

WHO 和我国基本药物目录中神经系统用药收录情况的比较研究[△]

左 玮*, 孙雯娟, 唐筱婉, 牛子冉, 张 波[#](中国医学科学院北京协和医院药剂科, 北京 100730)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)04-0397-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.04.03

摘要 目的: 为优化我国基本药物目录中神经系统用药品种提供参考。方法: 查阅历届世界卫生组织(WHO)《基本药物示范目录》(简称WHO EML), 对其中神经系统用药的收录情况进行统计分析, 并将2017年版WHO EML与我国2018年版《国家基本药物目录》(简称NEML)进行比较。结果: 1977—2017年, 各版WHO EML中收录的神经系统用药品种数和疾病覆盖范围均变动不大。与2017年版WHO EML相比, 我国2018年版NEML中神经系统用药品种更多(54种 vs. 30种), 且覆盖了更多的疾病类型, 如痴呆(石杉碱甲)、神经痛(普瑞巴林)等; 但同样, 对于多发性硬化症、神经痛和痴呆等疾病的治疗, 可选择的药物并不多, 且存在部分同类药物(作用机制相同或者相似)重复收录和部分药物不良反应严重的问题。结论: 建议不断优化和完善国家基本药物目录, 适当增加部分治疗神经系统疾病的品种, 以提高该类疾病的治疗效果, 进一步降低患者负担。

关键词 基本药物; 基本药物目录; 神经系统疾病; 世界卫生组织; 中国; 比较

Comparative Study on the Collection of Nervous System Medicines in Essential Medicine List of WHO and China

ZUO Wei, SUN Wenjuan, TANG Xiaowan, NIU Ziran, ZHANG Bo (Dept. of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the type of nervous system medicines in National Essential Medicine List of China. METHODS: Various editions of WHO *Essential Medicine Model List* (WHO EML) were consulted, the collection of nervous system medicines was analyzed statistically, and 2017 edition of WHO EML was compared with 2018 edition of *National Essential Medicine List of China* (NEML). RESULTS: During 1977-2017, the total number of nervous system medicines and disease coverage included in each edition of WHO EML had little change. Compared with 2017 edition of WHO EML, 2018 edition of NEML contained more medicines for nervous system disease (54 medicines vs. 30 medicines), and covered more disease types, such as dementia (huperzine A) and neuralgia (pregabalin), etc. However, for the treatment of multiple sclerosis, neuralgia, dementia and other diseases, there were not many medicines to choose, and some similar medicines (with the same or similar mechanism of action) were collected repeatedly and some medicines had serious adverse reaction. CONCLUSIONS: It is suggested that National Essential Medicine List should be continuously optimized and perfected, the varieties of essential medicines for the treatment of nervous system diseases should be increased appropriately, for improving the treatment effect of such diseases and reducing the cost burden of patients.

KEYWORDS Essential medicine; Essential Medicine List; Nerve system disease; WHO; China; Comparison

神经系统疾病包括卒中、脑膜炎、脑炎、破伤风、痴呆、帕金森病、癫痫、多发性硬化症、运动神经元病、偏头痛、紧张性头痛、过度用药导致的头痛、脑和神经系统肿瘤以及其他神经系统疾病。全球范围内, 特别是中、低收入国家的神经系统疾病负担正在逐渐增加^[1]。2019年, 《柳叶刀神经医学》(*The Lancet Neurology*)发布了1990—2016年全球神经系统疾病的负担报告, 其中卒中对全球神经系统疾病患者残疾调整生命年(DALYs)的影响最大, 约占42.2%; 偏头痛居第2位, 约占16.3%; 老

