



视觉中国供图

2021年全国共有47个儿童用药被批准上市,其中14个纳入优先审评审批,促进了儿童用药上市进程,明显改善儿童临床用药水平。目前,还有更多儿童用药处在申报过程中,我国儿童用药问题将进一步得到改善。

投入超6亿元经费、23个儿科单位组建临床试验协作网……

多管齐下施策,儿童用药“量”“质”齐升

◎本报记者 李禾

新版国家医保药品目录将于2023年3月1日起正式实施。调整后的国家医保药品目录内药品总数达2967种,新增药品涵盖22个儿童用药等。

儿童身体仍在生长发育阶段,器官发育尚不完善,其肝肾功能对药物的代谢能力、不良反应耐受性与成年人存在明显差异。儿童用药是指适合14岁以下未成年人特殊体质以及需求的一类药品。国

家卫健委近日发布的《关于进一步加强儿童临床用药管理工作的通知》(以下简称《通知》)提出,遴选儿童用药(仅限于药品说明书中有明确儿童适应证和儿童用法用量的药品)时,可不受“一品两规”和药品总品种数限制,进一步拓宽儿童用药范围。《通知》还指出,医疗机构要按照处方剂量精准调配儿童用药,特别是针对低龄儿童的药品调剂,鼓励开发可灵活调整剂量的新技术、新方法,加强个性化给药的标准化管理和质量控制,减少“剂量靠猜、分药靠掰”导致的分不准、不安全等问题。

我国儿童用药研究起步晚、基础薄弱

2021年公布的第七次全国人口普查主要数据显示,我国0—14岁儿童人口为25338万人,约占我国总人口数的17.95%。《2021中国卫生健康统计年鉴》显示,2020年我国综合医院儿科门诊量为2.3亿人次。

尽管人口占比不小,儿童患者不少,但与成人药相比,儿童用药研究仍然面临起步晚、难度大、基础薄弱的窘境。

目前,我国儿童用药种类较少。温州医科大学附属第二医院、育英儿童医院药

学部主任陈瑞杰说,我国儿童用药主要集中在呼吸系统用药和消化系统用药。而且以颗粒剂、片剂、口服溶液为主,吸入剂、咀嚼剂、贴剂等更适合儿童用的剂型缺乏。

数据显示,我国儿童用药市场中,呼吸系统用药、消化系统用药、抗感染用药和营养补充剂市场份额分别为39.2%、20.5%、17.6%和15.8%。肿瘤疾病、心血管疾病、神经系统疾病等的特药较少。

出台政策提高儿童用药保障水平

自2011年起,我国相继出台了多项利好政策,鼓励、支持儿童用药研发和生产。2019年新修订的《中华人民共和国药品管理法》明确支持开发符合儿童生理特征的儿童用药新品种、剂型和规格,对儿童用药予以优先审评审批。国家药监局通过开通儿童用药绿色通道、对研发企业主动靠前服务等举措,加快儿童用药上市。2020年3月,国家市场监督管理总局发布新修订的《药品注册管理办法》《药品生产监督管理办法》,将临床急需的儿童用药等纳入加快上市注册范围。2021年9月发布的《中国儿童发展纲要(2021—2030年)》中,提出鼓励儿童用药研发生产,完善儿童临床用药规范等。

国家医保局医药服务管理司副司长黄心宇说,2022年版国家医保药品目录调整支持国产创新药、新冠治疗药、儿童用药等重点领域药品,这将进一步提高儿童用药保障水平。

中国工程院院士、中国医学科学院药物研究所所长蒋建东说,在多个国家政策推进下,我国儿童用药水平有了明显提高。在过去的这些年中,一直有儿童急需药品上市。2021年全国共有47个儿童用药被批准上市,其中14个纳入优先审评审批,促进了儿童用药上市进程,明显改善儿童临床用药水平。目前,还有更多儿童用药处在申报过程中,我国儿童用药问题将进一步得到改善。

蜗牛黏液竟是修复伤口的天然黏合剂

◎本报记者 赵汉斌

每年有数以亿计的人遭受意外伤害、外科损伤等,而伤口漫长的愈合周期,以及留下难看的疤痕,都是令人烦恼的问题。

近日,中国科学院昆明植物研究所吴明一研究员团队进行的一项研究,揭示了一种蜗牛来源的天然多糖基生物黏合剂,具有优异的止血性能、生物相容性和生物降解性,并且可显著加速慢性伤口愈合。相关研究论文在线发表于《自然·通讯》。

