



北京市海淀医院  
(北京大学第三医院海淀院区)

Drug Information of Beijing Haidian Hospital  
Haidian Section of Peking University Third Hospital

# 药讯



2021年 第2期

主办单位 北京市海淀医院药事管理与药物治疗学委员会  
北京市海淀医院药剂科



---

# 目 录

药学文摘.....	- 1 -
疫苗相关不良事件研究综述.....	- 1 -
不良反应.....	- 7 -
新冠疫苗不良反应管理工作指引.....	- 7 -
药物警戒.....	- 8 -
英国警示氨基糖苷类药物线粒体突变患者耳聋风险增加.....	- 8 -
加拿大警示奥司他韦潜在的出血风险.....	- 10 -
加拿大警示含索非布韦药品重度皮肤不良反应的潜在风险.....	- 11 -
英国提示芬戈莫德的严重肝损伤和疱疹性脑膜脑炎风险.....	- 12 -
药事管理.....	- 14 -
美国生物药上市后风险管理及对我国的启示.....	- 14 -
学习园地.....	- 24 -
冠状病毒疫苗开发的类型以及病毒大流行的机理.....	- 24 -
休闲益智.....	- 37 -
药名填空.....	- 37 -
杂志征文.....	- 41 -



## 药学文摘

### 疫苗相关不良事件研究综述

欧阳旭，毕然，张波，徐小薇

——摘自《医院药学杂志》2021 年第 7 期

[摘要] 疫苗是预防传染病最有效的手段之一，据统计目前全球因为疫苗的使用，每年可使 300 余万人免于死亡，75 万儿童免于残疾。疫苗可以刺激机体产生一定的保护物质，如免疫激素、生理活性物质、特殊抗体等，当机体再次接触到这种病原体时，机体免疫系统便会依循其原有的记忆，制造更多的保护物质来阻止病原菌的伤害。然而伴随疫苗的使用，很多疫苗相关不良事件的发生也引起了学者的高度关注。本文通过对既往有关疫苗不良反应的相关文献进行回顾，包括针对重症急性呼吸综合征冠状病毒（Severe acute respiratory Syndrome coronavirus, SARS-CoV）和中东呼吸综合征冠状病毒（Middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV）疫苗相关不良反应进行总结分析，以期将来可以为新型冠状病毒肺炎疫苗临床的安全使用提供借鉴和参考。

疫苗的发现可被认为是人类发展史上一件具有里程碑意义的事件，从某种意义上来说人类繁衍生息的历史就是人类不断和疾病以及自然灾害斗争的过程。控制传染病最主要的方式就是预防，而接种疫苗被认为是最行之有效的措施。而事实也证明如此，威胁人类几百年的天花病毒在牛痘疫苗出现后便被彻底消灭，这是人类用疫苗战胜病毒的第一个胜利。此后 200 年间疫苗家族不断壮大，目前用于人类疾病防治的疫苗有 20 多种。

目前新型冠状病毒肺炎作为急性呼吸道传染病已纳入《中华人民共和国传染病防治法》规定的乙类传染病，按甲类传染病管理。为防止新型冠状病毒再度出现给人类带来巨大的灾害，全球都在积极研发针对该病毒的疫苗，但疫苗临床使用的安全性仍然是关键问题。既往有文献报道针对 SARS-CoV 的疫苗在动物试验中出现肺损伤的免疫病理改变，虽然新型冠状病毒（COVID-19）与 SARS-CoV 同属冠状病毒属，但其基因特征与 SARS-CoV 和 MERS-CoV 有明显区别。目前研究显示 COVID-19 与蝙蝠 SARS 样冠状病毒（bat-SLCoVZC45）同源性达 85%

以上，但因新型冠状病毒肺炎病毒存在毒株变异，仅目前发现的就有 5 种，因此针对不断变异和进化的病毒基因型，疫苗是否会达到相应的预防作用以及临床使用的安全性仍需密切关注。

### 1 疫苗的概述和作用机制

疫苗是将病原微生物（如细菌、立克次体、病毒等）及其代谢产物，经过人工减毒、灭活或利用转基因等方法制成的用于预防传染病的自动免疫制剂。疫苗一般分为 2 类：预防性疫苗和治疗性疫苗。预防性疫苗主要用于疾病的预防，接受者为健康个体或新生儿；治疗性疫苗主要用于患病的个体，接受者为患者。根据传统和习惯又可分为减毒活疫苗、灭活疫苗、抗毒素、亚单位疫苗（含多肽疫苗）、载体疫苗、核酸疫苗等。由疫苗诱导产生作用的机制分为 2 类，一类是通过人工免疫方法使宿主自身的免疫系统产生对于相关传染病的保护作用，即人工自动免疫（active immunity），另一类则是将含有抗体的血清或其制剂注入机体，使机体立即获得抗体而受到保护，称之为人工被动免疫（passive immunity）。

### 2 研发流程

疫苗的研发从毒株的优选即免疫抗原制备到产品注册大约需要经历 9 个步骤（产品注册→规模化生产的研究验证→临床试验→动物安全性评价→动物攻毒保护实验→中和活性鉴定→动物免疫→效价测定→免疫抗原制备）。目前全球有 47 个正在进行中的候选疫苗，研发技术包括信使 RNA、基于 DNA 的、纳米颗粒、合成修饰的类病毒样颗粒。除了由流行病防疫和创新联盟（Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, CEPI）资助发起的临床试验外，大多数候选疫苗一般至少需要 1 年的时间才可以开始 I 期临床试验。

### 3 疫苗相关不良反应类型

疫苗作为一种免疫制剂，对机体而言是一种异种或异体大分子物质，接种对象在获得免疫保护的同时，也会发生一些除正常免疫反应以外的其他对机体不利的生理反应，在反应过程中所表现出来的临床症状和体征称为接种不良反应。由疫苗引发的不良反应主要分为局部反应和全身反应，疫苗接种后轻微的局部和全身不良反应发生率为 50%，具体情况取决于所注射疫苗种类。其中局部压痛、红肿和/或轻度发热最为常见，这些反应通常在 1-2d 即可消退且无需干预。但同时也可能出现较严重的局部和全身反应，例如疫苗接种相关的肩部损伤（shoulder injury related to vaccine administration, SIRVA）、热性惊厥、晕厥等。尽管疫苗作为预防传染病的意义重大，但仍应重视其在大规模人群中使用的安全性，尤其是婴幼儿和有基

础疾病的老年人以及妊娠人群。针对不同人群所需使用疫苗的剂量不同，如老年人有时可能需要更高剂量的疫苗才可以产生较高的免疫反应，从而使疫苗起到更好的保护作用。因此做好疫苗安全、有效接种及不良反应监测工作是很重要的。

**3.1 肺部免疫病理学改变** 在针对 2003 年暴发流行的重症急性呼吸综合征（Severe acute respiratory syndrome, SARS）的 SARS-CoV 疫苗的研发过程中，虽然在动物试验中证明了该疫苗确实可以刺激机体产生针对 SARS-CoV 的抗体，但同时也伴随出现了肺损伤的免疫病理改变，表现为 Th2 型免疫病理改变。新型冠状病毒引发的肺炎也会对呼吸道黏膜造成相关损伤，因此需要重点观察疫苗对肺部呼吸道黏膜相关的不良反应。

**3.2 热性惊厥** 热性惊厥通常发生在 6 月-5 岁的儿童中，主要发生在 12-18 月龄的儿童。也有 5 岁以上儿童发生热性惊厥的报道，但在年龄较大的儿童中，热性惊厥可以被视为一种排除性诊断，因为与年龄较小的热性惊厥患儿相比，他们随后发生无热惊厥的可能性更高。接种某些特定疫苗或联合疫苗后，热性惊厥的风险略有增加，遗传易感性可能与此相关。在接种某些疫苗包括白喉、破伤风类毒素和全细胞百日咳三联疫苗（diphtheria, tetanus toxoid & whole-cell pertussis, DPT）及麻疹、腮腺炎和风疹三联疫苗（measles, mumps & rubella, MMR）后，发生热性惊厥的风险增加，但绝对危险度较小。风险与疫苗制剂和接种年龄有关，例如 2010 年在澳大利亚为 6 个月-4 岁儿童注射三价流感疫苗后 72h 内曾有发热以及高热惊厥的报道，发生比例为 0.33%。

**3.3 晕厥** 疫苗接种后晕厥最常见于青少年和年轻成人，并且可引起严重损伤如颅骨骨折和脑出血。根据呈报给疫苗不良事件报告系统（vaccine adverse events reporting system, VAERS）的疫苗接种后晕厥病例，其中 80%的病例发生在接种后 15min 内。为预防晕厥相关的继发性损伤，Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)建议应在青少年和年轻成人接种疫苗后观察 15min。该建议对有晕厥前兆危险因素的患者尤为重要，即使晕厥前兆并不总是进展为晕厥。晕厥前兆的危险因素包括：既往在注射或静脉穿刺后发生意识丧失或近乎意识丧失、疫苗接种前焦虑、接种 $\geq 2$ 针以及疫苗接种后疼痛较重。晕厥前兆的症状主要包括：头晕、昏眩、无力、头晕目眩、面部潮红、听力困难、视觉障碍、心跳加速、呼吸加速或困难、以及感觉冷和多汗。有试验证明青少年或年轻成人在接种疫苗前 10-60min 喝水并不能预防晕厥前兆。

**3.4 过敏相关不良反应** 疫苗引起的严重过敏反应十分罕见并且难以预测。过敏反应可定义为由免疫机制引起的一种特异质反应。世界过敏反应组织(World Allergy Organization, WAO)推荐按症状出现的时间将药物(包括疫苗)引发的免疫反应进行分类。该分类系统将免疫反应分为 2 大类,包括速发型和迟发型。这种分类方法是将 IgE 介导的免疫反应(I 型免疫反应)以及许多速发型反应归为此类)从而与其他类型相区别,因为该类型免疫反应在当患者再次接触该过敏原的情况下有引发危及生命的全身性过敏(anaphylaxis)的风险。

速发型反应开始于接种后 1h 内,并有可能开始于数分钟内,IgE 介导的免疫反应最有可能出现在该时期;迟发型反应在接种后数小时至数日出现。这些反应可由多种不同机制引起,但很少由 IgE 介导。全身性过敏反应是一种认识不足、治疗不足的潜在致死性疾病。部分原因可能在于没有认识到全身性过敏反应是一种比“过敏性休克”范围宽广许多的综合征,并且治疗目标应当是早期识别和使用肾上腺素治疗,以防止进展至出现危及生命的呼吸系统和/或心血管症状和体征,包括休克。有文献报道 2015 年澳大利亚成年人使用三价流感疫苗相较于 2014 年出现了较高比例的过敏反应,如全身性过敏反应、血管性水肿和荨麻疹。

**3.5 皮肤不良反应和全身性损害** 不同种类疫苗可以产生不同类型的不良反应,其中吸附无细胞百日咳、白喉、破伤风联合疫苗相关不良反应发生人群主要为 1 月-3 岁儿童,不良反应类型可以涉及多个系统和器官损害,临床表现主要为全身性损害和皮肤损害,其中绝大多数经常规处理后可好转或康复,死亡和后遗症发生较少。由疫苗引起皮肤相关不良反应中较严重的为 Stevens-Johnson 综合征(SJS),其中水痘、麻疹、流感、百白破等疫苗均有该不良反应相关报道。其中有一名 2 岁儿童在注射流感疫苗后即刻发生了皮肤和黏膜损害现象,经临床诊断为 SJS,之后使用奥司他韦和人免疫球蛋白进行治疗。另有一名 75 岁患者在注射流感疫苗 1d 后身体躯干部位首先发生了红斑,2d 后眼部和口腔黏膜也出现了受累,并诊断为 SJS,患者在此期间并未服用过任何药物,考虑为流感疫苗所致不良反应。

**3.6 神经系统不良反应** 有报道针对目前市场上 3 种不同类型(2 价、4 价、9 价)的人乳头瘤病毒(Human papillomavirus, HPV)疫苗,在上市后临床应用中发现如头痛、乏力、骨骼肌肉疼痛、直立不耐受综合征等不良反应,推测可能与疫苗中有含铝成分的辅料导致神经毒性有关。



3.7 局部肩关节相关不良反应 疫苗接种相关的肩部损伤（shoulder injury related to vaccine administration, SIRVA）的临床特征为疫苗接种后数小时内出现肩痛和肩关节活动度减小，且没有证据表明该症状由微生物感染引起。患者可能会长时间存在疼痛和功能下降，处理方法包括理疗和关节内注射糖皮质激素，如果使用正确的肌内注射技术则可以预防 SIRVA 的发生。

3.8 自闭症相关不良反应 自闭症在过去几十年间的发病率逐渐增加，且发病年龄大多在 3 岁以内，但是否与疫苗在该年龄段的大规模使用有关尚没有研究可以证实。2009 年 2 月 12 日美国联邦索赔法院（US Court of Federal Claims）在阅读了 939 片相关文章、50 位专家报告，听取了 28 位专家的意见后宣布了 MMR 疫苗和含硫柳汞的疫苗与自闭症无关。

#### 4 临床应用疫苗的注意事项

4.1 疫苗使用禁忌证 我国习惯将疫苗禁忌分为一般禁忌和绝对禁忌。一般禁忌指在某种情况下可缓期接种，如发热、疾病恢复期。绝对禁忌症是指接种疫苗后，有可能发生接种不良反应的概率增加和不良反应加重或免疫损伤。如免疫功能不全（缺陷）者，不能接种减毒活疫苗，但可接种灭活疫苗。对鸡蛋过敏者，不宜接种麻疹、流感等鸡胚细胞培养的疫苗。参考美国 2003 年 ACIP 推荐方案，在成年人中某些健康条件的可选择接种某些疫苗。例如有糖尿病、慢性呼吸系统疾病、慢性肝病（包括酒精性肝病）、心脏病患者，可接种流感疫苗、肺炎多糖疫苗（PCV）、乙型肝炎疫苗；肾功能不全者，可接种肺炎多糖疫苗、乙型肝炎疫苗；免疫缺陷者，可接种肺炎多糖疫苗、水痘疫苗；人免疫缺陷病毒感染，可接种肺炎多糖疫苗、水痘疫苗。