年痴呆居第3位, 约占10.4%^[2]。有研究表明, 中、低收入国家的神经疾病不仅负担性高, 且患者治疗效果欠佳^[3], 值得进一步关注。

基本药物是指能满足人们基本的健康需要, 根据公共卫生的现状以及药物的有效性和安全性, 参考成本-效果比较的证据所遴选的药品^[4-5]。世界卫生组织(WHO)颁布的《WHO基本药物示范目录》(*WHO model list of essential medicines*, 简称WHO EML)旨在满足人们首要的健康需求, 其遴选标准参考疾病的流行病学数据, 以及药物的安全性、有效性和经济性证据^[6]。自1977年WHO颁布了第1版WHO EML后, 全球陆续已有160多个中、低收入国家在参照此目录的基础上, 结合本国的实际情况(如医疗保险、疾病的流行程度等), 制定了相应的国家基本药物目录^[7]。我国自1982年颁布了第1版《国家基

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81601033); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(No.2017-I2M-1-011)

* 主管药师, 博士。研究方向: 医院药学、神经药理学。电话: 010-69156513。E-mail: eileenzuo@163.com

[#] 通信作者: 副主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 010-69156513。E-mail: zhangbopumch@163.com

本药物目录(化学药部分)》以来,至今已更新8次,现行版本为2018年版《国家基本药物目录》(简称NEML),包括685个品种,涉及剂型1110种、规格1810种^[8]。

1977—2017年,WHO EML收录的药物从208种增长到433种^[9],目录中的每一种药物均有安全性、有效性、经济性和地域性等证据支撑,能够满足大部分人口卫生保健的需要。笔者经查询发现,历版修订中变化较大的是抗感染药物、儿童用药、缓和用药以及抗肿瘤药物,但神经系统用药的变动较小。面对日益升高的神经系统疾病发生率和费用负担,有必要对基本药物目录中神经系统用药进行调整。为此,本研究就WHO EML中神经系统用药的收录情况进行分析,并与我国2018年版NEML中相应内容进行比较,旨在为我国基本药物目录中神经系统用药品种的完善提供参考。

1 资料与方法

2018年版NEML来自我国国家卫生健康委员会官方网站^[9],1977—2017年各版WHO EML来自WHO官

方网站^[8](由于部分版次中神经系统用药未作调整,因此本文仅列举1977、1988、1998、2009、2015、2017年版等6版WHO EML的相关数据)。收集上述目录中收录的全部神经系统用药品种,按其主治的神经系统疾病分类后进行分析。为保证数据的准确性,由两名研究者分别独立进行数据的采集和比对,确认数据无误后再进行后续分析。

2 结果

2.1 各版WHO EML中神经系统用药的收录情况

1977—2017年各版WHO EML中收录的神经系统用药品种见表1。由表1可见,从1977年到2018年的30多年间内,WHO EML中神经系统用药总数由18种增加到30种,相比于抗感染药物(由1977年的55种增加到2015年的139种)和抗肿瘤药物(由1977年的10种增加到2015年的45种)^[10],神经系统用药品种数增幅不大。其中,抗惊厥/抗癫痫药物从5种增加到10种,头痛/偏头痛治疗药物从1种增加到4种,抗血栓药从0增加到3种,而帕金森病治疗药物从3种降为2种。

表1 1979—2017年各版WHO EML中收录的神经系统用药品种

Tab 1 Varieties of nervous system medicines included in each edition of WHO EML during 1979-2017