蜗牛黏液富含糖胺聚糖和蛋白质

“由于创伤性损伤和顽固性慢性创伤高发,伤口管理在临床上仍然是一个挑战。”吴明一介绍,医生往往采用外科缝合线和缝合钉重新连接受伤组织和缝合伤口,而缝合伤口可能会引起疼痛、手术部位感染,并导致皮肤留下疤痕。

目前,临床上广泛应用的组织黏合剂,按照来源可分为人工化学合成以及天然来源,其中最具有代表性的分别是氨基丙

烯酸酯和纤维蛋白胶,二者能快速闭合伤口、止血且无须拆线,但氨基丙烯酸酯却难以黏合湿润的生物组织,且存在冲击力能力差、降解缓慢以及降解产物具有毒副作用等缺点;纤维蛋白胶生物相容性好、可生物降解,但是黏附力较弱,成胶时间长,对高张力区域以及湿润组织黏附性较差。

吴明一团队长期致力于天然聚糖新药的研发。近期,他们瞄准伤口管理的临床需求,着手天然聚糖的纯化制备、结构解析、构效关系、药理活性以及成药性评价等基础研究,以期在天然来源的糖类创新药物的研发上取得新突破。

他们发现,软体动物蜗牛能分泌黏液,其高黏性可让蜗牛爬行和栖息在潮湿的岩石或树木上。而古希腊“医学之父”希波克拉底就记录过蜗牛黏液有保湿、消肿及消炎镇痛的功能。

团队成员收集了蜗牛黏液,并经灭菌后冷冻干燥,得到了一种多孔高黏附性的天然黏合剂。深入研究后,他们首次发现蜗牛黏液中富含肝素类糖胺聚糖,而该多糖无显著抗凝血活性。蛋白质组学分析显示,该天然黏合剂中还含有百余种蛋白质。

加强儿童用药专项研发和临床研究

除了出台相关政策外,国家还专门组织了儿童药研发专项,国家卫健委通过“重大新药创制”科技重大专项投入超6亿元经费研究儿童用药,先后分三批,公布了105个药物的研究计划,并与国家药监局、工信部、国家医保局,共同推进儿童药研发和生产。

国家卫健委成立了国家儿童医学中心,组织23个全国儿科相关单位,建立“中国儿科学术联盟”“中国儿科临床药物临床试验协作网”,推进儿童用药临床研究。2022年,国家儿童医学中心、上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心共同打造的临床研究病房正式启用。该临床研究病房规范承接和完成I期至IV期药物及医疗器械的临床试验,打造技术创新、产学研结合的共享平台。上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心院长张浩教授说,保护儿童受试者的权益与安全,保证药物临床试验的科学和规范是打造临床研究病房的意义所在,临床研究病房将致力于破解我国儿童用药短缺等问题。

推进儿童用药发展还需各方努力

中国药学会科技开发中心首席专家肖鲁表示,解决儿童诊疗用药的窘境,要从根源上增加儿童用药的研发生产,从政策和经济层面给予一定支持。

对药企而言,儿童用药研发周期长,工艺相对复杂,生产成本较高,且按照差价原则计算,我国儿童用药价格与同类成人药品相差不多,加上用量偏少,难以激发企业研发、生产积极性。陈瑞杰也表示,儿童用药数量低于同类成人药品,想调动企业研发、生产积极性,须保证相关药品能有合理利润。因此,提高临床儿童用药水平、药品集中采购和医保政策跟进不可或缺。

“医保要给予足够关注,才能让企业

科技创新也正在加速儿童用药的研发。在2022年中国国际服务贸易交易会上,国家儿童医学中心展示了解决儿童用药难的各种新技术。比如疏嘌呤是儿童急性淋巴细胞白血病的重要治疗药物,目前国内销售的唯一规格为50毫克片剂,均为成人片剂。但儿童需按每公斤体重计算服用剂量,用量随着生长发育而变化。为解决该难题,北京儿童医院突破微片的制粒及物料流动性关键技术,开发出可精准计量的创新剂型疏嘌呤微片,药品“体型”缩至芝麻大小,并构建了智慧化精准给药系统等。

