

我院46份皮肤外用药品说明书中儿童用药标注情况分析[△]

张琳*,胡利华(首都医科大学附属北京儿童医院药学部,北京 100045)

中图分类号 R986;R979.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1128-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.22

摘要 目的:了解我院皮肤外用药品说明书中儿童用药标注存在的问题并提出建议。方法:收集我院门诊药房2018年1—12月皮肤外用药品说明书46份,对药品说明书中儿童用药、儿童注意事项、儿童用法用量、儿童药动学的标注情况进行统计,并按国产、进口、合资制药企业类型,西药、中成药分类以及标识内容的明确性等内容进行汇总分析。结果:46份药品说明书中,来自西药37份,中成药9份;涉及国产企业31家,进口企业9家,合资企业6家。国产药品儿童用药、儿童注意事项、儿童用法用量、儿童药动学标注率分别为38.7%、58.1%、29.0%、0,进口药品标注率分别为88.9%、55.6%、44.4%、33.3%,合资药品标注率分别为33.3%、83.3%、16.7%、0;西药标注率分别为59.5%、62.2%、32.4%、8.1%,中成药标注率分别为0、55.6%、22.2%、0;有明确的儿童用法用量的有5份(10.9%),用法用量涉及儿童的有12份(26.1%),提醒儿童在医师/成人监护下使用的有12份(26.1%),儿童用药尚不明确、儿童用药安全性尚未确立的有11份(23.9%),提示儿童慎用、禁用的有1份(2.2%),未涉及儿童用药说明的有3份(6.5%),置于儿童不能触及的地方存放的有2份(4.3%)。结论:我院皮肤外用药品说明书中存在儿童用药标注率差异较大、儿童用药项标注的内容模糊不清和缺乏药动学数据、药品说明书前后内容不一致且使用专业术语致患者不易理解等问题。建议可从药品监管部门加强药品说明书的监督管理、加大儿童专用药品的研发力度、提高制药企业对儿童用药的关注度并规范药品说明书修订以及推进儿童临床试验、提高患者及使用者安全用药意识等方面,来提高药品说明书中儿童用药标注的规范性、严谨性、指导性。

关键词 皮肤外用药品;药品说明书;儿童用药;标注

Analysis of Pediatric Medication Information Labelling in 46 Pieces of Package Inserts for Skin External Drugs in Our Hospital

ZHANG Lin, HU Lihua (Dept. of Pharmacy, Beijing Children's Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the labelling problems of pediatric medication in the package inserts of skin external drugs in our hospital, and to put forward the suggestions. **METHODS:** A total of 46 package inserts for skin external medicine were collected from outpatient pharmacy of our hospital during Jan.-Dec. in 2018. Information on pediatric medication, precautions for pediatric medication, pediatric usage and dosage, and pediatric pharmacokinetic labelling in those package inserts was analyzed and summarized according to the types of domestic, imported and joint enterprises, classification of western medicine and Chinese patent medicine and labelling clarity, etc. **RESULTS:** Among 46 package inserts, 37 western medicines and 9 Chinese patent medicines were included; 31 domestic enterprises, 9 import enterprises and 6 joint ventures were involved. The ratio of pediatric medication, precautions (for pediatric medication), pediatric usage and dosage, and pediatric pharmacokinetics labelling were 38.7%, 58.1%, 29.0% and 0 for domestic drugs; 88.9%, 55.6%, 44.4% and 33.3% for imported drugs; 33.3%, 83.3%, 16.7% and 0 for joint venture drugs; 59.5%, 62.2%, 32.4% and 8.1% for western medicine; 0, 55.6%, 22.2% and 0 for Chinese patent medicine. 5 (10.9%) drug package inserts clearly indicated the usage and dosage of children; 12 (26.1%) drug package inserts were clearly labeled for the usage and dosage involving children; 12 (26.1%) drug package inserts were clearly marked to remind children to use under the supervision of doctors and adults; 11 (23.9%) drug package inserts clearly indicated that pediatric medication was not clear and the safety of pediatric medication was not yet established; 1 (2.2%) package insert clearly indicated that children should be cautious and forbidden; 3 (6.5%) package inserts did not involve package insert for pediatric medication; 2 (4.3%) package inserts clearly indicated that the drugs were stored in places not accessible to children. **CONCLUSIONS:** There are some problems in the package inserts of skin external drugs in our hospital, such as the marked rate of pediatric medication is quite different; the contents of the labels of pediatric medication are ambiguous and pharmacokinetic data is absent; the contents of the package inserts are inconsistent and the patients are not easy to understand professional terms. The standardization, strictness and guidance of drug package inserts for children can be improved by strengthening the supervision and

[△] 基金项目:国家卫生计生委药政司政府购买服务项目(No.药政[2017]3号)

* 药师。研究方向:医院药学、儿童安全用药。电话:010-59616804。E-mail:lin.lin.2819@hotmail.com

management of drug package inserts by drug regulatory authorities, increasing the research and development of children's special drugs, increasing the attention of pharmaceutical enterprises to pediatric medication, paying the attention to the

revision of standard package inserts, advancing the clinical trials of children, and raising the awareness of safe drug use of patients and users.