| 主治神经系统疾病 | 1977年版 | 1988年版 | 1998年版 | 2009年版 | 2015年版 | 2017年版 |
|----------|------------------------------------|--------------------------------------|--|---|--|--|
| 惊厥/癫痫 | 5种(卡巴咪唑、地西洋、乙琥胺、苯巴比妥、苯妥英钠) | 6种(卡巴咪唑、地西洋、乙琥胺、苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸) | 8种(卡巴咪唑、氯硝西洋、地西洋、乙琥胺、硫酸镁、苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸) | 8种(卡巴咪唑、劳拉西洋、地西洋、乙琥胺、硫酸镁、苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸) | 9种(卡巴咪唑、劳拉西洋、地西洋、乙琥胺、硫酸镁、咪达唑仑、苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸) | 10种(卡马西平、拉莫三嗪、劳拉西洋、地西洋、乙琥胺、硫酸镁、咪达唑仑、苯巴比妥、苯妥英钠、丙戊酸) |
| 头痛/偏头痛 | 1种(麦角胺) | 3种(阿司匹林、麦角胺、对乙酰氨基酚) | 4种(阿司匹林、麦角胺、对乙酰氨基酚、普萘洛尔) | 4种(阿司匹林、麦角胺、对乙酰氨基酚、普萘洛尔) | 4种(阿司匹林、麦角胺、对乙酰氨基酚、普萘洛尔) | 4种(阿司匹林、麦角胺、对乙酰氨基酚、普萘洛尔) |
| 帕金森病 | 3种(卡比多巴-左旋多巴、左旋多巴、苯海索) | 2种(比哌立登、卡比多巴-左旋多巴) | 2种(比哌立登、卡比多巴-左旋多巴) | 2种(比哌立登、卡比多巴-左旋多巴) | 2种(比哌立登、卡比多巴-左旋多巴) | 2种(比哌立登、卡比多巴-左旋多巴) |
| 卒中 | 7种(普萘洛尔、胍屈嗪、氢氯噻嗪、甲基多巴、利血平、可乐定、呋塞米) | 7种(普萘洛尔、卡托普利、胍屈嗪、氢氯噻嗪、甲基多巴、硝苯地平、利血平) | 9种(阿替洛尔、卡托普利、胍屈嗪、氢氯噻嗪、甲基多巴、硝苯地平、利血平、多沙唑嗪、硝苯地平) | 7种(氨氯地平、比索洛尔、依那普利、胍屈嗪、氢氯噻嗪、甲基多巴、硝普钠) | 7种(氨氯地平、比索洛尔、依那普利、胍屈嗪、氢氯噻嗪、甲基多巴、硝普钠) | 8种(氨氯地平、比索洛尔、依那普利、胍屈嗪、氢氯噻嗪、甲基多巴、氯沙坦、硝普钠) |
| 血栓 | 0种 | 0种 | 2种(阿司匹林、链激酶) | 2种(阿司匹林、链激酶) | 3种(阿司匹林、氯吡格雷、链激酶) | 3种(阿司匹林、氯吡格雷、尿激酶) |
| 高血脂 | 0种 | 0种 | 0种 | 0种 | 1种(辛伐他汀) | 1种(辛伐他汀) |
| 重症肌无力 | 2种(新斯的明、溴吡斯的明) | 2种(新斯的明、溴吡斯的明) | 2种(新斯的明、溴吡斯的明) | 2种(新斯的明、溴吡斯的明) | 2种(新斯的明、溴吡斯的明) | 2种(新斯的明、溴吡斯的明) |
| 合计 | 18种 | 20种 | 27种 | 25种 | 28种 | 30种 |

2.2 2017年版WHO EML中未覆盖品种分析

2017年版WHO EML中神经系统用药的收录和未收录情况详见表2。由表1、表2可见,2017年版WHO EML中收录的神经系统用药种类和数量均较以往历版目录有所增加,疾病覆盖面也更为广泛,但仍有部分神经系统疾病的一线治疗用药未被收录。例如,尽管用于卒中预防的抗高血压和抗血栓治疗药物有所增加,但rt-PA(美国FDA批准的唯一一个用于脑缺血的溶栓药物)仍未被收录在内;又如,一线短效抗高血压治疗药物如拉贝洛尔和尼卡地平也尚未被收录;再如,部分神经系统疾病的新的治疗选择,如治疗帕金森病的多巴胺受体激动剂卡麦角林、普拉克索、罗匹尼罗以及治疗偏头痛的舒马曲坦等都未被收录。此外,该版目录也没有覆盖用于痴呆、多发性硬化症、神经痛及特发性震颤等疾病的治疗用药。在2017年版WHO EML收录的所有神

