

药学简讯 (内部刊物)

季刊

2011年12月改版

主管

西安交通大学第二附属医院药事管理与药物治疗学委员会

主办

西安交通大学第二附属医院药学部

主审

李宗芳 高亚

主编

张抗怀

副主编

王娜

编委

蔡艳 王海涛 李亚 张莉
李友佳 谢姣 王岩 杨乾婷
杨鑫

本期责任编辑

王海涛

投稿电话

029-87679574

电子邮箱

jdeyyxb@163.com

网址

<http://www.2yuan.org/Hospitals/Main>

2021年第4期(总第91期)

·药事管理·	1
《医疗机构药事管理与药学服务》团体标准规范发布	1
《医疗机构含兴奋剂药品管理》出版	1
·治疗指南·	2
《兰地洛尔临床应用专家共识》	2
《经动脉心血管介入诊治中含碘对比剂相关不良反应防治中国专家共识(2021版)》	3
·合理用药·	5
强心及抗休克药临床应用的变迁感悟“中庸之道”	5
吃过西柚后,9大类药物慎用	9
·药物警戒·	10
小儿酚氨咖敏颗粒等8个品种被注销	10
加拿大更新别嘌醇严重超敏反应的基因组学新信息	11
英国限制水合氯醛的儿科适应症	11
·抗菌药物·	13
铜绿假单胞菌血症的抗菌治疗:可能并非疗程越长越好	13
“肺”常时刻多黏菌素E雾化治疗临床应用	14
·科研动态·	16
全球首个新冠口服药上市,死亡风险降低50%	16
FDA批准Vosoritide治疗软骨发育不全	17
CAR-T治疗实体瘤迎重大突破,新一代疗法或将成癌症克星	18

·药事管理·

《医疗机构药事管理与药学服务》团体标准规范发布

2021年11月20日，中国医院协会举办“2021中国医院质量大会”，在大会开幕式信息发布环节，中国医院协会副秘书长、医院标准化专委会主任委员、解放军总医院医院管理研究所所长刘丽华正式宣布：由中国医院协会药事专业委员会牵头编制的中国医院协会《医疗机构药事管理与药学服务》9项团体标准规范正式发布。

中国医院协会《医疗机构药事管理与药学服务》团体标准基本框架包括总则、临床药学服务、药学保障服务及药事管理4个部分，共有51项标准分册。本次发布的9项标准包括1项总则和8项临床药学服务，分别为：《标准框架与体系表》、《药学门诊》、《处方审核》、《药物重整》、《用药咨询》、《用药教育》、《药学查房》、《药学监护》和《居家药学服务》。牵头编制单位分别为：中国医院协会药事专业委员会、北京积水潭医院、中国医学科学院北京协和医院、首都医科大学宣武医院、中日友好医院、首都医科大学附属北京友谊医院和海军军医大学第一附属医院，标准实施时间为2022年1月1日。

《医疗机构药事管理与药学服务》团体标准的研究和编制是以患者为中心，围绕药学“服务、保障、管理”等方面而展开的。旨在指导医疗机构实施同质化药学服务、流程化药学保障、规范化药事管理，将在提升质量、保障安全、优化管理、促进合理用药等方面发挥重要作用。

（来源：中国医院协会官网、药事专业委员会，2021年11月20日）

《医疗机构含兴奋剂药品管理》出版

2022年1月，为助力北京冬奥会，在临近2022年北京冬奥会开幕之际，华中科技大学同济医学院附属同济医院药学部组织国内运动医学及药学领域知名专家编写的《医疗机构含兴奋剂药品管理》一书，由人民卫生出版社成功发行。随着时间推进，冬奥氛围日渐浓厚，全球冰雪运动优秀选手相约北京，多个部门和组织为此次国际盛会做了充足的准备。在冬奥会的诸多准备工作中，反兴奋剂工作亦是重要一环。

我国一贯坚持反兴奋剂政策，2020年9月，习近平总书记在教育文化卫生体育领域专家代表座谈会上的讲话中指出“要坚决推进反兴奋剂斗争，强化拿道德的金牌、风格的金牌、干净的金牌意识，坚决做到兴奋剂问题‘零出现’‘零容忍’。”

作为赛事医疗保障工作的重要组成部分，药学服务在含兴奋剂药品管理、运动员合理用药等方面发挥着重要的作用。借鉴第七届世界军人运动会的成功经验，该书编写团队对医疗机构含兴奋剂药品管理进行了详细的梳理，编写了《医疗机构含兴奋剂药品管理》一书，并在北京冬奥会前夕顺利出版。

该书的编写，体现了新时代背景下药学人的担当；该书从体育领域的兴奋剂知识和反兴奋剂规则着手，充分结合全流程药学服务模式，介绍了医疗机构内含兴奋剂药品的规范化管理；并对国内外反兴奋剂相关条例、法规及禁用物质清单做了系统化阐述，对运动员用药的特殊问题进行了详细解释，切实保障运动员合理用药和用药安全。相信对未来大型赛事尤其是此次冬奥会的医疗保障和医疗机构内含兴奋剂药品的规范化管理有着重要的借鉴意义。

（来源：临药网）

·治疗指南·

《兰地洛尔临床应用中国专家共识》

兰地洛尔是新一代速效、超短效、高选择性 β_1 受体阻滞剂，对心脏抑制作用弱且较少引起低血压。为使临床医师更充分了解和合理使用兰地洛尔，中国医师协会心力衰竭专业委员会组织国内该领域专家共识制定了《兰地洛尔临床应用中国专家共识》。

1. 用法用量

（1）手术过程中发生快速性心律失常房颤、房扑和窦速的紧急治疗： $125 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 静脉内给药 1 分钟，然后调节速度为 $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。根据心率、血压调节给药速度在 $10\text{-}40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 范围。

（2）手术后循环系统动态监护时发生快速性心律失常房颤、房扑和窦速的紧急治疗：以 $60 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度静脉内给药 1 分钟，然后调节速度为 $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。根据心率、血压调节给药速度在 $10\text{-}40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 范围。

（3）心功能不全患者发生快速性心律失常房颤、房扑的治疗：开始时以 $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的速度静脉内持续给药。根据心率、血压调节给药速度在 $1\text{-}10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 范围。

（4）难治性和紧急致命性心律失常的治疗：血流动力学不稳定的室速/室颤开始以 $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 速度持续静脉内给药。根据心率、血压调节给药速度在 $1\text{-}10 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 范围。如果再次出现血流动力学不稳定的室速/室颤并需要给药，最大剂量可以增加至 $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

(5) 与脓毒症相关的快速性心律失常：房颤、房扑和窦速开始以 $1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 持续静脉内给药。根据心率和血压，应适当调整维持剂量。最大剂量不超过 $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 。

2. 禁忌证

- (1) 心源性休克患者；
- (2) 糖尿病酮症、代谢性酸中毒患者；
- (3) 二级以上房室传导阻滞、病态窦房结综合征等缓慢性心律失常患者；
- (4) 肺动脉高压引起的右心功能不全患者；
- (5) 未经治疗的嗜铬细胞瘤患者；
- (6) 对本品成分有既往过敏史者。

