要高标准履行日常监管职责。严格按照事权划分,逐级落实监管责任,确保各级履职到位;进一步完善药品经营企业许可、GSP认证检查规范,落实“最多跑一次”要求,确保各项工作措施落实到位。二是严要求落实药品安全风险管控。适时组织各类专项整治,重点整治小药店、小诊所违规;逐步完善药品品种在线监管系统,适时启动药品可追溯体系建设,力争全市药品可查询、可跟踪、可追溯。三是高质量组织药品认证检查。要有重点、有针对性

地组织开展好飞行检查,认真执行国家总局《关于印发药品流通企业现场检查要点的通知》要求,对严重违反GSP规范的企业,要按照规定程序,严格落实整改。四是要精准帮加强对企业的指导。要进一步规范药品经营企业许可工作,继续抓好业务指导和培训,做到监管与服务结合,督促和帮助企业纠正不足,提高药品质量管理水平。五是要重效果加强安全用药宣传。认真组织参加“3·15”消费者权益日服务活动,积极参加“七一”前夕药学服务、“三下乡”等活动,认真组织药学志愿者下海岛、进社区,开展便民服务,宣传安全、科学、合理用药,促使药品安全宣传和过期药品回收工作步入制度化、规范化的轨道。

各县区局和功能区分局的药品流通监管分管领导和科室负责人参加了市局药品流通监管工作会议。市局分管领导尹晓龙要求全市药品流通一线工作人员,要结合新区实际,盯紧难点问题,拉高工作标杆,认真细致工作,履行一岗双责,认真落实“最多跑一次”相关要求,努力保持2016年良好的工作态势,确保药品流通各项监管措施落到实处。

(舟山办事处供稿)

舟山市局对公立医院药房药品质量开展专项检查

为进一步规范公立医院药房药品质量管理,确保用药安全,从去年底开始,舟山市局组织力量,对公立医院药品仓库、门诊部药房和住院部药房的药品质量管理情况进行了专项检查。市局重点检查市级公立医院,各县区局按辖区分布,分别组织开展了专项检查,取得明显效果。

专项检查按照省政府2007年出台的《浙江省医疗机构药品和医疗器械使用监督管理办法》(238号令)要求,对照2014年舟山市市场监管局和市卫生计生局联系下发的关于印发《舟山市医疗机构药品质量管理基本标准》的规范性文件,认真检查公立医院药品的进货、验收、储存、养护等关键环

节,抽查了部分上游供货企业的资料,抽检了个别品种,查验了个别冷链药品的运输记录,并对药品仓库的温湿度设置、设施设备等进行详细的检查。总体发现公立医院在药品管理方面有了长足的进步,仓库的设施设备配置有了明显的改观,管理更趋规范有序。但检查中也发现了部分医院在基础设施的配置、部分设备的校验、药品堆放,制度的规范完善等细节问题上还存在一些不足。检查组严格按规范流程,作好检查笔录,提出整改意见,要求及时落实存在问题的整改,力争药品质量管控更上一层楼。

(舟山办事处供稿)

秀洲局科所联动深入药品批发企业进行全面“体检”

为了防控中药饮品、中药材安全风险,规范药品流通领域的经营质量管理,进一步提高辖区药品安全水平,近日,秀洲区局药械科、稽查大队与高照所科所联动,深入辖区唯一一家中药饮品批发企业,针对企业的硬件条件、软件管理、进销存环节等方面开展深入、细致的全方位“体检”。

检查组先是听取了企业质量负责人有关企业经营管理的汇报,而后在质量负责人、质量管理机构负责人的陪同下实地查看企业仓库的基础设施设备、区域划分、温湿度监测系统、计算机管理系统、运输车辆、人员配备等,确保企业的各项硬件条件都符

合相关要求。

本次检查,检查组重点检查企业在中药饮品进销存各环节的质量管理情况,主要检查企业是否存在超范围经营行为;是否从合法渠道购进中药饮片、中药材,供货方资质和药品合格证明以及销售方资质是否齐全;票帐货是否一致,实际库存数量是否与计算机系统一致;中药饮片、中药材储存养护是否符合要求;是否改换包装和自行分装;药品质量档案、质量信息档案、培训档案、ADR档案等各种档案是否建立完善等等。在检查过程中,检查组凭借扎实的专业知识,对常温库和阴凉库的中药饮片、中药材进行随

机抽查,通过性状鉴别查看药品是否存在以次充好、以伪乱真、掺杂使假、染色增重等现象,并且完成五个批次的中药饮片监督抽样,确保企业经营的药品来源合法、去向明晰、质量可控。

通过对该企业全方位的“体检”,检查组就发现的五个缺陷项目督促企业限期整改。下一步,区局将继续加强药品经营监管的高压态势,确保人民群众的用药安全。

(嘉兴办事处供稿)

嘉兴市药学会召开六届六次全体理事会议暨举办“监管与发展”论坛

3月17日下午,嘉兴市药学会六届六次全体理事会议暨“监管与发展”论坛在嘉兴市香溢大酒店召开,嘉兴药学会理事长、市市场监管局王根良局长出席会议并作重要讲话。

本次会议分两个阶段,第一阶段召开了六届六次全体理事会议,会议总结交流了药学会2016年的工作和2017年的工作思路。第二阶段举办了“监管与发展”论坛,邀请中国药科大学研究生院常务副院长、博士生导师邵蓉教授主讲“医药新政下的机遇与挑战”,全体理事、市局有关处室、各县(市、区)局(分局)药品监管的分管领导和监管人员、全市药品生产、批发和零售连锁公司的企业负责人及宁波市药学会一行等共160余人参加了本次论坛。

王根良局长在论坛开幕时致辞,他说,

2016年是“十三五”规划的开局之年,也是食品药品监管总局促进药品产业供给侧结构性改革之年。在刚刚结束的2017年两会总理答记者问上,李克强总理再次重申简政放权,把更多精力放到事中事后监管和优化对人民群众的服务上。在这样的新形势下,今天,由政府与学会共同搭台,开设“监管与发展”论坛,邀请名师名家解读监管新政,为监管强基,为产业把脉,也正是我们响应“简政放权,优化服务”,践行“监管与服务并重、安全与发展共赢”科学监管理念的体现。他要求系统的监管人员要融服务于监管之中,以监管促规范,以服务促发展,实现安全与发展共赢,为切实保障人民群众饮食用药安全和推进医药经济发展,建设“两美”嘉兴作贡献。

(嘉兴办事处供稿)

宁波办事处参加全市药品监管年度工作会议

今年2月28日,宁波市药品监管年度工作会议在宁波市局召开。省执业药师协会宁波办事处参加了这一会议。

会上,首先各县(市)区市场监管局和5

个功能区分局,分别汇报了各自2016药品监管的特色和收获,并对做好2017年监管工作作出了规划;其次,市局有关药品监管

(下转第46页)

志愿者之歌

宁海分队参加 第五届宁海志愿服务广场文化节活动

“青春治水,美丽城乡”学雷锋系列活动启动仪式暨第五届宁海志愿服务广场文化节,3月4日在宁海潘天寿广场隆重举行。

浙江省药学服务团宁波大队宁海分队的药师志愿者们联合宁海开心人大药房、宁海城关医院的医生们,到潘天寿广场设摊为市民提供义诊服务。现场活动有中医医生把脉问诊、测血压、测血糖、过期药品回收、

分发降糖、降压、中老年和特殊时期用药安全的宣传资料。前来咨询问诊的群众络绎不绝。经过一上午紧张有序的忙碌,现场回收过期药品300余盒,分发科普书籍500余本,测血压300余人次,义诊服务200余人次。

(宁波市大队报送)

学雷锋 送温暖——浙江万民大药房连锁有限公司 执业药师志愿者开展药学服务

3月5日,来自“浙江省药学志愿服务团湖州大队德清中队——万民大药房小分队”的多名志愿者来到了“德清县新市镇社会福利中心,德清县新市镇残疾人托养中心”,给那里几十名孤寡老人、残疾人送去米、油、风油精等慰问品。志愿者帮助老人量血压,清理小药箱,指导合理用药,还为行动不便的

老人理发修脚,打扫卫生,与老人们话家常,送去一份专业细致的服务。老吾老以及人之老,志愿者们的爱心和服务,让老人们感受到了社会的温暖和关爱,传递了志愿者服务社会,奉献爱心的正能量,带动更多的人参与到关爱孤寡老人的志愿服务活动中来。

(湖州市德清县联络站报送)

弘扬雷锋精神

3月5日,阴雨绵绵。泽雅镇西岸文化礼堂却挤满了老百姓,好不热闹。当天,温州市药师志愿者协会结合全民学雷锋日这个契机,在西岸文化礼堂开展了一场“送医

送爱心暖万家

送药送侨爱”进文化礼堂的公益活动。包括爱心义诊、健康讲座、理发、分发药物以及营养品等项目。

活动现场,药师志愿者们对前来咨询的

社区老人及邻村居民认真的测血糖、量血压及耐心的讲解一些疾病的治疗方法及预防事项,并向居民分发家庭常用药品。

此次活动共接待了二百余名社区老人及居民,群众反映热烈,并予以好评,泽雅镇党委政府对这次“弘扬雷锋精神、送爱心暖万家”活动非常重视,镇党组成员夏建群同

志,西岸社区林金荣书记全程参与活动。他们希望有更多的志愿者行动起来,传承雷锋精神,不仅在雷锋日做好事,更要每天做好事,希望有更多的人去关注需要帮助的人,把温暖延续下去,让世界充满爱。

(温州市大队报送)

嘉兴市组织开展“志愿服务进社区”活动

3月3日,在第54个学习雷锋精神纪念日到来之际,嘉兴市市场监督管理局组织舌尖上的科普、315集结号、小红帽药学服务队、“春燕”在行动等多支志愿服务队赴结对的金都社区开展“志愿服务进社区”活动。

活动期间,各志愿服务队结合各自职能特色,向社区居民提供了食品药品科普宣

传、消费维权、药品回收、中药材真假鉴别、现场量血压等各种便民服务,前来现场咨询业务的社区居民络绎不绝,志愿者们耐心解答民提出的问题,并发放各类科普宣传资料900多册,获得社区及社区居民的好评。

(嘉兴办事处报送)

青田中队开展3·15消费维权宣传活动

3月13日,青田分队到春满园居家养老服务中心,进行“3·15消费维权系列活动”之食品药品安全知识宣传。

活动形式多样:一发放宣传材料,包括《保健食品安全常识》、《药品、医疗器械小知识》、《药械安全知识宣传册》共150余份,图文并茂得宣传食品药品相关的常识,提高宣传效益;二举办知识讲座,通过PPT宣讲形

式生动得向居家养老中心的老人们宣传保健食品药品的甄别以及非法会销的预防,提高老人们保护自身权益的意识以及正确认识食品药品功效的能力;三进行药学服务,开展食品药品知识咨询、免费量血压测血糖、过期药品回收等活动,为养老服务中心40余位老人提供上门服务。

(丽水市青田县联络站报送)

绍兴市食药检院分队开展“3·15” 食品药品免费咨询和检测活动

3月15日,绍兴市食药检院分队在城市广场开展食品药品免费咨询检测活动,这是

该分队多年来坚持的服务为民公益活动。在现场,志愿者们向广大市民介绍

如何鉴别假冒伪劣食品药品的方式方法,宣传食品药品安全知识,进一步提高消费者鉴别能力和质量安全意识。

本次活动共受理食品、药品、中药材样品100余批次的咨询,主要涉及食用油、红枣、枸杞、蜂胶、保健品、燕窝、灵芝、虫草、石斛等产

品,为消费者鉴别发现了亚硝酸盐超标燕窝、二氧化硫超标枸杞、掺假食用油、假冒虫草、劣质保健品等十余批次,并将复杂样品全部登记后带回实验室,利用高端仪器进行进一步的检验分析,给消费者一个准确的结果。

(绍兴办事处报送)

维权3·15 暖心送服务

3月14日,连续多日的雨天终于放晴,天台万亚广场上人群川流不息,老百姓们手提各色宣传资料,不断在各个摊位前驻足、游走。这是由天台县市场监管局和县消保委主办的2017年“3·15国际消费者权益日”宣传咨询活动,活动现场,有县市监、发改、卫计、农业、建设等多个部门摆摊接受消费者咨询,协助消费者维权,气氛好不热闹,就连个私协会、网商协会、餐饮协会、美容美发协会、消费维权义工队等多个组织也共同参与到活动中,免费为老百姓提供理发、家电维修等服务。

浙江省药学志愿服务团天台中队的3名执业药师也组队来到了活动现场。“大爷,

你这血压挺高的,还是要到医院去看看呀,降压药可不能由着自己的性子随便试着吃,要严格按照医生给你的用药方案服药治疗才行。”这是药师们在努力劝导一位血压160/110mmHg却不去医院就医,自己随便买了一种降压药,头不痛就不吃药的大爷。借着此次活动的契机,药师们也为老百姓带来了暖心的测量血压及咨询服务,只见摊位前来咨询的人络绎不绝,药师们正在细心地为前来咨询的群众免费测量血压,根据他们的健康状况提供一些建议意见,并耐心地回答他们的疑问。短短一上午,便先后接待了60余人,收获了老百姓的感谢和一致好评。

(台州市天台县联络站报送)

(上接第6页)

件投稿的,请将稿件用Word文档以附件方式发送过来。所有稿件一律不予退稿。

2.5 文稿中摘编或引用他人作品,请按《著作权法》有关规定指明原作者姓名、作品名及来源,在文献中列出,否则责任由撰稿人自负。参考文献以近年阅读的书刊为限。

2.6 对于执业药师、从业药师的投稿,一经本刊采用,可授予继续教育自修项目5学分。其他人员来稿一经刊用本刊将支付

稿酬。优秀的来稿将列为浙江省执业药师协会学术年会报告或书面交流论文。特别优秀的来稿将推荐给《中国执业药师》杂志。

2.7 来稿请寄:浙江省执业药师协会,杭州市莫干山路188~200号之江饭店北楼4楼,邮编:310005。电话:0571-85785579,85785575,85785537;传真:0571-85785597,欢迎发电子邮件(zhejiangyaoshi@126.com)投稿。

药师交流

全省中药制剂(含中药饮片)生产企业
QC检验能力调研报告

浙江省药品认证检查中心

为更好地了解目前我省中药制剂(含中药饮片)生产企业(以下简称中药生产企业)的QC检验能力,保障我省中药生产企业使用的中药材(中药饮片)良好的质量控制水平,为企业做好服务工作,浙江省药品认证检查中心就全省中药生产企业QC检验能力情况进行了问卷调研。此次调研重点了解了我省中药生产企业QC检验的基本情况,掌握企业产品质量控制情况,找出共性问题,发现企业生产质量风险点,提高检查的有效性,指导认证检查工作,实施针对性的服务和检查工作。现将调研情况汇总如下。

1 本次调研基本情况

本次调研共下发调研表179份,共收回调研表153份,有效表格为145份。全省处于正常运转状态的中药制剂生产企业共95家,占59%,其中有52家涉及中药提取物生产中药制剂,中药饮片生产企业共60家,占34%,10家企业既生产中药制剂又生产中药饮片(以下重复计算),占7%。

2 全省中药制剂(中药饮片)生产企业基本情况汇总

2.1 QC检验情况汇总分析

2.1.1 中药饮片生产企业

员工总数在500人及以上的企业(以下

简称大型企业)没有。

员工总数在100人及以上500人以下的企业(以下简称中型企业)有13家,涉及药材、饮片品规平均数约为163个,QC人员占总人数的8.4%,2014年平均每家检验总批次不低于903批,常用精密仪器中平均有液相5.6台、气相1台,每位QC年平均检验量在54批次左右。

员工总数在100人以下的企业(以下简称小型企业)有47家,涉及药品、饮片品规平均数约为143.5个,QC人员占总人数的11.7%,2014年平均每家检验总批次为750批,常用精密仪器中平均有液相2.2台、气相0.5台,每位QC年平均检验量在64批次左右。

中药饮片小型企业每人每年检验批次最多,但常用精密仪器均数最小,总体分析,47家中药饮片小型企业中除5家珍珠粉企业基本未配备液相、气相外,其余的均配备液相、气相等常用精密仪器,但平均每台液相每年需检验341批。

2.2.2 中药制剂生产企业

大型企业有13家,涉及平均品规数为32个,QC人员平均占总人数的6.4%,2014年平均每家检验总批次约为758批,常用精密检测仪器中平均有液相6.8台、气相1.6

台,每位QC年平均检验量不低于24批。

中型企业有50家,涉及药材、制剂品规数平均约为54个,QC人员占总人数的8.2%,2014年平均每家检验总批次不低于630批,常用精密仪器中平均有液相3.7台、气相1台,每位QC年平均检验量在38批次左右。

小型企业有32家,涉及药材、制剂品规数平均约为20个,QC人员占总人数的9.7%,2014年平均检验总批次为390批,常用精密仪器中平均有液相1.4台、气相0.7台,每位QC年平均检验量在40批次左右。

中药制剂小型企业每人每年检验批次最多,但常用精密仪器均数最小,总体分析,32家中药制剂小型企业中除6家珍珠粉企业基本未配备液相、气相外,其余的均配备液相、气相等常用精密仪器,但平均每台液相每年需检验279批。

综上,小型企业因检验仪器年需检验量大(中药制剂每台液相平均每天1.11批、中药饮片每台液相平均每天1.36批,2014年按251个工作日计),可能会存在无特殊原因未全检即放行的情况。

2.2 QC人员结构情况汇总分析

QC人员中药学相关专业的占比在80%及以上的中药生产企业有88家,其中中药饮片生产企业有35家,占比30%及以上的有58家,其中中药饮片生产企业有22家,占比在30%以下的有9家,其中中药饮片生产企业有3家;大专及以上学历的占比在50%及以上的企业达到152家,只有两家企业无大专及以上学历的QC人员,其中1家全为中专学历且从事QC年限均在6年以上,另1家为珍珠粉生产企业;QC人员中有初级及以上职称的企业有116家,无职称的企业有29家,其中中药饮片生产企业

有17家;QC人员中从事检验岗位3年及以上人员占比在50%及以上的企业有82家,其中中药饮片生产企业的有36家。

综上,从事检验的人员基本具有药学相关专业大专及以上学历,大部分企业拥有具有初级职称的QC人员,但中、高级职称人员偏少;从事检验岗位3年以下的人员普遍较多,检验岗位流动性较大,不利于企业质量检验工作的开展。根据收回的调研表格统计,全部为从事检验岗位3年以下检验人员的企业主要有6家。