经系统用药中,抗惊厥/抗癫痫药物种类最多,包括经典的癫痫治疗药物苯二氮草类、用于癫痫失神性小发作治疗的乙琥胺、用于抗惊厥治疗的硫酸镁等,但这些药物均存在一些不足,如药物间相互作用较多、具致畸风险、适应证较为局限等。

2.3 2018年版NEML中神经系统用药的收录情况

2018年版NEML中神经系统用药的收录情况详见表3。由表3可知,与2017年版WHO EML收录了30种神经系统治疗药物相比,我国2018年版NEML收录了54种,为神经系统疾病的治疗提供了更多的可选药物。例如,NEML收录了2017年版WHO EML未收录的抗惊厥/抗癫痫药物奥卡西平,改善脑循环药物倍他司汀、氟桂利嗪,头痛/偏头痛治疗药物布洛芬,帕金森病/震颤麻痹治疗药物金刚烷胺、苯海索等5种,卒中治疗药物卡托普利、赖诺普利等13种,抗血栓药呋喹布芬、替格瑞洛等

表2 2017年版WHO EML中神经系统用药的收录情况

Tab 2 Inclusion of nervous system medicines in 2017 edition of WHO EML

| 主治神经系统疾病 | 已收录 | 未收录 |
|-----------|---|--|
| 卒中/血栓/高血脂 | 氨氯地平、阿司匹林、氯吡格雷、依那普利、脯屈嗪、氢氯噻嗪、辛伐他汀、硝普钠、尿酸酶、比索洛尔、甲基多巴、氯沙坦 | 拉贝洛尔、尼卡地平、重组人组织型纤溶酶原激活剂(rtPA) |
| 痴呆 | | 阿立哌唑、多奈哌齐、加兰他敏、奥氮平、噻硫平、卡巴斯汀 |
| 帕金森病 | 比哌立登、卡比多巴-左旋多巴 | 卡麦角林、恩他卡朋、普拉拉克索、雷沙吉兰、司来吉兰、罗匹尼罗 |
| 惊厥/癫痫 | 苯妥英钠、拉莫三嗪、劳拉西泮、地西洋、乙琥胺、硫酸镁、咪达唑仑、苯巴比妥、卡马西平、丙戊酸 | 加巴喷丁、左乙拉西坦、奥卡西平、托吡酯、唑尼沙胺 |
| 多发性硬化症 | | 格拉替雷、干扰素β ₁ 、甲泼尼龙* |
| 头痛/偏头痛 | 阿司匹林、布洛芬、对乙酰氨基酚、普萘洛尔 | 双氯芬酸钠、酮咯酸、甲氧氯普胺、萘普生、舒马曲坦、托吡酯、文拉法辛、丙戊酸* |
| 神经痛 | | 地昔帕明、度洛西汀、加巴喷丁、去甲阿米替林、奥卡西平、普瑞巴林、文拉法辛、卡马西平*、利多卡因(局部)*、阿米替林* |
| 重症肌无力 | 溴吡斯的明、新斯的明 | 环孢霉素*、吗替麦考酚酯、硫唑嘌呤*、注射用免疫球蛋白*、泼尼松龙* |
| 特发性震颤 | | 加巴喷丁、扑米酮、托吡酯、普萘洛尔* |

注: *表示2017版WHO EML有收录,但用于其他适应证

Note: * means the medicine was included in 2017 edition of WHO EML, but it was used for other indications

5种,降脂药阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、非诺贝特,神经痛治疗药物普瑞巴林等。此外,与2017年版WHO EML相比,2018年版NEML还为更多的疾病类型提供了治疗药物,如抗老年痴呆的石杉碱甲等。但对于重症肌无力、神经痛和老年痴呆等疾病的治疗,可选择的药物种类仍然不多。