3. 副作用及处理方法

(1) 根据心率调节给药速度后，应注意动态监测循环系统，尤其是血压偏低时，为了保持心率，必要时应以最低剂量持续给药。

(2) 手术后和心功能不全患者给药时，血压下降（收缩压低于 90 mmHg）和心率明显降低（60 次/min）时，应减量或停止使用。

(3) 对于嗜铬细胞瘤患者，使用本品会出现血压剧烈上升。使用 α 受体阻断剂后再使用本品可避免血压上升，因此常与 α 受体阻断剂合用。

(4) 应注意手术时、手术后和心脏功能不全时的用法和用量不同

（来源：中华心力衰竭和心肌病杂志, 2021,05(2)）

《经动脉心血管介入诊治中含碘对比剂相关不良反应防治中国专家共识（2021）》

近日，我国发布的《经动脉心血管介入诊治中含碘对比剂相关不良反应防治中国专家共识（2021）》，将对对比剂不良反应防治范围扩大到脑血管病、甲状腺疾病、外周血管病、过敏反应等。使用对比剂后的急性肾损伤（PCAKI），是使用对比剂后最常见的不良反应之一。

1. 急性肾损伤

(1) PCAKI 的预防原则和处理流程

应用含碘对比剂的患者应在术前进行肾功能的评估并根据患者 eGFR 的水平进行危险分层。同时，介入治疗前及介入治疗后前 3 d 需监测患者血清肌酐值并计算 eGFR，

建议使用简化肾脏病膳食改良试验研究（MDRD）公式计算。对于发生了 PCAKI 的患者，需监测血清肌酐值直至恢复至术前水平。

（2）水化

充分的水化治疗是目前预防 PCAKI 发生的最有效的主要手段之一。目前，标准的水化方案推荐为术前 3-12 h 及术后 12-24 h 静脉应用 0.9%氯化钠溶液 1.0-1.5 mL/kg/h。水化对预防 PCAKI 有明确效果，但对有左心功能不全的患者需防止容量负荷过重。对于心力衰竭合并冠心病患者，水化剂量可适当减少为 0.5 mL/kg/h。当患者合并有心功能不全时，介入医生应在谨慎补液以防止心力衰竭加重、促进排尿以预防 PCAKI 的平衡中随时调整水化方案。

（3）限制对比剂的应用剂量

2018 ESC/EACTS 心肌血运重建指南推荐，在中重度肾功能不全的患者中对对比剂剂量与 eGFR 的比值不能大于 3.7，鼓励术中尽可能减少对对比剂的用量。

（4）预防性药物

2018 年 ESC/EACTS 心肌血运重建指南推荐对于未接受过他汀类药物治疗的患者，给予高剂量的他汀（瑞舒伐他汀 40/20 mg 或阿托伐他汀 80 mg）预治疗以预防 PCAKI 的发生。由于中国人群对高强度他汀类药物的耐受性较差，建议介入诊治之前短期应用中等剂量他汀类药物以预防 PCAKI 发生。

（5）手术操作程序

推荐选择桡动脉入路行介入手术。减少心导管内径亦有助于减少对对比剂的应用剂量。

2. 防治对比剂相关的脑病

对比剂相关的脑病（CAE）是一种在各类介入治疗中使用对比剂后出现的急性、罕见、可逆的神经系统并发症。CAE 的临床表现呈多样化，特异性症状包括皮质盲、偏瘫、癫痫、眼肌麻痹等，其中皮质盲占 CAE 临床表现的 30%以上。CAE 的发生率在 0.3%-1.0%之间，通常在对对比剂注射后数分钟至数小时内出现，一般 24-48 h 内可缓解或治愈，极少出现重症或死亡。CAE 的影像学表现与蛛网膜下腔出血或脑缺血表现类似，CT 平扫或磁共振成像（MRI）检查结果可表现为弥漫性脑水肿，CT 可见皮质及皮质下弥漫性对比增强。因 CAE 的临床表现缺乏特异性，应根据潜在危险因素及影像学检查进行鉴别诊断，一旦出现可疑症状需及时行头颅 CT 或 MRI 检查并请神经科会诊，首先排除脑出血及脑梗死等疾病。若患者影像学表现符合 CAE，可考虑

CAE 并给予相应处理。

CAE 目前尚无特异性防治措施。预防措施包括术前进行风险评估、控制对比剂用量、围手术期充分水化等。术前使用糖皮质激素进行预防性用药可能减少 CAE 的发生或减轻其反应严重程度，但并不能完全防止其发生。诊断为 CAE 的患者可按神经科建议采用对症治疗，如适当使用激素治疗以减轻患者的脑水肿。

3. 造影前是否需要停用二甲双胍

对于前期已应用二甲双胍的糖尿病患者，建议围术期二甲双胍的每日剂量 ≤ 1000 mg。现有研究报道 $eGFR \geq 45$ mL/min/1.73 m² 的患者服用二甲双胍相对安全， $eGFR$ 在 30-44 mL/min/1.73 m² 的患者不建议应用二甲双胍，且手术当日及术后 48 h 停用二甲双胍， $eGFR < 30$ mL/min/1.73 m² 的患者禁用二甲双胍。

4. 甲状腺疾病患者是否可以使用含碘对比剂

不建议仅根据甲状腺功能亢进病史限制含碘对比剂的使用。但对于甲状腺危象的患者应避免使用含碘对比剂。计划接受放射性碘治疗或甲状腺放射性碘成像的患者，含碘对比剂的使用可能会影响计划的治疗剂量和诊断剂量，故建议使用含碘对比剂后间隔一段时间（洗脱期 3-4 周）再进行相关治疗或成像检查。目前，尚无确切证据支持甲状腺功能减退患者禁用含碘对比剂。但甲状腺功能严重低下的患者使用含碘对比剂后可能造成甲状腺功能进一步减低。对于合并严重甲状腺功能异常的冠心病患者，对含碘对比剂的使用推荐如下：

（1）尽量延后介入治疗时间，等待甲状腺功能恢复正常后再实施介入手术，除存在 STEMI、伴有血流动力学变化的严重心绞痛等很强的适应证；

（2）如必须紧急实施介入手术，可在 IVUS 指引下进行，以便降低含碘对比剂用量；

（3）手术前后进行充分水化治疗，以便加快含碘对比剂的排泄。

（来源：中华心血管病杂志.2021；49(10)）

·合理用药·

强心及抗休克药临床应用的变迁感悟“中庸之道”

强心及休克治疗的变迁感悟，精准诊疗，既需要临床研究，也不能缺失秉持“中庸之道”的临床整合逻辑思维。

一、强心药的变迁

上世纪八十年代以前，心脏内科患者大多数是风湿性心脏瓣膜病。那时，救治心衰是24小时内快速洋地黄化，记得首次西地兰静脉注射剂量0.4mg-0.6mg，甚至0.8mg，然后依据病情4-6小时再给0.4mg，直至毛地黄化。的确，急性心衰能被迅速纠正。作为职场菜鸟的我，每当恰如换了个人似的心衰患者表达感激时，不仅欣慰还有丝丝得意。福兮祸兮！让我终生难忘的是，曾经在1周内3例风心病患者在心衰纠正后不久相继猝死，猝死前没有任何洋地黄中毒的征象如黄绿视、恶心等。血的教训让我刻入骨髓地理解：洋地黄的治疗剂量与中毒剂量是如此的接近，当显示治疗效果时可能就是中毒之时！低血钾促使心电图QT间期延长引起尖端扭转性室速常致“猝死”，快速利尿致低血钾症且又因限制液体而未能及时补钾，为洋地黄中毒猝死提供了“神助攻”。回首往日，那时的洋地黄中毒的死亡率蛮高。