KEYWORDS Skin external drugs; Drug package inserts; Pediatric medication; Labelling

药品说明书是载明药品信息的重要法律文件,是医师选用药品、药师审核处方的重要依据。儿童是一个特殊的群体,处于生长发育阶段,其皮肤娇嫩,皮下血管丰富,因此对涂在其表面的物质,有较高的吸收和透过能力,与成人比较,局部用药后经皮更容易吸收^[1]。因此,药品说明书中有关儿童用药的规范性和准确性就具有重要意义,按照药品说明书对患儿正确用药进行交代和指导是保证儿童安全用药的关键。笔者通过收集我院门诊药房46份皮肤外用药品说明书,依据《药品说明书和标签管理规定》^[2]和《关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知》^[3]的相关规定,对药品说明书中儿童用药、注意事项、用法用量、药动学等内容的标注情况进行调查分析,为制药企业规范药品说明书的修订提供依据和建议。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集我院门诊药房2018年1—12月使用的46份皮

肤外用药品说明书。药品说明书来源于随药品附带的说明书原件和利用美康合理用药软件检索药品通用名及厂家所获数据。

1.2 调查内容及方法

依据《药品说明书和标签管理规定》^[2]和《关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知》^[3]的相关规定,对收集的46份药品说明书中有关儿童用药、注意事项(涉及儿童用药方面)、儿童用量、儿童药动学的内容进行统计,并按制药企业类型,西药、中成药分类,标注内容的明确性对标注情况进行汇总分析。

2 结果

2.1 皮肤外用药品说明书中有关儿童用药内容的调查结果

46份药品说明书中,来自西药37份,中成药9份;涉及国产企业31家,进口企业9家,合资企业6家。其中有关儿童用药内容的调查结果见表1。

表1 皮肤外用药品说明书中有关儿童用药内容的调查结果

Tab 1 Investigation results of medication items for children in the package inserts for skin external medicines

序号	药品名称	企业名称	儿童用药	注意事项	用法用量	药动学
1	咪唑莫特乳膏	四川明欣药业有限责任公司	18岁以下患者的安全性和疗效尚未确立	未涉及儿童	未涉及儿童	未涉及儿童
2	盐酸特比萘芬乳膏	齐鲁制药有限公司	未标明	请置于儿童不能接触的地方,儿童必须在成人监护下使用	未涉及儿童	未标明
3	盐酸奥布卡因凝胶	沈阳绿洲制药有限责任公司	尚不明确	未涉及儿童	未涉及儿童	未涉及儿童
4	过氧苯甲酰凝胶	法国高德美国国际公司	未标明	儿童应用安全性尚未确立,医师应权衡利弊谨慎使用。请置于儿童不能接触的地方,儿童必须在成人监护下使用	未涉及儿童	未标明
5	维A酸乳膏	重庆华邦制药有限公司	儿童慎用	未涉及儿童	未涉及儿童	未涉及儿童
6	阿达帕林凝胶	法国高德美国国际公司	不推荐用于12岁以下儿童	请将本品保存在儿童不易触及的地方	没有对12岁以下儿童的有效性和耐受性进行研究	未涉及儿童
7	丁香罗勒油乳膏	杭州万邦天诚药业有限公司	未标明	请将本品保存在儿童不易触及的地方,儿童必须在成人监护下使用	未涉及儿童	未标明
8	夫西地酸乳膏	爱尔兰利奥制药有限公司	尚不明确	未涉及儿童	未涉及儿童	未涉及儿童
9	双氯芬酸二乙胺乳胶剂	北京诺华制药有限公司	未标明	12岁以下儿童不推荐使用,用量咨询医师,儿童必须在成人监护下使用	未涉及儿童	未标明
10	丙酸氟替卡松乳膏	澳美制药厂	1岁以下儿童禁用本品。儿童用药时可采用最低有效量	儿童应避免长期使用,连续应用4周以上安全性尚未确定	1岁以上患儿,每日1次,将一薄层涂于患处	未涉及儿童
11	卤米松乳膏	澳美制药厂	对于幼儿及儿童避免连续长期使用,连续治疗不应超过2周,2岁以下儿童不应超过7d。敷药的皮肤面积不超过体表面积的10%,不应密封包扎	不能大面积在皮肤上使用密封包扎(尤其在儿科)	未涉及儿童	未涉及儿童
12	复方利多卡因乳膏	同方药业集团有限公司	不能用于3个月以下婴儿及正在接受高铁血红蛋白诱发剂治疗的3~12个月婴儿	不能用于儿童生殖器官黏膜	成人及1岁以上儿童1.5g/10cm ² , 3~12个月婴儿在16cm ² 皮肤最多用2g	未涉及儿童
13	水杨酸软膏	上海运佳黄浦制药有限公司	未标明	儿童必须在成人监护下使用	未涉及儿童	未标明
14	喷昔洛韦乳膏	上海朝晖药业有限公司	儿童应在医师指导下使用	未涉及儿童	未涉及儿童	未涉及儿童
15	卡泊三醇软膏	爱尔兰利奥制药有限公司	儿童用药安全性尚未确定	未涉及儿童	未涉及儿童	未涉及儿童
16	地奈德乳膏	重庆华邦制药有限公司	儿童应用时应选择最低有效量,长期应用可致儿童生长发育迟缓	儿童外用糖皮质激素吸收率更高,故系统毒性发生率更大。不宜使用紧束尿裤,这样会造成密闭环境	未涉及儿童	未涉及儿童
17	卤米松/三氯生乳膏	希腊诺华公司	连续使用不超过2周,2岁以下儿童连续使用不应超过7d。敷药的皮肤面积不超过体表面积的10%,不应密封包扎	儿童患者在大面积使用或进行封闭治疗时有发生库欣综合征的风险	未涉及儿童	未涉及儿童
18	丁酸氢化可的松乳膏	天津金耀药业有限公司	未标明	儿童必须在成人监护下使用,应在医师指导下使用	未涉及儿童	未标明
19	毗美莫司乳膏	瑞士诺华制药有限公司	在受累皮肤涂一薄层,每日2次。儿童和青春期患者的用药剂量和方法与成人相同。2岁以下儿童不建议使用	未涉及儿童	在受累皮肤涂一薄层,每日2次。儿童和青春期患者的用药剂量和方法与成人相同。2岁以下儿童不建议使用	在58例3个月~14岁儿科患者中进行了吸收情况研究