表3 2018年版NEML中神经系统用药的收录情况

Tab 3 Inclusion of nervous system medicines in 2018 edition of NEML

| 主治神经系统疾病 | 药物种数 | 2018年版NEML | |
|-----------|------|--|--|
| | | 2017年版WHO EML未收录 | 2017年版WHO EML已收录 |
| 惊厥/癫痫 | 10 | 奥卡西平 | 卡马西平、拉莫三嗪、丙戊酸钠、苯巴比妥、苯妥英钠、地西洋、咪达唑仑、劳拉西泮、硫酸镁 |
| 改善脑循环 | 2 | 倍他司汀、氟桂利嗪 | |
| 头痛/偏头痛 | 3 | 布洛芬 | 阿司匹林、对乙酰氨基酚 |
| 帕金森病/震颤麻痹 | 5 | 金刚烷胺、苯海索、多巴丝肼、普拉克索、溴隐亭 | |
| 卒中 | 18 | 卡托普利、赖诺普利、缬沙坦、缬沙坦氨氯地平、尼群地平、波生坦、非洛地平、左旋氨氯地平、拉贝洛尔、乌拉地尔、酚妥拉明、哌唑嗪、呋达帕胺 | 硝苯地平、氨氯地平、依那普利、比索洛尔、硝普钠 |
| 血栓 | 8 | 吲哚布芬、替格瑞洛、达比加群酯、利伐沙班、mPA | 阿司匹林、氯吡格雷、尿酸酶 |
| 高血脂 | 4 | 阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、非诺贝特 | 辛伐他汀 |
| 痴呆 | 1 | 石杉碱甲 | |
| 神经痛 | 1 | 普瑞巴林 | |
| 重症肌无力 | 2 | | 新斯的明、溴吡斯的明 |
| 合计 | 54 | | |

3 讨论

WHO EML是WHO最成功的一项全球卫生策略,旨在帮助各成员国选择和购买价格合理、质量可靠、符合国家卫生需要的基本药物^[11]。但我国人口基数大,所需的基本药物种类也相对更多,加之疾病谱也存在地域性差异,因此在基本药物遴选时需要在参照WHO EML的基础上酌情增加药物品种,进一步完善药物的遴选。神经系统疾病多发于老年患者,如帕金森病、痴呆、卒中等,需长期服用药物维持治疗,因而药物的长期治疗效果、不良反应及临床用药选择的多样性均成为治疗的关键。近年来,头痛/偏头痛、神经痛等失能性神经系统疾病的发病率也有逐渐增高的趋势,且该类疾病致残、致死率高,因此基本药物目录中相关神经系统用药的遴选和调整均值得进一步关注。

3.1 WHO EML中神经系统用药收录情况

通过纵向对比1977—2017年各版WHO EML中神经系统用药的收录情况可以看出,历版目录中神经系统用药的覆盖范围和数量的变动幅度均不大。覆盖范围方面,治疗痴呆、特发性震颤以及多发性硬化的药物一直未被收录;而在数量方面,如帕金森病、重症肌无力等疾病的治疗药物基本无变化。这提示,一方面相关卫生管理部门对神经系统用药的关注不足,另一方面相关卫生医疗研究机构也有必要加强对现有治疗药物的循证医学证据和药物经济学证据的梳理和补充。

3.2 最新NEML和WHO EML收录的神经系统用药比较

与2017年版WHO EML相比,2018年版NEML收录的神经系统用药在药物种类和覆盖范围均有所扩大。例如抗血栓药方面,与2017年版WHO EML相比,2018年版NEML新增了新型口服抗凝药物利伐沙班(Xa因子抑制剂)和达比加群酯(凝血酶抑制剂),二者可作为维生素K拮抗剂的替代治疗,被推荐用于心房颤动患者的卒中预防^[12]。一项关于长期抗凝治疗的随机对照研究表明,与华法林相比,达比加群酯(150 mg, bid)可以降低35%的卒中或全身性栓塞风险,并可显著降低心血管事件死亡率($P < 0.05$)^[13];一项针对利伐沙班的临床研究发现,利伐沙班的治疗效果较华法林更佳,可减少21%的卒中或者全身性栓塞风险^[14]。与此同时,我国学者通过对达比加群酯和利伐沙班进行药物经济学研究,发现二者较传统抗凝治疗药物具有一定的经济学优势^[15]。