4.2 疫苗使用偶合症 预防接种的偶合症严格地说可分为偶合、诱发和加重原有疾病 3 种情况。偶合是指受种者在接种时正处于某种疾病的潜伏期或者前驱期，接种后偶合发病，它与预防接种无因果关系，纯属巧合，即不论接种与否，这种疾病都必将发生。诱发是指受种者有疫苗说明书规定的接种禁忌，在接种前受种者或监护人未如实提供受种者的健康状况和接种禁忌等情况，接种后受种者原有疾病急性复发或影响生理过程。加重是指受种者原患有慢性疾病，在预防接种后立即引起加重或急性复发，经调查证实与预防接种有一定关系者。加重原有疾病实际上也是诱发的一种，不过临床症状和体征更加严重。诱发和加重与预防接种有直接或间接的关系，即不接种疫苗，可能不会引起原有疾病的复发或加重。

**4.3 疫苗注射注意事项** 因疫苗广泛使用氢氧化铝作为吸附剂，如使用前未充分摇匀，则容易在注射部位形成沉淀难以吸收，从而造成局部皮肤不良反应的发生。因部分疫苗需注射于三角肌内，因此需确保注射用针头选择正确，如果针头过短会导致药液注射于皮下。对于婴幼儿因三角肌发育不全，组织疏松，则更易出现注射于皮下的风险。关于妊娠期人群的免疫接种，因母体免疫接种能够预防母胎发生某些感染的并发症，也可以为婴儿提供被动保护，预防一些在出生后独自获得的疫苗可预防性感染。理想情况下，应在受孕前进行免疫接种，但某些情况下需要在妊娠期间接种。医务人员应知道并遵循妊娠女性免疫接种的禁忌证和注意事项，例如避免接种减毒活疫苗。妊娠期间需要避免的免疫接种如人乳头瘤病毒，全球现有数种灭活的 HPV 疫苗，包括二价、四价和九价。由于安全性信息有限，不推荐在妊娠期间接种任何 HPV 疫苗。麻疹、腮腺炎、风疹（MMR）疫苗是一种减毒活疫苗，妊娠女性也不应接种。妊娠期间感染麻疹和风疹可引起母体并发症和不良妊娠结局，因此受孕前通过免疫接种获得免疫力是育龄女性管理的重要环节。未免疫的妊娠女性在麻疹暴露后，需要在 6d 内接受静脉用免疫球蛋白的暴露后预防，能够避免发生麻疹或减轻麻疹严重程度；水痘，与其他活疫苗一样，妊娠女性也不应接种水痘疫苗。妊娠期间感染水痘可引起母体并发症和不良妊娠结局，因此受孕前应通过免疫接种获得免疫力。理论上活疫苗对母体或胎儿有害，因此妊娠期间不应接种水痘疫苗，但尚未有数据证实确切的风险；妊娠历来是流感减毒活疫苗（live -attenuated influenza vaccine, LAIV）的禁忌证，尽管 VAERS（Vaccine Adverse Events Reporting System）数据库并没有发现相关的妊娠并发症和胎儿不良结局。此次新冠肺炎感染人群中有一部分为妊娠妇女及刚出生胎儿，因此针对妊娠人群使用疫苗预防接种是很有必要的，可以减少因此造成的提前结束妊娠和胎儿感染新型冠状病毒的风险，但疫苗使用的安全性仍然是关注热点。

## 5 结语

在目前这种应急体制状态下，疫苗研发和使用的安全性仍然是最重要的问题。目前由美国辉瑞公司生产使用的 mRNA 疫苗，经过临床试验显示出了较好的免疫原性和较高的抗体滴度，临床有效性较高。此外，该类疫苗还具备其他优点：疫苗本身无传染性、产能大、生产流程比灭活病毒简单、成本相对较低。但缺点是疫苗不稳定，需要在 -70° C 的条件下进行运输和保存，并且已报道发生 4 例较严重不良反应，表现为面瘫。因 mRNA 疫苗从未在任何一种被批准的药物中使用过，因此其安全性和有效性需要持续的关注。相比于核酸疫苗，我国目前临床试验中的疫苗为灭活疫苗和载体疫苗，虽然免疫原性不及 mRNA 疫苗，但临

床试验证明有效性较高，突出优点在于疫苗保存条件在 2-8° C，实际应用比较有优势，并且迄今为止无严重不良反应发生。2020 年 3 月 16 日由军事科学院军事医学研究院陈薇院士领衔的科研团队宣布他们研制的重组新冠疫苗（腺病毒载体）获批启动展开临床试验，并且已经按照国际的规范、国内的法规做了安全、有效、质量可控、可大规模生产的前期准备工作，并且已经做好了随时开展临床的所有准备。因疫苗的临床应用还需依据病毒流行季节来确定适接种时间，并且需要确定不同人群的适接种剂量以及判断预估该病毒是否会再次引起暴发流行，因此疫苗的研发和临床应用还需进行多方面考量。

## 不良反应

### 新冠疫苗不良反应管理工作指引

北京市疾病预防控制中心

#### 一、组织单位不良反应管理指引

1.组织单位要主动关心受种者健康状况，要通过单位已经建立的新冠防控每日健康监测等渠道主动了解受种者的健康状况。

2.要利用卫生健康部门的宣传材料普及疫苗接种不良反应的相关知识，科学处置。如，常见不良反应包括发热和注射部位疼痛、红肿、硬结，以及全身不适、倦怠、食欲不振、乏力等症状，这些反应通常为一过性，往往不需处理，一般 1-2 天可自行恢复。

3.如有受种者出现发热超过 38.5℃ 以上、反复发热或发热持续时间超过 48 小时，或其它身体明显不适症状(如，腹泻超过 5 次/日、反复恶心、呕吐)，应及时劝导其就医，避免偶和其他疾病延误治疗。

4.高度怀疑受种者的疾病与疫苗相关，除及时就医外，也应主动向接种单位或所在辖区疾控中心报告。

#### 二、接种单位不良反应管理指引

1.各接种单位要严格落实受种者完成接种后的 30 分钟留观制度，并要安排专人在留观

区流动巡视。发现有身体不适者要主动问询，必要时请求现场急救人员协助处置。

2.各接种单位接到组织单位或受种者的不良反应报告后，要立即指导受种者进行对症处置或临床就医。并要严格按照《北京市新型冠状病毒灭活疫苗疑似预防接种异常反应监测与处置方案》的工作要求做好信息报告。

3.各接种单位要严格按照辖区疾控中心的要求，协助做好异常反应的追踪回访工作。

### 三、区疾控中心不良反应管理指引

1.区疾控中心要指导组织单位和接种单位做好不良反应管理工作。

2.区疾控中心要在 2 周内完成疑似预防接种异常反应的调查诊断和分类工作。

3.区疾控中心要对明确为异常反应的受种者开展每日回访，了解最终转归情况；对分类待定的病例，在未明确诊断分类之前，应每日回访，直至病例痊愈或明确排除异常反应诊断。

## 药物警戒

药物警戒快讯第 214 期

发布时间：2021-03-03

### 英国警示氨基糖苷类药物线粒体突变患者耳聋风险增加

2021 年 1 月 7 日，英国医疗与健康产品管理局（MHRA）发布消息，有证据表明，线粒体突变患者中氨基糖苷相关耳毒性的风险增加，包括患者的氨基糖苷血清水平在推荐范围内的情况。这些线粒体突变罕见，外显率不确定。基因检测不应推迟急需的氨基糖苷类药物治疗，但可以考虑，尤其是在开始反复或长期治疗前。

给医务人员的建议

\* 氨基糖苷类药物的使用可导致罕见的耳毒性病例；一些证据表明线粒体突变（尤其是 m.1555A>G 突变）与这种耳毒性的风险增加有关。

\* 有些病例报告了线粒体突变患者的耳毒性，这些患者的氨基糖苷血清水平在推荐范围内。

\* 这些线粒体突变罕见，所观察到的耳毒性效应增加的外显率未知。

\* 考虑在患者中进行基因检测的必要性，尤其是那些在需要反复或长期使用氨基糖苷类药物治疗的患者中，但不得为进行检测而推迟紧急治疗。

\* 在易感突变患者中做出处方决策时，请考虑氨基糖苷类药物治疗的必要性与其他可用选择。

\* 为尽量减少包括耳毒性在内的不良事件风险，建议对所有患者持续监测（治疗前、治疗中和治疗后）肾功能（血清肌酐、肌酐清除率）和听觉功能以及肝脏和实验室指标。

\* 建议已知线粒体突变或有耳毒性家族史的患者在使用氨基糖苷类药物前应告知医师或药师。

#### 氨基糖苷类药物耳毒性风险提示

氨基糖苷是广谱杀菌抗生素。包括庆大霉素、阿米卡星、妥布霉素和新霉素。氨基糖苷类药物的治疗窗较窄，可产生毒性，包括肾毒性和耳毒性，其可导致永久性听力损失。这种效应与治疗的剂量和持续时间有关，并因肾脏或肝脏损害或两者兼有而加剧，在老年人和新生儿中更可能发生。

为降低全身用氨基糖苷类药物的耳毒性风险，建议定期进行血清浓度监测，以维持氨基糖苷水平低于耳蜗-前庭系统的毒性阈值。每种药物的产品信息均提供了毒性阈值方面的剂量考虑和建议。对于有其他危险因素的患者，听觉、前庭和肾功能的评估尤为必要。

#### 线粒体突变与氨基糖苷耳毒性评估

2020 年，出于线粒体突变对氨基糖苷类药物耳毒性风险影响方面的担忧，MHRA 进行了一项安全性评估。MHRA 检索到多项已发表的流行病学研究表明，在 m.1555A>G 突变的患者中给予氨基糖苷类药物发生耳聋的风险增加。也有 m.1555A>G 患者在推荐血清水平内使用氨基糖苷发生耳聋的病例报道。一些病例与母亲有耳聋病史和/或线粒体突变有关。

尽管未发现新霉素、庆大霉素、阿米卡星或妥布霉素外用制剂的病例，但基于共同的作用机制，在毒性部位（耳部）使用新霉素和其他氨基糖苷类药物有可能产生类似效应。

m.1555A>G 突变是最常见的线粒体 DNA（mtDNA）突变，在一般人群中估计患病率为 0.2% 1。该突变与感音神经性耳聋有关，并发生于母系遗传性耳聋的家庭中。

对于母亲有耳聋病史和/或线粒体突变且需要氨基糖苷治疗的患者，临床医师应遵循当地的线粒体突变筛查指南。基因筛查可能特别适用于需要反复或长期使用氨基糖苷类药物且耳毒性风险增加的患者。

#### 证据和案例报告

MHRA 的评估集中于 4 项关键的流行病学研究 2,3,4，这些研究报告了线粒体突变与使用氨基糖苷类药物引起耳聋风险增加之间的关联。此外，从医学文献中发现了 10 例表明该毒性的病例报告。合理的生物学机制进一步支持了这一证据，其中突变的线粒体核糖体更类似于细菌核糖体，可能为氨基糖苷提供结合位点；这一效应已在生化试验中得到证实 5。

尽管由于线粒体突变的罕见性，许多流行病学研究的统计功效比较低，但认为证据足以更新存在全身吸收或在毒性部位（耳部）使用的氨基糖苷类药品的产品信息。产品信息将进行更新，以包括已知线粒体突变的患者潜在的耳毒性风险增加的警告。若患者知晓（或认为自己有）线粒体疾病，则患者信息手册（patient information leaflet）会要求患者在使用该药物之前与其医师或药师沟通。

这些线粒体突变罕见，所观察到的耳毒性效应增加的外显率未知。对于已知有易感突变的患者，在处方时必须考虑氨基糖苷类药物治疗的必要性和可用的替代治疗方案，这一点非常重要。

（英国医疗与健康产品管理局 MHRA 网站）

## 加拿大警示奥司他韦潜在的出血风险

2021 年 1 月 8 日，加拿大卫生部评估了达菲（奥司他韦）及其仿制药潜在的出血风险，所审查的信息对于总体出血风险尚无定论；然而，评估得出结论认为使用奥司他韦与下消化道出血风险之间可能存在联系。

奥司他韦在加拿大用于治疗或预防流感的发病。在加拿大奥司他韦的产品安全性信息中，包括了基于上市后使用经验的肠道（胃肠道）出血风险方面的信息。本审查由日本药品和医疗器械局（PMDA）就总体出血风险对奥司他韦产品安全性信息进行更新引起，这次审查的目的是评估加拿大是否需要采取其他措施。

加拿大卫生部审查了从加拿大警戒数据库、全球数据库以及已发表文献中检索到的相关信息，回顾了 59 例接受奥司他韦治疗的患者出血的病例报告（4 例加拿大病例，55 例国外病例）。在 59 例病例报告中，42 例报告显示使用奥司他韦与出血之间可能存在联系，其中 22 例涉及下消化道出血（胃肠道出血）。3 例与使用奥司他韦可能无关，14 例（4 例加拿大病例）由于多种因素而无法评估，例如既往疾病方面的信息不完整，报告中缺乏详细信息，以及可能引起不良事件的合并感染。