续表 1
Continued tab 1

序号	药品名称	企业名称	儿童用药	注意事项	用法用量	药动学
20	糠酸莫米松乳膏	拜耳医药(上海)有限公司	未标明	婴幼儿、儿童谨慎使用。使用本品后可能发生肾上腺抑制在内的任何副作用。儿童必须在成人监护下使用并放在儿童不能触及的地方	未涉及儿童	未标明
21	莫匹罗星软膏	中美天津史克制药有限公司	未标明	请将本品放在儿童不能触及的地方,儿童必须在成人监护下使用	未涉及儿童	未涉及儿童
22	他卡西醇软膏	日本帝人制药株式会社	对出生低体重儿、新生儿、乳儿安全性尚未确立	未涉及儿童	未涉及儿童	未涉及儿童
23	他克莫司软膏	日本 Astellas Pharma Tech Co., Ltd.Toyama Technology Center	不适用于2岁以下儿童	0.03%的本品只用于2岁及以上儿童。不应用于免疫受损的成人和儿童	在患处涂上一薄层,轻轻擦匀,并完全覆盖,每日2次	有20例儿童特应性皮炎患者(6~13岁)的药动学研究数据
24	苯扎氯铵溶液	汕头保税区洛斯特制药有限公司	尚不明确	请将本品放在儿童不能触及的地方,儿童必须在成人监护下使用	未涉及儿童	尚不明确
25	硼酸洗液	上海运佳黄浦制药有限公司	未标明	请将本品放在儿童不能触及的地方,儿童必须在成人监护下使用	未涉及儿童	未标明
26	过氧化氢溶液	河北健宁药业有限公司	尚不明确	未涉及儿童	未涉及儿童	未标明
27	重组人表皮生长因子外用溶液	深圳市华生元基因工程发展有限公司	尚不明确	未涉及儿童	未涉及儿童	未充分研究
28	外用冻干重组人酸性成纤维细胞生长因子	上海腾瑞制药有限公司	安全性、有效性尚未确立	未涉及儿童	未涉及儿童	尚无系统药动学资料
29	外用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子凝胶	长春金赛药业有限责任公司	未在18岁以下儿童进行用药安全性、有效性研究	请置于儿童不能触及的地方,儿童必须在成人监护下使用	未涉及儿童	无药动学资料
30	妥洛特罗贴剂	日东电工株式会社	未满6个月婴儿及长期给药安全性尚未确立	儿童需在正确方法指导下使用并密切观察,贴在儿童手够不到的地方,防止剥离	0.5~3岁以下0.5 mg, 3~9岁以下1 mg, 9岁以上2 mg	无中国受试者研究,有国外哮喘儿童(4~13岁)药动学数据研究
31	可乐定透皮贴片	山西瑞福莱药业有限公司	参见说明书其他部分	未涉及儿童	青少年患者用药应从1.0 mg/(片·天)的小剂量开始,按体质量逐渐增加给药剂量,最大剂量不得超过2.0 mg/片×3片。体质量>20~≤40 kg, 1.0 mg/(片·周);体质量>40~≤60 kg, 1.5 mg/(片·周);体质量>60 kg, 2.0 mg/(片·周)	未涉及儿童
32	米诺地尔酊	浙江万晟药业有限公司	未标明	儿童慎用,若使用请咨询医师或药师。请置于儿童不能触及的地方,儿童必须在成人监护下使用	未涉及儿童	未标明
33	复方炉甘石洗剂	首都医科大学附属北京儿童医院	未标明	用前摇匀	涂患处,每日3次	未标明
34	氯霉素氧化锌搽剂	首都医科大学附属北京儿童医院	未标明	无	擦于患处,每日3次	未标明
35	氧化锌搽剂	首都医科大学附属北京儿童医院	未标明	请将本品放在儿童不能触及的地方	适量,每日2~3次	未标明
36	复方乳酸依沙吡啶软膏	首都医科大学附属北京儿童医院	未标明	无	涂于患处	未标明
37	鞣酸软膏	首都医科大学附属北京儿童医院	未标明	请将本品放在儿童不能触及的地方	涂擦或用纱布敷于患处,适量,每日2~3次	未标明
38	洁童阴洗剂	首都医科大学附属北京儿童医院	未标明	禁止内服,皮肤破溃处禁用。切勿接触眼睛、口腔等黏膜处。伴有尿频、尿急、尿痛者,应去医院就诊	外用。3岁以下,每次80 mL;3~6岁,每次100 mL;6~9岁,每次125 mL。用时加10~12倍温开水稀释,混匀,坐浴外洗,每次15 min,每日2次	未标明
39	外搽白灵酊	国药集团冯了性(佛山)药业有限公司	未标明	请将本品放在儿童不能触及的地方	未涉及儿童	未标明
40	白脉软膏	西藏奇正藏药股份有限公司	未标明	尚不明确	未涉及儿童	未标明
41	青鹏软膏	西藏奇正藏药股份有限公司	未标明	放在儿童触及及不到之处	未涉及儿童	未标明
42	康复新液	内蒙古京新药业有限公司	未标明	尚不明确	未涉及儿童	未标明
43	小儿化毒散	武汉健民药业集团股份有限公司	未标明	未标明	外用,敷于患处	未标明
44	云南白药气雾剂	云南白药集团股份有限公司	未标明	小儿应在医师指导下使用。将本品放在儿童不能接触的地方,儿童必须在成人监护下使用	未涉及儿童	未标明