2.3 生产、检验及原料来源情况

2.3.1 中药饮片生产企业

2.3.1.1 中药材来源情况

原药材来源于经营企业的有41家,药农的有36家,药材市场的有15家,自有种植基地的有23家,其他的有4家,各企业均对供应商进行了审计,且产地相对固定,有5家企业产地变更后未经评估;2014年个别企业除枸杞中甜菜碱含量测定、PCR-RFLP反应鉴别等因仪器设备不常用、无对照品等原因未全检外,其他均全检。

原药材来源有经营企业、药农、药材市场、企业自有种植基地等,但自有种植基地的企业及种植药材有限,企业虽对购进原药材的供应商进行了审计,但购买的原药材存在产地不明、采收时间不清、同药材批间质量差异大等问题,不利于中药饮片及制剂的源头质量控制。

2.3.1.2 中药饮片情况

中药饮片生产企业的中药饮片除有制剂生产的个别企业有外购外,其他的均为自制,外购的供应商相对固定,且变更有经评估,均未与非药品共线生产;2014年个别企业除枸杞中甜菜碱含量测定、PCR-RFLP反

应鉴别等因仪器设备不常用、无对照品等原因未全检外,其他均全检;中药饮片生产企业生产的中药饮片均用于销售以及生产自身的中药提取物和制剂。

2.3.1.3 委托检验情况

中药饮片生产企业涉及委托检验的企业有42家,主要委托检验项目有:黄曲霉毒素、重金属及有害元素、农药残留、聚合酶链式反应测定、部分特殊检测器的液相/液质联用检测含量等项目,总共涉及485个品种,涉及委托检验的企业平均每家委托检验11.55个产品,总涉及委托检验886批次(其中有7家中药饮片生产单位未注明委托检验批次),涉及委托检验的企业平均每家委托检验25.3批次。

2.3.2 中药制剂生产企业

2.3.2.1 中药材情况

原药材来源于经营企业的有69家,药农的有18家,药材市场的有7家,自有种植基地的有17家,其他的有3家,各企业均对供应商进行了审计,且产地相对固定,有3家企业产地变更后未经评估;2014年中药制剂企业均已全检,其中药材主要用于生产自身的中药提取物以及中药制剂。

2.3.2.2 中药饮片情况

中药制剂生产企业的中药饮片纯外购的有59家,其余36家的中药饮片来源是自制和外购,外购的供应商相对固定且经过审计,变更有经评估,有4家企业存在与非药品共线生产的情况;2014年个别企业除川乌、附子含量测定因缺少对照品等原因未全检外,其他均全检;中药制剂生产企业生产的中药饮片均用于生产自身的中药提取物和制剂。

2.3.2.3 中药提取物情况

2014年购进使用/销售中药提取物的中

药制剂企业有15家,委托生产中药提取物的企业有3家。外购的中药提取物供应商相对固定且经过审计,变更有经评估;用于外购/外销的中药提取物大部分均已纳入备案管理;2014年个别企业除颠茄流浸膏鉴别因缺少对照品等原因未全检外,其他均全检;中药制剂生产企业生产的中药提取物有4家企业用于销售,其余的均用于生产自身的中药制剂。

2.3.2.4 中药制剂生产情况

据统计,95家中药制剂生产企业中,有35家的中药制剂是与非中药制剂共线生产的。2014年制剂检验总批次在200批及以上的有31家,50批及以上200批以下的有21家,不足50批次的有43家,各项目均全检。

2.3.2.5 委托检验情况

中药制剂生产企业涉及委托检验的企业有60家,主要委托检验项目有:黄曲霉毒素、重金属及有害元素、农药残留、红外鉴别、部分特殊检测器(示差检测器、荧光检测器)的液相/液质联用检测含量等项目,总共涉及338个品种,涉及委托检验的企业平均每家委托检验5.6个产品,总涉及委托检验2672批次,涉及委托检验的企业平均每家委托检验14.2批次。

2.4 企业主要检验仪器设备配备情况

从企业提交的调研表分析,各企业均配备了检验所需的基础检验仪器设备。主要检验设备开启了审计追踪功能的有61家,其中中药制剂企业有42家(含1家既有制剂又有饮片生产的企业);未开启的有84家,其中中药制剂企业有53家(含6家既有制剂又有饮片生产的企业)。

已开启审计追踪功能的占比为42.1%,其中中药制剂生产企业已开启审计追踪功

能的占比为44.2%，中药饮片生产企业已开启审计追踪功能的占比为38%。

3 调研情况总结分析

3.1 QC人员队伍及完成企业检验任务情况分析

从QC人员总数来看，中药饮片生产企业明显低于中药制剂生产企业，而中药饮片生产企业生产产品种数及批次比中药制剂企业更多，中药饮片生产企业QC人员检验任务相对很重，特别是小型中药饮片企业。从事中药检验相关的人员从专业、学历以及职称等各方面来看，QC人员基本具有药学相关专业、大专及以上学历，但拥有技术职称的人员相对较少，42%以上的企业有一半以上的QC人员工作年限不足3年，企业QC人员队伍流动性较大。QC人员流动性较大的企业主要有9家。

3.2 企业检验情况分析，包括中药材、中药饮片、提取物及制剂全检情况、配备主要设备的审计追踪功能开启情况等

从全检情况看，个别中药饮片生产企业的中药材、中药饮片有DNA鉴别、PCR-RFLP反应鉴别、枸杞中甜菜碱含量测定等因仪器设备不常用、方法不稳定、缺对照品等原因未全检。个别中药制剂生产企业的中药饮片有川乌和附子含量测定、中药提取物颠茄流浸膏鉴别因缺少对照品未全检，其余项目均已检验。

小型企业因检验仪器年需检验量大(中药制剂每台液相平均每天1.11批、中药饮片每台液相平均每天1.36批，2014年按251个工作日计)，可能会存在无特殊原因未全检即放行的情况。

从主要检验仪器设备配备情况看，各企业均配备了检验所需的基础检验仪器设备，

但有近60%的企业主要检验仪器设备(如液相、气相等)不具备或未开启审计追踪功能，存在检验数据难追溯的风险。

3.3 中药提取物生产使用情况分析

从购进/销售的中药提取物情况看，外购中药提取物的中药制剂企业有15家，委托生产中药提取物的3家，生产中药提取物用于销售的有4家，2014年购进/销售的共涉及52种提取物，主要有银杏叶提取物、茶叶提取物、黄芩提取物等，其中有13种既无批准文号也无法定标准，且有个别未纳入备案管理。中药提取物用量大的企业有7家。

4 意见及建议

4.1 进一步引导企业做大做强，提高中药企业集中度，降低行业性风险

随着中药现代化和产业化进程推进，市场竞争体制的影响以及2010年修订版GMP的实施，中药企业“多、小、散、乱”的问题不断得到改善，中药产业集中度不断提高，但仍存在较大风险，如小型中药企业存在QC人员流动性大、检验仪器日均检验时间长，甚至可能存在无特殊原因未全检即放行的情况。

为切实降低风险，监管部门可加强对企业的引导，鼓励大型中药制剂企业收购、兼并小、散、乱的中药饮片生产企业，建立中药材规范化种植基地，形成从源头控制的中药制剂生产链条，提高产品质量。同时，对部分优质小型中药企业给予政策帮扶，提升企业市场竞争力。

4.2 组织开展专项检查，切实督促企业提升QC检验水平

本次参与调研的中药制剂(中药饮片)生产企业中主要设备开启审计追踪的企业只有42.1%，且开启审计追踪并不代表数据完整性执行到位。目前，企业数据完整性执

行偏重于出口企业,部分中药类生产企业在执行数据完整性方面意识不强,加之更新主要检验设备需较大投入,企业主要检验人员对主要检验设备包括液相、气相等不熟悉,导致在执行数据完整性方面不到位。

建议成立由各级药检机构专职从事仪器操作的专家检查队伍,组织开展检验仪器的专项检查,对存在严重违反GMP及附录的企业,通过网上通报甚至收回GMP证书,给企业形成高压态势,切实督促企业提高QC检验水平。

4.3 强化企业自律意识,营造良好的信用环境,夯实药品安全工作基础

药监系统可依据企业信用评定等级,按企业信用等级实施分类监管,对失信企业可加大飞行检查力度,增加在库产品抽检频次,通过深入的突击性检查倒逼失信企业规范生产。

通过建立的药品生产企业信用等级制度,督促企业进一步提高信用意识、责任意识、自律意识,培育守信典范,惩戒失信行为,引导企业建立员工岗位信用制度、职责信用制度、诚信评定考核制度等,不断规范

企业生产管理,使外部监督约束转化为企业内部自我约束机制,并逐步形成守信光荣、失信可耻的良好信用环境,夯实药品安全工作基础。

4.4 《浙江省中药炮制规范》与药典应相互补充,尽量收集完善中药饮片标准,使企业生产饮片质量有章可循

长期以来,中药饮片质量标准基础研究薄弱,中国药典无中药饮片的单独标准,饮片标准均参照药材标准,存在质量标准简单、检测项目不全等问题。各地方炮制规范不统一,同一品种因炮制方法不同在执行中出现许多矛盾,存在“一药数法”、“各地各法”等现象,不利于省内中药饮片销往其他各地。

《浙江省中药炮制规范》(以下简称省炮规)为我省地方性饮片标准,是《中国药典》收录的中药饮片标准的补充和完善。省炮规可结合我省实际,立足我省特色饮片,结合全国其他省份炮制规范,尽量多收录标准成熟、符合相关法律法规的中药饮片,且标准出台应能确保相关试剂、对照品等供应,作为《中国药典》的有效补充,使企业生产的饮片质量有章可循。

药物临床试验数据现场核查体会

浙江省药品化妆品审评中心 朱 勇

药物临床试验数据自查核查工作是2015年下半年以来医药行业关注的焦点之一,范围广,影响深。笔者曾在国家食品药品监督管理局食品药品审核查验中心参与药物临床试验数据自查核查工作,有机会与医药行业的相关专家和同仁进行沟通交

流,现就在此期间的一些心得体会记述如下。

药物临床试验是指任何在人体(病人或健康志愿者)进行的药物系统性研究,以证实或发现试验药物的临床、药理和/或其他药效学方面的作用、不良反应和/或吸收、分布、代谢及排泄,目的是确定试验药物的安

全性和有效性。我国2007版《药品注册管理办法》将药物临床试验分为I、II、III、IV期和药物生物等效性试验。

药物临床试验是确证药品有效性和安全性必不可少的步骤,也是药品研发的重中之重。药物临床试验有着不可替代的意义:一方面,新药的药效因试验动物种属不同有所差异,在动物身上的反应和在人体上的反应有所不同。另一方面,在动物和人体上的毒性反应亦有所不同。它不仅桥接了药物临床前研究与药物在真实世界的使用,而且药物临床试验的结果直接关系药品能否获批上市。

去年感恩节的时候,广为流传的一则消息就是关于礼来公司宣告旗下一款新药研发失败的事件——“感恩每一颗原研药!礼来公司的阿尔兹海默症药物宣告研究失败,上百亿美金研发费打水漂,药物研发从来都是一个向死而生的过程,药物从最初的实验室研究到最终上市,平均要花费12年时间,66.145亿元人民币,7000874个小时,6587个实验,423个研究者,最后得到1个药物。每一次研发都是一场赌博,但为了帮助更多患者,输也值得,为百折不挠的研发致敬”。

事实上随着研发进程的不断推进,药物研发的未知风险也会不断增加,特别是药物进入到临床试验阶段,药物能否顺利上市,关键还得看药物的实际疗效。因此药物临床试验就显得尤其重要。

药物临床试验是一项系统工作,牵涉面广,周期长,软硬件、质量体系一个都不能少。药物临床试验的相关方有申办者、研究机构、临床受试者、合同研究组织(CRO)、中心实验室、统计单位、药品监管机构等。药物临床研究队伍不仅应包括医学、药学、药

理学、生物学、生物统计学等专业人员,还应包括非医学专业的但富有经验的文档管理人员。

由于药物临床研究的方法、手段、目的的特殊性,例如,需要人类受试者的参与、药物临床试验的资料和结果需要经过药品监督管理部门的审批等,药物临床研究与一般的科学研究不同,需要满足更多的条款,遵循更多的原则。而且不同类别的药物,药物临床试验的试验设计、试验周期千差万别。为了规范药物临床试验的实施,我国于2003年首次出台了《药物临床试验质量管理规范》,为临床试验的规范开展提供了有力指导。

随着《药物临床试验质量管理规范》(GCP)在我国不断深入,我们的检查也经历了以下几个阶段:首先是2004年~2005年的首批国家药物临床试验机构资格认定,对于机构的申报条件、认定程序、药物临床试验机构的监督管理等方面提出了明确的要求,这为推动我国GCP的强制实施、提高我国临床研究水平,奠定了重要的基础。其次是2009年开始的药物临床试验机构资格认定复核检查工作,及首次提出的“关键环节的溯源性检查”,综合评估考察机构实施临床试验的数据真实性、完整性。复核检查的主要内容包括检查药物临床试验机构的现状和执行药物GCP的情况、专业开展药物临床试验实施药物GCP的情况以及试验数据的真实性和完整性,主要目标是评估药物临床试验机构执行GCP的状况和提高药物临床试验监督检查水平。然后就是2015年7月22日国家食品药品监督管理总局关于开展药物临床试验数据自查核查工作的公告以来的药物临床试验数据核查,将临床试验数据真实性摆在了突出重要的位置。将

国家食品药品监督管理总局药品审评中心(CDE)待审评品种的注册申请全部纳入,是贯彻落实党中央、国务院提出的“最严谨的标准、最严格的监管、最严厉的处罚、最严肃的问责,确保广大人民群众饮食用药安全”的必然要求,做到从源头上保障药品安全、有效。

回顾我国GCP的发展历程,虽然不同阶段的检查侧重点不同,但检查的标准一直紧紧围绕GCP核心:疗效、安全、质量。

如今新形势下的药物临床试验数据核查对于检查工作提出了更高的要求,直击药物临床试验的核心,药品安全容不得半点虚假,百姓利益高于一切,真实性自然是我们关注的重中之重。

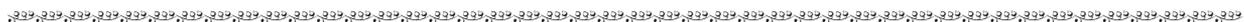
通过与检查专家们的交流,要做好临床试验数据核查工作,要牢记八字箴言:“抓大放小、三真一保”。

“抓大放小”——全方位查项目的做法固然好,但是基于有限的时间、有限的人员等客观条件,实施起来,难度不小,这就要求我

们查项目一定要抓重点,不能眉毛胡子一把抓,要直击项目的要害,一举锁定、查清查实。

“三真一保”——通过检查确认参与项目的受试者是真实的、药物真实地给到了受试者体内、临床试验的最终结果是真实的、临床试验过程中对受试者做到了最大程度的保护,不让受试者多花一分冤枉钱。我想只要做到了“三真一保”,也就抓住了临床试验的核心环节。

目前国家食品药品监督管理总局高层对于药品监管有一个共识:药品的监管主要靠两个途径:一是药品检验、二是药品检查。基于现行药品注册申请“逢审必查”的要求,未来项目的临床数据核查工作将进入常态化。随着药品生产企业第一责任人的主体意识不断加强,药物临床试验机构临床试验质量的不断提高,药物临床数据核查工作的不断推进,我们有理由相信我国的药物临床试验水平一定能再上台阶,药品的安全有效经受的起检验,百姓的用药安全将得到有力保障。



(上接第2页)

的三分之一。其中化学药10个,生物制品3个,化学药依然是药品研发和审批的最主要类别。

580家:根据国家食品药品监督管理总局(CFDA)的官网数据显示,截止2017年1月4日,取得互联网药品交易资格证的网上药店已达580家,其中广东最多有126家。

2535个:在2017年版国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录中,西药、中成药部分共收载药品2535个,较2009年版目录新增339个,增幅约15%。其中西药

1297个,中成药1238个。中药饮片部分未作调整,仍沿用2009年版药品目录的规定。新版药品目录新增了91个儿童药品品种,药品目录中明确适用于儿童的药品或剂型达到540个。

12068件:2016年,药审中心共承办新报审评任务3779件,完成送局审评任务12068件,已完成一轮审评并发企业补充资料的品种943件,基本实现了国务院44号文件和总局党组确定的2016年度解决积压工作目标。

一案一议

浙江松阳破获中药饮片假药案

丽水市松阳县市场监督管理局

2014年,浙江省丽水市松阳县市场监督管理局根据有关线索,会同当地公安机关一举查获李某等人制售假冒中药饮片假药案。查明“亳州药材公司”李某等人在全国销售涉假中药饮片达10亿多元,仅在浙江省松阳县销售就达3165批,货值金额290余万元。目前,该公司业务员李某、总经理陈某在内的4名犯罪嫌疑人已被采取强制措施,公司银行账户的4000余万元亦被依法冻结。

【查办结果】

根据《中华人民共和国药品管理法》第四十八条第三款第二项规定,本案中亳州药材公司是一家药品批发企业,在未获得中药饮片生产批准的情况下,所生产销售的假冒亳州市中药饮片厂“亳草”牌中药饮片应认定为“按假药论处”。亳州药材公司及李某等相关人员的行为,涉嫌构成制售假药犯罪,应依法移送司法机关追究刑事责任。

2014年11月6日,松阳县局将辖区四家药品经营使用单位予以了行政处罚。亳州药材公司李某等4人被抓获,其总经理陈某已被依法批捕。

【案件特点】

1. 身披合法外衣,违法行为隐蔽性

强。亳州药材公司是经过合法手续注册登记的药品经营市场主体,对外生产销售药品的票据,也是以此名义开具。当事人披着合法企业的外衣从事生产销售假药违法犯罪活动,具有隐蔽性,令药品经营使用单位难以发现、防不胜防。

2. 制售跨省分离,案件查办难度大。在本案中,生产销售假冒中药饮片的行为跨省分离,一般情况下发现难。另外,在我省销售使用终端发现假冒中药饮片后,需要层层深挖跨省办案,且打击的制假源头为有证药品批发企业,因此案件查办难度很大。2014年以来,我省在多地发现了假冒亳州中药饮片厂生产的中药饮片假药,省稽查局为此专门部署开展了专项检查活动,并在浙江金华浦江、宁波奉化等地相继查获此类案件,但由于违法犯罪分子通过种种手段规避打击,执法人员跨省办案难度大,同时在其他多种因素影响下,很多此类案件未能深挖突破。