加拿大卫生部还审查了科学文献中发表的 5 篇关于出血风险和使用奥司他韦的文章。5 篇文章中有 4 篇提供的信息不足以支持潜在出血风险与使用奥司他韦之间的联系。

此外,加拿大卫生部审查了已发表的科学文献中的 4 篇文章,证明奥司他韦与华法林(一种可能导致出血的血液稀释剂)之间可能存在相互作用。总体而言,此次审查未发现支持奥司他韦与华法林之间相互作用导致出血增加的证据。

所审查的信息对于总体出血的风险尚无定论。但是,此次审查得出结论:使用奥司他韦与下消化道出血的风险之间可能存在联系。鉴于目前加拿大奥司他韦的产品安全性信息中已经包含了胃肠道出血风险的信息,目前无需更新。加拿大卫生部将继续监测奥司他韦的安全性信息,以识别和评估潜在的风险。若发现任何新的健康风险,加拿大卫生部将及时采取适当措施。

(加拿大卫生部 Health Canada 网站)

## 加拿大警示含索非布韦药品重度皮肤不良反应的潜在风险

2021 年 1 月 27 日,加拿大卫生部评估了含索非布韦药品的重度皮肤不良反应(SCAR)潜在风险。加拿大卫生部对现有信息的审查得出结论,使用含索非布韦药品与史-约综合征(Stevens-Johnson syndrome, SJS)的风险之间可能存在关联,但未确认与其他类型的 SCAR 之间存在关联。含索非布韦药品在加拿大批准用于治疗慢性丙型肝炎病毒感染。

加拿大卫生部审查了使用索非布韦治疗的患者发生 SCAR 的潜在风险。此次审查由欧洲药品管理局(EMA)对所有含索非布韦产品的安全性信息进行更新引发,此次更新增加了 SJS(SCAR 的一种类型)风险。此次审查的目的是确定加拿大是否需要采取类似措施。

SCAR 是一组涉及皮肤和某些器官内层的严重、可能危及生命的药品不良反应。此次安全性审查的重点是特定类型的 SCAR: SJS 和中毒性表皮坏死松解症(TEN, SJS 的一种更严重形式)、急性泛发性发疹性脓疱病(AGEP)、伴嗜酸性粒细胞增多和全身症状的药物反应(DRESS)、多形性红斑(EM)和大疱性皮炎(BD)。虽然 SCAR 罕见,但在某些情况下会导致住院和死亡。

加拿大卫生部审查了从加拿大警戒数据库、全球数据库、已发表文献以及制造商提供的信息中检索到的相关信息,回顾了 13 例使用含索非布韦药品的患者出现 SCAR 的病例报告(均为国外病例)。在 13 例病例报告中,有 6 例涉及 SJS/TEN(4 例 SJS、1 例 TEN、1 例不

明是 SJS 还是 TEN)，5 例涉及 EM，2 例涉及 BD。在 6 例 SJS/TEN 病例报告中，1 例（SJS）与使用索非布韦很可能有关，4 例（2 例 SJS、1 例 TEN、1 例 TEN/SJS）可能有关，1 例（SJS）可能无关。在 5 例 EM 病例报告中，4 例与使用含索非布韦药品可能有关；1 例报告由于报告中的信息有限、原患疾病以及患者的合并用药，无法进一步评估。在这些报告中评估多形性红斑的风险具有挑战性，因为丙型肝炎可能是 EM 的病因。2 例 BD 病例由于一些影响因素无法进一步评估，例如既往病史的信息不完整、报告中缺乏详细信息以及可能导致 BD 的合并感染。

加拿大卫生部对现有信息的审查得出结论，使用含索非布韦药品与 SJS 风险之间可能存在关联，但未确认与其他类型的 SCAR 风险有关。加拿大卫生部将与制造商合作，更新所有含索非布韦药品的加拿大产品安全性信息，在“上市后药品不良反应”项下增加 SJS 风险，以告知医务人员和患者此风险。加拿大卫生部将继续监测含索非布韦药品的安全性信息，以识别和评估潜在危害。若发现任何新的健康风险，加拿大卫生部将及时采取适当措施。

（加拿大卫生部 Health Canada 网站）

## 英国提示芬戈莫德的严重肝损伤和疱疹性脑膜脑炎风险

2021 年 1 月 7 日，英国药品与健康产品管理局（MHRA）发布消息称，在芬戈莫德出现严重肝损伤报告后对其肝功能监测要求和停用标准进行了更新。在治疗期间，还报告了由单纯疱疹病毒和水痘带状疱疹病毒引起的脑炎和脑膜炎的死亡病例。若患者出现任何肝功能障碍或脑膜脑炎的临床症状，建议立即就医。若确认有明显的肝损伤或疱疹性脑膜脑炎，应停止使用芬戈莫德。

芬戈莫德（商品名为 Gilenya）批准用于治疗患有高度活动性复发缓解型多发性硬化症，对至少一种改善病情疗法无反应或者为重度疾病且进展迅速的 10 岁及以上患者。

### 严重肝损伤风险

在临床试验中，接受每日 0.5 mg 芬戈莫德的成人患者中有 8% 出现 ALT 升高且超过正常上限（ULN）的 3 倍，而安慰剂组仅 2% 患者出现上述情况。若血清转氨酶大于 5 倍 ULN，则停用芬戈莫德。转氨酶水平通常在治疗 1 年内升高，停用芬戈莫德后 2 个月内恢复正常。使用芬戈莫德再治疗导致一些患者转氨酶水平升高支持了其于肝损伤的因果关系。

近期，一项欧洲安全性数据审查发现，在芬戈莫德治疗开始后 10 天至 5 年内发生了 7



例临床显著的肝损伤，包括 3 例需要肝移植的急性肝衰竭上市后报告。2 例患者肝脏标本显示亚大片（submassive）肝坏死，其中 1 例还含有急性肝炎的特征。截至 2020 年 8 月 31 日，全球已有超过 30.72 万例多发性硬化症患者（836,200 患者-年）在临床试验和常规临床实践中接受芬戈莫德治疗。在英国，2011 年上市以来仅近 1 万例患者接受芬戈莫德（Gilenya）治疗。

MHRA 通过黄卡计划未收到任何与芬戈莫德治疗存在因果关系的急性肝衰竭或严重肝损伤（定义为 3 倍 ULN 或更高水平的 AST 或 ALT，且胆红素或黄疸升高）的英国本土报告。然而，MHRA 要求医务人员继续警惕英国患者的疑似药品不良反应，并报告任何疑似病例。

由于近期报告病例的严重性，肝脏监测和停药标准的建议（在说明书中）已得到加强，以最大限度降低患者肝损伤的风险。芬戈莫德（Gilenya）的上市许可持有人已致函处方医师告知这一新建议。

#### 脑膜脑炎风险的新信息

在安全性审查考虑了其可引起内脏或中枢神经系统传播感染的报告病例（其中一些报告是致命的）后，更新了产品说明书安全性信息中芬戈莫德带状疱疹/单纯疱疹感染风险方面的建议。

在芬戈莫德治疗期间及最后一次服药后 2 个月内，如有发热或感染（包括流感或带状疱疹）症状或脑膜炎或脑炎症状，应立即就医。

产品说明书信息和教育材料将进行修订，包括严重肝损伤、疱疹性脑膜脑炎和隐球菌性脑膜炎风险方面对医务人员和患者的最新建议。

#### 给医务人员的建议

\* 在芬戈莫德治疗期间，有少量临床显著性的肝损伤病例报道，包括需要移植的急性肝衰竭报告。

\* 定期监测肝功能检查结果（包括胆红素）：在开始治疗前，治疗期间 1、3、6、9、12 个月，定期监测直至停药后 2 个月。

\* 对无肝损伤症状和体征的患者，最新的建议为：

\* 若血清天冬氨酸转氨酶（AST）或丙氨酸转氨酶（ALT）水平超过正常上限（ULN）的 3 倍但低于 5 倍 ULN，且胆红素水平正常，应更频繁监测肝功能检查结果。

\* 若 ALT 或 AST 水平超过 5 倍 ULN，或者至少为 3 倍 ULN 且胆红素升高，则停止芬戈莫德使用；当血清肝酶水平恢复正常，对基础原因进行谨慎风险获益评估后，可重新开始使用芬戈莫德。

- \* 有肝功能障碍症状或体征的患者：
- \* 紧急检查肝功能检测结果。
- \* 若证实有明显的肝损伤，停止使用芬戈莫德；仅在确定肝功能障碍存在其他可能原因后，方可考虑使用芬戈莫德进行进一步治疗。
- \* 继续警惕芬戈莫德导致的感染；说明书安全性信息已更新，以包括带状疱疹/单纯疱疹感染以及在内脏或中枢神经系统传播。

#### 给患者的建议

- \* 芬戈莫德与严重肝损伤的风险相关，需要定期进行血液指标检查以识别患者在治疗前、治疗中和治疗后存在肝损伤的风险。
- \* 若出现肝损伤的任何症状或体征，如感到恶心或呕吐（无其他原因）、疲劳、腹痛、黄疸（皮肤或眼睛发黄）或尿液色变，请立即就医。
- \* 严重且危及生命的一种脑部感染病例（疱疹性脑膜炎）已有报道。
- \* 若患者在芬戈莫德治疗期间以及最后 1 次剂量后的 8 周内出现任何脑部感染症状，包括癫痫发作、头痛、颈部僵硬、对光过度敏感、皮疹或发热，请立即就医。
- \* 仔细阅读医师提供的信息手册和药品附带的患者用药说明，并妥善保存以便再次阅读。  
(英国医疗与健康产品管理局 MHRA 网站)

## 药事管理

### 美国生物药上市后风险管理及对我国的启示

李梦颖，王峻霞，蒋蓉

——摘自《中国药房》2021 年第 7 期

**摘要** 目的：借鉴美国生物药上市后风险管理经验，为我国生物药上市后风险管理提供参考。方法：通过研究美国 FDA 发布的指南文件、网站信息等资料，对美国生物药上市后风险管理进行分析，并以英夫利昔单抗为例介绍其具体实施情况，总结其管理特点并提出对我国生物药上市后风险管理的启示及相关建议。结果与结论：美国生物药上市后的风险管理主要包括“风险评估与降低策略 (REMS)”“上市后研究和临床试验制度”两方面，其中后者

包括上市后要求 (PMR) 和上市后承诺 (PMC) 两类。以英夫利昔单抗为例, 该药自 1998 年 8 月被美国 FDA 批准上市后, 其生产厂家于 2009 年向 FDA 提交了 REMS 并获批, 并先后 5 次提出上市后研究和临床试验。可知美国生物药上市后风险管理是由 FDA 通过出台具体指南, 鼓励多角色参与风险管理, 实现与患者的有效沟通, 对生物药风险进行持续监管, 以降低生物药的使用风险。对于生物药而言, 我国尚未制定系统、具体的实施细则和指南, 在上市后风险管理方面仍存在欠缺。建议我国可借鉴美国对生物药上市后风险管理的措施和制度, 尽可能吸纳利益相关方参与上市后管理, 通过与患者进行有效沟通以提升患者用药风险意识, 并且进一步完善上市后研究管理制度, 保障患者用药安全。

自 1982 年全球首个生物技术药物重组胰岛素上市以来, 经过近 40 年的发展, 目前已有细胞因子、重组酶和激素、单克隆抗体、融合蛋白、基因治疗药、细胞治疗产品和基因工程疫苗等 200 多种生物药上市, 这些生物药在癌症和遗传性疾病等诸多严重疾病的治疗中发挥着重要且关键的作用。与一般小分子化学药相比, 生物药分子量大且结构复杂, 其作用方式的特殊性与结构的不稳定性使得其存在潜在安全问题, 尤其是免疫原性的风险较大, 因而生物药上市后需要更为严格的监管, 而上市后监管则是其监管的重要方式。本文以英夫利昔单抗为例, 通过研究其在美国上市后的风险管理, 探究美国生物药上市后的风险管理策略, 为我国生物药上市后风险管理提供参考。

## 1 美国生物药上市后风险管理概述

药物上市后风险管理是指运用多学科方法对已上市的药品实行记载、监控、评价和干预其不良反应的过程。由于通过临床试验药品的严重药物不良事件相对罕见, 在临床试验中通常难以被揭示, 故必须加强药品上市后管理, 以及时发现临床试验中未确定的低发生率不良反应、药物长期效应以及药物相互作用等, 降低其对人类健康的损害。目前, 美国针对药物上市后的风险采取了多种手段进行管理, 对于生物药而言, 与其他药品相似, 美国 FDA 进行上市后风险管理的措施主要包括“风险评估与降低策略 (Risk evaluation and mitigation strategy, REMS)”和“上市后研究和临床试验” (Postmarketing clinical trial and study) 两方面。

### 1.1 REMS

1.1.1 REMS 的定义 REMS 是美国 FDA 用于管理与药品相关的已知或潜在的严重风险而要求

的一项程序。2007 年，美国《食品和药品管理修正法案》（The Food and Drug Administration Amendments Act, FDAAA）授权 FDA 实施 REMS，将其作为一项必要的风险管理计划，以确保药品收益大于其风险[3]。REMS 旨在帮助减少药品特定严重不良事件的发生或减轻其发生的严重程度。制药企业在向 FDA 提交 REMS 后，需根据 REMS 中的要素（详见“1.1.2”项下）开发并提供相应培训，进行风险管理沟通以支持 REMS 系统顺利运作，确保医疗保健服务者（Health care providers, HCPs）、患者等遵守 REMS，并定期向 FDA 提交 REMS 评估报告。而 FDA 在审查 REMS 评估报告或其他信息后，若确定不再需要 REMS 中的措施来确保药物的收益大于其风险，则可能会撤回已批准的 REMS 或删除其中的某些要素。

**1.1.2 REM 的要素** REMS 包括用药指南、沟通计划、确保安全使用要素、实施系统和评估报告提交时间表等 5 个要素内容。根据 FDAAA 要求，REMS 可包括前 4 个要素中的 1 个或多个，而评估报告提交时间表则是必备要素。