临床教训让我谨慎使用洋地黄和速尿，而且密切监测低血钾引起的心电图QT间期延长。记得当年用分规测量计算QTc间期，尽管费些时间但能避免尖端扭转性室性心动过速发生猝死。大约数年后，教科书摒弃了24小时内洋地黄化，改为缓慢小量洋地黄化，通常需要5个半衰期才能达到治疗剂量。从此，洋地黄中毒猝死明显减少，但是心衰的纠正速度也明显减慢。庆幸，现在的心电图机能自动测量计算QT和QTc间期，然而不少医生并不关注不费时间、“现成”的QT及QTc间期；微泵注射器能精确补钾而不用担心增加液体量；床旁连续肾脏替代治疗（CRRT）不仅能滤出体内多余的水而且能纠正低血钾症等水电解质紊乱。

当今，临床似乎又萌生了另一极端。即使射血分数低于0.4，启用 β 受体阻滞剂却不合用地高辛， β 受体阻滞剂需时间积累方可达到耗竭心脏的 β 受体从而起治疗作用，因此有可能使患者尚未从 β 受体阻滞剂获益就死于心衰加重的风险；心衰并快速心房纤颤，却首选多巴胺、多巴酚丁胺类，忽视了增快心率不利于心衰纠正。如何把握洋地黄、利尿剂的精准剂量和给药时机，依然是个临床问题。显然，追求精准诊疗，避免“极端”，秉持“中庸之道”的临床整合思维，符合自然科学规律。

二、升压药的变迁

记得上世纪，抗休克治疗，通常间羟胺和多巴胺联用。基本不用去甲肾上腺素，主要是担心其极强的血管收缩作用有损微循环，特别担心肾脏微循环引起无尿和肾功衰竭；其次是担心休克患者的外周静脉通常极细，药液容易渗漏到血管外引起周围组织坏死。

1. 多巴胺的变迁

记得大约 20-30 年前，抗休克治疗基本上是间羟胺与多巴胺联用。我通常关注的是血压值和尿量，并没有关注多巴胺的剂量与肾血流量、强心及收缩血管作用之间的关系。上世纪九十年代中期，留学澳大利亚查尔斯医院，ICU 有他们自己编写的救治流程，其中多巴胺占一页纸的正反面：先是简短的 4 行列出多巴胺适应症，然后是简短的作用，接着是占据半面纸的多巴胺剂量与作用表，表格清晰地列出多巴胺不同剂量的药理作用（扩张肾血管 $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}$ 、强心 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}$ 、血管收缩 $>20\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}$ ）；背面是多巴胺的稀释、用法、禁忌症和副作用，最后是护士应用多巴胺的责任，一目了然，非常方便临床一线医生和护士随时翻阅。就此，留学的意外收获，即：将指南或教科书流程化，它有助于规范临床诊疗。然而，多巴胺 $5\mu\text{g}$ 抑或 $6\mu\text{g}$ 或 $7-10\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}$ ，究竟多少微克才有强心作用？扩张肾血管的剂量，是 $2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}$ 还是 $3\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}$ ？想找到一个临床现成的答案。翻阅文献，美国从上世纪 60 年代开始临床研究多巴胺。新英格兰医学杂志刊登了 Goldgerg 撰写的多巴胺临床应用的综述：多巴胺的血流动力学作用依赖剂量。1986 年，Pharmacotherapy 杂志刊登了 Dasta 等“小剂量多巴胺的药理和治疗”的论文。该论文还特别说明，多巴胺的强心作用是直接 β_1 受体和间接的内源性肾上腺素释放相结合。

文献没有给出多巴胺的精确剂量的答案，多巴胺的剂量依然是个范围。我相信，不同患者的休克或心衰、不同疾病的休克或心衰、休克或心衰的不同阶段，多巴胺扩张肾血管与强心作用的剂量理应不同。感悟，秉持“中庸之道”进行临床整合思维，就能靠近期望作用的适合剂量。我在临床发现多巴胺增快心率和心律失常，而文献称心率是降低的，起码没有增快。还需要在临床中不断探索。

2. 去甲肾上腺素

2004-2005 年，在德国柏林心脏中心重症监护室（ICU），我讶异德国医生救治休克首选的升压药竟然是去甲肾上腺素。后来，我启用去甲肾上腺素抗休克治疗，其升压效果比间羟胺迅速，而影响心率较小。因为过快的心率不利于心脏充盈进而影响心脏每搏输出量，对抗休克不利。几年后，效仿查尔斯医院 ICU 流程，为我院新 ICU 起草流程。恰逢《新英格兰医学杂志》发表了比利时埃德拉斯母大学医院 ICU 德巴克尔等在 SOAPII 研究论文《多巴胺和去甲肾上腺素治疗休克的比较》。研究结论：在用多巴胺作为一线药物治疗的休克病人与接受去甲肾上腺素治疗的病人之间，尽管死亡率没有显著差异，但是使用多巴胺与不良事件数有较多相关。将这段作为附，列在多巴胺、去甲肾上腺素流程之后。

3. 去甲肾上腺素应用时机、休克微循环，依然有争议

去甲肾上腺素有血管渗出副作用？近期有论文写，去甲肾上腺素有血管渗出的副作用。而我一直以为休克时用去甲肾上腺素等使血管收缩，或许能阻止渗出，最起码不至于使渗出增加。出于疑问，请教我院药学部主任张抗怀，他查阅资料包括药典后明确，“去甲肾上腺素没有血管渗出的副作用”。我推测，是休克本身的病理生理改变损伤了微血管致渗出？尚不知作者的论点出于何处。去甲肾上腺素何时启用？然而，目前旨在恢复和维持脓毒症休克的组织灌注，干预的顺序和时机，尚无确凿证据。显然，液体和升压药是干预休克的两个主要措施，就其给予的时机和剂量，临床依然没有定论或现成的方案。

作为临床医生，问题来了：

液体复苏和血管活性药二者如何把握？休克早期用去甲肾上腺素快速提升血压保障大循环即重要脏器血供，理应阻止微循环损伤，是保障大河的水，是“大河无水小河干”的道理！诚然，去甲肾上腺素的确有强大的收缩血管作用而影响微循环血供。尽管指南倾向输液约 3000ml 可启用去甲肾上腺素，仍然没有一定的结论。如何增加或替换其它血管活性药？如何把控恰当的干预的时机和剂量，临床医生依然需要依据指南指导，同时需要秉持“中庸之道”的临床整合思维。多巴胺剂量与作用呈线性关系。庆幸的是，今天我们能用床旁超声实时监测心脏功能，依据心脏收缩和舒张功能，较为精确地确定是否应用多巴胺等强心药及其剂量；床旁超声能实时监测重要脏器的微循环如肾血流。强调的是，有了监测技术的进步，不应忽略秉持“中庸之道”的临床整合思维。诚然，微循环监测和治疗依然是个临床问题。心衰的治疗依然没有突破性进展。在临床整合思维的过程中，如何精准的诊疗休克和心衰、**精准的应用升压药和强心药，不应缺少“中庸之道”。**

