

关注中华医学科技奖

儿童用药:从“缩小版”转向“适宜版”

□本报记者 赵星月
通讯员 项春梅

儿童药品说明书缺少儿童用药信息,部分仅有“小儿酌减”等字样;儿童药品缺少适宜剂型或规格……“剂量靠猜、用药靠掰”是儿童用药长期存在的问题,也成为儿科医生和患儿家长不得不面对的难题。

“以片剂为例,药企把粉压成片,而我们为缩减剂量,又不得不把片碾成粉。”国家儿童医学中心、首都医科大学附属北京儿童医院主任药师王晓玲认为,理顺临床所需与药企生产的关系,不能由医生被动地见招拆招,也不能寄望于借助某一种技术创新,必须通过多学科多专业紧密合作、协同创新。基于这种理念,她率领医研企团队开展儿童用药研发综合技术体系建设与推广应用研究。该项目成果日前荣获2023年中华医学科技奖医学科学技术奖二等奖。

用药错误风险是成人三倍

儿童不是成人的“缩小版”。“成人的用药数据不能准确预测儿童用药的最小有效剂量和最大耐受剂量。”王晓玲解释,儿科用药需要符合儿童的生理特征,需要考虑药物与儿童生长发育之间的关系;儿童用药的研发同样需要特殊的考量,需要分年龄段选择适宜的剂型与规格。简而言之,讲究的是“量体裁衣、斤斤计较”。

而现状是,儿童用药信息缺乏或不完善,导致儿科超说明书用药普遍;适宜剂型或规格缺乏,导致低龄儿童不得不用成人药品。北京儿童医院承

担的课题研究显示,儿科临床用药至少45%的药品说明书缺乏儿童用法用量的介绍;2岁以下儿童适宜剂型对应的品种数不足30%;儿科住院药房口服固体制剂需手工拆分剂量的约占80%。

儿童用药短缺不只是我国所面临的问题,也是全球性课题。根据世界卫生组织数据,儿童中具有潜在危害的用药错误是成人的3倍,用药错误对儿童造成伤害的风险是成人的3倍。因此,早在2007年,世界卫生组织就发起“量身定制儿童药物”全球运动,强调“口味适宜、辅料安全”。此后,欧美国家通过立法强制并激励儿科药物研发。我国也在推动形成“政、产、学、研、医”联动的创新模式,力求向“临床需要什么,药企生产什么”转变。

“这样的转变,无法依靠某一种技术创新达成,而需重塑儿童用药研发技术体系,以临床需求为导向,打造覆盖数据基础、药学开发、临床评价、政策保障、辐射推广的儿童用药全产业链。”王晓玲说,在她与团队的探索过程中,政府主导发挥着关键作用。尤其在2014年以后,保障儿童用药相关文件密集出台,如《关于保障儿童用药的若干意见》《临床急需儿童用药申请优先审评审批品种评定的基本原则》《关于进一步加强儿童临床用药管理工作的通知》等,成为加速实现儿科用药安全、有效、适宜、精准的政策保障。

儿童药品信息一键获取

儿童用药全产业链的首要一环是搭建儿童用药大数据平台。它为儿科药物研发、产业化、临床应用等各环节提供信息支撑,有助于解决各方难以获取儿童药品相关信息的痛点。

基于“十三五”重大新药创制科技重大专项课题“儿童用药品种及关键技术研发”,王晓玲课题组搭建的大数据库平台包含中国儿童用药数据库、苦味数据库、儿科临床试验受试者生长发育跟踪数据库。其中,中国儿童用药数据库实时收录国内外儿童用药政策、儿童临床上市药品信息、国内外最新指南及专家共识等数据,并建立起儿童用药大数据知识图谱,国内外儿童用药差异得以量化呈现。

“历时5年之久,目前,中国儿童用药数据库收录数据已超35万条,凝聚着多方智慧和力量。”王晓玲说,建立并完善中国儿童用药数据库是一项庞大且复杂的工程,仅凭一家医院无法实现,目前主要依靠中国医药工业信息中心多年的数据积累和技术支持。

中国医药工业信息中心相关负责人介绍,该中心在自身数据平台的基础上,为中国儿童用药数据库量身设计了全景框架,在获得相关部委和专家认可后,针对不同数据源,开始了全天24小时的采集、处理和审核,并确保数据的及时、准确和数据库的稳定运营。同时,数据库也与药品生产企业对接获取药品说明书,与儿科医疗机构合作获取临床用药数据等。

“我曾建议中国食品药品检定研究院把儿童用药辅料数据库也交由中国医药工业信息中心建立。如今,这项建议已被采纳。儿童用药辅料数据库建成后,两个数据库相关联,就能真正形成数据闭环。”王晓玲告诉记者,现在若想了解某种药物在国内外的研发现状,登录数据库后,仅需几步操作,相关研发信息就可一键生成,其中包括该药物的国内首次获批时间、生产企业,国内外不同平台机构已披露的临床试验信息,以及国内外上市情况等。截至2023年年底,中国儿童用

