

国产仿制药：“青出于蓝胜于蓝”

◎本报记者 张佳星

自2021年起，国家医保局组织全国范围内的29个医疗机构，对国家集中采购（以下简称集采）中选仿制药开展真实世界研究。日前，这项包含14万病例、历时2年的大样本临床回顾性研究公布结果，其评价的抗感染、抗肿瘤等领域23个仿制药的临床疗效和安全性与原研药等效，个别仿制药的安全性或治疗缓解率比原研药更高。

从字面上看，公众往往被“仿制药”的名字误导，认为“仿造”“仿制”的东西不会有好货。也有人凭经验认为，国产药品的疗效和质量比不上进口药。此次大样本的科学研究通过临床的真实情况进一步表明，国家集采的仿制药与原研药“品质相当”。仿制药是什么？为什么“仿品”还能比“正版”好呢？

原研药专利期过后可仿制促使药价降低

仿制药是与原研药在有效成分、剂量、效力、作用和适应证上相同或趋同的药物。中国药科大学国际医药商学院院长常峰解释，已过专利期的药品在专利期内通过维持高价获得了可观利润，回收了研发成本，因此其他企业可在专利保护期过后通过仿制促使药价降低。

换句话说，原研药在专利期内受到知识产权保护，高定价有助于创制这一药品的制药企业收回创新药品研发成本并支持新的创新药品研发。随着创新成本的收回，专利期过后的药品价格理应出现断崖式下降，以便更多患者能够负担得起。

以治疗乙肝的恩替卡韦为例，恩替卡韦原研药由国际药企百时美施贵宝开发研制，2006年在我国上市，价格数十元一片。恩替卡韦原研药过专利保护期后，由于原研企业对原料合成路线、制剂方法等均有专利布局，使得仿制这一药品并非易事。

我国创新药企正大天晴依托江苏省新型肝病药物工程技术研究中心、江苏省抗病毒靶向药物研究重点实验室，在国家重大新药创制专项的支持下，通过十余年的系统性技术创新，突破关键技术瓶颈，跨原研药合成方法专利障碍，在药物晶型、合成工艺路线、药物制备方法等方面取得一系列研发成果。基于上述技术创新，国内首仿上市的恩替卡韦分散片（润众）于2010年上市，解决了国内乙肝患者的用药问题。

公开数据显示，2018年国家集采后乙肝特效药恩替卡韦的价格从10.55元/片降到0.62元/片，降幅达到94%。“带量采购、以量换价”的集采进一步促成药价合理回归，节约医保基金支出，大幅减轻患者负担。

对首仿药、难仿药的投入仍需加大

“我们近期对前七批集采的150个未中选原研药价格做了分析。”常峰介绍，集采前，高达73%的原研药在中国的价格高于国际中位价。集采后，受中选仿制药降价影响，原研药价格有所下降，但仍有69%未中选原研药在中国的价格高于国际中位价。



工作人员在整理药品。

过了专利期的原研药，如果缺乏仿制药带来的“竞争压力”很难自行降价。“过了专利期仍要维持高价，这是不合理的。”常峰说。

打铁还需自身硬，我国制药产业的仿制能力也是维护人民用药安全的关键能力。“要促进仿制药企业转变发展模式，推动仿制药产业的高质量发展。”国家医疗保障局价格招采专家组组长章明表示，过去医药企业花费重金用于营销，对于创新和研发投入不足。

国家卫生健康委此前发布的数据也显示，2012—2016年全球共有631个专利到期原研药，其中有许多专利到期药并没有企业提出仿制注册申请。章明表示，要为企业创新能力的培养营造环境，引导医药企业从重销售、重渠道转向重研发、重质量，加大对首仿药、难仿药的投入。

首仿药、难仿药的研制同样需要大量的生物技术创新。2018年国务院办公厅印发的《关于改革完善仿制药供应保障及使用政策的意见》明确指出，要加强仿制药技术攻关，鼓励仿制的药品目录内的重点化学药品、生物药品关键技术研究列入国家相关科技计划。采用与II型糖尿病治疗原研药“艾塞那肽”相同的机理机制，国产创新药着力从人源化和长效等多个角度，对糖尿病口服用药进行改进研究。通过构建基因工程串联技术、多肽蛋白药物制备技术、生物药物长效制剂技术等先进技术平台，我国医药企业近期在这类药物的研制上取得了一系列突破。