3. 原料来源方便,假冒生产成本低。一方面,当事人临近亳州大型中药材集贸市场,违法生产的原料渠道多且方便,违法人员无需提供任何资质材料即可购进原料;另一方面,无证生产的中药饮片,其原料采购门槛低、加工技术粗劣、产品质量控制不严,因此生产成本很低。

4. 造假手段多样,违法行为专业化。该公司生产涉假饮片所用的包装袋、合格证标签等,与正规产品包装仅有细小差异,难以辨别;并且该公司能够给购货单位提供一套完整的公司资质材料,并附有相应饮片的伪造“检验报告”。

5. 全面调查固定证据。案件的第一手资料往往会左右案件的查办方向,对案件办理至关重要。执法人员接到亳州市中药饮片厂的举报后,在第一时间对举报人制作了调查笔录,初步掌握了涉假中药饮片的包装、标签等特征,为下一步现场突击检查提供了专业支持。同时执法人员根据线索开展全面调查,对涉案单位制作询问笔录,有针对性地固定药品涉假源头的相关证据,为案件顺利移送及深挖奠定了坚实基础。

6. 跟踪追击深挖源头。本案对本地四家单位立案查处后,执法人员本着经营大要案的工作思路,没有让案件查办工作局限在本辖区的流通领域,而是寻根追底,深挖源头,将案件查办重点进一步延伸至制假环节,再从制假环节着手,将涉及全国范围内的各个案件线索一一梳理成网,从而将一个小案件经营成大要案,以期彻底捣毁制假售假窝点。

7. 加强公安协作配合。该案在查办过程中,松阳县局多次试图联系亳州药材公司在松阳的业务员李某,但其拒不露面,导致案件因缺少证据链的完整性,一度陷入僵局。为此松阳县局及时与县公安局治安大队联系,提请其提前介入,借助公安机关有效的执法手段,使得案件迎来突破性进展。随着查办工作的深入,案件在全面调查取证方面又遭遇瓶颈,随后县公安局经侦大队又及时介入办理,对亳州药材公司的资金账户开展全面数据分析,最终使当事人整个违法

事实浮出水面。

8. 发挥政企合作打假。本案立案查处后,松阳县局全程与举报单位亳州市中药饮片厂联系沟通,得到了该厂的全力协助,在现场查获涉假饮片时,也借助该厂进行专业鉴定,为本案异地取证提供了有力保障。本案的成功查办,实现了政府打假与企业维权的双赢。

【启示建议】

1. 整合食药执法队伍。药品的监管执法,仅依靠食品药品监管部门的力量手段显然不够。本案中,药监、公安紧密联系,通力合作,形成强大合力,从而有效打击了生产销售假药的犯罪行为。实践表明,若能整合食药、公安部门的药品执法队伍,将对药品打假工作产生深远的影响。建议借鉴发达国家药品监管体制,尽快整合建立一支跨越行政执法和司法执法领域的食品药品执法队伍,同时严密堵塞监管漏洞,完善监管链条,形成对药品生产经营活动的立体式监管体系。

2. 提升药品执法队伍专业水平。药品打假工作离不开高专业素质的执法人员。当前,我国很多地方正在逐步推进大市场监管体制,食药与工商、质检部门整合后,尽管执法队伍人数大幅增加,但基层药品监管执法队伍面临分化离散,药品监管执法能力反而有所下降,其原因:一是专业化的药品监管人员被分散稀释,药品监管执法力量难以集中;二是专业化药品监管执法人员下沉基层,从事大量的其他市场监管执法工作,药品专业知识接触面窄,专业业务逐步荒废。建议国家按产品专业化程度分设市场监管执法机构,培养组建药品专业化执法队伍,提升药品监管执法水平。

药学文摘

降压中成药中违禁添加化学成分的 TLC-SERS 法快速筛查

降压类中成药因其安全、低毒的特点,广受患者青睐。而一些不法商贩为牟取暴利,在降压类中成药里违禁添加化学成分,以达到显效、速效的目的。若患者长期服用,可能会使血压骤降或发生较大波动,甚至造成肾脏损害,诱发中风等危害。检测中成药中可能掺杂的化学成分,常用的方法有 HPLC 法、LC-MS 法等,这些方法准确、可靠、灵敏度高,但所用仪器较昂贵、检测周期较长,不能满足现场快速筛查的要求。表面增强拉曼光谱(SERS)技术因可提供特征指纹图谱、无需复杂的样品前处理、灵敏度高、专属性强、检测速度快等优势,可满足现场快速检测的需求,尤其结合薄层色谱法(TLC)的分离能力后,大大扩展了 SERS 的应用范围。已有研究报道 TLC-SERS 联用技术进行掺伪掺杂的检测,其主要原理是利用 TLC 对中药基质与化合物进行分离,再利用 SERS 实现待检成分的定性鉴别。除常见化合物外,不排除中成药中还可能掺杂其他不常见的化学成分甚至其衍生物。因此,有必要建立个性化和一体化的 SERS 图谱分析模型。

本研究采集了 12 个降压化合物的标准 SERS 谱图,可大致分为普利类、沙坦类、洛尔类和唑嗪类。将采集的 4 类 SERS 谱图及

其二阶导数谱进行整合,即可建立对照谱图库,从而实现根据化学成分光谱特征和导数谱特征确定掺杂成分类型的目的。此外对于同一类具相似结构的物质(以下统称为结构类似物),求其 SERS 光谱的二阶导数谱,可进一步提高鉴别准确度,为中成药掺杂化学成分的简单、快速、高效检测提供有力支撑。

1 仪器与试剂

BWS415 型便携式拉曼光谱仪(美国 B&W Tek Inc.),激发波长 785nm,激发功率 30mW,分辨率 3cm^{-1} ,光谱范围 $175\sim 2700\text{cm}^{-1}$;WFH-203B 型三用紫外分析仪(上海精科实业有限公司);HSGF254 薄层板(烟台江友硅胶开发有限公司)。

依那普利拉(1,批号 100707-200401)、马来酸依那普利(2,批号 100705-201203)、福辛普利钠(3,批号 100942-200701)、氯沙坦钾(4,批号 100597-200501)、厄贝沙坦(5,批号 100607-200301)、坎地沙坦酯(6,批号 100685-200401)、阿替洛尔(7,批号 100117-200504)、酒石酸美托洛尔(8,批号 100084-20140)、富马酸比索洛尔(9,批号 100711-200401)、甲磺酸多沙唑嗪(10,批号 100566-200401)、盐酸特拉唑嗪(11,批号 100375-201103)和盐酸哌唑嗪(12,批号

100164-20120)的对照品均购自中国食品药品检定研究院;硝酸银、聚乙烯吡咯烷酮(PVPK30)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)均为分析纯,水为重蒸水(18.2MW)。

2 方法与结果

2.1 银胶溶液的制备

以DMF为溶剂与还原剂,以PVP为保护剂,制备银胶溶液。将硝酸银(0.02mol/L)与PVP(9mg)溶于去离子水5ml中,迅速加至沸腾的DMF 50ml中,继续加热一段时间,溶液由无色变为黄绿色,最终变为黄棕色的银胶溶液时,倒入棕色瓶中,冷却备用。

2.2 溶液配制

对照品溶液:分别称取12个降压类药物对照品粉末适量,加入甲醇溶解,制成10mg/ml的对照品溶液。

模拟阳性样品溶液:称取降压中成药适量,研细,精密加入对照品10mg,加甲醇溶解,超声20min,离心(10270×g)5min,取上清液,制成10mg/g的模拟阳性样品溶液。

2.3 测试方法

2.3.1 光谱采集

对照品光谱采集:精密吸取上述对照品溶液1ml,点于硅胶HSGF254板上,各平行3次。在未展开的斑点处滴加银胶溶液2ml,对滴加区直接进行拉曼检测,积分时间10~15s,激光功率100mW,分辨率 3cm^{-1} 。各样本连续采集20次,共计获得60张SERS光谱。模拟阳性样品溶液光谱采集:精密吸取模拟阳性样品溶液1ml,点于HSGF254板上,同上操作,对薄层展开后的斑点同法检测。

2.3.2 谱图处理

测定得到12种对照品和模拟阳性样品的SERS光谱,分别选取3个平行样本信号稳定期的连续6张谱图,共18张光谱图。应

用Matlab2013a软件对光谱数据进行谱段选取($300\sim 1800\text{cm}^{-1}$)、平滑滤噪、基线校正和矢量归一化等预处理。

2.3.3 化学计量学方法

主成分分析(PCA):利用Matlab2013a软件中的princomp函数,对每种对照品3个平行样本得到的平均光谱进行PCA判别。

二阶导数计算:对每种对照品选取的18张光谱求得平均光谱,并采用Matlab2013a软件中的diff函数对平均光谱求二阶导数光谱,再用Origin 8.0软件对最终结果进行绘图。从而提取有效、可靠的光谱特征信息,提高信噪比,改善光谱形状。

相关系数计算:利用Matlab2013a软件中的corrcoef函数,对每种对照品平均光谱求算相关系数。

2.4 测试结果

2.4.1 银溶胶的选择

与传统银溶胶对比,DMF银溶胶的制备时间短,出峰速度快,操作简便,无需对胶进行浓缩、加凝聚剂等操作,检测物质信号丰富,适用于脂溶性成分的检测。应用DMF银溶胶检测物质所得的SERS谱图与常规拉曼谱图相似度较高,峰位移差小,专属性好。因此选择DMF银溶胶作为表面活性增强基底。

2.4.2 银溶胶的表征

DMF银溶胶的UV吸收光谱最大吸收峰在420nm处,该峰为银纳米粒子的等离子共振吸收峰,吸收峰呈单峰且半峰宽较窄,表明所制得的银纳米颗粒成球形,且粒径均匀。通过扫描电镜(SEM)结果可见,银纳米颗粒呈近似球形,粒径约50nm。

2.4.3 银溶胶增强信号稳定性考察

按“2.3”项下方法采集、处理SERS光

谱,各类对照品选取3个主要振动峰,即普利类选择1003、1030和1603 cm^{-1} ,沙坦类选择636、1294和1612 cm^{-1} ,洛尔类选择638、820和1611 cm^{-1} ,唑嗪类选择701、1377和1626 cm^{-1} ,分别计算每种对照品在3个波长处相对峰强的组内($n=6$)和组间($n=18$)的相对标准偏差(RSD),结果见表1。可见,每种对照品平行测定的3组光谱组内RSD均小于15%,组间RSD基本小于20%,表明SERS谱图稳定性较好。

2.4.4 SERS特征峰归属分析

根据各对照品的SERS平均光谱可知,普利类化合物是具有苯丙胺结构的血管紧张素转化酶抑制剂(ACEIs),振动频率主要分布在600~900、1000~1300、1400~1700 cm^{-1} 频区。苯环在1596 cm^{-1} 附近有2个振动峰(1583和1603 cm^{-1}),归属C-C伸缩振动,并伴随着单取代苯环的C-H面内变形振动峰1031 cm^{-1} ;振动峰1002 cm^{-1} 归属为苯环C-C振动和羧酸C-O伸缩振动;620 cm^{-1} 特征峰来源于O=C-O弯曲振动和C-C伸缩振动,660 cm^{-1} 特征峰归属于羧酸O=C-O弯曲振

动。银溶胶的空白谱图中659、865、1096、1410、1441和1665 cm^{-1} 波数处的特征信号来自DMF。

沙坦类化合物是具有联苯四唑结构的血管紧张素II受体阻断药(ARBs)。从SERS图谱可以看出其振动信号丰富,分布在400~900、1000~1300和1400~1600 cm^{-1} 。825和1613 cm^{-1} 、1161 cm^{-1} 振动峰为苯环的C-H振动,1579 cm^{-1} 为苯环和咪唑环C-C伸缩振动;998和1053 cm^{-1} 振动峰为咪唑环N-C-N和苯环C-C-C呼吸振动;1009 cm^{-1} 振动峰由四唑环N-N-N振动引起;1186和1522 cm^{-1} 振动峰为苯环与四唑环之间C-C振动,1292 cm^{-1} 振动峰为苯环C-C和四唑环C-N伸缩振动。

洛尔类化合物是具有胺基丙醇结构的b受体阻滞药(BB),振动频率主要分布在600~900、1100~1300和1500~1600 cm^{-1} 频区。1583 cm^{-1} 振动峰是苯环C-C伸缩振动以及NH₂的面内弯曲振动,谱线721 cm^{-1} 为N-H的摇摆振动,1412和1445 cm^{-1} 振动峰由H-C-NH振动引起,638 cm^{-1} 振动峰由

表1 降压化学对照品特征谱峰的RSD/%

对照品	波长1		波长2		波长3	
	组内	组间	组内	组间	组内	组间
1	2.38~7.02	14.60	2.39~6.57	15.5	1.88~7.27	12.50
2	2.68~9.11	11.20	3.47~7.50	9.62	6.18~11.3	11.60
3	0.71~1.20	2.55	1.32~2.52	3.30	2.22~2.42	4.07
4	3.04~7.76	20.30	3.98~7.88	19.00	4.83~7.40	18.70
5	5.09~8.05	17.20	6.23~8.56	19.00	5.85~8.35	19.10
6	8.75~13.70	22.10	5.78~9.60	19.20	5.87~8.65	18.60
7	1.09~2.36	9.80	1.41~2.27	11.10	1.00~1.56	10.10
8	2.31~5.99	18.90	2.39~4.45	17.60	2.52~4.45	17.70
9	2.09~14.70	17.70	6.89~10.40	17.20	2.94~7.66	12.40
10	1.84~3.00	5.04	1.50~5.29	7.60	1.83~4.26	5.17
11	1.12~1.85	5.22	0.63~1.45	5.79	1.52~7.00	12.00
12	2.50~5.70	4.47	2.10~6.00	5.18	5.72~6.65	7.09

HO-CC 振动引起。

唑嗪类化合物是具有唑啉结构的 α 受体阻滞药 (AB), 振动频率主要分布在 500~900、1000~1300 和 1300~1700 cm^{-1} 频区。唑啉环主要的拉伸振动在 1300~1635 cm^{-1} 波数处, 如 1623 和 1576 cm^{-1} 振动峰分别归属为苯环 C=C 和嘧啶环 C=N 的拉伸振动, 1267、1378、1411 和 1435 cm^{-1} 振动峰可能为芳香胺 C-N 伸缩振动, 752 cm^{-1} 振动峰为唑啉环 N-H 面内振动; 呋喃环的 C-H 面内振动在 1000~1300 cm^{-1} 频区, 面外振动在 700~900 cm^{-1} 频区; 792 cm^{-1} 振动峰为 C=O 面内弯曲振动 1077 和 1148 cm^{-1} 振动峰为 C=O 伸缩振动。

每种物质产生的 SERS 光谱频率、峰强等都与分子的振动及转动相关联, 振动产生的 SERS 峰受到多种因素影响, 如原子间距、空间构型、诱导效应、场强效应、氢键等。此外, 还跟分子与增强基底之间的吸附趋向有关, 当分子吸附在银纳米颗粒表面时, 电荷转移使吸附分子的电子结构发生微小变化, 从而使同一基团的峰位发生一定程度的频移, 因此出现相同基团在不同化合物中具有

不同振动频率。

2.4.5 SERS 图谱聚类分析

SERS 谱图包含有相互重叠且关联的信息, 需要通过转换缩小变量的个数形成新变量, 以最大限度表征原变量的数据结构特征。常用的方法为 PCA, 利用 PCA 实现 SERS 谱图特征信息提取和数据降维, 能有效地找出图谱间内在的结构关系, 以达到分类目的。应用“2.3.3”项下方法处理数据, 对各类降压药光谱进行聚类 12 种降压类化学成分被分为 4 类。对每种药品进行结构对比, 发现这 4 类分别为普利类、沙坦类、洛尔类及唑嗪类结构类似物, 同类样本能够较好地聚集在一起。并据此建立分类模型, 用于未知物质分类的预测。可见采用 PCA 的方法可以初步实现对未知降压类化学药品的分类。

2.4.6 SERS 谱图相似性分析

研究表明结构类似物往往具有相似的 SERS 光谱。借助这一性质, 对于未知掺杂成分, 可通过比对与对照品光谱数据的相似程度, 辅助对化学成分进行 SERS 解析和特征峰信息识别, 以达到鉴别的目的。通过 corrcoef 函数计算相似系数值, 结果见表 2。

表 2 降压类化学成分对照品的相似系数

对照品	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	1.00	0.97	0.82	0.61	0.73	0.68	0.41	0.50	0.46	0.28	0.22	0.32
2	0.97	1.00	0.80	0.60	0.75	0.69	0.42	0.48	0.45	0.32	0.25	0.36
3	0.82	0.80	1.00	0.47	0.55	0.56	0.34	0.51	0.44	0.13	0.04	0.13
4	0.61	0.60	0.47	1.00	0.90	0.85	0.40	0.49	0.43	0.16	0.16	0.17
5	0.73	0.75	0.55	0.90	1.00	0.90	0.49	0.56	0.52	0.20	0.14	0.24
6	0.68	0.69	0.56	0.85	0.90	1.00	0.46	0.50	0.47	0.19	0.10	0.18
7	0.41	0.42	0.34	0.40	0.49	0.46	1.00	0.84	0.82	-0.01	-0.04	0.00
8	0.50	0.48	0.51	0.49	0.56	0.50	0.84	1.00	0.93	0.07	0.05	0.11
9	0.46	0.45	0.44	0.43	0.52	0.47	0.82	0.93	1.00	0.10	0.10	0.16
10	0.28	0.32	0.13	0.16	0.20	0.19	-0.01	0.07	0.10	1.00	0.86	0.95
11	0.22	0.25	0.04	0.16	0.14	0.10	-0.04	0.05	0.10	0.86	1.00	0.89
12	0.32	0.36	0.13	0.17	0.24	0.18	0.00	0.11	0.16	0.95	0.89	1.00