药数据库累计访问次数近50万次,注册用户超1700个,注册用户所属单位超1000家。

在为科研课题、政府决策提供依据的同时,中国儿童用药数据库也正以更具有说服力的方式,客观反映儿童用药的现实困境。来自该数据库的一组数据显示,截至2023年12月31日,我国已批准上市的儿童专用药数量为1049个(按品规计),仅占我国已批准上市药品总数的3.2%;已批准上市的成人儿童共用药数量为4042个(按品规计),约占我国已批准上市药品总数的12.4%。“更新和维护数据库的过程,也在不断提示我们缓解儿童用药短缺的紧迫性。”王晓玲说。

“适宜”下一步是“精准”

儿童用药大数据平台将如何具体指导药物研发?以苦味数据库为例,针对儿童口服药品口感不佳的痛点,中国医药工业信息中心在设计开发该数据库时,集化合物苦味查询和预测功能于一体,使其能够在早期药物研发阶段为研发机构提供适口性相关信息,从而提高儿童服药依从性。

“根据构效关系,从化学结构就能推测药物的苦味程度。”团队相关负责人介绍,苦味数据库涵盖来自世界卫生组织儿童基本药物标准清单(2017版)、全国34家三级儿童专科医院药品目录和中国儿童用药数据库的444种药品,已知和预测苦味药品共计360种。

“需要注意的是,低龄儿童较难准确描述服药的真实感受。”团队负责人说,为此,团队采用电子舌仿生生理模型和人工智能面部表情分析技术

相结合的方式,首创儿童用药适口性评价体系,并自主研发国产化面部表情分析软件系统,构建起更为完善的低龄儿童用药适口性评价软件自研体系,进一步为药物研发提供临床依据。

当然,提高儿童服药依从性,不只是追求口味适宜那么简单。针对低龄儿童吞咽能力差的问题,王晓玲团队研制出一款儿童适宜新剂型——无水吞服颗粒。该颗粒采用创新辅料,在掩盖不良口味的同时,运用双通道灌装工艺,使其在进入胃中后,快速溶出释放、发挥疗效,有效解决儿童吞咽困难。

“适宜”的下一步是“精准”。王晓玲介绍,低龄儿童个性化用药需求高,团队正尝试将3D打印制剂关键技术应用于儿童用药研发,通过数字化设计及打印参数的调节,实现个体化剂量、个性化外观、精准化释放和灵活药物组合。“药品变成小而精巧的‘动物饼干’,孩子们会更容易接受。”王晓玲说。

尽管已取得较为显著的阶段性成效,但王晓玲直言,儿童用药短缺的现状并未得到根本性改善。一方面,不同疾病领域面临不同的用药问题与需求;另一方面,儿童用药研发与转化面临供需信息获取难、符合儿童病生理特征的制剂研发难、特殊人群临床试验实施难、鼓励研发收效难、“孤军奋战”成果转化难“五大难”。

2023年12月,“十四五”国家重点研发计划“生育健康及妇女儿童健康保障”重点专项2023年度项目评审结果公布。北京儿童医院牵头,联合9家单位申报的《儿童用药改良与临床评价关键技术研究》项目正式获批立项。“下一步的方向很明确,就是聚焦儿童用药科技前沿和临床重大需求,提升我国儿童用药研发水平和应用能力,实现规范化诊疗、差异化研发、精准化应用。”王晓玲说。

基层卫生健康促进项目启动

本报讯(记者高坤坤)近日,国家卫生健康委人口文化发展中心“基层卫生健康促进”项目启动仪式在浙江省嘉兴市举办。

本项目为公益项目,旨在贯彻落实《关于进一步加强新时代卫生健康文化建设的意见》,面向基层普及健康知识,进一步提升居民健康素养水平和中医药健康文化素养水平。同时,充分发挥中医药在养生、保健、康复理疗等方面的优势和特色,助力基层卫生健康服务能力提升。

全国爱国卫生运动委员会办公室副主任、国家卫生健康委规划发展与信息化司司长毛群安以视频形式致辞。他表示,“基层卫生健康促进”项目是积极落实健康中国战略的有力举措。希望该项目大力普及健康知识,提升居民健康素养和健康管理理念,不断提升居民健康素养水平。