其中，用药指南是指在开具处方时向患者发放的确保药物安全有效的指导文件，其内容须经美国 FDA 批准，包括药品名称、重要安全信息、药品使用说明、用药禁忌证、用法用量、注意事项以及患者应当采取的预防不良事件的重要措施等。沟通计划是指申请人制定并实施的、提供给 HCPs、用于告知 REMS 所涉及的用药安全性风险信息工具，包括风险信息、与 REMS 计划操作和要求相关的信息等。确保安全使用要素是指确保药物安全和正确使用的基本要求，包括处方医师认证要求，用药患者登记要求等。为确保这些要素的实施，可以在 REMS 中实施系统部分提出合理的步骤与措施。

评估报告提交时间表是申请人根据其制定的 REMS 评估计划，定期向 FDA 提交评估报告的时间安排。该评估报告包括申请人拟评估 REMS 绩效的指标、数据源和方法，以及 REMS 对医疗系统和患者的影响等。通过审查评估报告，美国 FDA 将确定 REMS 是否实现了预期目标、其风险管理策略是否需要修改等内容。

**1.1.3 实施 REMS 的考量要素** 无论是生物药还是化学药，并不是所有药品都可以实施 REMS。对于哪些药品应实施 REMS，美国 FDA 通常会综合考虑药品创新程度、疗效和安全性等因素具体而言，包括可能与药物有关的任何已知或潜在不良事件的严重性以及此类事件在适应证人群中的发生率、药品用于适应证的预期效果、适应证的严重程度、是否为新的分子实体、预期用药周期或实际治疗时间、估计可能使用该药品的人群数量。截至 2020 年 6 月底，FDA 现存批准的 58 项 REMS 中，共涉及 13 个生物药。

## 1.2 上市后研究和临床试验

**1.2.1 定义与类型** 2007 年, FDAAA 第 901 条授权 FDA 对批准的药品和生物制品提出上市后研究和临床试验的要求, 而对于这类“研究和临床试验”, 美国《食品药品管理补充法案》(2007 年) 将其区分为“研究 (Study)”和“临床试验 (Clinical trials)”两类, 并最终统一界定为药品的“上市后研究和临床试验制度”, 简称为“上市后研究”。具体而言, 上市后研究包括“上市后要求 (Postmarketing requirements, PMR)”和“上市后承诺 (Postmarketing commitments, PMC)”两种: 前者是指申请人需要进行的药品上市后所有必需的研究或临床试验; 后者是指申请人与 FDA 商定后同意进行的药品上市后的研究或临床试验, 其通常没有法规强制要求。此外, FDAAA 授权 FDA 监督药品和生物制品申请人的 PMR/PMC 进展情况。

**1.2.2 PMR 与 PMC 考量要素** 在批准新药上市后, 美国 FDA 会对与用药相关的已知的严重风险进行评估。如果已知数据提示其存在严重风险的潜在可能性, FDA 将会对所批准上市药品的持有人提出进一步开展上市后研究的要求, 即 PMR; 药品持有人需承诺开展研究, 以收集有关药品安全性、有效性或最佳用药方式等信息。需要注意的是, 只有获批药品在被评估或识别为具有“严重风险”时, FDA 才会将相应要求视为 PMR; 未被评估或识别为具有“严重风险”的药品, 在 FDA 与药品持有人商定同意后会相应要求视为 PMC。此外, 在上市后研究或临床试验过程中, FDA 会要求收集特定的不良事件案例、定期汇总和评估不良事件信息、按年度提交研究进展报告等, 从而加强上市后药物警戒管理, 监督 PMC 实施。

## 2 以英夫利昔单抗为例的上市后风险管理要求

### 2.1 英夫利昔单抗简介

英夫利昔单抗最早由 Centocor Ortho 生物技术公司(该公司于 1999 年被强生公司收购)研发, 于 1998 年 8 月经 FDA 批准在美国上市, 商品名为类克 (Remicade)。该药是一种肿瘤坏死因子 (TNF) 阻滞剂, 通过阻断 TNF 的活性来抑制免疫系统, 用于治疗克罗恩病、儿科克罗恩病、溃疡性结肠炎、儿科溃疡性结肠炎、类风湿关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎以及斑块状银屑病等。2016 年以来, FDA 先后批准 Celltrion 公司、三星生物制药、辉瑞制药、安进公司的英夫利昔单抗类似药上市, 详见表 1。

表 1 英夫利昔单抗及其生物类似药信息

Tab 1 Information on infliximab and its biosimilars

类别	商品名	通用名	生产厂家	获批日期
原研药	Remicade	Infliximab	Centocor Ortho	1998-08-24
生物类似药	Inflectra	Infliximab-dyyb	Celltrion 公司	2016-04-05
生物类似药	Renflexis	Infliximab-abda	三星生物制药	2017-04-21
生物类似药	Ixifi	Infliximab-qbtx	辉瑞制药	2017-12-13
生物类似药	Avsola	Infliximab-axxq	安进公司	2019-12-06

英夫利昔单抗最常见的不良反应为感染（如上呼吸道、鼻窦炎和咽炎等）、输液相关反应、头痛和腹痛，发生率 > 10%；重大不良反应风险为严重感染（如活动性肺结核，包括潜伏性肺结核的再激活）、侵入性真菌感染（包括组织胞浆菌病、球菌病）以及细菌、病毒和其他由于机会性病原体引起的感染等。此外，该药的另一类严重不良反应为淋巴瘤及其他恶性肿瘤，已发现有报道病例。

## 2.2 英夫利昔单抗的 REMS

在 2007 年开始实施 REMS 后，Centocor Ortho 公司于 2009 年 11 月向美国 FDA 提交类克的 REMS 并获批准，其目的在于通过提醒和警告 HCPs 与使用类克相关且未被识别的组织胞浆菌病和其他侵袭性真菌感染，并就此风险进行患者教育。该 REMS 共包括用药指南、沟通计划和评估报告提交时间表 3 个要素。值得一提的是，对生物类似药而言，FDA 要求当原研药具有 REMS 时，类似药也必须具有 REMS，并建议与原研药共享使用同一个的 REMS，否则应在类似药与原研药各自不同的 REMS 中具有相同的目标和要求。

### 2.2.1 用药指南

类克的用药指南中列出 9 个主要问题，包括关于类克的最重要信息（Most important information）、类克产品介绍、不宜接受类克治疗的人群、在使用类克过程中与医师保持沟通的建议、如何使用类克、使用类克时可能出现的不良反应、使用类克时的注意事项、类克的主要成分和其他信息等。以此帮助患者了解药品以及使用注意事项、存在的不良反应和风险。例如在类克用药指南的最重要信息一栏中，强调关于该药品最重要的风险信息是导致感染和肿瘤的严重副作用；在使用前，患者需要向医师说明身体健康情况（包括患过任何类型的肿瘤），以便医师评估患者的健康状况；在使用过程中，患者需要注意时刻与医师保持必要的沟通，当患者出现任何感染的迹象时，必须马上告知医师。REMS 要求每次使

用英夫利昔单抗时，医务人员都要向患者发放一份用药指南。Centocor Ortho 公司需向医疗机构的输液中心（以下简称“输液中心”）提供最新的指南，并在销售包装盒上注明“向患者提供用药指南”字样。

2.2.2 沟通计划 沟通计划的对象是 HCPs，主要通过 REMS 网站、发放教育材料等工具开展。英夫利昔单抗的网站地址为 [www.remicade.com](http://www.remicade.com)，该网站主要向患者介绍类克，包括“了解类克”“继续使用类克”以及“类克的输液过程”等栏目。

根据 REMS 要求，Centocor Ortho 公司发放的教育材料有面向医疗保健服务者、输液中心、患者等不同群体的信件和指南，主要内容均围绕使用英夫利昔单抗存在的风险和注意事项，但在面向群体、信件框架和主要内容方面存在差异，详见表 2。

表 2 英夫利昔单抗教育材料的主要内容

Tab 2 Key elements of infliximab educational materials

教育材料	材料形式	面向群体	主要内容
致医疗保健服务者信函	信件	处方医师	要求向患者提供用药指南 开处方时的考虑事项
致输液中心信函	信件	输液中心	要求向患者提供用药指南 要求向医疗保健者传递此函 处方者开处方时的考虑事项
严重真菌感染教育指南	常规指南	处方医师/输液中心	严重真菌感染风险 严重真菌感染类型 治疗全过程中的用药注意事项
用药指南	问答式指南	患者	患者用药指导

2.2.3 评估报告提交时间表 根据 REMS 计划，Centocor Ortho 公司需从 REMS 批准之日起 18 个月、3 年和 7 年时向美国 FDA 提交 REMS 评估。并且为便于提供尽可能多的信息，同时留出合理的时间准备提交，美国 FDA 要求每项评估的提交时间不早于评估的提交截止日期前 60 天，且不晚于截止日期。

而英夫利昔单抗 REMS 由于其用药指南于 2011 年 2 月修订更新，后经 FDA 审查确定英夫利昔单抗不再需要 REMS 来确保其收益超过风险，故于 2011 年 8 月被 FDA 撤回。

## 2.3 英夫利昔单抗的上市后研究



自英夫利昔单抗首次上市以来，美国 FDA 先后 5 次向 Centocor Ortho 公司提出 PMR 和 PMC 要求，共涉及 8 个方面的研究，详见表 3。

表 3 英夫利昔单抗上市后研究实施情况

Tab 3 Post-marketing study implementation of infliximab

提出	计划完成时间	类型	内容	状态
第 1 次	2020-03-31	PMR	增强的药物警戒计划	进行中
第 2 次	2013-09-30	PMC	怀孕期间妇女接触英夫利昔单抗登记研究	已提交
第 3 次	2018-12-01	PMC	治疗成年银屑病患者多中心登记计划	延迟
第 4 次	2027-06-30	PMC	治疗儿科克罗恩病患者的登记计划	进行中
第 5 次	2019-06-30	PMR	储存样本库进行未来评估研究计划	已完成
	2045-12-31	PMR	扩大儿科炎症性肠病登记计划	进行中
	2018-06-30	PMR	安全性和药动学试验	延迟
	2045-12-31	PMC	分析儿科炎症性肠病注册样本的研究计划	进行中

2.3.1 第 1 次 PMR FDA 第 1 次提出的 PMR 是增强药物警戒管理，用于报告使用英夫利昔单抗治疗的儿童、青少年和青年人（年龄不超过 30 岁）发生恶性肿瘤不良反应的信息。FDA 要求 Centocor Ortho 公司主动询问不良反应报告者以获得与恶性肿瘤诊断有关的未知临床信息，同时要求加快向 FDA 报告初始和后续信息。该项研究计划长达 10 年，以收集、分析数据从而确定恶性肿瘤发生的风险。该项研究原本预计 2020 年 3 月完成，但目前仍正在进行中。

2.3.2 第 2 次 PMC FDA 第 2 次提出的研究为 PMC，主要针对患有克罗恩病、类风湿性关节炎和银屑病关节炎的孕妇，对其在怀孕期间使用英夫利昔单抗的情况进行前瞻性和观察性的登记研究，评估了使用英夫利昔单抗的妊娠风险。该项研究结果已于 2013 年提交。

2.3.3 第 3 次 PMC 这一次，Centocor Ortho 公司同意在美国进行一项前瞻性、多中心的注册，主要针对 4 000 名在美国使用英夫利昔单抗的成人银屑病患者。研究计划收集有关患者特征、人口统计学等数据，以描述和评估包括严重感染、结核病、自身免疫反应和死亡等严重不良事件以及其他不良事件的发生率。目前，该项研究由于患者招募困难被推迟，但仍在进行中。



2.3.4 第 4 次 PMC 在 FDA 第 4 次提出的 PMC 中, Centocor Ortho 公司针对 0-19 岁的克罗恩病儿童患者, 通过设计和实施正在接受英夫利昔单抗治疗的患者登记表, 收集人口统计学、疾病特征、同期用药史等信息, 以获得长期临床疗效和安全性信息。目前, 该项研究计划正在进行中, 预计 2027 年完成。

2.3.5 第 5 次 PMR 和 PMC FDA 第 5 次共提出的 4 项研究计划, 具体如下: 第 1 项 PMR 通过调查患者病理样本进行长期评估的研究, 以确定易使炎症性肠病患者发展为肝脾 T 细胞淋巴瘤的基因突变和其他生物标志物, 该研究于 2019 年完成但尚未提交结果; 第 2 项 PMR 是扩大儿科炎症性肠病登记, 计划将溃疡性结肠炎和不明原因结肠炎的儿科患者包括在内, 该计划目前正在进行中, 预计 2045 年 12 月完成; 第 3 项 PMR 是安全性和药理学试验, 以评估儿科溃疡性结肠炎和儿科克罗恩病患者最低用药剂量, 目前该研究由于入组人数过少而处于延迟状态; 第 4 项是 PMC, 计划使用新测定方法分析来自儿科炎症性肠病登记样本, 目前该研究正在进行中, 并预计 2045 年 12 月完成。

### 3 美国生物药上市后风险管理特点

与小分子化学药不同, 生物药的不良反应更多由其药效学效应和个体免疫反应引起, 故生物药的潜在不良反应更频繁地涉及血栓、感染、全身炎症反应和良性、恶性或不确定性肿瘤等[18]。故相对于化学药, 美国在生物药上市后风险的监测中也更为严格, 持续时间也 longer。

