

# 基本药物目录中的抗菌药物在南京地区医疗机构中的可及性调查研究<sup>△</sup>

张亮<sup>1\*</sup>,周秋云<sup>2</sup>,张雪萌<sup>3</sup>,俞颖<sup>4</sup>,王杉杉<sup>5</sup>,邵蓉<sup>1#</sup>(1.中国药科大学国家药物政策与医药产业经济研究中心,南京 211198;2.南京市胸科医院药学部,南京 210029;3.南京市第一医院药学部,南京 210006;4.南京医科大学第二附属医院药学部,南京 210011;5.南京脑科医院药学部,南京 210029)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)11-1281-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.11.01

**摘要** 目的:了解基本药物目录中的抗菌药物在南京地区医疗机构的可及性,为后续制订和完善相关药品政策提供依据。方法:以原研和仿制两种来源的药物为调查对象,采用世界卫生组织(WHO)/国际健康行动组织(HAI)共同制定的标准调查方法,选取基本药物目录(2018年版)和国际药品价格指南(2015年版)共同收录的35种抗菌药物,于2019年1—6月通过线上问卷的方式分别从可获得性(可提供该药品的机构占比)、药价水平[以中位价格比(MPR)计算]和可负担性(药品支出与非技术政府工人每日最低工资的比值)等3个维度对南京市13家二级及以上医疗机构进行调查,并提出药物政策制订建议。结果:原研药可获得性的中位数为0,区间范围为0~100%;仿制药的可获得性的中位数为30.80%,区间范围为0~100%。原研药价的MPR为5.54,区间范围为1.96~18.83;仿制药价的MPR为1.76,区间范围为0.16~7.66。原研药可负担性的中位数为8.68,区间范围为1.19~41.79;仿制药可负担性的中位数为0.52,区间范围为0.03~16.80。结论:与原研药相比,仿制药的可获得性更高;原研药的价格普遍很高,仿制药的价格大多较低;原研药总体可负担性较差,仿制药总体可负担性较好。基本药物的整体可及性尚有进一步提升的空间,当前保证原研药的可及性有助于满足临床治疗的需求。建议根据临床用药需求更新、调整基本药物目录,普及基本药物知识,并适度调整原研药价格,减轻患者用药负担。制订药物政策时需充分考虑地域因素和不同性质医疗机构的个性化使用需求。

**关键词** 基本药物;抗菌药物;可及性;医疗机构;南京

## Investigation and Study on the Accessibility of Antibiotics in Essential Medicine List in Medical Institutions of Nanjing Area

ZHANG Liang<sup>1</sup>, ZHOU Qiuyun<sup>2</sup>, ZHANG Xuemeng<sup>3</sup>, YU Ying<sup>4</sup>, WANG Shanshan<sup>5</sup>, SHAO Rong<sup>1</sup>(1.The Research Center of National Drug Policy & Ecosystem, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2. Dept. of Pharmacy, Nanjing Chest Hospital, Nanjing 210029, China; 3.Dept. of Pharmacy, Nanjing First Hospital, Nanjing 210006, China; 4. Dept. of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China; 5. Dept. of Pharmacy, Nanjing Brain Hospital, Nanjing 210029, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the accessibility of antibiotics in essential medicine list in medical institutions of Nanjing area, and to provide reference for formulating and improving related drug policy. METHODS: Taking the original and imitated drugs as the objects of investigation, the standard investigation method jointly formulated by WHO/HAI was adopted to select 35 kinds of antibiotics which were included in Essential Medicine List (2018 edition) and International Drug Price Indicator Guide (2015 edition), and to investigate 3 dimensions such as the availability (proportion of institutions that could provide this drug), price (calculated by MPR) and affordability (the ratio of drug expenditure to the daily minimum wage of non-technical government workers) of them in 13 second-class or above medical institutions in Nanjing area by online questionnaires during Jan.-Jun. 2019, so as to put forward the suggestions for drug policy formulation. RESULTS: The median availability of original drugs was 0, with a range of 0 to 100%; the median availability of generic drugs was 30.80%, with a range of 0 to 100%. The median MPR of original drugs was 5.54, with a range of 1.96 to 18.83; the median MPR of generic drugs was 1.76, with a range of 0.16 to 7.66. Median affordability of original drugs was 8.68, with a range of 1.19 to 41.79; the median affordability of generic drugs was 0.52, with a range of 0.03 to 16.80. CONCLUSIONS: Generic drugs are more available than the originals. The price of original drugs is generally very high, while the price of generic drugs is mostly cheaper. The affordability of original drugs is really poor, and the affordability of generic drugs is totally good. There are still