普利类、沙坦类、洛尔类及唑嗪类结构类似物谱图的相似度依次是 0.97、0.82、0.80、0.90、0.85、0.90、0.84、0.82、0.93，及 0.86、0.95、0.89。可见，结构类似物之间的 SERS 谱图相似度较高，均大于 0.80，与化合物的 SERS 谱图结果一致；类别外部相似度较低，与 PCA 结果一致。因此采用相关性分析的方法同样可以鉴别未知降压化学成分类别。

2.4.7 SERS 谱二阶导数法分析

根据上述结果，结构类似物之间的 SERS 图谱相似度较高，但在掺杂量较低的情况下，低信号特征峰未必能准确识别。为了更好地鉴别掺杂物质种类，本试验进一步获取结构类似物的二阶导数谱，见图 1。可见，普利类化合物在 800~850 cm^{-1} 频区处有细微差异。随着分辨率的提高，1 在接近 DMF 银溶胶峰处可以看到 821 和 835 cm^{-1} 振

动峰，3 在此处也有 2 个峰(821 和 842 cm^{-1})，而 2 则无此处的振动峰。图 1B 中 3 个沙坦类化合物在 1613 cm^{-1} 处有一振动峰 1600 cm^{-1} 被识别；4 在 1009 cm^{-1} 附近有一弱峰 1026 cm^{-1} 被识别，5 在该处的振动峰为 998 和 1023 cm^{-1} ，6 为 1004 和 1033 cm^{-1} ；且 6 有一特征峰为 1278 cm^{-1} 。图 1C 中，8 和 9 发生重叠的振动峰为 848 和 866 cm^{-1} ；7 有一特征峰在 721 cm^{-1} 处；9 在 1654 cm^{-1} 处有一弱峰，是区别于其他 2 个洛尔类化合物的特征峰。图 1D 唑嗪类三者在此处有多处重叠，出现 1376、1412 和 1435 cm^{-1} 3 个振动峰，其中 12 在该处有一特征峰为 1485 cm^{-1} ；10 在 754 cm^{-1} 处有一肩峰为 738 cm^{-1} ，有一特征峰为 792 cm^{-1} ；12 在 865 cm^{-1} 处有一肩峰为 885 cm^{-1} 振动峰。

二阶导数谱提高了每个化合物光谱的表观分辨率，分辨出被掩盖的重叠峰，提高

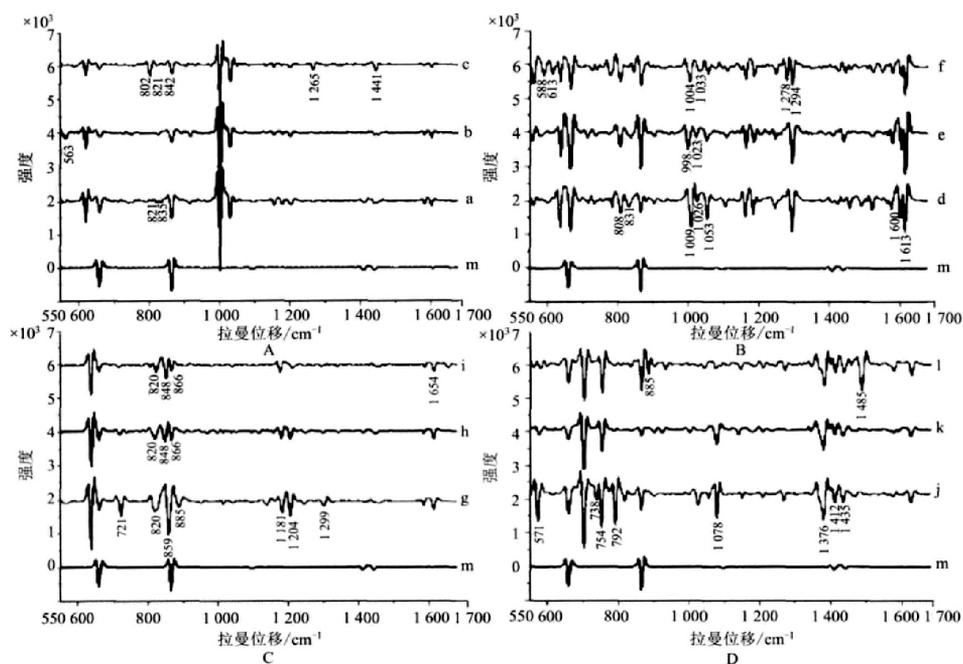


图 1 降压化学成分对照品的二阶导数谱图

弱峰的强度,在原始SERS光谱的基础上进一步扩大结构类似物之间的差异,因此通过二阶导数谱不仅可以鉴别降压化合物,而且可提高结构类似物辨识的准确性。

2.4.8 模拟阳性样品

在对中药制剂进行掺伪分析之前须进行适当的分离,可降低中药基质对SERS信号的影响。本试验应用TLC-SERS法检测降压类中成药中违禁添加的2、6、9和10。按“2.3.1”项下条件操作,进行简单的色谱展开。采用二氯甲烷:甲醇(9:1)为展开剂,在展开的色谱条带中,中药基质斑点基本在原位,而上述4个物质的 R_f 值分别为0.06、0.68、0.63和0.88。对展开斑点依次进行SERS检测,结果见图2A。利用谱库检索的方法进行匹配分析,计算与库中物质SERS标准谱的相关系数值,结果分别与2、9、6、10的相似度最高,依次为0.94、0.86、0.94和0.85,初步验证添加了这4种物质。同时计算二阶导数谱(图2B),可见a物质的二阶导光谱中在 $800\sim 850\text{cm}^{-1}$ 处无振动峰;b物质在 1654cm^{-1} 处有一小峰;c物质在 588 、 613 和 1278cm^{-1} 处均有振动峰;d物质在 754cm^{-1} 处有一肩峰为 738cm^{-1} ,及 792cm^{-1} 的振动峰。

分别与上述4种物质对照品的二阶导数谱结果一致。因此,通过对比与对照品谱图库的相似度以及二阶导数谱峰结果,可以确证模拟阳性中药制剂中掺有上述4种化合物。

3 讨论

上述研究表明,基于DMF制备的银纳米球作为良好的增强基底,对降压类化学药进行了SERS检测,得到的SERS光谱稳定性好、增强效果显著。SERS数据的稳定性取决于基底与测量环境的影响,试验使用的增强基底均匀度好,硅胶板载体平整均一,测量环境条件一致(常温常压),同时参与分析的数据为物质增强信号趋于稳定期的多条光谱(同一样品采集多次以后SERS峰强信号达到稳定期)所求得平均光谱,因此本研究得到的SERS光谱数据较稳定,确保分析结果可靠。

本研究建立了4类降压化学成分的谱图模型,采用PCA法、相关系数法和二阶导数法,对每类结构类似的化学对照品的谱图进行初步归属与有效区分,建立标准模型,结合TLC-SERS方法实现快速、准确检测中成药非法掺杂的化学成分,为今后中成药掺杂的鉴定和分析提供重要的参考依据。

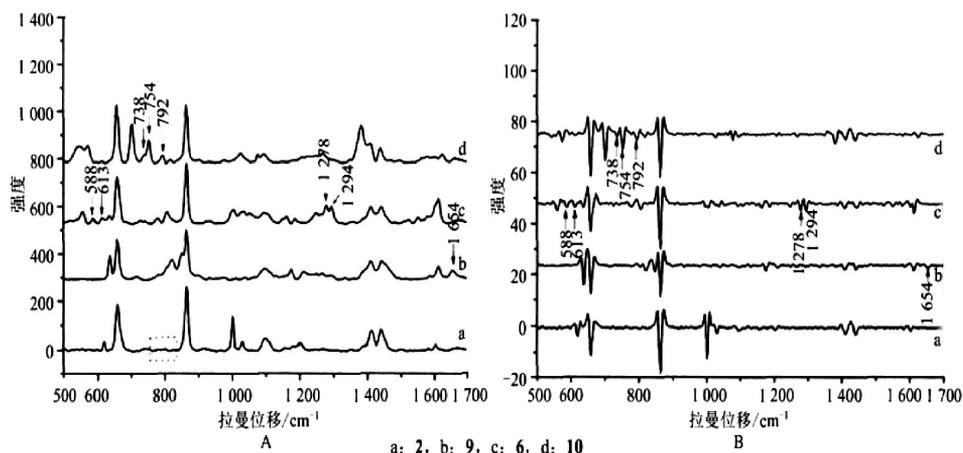


图2 模拟阳性样品色谱展开后4种掺杂物质的SERS光谱(A)和二阶导数光谱(B)

在建立模型的过程中,检测的是化合物未展开时的SERS光谱,而模拟阳性样品则是对展开后的成分斑点进行检测(排除样品基质的影响),检测结果与谱图库中对应样品的SERS光谱匹配,相似度高,说明部分成盐物质在薄层展开过程中可能存在脱盐,但并不影响光谱的基本峰形及成分指认。

利用TLC-SERS检测方法的优势在于不用考察太多展开体系,只需达到中药基质

与化学成分分离的条件即可进行分析,简单、快速、高效,与多种化学计量学方法结合,确保了分析结果的可靠性。为进一步丰富对照品SERS光谱图库,使得对未知样品的预测结果更准确,还需扩大样本量,不断优化分析模型,使模型更加稳健,以期更大地促进SERS在中药掺伪快速检测领域的发展。

(摘自《中国医药工业杂志》2017年48卷第1期,有删减)

近二十年中药药对的研究进展与思考

药对又叫对药、对子药、姐妹药,专指临床上常用的相对固定的两味药物的配伍形式,是中药配伍中的最小单位,是方剂配伍的重要组成部分。药对不同于药物,因为它有简单的配伍性;也不同于药方(即方剂),因为它不具有药方配伍的完整性。其实质是七情配伍中除单行以外的其他六情的特殊配伍形式。

1 药对的历史沿革

早在春秋战国时期中医学理论形成之前,即出现了药对的应用,如《内经》中有乌贼骨丸“以四乌贼骨(即海螵蛸)、蘼茹(即茜草)二物并合之”的处方,至今临床上仍广泛应用。“药对”一词最早见于《雷公药对》,成书于公元二世纪初,是中国药学以药对命名的专著,也是七情畏恶相反(配伍宜忌)最早的一部专著。医圣张仲景虽未直言药对,但对其应用颇有造诣,临证变通,自成条理,《伤寒杂病论》257方中以两味药配伍组方的就有40方,如麻黄与桂枝、附子与干姜、茵陈与栀子、柴胡与黄芩等对后世影响深远。北宋,徐之才《药对》以某某为之使、畏某某、恶某某为主要形式,论述了药对的不同作

用。清·严西亭《得配本草》一书,重点阐述药物间配伍作用,其得、配、佐、和萃取了临床药对应用经验。《施今墨对药》详细介绍了近代名医施今墨临床常用对药,包括组成、单味功用、伍用功能、主治病症、常用剂量及临证经验等。陈维华《药对论》、胥庆华《中药药对大全》就药对的涵义、组成、作用、应用等问题作了论述,并阐述了临床常用药对,是现代关于药对的专著。

2 药对配伍的理论基础

远古时期,人们大多采用单方防治疾病,后来逐渐认识到单味中药在临床使用中面对3种局限性,一是单味药药力单薄,对于严重病情无力改邪纠偏;二是对于复杂的病情,单味药无法全面照顾;三是某些药物具有一定的毒性,其应用受到限制。“七情”配伍所涵盖的药物组合思想,几乎涵盖了药物相互作用(Drug-drug interaction)的各种可能。而七情规律的总结,就是基于两药配伍之后的临床依据。具体来说,药对配伍主要基于以下4种规律。

2.1 同气相求

药性相似且功效相近的两味药,在复方

中叠加配伍,可协同互补,增强药力。如乳香、没药均能活血止痛,但乳香性偏走窜,更善调气,没药苦平,偏于理血,二者相合,对气滞血瘀疼痛最为适宜。

2.2 相辅相成

针对病情,择药各取所长,可全面照顾病情,收到二药合力大于单药之和的效果。如黄连为清热燥湿,解毒止痢之品,木香行气止痛,二者合用可收清热燥湿,行气化滞之功,用于治疗湿热泻痢,里急后重之症。

2.3 相反相成

对于寒热错杂,虚实相间等病情,在治法上需要补泻并施,开合并用,水火相济。因此性味相反,功用相异,但因病情的需要而组合的两味药,常常配伍使用,以相反相成,阴阳兼顾,更好地处理病情。如麻黄宣肺平喘,解表散寒,而白果敛肺平喘,二药配伍一散一收,即可增强止咳平喘之功,又可调理气机,不致耗散肺气,广泛用于治疗咳嗽哮喘。

2.4 相制为用

某些中药性烈力峻,有很强的治疗效果,但是常常伴随一定的副反应。两药配伍合用,一药可以克制另一药的毒性,从而在减低副反应的同时增加药物的用药剂量,达到增效减毒的目的。载于《金匱要略》的小半夏汤,以半夏为主药,祛痰止呕,佐以生姜温胃止呕,既可增强半夏祛痰止呕之功,又能制半夏之毒,可用于痰湿中阻,胃失和降之恶心、呕吐及咳嗽痰多。

3 药对配伍的特点

药对虽组成简单,但作用方向一致,全面兼顾病情,能最大限度地发挥治疗作用,体现了适证化裁、灵活加减的优点,其配伍特点主要表现为:治疗气血阴阳不足的药

对、治疗脏腑功能盛衰的药对、针对症状的药对、特殊的药对配伍。

3.1 治疗气血阴阳不足的药对

气为血帅,血为气母,二者阴阳互根,阴阳相生。气血的正常运行、阴阳的平衡是人体生理所必需的,一旦失常就需调整,历代医家组方充分考虑这一要则,用药配伍上常不约而同。如气虚常用人参、白术(四君子汤、归脾汤、理中丸);血虚常用当归、白芍(四物汤、当归四逆汤、逍遥散);阴虚用生地黄、麦冬(增液汤、增液承气汤、天王补心丹、新加黄龙汤、百合固金汤、养阴清肺汤);阳虚用附子、干姜(四逆汤、回阳救逆汤、实脾散)。此外又如凉血补血用生地黄、熟地黄(当归六黄汤、大秦芩汤、百合固金汤);调和营卫用桂枝、白芍(桂枝汤、小青龙汤、温经汤);疏肝柔肝用柴胡、白芍(四逆散、逍遥散、完带汤、大柴胡汤)。

3.2 治疗脏腑功能盛衰的药对

脏腑功能偏盛偏衰需要药物治疗加以纠正,药对既有引经作用亦能直接治疗。诸多医家喜用相同的药对,也证明了其临床疗效确切。如肾阴不足常用生地黄、玄参(天王补心丹、养阴清肺汤、百合固金汤);脾气不振用人参、黄芪(补中益气汤、归脾汤);清相火用知母、黄柏(大补阴丸、知柏地黄丸);清胆热用柴胡、黄芩(小柴胡汤、大柴胡汤、龙胆泻肝汤);清胃热必用石膏、知母(玉女煎、白虎汤、消风散、清瘟败毒饮);清肺热用石膏、杏仁(大青龙汤、麻杏石甘汤、清燥救肺汤),因石膏是清胃热药,而清肺热必用杏仁引之入肺;清肠热喜用黄芩、黄连(葛根芩连汤、芍药汤、枳实导滞丸);中焦寒湿用干姜、生姜(回阳救急汤、厚朴温中汤、实脾散、生姜泻心汤)。

3.3 针对症状的药对

临床见症复杂多变,而多种病变往往可出现同一症状,在辨证的基础上选用药对,可掌握用药规律。如和胃止呕用生姜、半夏(即小半夏汤),方有小柴胡汤、二陈汤、温胆汤、半夏厚朴汤、旋覆代赭汤、清气化痰丸。小柴胡汤为胆热乘胃,二陈汤为痰湿阻胃,温胆汤为痰热阻胃,半夏厚朴汤为痰气阻胃,清气化痰丸为热痰阻胃,旋覆代赭汤为胃虚痰阻。腹胀(包括湿热、水肿、食积、寒凝所致者)用木香、槟榔(芍药汤、实脾散、木香槟榔丸、天台乌药散);缓急止痛用白芍、甘草(桂枝汤、小建中汤、八珍汤、芍药汤、四逆散、当归四逆汤);活血止痛用乳香、没药(仙方活命饮、活络效灵丹、小活络丹、小金丹);利咽用甘草、桔梗,一切咽喉不利均可用之(桑菊饮、银翘散、普济消毒饮、杏苏散、止嗽散、百合固金汤)。

3.4 特殊的药对配伍

具有以下特点:一是它们的使用与中医药学的一般规律不同,往往是无是证用是药,如纯寒证配伍寒药(如治脾阳虚出血证的黄土汤中附子、黄芩配伍)。二是为了考虑脏腑间的关系或制约其亢逆的药对配伍,前者如补泻同施(龙胆泻肝汤、当归六黄汤之配伍当归与黄芩),散收并用(如小青龙汤之干姜与五味子,二陈汤之半夏与乌梅);后者如刚柔相济(如黄土汤中附子与阿胶),动静结合(如补中益气汤中人参配陈皮,参苓白术散中人参配砂仁)。三是特殊药对在方剂配伍中占少数,但有“牵一发而动全身”的效果,如反佐以取之(芍药汤之芍药与肉桂),开上通下(麻仁丸之杏仁与大黄),上病下取(凉膈散中之连翘与大黄)。

4 药对的现代药效研究

中药的活性成分决定其药效,而药对经配伍后,由于不同药材中的化学成分在煎煮过程中发生增溶、助溶、产生沉淀等相互作用,使某些成分溶出增加,或产生新的化合物,从而使药理活性及药效机制发生改变,甚至产生单味药不具备的药理活性。

4.1 配伍后增强药效作用

从现代药理学研究角度看,药对配伍后,由于成分之间的相互作用,吸收代谢上的相互影响,生物效应的叠加和互补,其体内外药理模型可以反映出增强疗效的效果。Yao Y等对丹参七药对研究时,发现活血药丹参的成分丹参酸(Sal-vianic acid)以及化瘀止血药三七的活性成分三七皂苷(Notoginsenoside)合用对体内血小板聚集有联合抑制作用,间接证明丹参与三七配伍具有良好的活血化瘀功效。Gao QT等发现黄芪和当归两药配伍中,由于其多糖成分的变化,相对于单味用药可更为显著地促进T淋巴细胞的增殖。