#### 3.1 多角色参与风险管理

从 FDA 实行的 REMS 来看, 美国生物药上市后风险管理由多角色参与, 包括政府部门、制药企业、输液中心、医疗保健服务者以及患者等多个利益相关方。其中, FDA 制定相应规定和指南, 由药品评估与研究中心 (Center for Drug Evaluation and Research, CDER) 的风险管理部 (Division of Risk Management, DRM) 协调生物制品评估和研究中心 (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER) 统筹生物药上市后风险管理, 包括所有 REMS 的评审、修订和评估等; 制药企业承担其产品上市后风险的教育和培训责任, 提供教育材料, 以提高用药者对生物药使用风险的认识水平; 输液中心每当使用药品时都需要向患者发放用药指南, 确保患者对所用药物的充分了解以及对生物药风险性的警觉; HCPs 保持与患者的充

分沟通，提供生物药的咨询途径，以便及时发现不良反应，降低药物风险的损害。而与化学药不同的是，生物药的 REMS 中致力于登记所有患者，要求尽可能确保每一位患者都注册参加 REMS 计划，以进一步支持生物药长期的安全使用研究。

### 3.2 与患者有效沟通

美国 FDA 通过用药指南向患者传达生物药的信息和相关注意事项，以确保患者对所用药物有一定认识；同时，要求制药企业通过 REMS，确保 HCPs 和患者在整個用药过程时刻保持沟通，HCPs 须向患者说明生物药的特殊性，以及生物药的潜在风险等相关信息。值得一提的是，与化学药不同，由于生物药在免疫原性方面存在的风险，故在与患者沟通的过程中，REMS 更加强调对患者的定期检查，以便时刻关注患者的自身免疫、感染以及过敏等情况。此外，HCPs 需提供有效的患者咨询途径，并提醒患者用药过程中的注意事项，了解患者用药后情况，及时监测并报告患者出现的不良反应。同时，制药企业需建立专门的产品网站，提供联系方式和患者反馈系统，通过多途径的沟通交流，以降低不良反应的发生风险，支持 REMS 系统的运作。

### 3.3 加强上市后研究，进行持续监测和评估

笔者通过对 2016—2020 年美国 FDA 批准的化学药和生物药开展上市后研究的情况进行统计比较后发现，相较于化学药平均 5 423 天的上市后研究持续周期，生物药上市后研究平均周期为 6 507 天，可见对生物药的上市后风险更强调持续、长期的监测和管理。而 FDA 通过要求生物药上市申请人实施上市后研究，可以有效弥补新药上市时存在未被发现的风险的缺陷；另一方面，通过评估已知的严重不良反应风险，对相应不良事件加强监测，可以及时发现或预防严重不良反应的发生，确保患者用药安全。并且生物药上市申请人每年按时提交研究进展报告，可进行长期持续监测与评估，以降低生物药的潜在风险。此外，FDA 在 REMS 中亦要求申请人定时提交风险评估报告，以保证对上市生物药长期动态的监管。

## 4 我国生物药上市后风险管理的现状与改进

### 4.1 我国上市后风险管理现状及问题

2019 年，我国新修订的《药品管理法》中第七十七条提出，“药品上市许可持有人应当制定上市后风险管理计划，开展上市后研究，加强持续管理”。在其配套规章《药品注册管理办法》第三十九条中规定，“药品审评中心必要时需在药品注册证书的附件中附药品上市

后研究要求”。

在宏观层面，尽管我国通过法律法规对药品上市后管理做出了要求，但目前我国上市后风险管理活动主要集中在药物警戒制度的建设，对于上市后研究的具体要求，我国尚未制定系统、具体的实施细则和指南。在微观层面，由于我国医患之间因医药专业性导致的沟通困难以及信息不对称问题仍然十分严重，制药企业与医疗服务提供方进行有关产品的学术交流较少等问题的存在，我国目前的医疗卫生体系仍缺乏覆盖制药企业、医院、药师、患者等在内的沟通机制与平台，难以从微观层面做好上市后风险管理。尤其对于生物药而言，其在我国上市时间较短，且正处于密集研发与申报的阶段，对于其上市后管理的要求，应积极发挥各利益相关者作用，建立上市后安全风险管理与评价的科学体系。

## 4.2 美国相关管理经验的启示及相应建议

### 4.2.1 鼓励多方参与风险管理，及时报告不良反应对

生物药的风险进行上市后评估需要各种各样的数据来源，包括从患者登记到就诊的记录以及纸质或电子治疗数据等。目前，我国正在建立以药品上市许可持有人（MAH）为主体的上市后管理和药物警戒管理体系。在当前生物药产业的快速发展阶段，单抗类药物、生物类似药等陆续上市，而在医疗机构、患者等对生物药的认知度不高的背景下，建议我国规定 MAH 在承担主体责任的同时，应尽可能吸纳利益相关方参与上市后管理。一方面，持有人可就上市生物药用药特殊性与安全性风险，针对医疗机构、医务人员、零售药店、患者等开展用药教育和培训，提高各方对生物药用药特性的理解及对其潜在风险的认识。另一方面，我国药品监督管理部门可借助医疗机构资源，开展生物药用药处方以及用药患者等信息登记管理，加强患者用药回访管理，保障用药记录的可追溯性，以便及时发现并报告用药风险和不良反应。

### 4.2.2 建立有效沟通途径，提升患者用药风险意识

患者作为药品使用者，受药品安全风险的直接影响。因此，美国 FDA 一直强调保障患者在上市后风险管理中的参与度与权益。为更好地在我国实施生物药上市后风险管理，建议 MAH 可以建立并维护生物药专题网站，公开药品详细信息，包括说明书、用药指南、注意事项，甚至严重不良反应警告等，以供公众自主查阅学习。此外，建议 MAH 在网站上提供直接沟通途径，以获得及时的反馈。

另一方面，我国需要促进医患双方对生物药可能存在的风险开展有效沟通，并提供患者

用药咨询的途径，保障患者对所用药物的知情权和所用药物存在风险的知晓，提高患者的用药依从性。同时，我国还需针对生物药上市后风险进行专门化管理，通过发放生物药专药专用的用药指南或宣传手册等方式，鼓励患者了解所使用药物，提高患者风险意识并进行自我用药管理。

#### 4.2.3 推进上市后研究，加强持续监测与管理

目前我国药物警戒制度仍在建设中，但药物警戒活动主要围绕不良反应监测开展工作，在上市后风险管理方面仍有所欠缺，且尚未建立专门针对生物药上市后风险管理的法规或指南。建议我国进一步完善上市后研究管理制度，对新上市生物药的临床用药安全性进行及时监测，与 MAH 保持沟通并提出研究要求。在此过程中，需要制定详细的配套技术指南以提供行业指导，并建立信息公开制度，将相关研究信息通过网站等途径进行公开，提高公众对生物药临床使用和上市后研究的认知度，促进相应研究的顺利进行。

## 5 结语

美国生物药上市后的风险管理措施主要采取 REMS 和“上市后研究和临床试验制度”两种方式，其中后者包括 PMR 和 PMC 两类。美国 FDA 通过出台具体指南，鼓励多角色参与，以实现与患者的有效沟通，对生物药风险进行持续监管。而我国在生物药上市后的风险管理方面仍存在欠缺，故可借鉴美国相关经验和措施。建议我国尽可能吸纳利益相关方参与上市后风险管理，建立与患者开展有效沟通的机制与平台，提升患者用药风险意识，并且进一步完善上市后研究管理制度，保证对生物药用药风险的持续监管，保障患者用药安全。

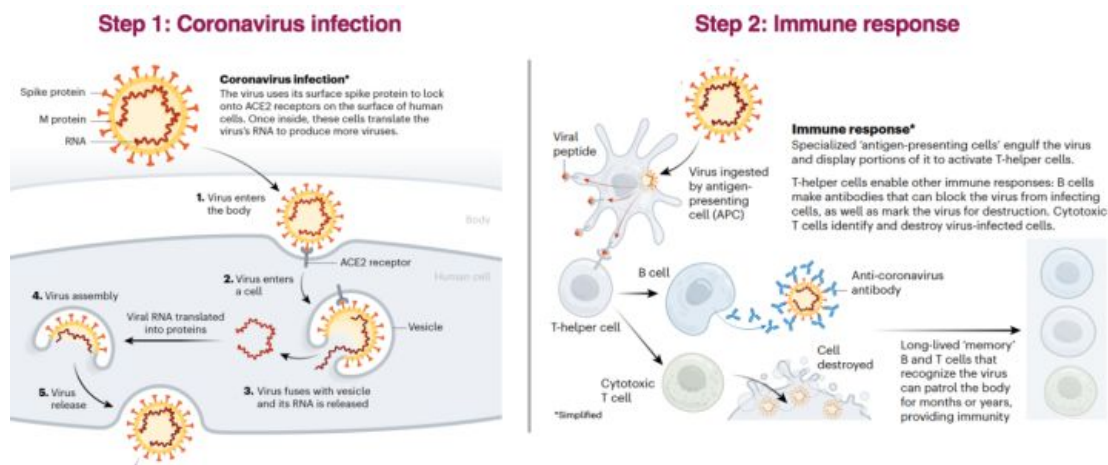
## 学习园地

### 冠状病毒疫苗开发的类型以及病毒大流行的机理

#### 一、针对冠状病毒的疫苗设计方向

新冠肺炎疫情继续在全球肆虐，接种疫苗是防控 COVID-19 的最经济有效的手段，在中国公布新型冠状病毒的全基因序列后，多国都宣布启动 COVID-19 的疫苗研发工作。我国国

家科研攻关组布局了五条技术研发路线，分别是灭活疫苗、核酸疫苗、重组疫苗、腺病毒载体疫苗、减毒流感病毒载体疫苗。



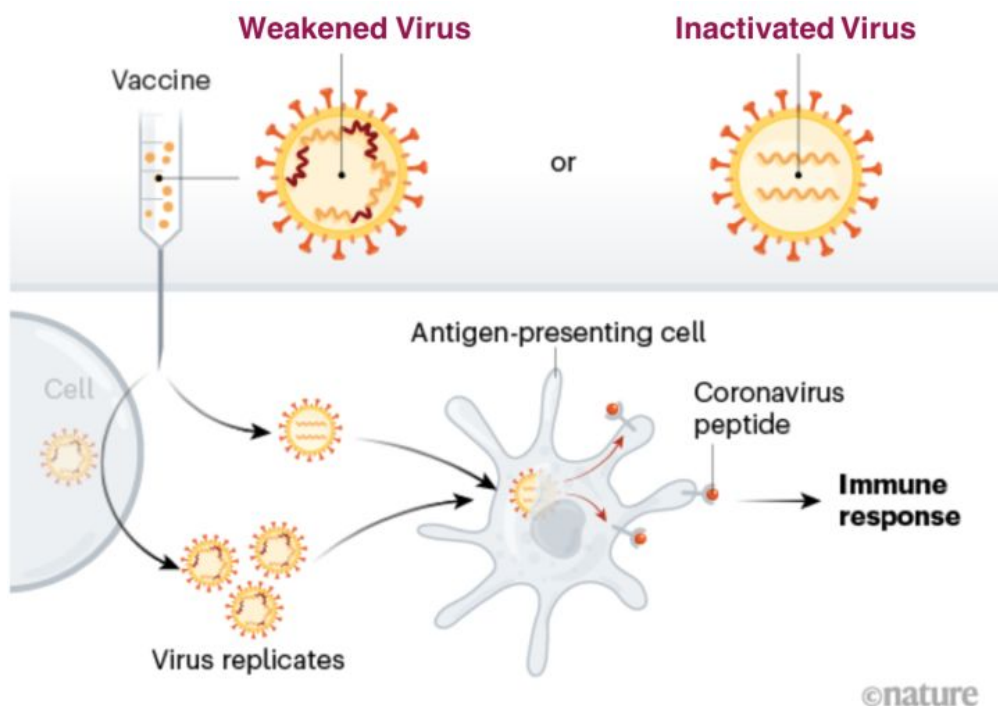
### （一）前言

以 SARS 为例：SARS-CoV-2 入侵人体细胞（Coronavirus infection）并引发人体产生免疫反应（Immune response）的示意图如上图所示。

**Step1:** 病毒的 S 蛋白（Spike protein）与宿主细胞上的 ACE2 受体识别结合后进入细胞，病毒的 RNA 本身可充当 mRNA，劫持宿主细胞的核糖体，从而完成在宿主细胞内复制与翻译的过程，生成自身需要的 RNA 聚合酶以及各种组装蛋白，使得病毒重新组装进而大量释放。

**Step2:** 宿主体内的抗原呈递细胞（APCs）可以识别病毒，并将病毒多肽展示给辅助 T 细胞（T-help cell），辅助 T 细胞可以通过刺激激活杀伤 T 细胞，将感染病毒的细胞杀死（细胞免疫）。更重要的它刺激 B 细胞增殖，产生中和抗体或者可标记病毒抗原的抗体，最终消灭病毒。（体液免疫）。