序号	药品名称	企业名称	儿童用药	注意事项	用法用量	药动学
45	皮肤康洗液	北京华洋奎龙药业有限公司	未标明	未涉及儿童	未涉及儿童	未标明
46	川百止痒洗剂	北京贞玉民药业有限公司	未标明	未成年人使用本品时可扩大稀释倍数,1~12个月龄稀释8~10倍,13个月~6岁稀释6~8倍,7~18岁稀释5~6倍	未涉及儿童	未标明

2.2 不同制药企业类型药品说明书中儿童用药内容的标注情况统计

46份药品说明书中,22份(47.8%)标注儿童用药,28份(60.9%)标注儿童注意事项,14份(30.4%)标注儿童用法用量,3份(6.5%)标注儿童药动学,详见表2。

表2 不同类型制药企业药品说明书中儿童用药内容的标注情况

Tab 2 Labelling of pediatric medication items in package insert of different types of pharmaceutical enterprises

企业类型	份数	标注儿童用药		标注儿童注意事项		标注儿童用法用量		标注儿童药动学	
		份数	比例, %	份数	比例, %	份数	比例, %	份数	比例, %
国产	31	12	38.7	18	58.1	9	29.0	0	0
进口	9	8	88.9	5	55.6	4	44.4	3	33.3
合资	6	2	33.3	5	83.3	1	16.7	0	0
合计	46	22	47.8	28	60.9	14	30.4	3	6.5

2.3 西药、中成药分类药品说明书中儿童用药内容的标注情况统计

37份西药药品说明书中,22份(59.5%)标注儿童用药,23份(62.2%)标注儿童注意事项,12份(32.4%)标注儿童用法用量,3份(8.1%)标注儿童药动学;9份中成药药品说明书中,5份(55.6%)标注儿童注意事项,2份(22.2%)标注儿童用法用量,均未标注儿童用药项和儿童药动学,详见表3。

表3 中成药、西药分类药品说明书中儿童用药内容的标注情况

Tab 3 Labelling of pediatric medication items in package inserts of western medicine and Chinese patent medicine

药品类型	份数	标注儿童用药		标注儿童注意事项		标注儿童用法用量		标注儿童药动学	
		份数	比例, %	份数	比例, %	份数	比例, %	份数	比例, %
西药	37	22	59.5	23	62.2	12	32.4	3	8.1
中成药	9	0	0	5	55.6	2	22.2	0	0
合计	46	22	47.8	28	60.9	14	30.4	3	6.5