三、临床整合及逻辑思维与“中庸之道”

1. 何谓临床整合和逻辑思维？

临床整合就是将患者的临床表象、实验室检查结果以及治疗反应等进行综合判断的过程，是复杂的逻辑思维过程。在临床整合及逻辑思维的过程中，无疑应避免过激或不足。临床精准的诊断和治疗，基于临床医生的临床整合和逻辑思维。

2. 中庸之道？

对“中庸之道”的感性认知，源于我的叔父李世平，他是有名的中医。那还是我 20 岁左右，叔父告诉我行事和行医应遵从“中庸之道”。叔父待人接物不温不火，我觉得这就是“中庸之道”。尽管有不少关于中庸之道的释义，我以为，对我医疗决策影响最大的是中庸之道的“执两用中”原则。“执两用中”，所谓“两”即两端，就是“过”和“不及”两个极端；所谓“中”，就是恰如其分即“合理点”，而不是极端；所谓“庸”即用。简言之，

“执两用中”就是坚持“中”戒“过”，免不及。做任何一件事如临床整合思维、诊断和决策诊疗措施，如果过头或未达，就是不得其正，就是不精准。

3. 临床整合和逻辑思维的“中庸之道”

在慢性疾病的诊治中，尽管疾病复杂疑难，有相对充裕的时间进行临床整合及逻辑思维，去寻找诊治的合理点或精准点。救治急危重症，治疗时机稍纵即逝，更是对医生的严峻考验。以脓毒症休克为例，临床施治“过”，如过量输液致微循环渗出，或者过早过量血管活性药加重微循环衰竭、心率过快，或者给予血管活性药过晚使休克纠正不及时或血管渗出增加；临床施治“不及”，如补液不足或血管活性药使用不及时或不恰当。“过”或“不及”，则可能错过纠正休克的最佳时机从而导致休克的不可逆。再以急性心肌梗死为例，及时准确的诊断方能获得冠脉的及时开通，而任何不及或过激的行为都会引起不良结局。面对深邃的人体和复杂的疾病，面对变幻莫测的环境如新冠病毒等对人体的影响，我们远未达到疾病的精准诊疗。秉持“中庸之道”，将会靠近精准诊疗。秉持“中庸之道”的临床整合思维，是寻找最合适的精准点。但是，不是折中、模棱两可、唯唯诺诺。用《中庸》首句结束本篇感悟：“天命之谓性，率性之谓道，修道之谓教。”

（来源：心内科李丽君）

吃过西柚后，9 大类药慎用

前段时间，微博热搜上的一则新闻报道：江苏常州 60 岁的王女士，平时一直需要服用药物控制血压，近日吃完西柚后竟引起低血压性休克，险些丧命，经抢救后才总算转危为安。

葡萄柚，也称为西柚，是芸香科柑橘属植物的一个新种。葡萄柚富含维生素 C，无钠低脂高钾高叶酸，其中还含有天然果胶能降低血液中胆固醇，还有维生素 P 可以增强皮肤弹性、缩小毛孔。且新鲜葡萄柚含热量低，平均每个葡萄柚仅含 82 千卡的热量，所以近些年来葡萄柚也逐渐成为时尚健康饮食热门选择。看起来这么健康的一种水果，为什么会与那么多药物有相互作用呢？葡萄柚汁可抑制细胞色素 P450 同工酶 CYP3A4，此同工酶与 50-60% 的临床药物的代谢相关。同时，葡萄柚汁还可以抑制转运体 P-糖蛋白（P-gp）的活性，P-gp 是一种跨膜糖蛋白，主要分布于肝脏及小肠上皮细胞，是许多药物清除所必需的。葡萄柚影响的口服药物有很多，常见的有以下几种：

1. 降压药 二氢吡啶类钙离子拮抗剂，就是常说的“地平”类药物，如非洛地平、硝苯地平；相关研究显示葡萄柚汁对二氢吡啶类钙离子拮抗剂类药动力学的影响可持续 3 天，因此

摄入葡萄柚汁 3 天内服用二氢吡啶类钙离子拮抗剂，仍有发生药物相互作用的风险。随着时间推进，

2. 降血脂药 他汀类药物，如辛伐他汀
3. 抗心律失常药 如胺碘酮
4. 安眠药 如地西洋、咪达唑仑
5. 抗癫痫药 如卡马西平
6. 免疫抑制剂 如环孢素、他克莫司
7. 抗过敏药 如特非那定
7. 止咳药 如右美沙芬
8. 抗肿瘤药 如克唑替尼、达沙替尼

另外，因为葡萄柚为高钾食物，若是糖尿病患者同时患有尿毒症或去洗肾者不宜食用，食用之后会加重肠胃的负担。西柚味道偏酸，胃酸过多者也不宜吃。西柚与多种药物存在相互作用，所以在服用任何口服药物之前，请参照该药物说明书，或者咨询药师。

（来源：合理用药）

·药物警戒·

小儿酚氨咖敏颗粒等 8 个品种被注销

2021 年 11 月 15 日，据国家药监局官网消息，国家药监局近日发布公告，注销小儿酚氨咖敏颗粒等 8 个品种药品注册证书。公告显示，根据《中华人民共和国药品管理法》第八十三条等有关规定，国家药品监督管理局组织对小儿酚氨咖敏颗粒、氨非咖片、复方氨基比林茶碱片、氨林酚咖胶囊、氨咖敏片、丁苯羟酸乳膏、小儿复方阿司匹林片、氨非咖敏片等 8 个品种开展了上市后评价。经评价，国家药品监督管理局决定，即日起停止上述 8 个品种在我国的生产、销售、使用，注销药品注册证书。已上市销售的产品，由药品上市许可持有人负责召回，召回产品由所在地省级药品监督管理部门监督销毁或者依法采取其他无害化处理等措施。

根据《中华人民共和国药品管理法》第八十三条规定，经评价，对疗效不确切、不良反应大或者因其他原因危害人体健康的药品，应当注销药品注册证书。已被注销药品注册证书的药品，不得生产或者进口、销售和使用。已被注销药品注册证书、超过有效期等的药品，应当由药品监督管理部门监督销毁或者依法采取其他无害化处理等措施。注销公告附件显

示，此次注销的 8 个品种药品，共涉及 64 个批准文号。其中小儿酚氨咖敏颗粒涉及药企最多，包含 37 条相关批准文号，资料显示，小儿酚氨咖敏颗粒为一款解热镇痛药，用于儿童发热、头疼、关节痛等感冒症状。

（来源：国家药品监督管理局）

加拿大更新别嘌醇严重超敏反应的基因组学新信息

2021 年 10 月 28 日,加拿大卫生部发布健康产品的信息提示，别嘌醇的产品专论在黑框警告（严重的警告和注意事项）、警告和注意事项、不良反应以及患者用药信息项下更新了针对严重且危及生命的超敏反应风险增加的基因组学（HLA-B*5801 等位基因）的安全性信息。