### （二）病毒疫苗种类及新冠病毒疫苗研发概况



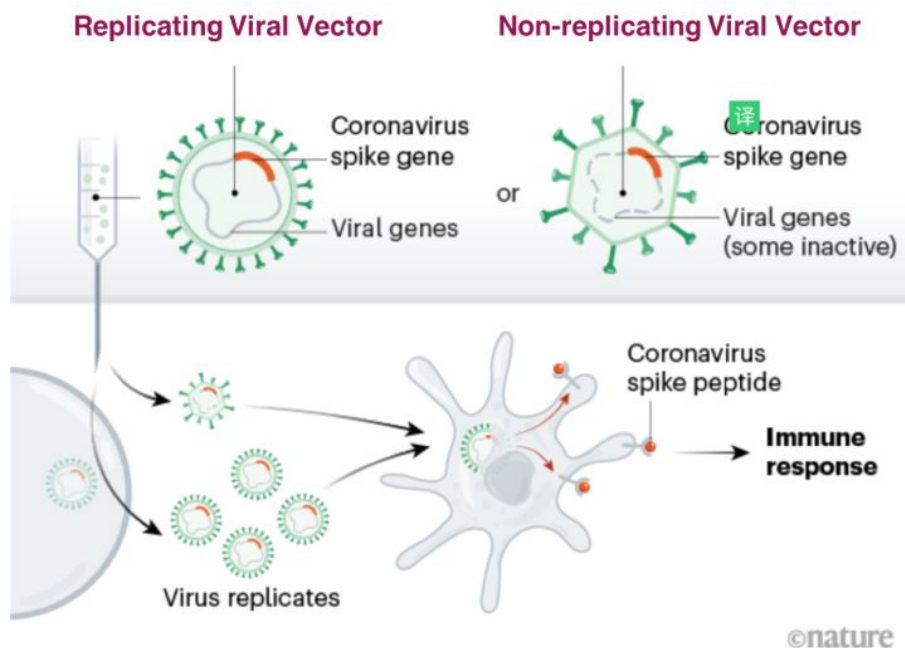
### 1、减毒活疫苗

是对病原体进行减毒处理（利用体外传代或基因重组等方法）而得到的致病力减弱、免疫原性良好的一种由完整的病毒组成的疫苗制品。减毒活疫苗的免疫原性强，可引起更大范围的免疫反应，产生更持久的保护作用。但是减毒活疫苗中含有活病原体，存在隐形感染隐患，且由于不同的活疫苗中病原体的致病能力各不相同，减毒活疫苗存在一定的毒力回升风险，总体的安全性并不高。

### 2、灭活疫苗即死疫苗

是病毒通过理化方法灭活研制，需要进行多次试验和筛选才能找到既失去致病能力又不至于完全丧失激活人体免疫反应的病毒。灭活疫苗保留了病毒原有的表面蛋白，抗原性与活病毒相似，但已经无法在宿主体内复制与引发感染，不存在毒力回升的问题。因此，与减毒活疫苗相比，灭活疫苗的安全性更高，不会导致人体感染。灭活疫苗不能模拟自然感染，免疫原性不足，因此其效果低于减毒活疫苗，但可以通过增加剂量和接种次数弥补。灭活疫苗的技术路线发展成熟，研发时间短。

### 3、病毒载体疫苗

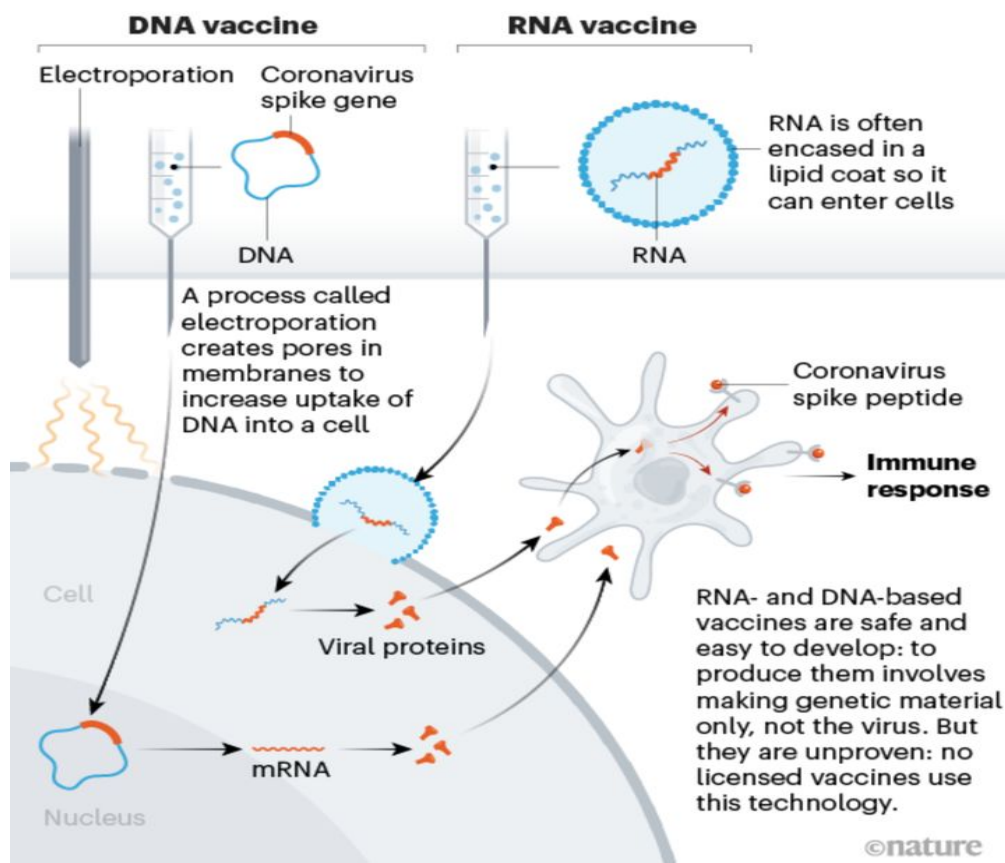


① 复制型病毒载体疫苗: 我国的新冠疫苗的 5 条研发路线中有 1 条就是流感病毒载体疫苗, 这类疫苗安全性较高, 但是针对载体产生超强的免疫反应可能会削弱疫苗本身的有效性。以现有的流感病毒疫苗中的减毒的流感病毒作为载体, 将编码 SARS-CoV-2 S 蛋白的基因转入到流感病毒载体的基因内, 让流感病毒表面表达 S 蛋白。以流感病毒为载体的新冠病毒疫苗可以同时预防新冠肺炎和流感, 且流感病毒无 DNA, 没有将流感病毒 DNA 整合进宿主基因组的风险。但流感病毒的容量较小, 限制了可插入外源基因的范围, 且载体的靶向性不高。

② 非复制型病毒载体疫苗: 腺病毒作为常用的疫苗载体, 它的结构小、安全性好、感染范围广及重组腺病毒获得方便等特点。腺病毒载体技术是以改造后无害的腺病毒为载体, 将 S 蛋白的基因转入腺病毒的基因内(与流感病毒载体不同的是, 腺病毒表面并不会表达 S 蛋白)。接种该疫苗后, 腺病毒载体会进入细胞, 由于基因缺陷, 腺病毒本身无法复制, 但其基因内的 S 蛋白基因会转录翻译表达 S 蛋白, 这种 S 蛋白会从细胞内转移到细胞外, 从而引动人体的免疫应答, 效果较好。无法自我复制的腺病毒则会被人体免疫机制清除, 不会对人体造成影响, 安全性高。埃博拉疫苗(腺病毒载体疫苗)的研发经验为此次 SARS-CoV-2 的疫苗研发奠定了一定的基础。

#### 4、核酸疫苗



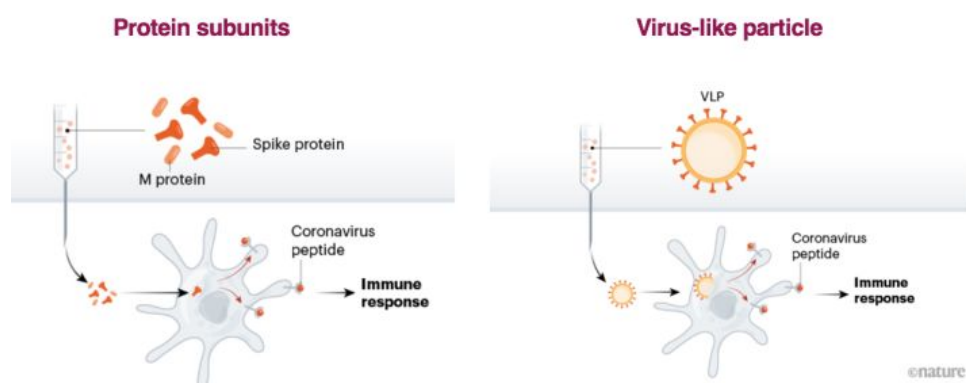


① DNA 疫苗: 直接将编码病毒抗原基因片段的 DNA 序列 (常用质粒) 注入宿主, 使病毒的抗原蛋白在宿主体内表达, 进而激活体液免疫和细胞免疫。该类疫苗能模仿活病毒感染方式合成内源性抗原, 并被呈递给 MHC I 类分子诱导 CD8+T 细胞产生杀伤作用。DNA 疫苗的制备不需要获得病毒, 研发机构可以根据中国分享的 SARS-CoV-2 的基因序列直接制造疫苗。然而, DNA 疫苗的缺点在于这种外来的 DNA 可能会与细胞自身的 DNA 整合, 因此 DNA 疫苗尤其需要关注安全性。

② mRNA 疫苗: 与 DNA 疫苗的技术路线类似, mRNA 疫苗的原理是将病毒抗原的 mRNA 制为疫苗, 注入宿主的 mRNA 可以表达病毒的抗原蛋白, 从而诱发机体产生免疫应答。直接用 mRNA 做疫苗, 无需像 DNA 疫苗一样需先进入细胞核完成转录过程再在胞浆进行蛋白质的翻译表达, mRNA 疫苗可以直接在细胞浆内合成蛋白, 比 DNA 疫苗省了一步。mRNA 疫苗的步骤简化, 不用担心病毒 DNA 整合到宿主 DNA 上。但是, mRNA 不如 DNA 或蛋白质稳定, 其最大的缺陷就是容易降解, 如何保证 mRNA 能够顺利进入宿主细胞并产生具有一定免疫原性的蛋白质是一个难点。



## 5、基于蛋白类疫苗



① 基于 S 蛋白的疫苗：基于蛋白质的疫苗不需要培养病毒，只需要知道病毒的基因序列，再利用现代生物技术合成病毒的蛋白质（重组蛋白）即可。由于不需要培养病毒，该类疫苗比灭活病毒疫苗开发更快，需要找到最强抗原效应的蛋白是该类疫苗成功研发的关键--S 蛋白被认为是 SARS-CoV-2 与人体细胞上的 ACE2 受体的结合部位，体外完成 S 蛋白的表达后再将其用于制备疫苗。这种疫苗保留了病毒的抗原性而没有病毒的致病性，不会因病毒感染而致病，安全性好。由于体外表达的蛋白通常由 MHC II 分子呈递，所以基于蛋白质的亚单位疫苗无法像载体疫苗一样在细胞内表达抗原进而被 MHC I 呈递而激活 T 细胞发挥杀伤作用。

② 基于病毒外壳的疫苗：该类疫苗为病毒空外壳（Virus-like particle, VLP），不含有病毒的遗传物质。通过病毒外壳模拟冠状病毒的结构，具有抗原性而不会使宿主产生感染。安全性较高，但是生产这种 VLP 较为困难。

## 二、导致新冠病毒大流行的复杂机理

### 1、“杀手”家庭

在所有攻击人类的病毒中，冠状病毒是很大的。它们的直径为 125 纳米，对于使用 RNA 进行复制的病毒来说，它们的体积也相对较大，而 RNA 是大多数新出现疾病的来源。但是新冠病毒的基因组确实很突出。它们有超过 3 万个碱基，是所有 RNA 病毒中基因组最大的。它们的基因组是 HIV 和丙肝的三倍多，是流感的两倍多。

新冠病毒也是为数不多具有基因组校对机制的 RNA 病毒之一，这种机制可以防止病毒积累可能削弱自身的突变。这种能力可能就是为什么普通抗病毒药物，如利巴韦林(ribavirin)

可以阻止疱疹病毒，却不能抑制新冠病毒的原因。这些药物通过诱导突变来削弱病毒。但在新冠病毒中，校对机制可以剔除了这些变化。

突变对病毒有其优势。流感病毒变异的频率比冠状病毒高出三倍，这一速度使它们可以迅速进化并避开疫苗。但冠状病毒有一种特殊的技巧，赋予它们致命的活力：它们经常重组，将其 RNA 片段与其他冠状病毒交换。通常，这是相似病毒之间相似部分的无意义交换。Rambaut 说，但是，当两个遥远的冠状病毒亲属最终出现在同一个细胞中时，重组可能导致更可怕的病毒版本，感染新的细胞类型，并跳到其他物种。

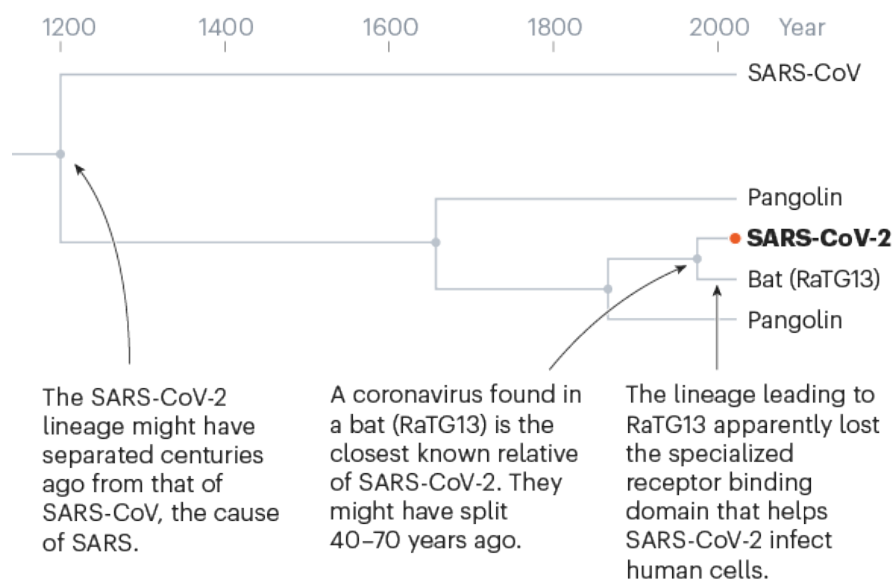
重组经常发生在蝙蝠身上，它们携带 61 种已知会感染人类的病毒。有些种类的蝙蝠甚至携带 121 种。在大多数情况下，病毒不会伤害蝙蝠，关于蝙蝠的免疫系统为什么能对付这些入侵者有几种理论。今年 2 月发表的一篇文章认为，感染病毒的蝙蝠细胞会迅速释放一种信号，使它们能在不杀死病毒的情况下成为病毒宿主。

对第一种冠状病毒何时诞生的估计差异很大，从 1 万年前到 3 亿年前不等。科学家们现在已经发现了几十种毒株，其中有 7 种会感染人类。在引起普通感冒的四种冠状病毒中，有两种（OC43 和 HKU1）来自啮齿动物，另外两种(229E 和 NL63)来自蝙蝠。导致 SARS、MERS 和新冠肺炎的病毒均来自蝙蝠。但科学家们认为，通常会有一个中间宿主。在 SARS 疫情中，中间宿主被认为是在野生动物交易中的果子狸。

新冠病毒的起源仍然是一个悬而未决的问题。研究人员说，这种病毒与在中国云南一个山洞里发现的蝙蝠体内的病毒有 96% 的遗传物质相同，这是一个令人信服的论据，证明它来自蝙蝠。但有一个关键的区别。新冠病毒的刺突蛋白（S 蛋白）有一个被称为受体结合域的部分，这是它们成功进入人类细胞的关键。新冠病毒的结合域特别有效，它与云南蝙蝠病毒有着重要的区别，后者似乎不会感染人类。

## A FAMILY OF KILLERS

Researchers are trying to work out the evolutionary relationships between the new coronavirus (SARS-CoV-2) and others in a large family of related viruses (a simplified version is shown below). A study, which has not yet been peer reviewed, suggests a possible scenario for how SARS-CoV-2 evolved.