新研究揭示静脉血栓栓塞症遗传机制

本报讯(特约记者孙国根)复旦大学附属华山医院神经内科金泰教授研究团队开展的一项纳入34万余人的大规模全基因组关联分析(GWAS)研究,揭示了人类蛋白质编码遗传变异对静脉血栓栓塞症的影响,首次提出罕见变异与既往基因检测中的常见变异对静脉血栓栓塞症风险存在联合作用,二者结合可进一步改善静脉血栓栓塞症的遗传评估。相关研究论文近日发表在最新一期国际学术期刊《自然·通讯》杂志上。

郁金泰认为,对于临床常见的静脉血栓栓塞症,明确其遗传结构相当重要,这不仅有助于提高对相关生物学过程分子机制层面的理解,同时也有望挖掘新的药物靶点,在精准医学模式下,发展个性化用药方案。

研究团队利用14,723名静脉血栓栓塞症病例和334,315名对照的全外显子测序和临床诊断数据,在基因的罕见变异分析和基于单个位点的常见变异分析中,共发现了18个影响静脉血栓栓塞症的基因。它们在凝血级联和血小板激活通路中富集,其中有的编码基因此前从未被发现,这些基因在国际(芬兰)数据库中得到了广泛验证。

此外,研究团队发现,所有基因在纵向前瞻性分析中均显示可早期预测静脉血栓栓塞症的发病风险。进一步分析发现,基于既往全基因组关联研究的常见变异多基因风险评分,与罕见变异对静脉血栓栓塞症风险存在相加交互作用,二者结合可进一步优化静脉血栓栓塞症的遗传评估。

该研究首次利用大规模队列明确了蛋白质编码遗传变异对静脉血栓栓塞症的遗传贡献,有助于优化静脉血栓栓塞症患者的临床风险分层、指导个体化用药,患者的基因测序信息对指导急性深静脉血栓、肺栓塞患者个体化抗凝治疗、辅助临床医生快速、安全达到药物稳定剂量具有重要意义。

骨关节炎治疗有了新策略

本报讯(特约记者常宇 通讯员谢雪娇)最近,华中科技大学同济医学院附属同济医院骨科联合重庆大学、南方医科大学,开发出一种优化的可注射水凝胶用于骨关节炎的光热疗法。研究论文近日在国际学术期刊《先进复合材料与混合材料》上发表。

骨关节炎常导致慢性疼痛、肿胀、僵硬和活动能力受限,严重时可能导致残疾。目前,常规治疗主要依赖非甾体抗炎药,但只能暂时缓解症状,不能阻止疾病进程。该论文通讯作者之一的同济医院骨科医生王正刚指出,基于水凝胶的光热疗法已应用于癌症治疗和骨修复领域,但在骨关节炎中的应用仍然有限。研究团队开发出的新型水凝胶(HSC水凝胶)表现出强大的光热性能,无需外部热源便能有效地控制炎症和促进软骨细胞代谢。

研究表明,HSC水凝胶易于注射,具备自修复能力,给药后会在膝关节处停留较长时间,为关节提供润滑作用。体外实验确认,HSC水凝胶对软骨细胞无毒性,并能有效提高细胞的代谢活性,减少由细胞因子IL-1β引发的炎症反应和代谢失调。其在动物模型中的应用显示,该治疗药物显著减轻了软骨退化、滑膜炎和骨赘形成。此外,通过RNA测序分析揭示,HSC水凝胶能通过调节巨噬细胞的极化减轻炎症环境,从而促进软骨细胞的代谢并减轻炎症和代谢紊乱。

河南开展防汛
医疗救援应急演练

本报讯(记者李季)5月9日,由河南省卫生健康委、郑州市政府主办,郑州市卫生健康委、郑州市紧急医疗救援中心承办的2024年河南省卫生健康系统防汛暨突发事件医疗救援应急演练在郑州举行,实战检验全省应对重大洪涝灾害和突发事件的快速反应能力、协同保障能力和医疗救援水平。

此次演练共有21家参演单位,实现了省市一体、军地联动。演练内容包括塌方救援,突发暴雨致塌方事故,重点演练灾情接报、应急响应、检伤分类、现场救援、分流转送等;车内解救,重点演练车内(狭窄空间)颈椎损伤现场救援,避免伤员二次损伤;涉水救援,重点演练越野救护车和水陆两栖车开展涉水医疗救援及转运;医疗救护站搭建,在现场救援持续时间较长的灾害事故现场搭建现场指挥部和医疗救护站,将抢救关口前移,重点检验现场指挥、医疗救护单元(帐篷)快速搭建能力。

宁夏职称评审
新设养老护理专业

本报讯(特约记者孙艳芳)宁夏回族自治区人力资源和社会保障厅近日印发2024年职称评审工作通知明确,将新设的养老护理专业资格纳入卫生系列,设置初级、中级、副高级3个层次,对应名称为养老护理师、主管养老护理师、副主任养老护理师。