<sup>△</sup> 基金项目:国家社会科学基金重大项目(No.15ZDB167);中国药科大学“双一流”学科创新团队建设项目(No.CPU2018GY39)

\* 博士研究生。研究方向:医院药学、医药政策法规。电话:025-58619845。E-mail:zhshine310@163.com

# 通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:医药政策与法规。E-mail:shaorong118@163.com

rooms for further improvement in the overall accessibility of essential medicines. At present, ensuring the accessibility of original drugs may be more helpful to meet the needs of treatment. It is suggested to update and adjust the essential medicine list based on the clinical medication requirement, popularize the knowledge about essential medicines, properly adjust the price of original drugs and ease the treatment burden of patient. It is supposed to take into full consideration about the regional factors and the needs of different medical institutions when making drug policy.

**KEYWORDS** Essential medicine; Antibiotics; Accessibility; Medical institution; Nanjing

作为感染性疾病的常用治疗药物,抗菌药物几十年来已有数百种被分离或合成<sup>[1]</sup>。随着越来越多的抗菌药物应用于临床,其滥用情况也愈加严重<sup>[2]</sup>。细菌耐药已经成为全球范围内的棘手问题<sup>[3-4]</sup>。世界卫生组织(WHO)指出,细菌耐药是全球公共卫生问题,预计到2050年,抗菌药物的滥用将导致1 000万人的死亡和超万亿美元的经济损失,因此,各国家和地区必须强调抗菌药物的有效管理<sup>[5-6]</sup>。我国的情况更为严峻,《柳叶刀》杂志发文统计在2001—2010年间,我国抗菌药物消耗增长总量占据了发展中国家总量的57%<sup>[7]</sup>。抗菌药物不当使用的主要现象之一是“高档”药物用量过大。近些年,随着抗菌药物专项整治措施的实施,我国抗菌药物规范化使用水平有所提高<sup>[8-10]</sup>。2018年,我国重新调整了国家基本药物目录,其中收录的抗菌药物与2012年版目录相比有所扩充。基本药物的遴选原则是临床必需、安全有效、价格合理、使用方便、保障供应,而对于抗菌药物来说,使用基本药物目录中的品种可以降低“高档”抗菌药物的用量,延缓细菌耐药现象的产生。

市场上的抗菌药物根据来源分为原研药和仿制药。当前部分口服仿制药已完成一致性评价工作,而注射剂仿制药的一致性评价还未全面展开。对于治疗迫切性高的感染性疾病而言,常用抗菌药物的注射剂型治疗指数窄,因此通常认为原研药的疗效与安全性更有保障<sup>[11]</sup>。基于以上情形,本研究分析了2018年版《国家基本药物目录》中原研和仿制抗菌药物在南京地区的可及性,一方面是为了评估当前感染性疾病能否得到及时、充分、有效的治疗;另一方面是为了了解基本药物目录中原研药和仿制药的可及性,以期为我国仿制药替代政策的制订提供有价值的参考。

基本药物可获得性和可负担性的研究很多<sup>[12-13]</sup>,然而我国不同地域的经济水平相差很大,故一项调查研究的结论并不适用于所有地区。地区经济水平不但决定了该地区医疗卫生发展速度,也显著影响着本地患者医疗服务的期望值和负担能力。南京地处苏南,属于经济水平相对较高、医疗资源相对充足的地区,通过评价药物的可及性来分析本地区抗菌药物的供应和使用情况,可为长江中下游等经济发达的相似地区制订有关政策提供依据。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 调查时间

调查时间为2019年1—6月。

### 1.2 调查机构

抗菌药物属于处方药,其使用大部分严格限定在医疗机构中,故本研究采用分层抽样法,选择南京地区二级及以上医疗机构。在南京主城的4个行政区(鼓楼区、秦淮区、玄武区、建邺区),收集各级医院的分布情况。为保证有足够代表性的大型三级甲等医院纳入研究,各区按医疗机构总数的固定比例(三级甲等50%,其他等级30%)分配样本数<sup>[14]</sup>。若该区域内样本医院数量不足1家则入选1家,超过1家不足2家则入选2家,以此类推。按此方法共抽取13家医疗机构(其中包含6家三级甲等医院)。