HLA-B*5801 等位基因已表明与别嘌醇发生严重超敏综合征（包括 SJS 和 TEN）的风险增加有关。HLA-B*5801 等位基因的携带率在不同民族人群间存在较大差异：在汉族人群中最高达 20%，在泰国人群中为 8%-15%，在韩国人群中约为 12%，在日本或欧洲血统的人群中约为 1%-2%。在已知该等位基因携带率较高的患者亚组中，应考虑开始采用别嘌醇治疗前进行 HLA-B*5801 筛查。慢性肾病可能增加 HLA-B*5801 等位基因携带者的超敏反应风险。

对于具有汉族、泰国或韩国血统的患者，若不能获得 HLA-B*5801 基因分型信息，则应全面评估获益，且在获益超过可能存在的更高风险时方可开始治疗。基因分型在其他患者人群中的使用尚未建立。若已知患者为 HLA-B*5801 携带者（尤其是汉族、泰国或韩国血统患者），除非没有其他合理的治疗选择且获益认为超过风险，否则不应开始别嘌醇治疗。

无论患者为何种族裔，HLA-B*5801 阴性患者仍可能发生 Stevens-Johnson 综合征（SJS）/中毒性表皮坏死松解症（TEN）。

加拿大卫生部提示医务人员，患者出现皮疹时应立即停用别嘌醇，因为在某些情况下皮疹可能会伴随出现皮肤反应/超敏综合征，包括 SJS、TEN 以及嗜酸性粒细胞增多及全身症状型药疹（DRESS）。

已经观察到严重且危及生命的别嘌醇超敏反应，其表现形式多种多样，包括斑丘疹、超敏综合征（也称为 DRESS）和 SJS/TEN。如果在治疗期间发生此类反应，应立即停止别嘌醇治疗。不宜在超敏综合征和 SJS/TEN 患者中进行再激发。需要特别警惕超敏综合征或 SJS/TEN/DRESS 的症状，并应告知患者在首次出现症状时需要立即停止治疗。

（来源：药物警戒快讯 第 11 期）

英国限制水合氯醛的儿科适应症

2021年10月6日，英国药品和健康产品管理局（MHRA）局发布消息，水合氯醛（2岁及以上儿童）和氯醛甜菜碱（12岁及以上儿童）的儿科适应症应仅限于严重失眠的短期治疗（最多2周），仅当儿童或青少年患有疑似或明确的神经发育障碍、干扰正常日常生活的严重失眠，且在其他疗法（包括行为治疗和药物治疗）无效的情况下才可以使用。

给医务人员的建议

*水合氯醛和氯醛甜菜碱目前仅用于其他治疗（行为和药物）无效的情况下的干扰正常日常生活的严重失眠症的短期治疗，作为非药物疗法的辅助手段。

*一般不建议儿童和青少年使用这些药物。如需使用，应在医生的监督下使用。

*在对全国安全性和有效性数据进行审查后，水合氯醛和氯醛甜菜碱的儿科适应症进一步限制为仅用于疑似或明确神经发育障碍的儿童和青少年，这反映了当前的临床实践。

*对于所有患者，治疗时间应尽可能短，不应超过2周。

*不建议重复疗程，如需重复疗程使用，只有经过医生重新评估后才能进行。

*长时间治疗后，在停药前需逐渐减少剂量，突然停药可导致精神问题。

*通过黄卡计划报告与水合氯醛和氯醛甜菜碱相关的不良反应。

给患者和护理人员的建议

*水合氯醛和氯醛甜菜碱用于其他疗法（行为和药物）无效的干扰日常生活的严重失眠的短期治疗（最多2周）。

*MHRA及其独立咨询小组审查了这些药物在儿科人群中的获益和风险，建议这些药物应仅用于疑似或明确患有神经发育障碍的儿童和青少年。

*请务必阅读药品说明书，如果患者有任何顾虑，请咨询经治医生、护士或药剂师。

*水合氯醛和氯醛甜菜碱

*水合氯醛及其前药氯醛甜菜碱为较老的药物，在临床上仍有一些有限的用途。2009年，在对其安全性和有效性进行审查后，批准这些药物作为非药物疗法的辅助手段，仅限用于干扰正常日常生活和其他疗法失败的严重失眠患者。

*水合氯醛批准用于成人和2岁及以上的儿童。氯醛甜菜碱片批准用于成年人和12岁及以上的青少年。

*水合氯醛和氯醛甜菜碱儿科适应症的审查

*MHRA 对这些药物的安全性和有效性数据进行了进一步审查，并征求了人用药品委员会 (CHM) 的神经病学、疼痛和精神病学及儿科药物专家咨询小组的意见，以及儿科睡眠障碍专家们的意见。

*本次审查并没有发现新的安全问题。然而，鉴于已知的动物致癌性数据，以及对缺乏长期研究的担忧，不能根据现有数据排除人类长期使用时的风险。因此，CHM 建议，所有水合氯醛和氯醛甜菜碱产品的儿科适应症应限制为仅用于疑似或明确神经发育障碍的儿童和青少年。因为短期使用的获益大于任何潜在风险。这些变化反映了目前的临床实践。

*不建议儿童和青少年使用水合氯醛和氯醛甜菜碱，除非是在非常有限的情况下，且应在医生的监督下使用。为进一步澄清上述要求，相关产品信息正在修订。

最长治疗时间和其他预防措施

*长期使用水合氯醛和氯醛甜菜碱与耐受性、依赖和滥用的风险有关。在产品信息中，这些药物对所有患者的最长治疗期已被规定为 2 周。

*不建议重复治疗疗程，如果需要重复疗程使用，只能在医生重新评估后进行。在经过长时间的治疗后，停药前应逐渐减量，以避免出现精神问题。

*有关正确剂量和其他安全性信息的详细信息，请参考产品特性摘要和患者信息手册。

儿童镇静的超说明书用药

*MHRA 已经发现水合氯醛用于儿童镇静，例如在重症监护病房和诊断程序之前。婴儿和新生儿的代谢不成熟导致此类人群中代谢物半衰期延长，不良反应的风险增加。当考虑在当前获批适应症之外的人群开处方时，应考虑上述因素，也应考虑缺乏长期研究来证明其使用的安全性。

(来源：中国药物警戒，第 11 期)

·抗菌药物·

铜绿假单胞菌菌血症的抗菌治疗：可能并非疗程越长越好

对于单纯性绿脓假单胞菌菌血症，短程（7-11 日）抗菌治疗可能与长程（12-21 日）治疗同样有效。铜绿假单胞菌血流感染常发生于有多种合并症、免疫功能低下且既往接受过抗菌治疗的患者，这些情况提示患者需要较长疗程，但关于最佳治疗时长的数据仍然缺乏。

Bae 及其同事在韩国首尔一家大型医疗中心对 290 例单纯性铜绿假单胞菌菌血症患者开展了

一项为期 10 年的回顾性研究；单纯性铜绿假单胞菌菌血症的定义为无广泛或深层感染，并且在首次培养后 48 小时内得到阴性血培养结果。研究者在接受短程（7~11 日；97 例患者）和长程（12~21 日；193 例患者）抗菌治疗的患者之间比较了在治疗结束后 30 日内，由死亡或感染复发构成的复合终点的发生率。