据介绍,宁夏回族自治区养老护理专业职称评审范围主要包括养老机构、居家社会养老服务组织等单位从事养老护理服务与管理的专业技术人员。据悉,下一步,宁夏将加快筹建职称评审委员会、建设专家库,启动全区养老护理专业职称申报工作,争取年内评出首批养老护理从业人员职称。针对新制定的养老护理专业职称评审条件,在3至5年内逐步扩大职称评审权限下放范围,将中、初级评审权限下放至市、县(区)级政府部门。

公示

本报拟为杨真宇、张沫、李季、孙悦申领新闻记者证。根据有关规定,特予公示。

健康报社有限公司
2024年5月16日守护学生
心灵港湾

5月15日,贵州省黔西市协和中学学生在老师带领下做心理健康教育趣味互动游戏。近年来,黔西市协和中学在校内持续开展心理健康教育,学生入学后即建立心理健康档案,让档案随人走、成长可视化。同时,该校还建立学生心理办公室,为学生打造心灵港湾。

周训超摄

医学精彩时光

异体肾脏在两岁宝宝体内“安了家”

□本报记者 郭蕾
通讯员 张贺

近日,年仅2岁3个月的尿毒症患儿安安(化名)出院了。不久前,安安在北京大学人民医院接受了肾移植手术,迎来崭新的人生。

“孩子刚出生不久,我们就发现他和其他孩子不太一样,睡觉只能睡一小会儿,非常容易惊醒、哭闹不止,尿尿也断断续续。”安安爸爸回忆,察觉得到异样后他立刻带安安去了当地大医院检查,超声检查结果均提示双肾发育异常。为了治愈孩子的病,一家人辗转多地求医。

虽然进行了积极治疗,但安安的肾功能依旧逐渐恶化。去年9月,安安血肌酐超过500微摩尔/升(儿童血肌酐参考值为25~69微摩尔/升),一系列指标表明安安已经发展到尿毒症阶段。肾移植,是最后的选择。经专

业推荐,一家人来到北京大学人民医院泌尿外科,科室副主任王强接诊了安安。

要移植,先要找到合适肾源。“中国人体器官分配与共享计算机系统对18周岁以下的儿童尿毒症患者有一定的政策倾斜,一旦顺利匹配,患儿可以优先获得肾源。”王强介绍。今年3月20日,好消息传来,安安分配到了合适的供肾,且各项检查结果均符合手术指征。泌尿外科医护团队立即开启器官移植手术流程。当天晚上9时,安安顺利入住泌尿外科病房。与此同时,一队医生正日夜兼程赶往500公里外的内蒙古自治区呼和浩特市,帮安安取回这无比珍贵的生命“礼物”。

幼儿肾移植的难度较成人肾移植高,手术和后期护理十分困难。北京大学人民医院泌尿外科、麻醉科、手术室、重症医学科、儿科、药理学、血管外科等科室的专家组成多学科团队,制订手术方案,为小生命护航。手术室

护士长第一时间协调适合安安身高体重的围术期手术器械;儿科护士长给孩子建立合适的输液通路;麻醉医生精准用药,选择不经过肝肾代谢的药物,最大程度减轻麻醉药物对孩子脏器功能的影响。得知安安的特殊情况,华中科技大学同济医学院附属同济医院的陈刚教授特意赶到北京,与王强共同完成手术。

3月21日下午4时,供肾就位。王强早早来到手术室,他需要提前完成非常重要的一步——修肾。“修肾就是对捐献的肾脏进行清理,清除多余的脂肪组织,并修剪肾动脉、静脉及输尿管,保持一定的长度和一定的口径,利于吻合。在修肾过程中,也要对供肾进行补充灌注,以清除器官内的血液。”王强介绍,“这些操作要在4摄氏度以下完成,以保证器官活力,对医生的技术、心理、耐力都是极大的考验。”

手术中,医生通过切开、分离、结

扎等系列操作,充分暴露患儿右侧肾总动脉和肾总静脉,分别将供肾动脉与安安的肾总动脉进行端侧吻合,将肾脏“送”进患儿右侧后腹腔。当松开血管阻断钳时,幼小的肾脏红润充盈起来,顺利排出了“第一滴尿”,这标志着异体肾脏成功在安安体内“安了家”。手术历时近4个小时,术中出血仅20毫升。

“手术成功只是第一步,术后并发症预防、急性排斥反应监测、个体化用药及护理,也是挑战。”王强介绍。

术后,安安被送入重症监护病房,医护人员密切监测其生命体征、血色素、尿量及引流液变化,根据药物浓度调整免疫抑制剂的剂量。安安的肌酐很快降到正常范围,肾小球滤过率、水电解质等各项重要指标全部向好。术后第二天,安安成功脱离呼吸机,第四天便转回泌尿外科普通病房。在医护团队精心治疗、护理下,安安恢复了活力,顺利出院。