### 1.3 调查内容

调查《国家基本药物目录》(2018年版)<sup>[15]</sup>和《国际药品价格指南》(MSH)(2015年版)<sup>[16]</sup>同时收录的35种抗菌药物(不包括抗结核药)在入选的13家医疗机构的配备情况(具体品种见表1),包括有无原研药、有无仿制药、商品名、厂家、剂型和剂量。由入选医疗机构药学部(药剂科)的药库工作人员线上填写调查表(勾选“有”或“无”,如选择“有”则还需填写相应内容)。

### 1.4 研究方法

使用WHO/国际健康行动机构(HAI)的标准调查法来评价药物可及性<sup>[17]</sup>,该方法从可获得性、药价水平和可负担性3个维度进行评价。

1.4.1 可获得性 本调查中,可获得性=可提供药品的机构数/调查机构的总数 $\times 100\%$ 。判断标准:0为不可获得; $<50\%$ 为可获得性低; $50\% \sim 80\%$ 为可获得性较高; $>80\%$ 为可获得性高。

1.4.2 药价水平 医疗机构目前实施的是“零差率”政策,药品价格来源为江苏省药品(医用耗材)阳光采购和综合监管平台(网址为<http://58.213.112.252:8115/sso/login.html>)。当仿制药规格与原研药不一致时,需通过等剂量换算成原研药规格对应的价格。使用中位价格比(MPR,即调查药品单位价格的中位数与该药品国际参考价格之比)来评估可获得药品的价格。本研究中药品国际参考价格使用MSH(2015年版)中药品供应商的中位价格,并以研究时人民币与美元的兑换汇率(1美元=6.77人民币)。判断标准:MPR $<1$ 表明药价水平较低;MPR为1~2表明药价可以接受;MPR $>2$ 表明药价水平较高,需要引起注意。

1.4.3 可负担性 可负担性的衡量指标是每个疗程中药品支出与非技术政府工人每日的最低工资(LPGW)

表1 被调查医疗机构的35种抗菌药物的可获得性  
Tab 1 Availability of 35 antibiotics in surveyed medical institutions

序号	药品名称	给药途径	可获得性,%	
			原研药	仿制药
1	青霉素	静脉滴注	0	100
2	苄星青霉素	静脉滴注	0	30.80
3	苯唑西林	口服	0	0
4	苯唑西林	静脉滴注	0	23.10
5	氨苄西林	静脉滴注	0	0
6	哌拉西林	静脉滴注	0	0
7	阿莫西林	口服	0	100
8	阿莫西林克拉维酸钾	静脉滴注	0	76.90
9	阿莫西林克拉维酸钾	口服	0	92.30
10	哌拉西林他唑巴坦钠	静脉滴注	53.80	84.60
11	头孢唑林	静脉滴注	0	76.90
12	头孢氨苄	静脉滴注	0	0
13	头孢氨苄	口服	0	23.10
14	头孢呋辛	静脉滴注	30.70	76.90
15	头孢呋辛	口服	69.20	15.40
16	头孢曲松	静脉滴注	69.20	30.80
17	头孢他啶	静脉滴注	53.80	69.20
18	阿米卡星	静脉滴注	0	84.60
19	庆大霉素	静脉滴注	0	15.40
20	多西环素	口服	0	53.80
21	红霉素	口服	0	0
22	阿奇霉素	口服	30.80	100
23	克拉霉素	口服	0	7.70
24	克林霉素	静脉滴注	0	23.70
25	克林霉素	口服	0	38.46
26	复方磺胺甲噁唑	口服	0	23.10
27	磺胺嘧啶	静脉滴注	0	0
28	磺胺嘧啶	口服	0	0
29	甲硝唑	口服	0	53.80
30	替硝唑	口服	0	69.20
31	呋喃妥因	口服	0	0
32	诺氟沙星	口服	0	61.50
33	左氧氟沙星	口服	100	61.50
34	左氧氟沙星	静脉滴注	92.30	92.30
35	莫西沙星	口服	76.90	0
中位数			0	30.80

的比值。该比值 $<1$ 表明具有较好的可负担性。感染性疾病属于急性病,依据WHO/HAI标准调查法急性病的疗程设为7天<sup>[17]</sup>。抗菌药物的限定日剂量(DDD)参考第18版《新编药理学》<sup>[18]</sup>。由于未能收集到LPGW的相关信息,本研究使用2018年南京市最低月工资标准(2 020元)进行计算,即以每日67.33元进行计算。