北京儿童医院牵头承担的“重大新药创制”科技重大专项课题“儿童用品种及关键技术研发”,联合全国59家科研院所、高校及企业的研发力量,以临床需求为导向,研发儿童用药。目前,获得生产批件、受理号或临床批件等共65项。“这些品种的研发填补了我国儿童用药市场空白,有效缓解了临床儿童用药短缺问题。”北京儿童医院药学部主任王晓玲说。

对研发生产儿童用药充满信心。在药品集中采购中,还应尽快专门针对儿童用药探索出一种合适的采购方式。”陈瑞杰说,在呼吸和消化系统用药外,国家有关部门还需甄选儿童用药需求较为强烈的方面,比如儿童常见病、多发病,血液肿瘤等重大疾病,有序推动相关儿童用药数量持续增加。医保部门可考虑制定有别于成人药品的儿童用药支付标准和体系,以调动生产企业的积极性,让儿童真正有药可用。

“接下来要以更大力度鼓励儿童用药的研发生产,保障儿童临床用药安全。这还需要各个环节和政府部门的共同努力。”肖鲁说。

正常的伤口愈合过程可分为止血期、炎症期、增殖期以及重塑期4个阶段。”而对于糖尿病患者来说,伤口环境中持续的慢性炎症反应,是导致糖尿病足溃疡难以愈合的重要原因之一。”吴明一说。

该团队采用糖尿病大鼠全皮层损伤模型开展实验。他们惊喜地发现,与临床上常用的海藻酸钠敷料相比,该天然黏合剂能有效促进糖尿病慢性伤口愈合。术后第7天和第14天时,动物伤口部位具有更厚的肉芽组织以及更多的胶原沉积。同时,术后第7天时实验动物的新生血管数量显著增加,伤口愈合过程更快进入增殖期。

“这一研究成果,无疑为急性慢性皮肤伤口特别是糖尿病足溃疡的愈合修复提供了一种潜在的治疗策略。”邓拓说,除了起效更迅速,在湿润的组织表面的黏附性更强之外,该天然黏合剂还较传统黏合剂制备简便、可再生,临床应用范围广泛,具有很好的应用前景。

目前,这种天然医用黏合剂已申请发明专利。“我们后续还将开展以药理学、药理学以及安全性评价等为主要内容的规范性临床前研究,从研究成果到医用药品,还有很长的路要走。”吴明一说。

医线传真

科学家找到膀胱疼痛综合征新干预靶点

科技日报讯(记者雍黎 通讯员赵江 李春梅)近日,陆军军医大学新桥医院泌尿外科团队为治疗间质性膀胱炎/膀胱疼痛综合征(IC/BPS)提供了一种新的干预靶点。该团队发现CXCL13/CXCR5轴在自身免疫膀胱炎和IC/BPS中激活,介导膀胱慢性炎症反应,使用TAK-779能阻断CXCL13/CXCR5轴的激活,可改善膀胱炎症反应。相关研究成果发表在《生化药理学》上。

IC/BPS是一种病因未明,以尿频、尿急、膀胱充盈后耻骨上区或盆腔疼痛而排尿后减轻为特征的临床综合征。IC/BPS严重影响患者的生活质量,患者常伴有工作效率降低、睡眠和性功能障碍,其中合并焦虑或抑郁的情况尤为常见。目前由于对IC/BPS病理生理了解尚不充分,大多数治疗方式均以控制症状、提高患者生活质量为目标,尚无特效药物。

该团队通过分析一个纳入了6例正常膀胱组织样本、5例非溃疡区域样本和5例溃疡区域的IC/BPS临床样本的基因测序发现CX-CL13及其受体CXCR5在IC/BPS中明显升高,其中CXCL13是表达量最高的趋化因子。在后续的动物实验中,研究进一步发现CX-CL13及其受体CXCR5表达在自身免疫膀胱炎中明显上调,并激活了NF-κB和JNK信号通路,导致炎症反应增强,组织损伤。随后使用TAK-779(CXCR5拮抗剂)阻断CXCL13/CXCR5轴的活化,显著阻断炎症因子和凋亡蛋白的表达,改善了膀胱组织的损伤和炎症反应。

该研究结果表明,膀胱持续迁延的免疫炎症反应增强和调控紊乱是IC/BPS病情迁延和持续恶化的重要原因。CXCL13/CXCR5轴过度激活可能是IC/BPS发病的重要环节。非肽类合成物TAK-779通过阻断CXCL13/CXCR5轴过度激活可降低IC/BPS炎症反应,这些发现为IC/BPS治疗提供了有前景的干预靶点和策略。