2.4 药品说明书中儿童用药标注内容明确性情况统计

46份药品说明书中,仅有5份(10.9%)明确标注儿童用法用量,而3份(6.5%)未涉及儿童用药说明,详见表4。

3 讨论

3.1 儿童用药标注率存在较大差异

药品说明书是临床治疗用药的指导性文件,医师或患者首先会通过药品说明书获取药品的相关信息,因此其文字表达与叙述必须严谨、准确^[4]。《药品说明书和标

表4 药品说明书中儿童用药标注内容明确性情况

Tab 4 Labelling clarity of pediatric medication items in package inserts

项目	份数	比例, %
有明确的儿童用法用量	5	10.9
用法用量涉及儿童	12	26.1
提醒儿童在医师、成人监护下使用	12	26.1
儿童用药尚不明确、儿童用药安全性尚未确立	11	23.9
儿童慎用、禁用提示	1	2.2
未涉及儿童用药说明	3	6.5
置于儿童不能触及的地方存放	2	4.3

签管理规定》明确规定,药品说明书应有儿童用药项目并须特别说明^[2]。在本次调查的46种外用皮肤药品说明书中,标注儿童用药22份(标注率为47.8%),其中国产药品的标注率仅为38.7%,齐鲁制药有限公司生产的盐酸特比萘芬乳膏、上海运佳黄浦制药有限公司生产的水杨酸软膏、天津金耀药业有限公司生产的丁酸氢化可的松乳膏等均未标注儿童用药;合资药品标注率为33.3%,与国产药品基本持平,北京诺华制药有限公司生产的双氯芬酸二乙胺乳胶剂、拜耳医药(上海)有限公司生产的糠酸莫米松乳膏、中美天津史克制药有限公司生产的莫匹罗星软膏等均未标注儿童用药;而进口药品标注率达88.9%,明显高于国产药品(38.7%)、合资药品(33.3%),只有法国高德美国际公司生产的过氧苯甲酰凝胶未标注儿童用药。根据《关于印发中药、天然药物处方说明书格式、内容书写要求及撰写指导原则的通知》^[3]，“儿童用药”应列入中药说明书;如未进行该项相关研究,则必须标注“尚无本品在儿童中应用的安全性和有效性研究资料”。在本次调查中,外搽白灵酊、白脉软膏、青鹏软膏、康复新液、云南白药气雾剂、皮肤康洗液等中成药均未标明儿童用药项,仅有小儿化毒散说明书提到了外用、敷于患处,但具体用法用量并未详细列出。川百止痒洗剂未列出儿童用药项,只在注意事项中提到了按月龄如何稀释使用,但内容分散,不易于患者直观查找和使用。

3.2 儿童用药项标注的内容模糊不清,缺乏药动学数据

46份药品说明书中,明确儿童用法用量的有5份,其余均标注为“儿童用药尚不明确”“儿童用药安全性尚未确立”“儿童在医师/成人监护下使用”。说明书是临床合理用药的参考依据,儿童用法内容标注不清,甚至缺项,并不能对医师和患儿家属起到很好的指导作用。李学娟等^[9]对不同剂型药品的说明书中儿童用法的标注情

况进行了调查,发现口服制剂、注射剂、吸入与喷剂、外用制剂药品说明书中儿童用法的标注率分别为68.1%、55.6%、78.9%、13.6%,可见外用制剂的儿童用药项信息缺失严重,应该引起制药企业注意。用法用量是药品说明书的核心内容,而皮肤外用药的剂量常常被忽视,儿童给药剂量一般根据患儿的年龄、体表面积、体质量计算得出,最科学准确的计算方法是根据体表面积计算,但是计算起来较为复杂,因此通常根据年龄或体质量计算。药品说明书中关于儿童年龄分段的描述较为凌乱,缺乏统一划分。我国对儿童年龄进行了相应的分期,即新生儿期0~28天,婴儿期28天~1周岁,幼儿期1~3周岁,学龄前期3~6、7周岁,学龄期6、7~12、13周岁,青春期12、13~17、18周岁^[6]。在本次调查中发现,复方利多卡因乳膏明确按儿童年龄及体表面积列出给药剂量;洁童阴洗剂、妥洛特罗贴剂、川百止痒洗剂按年龄列出给药剂量;可乐定透皮贴片按体质量列出给药剂量。而丙酸氟替卡松乳膏仅列出“在患处涂抹薄薄一层”;地奈德乳膏仅提到了应用糖皮质激素类药物可致儿童生长发育迟缓,建议使用最低有效量,却没有给出明确的剂量;丁酸氢化可的松乳膏却没有提及儿童用法用量。药品说明书中儿童用法用量内容缺失可导致用药缺乏可靠、有力的依据,在一定程度上增加了儿科临床合理用药的难度和风险^[7]。

本次调查还发现,国产药品普遍缺乏儿童药理学数据;仅有吡美莫司乳膏、妥洛特罗贴剂标出药理学数据,均为进口药品。儿童药理学信息缺失并不是药品说明书本身的问题,主要原因在于我国儿童药理学研究比较薄弱,新药上市缺乏此项资料^[8]。儿童体表面积与体质量之比高于成人,所以不能简单地用成人的药理学数据类比儿童,若有偏差会对儿童健康造成危害。笔者认为,当前国内药品药理学研究还比较欠缺,特别是一些激素类、免疫抑制剂等药品;对儿童生长发育影响较大、长期使用会产生一些不良后果的药品,更应该完善其儿童药理学研究并补充相关信息在药品说明书中。