菌血症最常见的来源是胆道（在短程治疗组占 50%，在长程治疗组占 40%）。短程治疗组患者正在接受免疫抑制治疗、接受联合抗菌治疗以及转为口服治疗的可能性较低。短程治疗组和长程治疗组的治疗持续时间（中位数）分别为 9 日和 15 日。两组在 30 日内的死亡或感染复发风险相似（11%[短程]和 16%[长程]； $P=0.28$ ）。180 日时，短程治疗组的感染复发率为 12%，而长程治疗组为 19%（ $P=0.09$ ）。

评论

面对单纯性绿脓假单胞菌菌血症患者，我们的下意识反应是给予 2 周抗菌治疗，而上述结果对这一点提出了质疑。大多数患者接受 7~10 日治疗即可取得良好疗效。然而，由于这是一项回顾性研究，因此短程治疗组可能本身就包含了较多被临床医师判定为低危的患者，因此他们适合接受较短程抗菌治疗（复合终点的数字差异体现了这一点）。但这些结果指出我们应该开展更严格的前瞻性随机试验，而且下次我们再遇到相对低危的单纯性绿脓假单胞菌菌血症患者时（例如年龄较大但其他方面健康，患肾盂肾炎或胆道感染并且感染源头迅速得到控制的患者），也应该想起这些结果。

（来源：NEJM 期刊荟萃）

“肺”常时刻多黏菌素 E 雾化治疗临床应用

由多重耐药(MDR)和泛耐药菌感染(XDR)所致呼吸机相关性肺炎(VAP)死亡率高达 76%。与 VAP 相似，医院获得性肺炎(HAP)同样具有高发病率、高死亡率、临床治疗费用高、住院时间延长等问题。HAP/VAP 的致病菌多为铜绿假单胞菌、不动杆菌属、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等耐药菌，在静脉药治疗肺部感染疗效欠佳的情况下，为了尽可能提高药物疗效，降低全身给药带来的不良反应 VAP/HAP 治疗时常选择联合雾化治疗。雾化疗法通过气道将药物直接输送到病灶内，通过提高病灶内局部药物浓度，使药物的效能达到最大化，同时最大限度的减少对全身各系统的副作用，被广泛应用于治疗呼吸道系统疾病。

目前，美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)已经批准了多黏菌素 E 等抗菌药物的雾化吸入剂型用于假单胞菌感染的囊性纤维化(CF)患者。中华医学杂志的《雾

化吸入疗法在呼吸疾病中的应用专家共识》中明确推荐雾化治疗用于治疗 VAP。多重耐药和泛耐药菌感染时,在使用静脉抗菌药物治疗基础上可以考虑同时使用抗菌药物雾化吸入治疗。

那么, 抗生素雾化治疗肺部感染的疗效究竟如何?

Femando 等人对雾化吸入抗生素治疗 VAP 的疗效进行了 Meta 分析, 文章纳入 6 篇 RCT 研究, 结果发现雾化吸入抗生素可以显著提高临床治愈率。丁琳等纳入了 4 篇 RCT 研究, 针对雾化吸入抗生素治疗呼吸机相关肺炎患者的疗效进行 Meta 分析, 结果发现雾化吸入抗生素不仅可以显著提高临床治愈率, 显著提高撤机成功率, 并且可以降低肾毒性产生的风险, 但需要注意, 抗生素雾化治疗可能存在增加气道痉挛风险。总体上, 雾化吸入抗生素的不良反应发生率远低于静脉或口服给药, 且多数不良反应为轻中度, 停药后明显改善。

多重耐药 VAP/HAP 的新选择-多黏菌素 E 甲磺酸钠雾化治疗

多黏菌素作为革兰阴性菌的最后一道防线, 临床常见的多黏菌素包括多黏菌素 E 甲磺酸钠和硫酸多黏菌素 B。相较之下, 多黏菌素 E 是吸入治疗的首选。一项荟萃分析发现, 对于 XDR 鲍曼不动杆菌肺炎, 多黏菌素 E 甲磺酸钠静脉治疗联合雾化吸入组的生存率和临床疗效显著优于静脉注射多黏菌素 E 甲磺酸钠单药治疗组。Tumbarello 等以 MDR 革兰阴性菌感染造成的 VAP 患者为研究对象进行回顾性研究, 纳入 208 例患者, 试验组接受雾化吸入和静脉输注多黏菌素 E 联合治疗, 对照组只接受静脉输注多黏菌素 E 治疗。研究结果显示, 试验组的临床治愈率优于对照组 (69.2% VS. 54.8%, $P=0.03$), 但两组患者的细菌清除率 (63.4% VS 50.0%, $P=0.08$) 无统计学差异。雾化抗生素治疗肺部感染应用越来越广泛, 已被研究作为静脉抗生素的替代或辅助药物。多粘菌素 E 雾化治疗可以显著提高肺部感染患者临床治愈率和致病菌清除率, 且相关不良反应发生率更低, 可作为多重耐药 VAP/HAP 治疗的新选择。

多黏菌素雾化治疗指南推荐用法用量

多黏菌素临床应用中国专家共识建议: 对于 MDR 的不动杆菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌导致的 HAP/VAP 患者, 建议静脉应用抗菌药物联合雾化吸入多黏菌素辅助治疗; 对于 XDR 的不动杆菌、铜绿假单胞菌、肠杆菌导致的 HAP/VAP 患者, 建议多黏菌素静脉联合雾化吸入治疗。对于多重耐药菌或广泛耐药菌感染引起的医院获得性肺炎或呼吸机相关性肺炎患者, 建议雾化吸入多黏菌素: 多黏菌素 E 30-60 mg CBA 加入 2-4mL 生理盐水中振动网孔雾化器吸入, 2-3 次/d。多黏菌素 B 50mg 溶于 5mL 无菌注射用水中, 2 次/d。

·科研动态·

全球首个新冠口服药上市，死亡风险降低 50%

2021 年 11 月 4 日，英国药品和保健产品监管局 (MHRA) 正式批准默沙东与 Ridgeback Biotherapeutics 联合开发的抗新冠病毒药物 Molnupiravir 上市，用于治疗轻度到中度新冠肺炎患者。

人类迎来了全球首个新冠口服抗病毒药物。此前，据 Molnupiravir 的 III 期临床试验中期分析显示，该新药能够令新冠患者住院或死亡风险显著降低约 50%。由于临床试验结果非常积极，III 期临床招募被提前停止。目前，默沙东和 Ridgeback Biotherapeutics 也已经向 FDA 和欧洲药品管理局提交了 Molnupiravir 的紧急使用授权 (EUA) 申请。

Molnupiravir 抗新冠原理是什么？

新冠病毒属于单链 RNA 病毒，本身并没有完整细胞结构，只由蛋白质和 RNA 组成，新冠病毒复制必须在宿主细胞中完成。在复制过程中，一个重要的酶是 RNA 聚合酶。Molnupiravir 属于核苷类似物，能够与 RNA 聚合酶竞争底物，从而抑制新冠病毒复制。