4.2 配伍后减少副反应

通过配伍,可抑制毒性成分的吸收,加速代谢排出;对于胃肠刺激性的药物,佐以和胃的生姜大枣等可保护胃黏膜,确保在安全用药的前提下更充分发挥药物的疗效。甘草作为调和药性的典型中药,常与另一种偏性药物配伍,以达到减毒的效果。例如甘草与附子配伍合煎,Xu S等发现可明显减少附子中有毒生物碱在胃肠道的吸收,从而发挥其减毒功效。赵敏琦推测这很可能是由于甘草中的甘草酸与多种生物碱(包括附子中的酯型生物碱)、抗生素、氨基酸、金属离子等结合生成复盐,形成难以吸收的大分子络合物,从而实现甘

草配伍减毒的功效。

4.3 配伍比例对药效的影响

药对配伍中药效的正常发挥,不仅与药对中各单味药的药效密切相关,还与各药物的相对用量有紧密地联系。当归与黄芪配伍后发挥的协同作用,与其配比有明显关系。GaoQT等发现当黄芪和当归比例5:1时,诱导的红细胞生成素的基因表达和分泌效果最好。Chiu PY等还发现芪归5:1比例配伍相对其他比例可诱导H9c2心肌细胞生成更多的还原型谷胱甘肽,以保护心肌细胞。此外,Dong TF等发现其对MCF-7乳腺癌细胞则能表现出更强的类雌激素效应,对缓解更年期引起的潮热,心悸等疗效也更为显著。

5 展望

近年来对于中药药对的研究无论在理论方面还是在临床和实验研究领域都取得了显著的成果。药对的研究在理论方面更进一步明确了药对的组成依据和方式。在临床研究中常用的药对结合具体的辨证论治,和特殊疾病对其具体的使用和适应证

进行明确化。在实验研究方面,对药对的有效成分、剂量组成、药理作用的探索,更为定性定量的药对使用增加了认识。

药对是复方重要的组成部分,有时一个药对就是一个方剂。药对研究的最终目的是对复方的研究。单味药的作用成分繁多,若对复方的单味药分别探讨,会使研究更为复杂化。所以对药对的研究是在单味药的基础上的新跨步。但目前的药对研究还比较局限,尚无有机的和复方组方结合起来。在临床还只是单独药对的研究或单味药组成多种药对的研究,即使在具体疾病上也只强调了单个药对的显著效果,没有考虑药对在复方中的作用和地位。在实验方面,还是比较多的研究了药对单一作用机制,还未涉及到整个方剂中的作用原理。药对的研究是复方研究的基础,积极的把单个药对的研究融入方剂的研究中,逐步阐明复方的功效、主治、效应物质,作用机制,是将来研究的方向。

(摘自《四川中医》2016年第34卷第9期,有删减)

现代新药发现依赖于药理学的发展

新药研究的起点是发现新的可以作为药物的物质,这取决于2个基本条件:一是物质基础,二是评价该物质药用价值的技术方法。在物质条件确定的条件下,药物发现的模式已经在药理学发展的基础上,从直接观察发展到理论指导发现的新模式。

1 基于表型筛选的药物发现

药物治疗作用的表观作用就是消除疾病的症状和体征,解除患者的痛苦。早期的药物发现就是基于人类对药物的反应确定

药物。随着药理学的发展,基于药理作用基础的实验动物模型的应用开辟了药物发现的新领域。如基于调控离子通道的心律失常模型和盐敏感型高血压模型,就是基于药理学对药物作用的认识、建立的评价药物作用的模型。经过数十年的积累,形成了相当规模的药物药理学实验方法,基于这种认识的表型筛选受到重视,基于现代表型的多种疾病模型和药物作用的评价模型在新药研发中得到应用,成为评价药物和发现药物的

重要手段。

2 基于组织器官功能的药物发现

基于组织器官功能基础的药物发现是药理学发展的重要进步,这些发现奠定了现代药物的药理学基础。药物对平滑肌的收缩和松弛作用,对心率和心肌收缩力的作用,对血管张力的作用,对肾排泄的作用等,不仅加深了药理学对药物作用的认识,在这些理论指导下发现了大批药物,在临床上发挥着重要作用。

3 药物受体理论促进药物靶点认识

药物受体理论是现代药理学发展的重要标志。受体的概念最初定义为药物在体内作用的物质,是药物发挥作用的物质基础。受体理论推动了药物作用分子机制的研究,包括酶抑制剂和离子通道阻滞剂等多种药物的分子机制已经揭晓,受体也就逐步定义为能够与药物特异性结合并传递信息的一类特定物质,如G蛋白偶联受体和核受体等,而其他与药物直接作用的酶、离子通道和转运体等,凡是能够与药物相互作用并通过相互作用产生药理作用的这些体内的物质基础统称为药物靶点。药物靶点的理论推动了新药发现模式的变化。

高通量药物筛选技术已经成为当前药物发现使用的常规技术方法,其理论基础就是药理学的靶点理论。但是,如何应用药理学理论指导高通量药物筛选而发现新药,成为目前研究的重要课题。

基于对药物靶点理论的认识,形成了基于药物靶点的药物发现理论和实践的新模式,很多人把药物作用和药物发现的基础局限于对药物靶点的认识上,使药物发现的模型也局限于靶点的认识上,忽视了药物作用的实际复杂性。

4 高内涵药物筛选与网络药理学开辟了新药发现的方向

如果说基于高通量药物筛选技术发展起来的高内涵药物筛选是技术的提高,那么基于多靶点相互作用的网络药理学相关的研究则是药理学对药物认识的进步,这种进步正在影响着药物发现的策略和模式。

近年来,药理学进入快速发展时期,新的观点和新的认识不断丰富着药理学内容,包括网络药理学、多向药理学、代谢组药理学、表观遗传药理学、表型药理学、生物信息学和药物信息学等。这些新学科的出现,标志着药理学处于新的发展时期,经过对这些学科的深入研究,将会促进药理学的进步。

同样,这些发展必然影响着药物发现的过程,在药理学理论指导下,产生药物发现的新技术新方法,最终可以产生新的药物。

5 靶点理论指导下的药物发现模式需要发展

药理学新理论的出现必然影响药物发现的策略和技术方法,但特别需要认识的是理论指导下的药物发现,必须有合理的评价和验证方法,最终实现药物发现的目的。药理学理论指导新药发现的研究,既是对药理学理论的验证和促进,也是对新型药物的探索 and 认识。因此,新药发现需要对药理学全面和正确的认识,只有药理学的发展,才能够有效促进药物发现过程。

高通量药物筛选经过数十年的实践,证明了基于靶点的药物发现仍然需要大量的深入评价工作,才能够达到预期目标。科学合理地应用新技术和新理论,才能够取得预期效果。

(摘自《中国药理学与毒理学杂志》2016年第30卷第12期,有删减)

肠道菌群在中药研究中的应用

人体肠道是一个巨大的微生态系统, 寄居着数量庞大、种类繁多, 以细菌为主的微生物, 这些细菌统称为肠道菌群。因受宿主遗传基因、饮食习惯、生活环境、年龄、病理和药物刺激等影响, 使得肠道菌群具有多样性和特异性。多样特异的肠道菌群, 在发挥宿主生理功能上起着非常重要的作用, 包括保护宿主免受病原的感染, 从食物中摄取能量, 产生重要的代谢产物, 促进免疫系统的发育与成熟。随着 2007 年 NIH 人类微生物组项目 (human microbiome project, HMP) 和 2008 年欧盟“人类肠道元基因组计划 (metagenomics of the human intestinal tract, MetaHIT)”的启动, 肠道菌群在医药研究领域的作用日益为国内外所瞩目。早在 20 世纪 80 年代, 日本富山医科药科大学著名专家小桥恭一、赤尾光昭等就肠道菌群与天然前体药物 (人参皂苷 Rb₁、黄芩苷等) 体内代谢的相互关系进行了大量的科学研究, 并取得了一些创新性的成果。本文就近年肠道菌群在中药研究中的相关进展做一综述。

1 肠道菌群与中药的相互作用

1.1 肠道菌群是中药毒、效作用的重要对象

1.1.1 有毒/刺激性中药对肠道菌群失调的影响

生理情况下, 肠道菌群保持着一种相对稳定、平衡的状态, 当肠道菌群的平衡被打破, 机体功能紊乱, 疾病因此产生, 常表现为肠道菌群在种类、数量、比例、定位和生物学特性上的异常变化。

宋姗姗发现小鼠灌胃黄芩苷中剂量组

(50mg·kg⁻¹·d⁻¹) 会出现菌群群落结构不稳状态, 而高剂量组 (100mg·kg⁻¹·d⁻¹) 小鼠出现类似林可霉素诱导的菌群失调和肠道损伤现象。进一步实验研究显示, 黄芩苷高剂量组可使小鼠体内乳酸杆菌、双歧杆菌、粪肠球菌数量下降, 大肠埃希菌数量上升, 充分证明黄芩苷的长期大量使用会导致小鼠体内肠道菌群的失调。罗海华等发现长期服用高剂量 (0.15g·d⁻¹) 黄连解毒汤复方 (组方为黄连、黄芩、黄柏和栀子) 时, 小鼠出现肠道益生菌 (双歧杆菌和乳酸杆菌) 数量减少等情况, 表现出类似滥用抗生素的破坏作用。谭俊青等进一步探讨了黄连解毒汤配方颗粒剂对小鼠肠道菌群的影响, 结果提示给予大剂量黄连解毒汤配方颗粒剂一段时间后, 对小鼠肠道益生菌有抑制作用及对肠道黏膜有损伤作用, 降低了肠道免疫功能。康超颖等研究发现, 高浓度的小檗碱可以显著富集肠道菌群中 Enterobacteriaceae 科中 Klebsiella, Proteus, Escherichia, Shigella 属的细菌, 提示不宜长期、大剂量地服用小檗碱。Xie 等研究发现, 在体外厌氧条件下, 黄连素可显著抑制乳酸菌的生长。王旭彬等研究乌头碱对 Wistar 大鼠急性毒性作用下粪样代谢谱的变化中发现, 乌头碱对大鼠肠道菌群产生了毒性作用, 使得这些肠道菌群代谢及分解胃肠道食物的能力下降。

1.1.2 中药对肠道菌群失调的转归作用

中药尤其是富含多糖类成分和补益类中药致力于调整肠道菌群失衡的状态, 促进益生菌, 抑制致病菌, 实现新的肠道菌群平

衡,起到扶正驱邪的作用。

杨春佳等研究金银花水提取物对肠道微生态失调大鼠肠道菌群的调整作用实验中发现,大鼠肠道菌群失调得到恢复,肠道内乙酸含量增加,易位至肝脏的肠杆菌数量减少。姚小华等对头孢曲松钠灌服造成菌群失衡小鼠的恢复实验中发现,10%山银花高剂量组乳杆菌、类杆菌、韦荣球菌和双歧杆菌基本恢复正常。提示山银花可以促进菌群失衡小鼠盲肠和脾脏大小的恢复,调节小鼠肠道菌群失衡,并具有益生元功效。宋克玉等研究发现高剂量的党参能显著提高肠道乳杆菌水平并降低大肠杆菌水平,而高剂量的茯苓能显著提高肠道双歧杆菌的水平。孙立群等证明纳米黄芪对溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态失调具有很好的调整作用,纳米级黄芪治疗7d后,大鼠肠道内双歧杆菌、乳酸杆菌含量明显上升,肠球菌、肠杆菌含量下降,大鼠肠道菌群比例恢复正常,大鼠结肠内挥发性脂肪酸的含量升高,肝脏细菌易位得到有效的控制。杨旭东等证实神曲1号、神曲2号对脾虚小鼠具有调整肠道菌群及促进损伤肠组织恢复的作用,并证实神曲及其复方制剂对肠道菌群失调小鼠双歧杆菌、类杆菌水平的升高具有明显促进作用,可以降低肠杆菌、肠球菌的数量,推测神曲及其复方制剂调整菌群失调的主要机制可能是促进双歧杆菌等有益于机体的厌氧菌的生长。刘丽莎等在一项多种药物对益生菌促生长作用的筛选实验中证实,白术浸提液效果显著,其中白术多糖(AMP)对婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*)、青春双歧杆菌(*B. adolescentis*)、动物双歧杆菌(*B. animalis*)、植物乳杆菌(*Lactobacillus plantarum*)的促生长效果最佳,且AMP的促生长

作用与其添加浓度有关。张宇等证实黄芪多糖具有扶植有益菌、抑制有害菌的作用。党参多糖在体外可促进双歧杆菌的生长,从而增加乙酸代谢,增强双歧杆菌的定植抗力,对肠道一些致病菌发挥生物拮抗作用。王令仪等在麦冬多糖MDG-1对非糖尿病及糖尿病小鼠肠道菌群影响的研究中证实,麦冬多糖MDG-1不仅具有扶植非糖尿病小鼠双歧杆菌及乳杆菌数量的作用,而且能够有效减少糖尿病小鼠肠道内大肠杆菌和链球菌数量,并且提高乳杆菌和双歧杆菌的数量。王卓、孟良艳等研究四君子汤对脾虚模型大鼠肠道菌群的作用,结果发现四君子汤组中的肠道菌群多样性明显升高,显示四君子汤能通过改善肠道菌群的多样性调理脾虚证。陈琛等用党参、茯苓、白术等补气类中药制成的复方合剂灌服小鼠发现,与灌服前比较,乳杆菌、双歧杆菌数量明显增加,肠球菌数量明显减少。丁维俊等研究发现参苓白术散具有扶植脾虚证小鼠肠道厌氧菌(双歧杆菌)和抑制需氧菌(耐药性菌株肠球菌)之功,达成菌群调整。王莱琳等发现党参合剂通过调整菌群失调,保护肠黏膜屏障,降低细菌易位,控制内毒素血症,改善大鼠多器官功能障碍综合征(MODS)相关的免疫指标。

1.2 肠道细菌对中药成分的代谢

绝大多数中药通过口服吸收的形式入药,中药有效成分在进入肠道后不可避免地 与肠道菌群发生接触,临床上很多中药的有效成分只有经过肠道菌群代谢,产生药效成分,才能达到治疗的效果。肠道菌群对中药成分的生物转化以水解为主,氧化和还原反应为辅。

1.2.1 皂苷类

钱静等分别利用大鼠体外温孵实验,发

现人参皂苷 Rb_1 在厌氧和有氧条件下肠道菌群代谢途径为 $Rb_1 \rightarrow Rd \rightarrow F_2 \rightarrow C-k$, 其中 $Rd \rightarrow F_2$ 是 Rb_1 在肠菌液的作用下脱糖基代谢的限速步骤。人参皂苷 Rb_1 在大鼠肠道菌群作用下的有氧代谢速率快于厌氧代谢。推测可能是由于在有氧条件下, 肠菌失活而导致细菌体内的酶快速暴露, 易于发挥脱糖基作用。Shen 等研究体外人类肠道细菌的绞股蓝总苷途径, 发现绞股蓝中的人参皂苷 Rb_1 产生 5 种代谢产物, 分别是人参苷 Rd , F_2 , 化合物 K 和绞股蓝皂苷 G-X VII, G-LX X V。Ha 等采用 LC-ESI-MSⁿ 技术研究桔梗茎提取物中主要活性成分桔梗皂苷在人肠道菌群作用下的代谢产物和代谢途径, 初步鉴定出 10 个代谢产物且多为水解去糖苷和乙酰基化产物。张怡红等体外模拟人的肠道菌群对黄山药总皂苷的代谢, 发现新的代谢产物 25(R)-螺甾-5-烯-3 β , 20(S)-二醇, 但不确定其是否是起药理活性的真正成分。张钰哲离体培养大鼠肠道菌群对知母甾体皂苷的代谢作用, 结果甾体皂苷样品容易被大鼠消化道菌群代谢, 其主要代谢产物为萨尔萨皂苷元。欧阳辉等在大鼠离体肠道菌群孵育样品中鉴定了为白头翁皂苷 D (M0) 原型及常春藤皂苷元 3-O- α -L-吡喃鼠李糖-(1 \rightarrow 2)- α -L-吡喃阿拉伯糖苷 (M1)、常春藤皂苷元 3-O- β -D-吡喃葡萄糖-(1 \rightarrow 4)- α -L-吡喃阿拉伯糖苷 (M2)、常春藤皂苷元 (M3)、白头翁皂苷 D 羟基化产物 (M4)、白头翁皂苷 D 甲基化产物 (M5, M6)、白头翁皂苷 D 脱氢产物 (M7) 等 7 个代谢产物。

1.2.2 黄酮类

通脉方提取物与人肠道微生物在厌氧条件下共孵育, 观察通脉方中 12 个主要成

分的变化, 发现主要成分异黄酮糖苷、葛根素芹菜糖苷和大豆苷在肠道菌的作用下都转化为大豆苷元, 推测大豆苷元可能是通脉方中的真正起效成分。Trinh 等进行人体外肠菌共孵育实验发现, 口服汉黄芩苷可由肠道菌群代谢为汉黄芩素, 黄芩苷代谢为黄芩素、千层纸素 A, 其代谢产物的抗瘙痒作用均强于汉黄芩苷、黄芩苷。张蔚等从芒柄花苷-多种肠道细菌共孵育液中鉴定出 7 种代谢产物, 包括去甲基化产物、羟基化产物、氢化产物及去糖基化产物等。细菌对葛根异黄酮(黄豆苷元 8-C 葡萄糖苷)的 C 苷键水解作用很弱, 现分离到一种棒状杆菌 CG19-1 菌株能专门水解 C 苷键, 能较好的水解葛根素和其他芳香族 C 苷键。从人类粪便中新分离的细枝真杆菌 SY8519 能将去氢大豆苷元转化为 O-去甲安哥拉紫檀素。大鼠灌胃给予染料木黄酮和大豆苷元, 观察其在回肠和粪便中的消化率, 发现在给予染料木黄酮的大鼠血液中存在大量的 4-乙基苯酚, 而给予大豆苷元的大鼠血液中含有大量的牛尿酚。芦丁(槲皮素-3-O-芸香糖)经肠道细菌细枝真杆菌代谢后, 脱糖基形成槲皮素, 槲皮素还原加氢生成高蒙朧木素(3, 4-二羟基苯基-戊内酯), 随后氧化开裂形成 3, 4-二羟基苯乙酸与间苯三酚。芦丁经不同人的肠道细菌代谢会产生一些其他代谢产物, 如 3, 4-二羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸、间羟基苯乙酸、3, 4-二羟基苯乙酸等。