## 2 结果

### 2.1 可获得性

原研药可获得性的中位数是0,区间范围是0~100%;仿制药可获得性的中位数是30.80%,区间范围是0~100%,结果详见表1。本次调查中,原研药共9个药品(25.71%)为可获得,其中2个可获得性低、5个可获得性较高、2个可获得性高。仿制药共26个药品(74.29%)为可获得,其中9个可获得性低、10个可获得性较高、7个可获得性高,详见表2。

表2 被调查抗菌药物可获得性评价结果  
Tab 2 Availability evaluation results of surveyed antibiotics

可获得性	原研药		仿制药		
	药品名称	给药途径	药品名称	给药途径	
不可获得(0)	青霉素	静脉滴注	苯唑西林	口服	
	苄星青霉素	静脉滴注	氨苄西林	静脉滴注	
	苯唑西林	口服	哌拉西林	静脉滴注	
	苯唑西林	静脉滴注	头孢氨苄	静脉滴注	
	氨苄西林	静脉滴注	红霉素	口服	
	哌拉西林	静脉滴注	磺胺嘧啶	静脉滴注	
	阿莫西林	口服	磺胺嘧啶	口服	
	阿莫西林克拉维酸钾	静脉滴注	呋喃妥因	口服	
	阿莫西林克拉维酸钾	口服	莫西沙星	口服	
	头孢唑林	静脉滴注			
	头孢氨苄	静脉滴注			
	头孢氨苄	口服			
	阿米卡星	静脉滴注			
	庆大霉素	静脉滴注			
	多西环素	口服			
	红霉素	口服			
	克拉霉素	口服			
	克林霉素	静脉滴注			
	克林霉素	口服			
	复方磺胺甲噁唑	口服			
	磺胺嘧啶	静脉滴注			
	磺胺嘧啶	口服			
	甲硝唑	口服			
	替硝唑	口服			
	呋喃妥因	口服			
	诺氟沙星	口服			
可获得性低(<50%)	头孢呋辛	静脉滴注	苄星青霉素	静脉滴注	
	阿奇霉素	口服	苯唑西林	静脉滴注	
			头孢氨苄	口服	
			头孢呋辛	口服	
			头孢曲松	静脉滴注	
			庆大霉素	静脉滴注	
			克林霉素	静脉滴注	
			克林霉素	口服	
			复方磺胺甲噁唑	口服	
	可获得性较高(50%~80%)	哌拉西林他唑巴坦钠	静脉滴注	阿莫西林克拉维酸钾	静脉滴注
		头孢呋辛	口服	头孢唑林	静脉滴注
		头孢曲松	静脉滴注	头孢呋辛	静脉滴注
		头孢他啶	静脉滴注	头孢他啶	静脉滴注
莫西沙星		口服	多西环素	口服	
			克拉霉素	口服	
			甲硝唑	口服	
			替硝唑	口服	
			诺氟沙星	口服	
			左氧氟沙星	口服	
可获得性高(>80%)		左氧氟沙星	口服	青霉素	静脉滴注
		左氧氟沙星	静脉滴注	阿莫西林	口服
				阿莫西林克拉维酸钾	口服
			哌拉西林他唑巴坦钠	静脉滴注	
			阿米卡星	静脉滴注	
			阿奇霉素	口服	
		左氧氟沙星	静脉滴注		

### 2.2 药价水平

在被调查的医疗机构中,可获得的9个原研药的MPR为5.54,区间范围为1.96~18.83;可获得的26个仿制药的MPR为1.76,区间范围为0.16~7.66。原研药中

仅有口服莫西沙星价格(MPR=1.96)为可以接受,其余均属于较高价格,阿奇霉素、头孢曲松和口服左氧氟沙星的价格更是高达国际参考价格的10倍以上。仿制药中有11个(42.31%)为较高价格,其余均为可以接受或较低的价格,价格最低的是静脉用头孢呋辛(MPR=0.16)。可获得抗菌药物的MPR见表3。