Molnupiravir 的研发最早在 2003 年，原来叫做 EIDD-1931/NHC，曾用于对抗一系列 RNA 病毒，包括丙肝病毒和 SARS 等。但是当时研发中断的原因一个是发现口服吸收不太好，另外一个可能是可能诱导宿主突变，后者是非常需要关注的一个风险。到 2013 年，这个药针对委内瑞拉马脑炎病毒重新研发，改进了分子结构，改进之后口服容易吸收，安全性也更好。针对新冠病毒，不管是临床前试验，还是 I 期和 II 期人体临床试验，Molnupiravir 在哺乳动物体内都没有显示具有诱变或基因毒性，最终得以进入 III 期临床。

由于抗病毒活性强，IC50 很低，进入人体内起效快，Molnupiravir 适用于治疗机会窗口很窄的病毒感染，并且与其他抗病毒药物一样，越早使用就越有效——病毒复制速度远快于药物起效的速度，等到病毒大量复制，已经出现了细胞因子风暴等病理生理改变，抗病毒药物所起到的作用就很有有限了。

住院或死亡风险降低 50%

相比于新冠疫苗的临床试验，新冠药物的临床试验可能会快一些。在疫苗的 III 期临床试验中，志愿者无论接种疫苗还是安慰剂，都需要收集到一定数量的有症状感染者后，才能推断出疫苗效力；而药物效力的观察时间则短得多，用药之后有效没效，通常一个月之内就

有结果了。根据默沙东官网披露的信息，这项 III 期临床是对轻 / 中症非住院患者口服 Molnupiravir 及安慰剂的对比评估，在全球多个国家开展，其中拉丁美洲(55%)、欧洲(23%)和非洲(15%)，有 80% 的患者感染的是 Delta、Gamma 或 Mu 变异体。中期数据来自 8 月 5 日之前的 775 名患者分析，结果显示，安慰剂组中有 53 人(14.1%)出现住院或死亡，Molnupiravir 组为 28 人(7.3%)。在随机入组后的 29 天内，安慰剂组中有 8 人死亡，Molnupiravir 组为 0。结果表明，Molnupiravir 将患者的住院或死亡风险降低约 50%。根据其中 40% 患者的病毒基因测序结果，Molnupiravir 对 Delta、Gamma 以及 Mu 的疗效一致。

对于抗病毒口服药来说，降低 50% 已经是一个相当了不起的结果，这也是临床试验提前结束的重要原因之一。在安全性方面，安慰剂组和 Molnupiravir 组中分别有 40% 和 35% 的患者出现了不良事件，分别有 3.4% 和 1.3% 的患者因为不良事件终止临床试验。

(来源：丁香园)

FDA 批准 Vosoritide 治疗软骨发育不全

BioMarin Pharmaceutical 公司宣布，美国 FDA 已加速批准 Vosoritide 注射液用于 5 岁及以上具有开放骨骼的患有软骨发育不全的儿童患者的线性增长加速。Vosoritide 是一种每日注射一次的 C 型利钠肽 (CNP) 类似物，是一种有效的软骨化刺激剂。综上所述，依鲁替尼与慢性淋巴细胞白血病患者 AF、出血和 HF 风险增加相关，但与 AMI 或卒中的发生风险无关。

Vosoritide 是第一个美国 FDA 批准的治疗软骨发育不全儿童患者的药物，这代表着一个重大医学突破，有潜力对患者的生活产生有意义的影响。在软骨发育不全患者中，由于成纤维细胞生长因子受体 3 (FGFR3) 基因的功能获得性突变，软骨内骨生长受到负调节。而 Vosoritide 能通过下调成纤维细胞生长因子受体 3 (FGFR3) 信号，从而促进软骨内骨形成，直接靶向软骨发育不全症的内在病理生理学。本次批准基于一项评估 Vosoritide 的有效性和安全性的全球随机、双盲、安慰剂对照的第 3 阶段研究的结果。这项研究招募了 121 名 5-14.9 岁患有软骨发育不全的儿童患者，他们随机分组接受 Vosoritide 注射液或安慰剂每天注射 1 次给药，治疗周期为 52 周。试验结果表明，相比于安慰剂组，接受 Vosoritide 注射液治疗的儿童平均每年多长 1.57cm，这说明这些患儿的生长速度基本上赶上了同龄人。在 3 期临床试验结束后，Vosoritide 组中有 58 名患者进入开放标签研究。在随访两年的患者中，生长速度的改善得到维持。BioMarin Pharmaceutical 为该药物设定了每年约 320000 美元的标价，考虑到折扣，该公司预计每位患者 1 年需要支付 240000 美元。在美国，符合条件的患者人数约为 3000 人，该公司表示，将于 12 月向美国患者提供 Vosoritide。此前，今年 8

月，欧盟委员会（EC）批准了 Vosoritide。日本、巴西和澳大利亚正在进行上市许可审查，这些国家可能在 2022 年获得批准。

（来源：生物探索）

CAR-T 治疗实体瘤迎重大突破，新一代疗法或将成癌症克星

众所周知，CAR-T 细胞疗法对于血液癌可谓是一种重磅杀伤武器，但是在实体瘤领域并未显现巨大威力，其原因之一便是缺乏肿瘤特异性靶点。不过，针对实体瘤的 CAR-T 疗法正在一步一步实现突破，近日，美国费城儿童医院的研究人员开发了一种新型癌症疗法，他们以神经母细胞瘤为研究对象，识别出了存在于肿瘤细胞表面的肽，并且可以用“以肽为中心”的嵌合抗原受体（“peptide-centric” chimeric antigen receptors, PC-CAR）进行靶向，这种新型的 CAR-T 细胞能够刺激免疫反应，并在小鼠体内进行测试后，显示出了肿瘤完全消退的治疗效果。该研究以“Cross-HLA targeting of intracellular oncoproteins with peptide-centric CARs”为题目发表在了期刊《Nature》上。

在实体瘤癌症中，大多数负责肿瘤生长和存活的蛋白质位于肿瘤细胞的细胞核，而不是在细胞表面。如果在细胞表面，它们通常可以被 CAR-T 细胞直接识别与杀伤。不过，这些蛋白质的片段也有可能通过主要组织相容性复合体（MHC）上的肽呈递到肿瘤细胞表面，如果这些肽是突变肽，它们将会被免疫系统识别为异物组织并被杀死，这便是研究人员开发 PC-CAR 疗法来治疗实体瘤的初衷之一。

神经母细胞瘤是一种具有侵袭性的儿科癌症，它是由促进不受控制的肿瘤生长的基因表达修饰所驱动的。目前，神经母细胞瘤患者在接受化疗、手术和放疗后，经常会因耐药问题而导致疾病复发。这种肿瘤的突变负荷和 MHC 蛋白表达较低，使得免疫疗法难以靶向，因此便成为了解决阻碍癌症免疫疗法广泛发展问题的理想模型。在此次研究中，研究人员假设神经母细胞瘤细胞表面的一些肽来自对肿瘤生长和存活必不可少的蛋白质，并且可以用合成的 CAR 进行靶向，这些 PC-CAR T 细胞将能够直接靶向和杀死肿瘤细胞。这一新疗法的挑战在于，如何将肿瘤特异性肽与其他外观相似的肽或存在于正常组织中的肽区分开来，以避免交叉反应和致命毒性。