虽然2018年版NEML相较于2017年版WHO EML在药物种类和覆盖范围等方面有所增加,但有些收录药物的循证医学证据并不充足。例如抗老年痴呆药物石杉碱甲,其作用地位在相关国际指南中并未见推荐。此外,2018年版NEML尚存在同类药物(作用机制相同或者相似)重复收录和部分药物不良反应较为严重的现象。例如,奥卡西平是一种新型抗癫痫药,适用范围与

卡马西平十分相近,临床治疗中二者常互为替代。2017年版WHO EML中仅收录了卡马西平,而2018年版NEML中同时收录了卡马西平和奥卡西平^[6]。又如,2015年版WHO EML首次收录了降脂药,且直至2017年版WHO EML也仅收录了辛伐他汀为1种药物;而我国除辛伐他汀外,2018年版NEML中还新增了阿托伐他汀、瑞舒伐他汀和非诺贝特,其中除非诺贝特属于贝特类降脂药物外,其他三者同属于他汀类药物。再如抗帕金森药物面,WHO EML至今只收录了卡比多巴-左旋多巴(复方左旋多巴)和比哌立登(中枢抗胆碱能药)这2种药物,2018年版NEML则新增了多巴胺受体激动药溴隐亭(麦角类)和普拉克索(非麦角类),然而由于麦角类多巴胺受体激动药可导致心脏瓣膜病变和肺胸膜纤维化,因此目前多数情况下并不推荐临床使用该类药物^[17]。

3.3 神经系统用药覆盖面有待进一步扩大

相比2017年版WHO EML,2018年版NEML对临床神经系统疾病的覆盖面有所扩大,但也存在部分类别品规较少等不足,故仍有待进一步优化和完善。例如关于治疗老年痴呆的药物,国内外指南均指出目前抗痴呆的药物主要包括轻、中度痴呆治疗的一线药物胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、卡巴拉汀、加兰他敏),中、重度痴呆治疗的一线药物兴奋性氨基酸受体拮抗剂(美金刚)^[18-19],但2018年版NEML中仅收录了石杉碱甲这1种药物。

我国偏头痛的发病率为9.3%,女性与男性比例约为3:1^[20]。2016年全球神经系统疾病负担调查的研究结果表明,偏头痛居于人类常见疾病第2位^[2]。相关指南推荐,偏头痛急性发作期的治疗药物除了非甾体类解热镇痛、抗炎药物之外,还有曲坦类药物等;2015年版美国成人偏头痛急性期药物治疗指南也对曲坦类药物作了A级推荐^[21]。此外,疗效和耐受性良好且证据充分的偏头痛预防性治疗药物还包括β受体阻滞药、钙通道阻滞药、抗癫痫药、抗抑郁药等^[22-23],但WHO EML和NEML的收录品种均有限。

在神经痛的治疗中,相关指南推荐抗抑郁药加巴喷丁、普瑞巴林和选择性5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(度洛西汀、文拉法辛)可作为痛性多发性神经病变的一线治疗药物,抗抑郁药或加巴喷丁可作为疱疹后神经痛的一线治疗用药,卡马西平和奥卡西平可作为三叉神经痛的一线治疗用药^[24]。但WHO EML和NEML均未将上述药物作为治疗神经痛的药物进行收录。

由此可见,随着我国经济社会的发展及民众对健康需求的不断提高,相关卫生机构应不断优化和完善NEML,适当增加治疗神经系统疾病的品种,以提高该类疾病的治疗效果,降低患者费用负担;同时,由于目前对于治疗痴呆等神经系统疾病尚无特效药物,研究者也应加大对这类药物的研发力度,为患者提供更多的治疗选择。