更为复杂的是，穿山甲中也携带了一种冠状病毒，这种病毒的受体结合域与人类的几乎完全相同。但是其余的冠状病毒只有 90% 的基因相似，因此一些研究人员怀疑穿山甲不是中间宿主。突变和重组都在发生作用，这使绘制新冠病毒谱系图的工作越发棘手。

在过去 40 到 70 年的某个时候，新冠病毒的祖先从蝙蝠冠状病毒版本中分离出来，后者随后失去了其祖先中存在的有效受体结合域，但保留在新冠病毒中。4 月 21 日发表的一项研究使用了一种不同的方法，得出了非常相似的结论。

这些结果表明冠状病毒家族的悠久历史。蝙蝠和穿山甲中的许多冠状病毒分支可能携带与新冠病毒相同的致命受体结合区，包括一些可能具有类似能力导致大流行的病毒。第二项研究的合著者、加州大学伯克利分校的进化生物学家 Rasmus Nielsen 说：“有必要继续进行监测，并对通过人畜共患传染病传播的新病毒毒株的出现提高警惕。”

## 2、“一箭双雕”

虽然已知的人类冠状病毒可以感染多种细胞类型，但它们都主要引起呼吸系统的感染。不同之处在于，引起普通感冒的四种病毒很容易攻击上呼吸道，而 MERS 和 SARS 更难控制上呼吸道，但它们更容易感染肺部细胞。

但不幸的是，新冠病毒可以非常有效地做到上述两点。芝加哥大学的病理学家 Shu-Yuan

Xiao 说，这给了它两个立足点。一个邻居的咳嗽能向你传播 10 个病毒颗粒，这可能足以在你的喉咙里引起感染。但呼吸道上的纤毛可能会发挥它们的作用，清除入侵者。Xiao 表示，如果邻居离你较近，并向你咳出 100 个颗粒，那么病毒可能会一路传播到肺部。

这些不同的能力可能解释了为什么新冠肺炎患者有如此不同的经历。这种病毒可以从喉咙或鼻子开始，引起咳嗽，扰乱味觉和嗅觉，然后在那里结束。或者它会一直到达肺部，使整个器官变得衰弱。研究冠状病毒的爱荷华大学免疫学家 Stanley Perlman 说，它是如何到达那里的？是一个细胞一个细胞地移动，还是以某种方式被冲下？目前还不清楚。

德国慕尼黑的传染病医师 Clemens-Martin Wendtner 说，可能是免疫系统出了问题，让病毒潜入进肺部。大多数感染者会产生中和抗体，这些中和抗体是免疫系统定制的，可与病毒结合并阻止其进入细胞。但有些人似乎无法做到。这可能就是为什么有些人在出现轻度症状一周后就康复了，而另一些人则因迟发性肺部疾病而受到打击。但是这种病毒也可以绕过喉部细胞直接进入肺部。

Wendtner 说，患者可能会患上肺炎，但不会出现轻微的症状，如咳嗽或低烧。有这两个感染特点意味着新冠病毒可以将普通感冒冠状病毒的传播能力与 MERS 和 SARS 的致死率混合在一起。这是一种不幸而危险的冠状病毒的毒株组合。

考虑到它的近亲 SARS 缺乏这种能力，新冠病毒在上呼吸道感染并活跃繁殖的能力令人吃惊。上个月，Wendtner 公布了他的团队从 9 名新冠肺炎患者的喉咙中培养出病毒的实验结果。结果显示，病毒正在那里积极地繁殖和传染。这就解释了近亲之间的一个重要区别。即使在症状开始前，新冠病毒就能将病毒颗粒从喉咙中释放到唾液中，然后很容易地在人与人之间传播。SARS 在这方面的效果要差得多，只有当症状全面爆发时才会过去，这使它更容易控制。

这些差异导致人们对新冠病毒的杀伤力产生了一些困惑。一些专家和媒体报道称，这种病毒的致死率低于 SARS，因为它杀死了约 1% 的感染者，而 SARS 的致死率大约是新冠病毒的 10 倍。但是 Perlman 说，这种看法是错误的。新冠病毒更容易感染人类，但许多感染不会发展到肺部。一旦病毒进入肺部，可能同样致命。

当病毒进入肺部时，它的作用在某些方面与呼吸道病毒的作用相似，尽管仍有许多未知之处。就像 SARS 和流感一样，它会感染和破坏肺泡，肺泡是肺部的小囊，负责将氧气输送到血液中。当分隔这些囊和血管的细胞屏障被破坏时，来自血管的液体泄漏进来，阻止氧气进入血液。其他细胞，包括白细胞，会进一步堵塞气道。强大的免疫反应将清除所有的这些，但免疫系统的过度反应可以使组织损伤更严重。

Xiao 说，如果炎症和组织损伤太严重，肺部就无法恢复，病人就会死亡或留下疤痕。从病理学的角度来看，我们看不到太多的独特性。

与 SARS、MERS 和动物冠状病毒一样，对肺部的损害并不仅限于此。新冠病毒感染可引发一种过度的免疫反应，称为细胞因子风暴，可以导致多器官衰竭和死亡。这种病毒还会感染肠道、心脏、血液、精子(像 MERS 一样)、眼睛，可能还会感染大脑。

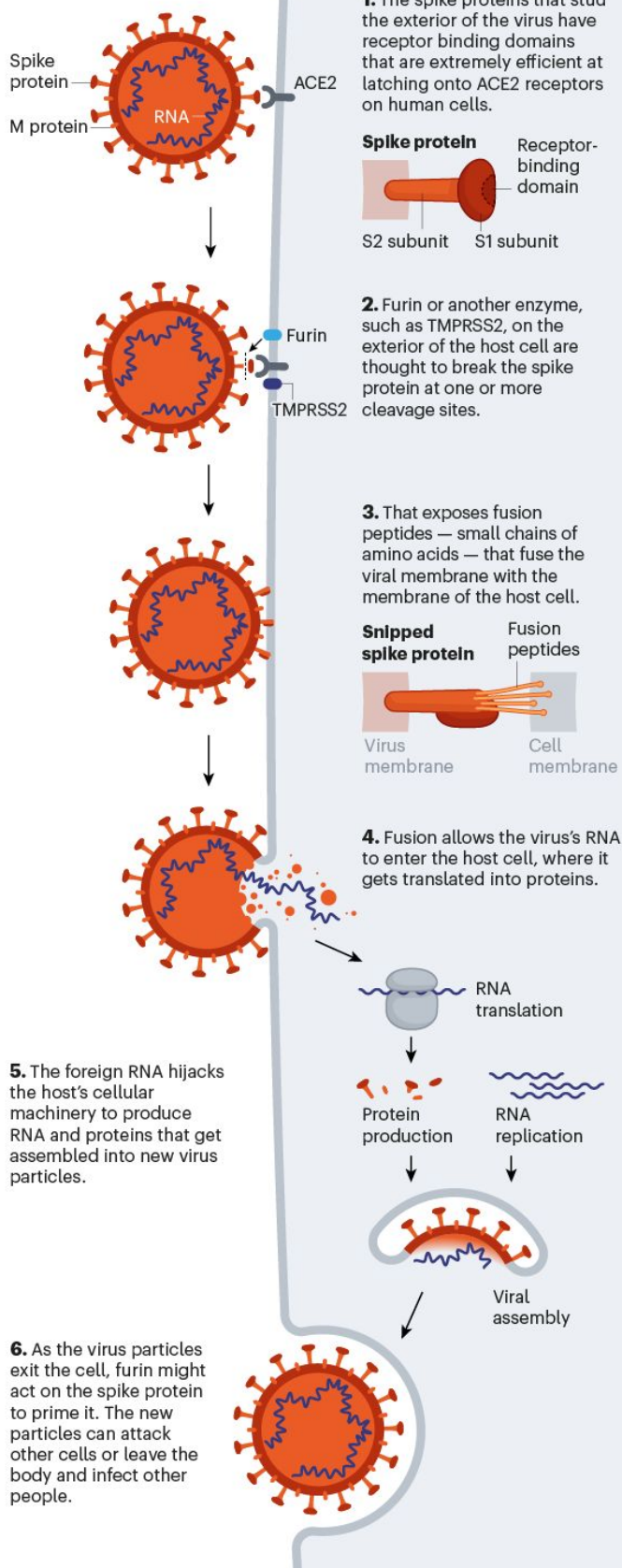
中国广州医科大学广州呼吸健康研究院在抗击 SARS 和新冠肺炎方面广受赞扬。该院副研究员关伟杰说，在新冠肺炎患者身上观察到的肾脏、肝脏和脾脏损伤表明，病毒可以在血液中传播，感染各种器官或组织。这种病毒可能会在血液供应到达的任何地方感染器官或组织。

Wendtner 说，虽然病毒的遗传物质在这些不同的组织中都出现了，但目前还不清楚这些损害是由病毒造成的，还是由细胞因子风暴造成的。他说：“我们医院正在进行尸检。更多的数据很快就会出来。”

无论是感染咽喉还是肺部，新冠病毒都会利用其 S 蛋白破坏宿主细胞的保护膜。首先，该蛋白的受体结合域与一种名为 ACE2 的受体结合，后者位于宿主细胞的表面。ACE2 在全身各器官的动脉和静脉内膜上都有表达，但在肺泡和小肠内膜上的表达尤为密集。

### DEADLY INVADER

Research suggests the SARS-CoV-2 virus has an array of adaptations that help it break into human cells — the first step in causing COVID-19 disease. Scientists are still debating many of the details.



虽然确切的机制仍然未知，但已有证据表明，病毒附着自身后，宿主细胞会在其一个专门的“切割位点”剪断 S 蛋白，暴露出融合肽，这是帮助撬开宿主细胞膜的氨基酸链，使病毒膜与之融合。一旦入侵者的遗传物质进入细胞，病毒就会控制宿主的分子机制来产生新的病毒颗粒。然后，这些后代离开细胞去感染其他人。

### 3、裂解位点

新冠病毒可以强行进入细胞。SARS 和它都能与 ACE2 结合，但是新冠病毒的受体结合域是一个特别紧密的结合。它与 ACE2 结合的可能性是 SARS 的 10 到 20 倍。Wendtner 说，新冠病毒在感染上呼吸道方面表现得非常好，甚至可能存在第二种受体，病毒可以利用这种受体发动攻击。

更令人不安的是，新冠病毒似乎利用宿主体内的 furin 酶来切割病毒的 S 蛋白。研究人员说，这令人担忧，因为 furin 在呼吸道中含量丰富，且遍布全身。它被其他可怕的病毒用来进入细胞，包括艾滋病毒、流感、登革热和埃博拉病毒。相比之下，SARS 使用的裂解分子则不那么常见，也没有那么有效。

科学家认为，furin 的参与可以解释为什么新冠病毒在细胞间、人与人之间，甚至动物与人之间的跳跃上如此出色。美国杜兰大学的病毒学家 Robert Garry 估计，新冠病毒侵入肺部的几率是 SARS 的 100 到 1000 倍。他说：“当我看到新冠病毒有那个裂解位点时，我那天晚上都没睡好。”

神秘的是，这个特殊裂解位点的遗传指令来自哪里。尽管这种病毒可能是通过重组获得的，但在任何种类的其他冠状病毒中都没有发现这种特殊的结构。确定病毒的来源可能是这个谜题中的最后一块，它将决定哪种动物是让病毒传播到人类的垫脚石。

### 4、“结束游戏”

一些研究人员希望，随着时间的推移，新冠病毒会通过一系列的突变而减弱，这些突变使病毒适应人类的生存。按照这个逻辑，它将变得不那么致命，有更多的机会传播。但是研究人员还没有发现这种减弱的迹象，可能是因为病毒有效的基因修复机制。研究冠状病毒的广州中山大学医学院院长郭德银说：“新冠病毒的基因组非常稳定，我没有看到任何由病毒突变引起的致病性变化。”

Rambaut 也怀疑，随着时间的推移，病毒会变得更温和，从而使宿主免受感染。他说：“事实并非如此，只要它能成功地感染新细胞，繁殖并传播给新细胞，它是否会伤害宿主并不重要。”