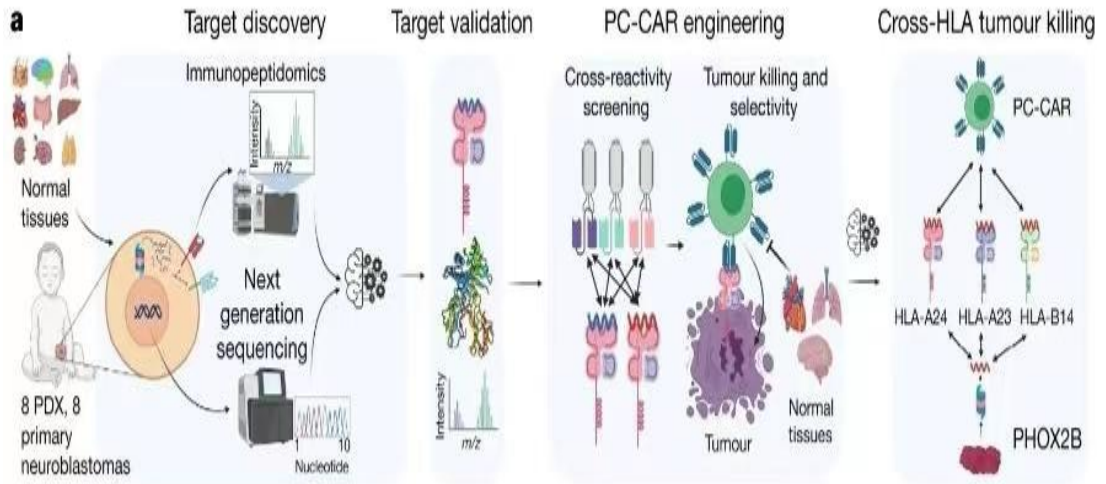


图 1 肿瘤-抗原发现过程以及 CAR-工程操作流程

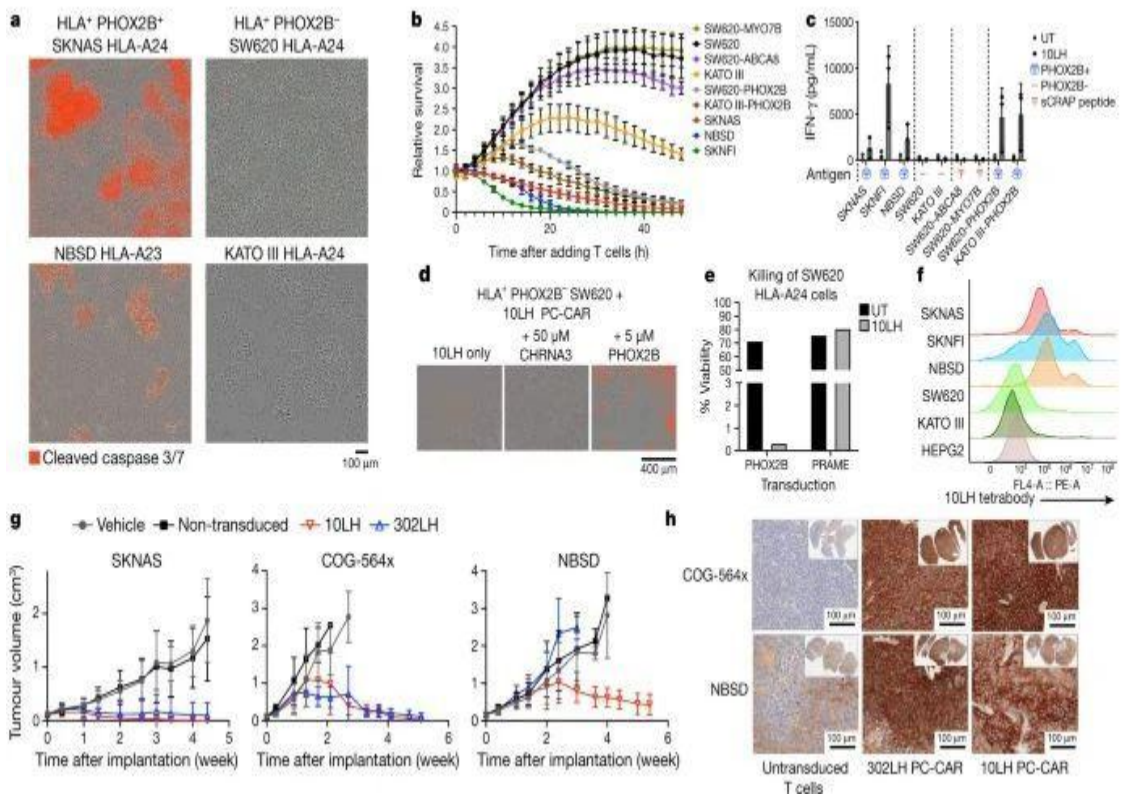


图 2 PHOX2B 特异性 PC-CAR T 细胞在体外和体内诱导有效的肿瘤杀伤并打破常规的 HLA 限制

首先，研究人员进行了肿瘤特异性抗原的鉴定，他们从神经母细胞瘤细胞上剥离了 MHC 分子，并确定存在哪些肽以及丰度如何。为了清除任何可能与正常组织有交叉反应的潜在抗原，研究人员根据正常组织上的 MHC 肽数据库过滤了剩余的肽，去除了在正常组织中具有亲本基因的肽。使用这种多组学方法，研究人员确定了一种未突变的神经母细胞瘤肽，它源

自 PHOX2B，是一种神经母细胞瘤依赖性基因和转录调节因子。在确定了可靶向的抗原 PHOX2B 后，研究人员便开始进行 PC-CAR 的开发，并对其疗效进行了试验与检测。结果表明，PC-CAR T 细胞可识别不同 HLA（人类 HMC）类型的肿瘤特异性肽，这意味着该治疗可应用于不同遗传谱系的患者。

随后，研究团队在小鼠体内中测试了 PC-CAR 疗法，结果显示该疗法诱导了肿瘤中 MHC 的大量上调，同时，用于治疗的小鼠在使用该疗法一周后，神经母细胞瘤肿瘤完全消退，这表明，这一疗法可以在低抗原密度下激活 T 细胞以启动前馈级联反应，从而增加 MHC 和抗原呈递，显示出强大疗效。研究人员表示：“我们对这项研究感到兴奋，因为它让我们现在能够追踪过去被认为是‘无法成药’的重要癌症驱动因素。我们认为 PC-CARS 有极大潜力扩大免疫疗法的范围，并显著扩大符合条件的患者群体，”此次的研究可谓是 CAR-T 疗法在实体瘤领域的重大突破，也让我们期待更多的科研进展，以惠及更多患者。

（来源：生物探索）

《药学简讯》征稿启事

《药学简讯》是由西安交通大学第二附属医院药学部主办的院内交流刊物，自创刊以来，一直遵循服务于临床，促进合理用药的宗旨，突出实用，坚持理论与临床结合，提高与普及并重。力求成为临床医师、护师和药师提高专业水平、交流研究成果及工作心得的重要平台。目前主要栏目有药事管理、辅助用药、治疗指南、个体化用药、抗菌药物、合理用药、用药监护、药物警戒、科研动态。欢迎广大读者积极投稿，并对刊物的内容、栏目设置提出更好的建议和意见。