表3 可获得抗菌药物的MPR

Tab 3 MPR of available antibiotics

序号	药品名称	给药途径	MPR	
			原研药	仿制药
1	青霉素	静脉滴注	未获得	0.46
2	苄星青霉素	静脉滴注	未获得	2.86
3	苯唑西林	静脉滴注	未获得	0.80
4	阿莫西林	口服	未获得	3.19
5	阿莫西林克拉维酸钾	静脉滴注	未获得	0.76
6	阿莫西林克拉维酸钾	口服	未获得	3.87
7	哌拉西林他唑巴坦	静脉滴注	5.54	1.89
8	头孢唑林	静脉滴注	未获得	0.40
9	头孢氨苄	口服	未获得	1.63
10	头孢呋辛	静脉滴注	3.38	0.16
11	头孢呋辛	口服	3.56	1.96
12	头孢曲松	静脉滴注	17.96	0.32
13	头孢他啶	静脉滴注	3.74	3.37
14	阿米卡星	静脉滴注	未获得	1.27
15	庆大霉素	静脉滴注	未获得	1.11
16	多西环素	口服	未获得	2.78
17	阿奇霉素	口服	18.83	2.33
18	克拉霉素	口服	未获得	6.22
19	克林霉素	静脉滴注	未获得	6.59
20	克林霉素	口服	未获得	3.63
21	复方磺胺甲噁唑	口服	未获得	0.76
22	甲硝唑	口服	未获得	0.22
23	替硝唑	口服	未获得	7.66
24	诺氟沙星	口服	未获得	0.57
25	左氧氟沙星	口服	13.81	1.41
26	左氧氟沙星	静脉滴注	8.81	3.18
27	莫西沙星	口服	1.96	未获得
中位数			5.54	1.76

### 2.3 可负担性

原研药可负担性的中位数为8.68,区间范围为1.19~41.79,所有的抗菌药物每个疗程费用均高于人群的日收入。仿制药可负担性的中位数为0.52,区间范围为0.03~16.8,56.25%的药物每疗程费用低于日收入。被调查抗菌药物的可负担性见表4。

### 2.4 可获得性和药价水平的综合分析

由于药价水平可直接影响可获得性,故对可获得性和药价水平的结果进行综合分析,结果见图1。由图1可知,位于坐标右下方的药物可获得性高且价格便宜,落在这一区域内的均为仿制药;位于坐标右上方的药物可获得性高但价格昂贵,绝大部分原研药和一部分仿制药落在这一区域内;位于坐标左下方的药物可获得性低且价格便宜,少量仿制药落在这一区域内;位于坐标左上方的药物可获得性低且价格昂贵,个别原研药和少量仿制药落在这一区域内。

表4 被调查抗菌药物的可负担性

Tab 4 Affordability of surveyed antibiotics

序号	药品名称	给药途径	规格,g	日剂量,g	可负担性	
					原研药	仿制药
1	青霉素	静脉滴注	0.96(10万u)	3.60	未获得	0.21
2	苄星青霉素	静脉滴注	0.99(120万u)	3.60	未获得	1.33
3	苯唑西林	静脉滴注	1.00	2.00	未获得	0.42
4	阿莫西林	口服	0.25	1.00	未获得	0.21
5	阿莫西林克拉维酸钾	静脉滴注	0.60	3.00	未获得	8.61
6	阿莫西林克拉维酸钾	口服	0.50	2.00	未获得	1.26
7	哌拉西林他唑巴坦	静脉滴注	4.50	14.00	41.79	13.93
8	头孢唑林	静脉滴注	1.00	3.00	未获得	0.49
9	头孢氨苄	口服	0.25	2.00	未获得	0.42
10	头孢呋辛	静脉滴注	0.75	3.00	8.68	0.49
11	头孢呋辛	口服	0.25	3.00	3.43	2.94
12	头孢曲松	静脉滴注	1.00	2.00	11.34	0.56
13	头孢他啶	静脉滴注	1.00	4.00	18.69	16.80
14	阿米卡星	静脉滴注	0.20	1.00	未获得	0.55
15	庆大霉素	静脉滴注	0.04	0.24	未获得	0.37
16	多西环素	口服	0.10	0.10	未获得	0.03
17	阿奇霉素	口服	0.10	0.30	1.82	0.22
18	克拉霉素	口服	0.125	0.50	未获得	0.44
19	克林霉素	静脉滴注	0.15	1.80	未获得	4.29
20	克林霉素	口服	0.075	1.20	未获得	3.54
21	复方磺胺甲噁唑	口服	0.40/0.08*	6.08	未获得	0.39
22	甲硝唑	口服	0.20	2.00	未获得	0.09
23	替硝唑	口服	0.50	2.00	未获得	0.89
24	诺氟沙星	口服	0.10	0.80	未获得	0.07
25	左氧氟沙星	口服	0.50	0.50	1.19	0.63
26	左氧氟沙星	静脉滴注	0.50	0.50	10.57	3.85
27	莫西沙星	口服	0.40	0.40	2.45	未获得
中位数					8.68	0.52