参考文献

- [1] GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years(DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015[J]. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1603-1658.
- [2] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480.
- [3] WHO and the World Federation of Neurology. *ATLAS country resources for neurological disorders: second edition*[R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [4] WHO. *Essential medicines*[EB/OL]. (2013-03)[2018-07-09]. http://www.who.int/topics/essential_medicines/zh/index.html.
- [5] 孙静. WHO基本药物概念与国家实践[J]. *中国卫生政策研究*, 2009, 2(1): 38-46.
- [6] World Health Organization. *WHO policy perspectives on medicine: the selection of essential medicines*[EB/OL]. (2014-11-09) [2018-07-09]. <http://www.who.int/medicines/publications/policy/perspectives/en/>.
- [7] PURGATO M, BARBUI C. What is the WHO essential medicines list? [J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2012, 21(4): 343-345.
- [8] 国家卫生健康委员会. 国家基本药物目录: 2018年版[S]. 2018-09-30.
- [9] WHO. *WHO model lists of essential medicines: 20th edition*[EB/OL]. (2017-03-22) [2018-07-09]. <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>.
- [10] KATHRYN R, HIRAL S, KIRAN T. Expanding medicines for neurologic disorders on the WHO model list[J]. *Neurology*, 2017, 88(10): e87-e89.
- [11] 蒋琳, 张维斌, 蒲川. 对深化国家基本药物制度改革的思考[J]. *中国药房*, 2016, 27(12): 1585-1587.
- [12] 张玮艺, 余萍, 张潇潇, 等. 2016年欧洲心脏病学会心房颤动管理指南: 节选: 一[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(4): 355-363.
- [13] REILLY PA, LEHR T, HAERTTER S, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RELY trial (randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(4): 321-328.
- [14] CHEN ST, HELLKAMP AS, BECKER RC, et al. Outcome of patients receiving thrombolytic therapy while on rivaroxaban for nonvalvular atrial fibrillation: from rivaroxaban once daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(10): 1837-1840.

美洲大蠊提取物 YS-F 对人非小细胞肺癌细胞 A549 增殖及凋亡的影响^Δ

倪连丽^{1,2*}, 闫爽^{1,2}, 肖怀^{1,2}, 巫秀美^{1,2}, 何苗^{1,2}, 李玥^{1,2#}(1. 大理大学昆虫生物医药研发重点实验室, 云南大理 671000; 2. 大理大学药用特种昆虫开发国家地方联合工程研发中心, 云南大理 671000)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)04-0401-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.04.04