“伴生结晶抑制剂”被发现 有望用于肾结石治疗

科技日报讯(记者陈曦 通讯员焦德芳)近日,天津大学国家工业结晶工程技术研究中心龚俊波教授团队与美国休斯敦大学杰弗里·里默教授课题组等组成的联合团队,成功发现了一种“伴生抑制剂”可有效抑制诱导尿酸盐结晶形成的晶体生长,有望为肾结石患者带来福音。相关论文日前发表于国际权威学术期刊《自然·通讯》。

肾结石是泌尿系统常见疾病,早期肾结石症状不明显,但随着病情进展,可引发血尿、肾绞痛,严重时还可损伤肾脏功能,甚至诱发尿毒症。肾结石进入输尿管,尿道或膀胱会形成输尿管结石、尿结石或膀胱结石,给患者带来极大痛苦。

肾结石是尿液中无机或有机盐类浓缩过饱和析出形成的晶体聚集体。结晶抑制剂被认为是一种重要的肾结石防治手段,其原理是通过“晶体—抑制剂界面相互作用”抑制晶体生长,从而阻断结晶形成过程甚至溶解结晶。

传统用于防治结石的结晶抑制剂需要患者长期服用。而联合团队首次发现了尿酸盐—烯醇互变异构体可成为一种高效的“伴生抑制剂”。它能在特定浓度下产生“自抑制”结晶现象,可以控制甚至完全阻止晶体生长,为尿酸盐结晶预防治疗提供了全新思路——患者只需把尿酸浓度控制在特定范围内,这种“伴生抑制剂”能长效抑制尿酸盐晶体生长,不再需要另服其他药物抑制肾结石的形成。

“药物有效性与它们在人体中的溶解速率密切相关。通过这项研究,我们还发现当互变异构体作为缺陷被纳入药物晶体内部时,会对其溶解速率产生显著影响。”该论文第一作者、天津大学化工学院汤伟伟讲师介绍,“这不仅是在肾结石病理生理性结晶机理与调控方面取得的重要进展,还可为高端药物晶体质量控制和工业结晶过程开发提供科学理论指导。”

国家血液病“双中心”设置标准发布

新华社讯 为进一步引领医学科学发展和整体医疗服务能力提升,国家卫生健康委办公厅近日印发《国家血液病医学中心设置标准》和《国家血液病区域医疗中心设置标准》,明确了血液病“双中心”的设置标准。

国家卫生健康委医政司有关负责人介绍,推进国家医学中心和区域医疗中心建设工作是我国推行分级诊疗制度、实现分级诊疗目标的重要措施。国家医学中心和区域医疗中心要求“医教研防管”全方位提升,承载着科研创新、医学科技领域的领军作用。

《国家血液病医学中心设置标准》指出,国家血液病医学中心应当具备各类疑难危重血液系统疾病的综合诊疗能力,掌握血液病诊疗领域所涉及的各项关键技术。

根据标准,在科室及平台设置方面,门诊应能够提供造血干细胞移植专业、白血病专业、淋巴瘤专业、骨髓瘤专业、骨髓衰竭性疾病专业、红细胞疾病专业、出凝血疾病专业、代谢与遗传性疾病专业等专科门诊服务;在核心技术方面,应具备开展造血干细胞移植技术的能力,包括自体造血干细胞移植和异基因造血干细胞移植。常规治疗、新型治疗方案、新药临床试验等方面具有全过程诊疗体系和能力。

标准还明确,近5年,国家血液病医学中心年均开展血液系统疾病相关临床检验数量≥100000例次,累计收治病例覆盖疑难危重病种清单90%以上,不断提升临床诊疗的规范化水平,人员经费占比逐年提升。

《国家血液病区域医疗中心设置标准》指出,国家血液病区域医疗中心应当具有丰富的血液系统疾病诊疗经验,在区域血液系统疾病诊疗体系中处于引领地位。明确近5年,国家血液病区域医疗中心年均开展血液系统疾病相关临床检验数量≥50000例次,累计收治病例覆盖疑难危重病种清单80%以上。具备牵头成立覆盖区域的血液病协作网络的能力,建立符合血液病诊疗特点的分级诊疗体系。