1.2.3 生物碱类

乌头碱在人肠内细菌环境中可通过脱乙酰基、脱甲基、脱羟基以及酯化反应产生新型的单酯型、双酯型和脂类生物碱等多种转化产物。张宏桂等利用液-质联用技术分析 and 检测了人尿液和兔血液中的乌头碱及

其代谢产物,首次报道了乌头碱的代谢产物16-O-去甲基乌头碱、16-O-苯甲酰去甲基乌头碱。Wang等利用高效液相色谱-电喷雾电离多级质谱技术分析和检测了乌头碱在不同pH环境下经大鼠肠道菌群的转化作用,乌头碱的代谢产物15-去氧乌头碱为首次报道。李雪等根据串联质谱确定乌头碱(AC)、中乌头碱(MA)和次乌头碱(HA)在肠内菌培养7d后代谢的新化合物结构,包括胺醇型、单酯型及脂型生物碱。胺醇型和单酯型生物碱的产生主要通过脱乙酰基、脱苯甲酰基和脱羟基作用,而脂型生物碱的产生主要通过肠内菌酶的C-8位乙酰基水解作用。

1.2.4 其他类化合物的代谢

Song等发现大黄提取物中有14个化合物(芦荟大黄素-O-苷,大黄素-O-苷,大黄酚-O-苷,大黄素甲醚-O-苷和相应苷元等)通过肠道菌群发生生物转化,肠道细菌对这些成分的代谢途径多是苷类成分水解成为苷元或是苷元进一步发生乙酰化。木脂素类化合物牛蒡苷元在人肠内细菌真杆菌 *Eubacterium* sp.ARC-2 体外温孵的作用下,经过3次脱甲基反应最终生成4',4"-二羟基肠内酯。亚麻籽中亚麻籽木脂素(SDG)在人体肠道细菌的作用下,水解脱糖基化去掉2个糖基形成异松树脂醇二酯(SECO),SECO在产消化链球菌 *Peptostreptococcus productus*, 粘液真杆菌 *Eubacterium limosum*, *Clostridium methoxybenzovorans* 和迟缓埃格特菌 *Eggerthella lenta* 的作用下分别先后脱甲基、脱羟基,形成ED和EL。

2 肠道菌群与宿主的共代谢

肠道菌群与宿主互惠共生,并能够参与宿主代谢,与宿主构成共代谢关系。肠道菌群可为机体提供参与胆固醇、氨基酸、糖类、

维生素、外来化合物代谢、甲烷产生等的基因,并提供参与生化代谢通路的各种代谢酶。人们对于肠道菌群的认识已从仅由自身基因调控的狭义概念逐步扩展为肠道菌群-宿主的共代谢。

2.1 胆酸和胆碱代谢

初级胆汁酸在肝脏中通过胆固醇合成,其主要功能是易化膳食脂肪的代谢和脂溶性维生素的吸收。初级胆汁酸在肝脏中分别与牛磺酸和甘氨酸结合,形成共扼胆汁酸盐,90%~95%的胆汁酸在小肠被重吸收并返回到肝脏,完成肝肠循环。部分未被吸收的胆汁酸在肠道细菌厌氧菌属如 *Bacteroides*, *Eubacterium* 和 *Clostridium* 等作用下通过胆汁盐水解酶解离(脱共轭、脱氧、脱羟基或脱羧基等)生成次级胆汁酸。胆汁酸经过脱共轭、脱羟基作用后疏水性增加,易被肠上皮细胞吸收,细胞毒性增强,容易导致各种疾病的发生。Kakiyama等比较肝硬化饮酒、肝硬化戒酒和非酒精性肝硬化患者的粪便样品,发现肝硬化饮酒患者的粪便样品中次级胆汁酸的含量较高。Sayin等发现肠道菌群通过对回肠中法尼醇X受体(FXR)的作用,调节肝脏中初级胆汁酸的合成与代谢,FXR对于控制脂肪在肝脏中的从头合成和甘油三酯的输出和转运起关键作用。TGR5是胆汁酸膜结合受体,与FXR受体相比,对胆汁酸的敏感度更高,TGR5可以刺激胰高血糖素样肽分泌,与次级胆汁酸结合,促进糖代谢。

胆碱是构成细胞膜的重要组成部分,食物中的胆碱摄取不足可能导致肝脏变性,并伴随着 *gamma*proteobacteria 含量降低和 *Erysipelotrichi* 含量升高等态环境的相应变化。胆碱在肠道菌群的作用下能够转化为

三甲胺(TMA),并进一步代谢为二甲胺(DMA)或者甲胺(MA),胆碱也可在肝脏中经黄素单加氧酶(FMOs)催化生成无毒的氧化三甲胺(TMAO),Tang等发现经肠道菌群降解的氧化三甲胺会加速动脉粥样硬化等心血管疾病的形成,个体肠道菌群的差异导致氧化三甲胺的生产效率差异,并预测不同个体间发生心血管疾病的风险。Dumas等比较糖尿病易感型与糖尿病抵抗型小鼠的尿液代谢物,发现糖尿病易感型小鼠肠道菌群代谢胆碱较为活跃,甲胺类(二甲胺、三甲胺和氧化三甲胺)物质浓度较高,引起胰岛素抵抗和非酒精性脂肪肝,证明肠道菌群在胰岛素抵抗中发挥了积极作用。

2.2 其他代谢

Wikoff等比较正常小鼠和无菌小鼠血浆的代谢表型,发现无菌小鼠只有在体内定植 *Clostridium sporogenes* 菌时才能检测到吲哚-3-丙酸,表明血浆中代谢物(尤其是吲哚-3-丙酸)和肠道菌群代谢有着密切的联系。Claus等分析了肠、肝、肾、尿液在无菌小鼠和正常小鼠中的代谢表型,发现无菌小鼠和正常小鼠之间各个组织和体液的代谢都有着很大区别,如无菌小鼠尿液中马尿酸盐,结肠上皮中5-氨基戊酸显著降低,表明肠道菌群和宿主代谢紧密相关。Martin等利用“自上而下”的系统生物学比较肠道中正常来源菌群和鼠源菌群小鼠肝组织、血浆、尿液中的代谢物,发现人源菌群小鼠血浆中脂蛋白、谷胱甘肽含量较低,肝组织中甘油三酯含量较高,表明肠道菌群能够调节食物中脂肪的吸收、储存及代谢。Li等通过检测来自一个四代同堂家庭7个成员的尿液代谢物,发现7个成员的肠道菌群相关代谢物存在着个体差异,尤其与性别显著相

关。Marchesi等研究炎症性肠病(溃疡性结肠炎和克罗恩病)的粪便代谢物,发现炎症性肠病患者体内肠道菌群共代谢物(乙酸、丁酸、甲胺和三甲胺)均下降。表明炎症性肠病患者的粪便代谢谱不同于正常人,且溃疡性结肠炎和克罗恩病也能通过粪便代谢谱加以区分。郑晓皎等利用UPLC-Q-TOF-MS和GC-TOF-MS联合的代谢组学全谱分析方法检测广谱抗生素亚胺培南/西司他丁钠诱导的肠道菌群抑制大鼠模型的尿液和粪便样本代谢轮廓的动态变化。结果显示202个尿液代谢物和223个粪便代谢物和肠道菌群及其与宿主共代谢相关,这些代谢物相关的代谢机制包括色氨酸代谢途径,吲哚类物质和褪黑素的补偿机制,酪氨酸苯丙氨酸代谢途径,神经递质类物质对脑-肠轴的作用,短链脂肪酸和糖类物质的相关性,中长链脂肪酸和胆酸类物质的相关性,寡肽类物质转运加强等。

最新研究发现结肠肠嗜铬细胞与肠道固有菌(产芽孢厌氧菌)之间的宿主-微生物相互作用,对于5-羟色胺(5-HT)的生物合成发挥着至关重要的作用。人肠道固有菌(产芽孢厌氧菌)能产生响应于结肠肠嗜铬细胞信号的代谢物,促进肠嗜铬细胞增加色氨酸羟化酶-1(TPH1)的表达和5-HT的生物合成,增加的5-HT通过管腔和肾脏分泌,并经过血小板循环和刺激激活增加5-HT的摄取,提高肌间神经元刺激和胃肠蠕动。从而表明产芽孢厌氧菌是宿主中5-HT形成的重要调节剂,并在宿主-微生物共同作用调节5-羟色胺有关的生物过程中起到了关键作用。

3 展望

中药与肠道菌群相互作用的研究已经

起步,并越来越多的得到众多中医药学者的关注。研究表明,中药可直接调整肠道菌群结构进而影响健康,亦或肠道菌群影响口服中药在体内的吸收、代谢、转化等而改变中药疗效的发挥。综上,肠道菌群的平衡状况与宿主的健康和疾病有着密切的关系,通过调整肠道菌群失衡的状态,促进益生菌,抑制致病菌,纠正已经失衡的肠道菌群,实现新的平衡并达到扶正驱邪的作用,可能是中药治疗疾病的生物学机制之一。但目前大多数中药成分与参与代谢的细菌种类及其产生的酶仍欠清楚,从酶途径揭示肠道细菌转化中药成分尚缺乏深入的分子机制研究;中药在肠道细菌作用下的体内转化常以无菌动物作为参考,虽然国际上已成功模拟复制了无菌动物,但其严格的操作环境和技术平台仍然是中药研究中的一大难题。因此,基于目前日益成熟的肠道菌群失调及治疗研究方法,从肠道菌群结构多样性和目标菌群/株的角度探讨中药对于菌群失衡的转归作用将会极大地推动中药生物学作用机制的揭示。

由于中药成分和内源性代谢物的复杂性、多样性,中药作用于肠道菌群结构与宿主共代谢的研究尚缺乏报道,亟待解决。前人关于肠道菌群与宿主代谢相互关系的

研究多是将两者分隔开来,单独研究肠道菌群的变化,或是研究菌群改变对宿主代谢产生的影响,此研究方法无法清晰阐释某种具体的菌群改变对宿主代谢造成的影响。因此,基于近年来蓬勃发展的人类第二基因组——微生物组,应用高通量基因测序技术、实时定量PCR技术、代谢组学研究方法与技术,基于多变量的数据统计与挖掘技术,以生物效应为因变量,分别以肠道菌群结构及“肠道菌群-宿主共代谢”内源性代谢物为自变量,采用逐步回归、遗传算法、主成分分析、因子分析等手段从众多变量中挑选意义显著、模型化能力高的主要变量构建选择稳定性好、泛化能力强的生物效应模型,分析中药特定生物效应与肠道菌群结构及“肠道菌群-宿主共代谢”内源性代谢物间的联系。寻找与特定生物效应相关的生物标志物和内源性代谢物,通过“肠道菌群-宿主共代谢”研究探讨中药的生物学作用机制和物质基础,对理解肠道菌群与人体宿主之间的互利共生关系以及揭示肠道菌群对宿主健康和在疾病发生发展中的作用将具有十分重要的影响。

(摘自《中国中药杂志》2016年第41卷第17期,有删减)

(上接第17页)

处室和市药检所对监管工作进行了总结,提出问题与建议;然后,宁波办事处就执业药师注册与虚挂、从业药师确认与适用范围、药学人员继续教育、资格考试条件审核、药学服务活动和各联络站建设等几个问题,作了强调与说明,特别是执业药师报虚挂问题

的查处进行了专门强调。

最后,宁波市市场监管局分管药品监管工作的胡国权局长作了总结性讲话,并对执业药师注册工作提出了要求。

(宁波办事处供稿)

美国FDA批准首个治疗杜氏肌营养不良(DMD)的类固醇药物Emflaza

专注于罕见病新药研发的美国制药公司 Marathon Pharma 近日宣布,美国食品和药物管理局(FDA)已批准该美国制药公司 Marathon Pharma 的药物 Emflaza (deflazacort),用于5岁及以上杜氏肌营养不良(DMD)患者的治疗。此次批准,使 Emflaza 成为全球获批治疗 DMD 的首个皮质类固醇药物,同时也是全球获批治疗 DMD 的第二款药物。此前,FDA 已授予 Emflaza 孤儿药地位和优先审查资格。

杜氏肌营养不良症(DMD)是一种 X 染色体隐性遗传疾病,主要发生于男孩。该病由抗肌营养不良蛋白基因(dystrophin gene)突变所致,属于进行性肌营养不良症常见类型。据统计,全球平均每 3500 个新生男婴中就有一人罹患此病。患者在学龄前就会因骨骼肌不断退化出现肌肉无力或萎缩,导致不便行走。大部分 DMD 患者在 3~5 岁发病,7~12 岁彻底丧失行走能力,20 岁左右会因为心肌、肺肌无力死亡。

去年 9 月底,FDA 有条件地批准了治疗 DMD 的首个药物 Exondys 51 (eteplirsen),该药来自 Sarepta 公司,专门适用于抗肌营养不良蛋白基因(dystrophin gene)中存在确证突变可导致 51 号外显子跳跃(exon 51 skipping)的 DMD 患者。据估计,该类患者

约占全部 DMD 患者的 13%。Exondys 51 可解决导致该类 DMD 病例的根本病因,能够产生有功能的抗肌营养不良蛋白,在临床研究中具有广泛良好的安全性、耐受性和疗效。

不过,与 Exondys 51 相比,Emflaza 的适用人群更为广泛,适用于所有类型基因突变的 DMD 患者。

Emflaza 的获批,是基于一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、52 周临床研究的数据。该研究在美国和加拿大开展,共入组 196 例 5~15 岁男性儿科非卧床(ambulatory)和卧床(non-ambulatory)患者,是迄今为止在这一患者群体中开展的最大规模的临床研究之一。研究中,患者随机接受 Emflaza (0.9 或 1.2mg/kg/天)、一种活性药物、安慰剂治疗。治疗 12 周后,安慰剂组再次随机分配接受 Emflaza 或活性药物治疗额外 40 周。该研究中,Emflaza 的疗效采用第 12 周时 18 个肌肉群平均肌力从基线的变化。

数据显示,与安慰剂组相比,Emflaza 0.9mg/kg/天治疗组平均肌力从基线实现显著更大幅度的增加($p=0.017$)。此外,在第 12 周所观察到的肌力增加,在研究的整个 52 周均能够持续,证明了 Emflaza 疗效的持久性。

杜氏肌营养不良症(DMD):

杜氏肌营养不良症(DMD)是一种X染色体隐性遗传疾病,主要发生于男孩。该病由抗肌营养不良蛋白基因(dystrophin gene)突变所致,属于进行性肌营养不良症常见类型。据统计,全球平均每3500个新生男婴中就有一人罹患此病。患者在学龄前就会因骨骼肌不断退化出现肌肉无力或萎缩,导致不便行走。大部分DMD患者在3~5岁发病,7~12岁彻底丧失行走能力,20岁左右会

因为心肌、肺肌无力死亡。

关于罕见病,世界卫生组织的定义是患病人数占总人口的0.65‰~1‰之间的疾病或病变。据了解,目前已知的罕见病已超过7000种,中国的罕见病患者已达2000万人。在这些罕见病中,神经系统遗传病占到了50%。而排在神经系统遗传病第一大类的遗传性肌肉病中,肌营养不良居第一位。

(摘自生物谷)

欧盟批准默沙东PD-1免疫疗法Keytruda一线治疗PD-L1阳性非小细胞肺癌(NSCLC)

欧盟委员会(EC)近日已批准美国制药企业默沙东(Merck & Co)PD-1免疫疗法Keytruda(pembrolizumab),一线治疗PD-L1阳性转移性非小细胞肺癌(NSCLC),具体为肿瘤高水平表达PD-L1(肿瘤比例得分[TPS]≥50%)、无表皮生长因子受体(EGFR)或间变性淋巴瘤激酶(ALK)阳性肿瘤突变的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)成人患者。值得一提的是,此次批准使Keytruda成为欧洲首个获批取代化疗用于一线治疗肿瘤PD-L1呈高水平表达的转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的PD-1/PD-L1免疫疗法,标志着该类型非小细胞肺癌在临床治疗上的一个重大里程碑。

在欧盟,Keytruda已于2016年8月获批用于肿瘤PD-L1表达呈阳性且既往接受过至少一种化疗方案的局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)患者。其中,携带EGFR或ALK阳性肿瘤突变的患者,在进行Keytruda治疗之前应已接受过针对相应突

变的靶向疗法治疗。

Keytruda一线治疗PD-L1阳性转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的获批,是基于随机、关键性Ⅲ期KEYNOTE-024研究。该研究数据显示,在肿瘤高水平表达PD-L1(肿瘤比例得分≥50%)的晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者中,与标准化疗相比,Keytruda(每3周200mg)单药治疗在主要终点(无进展生存期,PFS)和次要终点(总生存期,OS)均表现出优越性。基于这些数据,该项研究已提前终止,使化疗组患者机会转向Keytruda治疗。该研究中,Keytruda的安全性与以往在晚期非小细胞肺癌群体中开展的其他临床研究一致。

数十年来,化疗一直被作为一线治疗非小细胞肺癌(NSCLC)的中流砥柱疗法。Keytruda在肿瘤高水平表达PD-L1蛋白的非小细胞肺癌(NSCLC)群体中所取得的激动人心的数据,使其成为非小细胞肺癌群体中一种重要的一线治疗选择,将变革非小细

胞肺癌一线治疗的临床模式。

PD-1/PD-L1 免疫疗法是当前备受瞩目的新一类抗癌免疫疗法,旨在利用人体自身的免疫系统抵御癌症,通过阻断PD-1/PD-L1 信号通路使癌细胞死亡,具有治疗多种类型肿瘤潜力,有望实质性改善患者总生存期(OS)。该领域的佼佼者——默沙东、百时美施贵宝、阿斯利康、罗氏均在火速推进各自的临床项目,调查单药疗法和组合疗

法用于多种癌症的治疗,以彻底发掘该类药物的最大临床潜力。

在全球范围内,肺癌是一种最常见也是最具挑战性的癌症类型。肺癌有2种主要类型:非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌,NSCLC 约占所有肺癌病例的85%。高度晚期、转移性(阶段IV)肺癌的预后极差,5年相对生存率预计仅为2%。

(摘自生物谷)