3.3 药品说明书前后内容不一致,使用专业术语,不易理解

内容简洁明了、前后一致是药品说明书最基本的要求。然而,有些药品说明书的部分内容甚至是关键内容表述前后不一致^[9]。在本次调查中,天津金耀药业有限公司生产的丁酸氢化可的松乳膏和上海运佳黄浦制药有限公司生产的水杨酸软膏、硼酸洗液等并没有标明儿童用药,但在注意事项中却提到儿童要在医师指导下或成人监护下使用;长春金赛药业有限责任公司生产的外用重组人粒细胞巨噬细胞刺激因子凝胶在儿童用药中标明了未在18岁以下儿童进行安全性、有效性研究,而在注意事项中又标明儿童必须在成人监护下使用。药品说明书的不严谨使得患儿家长不知如何用药,儿童到

底能不能用这些药,以致对医师的治疗方案产生怀疑。

药品说明书的阅读对象包括医师、药师、患者、患儿家长等,其文化水平、理解能力、专业知识的差异,对于说明书中涉及的文字表达和专业内容的理解可能存在偏差。比如卤米松三氯生乳膏在注意事项中提到“库欣综合征”这一专业术语,作为专业人士能够知晓是由于过多的糖皮质激素所引起的一种临床症候群及其临床表现,而缺乏专业背景的人士就很难理解。因此,制药企业在制订药品说明书时应充分考虑各种情况,在表达方式上,除要保证药品说明书科学规范、全面、准确外,还应尽可能使用简单、通俗易懂的文字或图表等多种形式对内容进行完整、有效的展示,以保证药品说明书的内容能够准确地传达给使用者^[9]。国外从20世纪60年代就开始重视该问题,并采取了一系列措施,如美国、新加坡等有针对医务人员的“专业药品说明书”和针对患者的“用药说明书和用药指导”^[10-11]。笔者认为,药品生产企业应当兼顾不同教育背景的人,对专业词汇增加备注说明,使其通俗化,增强药品说明书的可读性,使得药品说明书的内容更具严谨性、科学性、指导性。

4 建议

4.1 药品监管部门应当加强药品说明书的监督管理

在对药品进行审批的过程中,应当进一步强化审查力度,使其内容更加严谨与完善,同时对儿童用药内容进行反复审查,对试验数据进行审核分析,确定其用于儿童的用药信息及注意事项等^[12]。药品上市后也要不断收集新增不良反应,补充儿童用药数据,以完善药品说明书内容,使其更具有用药指导性。

4.2 加大儿童专用药品的研发力度

研发适合儿童的专用药品是改善药品说明书缺项的有效方法。长期以来,儿童用药大多是以成人药品替代,缺乏儿童专用药品的品种、规格和剂型,这无疑增加了儿童用药的风险。政府部门应当在儿童药品研发方面给予政策鼓励和专项资金支持,早在1997年美国FDA制定了儿科独占条款^[13],对开展儿童用药研究的公司给予额外的6个月的专利保护。自2004年起,英国每年额外提供1亿英镑支持5个治疗领域的研发,其中之一就是儿童用药领域^[14]。国家还可以通过价格倾斜政策激励企业研制生产儿童专用药品,《关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见》^[15]和《关于落实完善公立医院药品集中采购工作指导意见的通知》^[16]中都指出,包括儿童用药在内的非专利药品、急(抢)救药品、基础输液等药品,可以由医院和企业直接议价,直接挂网采购。此外,研发机构还应积极培养大量的儿童药品研制专业人才,儿童用药临床试验对临床研究人员的要求较高,达到要求的临床研究人员相对缺乏。特别是国内没有研发机构专门研发儿童用药,甚至绝大多数研发机构没有儿童药品研发人员,导致研发能力偏低^[17]。笔者建

议药品研发机构可以引进在国外工作、有儿童用药研发经验的专家,带动国内的研发企业及项目,加强对外交流,借鉴国外已有经验,促进儿童用药研发领域的可持续发展。

4.3 提高制药企业对儿童用药的关注度,规范药品说明书的修订,推进儿童临床试验进行

适合儿童外用皮肤的药品少之又少,医师常处于无药可用的情况。这就需政府及相关部门通过价格、税收优惠政策或市场保护等方法来对制药企业进行引导和激励,激励科研单位多研发儿童剂型的药物或开展现有的成人药品剂型在儿童中的应用研究,以彻底解决药品说明书中儿童用药存在的问题^[18]。有研究通过对国内多家医院儿科用药数据进行分析,尝试建立药品说明书儿童用药信息撰写模板,以指导制药企业修订药品说明书^[19]。