国产恩替卡韦片在仿制时也通过创新采用嘌呤环的构建技术，有效避免繁琐的层析色谱分离，简化后处理过程，在提升产品质量的同时进一步降低了生产成本。

一致性评价确保仿制药物美价廉

网络上曾有这样的说法：“原研药和仿制药有效成分

的纯度有差别，一个可能是80%—90%，另一个只能做到30%—40%。”针对这样的言论，首都医科大学宣武医院药理学部主任张兰回应，这种说辞是完全不负责任的。

“药学等效性评价是我国仿制药一致性评价的重要内容。”张兰说，药学等效性要求仿制药必须与原研药具有一样的药物活性成分、含量、给药途径、剂型，并符合药品质量标准。

为提升我国制药行业整体水平、保障药品安全性和有效性，国务院办公厅2016年发布《关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见》，要求仿制药开展与原研药质量和疗效一致性的评价。上海交通大学附属瑞金医院药理学部主任卞晓岚表示，一致性评价重点是验证仿制药在设计生物学吸收代谢等方面与原研药等效，中国的仿制药质量和疗效一致性评价起步标准很高。

在开展一致性评价提高国产仿制药质量的基础上，国家开展带量集采，让国产仿制药获得与原研药公平竞争的机会。“药品集采将通过一致性评价的仿制药与原研药放在同一个公开平台上公平竞争。”章明表示，高质量的仿制药非常需要在临床应用中获得证明自己的机会。

数据显示，八批国家集采之后，患者使用原研药和通过一致性评价的仿制药等高质量药品比例，由集采前的50%提高到95%以上，临床药品整体质量水平得到提升。

常峰认为，近年来，我国仿制药工业在质量、生产能力及市场地位等方面进步很大。“一致性评价政策在审评环节严守仿制药‘质量关’，我国仿制药出海数量不断增加，国际认可度的提升也从侧面说明我国仿制药水平的提高。”

“目前我国正处于由仿制药大国向仿制药强国跨越的阶段。”常峰说，市场上药品未通过一致性评价及不具备规模生产和产品管线优势的企业正在被淘汰，仿制药正逐步实现原研药的高质量替代，医药产业集中度不断提升。在此基础上，我国患者用药质量将得到进一步提高。

医线传真

头皮比脸皮更脆弱易老 不注意护理可能会增加掉发数量

◎本报记者 华凌 通讯员 王钧程

“头皮油腻瘙痒、头屑增多；头发干枯分叉、脱发严重……当出现这些问题时，或许正是头皮在发出预警。”中国医学科学院北京协和医院皮肤科副主任、主任医师刘浩博士在接受科技日报记者采访时表示。

为提高人们对头皮健康的认识，瑞士HICAS生物研究中心于2012年8月将每年的11月1日定为“世界头皮健康日”。造成头皮不健康的因素有哪些？如何判断头皮是否处于健康状态？在日常生活中如何养护头皮？

头皮是头发健康生长的关键“土壤”

头皮是皮肤中重要且特殊的部位，是头发健康生长的关键“土壤”。平时如不注意护理，往往会引起多种头皮与毛发疾病。

刘浩表示：“头皮比脸部的皮肤更脆弱，容易衰老。一旦出现问题，发质可能会干枯、毛糙，甚至掉发数量都会明显增多。”

刘浩介绍说，常见的头皮疾病包括脂溢性皮炎、银屑病及毛囊炎等。不同的常见头皮疾病表现及病因均不同。

例如，最常见的头皮疾病之一脂溢性皮炎，往往表现为头皮发红、油腻、头屑增多、瘙痒。此病的发生可能与马拉色菌、头皮油脂分泌增多且成分改变等相关。

很多人不知道头皮也是银屑病（俗称“牛皮癣”）的好发部位，其发生与家族遗传、免疫反应、感染及精神压力等相关。当头皮尤其是发际处出现成片的红斑、瘙痒及较多头屑，甚至导致头发呈束状时，需要高度警惕。

青少年好发头皮毛囊炎，其常与面部的“青春痘”（痤疮）共同出现，表现为红色丘疹、脓疱，且伴有疼痛，严重时可能形成结节或囊肿。如未得到及时治疗可能遗留瘢痕，甚至导致头发无法长出。此病与头皮皮脂溢出增多、金黄色葡萄球菌感染有关。

用科学的方法养护头皮

针对常见的头皮疾病，我们该如何应对呢？刘浩表示：“以最常见的脂溢性皮炎为例，对于症状较轻的患者，首先需要调整生活习惯，包括保持精神放松、规律作息，少食用油腻、辛辣刺激食物，避免烟酒刺激，少烫发染发等。以上生活习惯的调整对大多数头皮疾病具有益处，良好的生活习惯是头皮健康的基石。”