摘要 目的:探讨美洲大蠊提取物对人非小细胞肺癌细胞A549增殖、凋亡的影响及其可能机制。方法:将美洲大蠊干燥虫体以90%乙醇冷浸提取后,经聚酰胺柱色谱以水-甲醇梯度洗脱,得20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%甲醇洗脱部位(YS-A~H)。采用MTT法筛选活性部位,并检测不同剂量活性部位作用后的细胞增殖抑制率;采用流式细胞术检测不同剂量活性部位作用后的细胞凋亡、细胞周期和线粒体膜电位变化情况。结果:YS-A~H的半数抑制浓度分别为(95.25±8.42)、(129.93±7.24)、(221.28±12.68)、(275.39±14.87)、(276.76±16.32)、(31.90±5.34)、(163.15±6.97)、(122.81±8.36)μg/mL,以YS-F的活性最强。经YS-F 3、9、27、81 μg/mL作用24、48、72 h后,各时间点的细胞增殖抑制率均显著升高,且药物作用48、72 h时的细胞增殖抑制率显著高于同组24 h,作用72 h时的细胞增殖抑制率均显著高于同组48 h($P<0.01$)。除YS-F 3 μg/mL作用24 h、YS-F 9 μg/mL作用72 h对坏死晚期细胞百分比,YS-F 3 μg/mL作用24 h对G₂/M期细胞比例以及YS-F 3 μg/mL作用48 h对细胞线粒体膜电位降低率均无显著影响($P>0.05$)外,其余各剂量组各时间点凋亡早期、凋亡晚期和坏死早期、坏死晚期细胞百分比以及Sub-G₀/G₁期、S期细胞比例均显著升高,G₀/G₁期、G₂/M期细胞比例均显著降低($P<0.01$);且药物作用48、72 h时各剂量组凋亡早期、凋亡晚期和坏死早期、坏死晚期细胞百分比(除YS-F 9 μg/mL作用72 h时的坏死晚期细胞百分比外)以及Sub-G₀/G₁期、G₂/M期(除48 h YS-F 3、9 μg/mL组外)细胞比例均显著高于同组24 h,而G₀/G₁期、S期、G₂/M期(除48 h YS-F 9 μg/mL组外)细胞比例均显著低于同组24 h($P<0.01$);药物作用72 h时各剂量组凋亡早期、凋亡晚期和坏死早期、坏死晚期细胞百分比(除YS-F 27 μg/mL作用72 h时的凋亡晚期和坏死早期细胞百分比以及YS-F 3、9 μg/mL作用72 h时的坏死晚期细胞百分比显著降低外)以及S期(除72 h YS-F 3 μg/mL组外)、Sub-G₀/G₁期细胞比例均显著高于同组48 h,而G₀/G₁期、G₂/M期细胞比例均显著低于同组48 h($P<0.01$)。经YS-F 9、27、81 μg/mL作用48 h后,细胞线粒体膜电位降低率均显著升高,且YS-F 27、81 μg/mL组显著高于YS-F 9 μg/mL组,YS-F 81 μg/mL组显著高于YS-F 27 μg/mL组。结论:YS-F可通过阻滞细胞从S期向G₂/M期转化、降低线粒体膜电位等途径来抑制A549细胞的增殖并促进其凋亡,且这种作用具有时间或剂量依赖性。

关键词 美洲大蠊;非小细胞肺癌;A549细胞;增殖;凋亡;细胞周期;线粒体膜电位

[15] 李超,李娜,董淑杰,等.利伐沙班治疗和预防深静脉血栓栓塞症的药物经济学系统评价[J].临床药物治疗杂志,2018,16(10):21-25.

[16] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组.抗癫痫药物应用专家共识[J].中华神经科杂志,2011,44(1):56-65.

[17] NICE. *Parkinson's disease in adults: National Institute for Health and Care Excellence*[EB/OL].(2017-07-19)[2019-06-30]. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng71>.

[18] 贾建平,王荫华,魏翠柏,等.中国痴呆与认知障碍诊疗指南:五.痴呆治疗[J].中华医学杂志,2011,91(14):940-945.

[19] UK NGA. *Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers*[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence,2018:1.

[20] 于生元.从宏观到微观认识头痛[J].中国疼痛医学杂志,2014,20(1):2-4.

[21] MARMURA MJ, SILBERSTEIN SD, SCHWEDT TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies[J]. *Headache*,2015,55(1):3-20.

[22] 中华医学会疼痛学分会头痛学组,中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会.中国偏头痛防治指南[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(10):721-727.

[23] EVERS SJ, AFRA A, FRESE PJ, et al. EFNS 偏头痛药物治疗指南:EFNS特别工作组修订报告[J].国际脑血管病杂志,2010,18(1):4-15.

[24] 李建萍,李颖,林智,等. EFNS的神经病理性疼痛药物治疗指南:2010修订[J].神经病学与神经康复学杂志,2012,9(1):23-42.

^Δ基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81860765, No.81660605, No.81860742);云南省地方本科高校(部分)基础研究联合专项资助项目(No.2017FH001-108);云南省科技厅科技计划项目(No.2018FB143);云南省教育厅科学研究基金产业化培育项目(No.2016CYH15)

* 硕士研究生。研究方向:中药抗肿瘤药理学。电话:0872-2214251。E-mail:Nilianli0912@163.com

通信作者:研究实习生,博士。研究方向:中药抗肿瘤药理学。电话:0872-2214251。E-mail:Liyue0208@163.com

(收稿日期:2019-07-16 修回日期:2019-12-24)
(编辑:孙冰)