儿童临床研究以欧美国家较多,亚洲仅占4.41%^[8]。其原因可能与我国制药企业长期以仿制药为主,临床试验数据大多来源于欧美国家有关。欧美国家创新药品多,临床试验数据也较多。美国于1997年制定并颁布的FDA现代化法案、1998年颁布的“儿科法则”的法案^[20],均要求在儿童群体中进行临床研究;欧盟各国也相继效仿了上述方法来推进儿童药物临床试验的开展^[20]。这些立法提高了各方面对儿童用药及其药物研发的意识,提高了儿童用药的安全、有效性。目前我国尚无儿童临床试验可遵循的相关法律法规,仅在《药物临床试验质量管理规范》中允许儿童参加药物临床试验^[21]。《关于保障儿童用药的若干意见》指出,对已上市品种,要求制药企业及时补充、完善儿童临床试验数据^[22]。笔者认为,为解决临床资料缺乏与需求的矛盾,国内制药企业也可效仿国外制药企业,在不违背伦理道德的前提下,在已获批上市的药品之后进行儿童药物临床试验,从前期的成人临床试验数据中获得信息进行儿童试验的设计与实施。

4.4 医师、药师携手共同维护儿童用药安全,提高安全用药意识

药师是指导患者用药和为临床提供药品信息的主导群体,应重视收集到的药品说明书更新信息并及时向临床反馈。医师在为患儿开具处方时应尽可能地选择标注有儿童用量或者儿童用药的药品;对于一些特定疾病确实没有适合儿童的药品可选时,应权衡利弊慎重选药,同时还应向患儿家长交代用药方案,必要时还需患儿家长签署知情同意书。药师在审核处方时,遇有不合理或存在安全用药隐患的处方要及时与医师沟通,如果病情需要确实需要使用某种药品应向患儿家长交代药品详情并做好用药指导。药师还应通过网络、书籍不断更新知识储备,通过查阅国内外的文献期刊,密切关注药品说明书中儿童用药信息的变动和补充说明,通过信息系统完善药品说明书的内容,以供医师及时查阅。

作为患者或药品的使用者,应在用药前仔细阅读药品说明书,对药品说明书中表述不清或含糊不清之处应及时向医师或药师咨询。鉴于儿童用药的特殊性,迫切需要专门针对儿童的用药知识教育,药师应该通过多种渠道对患者及使用者进行宣教,提高其安全用药意识。

综上所述,药品说明书中关于儿童用药方面的阐述还存在诸多问题,有些并非药品说明书本身的问题,而是我国对于儿童用药特别是皮肤外用药品的研究较少、数据不充分造成的,这些都严重的影响了儿童安全、有效地使用药品。因此,无论是药品审批监管部门,还是制药企业或医疗机构,都应该高度重视药品说明书的规范性、严谨性、指导性,以便为儿童提供更加安全有效的药品。

参考文献

- [1] 江载芳,申昆玲,沈颖.诸福棠实用儿科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2015:2474.
- [2] 国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[S].2006-03-10.
- [3] 国家食品药品监督管理局.关于印发中药、天然药物处方药说明书格式内容书写要求及撰写指导原则的通知[S].2006-07-01.
- [4] 策力格尔,卜晓珍,玛尔江·巴哈提别克.临床药师浅析药品说明书中的一些问题[J].实用药物与临床,2014,17(2):256-258.
- [5] 李学娟,邱宝明,魏红,等.儿童医院常用药物说明书中儿童用药标项分析[J].中国药师,2011,14(3):397-399.
- [6] 《中国国家处方集》编委会.中国国家处方集:化学药品与生物制品卷:儿童版[S].北京:人民军医出版社,2013:14-15.
- [7] 蒋樾廉,陈敏玲.我院儿科常用口服药品说明书完整性的调查[J].儿科药学杂志,2012,18(10):34-35.
- [8] 郭慧蕾,徐进,许静,等.580份处方药说明书中儿童用药信息的调查分析[J].中国药房,2015,26(32):4497-4500.
- [9] 任晓东,张龙,魏友霞,等.药品说明书的歧义现象及解决对策[J].中国药房,2015,26(22):3150-3152.
- [10] RAYNOR DK, SVARSTAD B, KNAPP P, et al. Consumer medication information in the United States, Europe, and Australia: a comparative evaluation[J]. *J Am Pharm Assoc*, 2007, 47(6):717-724.
- [11] 汤韧,王晓燕,杨悦.欧美非处方药药品说明书可读性测试简介及启示[J].中国药物警戒,2013,10(8):464-467,472.
- [12] 郑映,鲍仕慧,李菁.儿童用药的现状与思考[J].医药导报,2008,27(5):544-545.
- [13] BENJAMIN DK, SMITH PB, SUN MJ, et al. Safty and transparency of pediatric drug trials[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009, 163(12):1080-1086.
- [14] 陈倩,杜光,张带荣.儿童用药及其临床研究的现状与进展[J].医药导报,2011,30(5):593-594.