与此同时，日常养护头皮，要用科学的方法为头皮“排毒”：减少使用过热的水与碱性肥皂洗头；对于头皮油腻、头屑较多者，建议不要频繁洗头，每日洗头次数不超过1次；对于头皮干燥、头发干枯者，建议可隔日洗头。此外，洗头次数也可根据季节调整，夏季多汗时可适当增加次数，而冬季干燥时则适当减少。

刘浩说，如果这些措施的控制效果不佳，需要及时到医院皮肤科就诊，以确定治疗方案。对于头皮发红、头屑较多且瘙痒明显的脂溢性皮炎，可以外用二硫化硒或酮康唑洗剂，严重时也可选用含有激素的复合制剂，配合口服复合维生素B（含B₆、B₁₂）治疗。如果头皮还同时出现毛囊炎，可局部外用如夫西地酸乳膏、莫匹罗星软膏等抗生素治疗，严重时可在医生指导下口服抗生素或异维A酸等药物。对于头皮银屑病，可适当使用含焦油洗发水、二硫化硒洗剂、卡泊三醇搽剂、水杨酸制剂及含糖皮质激素制剂等治疗。



研究首次证实微塑料能引发机体慢性炎症反应

科技日报（记者罗云鹏 通讯员衣晓峰）10月30日，记者从深圳市人民医院获悉，该院心内科专家团队完成了一项“聚苯乙烯微塑料暴露对血管的毒性影响”研究课题，首次证实微塑料能引发机体慢性炎症反应，并由此导致血管钙化的发生发展。相关成果近日发表在《整体环境科学》上。

深圳市人民医院心内科主任医师董少红、尹达，副主任医师孙鑫及医学博士颜建龙等组成的课题组研究发现，血管钙化患者粪便中均含有不同类型的微塑料聚合物，包括聚苯乙烯、聚乙烯、聚酯纤维、聚丙烯等。“其中排在前三位的分别是聚苯乙烯、聚乙烯和聚酯纤维，占比为42.4%、16.3%和15.7%。”孙鑫介绍，研究发现粪便中微塑料的来源与饮用瓶装水、食用外卖食品、暴露于有灰尘的工作环境等息息相关，同时还发现聚苯乙烯与血管钙化有一定的关联性。

为了进一步验证聚苯乙烯微塑料与血管钙化之间的关系，课题组在饮用水中添加了聚苯乙烯微塑料颗粒，给予正常大鼠与维生素D和尼古丁诱导的大鼠自由饮用。结果发现，聚苯乙烯微塑料颗粒能正常大鼠心脏和主动脉血管均产生了轻微钙化，并明显加重尼古丁诱导的大鼠心脏和血管钙化。与此同时，为了明确聚苯乙烯微塑料颗粒对肠道菌群的干扰，研究人员还对大鼠的肠道菌群进行基因测序，结果发现暴露于聚苯乙烯微塑料颗粒环境中，可致厚壁菌门和拟杆菌门丰度的下降。

“肠道微生物是构成肠道屏障的基础，当肠道菌群失衡时，致病性革兰氏阴性细菌释放脂多糖，可破坏并穿透肠道屏障，并使脂多糖进入人体循环。”颜建龙介绍，血液中积累的脂多糖会触发机体慢性炎症反应“开关”，并加快血管钙化进程。

结合研究发现颜建龙建议，生活中应尽量少用或不用一次性塑料制品；家庭中可用过滤装置处理自来水，不用塑料产品盛装油、酒、醋等；不食用家禽、海产品等胃肠道、内脏和腮的部分，这些部位容易贮存微塑料；不建议用塑料砧板处理生肉、蔬菜和水果等。

本版图片由视觉中国提供

没有纳入人体肌肉含量和脂肪含量指标

仅用BMI衡量肥胖程度或不够科学全面

◎本报记者 代小佩

近日，《自然》杂志在线发表一篇文章称，长期被用来衡量肥胖的关键指标——身体质量指数（BMI）存在缺陷。BMI是世界卫生组织官方认可的肥胖筛查指标，BMI与身体体重相关，其数值在18.5至24之间为体重合理，低于18.5为体重过低，高于24为超重，高于28为肥胖。现有研究证实，BMI数值高与糖尿病、冠心病、脑卒中等慢性病的发生存在正相关性。