GSK 全球首个抗IL-5 单抗哮喘新药 Nucala 获英国 NICE 批准

英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)近日已发布最终指南,支持将英国制药企业葛兰素史克(GSK)的哮喘新药 Nucala(mepolizumab,美泊利单抗)用于英国国家卫生服务系统(NHS),用于重度难治性嗜酸性粒细胞性哮喘(asthma)成人患者的治疗,具体为在过去的12个月中血液嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 个细胞/微升,并且过去12个月中发生至少4次哮喘发作的成人患者。

Nucala 是全球获批的首个靶向白细胞介素-5(IL-5)的生物疗法,于2015年底连获美欧两大市场批准,该药同时也是获批治疗重度嗜酸性粒细胞性哮喘的首个IL-5 单抗。在美国,Nucala(每4周一次皮下注射100mg 剂量)获批作为一种附加(add-on)维持疗法,用于12岁-17岁青少年及18岁及以上成人重度嗜酸性粒细胞性哮喘的治疗。在欧盟,Nucala(每4周一次皮下注射100mg 剂量)获批作为一种附加(add-on)维持疗法,用于重度嗜酸性粒细胞性哮喘成人患者的治疗。

Nucala 的获批是基于一项全球临床开发项目,包括关键性DREAM、MENZA、SIR-IUS 研究的数据,这些研究调查了 Nucala 在重度嗜酸性粒细胞性哮喘群体中的疗效和安全性。重度嗜酸性粒细胞性哮喘通过外周血筛查确定,其中III期 MENZA 和 SIR-IUS 的全部患者在起始治疗时嗜酸性粒细胞计数 ≥ 150 个细胞/微升或者在前一年外周血嗜酸性粒细胞计数 ≥ 300 个细胞/微升。

Nucala 用药方式为每4周一次皮下注射100mg,作为一种附加疗法配合患者正常的呼吸药物(通常包括高剂量吸入性糖皮质激素及额外的药物,如口服糖皮质激素)进行用药。Nucala 不适用于其他嗜酸性疾病的治疗,也不适用于急性支气管痉挛或持续哮喘的缓解。

Nucala(美泊利单抗)是一种全人源化单克隆抗体,特异靶向白细胞介素5(IL-5)。IL-5 是一种细胞因子,能够调节嗜酸性粒细胞(白细胞)的生长、活化、存活,并能够

为嗜酸性粒细胞从骨髓迁移至肺部及其他器官提供重要的信号。Nucala 与人 IL-5 结合, 阻断 IL-5 与嗜酸性粒细胞表面受体的结合。以这种方式抑制 IL-5 对受体的结合作用, 能够降低血液、组织、痰液中的嗜酸性粒细胞水平, 这反过来又能够降低嗜酸性粒细胞所介导的炎症。

目前, Nucala 正处于多个临床项目中, 调查用于慢性阻塞性肺病、重度嗜酸性粒

性哮喘、嗜酸性粒细胞性肉芽肿性多血管炎 (EGPA) 的治疗。去年年底, Nucala 治疗复发性和难治性 EGPA 的一项关键性 III 期临床研究 (MEA115921) 达到了共同主要终点和全部次要终点。根据该研究数据, 葛兰素史克已计划于 2017 年向全球监管机构提交 Nucala 治疗复发性和难治性 EGPA 的上市申请。

(摘自生物谷)

Actelion 局部用氮芥凝胶 Ledaga[®] 获准欧洲上市

近日 3 月 7 日, 强生旗下的爱可泰隆 (Actelion) 公司称欧盟委员会已经批准了强生公司旗下爱可泰隆 (Actelion) 公司的 Ledaga[®] (氮芥凝胶) (160 micrograms/g) 用于治疗蕈样肉芽肿型皮肤 T 细胞淋巴瘤成人 (MF-CTCL) 患者的治疗。

蕈样肉芽肿型皮肤 T 细胞淋巴瘤是一种罕见的、威胁生命的免疫系统癌症, 具有慢性及病情进展缓慢的特点。而对于每个患病个体, 其病程又是不可预知的。大约 34% 的患者能够观察到疾病进展, 蕈样肉芽肿型皮肤 T 细胞淋巴瘤的晚期阶段, 肿瘤细胞会转移到其他的身体组织, 包括肝脏、脾脏及肺部组织。

本次欧盟委员会对 Ledaga 的市场许可是基于关键性临床研究 201 的试验结果, 该研究是在 260 名早期蕈样肉芽肿型皮肤 T 细胞淋巴瘤患者中进行的大型随机、对照试验。在这项临床试验的可评价病例中, 通过病变严重程度指数综合评估得分 (CAILS) 进行评价, 其中 77% 的氮芥凝胶持续用药 6 个月的患者获得了疾病的缓解, 而对照组的疾病缓解率只有 59%, 其中疾病有缓解的定

义是病变严重程度指数综合评估得分相对基线水平具有 50% 的改善。接受氮芥凝胶治疗的可评价患者中, 疾病完全缓解率是 19%, 对应对照组 15% 的疾病完全缓解率是 15%。CAILS 的平均得分降低早在开始用药的第 4 周就会出现, 随着临床试验的进行, 该得分会继续降低。

在 201 研究中, 氮芥凝胶用药患者中发生频率最高的不良反应主要是皮肤相关反应: 皮炎 (54.7% 发生率 54.7%, 包括皮肤刺激、红斑、皮疹、荨麻疹、皮肤灼烧感、皮肤疼痛), 瘙痒 (发生率 20.3%), 皮肤感染 (发生率 11.7%), 皮肤溃疡及起泡 (发生率 6.3%) 还有皮肤色素沉着 (发生率 5.5%)。未见氮芥的系统性吸收情况。

爱可泰隆正竭尽全力地尽可能早的将 Ledaga 正式推向欧洲市场。由于公司已经接受了欧洲药品管理局 (EMA) 下属的人用医药产品委员会 (CHMP) 所提出的一系列对产品批准后评估的承诺, 受限于该项承诺以及欧洲地区各个国家的市场准入情况, Ledaga 将很可能要到 2018 年 1 月才能正式上市。

(摘自新浪医药)

诺华培唑帕尼获批上市

肾细胞癌(RCC)是一种全球范围内常见的恶性肿瘤,发病率和死亡率约占全身肿瘤2%~3%,在泌尿系统恶性肿瘤中,其发病率仅次于膀胱癌,且呈逐年上升趋势。近年来,靶向药物在晚期肾癌的治疗中取得了较大进展,自2005年以后全球已经有多个药物获准上市并成为晚期肾癌的标准治疗。

我国目前男性RCC发病率为4.7/10万,女性为3/10万左右,肾癌每年发病率增长约2.5%,已获CFDA批准治疗RCC的药物包括舒尼替尼(辉瑞)、索拉非尼(拜耳)、依维莫司(诺华)和阿昔替尼(辉瑞)。其中,舒尼替尼、索拉非尼用于晚期RCC的一线治疗;依维莫司和阿昔替尼用于晚期RCC患者的二线治疗。

3月3日,诺华宣布CFDA批准诺华的培唑帕尼(帕唑帕尼, Votrient)800mg(qd)用于晚期RCC患者的一线治疗,以及曾接受细胞因子治疗的晚期RCC癌患者的治疗,为我国RCC患者提供了一个新的治疗选择。

培唑帕尼片是一种血管内皮生长因子受体(VEGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI),作用机制与索拉非尼、舒尼替尼、阿昔替尼类似,分别在2009年10月和2010年6月相继获得美国和欧盟获得批准上市,至今已在全球100多个国家和地区获得批准用于治疗晚期RCC。培唑帕尼原本是属于GSK的产品,但是2014年在GSK与诺华的资产置换交易中被打包送走。2016年全球销售额增长至7.29亿美元。

培唑帕尼可以有效治疗晚期或转移性肾细胞癌,其改善患者无进展生存期(PFS)的疗效与舒尼替尼相似,在一些可能影响生活质量的不良事件上的安全性特征更优。基于现有数据,CDE认为本品用于中国晚期肾细胞癌患者的安全有效性依据充分,作为在中国批准上市的决定。培唑帕尼将为我国晚期肾细胞癌患者带来更多的治疗选择。

(摘自医药魔方)

欧盟委员会批准Repatha®(Evolocumab) 新的递药系统

近日,安进公司称欧盟委员会已经批准了安进公司Repatha®(Evolocumab)的新的一次性使用的递药系统。该系统属于一种新的免手持的自动迷你加药设备,包含了预填充药盒,能够通过一次注射来提供每次420mg Repatha的给药。

Repatha是欧洲首个一月一次给药的前

蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)抑制剂药物,该单克隆抗体药物通过阻断人PCSK9蛋白(该蛋白会抑制人类正常的对低密度脂蛋白胆固醇的清除)达到治疗高血脂的效果。

Amgen公司研发部门首席副总裁,医学博士Sean E. Harper表示:“安进公司致力于促进心血管疾病治疗的发展,同时致力于

改善心血管疾病患者的生活质量。我们非常高兴欧洲地区的患者可以拥有这种新的施药选择,该设备不需要手持,同时一月一次的用药方式可以提高患者的用药依从性。”

这次新的批准将通过集中审评授权的方式在欧盟28个成员国上市,挪威、冰岛和列支敦士登作为欧洲经济区的成员国,将会在欧盟委员会决定的基础上做出相应的审批决定。Repatha自动迷你加药设备将在医保环境允许的前提下于今年在欧洲正式上市。

每两周一次或每月一次给药的PCSK9抑制剂Repatha于2015年在欧洲第一次获得上市批准。在欧洲,Repatha已被批准用于:

(1) 原发性高胆固醇血症(杂合子家族

性和非家族性)和混合型高脂血症:①辅助饮食,并联合一种他汀类药物或其他降脂药物,用于最大耐受剂量他汀类药物仍无法实现LDL-C治疗目标的成人患者;②辅助饮食,作为单药疗法或联合其他降脂药物,用于对他汀类药物不耐受或有禁忌的成人患者。

(2) 纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH):联合其他降脂药物,用于12岁及以上青少年和成人患者。

Repatha在降低心血管疾病发病率及死亡率上的效果目前仍没有明确。

美国FDA已在2016年7月11日批准了Repatha 420mg的每月一次给药的剂型,连同Pushtronex™给药系统(预填充皮下注射器)。

(摘自新浪医药)

美国FDA批准治疗屋尘螨(HDM)过敏的首个舌下免疫含片 Odactra

近日,美国食品药品监督管理局(FDA)已批准了美国制药企业默沙东(Merck & Co)治疗屋尘螨(house dust mites, HDM)过敏的舌下免疫含片 Odactra,这是首个通过舌下(sublingually)含服给药的过敏原提取物,用于18~65岁成人,治疗由屋尘螨(HDM)引起的伴或不伴眼部炎症(结膜炎)的鼻腔炎症(过敏性鼻炎)。

FDA生物制品评估和研究中心主任 Peter Marks 博士表示,屋尘螨过敏性疾病会对一个人的生活质量带来负面影响,Odactra的获批上市,将为患者提供一种除过敏针剂之外的新治疗选择,帮助解决患者的症状。

屋尘螨(HDM)属于蛛形纲动物,只有0.1~0.5mm大小,主要孳生于卧室内的枕头、褥被、软垫和家具中,以人体身上脱落下来的皮屑为食饵。对尘螨过敏的人,可能出现咳嗽、流鼻涕、鼻子发痒、鼻塞、打喷嚏、眼睛发痒、眼泪汪汪等症状。

Odactra是一种每日一次的舌下含片,全年服用,置于舌下后能够快速溶化。Odactra使患者暴露于屋尘螨过敏原,随着时间的推移,逐步训练机体免疫系统停止对所接触免疫原的异常反应,降低鼻部和眼部过敏症状的频率和严重程度。需要指出的是,患者在初次用药时,需在具有过敏

性疾病诊断和治疗经验的医疗保健专家的监督下服用,同时需要观察至少30分钟,观测潜在的不良反应。如果首次服药的耐受性良好,患者后续可以在家自行服药。另外,在开始Odactra治疗后,患者应每日坚持服药,大约8~14周开始经历明显的症状缓解。

Odactra的获批,是基于在美国、加拿大、欧洲开展的临床研究的安全性和有效性数据,这些研究涉及大约2500人。其中一些受试者含服Odactra,另一部分人含服安慰剂。研究中,患者报告其症状以及是否需要使用缓解过敏症状的药物。数据显示,在

治疗期间,与安慰剂组相比,Odactra治疗组过敏症状及额外药物治疗需求减少了16~18%。

安全性方面,最常见的不良反应包括恶心、耳部和嘴部发痒、嘴唇和舌头肿胀。需要注意的是,Odactra的处方信息中包含有一个“黑框警告”(Boxed Warning),警告严重的过敏反应,其中一些可能危及生命。正如FDA批准的其他舌下含服过敏原提取物,接受Odactra治疗的患者应给予肾上腺素自动注射器。此外,Odactra也附带一份分配给患者的用药指南。

(摘自生物谷)

美国警示全身麻醉和镇静药品影响儿童大脑发育风险

2016年12月14日,美国食品药品监督管理局(FDA)发布警示信息,在小于3岁儿童和孕晚期女性手术或其他操作过程中重复或长时间使用全身麻醉和镇静药品可能影响儿童大脑发育。

麻醉和镇静药品对需要接受手术或其他疼痛性和应激性操作的婴儿、儿童和孕妇必不可少,尤其当需及时进行手术的危重疾病时,而且未经处理的疼痛可能对儿童及其神经系统发育造成伤害。

自1999年发表了有关全身麻醉和镇静药品对大脑发育潜在不良反应的首项动物研究结果以来,FDA一直在评估该类药品对儿童大脑发育的潜在风险,并在2007、2011和2014年分别召开了咨询委员会会议,还与国际麻醉研究协会(IARS)开展了一项名为SmartTots的合作(减轻小儿麻醉药品相

关神经毒性的策略),以协调和资助该领域的研究。

与动物研究一致,近期的人类研究结果表明,婴儿或学步儿童相对短时间单次暴露于全身麻醉和镇静药品不太可能对其行为或学习产生不良影响,但还需更多研究来解释早期暴露该类药品如何影响儿童大脑发育,并为幼儿和孕妇使用提供其他安全信息。

为充分告知公众全身麻醉和镇静药品的潜在风险,FDA要求在该类药品的说明书加入警告内容,并将继续监测其在儿童和孕妇中的应用风险。医务人员应权衡幼儿和孕妇应用麻醉的获益与潜在风险,尤其是在3岁以下儿童中进行超过3小时的手术或需要多次操作时,并与患儿父母、监护人和孕妇沟通使用麻醉和镇静药品的获益/风险和

合适时间。

孕妇以及患儿父母和监护人应通过与医务人员交流,了解麻醉对大脑发育的潜在

风险,以及在不危害孕妇及患儿健康的情况下适当推迟手术的时机。

(摘自FDA网站)

英国警示利托那韦与类固醇联用相互作用风险

2016年12月,英国药品与医疗产品管理局发布信息,警示皮质类固醇与抗HIV药品药效增强剂同时使用可能会发生药品相互作用,增加肾上腺抑制的风险。药代动力学药效增强剂是用于抑制其他药品代谢,从而增强或延长其作用的药品。作为CYP3A亚家族的抑制剂,利托那韦及其类似物Cobicistat(科比司他)是能够延长某些抗逆转录病毒药品作用的药效增强剂。皮质类固醇主要通过CYP3A酶类代谢,尤其是CYP3A4。因此,CYP3A抑制剂与皮质类固醇同时使用可能会升高全身类固醇水平。

在欧盟范围内开展的评估发现了8例来自全球的发生肾上腺抑制的病例,这些病例都在使用含Cobicistat治疗方案期间后续处方使用了吸入性、鼻内或关节内皮质类固醇药品。病例报告的反应有肾上腺功能不全、肾上腺抑制和库欣综合征。涉及的皮质类固醇包括鼻内和吸入性氟替卡松、口服布地奈德以及关节内使用曲安西龙。在一项临床试验中,还发现了1份肾上腺功能不全的报告,该病例同时使用了硬膜外甲泼尼龙与鼻内氟替卡松进行治疗。大多数报告涉及长期使用皮质类固醇长达9个月,有些超过1年,这也是发生肾上腺抑制的风险因素之一。

含Cobicistat药品的产品说明书已经更新,警告与类固醇类药品同时使用可能发生

全身性皮质类固醇相关反应,强调在治疗期间需要对患者进行监测,并建议尽量考虑较低风险的替代药品,尤其是吸入性或鼻内给药的倍氯美松。尽管倍氯美松对CYP3A代谢的依赖程度低于其他某些皮质类固醇,通常不太可能发生药品相互作用,但不能排除与Cobicistat联用时发生全身性作用的可能性,因此,仍建议慎用倍氯美松并进行适当监测。同时,皮质类固醇的药品信息也已更新,以警告可能发生导致全身性皮质类固醇相关反应的药品相互作用。但是该更新不包括仅用于皮肤给药的剂型,因为与Cobicistat相互作用的证据有限。

目前利托那韦与皮质类固醇相互作用的病例也有报告,这些报告涉及接受(以利托那韦作为药效增强剂)HIV蛋白酶抑制剂治疗,并同时接受曲安西龙硬膜外、关节内或肌肉注射给药的患者。截至2016年11月21日,英国黄卡系统共收到了26份曲安西龙与利托那韦相互作用报告,其中18例有库欣综合征或库欣样特征的反应,17例有肾上腺抑制反应。含曲安西龙注射剂型的产品说明书随之进行了更新,以警告其与利托那韦之间的相互作用。

另外一项欧盟的评价发现了2份眼内使用地塞米松与利托那韦之间相互作用所致的库欣综合征报告。该评估还发现眼内和皮肤用药在大剂量或长期治疗后发生全身性肾上腺素作用的风险均升高,大剂量或

长期治疗也认为是与利托那韦相互作用的风险因素。地塞米松眼内和皮肤剂型的产品说明书已经更新,以包含其可能与CYP3A4抑制剂发生相互作用的警告,包括利托那韦。地塞米松的口服制剂和注射机制的产品说明书中已经包含了此警告信息。

欧盟给医务人员提出以下建议:

所有可能为HIV患者处方类固醇的临床医生应了解同时使用通过细胞色素CYP3A代谢的皮质类固醇和HIV治疗药效增强剂可能增加全身性皮质类固醇相关不良反应的风险。

尽管比较罕见,但是这种相互作用在非全身性给予类固醇制剂时也可能发生,包括鼻内、吸入和关节内给药途径给药。

不推荐HIV治疗药效增强剂与经CYP3A代谢的皮质类固醇同时给药,除非对患者的获益大于风险,在这种情况下应对患者的全身性皮质类固醇相关症状进行监测。

如果必须同时给药,尤其是长期用药时,应尽可能使用倍氯美松。倍氯美松对CYP3A代谢的依赖程度较低,可降低相互作用风险。

(摘自MHRA网站)

加拿大评估氟喹诺酮类药物持续副作用和致残的潜在风险

加拿大卫生部在美国食品药品监督管理局(FDA)对全身性(口服或注射)氟喹诺酮类药物进行审查之后,启动了一项安全性审查。基于FDA关于氟喹诺酮类药物与持续性(停止氟喹诺酮类药物后持续30天或以上)和致残副作用相关的审查结果,此次安全性审查的重点是已知严重副作用,包括:肌腱炎/肌腱病变(肌腱炎症)、周围神经病变(累及神经的损伤或异常)、重症肌无力(慢性自身免疫性疾病)恶化、超敏反应和严重皮肤反应、精神障碍、抑郁与自杀/自伤、惊厥(癫痫发作)、心血管疾病、光毒性(光敏感性)和视觉障碍。

本次审查期间,加拿大卫生部识别了115份与氟喹诺酮类药物使用相关的持续性和致残性副作用报告。在78份报告中,使用氟喹诺酮类药物与持续性致残很可能(29例)或可能(49例)相关。其余病例提供的信

息不足,或者持续性致残报告不太可能与使用氟喹诺酮类药物有关。大多数副作用病例来自115份报告,并且与持续性致残相关,包括肌腱炎/肌腱病变(肌腱炎症或异常)、周围神经病变(累及脊髓和脑以外神经的损伤或异常)和中枢神经系统疾病(与脑疾病有关)。现行安全性信息包含肌腱病变、周围神经病变和中枢神经系统的副作用。但是,所有氟喹诺酮类药物的安全性信息均不包含上述事件持续的可能性。关于氟喹诺酮类药物使用相关副作用的持续性和致残性,科学和医学文献中的信息极少,但支持氟喹诺酮类药物使用与持续性致残相关,特别是在肌腱病变和周围神经病变等副作用方面。

鉴于此,加拿大卫生部认为,一些与氟喹诺酮类药物使用有关的已知副作用可能具有持续性和/或致残性,特别是肌腱炎/肌腱病变、周围神经病变和中枢神经系统疾病。

考虑到氟喹诺酮类药物在加拿大的高使用率和审查的信息,评估认为这些属于罕见副作用。加拿大卫生部建议更新所有氟喹诺酮类药物的安全性信息,纳入上述罕见但严重的风险信息。加拿大卫生部与生产商合作,更新了加拿大所有已上市的全身给药(口服或注射)氟喹诺酮类药物的安全性信息。此外,将发布和分发信息更新和医务人员告知函,进一步向加拿大民众和医务人员通告上述信息。

此外,加拿大卫生部还与药品安全性和有效性网络(DSEN)以及加拿大药物和卫生

技术局(CADTH)共同合作,进一步开展研究,更好地了解氟喹诺酮类药物在加拿大的应用。2016年10月6日,加拿大卫生部已经成立了抗感染治疗科学专家咨询小组,讨论氟喹诺酮类药物使用相关风险。该专家组建议,更新氟喹诺酮类药物的安全性信息,发布和分发风险通告,进一步向加拿大民众和医务人员通告上述潜在风险:一些已知副作用,特别是肌腱炎/肌腱病变、周围神经病变和中枢神经系统疾病可能具有持续性和/或致残性。

(摘自加拿大卫生部网站)

加拿大提示左乙拉西坦和甲氨蝶呤相互作用的潜在风险

加拿大卫生部在获悉欧洲药品管理局正在调查左乙拉西坦与甲氨蝶呤的潜在相互作用后,开展了这项安全性审查。这两种药品的相互作用可能导致血液中甲氨蝶呤浓度升高,并引起严重的副作用。这类副作用可能是致死性的,包括突发(急性)肾衰竭。

左乙拉西坦是一种增强癫痫治疗效果的药品。在加拿大市场上销售的左乙拉西坦是口服片剂。自2003年以来,上市产品的商品名是开浦兰,仿制药在市场上也有销售。甲氨蝶呤是一种治疗癌症的药品,也可以使用更低剂量治疗关节炎。甲氨蝶呤在加拿大上市的剂型包括口服片剂和注射液。从1955年上市以来产品使用过多个商品名,并且已有仿制药上市。鉴于甲氨蝶呤潜在的严重副作用,只有在危及生命的癌症及足以致残的重度关节疾病(关节

炎)患者,或者标准治疗失败时使用甲氨蝶呤治疗。

本次审查期间,加拿大警戒数据库未收到同一时期接受左乙拉西坦和甲氨蝶呤治疗患者的病例报告。左乙拉西坦生产厂家提供了13份左乙拉西坦与甲氨蝶呤可能发生相互作用的国际报告。许多因素限制了对这些报告的审查,例如原患疾病、使用的其他药品和缺乏实验室数据(例如甲氨蝶呤的血药浓度)。在这13份报告中,5份报告提到患者同时服用左乙拉西坦和甲氨蝶呤后血液中甲氨蝶呤水平升高。13份报告中部分报告提到左乙拉西坦和甲氨蝶呤同时使用时出现肾脏副作用。肾损伤和突发肾衰竭是甲氨蝶呤的已知潜在副作用,在甲氨蝶呤产品安全性信息中已提及这项风险。

加拿大卫生部安全性审查发现,左乙拉

西坦和甲氨蝶呤同时使用可能增加副作用风险。评估建议更新左乙拉西坦和甲氨蝶呤的产品信息,以告知这两种药品的相互作用。目前产品说明书已更新并建议同时使用左乙拉西坦和甲氨蝶呤的患者,应仔细监

测其血液中这两种药品的浓度。与加拿大市场中的所有健康产品一样,加拿大卫生部将继续监测左乙拉西坦和甲氨蝶呤的副作用信息,以确定和评估其潜在危害。

(摘自加拿大卫生部网站)

加拿大警示去氧肾上腺素与对乙酰氨基酚的药物相互作用

基于欧洲药品管理局发布的一份关于去氧肾上腺素与对乙酰氨基酚因药物相互作用可能存在潜在风险的报告,加拿大卫生部启动了一项安全审查。有关的信息提示,高血压或心脏病患者如果同时服用这两种药品更容易发生去氧肾上腺素的副作用,因为药物相互作用会导致体内去氧肾上腺素水平升高(生物利用度增加)。

通过此次审查发现,加拿大共有 66 种含有这两种成分的非处方药品在市场上销售,用于治疗普通感冒、流感和过敏症。其中去氧肾上腺素用于治疗充血,对乙酰氨基酚用于缓解疼痛和降低体温。所有这些产品仅供成人和 12 岁以上儿童使用。所有含去氧肾上腺素的非处方药物的标签均必须包括警告声明“如果您患有心脏病、高血压、甲状腺疾病或糖尿病,请在使用前询问医生”。

安全性审查发现,加拿大有 1 份可能因去氧肾上腺素和对乙酰氨基酚药物相互作用引起血压升高的报告,且已经对其进行进一步评估。该患者一直服用对乙酰氨基酚-去氧肾上腺素复方制剂,还服用了另一种治疗原患高血压病的药物。然而,在调整降血压药物后血压恢复正常,没有再出现血压相

关副作用。另有 1 篇关于患者 30 天内服用了多种含去氧肾上腺素的治疗咳嗽和感冒的药物发生脑出血的文献报告。但因每种药品均有多种成分,而患者又同时使用了多种治疗咳嗽和感冒的药物,无法确认这起事件是否由去氧肾上腺素和对乙酰氨基酚相互作用引起。总体来看,加拿大卫生部审查的安全性数据均缺乏相关信息,无法判断这些副作用是否由去氧肾上腺素和对乙酰氨基酚的药物间相互作用引起。

加拿大卫生部安全性审查的结论认为,有证据显示对乙酰氨基酚和去氧肾上腺素的药物相互作用可能导致体内去氧肾上腺素浓度升高。然而,没有证据显示这种相互作用会导致健康消费者面临显著风险。某些人群由于既往的健康问题,发生去氧肾上腺素副作用的风险可能更大,但是这项警告已经列在这些产品的标签内。加拿大卫生部将发布《Health Product InfoWatch》文章,帮助医护人员和消费者提高对药物相互作用的了解。加拿大卫生部将继续监测去氧肾上腺素和对乙酰氨基酚复方制剂等非处方药的安全性,以便发现潜在危害并对其进行评估。

(摘自加拿大卫生部网站)

药师问答

哪些因素导致高脂血症?

高脂血症应称为血脂异常,其对人的危害极大。大量的研究已证实,血脂过高是加速动脉粥样硬化的最危险的因素。脂代谢紊乱使脂质侵犯主动脉和中等动脉(脑、冠状、肾动脉),首先是胆固醇及其他脂类在动脉内膜沉着,继而内膜纤维结缔组织增生,并增厚形成斑块,后形成粥样物,最后由于钙盐沉着及血栓导致血管腔发生梗死(脑、肺、心肌、静脉等)。高脂血症的发病有一定的规律,主要与年龄、饮食、季节和遗传有关。

1 年龄

血浆胆固醇量伴年龄的增长而相应增加,一般在30岁即可发生心脑血管硬化,随年龄的增长而加重,男性在50~55岁,女性在55~60岁发病,男性重于女性。在65岁以后,血浆胆固醇含量不再增加或逐渐降低。

2 饮食

每日摄入热量过多,则将过多的能量转化为脂肪贮存。如每日摄入过多的脂肪和

胆固醇食物,则血浆极低密度和中密度脂蛋白增加;摄入高糖食物特别是蔗糖、乳糖、葡萄糖等,肝脏合成极低密度脂蛋白和三酰甘油增加;大量饮酒后酒精可激活脂肪中的脂肪酶,使后者释放至血浆中,促使合成三酰甘油。

3 季节

初春至夏末,血浆总胆固醇、三酰甘油呈下降趋势,暑期为最低值;在初秋开始增高,至冬季达峰值。原表现为高脂血症者,增高的幅度更大。

4 昼夜

肝合成胆固醇主要在夜间进行,因此服用胆内醇合成酶抑制药在晚餐或睡前服用疗效更好。

5 遗传

在相同的饮食和环境下,一部分人会发生高脂血症,主要是遗传和家族因素所致,此类人应严格控制饮食总热量、糖的摄入。

高脂血症有哪些表现?

高脂血症的表现包括两方面:一是脂质在真皮内沉积所引起的黄色瘤;二是脂质在血管内皮沉积所引起的动脉粥样硬化,导致冠心病和周围血管病变。但由于黄色瘤发

生率并不高,另在血管内皮沉积所致的冠心病和血管病变需要较长时间才能观察出来,因此,临床表现常无任何症状。

治疗高脂血症可选哪些药?

治疗高脂血症,是针对脂质代谢的不同环节,使血浆中胆固醇、三酰甘油水平降低,以延缓动脉粥样硬化的进程。

调节血脂品种很多,效果各异。但就其作用机制而言,不外乎干扰脂质代谢过程中某一个或几个环节,如减少脂质吸收,加

速脂质的分解或排泄,干扰内源性蛋白合成或阻止脂蛋白从肝内传送进入血浆,增加脂蛋白从血浆中清除速度等。但迄今为止,尚无一种药对所有脂质紊乱均有效,缺少全效药,其对脂质和脂蛋白的调节均有一定侧重,因此,宜分别依据高脂血症的类型选择。

调节血脂药的选用参考

高脂血症类型	首选	次选	可考虑的用药
高胆固醇血症	他汀类	胆酸螯合剂	烟酸或贝丁酸类(贝特类)
高三酰甘油血症	贝丁酸类	烟酸	多烯脂肪酸类(鱼油)
混合型血脂异常			
以高胆固醇为主	他汀类	烟酸	贝丁酸类
以高三酰甘油为主	贝丁酸类	烟酸	
高三酰甘油和胆固醇	胆酸螯合剂+贝丁酸类	他汀类	贝丁酸类+血脂康
低高密度脂蛋白血症	贝丁酸类、阿昔莫司	他汀类	多烯脂肪酸类
阻止脂质浸润沉积	吡卡酯、泛硫乙胺		

近期研制上市的胆固醇吸收抑制药依折麦布与其葡萄糖苷代谢物可抑制肝脏分泌和来源于饮食的胆固醇在肠道内的重吸收,抑制位于小肠黏膜刷状缘的一种特殊转运蛋白尼曼-匹克C1型类似蛋白1活性,减

少肠道内CH的吸收。研究证明,依折麦布与他汀类药物联用时比单用他汀类对LDL-ch降低12%~15%。对正服用他汀类药物患者加用10mg的依折麦布对治疗有益。

高脂血症患者单一用药为何疗效不好?

对显著的高脂血症和家族性杂合型高胆固醇血症者,单一应用调节血脂药的疗效并不理想,因此,提倡选择2~3种作用机制截然不同的药物联合应用,使各药的剂量减少,降脂幅度增大。主要原因如下。

(1) 调节血脂药没有全效药,迄今没有一个对CH、TC、TG、LDL-ch、ApoB全面降低

和使HDL-ch升高的药物,单一药物治疗往往难奏全效。

(2) 他汀类药物有“逃逸”现象,剂量每增加1倍,效果仅提高6%,因此,不能单纯指望增加剂量来增加疗效。

(3) 在降低脂蛋白酯酶(LDL)、降低富
(下转第58页)

2017年第一期会刊内容测试题

单项选择题

1. 以下不属于仙灵骨葆口服制剂所包含的成份是()。
- A. 淫羊藿 B. 鞣酮
C. 丹参 D. 补骨脂
2. ()是规范药品经营质量管理的基本准则,对提高药品经营企业素质,规范药品经营行为,保障药品质量安全起到了十分重要的作用。
- A. GMP B. GLP
C. GCP D. GSP
3. 2015年8月国务院发布的(),旨在提高审评审批质量、解决注册申请积压、提高仿制药质量、鼓励研究和创制新药等。
- A. 《国务院关于改革药品医疗器械审评审批制度的意见》
B. 《药品经营质量管理规范》
C. 《国务院办公厅关于印发深化医药卫生体制改革2016年重点工作任务的通知》
D. 《执业药师业务规范》
4. 2016年11月11日,FDA批准近10年来首个慢性乙肝新药()。
- A. Vemlidy B. Opdivo
C. Adcetris D. Imbruvica
5. FDA批准()研制舒马曲坦离子渗透经皮给药系统上市,用于有或无先兆的成人偏头痛的急性期治疗。
- A. NuPathe公司
B. Shire公司
C. Quadro公司
D. IKA公司
6. 晕动病时可首选口服(),其兼有抗眩晕、止吐及镇静作用。
- A. 茶苯海明 B. 苯环壬酯
C. 飞赛乐 D. 地西洋
7. Vemlidy是一种创新型、靶向性、tenofovir前药,与Gilead的先前产品300mg的Vi-read(tenofovir disoproxil fumarate,TDF)相比,只需要少于()的剂量就可达到类同的抗病毒功效。
- A. 三分之一 B. 四分之一
C. 五分之一 D. 十分之一
8. 艾伯维旗下()药物已经获得了欧盟药品协会的准入,该药物被批准用于慢性淋巴细胞性白血病,它也是欧盟批准的第一种BCL-2抑制剂。
- A. venetoclax B. Keytruda
C. Carole D. Crisaborole
9. 美国制药企业辉瑞在2016年6月收购了一家加州的生物制药公司(),该公司的crisaborole成为美国FDA在过去15年批准治疗特应性皮炎(湿疹)的首个新分子实体。
- A. NuPathe B. Pfizer
C. Anacor D. Teva

10. 眩晕是空间定位错觉引起的人自身或周围物体的一种幻觉。常见的眩晕可分为()种。

- A. 3 B. 2
C. 5 D. 4

11. ()属于选择性环氧氧化酶-2(COX-2)抑制剂类药物,用于治疗类风湿关节炎和强直性脊柱炎。

- A. 依托考昔
B. 安定
C. 异丙嗪
D. 培他司汀

12. 1979年,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了首个经皮给药系统(TDDS)产品()上市。

- A. 雌二醇透皮喷雾
B. 东莨菪碱透皮贴剂
C. 胰岛素微泵透皮控释贴剂
D. 比索洛尔复方贴剂

13. 患者只是头昏、头重脚轻,摇晃浮沉感,而无旋转感,称之为()。

- A. 假性眩晕
B. 真性眩晕
C. 颈性眩晕
D. 中毒性眩晕

14. Venetoclax于2016年初以Venclexta商品名在()首次推出。

- A. 美国 B. 加拿大
C. 阿根廷 D. 波多黎各

15. ()是国外TDDS开发的主要模式,同时企业间的合作也十分重要。

- A. 企业的自主研发
B. 科研机构
C. 政府机构
D. 风险投资机构

多项选择题

16. 神经性脱发或称斑秃,俗称“鬼剃头”,是在皮脂过多的基础上发生的,一般表现为()。

- A. 头皮可有臭味,能反复发作
B. 秃发区边缘的头发松动
C. 常伴发脂溢性皮炎,头屑多
D. 好发于头皮、眉弓皮脂腺较多的部位

17. 仙灵骨葆口服制剂是一类补肾壮骨药,具有滋补肝肾、接骨续筋、强身健骨的功效,临床上用于()。

- A. 骨质疏松症
B. 骨折
C. 骨关节炎
D. 骨无菌性坏死

18. 环糊精在药物传递系统中的作用有()。

- A. 药物增溶
B. 提高药物稳定性
C. 改善药物生物利用度
D. 掩盖药物本体的气味

19. 他汀类药物属冠心病()首选药物,同时也是治疗胆固醇升高的最佳药物。

- A. 一级预防
B. 三级预防
C. 零级预防
D. 二级预防

20. 耐多药结核病是指对结核病治疗一线药物中两个最有效药物()产生耐药的结核病形式。

- A. 异烟肼
B. 富马酸贝达喹啉片
C. 利福平
D. 西沙比利