甲基莲心碱抗肿瘤药理作用及其分子机制研究进展^Δ

李琦玮^{1,2*}, 张甘霖¹, 孙旭¹, 王笑民^{1#} (1.首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科, 北京 100010; 2.北京中医药大学研究生院, 北京 100029)

中图分类号 R285;R966 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)08-1134-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.08.23

摘要 目的:了解甲基莲心碱(Nef)抗肿瘤的药理作用及其分子机制研究进展,为该生物碱的进一步开发利用提供依据。方法:以“甲基莲心碱”“肿瘤”“Neferine”“Anti-tumor”“Cancer”等中英文为关键词,在中国知网、万方数据、PubMed等数据库中组合查询发表于2000年—2018年9月的文献,对Nef抗肿瘤的药理作用及分子机制进行综述。结果:共检索到文献84篇,其中有效文献34篇。结果与结论:Nef是一种提取自莲子的双苄基异喹啉类生物碱,具有多重抗肿瘤药理活性。Nef可通过诱导肿瘤细胞凋亡、阻滞肿瘤细胞周期、影响肿瘤细胞的自噬过程,从而抑制肿瘤细胞增殖;可通过提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性(如影响肿瘤细胞线粒体功能、抑制炎症相关信号通路、阻碍上皮间质性转化进程、协同抗肿瘤药物)、降低化疗药物(如阿霉素、顺铂等)的毒性起到减毒增效的作用。近年来,有关Nef的基础研究逐渐增多,但主要集中在体外分子机制研究,而基于体内实验的安全性评价及药理研究十分缺乏。多数研究关注于Nef在细胞水平内与炎症通路、自噬过程、氧化应激反应的关系,但对引起这类反应的上游肿瘤相关靶点的研究仍有待深入开展。此外,Nef要从基础研究到临床应用仍有相当的距离,如何优化药物剂型、提高有效成分生物利用度,是今后亟需解决的问题。

关键词 甲基莲心碱;抗肿瘤;药理作用;分子机制;自噬;凋亡;氧化应激;炎症通路;减毒增效

天然植物来源药物的抗肿瘤作用一直备受关注。莲(*Nelumbo nucifera Gaertn*)是睡莲科莲属植物,是一种重要的药食同源植物。莲子心是莲成熟果实中的干燥幼叶及胚根,含有莲心碱、甲基莲心碱、去甲基衡州乌药碱、荷叶碱、牛角花碱、莲子碱等多种生物碱^[1]。莲子心味苦,性寒,无毒,入心、肾经,具有清心安神、交通心肾、涩精止血之功效,常用于治疗热入心包、心肾不交、失眠遗精、血热吐血等病症^[2]。除此之外,莲子心在中医肿瘤治疗中也有重要的地位。

中医肿瘤学认为,癌症的发生、发展与中医“心”“肾”功能失调密切相关。《景岳全书》中指出:心为君火,肾为相火,心有所动,肾必应之。若君相之火失司、水火未济,易引起体内环境失衡,可能导致癌毒的滋生与转移。当肿瘤患者出现热扰心神证时,可应用莲子心清心安神、助血运、交通心肾,有助于稳定内环境,避免癌毒来复^[3]。

莲子心的主要有效成分是生物碱类,其中甲基莲心碱(Neferine, Nef)属于其主要成分双苄基异喹啉类生物

[15] 国务院办公厅.关于完善公立医院药品集中采购工作的指导意见[EB/OL]. [2016-08-25]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2015-02/28/content_9502.htm.

[16] 国家卫生计生委.关于落实完善公立医院药品集中采购工作指导意见的通知[EB/OL]. [2016-09-01]. <http://www.nhfp.gov.cn/yaozs/s3573/201506/36a74780403d4eed96ca93b665620941.shtml>.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81673924、81603579、81873111);北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(No.DFL20150901);北京市中医管理局委托项目——燕京流派创新性传承“拳头”工程

* 博士研究生。研究方向:中西医结合治疗恶性肿瘤的基础与临床。电话:010-52176673。E-mail:anspoil.qw@163.com

通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:中西医结合治疗恶性肿瘤。电话:010-52176673。E-mail:wangxiaomin_bhtcm@126.com

[17] 赵岩松,洪兰,叶桦.加快我国儿童用药研发的政策与法规分析[J].中国药事,2017,31(1):1-6.

[18] 李宏,万永霞.基于儿童用药标项的儿童常用药物说明书调查分析[J].临床合理用药杂志,2013,6(6):145-146.

[19] 王小川,王晓玲,谢晓慧,等.15家医院儿科常用药品说明书儿童用药信息调查分析[J].中国药理学杂志,2015,50(16):1446-1450.

[20] 李智平.重视儿科的药物临床试验[J].儿科药学杂志,2009,15(4):4-6.

[21] 国家食品药品监督管理局.药物临床试验质量管理规范[S].2003-09-01.

[22] 国家卫生和计划生育委员会.关于保障儿童用药的若干意见[S].2014-05-21.

(收稿日期:2018-10-24 修回日期:2019-01-30)

(编辑:余庆华)