“但只用BMI来衡量肥胖，是不够科学全面的。因为BMI这一指标的计算方式没有纳入人体肌肉含量和脂肪含量。”航空总医院总务部副主任营养师张田解释道，“比如，对肌肉发达的运动员来说，BMI可能过高地估计了其肥胖程度；对肌肉组织较少的老年人，BMI可能会低估其肥胖程度。”

有些人的BMI在正常范围内，但腰围不正常——脂肪异常堆积在腹部，属于腹型肥胖；还有些人BMI正常，腰围也正常，但体内脂肪含量超出正常水平，这时也要

用其他方式评估肥胖程度。所以，临床上还引入了腰围及腰臀比、体脂率法这两种方法评估肥胖。

张田解释，腰围及腰臀比是衡量腹型肥胖的重要指标。体脂率是衡量肥胖更为客观准确的指标，需要用体脂率分析仪检测得出。与这两种方法相比，用BMI筛查肥胖更高效简便，成本更低，而且学者通过研究提出了适合中国人群的BMI参考标准，因此BMI在临床应用更广泛。“当然，质疑BMI是一件好事。大众要改变单纯靠体重衡量肥胖的旧观念，要认识到脂肪含量、

肌肉含量等指标的重要性。”张田强调。

北京久运体育文化有限公司运动康复师高响也表示，BMI只能作为评估健康的指标之一，健康状况要根据体脂率、内分泌水平、运动能力、精神状态和生活作息等因素综合评估。据悉，北京市已将BMI纳入体育中考评测范围，高响认为该规定有警示意义。“由于体育活动明显不足加上摄取高热量食物，越来越多青少年罹患肥胖症。考察BMI有助于引导孩子合理饮食、科学运动，降低罹患肥胖症等慢性疾病的概率。”

“以前只能靠回顾数据‘算命’，告诉患者‘放疗后有20%的机会能治愈’。现在我们能明确每位患者放疗后是已治愈不用做免疫治疗，还是需要免疫巩固。”吴一龙说。

据悉，目前广东省肺癌研究所正开展一项真实世界研究，进一步验证上述研究结果，并逐步将其应用到临床治疗中，让更多患者获益。

明确放疗后是否还需免疫巩固

新成果有望让肺癌患者免除过度治疗

◎本报记者 叶青
通讯员 郝黎 张蓝溪

根治性放疗是局部晚期肺癌的主要治疗手段。近年来研究显示，与单纯的放疗相比，放疗联合免疫巩固免疫治疗（即根治性放疗）将不可切除局部晚期非小细胞肺癌患者的5年无进展生存率提高了14%，减少近50%的肿瘤复发风险，成为新的标准治疗模式。

与此同时，这种治疗模式也带来了新的问题：19%的患者经放疗后被治愈，继续进行免疫治疗并不能带来生存

获益，反而增加了患者的不良反应和经济负担。

日前，广东省人民医院吴一龙教授团队首次提出“放疗早期MRD清零”的概念，并证实了肺癌早期MRD清零者预后更佳，可能不需要接受长期的免疫巩固治疗。相关成果日前发表于国际医学杂志《癌症细胞》。

MRD即分子残留病灶，指通过外周血进行高深度基因检测时发现其中癌来源的突变分子信号。2019年，在吴一龙的带领下，广东省肺癌研究所设计了早中期手术、局部晚期放疗、晚期系统治疗的肺癌MRD“三部曲”，建立起ctDNA-

NA-MRD检测技术框架。

吴一龙团队在既往的早中期肺癌术后患者的研究中发现，若患者术后一直保持MRD阴性，即为潜在治愈人群，在此次研究中得到进一步证实。

研究显示，局部晚期患者在放疗结束后，一直保持MRD阴性的患者中仅2个人肿瘤复发，2年的无进展生存率高达88.4%。

吴一龙团队首次提出“放疗早期MRD清零”的概念，是局部晚期肺癌MRD临床应用的重要突破。“通过MRD检测，能够精准区分出放疗后哪些患者需要继续进行免疫治疗，哪些患者不需

要，这就是研究最大的意义。”广东省人民医院肿瘤医院院长周清说，对于不需要继续进行免疫治疗的患者而言，如果给肿瘤细胞过度打击，反而可能造成耐药性，导致肿瘤复发。

“以前只能靠回顾数据‘算命’，告诉患者‘放疗后有20%的机会能治愈’。现在我们能明确每位患者放疗后是已治愈不用做免疫治疗，还是需要免疫巩固。”吴一龙说。

据悉，目前广东省肺癌研究所正开展一项真实世界研究，进一步验证上述研究结果，并逐步将其应用到临床治疗中，让更多患者获益。