但也有人认为有可能出现好的结果。世界卫生组织 SARS 研究和流行病学部门负责人 Klaus Stohr 说，它可能会给人们提供至少部分保护的抗体。免疫系统不会是完美的，再次被感染的人仍然会出现轻微的症状，就像他们现在在普通感冒中所表现出来的那样，而且也会出现罕见的严重疾病的例子。但是这种病毒的校对机制意味着它不会很快变异，而且被感染的人将保持强有力的保护。

Stohr 说：“到目前为止，最有可能的情况是，病毒将在相对较短的时间内继续传播并感染世界大多数人口，这可能意味着一两年时间。之后，病毒将继续在人群中传播，可能会永远地传播下去。就像那四种比较温和的人类冠状病毒一样，新冠病毒会持续传播，并主要引起轻微的上呼吸道感染。”

他补充说：“出于这个原因，疫苗就没有必要了。”

之前的一些研究也支持这一观点。有研究显示，当人们接种普通感冒的冠状病毒 229E 时，其抗体水平在两周后达到峰值，在一年后才略有上升。这并没有阻止一年后的感染，但随后的感染几乎没有症状，病毒脱落的时间也更短。

OC43 冠状病毒为这次大流行的走向提供了一个模型。这种病毒也使人类患上普通感冒，但比利时鲁汶大学的基因研究表明，OC43 在过去可能是一个杀手。这项研究表明，1890 年左右，OC43 从牛身上溢出到人类身上，而牛是被老鼠感染的。科学家们认为 OC43 是 1889-1990 年世界范围内导致超过 100 万人死亡的大流行的罪魁祸首，而那场大流行以前被归咎于流感。今天，OC43 继续广泛传播，可能是因为已经形成了群体免疫。

但即使这一过程降低了 OC43 的致命性，目前也还不清楚新冠病毒是否会发生类似的情况。在猴子身上的一项研究表明，它们保留了对新冠病毒的抗体，但研究人员只报告了感染后的第一个 28 天，所以还不清楚免疫能维持多长时间。抗 SARS 的抗体浓度在 2-3 年期间也显著下降。这些降低的水平是否足以预防感染或降低严重程度还没有测试。猫、牛、狗和鸡似乎对有时会感染它们的致命冠状病毒没有免疫力，这使兽医多年来一直在争抢疫苗。

尽管人们对新冠病毒是否有免疫力存在种种疑问，但一些国家仍在提倡给康复者发放“免疫护照”的想法，让他们在不担心被感染或感染他人的情况下冒险外出。

许多科学家对较温和的冠状病毒是否曾像新冠病毒一样具有杀伤力持保留意见。

Perlman 说，人们喜欢认为“其他的冠状病毒很可怕，后来变得温和了”。这只是一种乐观



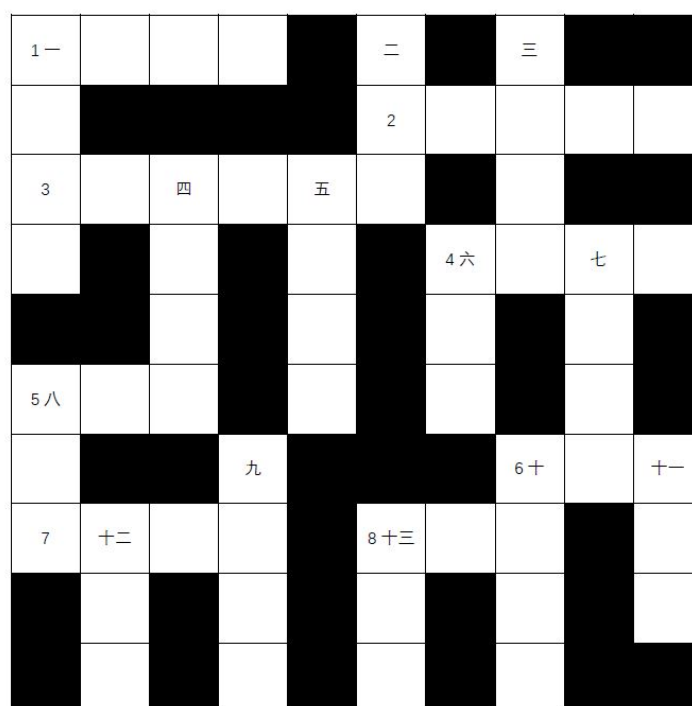
的思考方式，但我们现在还没有证据。

### 三、总结：

疫苗是对抗病毒最有效、长期可持续的措施。自新冠肺炎爆发以来，疫苗的研制的关注度持续飙升，全球各大企业与高校都在积极合作，争分夺秒的研发新冠疫苗，每一个国家，乃至我们每一个人都应该携起手，团结一致共同抗击新冠病毒。

## 休闲益智

### 药名填空



横向：

1、药物通用名：本药为选择性血管紧张素Ⅱ受体拮抗药，可特异性拮抗血管紧张素Ⅱ-1型受体(AT1)，对AT1的拮抗作用比对血管紧张素Ⅱ-2型受体(AT2)的作用强8500倍，通过选择性地阻断血管紧张素Ⅱ与AT1受体的结合，抑制血管收缩和醛固酮的释放，从而产生降

压作用。本药不抑制 ACE、肾素及其他激素受体，亦不抑制与血压调节和钠平衡相关的离子通道。

2、药物商品名：本品为不含卤素的肾上腺皮质激素类药物，是一种吸入用溶液，具有抑制呼吸道炎症反应，减轻呼吸道高反应性，缓解支气管痉挛等作用。

3、药物通用名：本品是一种多靶点叶酸拮抗剂，通过破坏细胞复制所必须的关键的叶酸依赖性代谢过程，从而抑制细胞复制。

4、药物通用名：本品是一种二氢吡啶类钙拮抗剂，与细胞膜电位依赖性钙通道的 DHP 结合部位相结合，抑制钙离子内流，从而扩张冠状动脉和外周血管。成人用量通常为一次 2~4mg，一日 1 次。

5、药物通用名：本品具有抗抑郁作用，推测与其抑制中枢神经元 5-HT 再摄取有关。动物试验结果显示，具有抑制 5-HT 再摄取的作用强于去甲肾上腺素。在临床相关剂量下可抑制人血小板对 5-HT 的再摄取。在人体中，40mg 的剂量单次口服给药后 6 至 8 小时，观察到原型药物的峰值血浆浓度是 15 至 55ng/mL。

6、药物商品名：本品为人工合成的糖皮质激素。可扩散透过细胞膜，与胞浆内特异性受体结合，随后进入细胞核内与 DNA 结合，启动 mRNA 转录，合成多种酶蛋白。糖皮质激素全身给药后最终即通过这些酶发挥药理作用。糖皮质激素可影响炎症和免疫过程，以及碳水化合物、蛋白质和脂肪代谢，并可作用于心血管系统、骨髓和肌肉系统、中枢神经系统。本品 4mg 的糖皮质激素样作用(抗炎作用)与氢化可的松 20mg 作用相同，且有较低的盐皮质激素样作用。

7、药物通用名：本品的药理作用主要是抑制骨吸收，其作用机制尚不完全清楚，可能与多方面作用有关。在体外可抑制破骨细胞活动，诱导破骨细胞凋亡，还可通过与骨的结合阻断破骨细胞对矿化骨和软骨的吸收。还可以抑制由肿瘤释放的多种刺激因子引起的破骨细胞活动增强和骨钙释放。

8、药物商品名：本品是野生型和某些突变型 EGFR 的可逆性抑制剂，可抑制 EGFR 受体酪氨酸的自体磷酸化，从而进一步抑制下游信号传导，阻止 EGFR 依赖的细胞增殖。对突变型 EGFR(外显子 19 缺失和外显子 21 L858R 突变)的亲和力大于对野生型 EGFR 的亲和力。在临床相关浓度下也可抑制 IGF 和 PDGF 介导的信号传导；尚不明确对其他酪氨酸激酶的抑制作用。

纵向：

一、药物通用名：体外实验表明，本品对需氧革兰阳性细菌和革兰阴性细菌以及厌氧菌都有效。本品的杀菌活性是由于能抑制细菌细胞壁的合成，此作用是通过厄他培南与青霉素结合蛋白(PBPs)结合而介导。本品对一系列  $\beta$ -内酰胺酶引起的水解均有较好的稳定性，包括青霉素酶、头孢菌素酶以及超广谱  $\beta$ -内酰胺酶，但可被金属  $\beta$ -内酰胺酶水解。对于肌酐清除率  $\leq 30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$  的病人，推荐剂量为 0.5g/日。

二、药物通用名：本品为一种速效和短时作用的血管扩张药。对动脉和静脉平滑肌均有直接扩张作用，但不影响子宫、十二指肠或心肌的收缩。血管扩张使周围血管阻力减低，因而有降压作用。血管扩张使心脏前、后负荷均减低，心排血量改善，故对心力衰竭有益。本品对光敏感，溶液稳定性较差，滴注溶液应新鲜配制并注意避光。新配溶液为淡棕色，如变为暗棕色、橙色或蓝色，应弃去。溶液的保存与应用不应超过 24 小时。溶液内不宜加入其他药品。

三、药物通用名：本品是一种选择性表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂。它抑制 EGFR 酪氨酸激酶活性的半数有效浓度(IC50)为 5nM，在所测试的 88 种激酶中，500nM 浓度的本品只对 EGFR 野生型及其突变型有明显的抑制作用，对其它激酶均没有抑制作用，提示是一个高选择性的 EGFR 激酶抑制剂。体外研究和动物实验表明可抑制多种人肿瘤细胞株的增殖。

四、药物通用名：胃肠动力药，临床用于胃肠道功能紊乱引起的食欲不振、恶心、呕吐、嗝气、腹胀、腹鸣、腹痛、腹泻、便秘等症状的改以及肠易激综合症。

五、药物通用名：由于本品表面张力小，能改变气泡表面张力，使其破裂，因此能消除胃肠

道中的泡沫，使被泡沫贮留的气体得以排除，从而缓解胀气。

六、药物商品名：动物试验结果表明，本品对家兔碱烧伤角膜上皮的再生、角膜基质层和内皮层的修复均有促进作用；未见增加角膜新生血管的生成。

七、药物通用名：本品为钙离子通道阻滞剂。通过作用于心肌、冠脉血管、末梢血管的平滑肌以及房室结等部位的钙离子通道，抑制钙离子由细胞外向细胞内的跨膜内流，减少细胞内钙离子的浓度，但不改变血清钙浓度。缓解和预防心肌、血管平滑肌细胞的收缩，具有扩张冠脉和末梢血管、改善心肌肥大及延长房室结传导时间等作用，可以有效治疗高血压、心绞痛、心律失常。

八、药物通用名：本品为三唑类抗真菌药物。其主要作用机制为高度选择性抑制真菌细胞色素 P450 酶介导的  $14\alpha$ -羊毛甾醇去甲基化，从而抑制麦角固醇的生物合成。

九、药物通用名：本品在肌肉收缩的能量代谢中发挥重要作用。它是心肌和骨骼肌的化学能量储备，并用于 ATP 的再合成，ATP 的水解为肌动球蛋白收缩过程提供能量。临床用于心脏手术时加入心脏停搏液中保护心肌以及缺血状态下的心肌代谢异常。

十、药物通用名：本品在包肠衣后于肠中崩解，大部分药物可抵达结肠，作用于炎症黏膜，抑制引起炎症的前列腺素合成和炎症介蛋白三烯的形成，对肠壁炎症有显著的消炎作用，对发炎的肠壁结缔组织效用尤佳。

十一、药物商品名：本品可提供完全、平衡的 18 种必需和非必需氨基酸，包括酪氨酸和胱氨酸，用以满足机体合成蛋白质的需要，改善氮平衡。

十二、药物通用名：本品是芳香化酶系统的一种非类固醇竞争性抑制剂，它能抑制从雄激素到雌激素的转化。在无肿瘤或荷瘤的成年雌性动物中，来曲唑在降低子宫重量、提高血清 LH 和导致雌激素依赖性肿瘤的消退方面与卵巢切除术同等有效。与卵巢切除术相比，它治疗不会导致血清 FSH 上升。可以选择性地抑制性腺类固醇生成，但是对肾上腺盐皮质激素或糖皮质激素的生成没有显著作用。它通过与细胞色素 P450 酶中的亚铁血红素竞争性结合来

抑制芳香化酶,从而降低所有组织中的雌激素生物合成。经过治疗的女性患者的血清雌素酮、雌二醇和硫酸雌素酮显著降低,而对肾上腺皮质类固醇、醛固酮或甲状腺激素的合成没有显著影响。

十三、药物商品名:本品是一种低到中等亲和力的非竞争性 NMDA 受体拮抗剂,能优先与 NMDA 受体操控的阳离子通道结合,这可能与治疗作用有关。它与 GABA、苯二氮卓、多巴胺、肾上腺素能、组胺、甘氨酸受体、电压依赖的 Ca<sup>2+</sup>、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>通道亲和力较低。也可拮抗 5HT<sub>3</sub> 受体,效能与 NMDA 受体相似,拮抗烟碱型乙酰胆碱受体的效能为 NMDA 受体的 1/6~1/10。

## 杂志征文

欢迎投稿,地址:北京市海淀区医院药剂科临床药学 107 室,电话:82693357

联系人:贾桂胜 邮箱:[mudan2888@163.com](mailto:mudan2888@163.com)

声明:本刊所摘录文章,供内部学习参考之用,均注明作者及出处,如涉及版权请电联。





海淀医院门诊、急诊大楼

## 北京市海淀区医院药讯（双月刊）

《药 讯》  
2021 年 第 2 期  
主 编：贾桂胜  
审 校：李 静

责任编辑：张慧英  
地 址：北京市海淀区中关村大街29号  
邮 编：100080  
电 话：010 - 82693357