注:“\*”表示该复方制剂所包含两种成分的规格

Note: “\*” means the specification of two components in the compound preparation

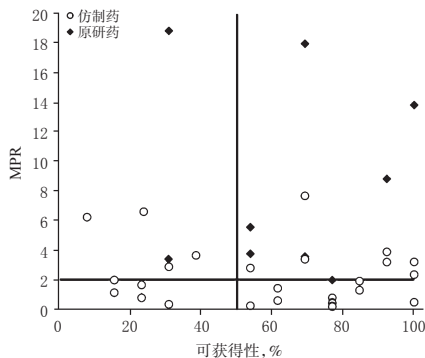


图1 药物可获得性与药价水平综合分析结果

Fig 1 Comprehensive analysis results of medicine availability and price

## 3 讨论

### 3.1 可获得性

本次调查研究中发现,基本药物目录中抗菌药物在南京地区的整体可获得性尚可,虽然仿制药可获得性的中位数为30.80%,但该指标较低的17个药物基本是上市时间较早、临床可替代性强的品种。然而,笔者认为当前基本药物的可获得性还有进一步提高的空间,其配

备使用还存在一些不足:(1)政策上对于基本药物使用的奖惩措施比较模糊,执行也不到位,这导致了医疗机构主动使用基本药物的意愿和动力不足<sup>[19-20]</sup>。(2)不论是医师还是患者,对于基本药物的认知水平还有待进一步提高<sup>[21]</sup>。(3)随着新药的上市,厂家的学术宣传活动更倾向于上市不久、利润空间大的药品,而基本药物品种几乎没有临床宣传。这在原研药中的表现更加明显,基本药物目录中的原研药都已过了专利期,基本不是生产厂家主要利润来源,多年来这些品种的学术和产品推广已经停滞。因此,临床医师长期受到片面宣传的影响,可能形成“新药疗效更好、不良反应更少”的认知。(4)不能排除由经济利益驱动而开具高利润药品处方的因素。综合以上几个原因,导致大部分基本药物在临床应用并不占优,有些品种还有逐渐被边缘化的趋势,最终造成其可获得性的降低。

### 3.2 药价水平

本研究显示,可获得的原研药的MPR为5.54,高于2倍国际参考价格,仅有口服莫西沙星的MPR(1.96)不高于2;可获得的仿制药的MPR为1.52,低于2倍国际参考价格,原研药无疑更加昂贵。结合已有文献报道<sup>[22-23]</sup>,我国不同地区的抗菌药物存在较大的价格差异,如2015年报道山西省原研药比仿制药价格最多高出35%;2018年调查研究却显示湖北省原研药价格至少是仿制药的6.8倍。本研究中原研药价格的分布较分散,最低的莫西沙的MPR为1.96,最高的头孢曲松的MPR为17.96。原研药价格高是由过去的价格形成机制导致的:一方面,我国多年来一直给予外企特殊待遇,在价格形成和准入方面采用与国内企业不同的标准,外资制药企业可以依靠“优质优价”而获得独占定价优势和控制权;另一方面,过去我国的仿制药由于质量标准偏低,在疗效上无法与原研药实现替换,原研药在我国的“专利悬崖”效应不明显。随着仿制药一致性评价工作的开展以及后续“带量采购”等政策的执行,可以很好地改变这一局面。此外,由于仿制药无需前期的研发和学术推广成本,显然更具价格优势。本研究中绝大多数仿制药的MPR在2以下,少数几个在2以上,最高的是阿莫西林克拉维酸钾(MPR=3.87)。之前也有研究表明,阿莫西林克拉维酸钾是仿制药中价格较高的品种<sup>[24]</sup>。笔者认为,阿莫西林克拉维酸钾虽属上市时间较早的抗菌复方制剂,原研药已经退出了中国市场,但该药作为治疗社区获得性肺炎与根治幽门螺杆菌方案中的首选品种,临床需求依然较大,可能由此推高了价格。此外,头孢他啶和静脉用左氧氟沙星的MPR也较高(>2),头孢他啶作为第三代头孢菌素类药物,由于具有较好的抗铜绿假单胞菌作用而被广泛用于治疗医院获得性肺炎;左氧氟沙星作为广谱抗菌药物,可以覆盖不典型致病菌且兼有抗结核作用,医疗机构用量一直很大。由此可见,临床需求量可能是影响药价水平的一个不可忽视的因素。值

得注意的是,在我国山西省的抗菌药物调查中,28种仿制药的价格平均仅为国际参考价格的75%<sup>[25]</sup>。而本研究中仿制药整体价格略高,这表明不同地域也是影响药价水平的重要因素。

### 3.3 可负担性

原研抗菌药物的可负担性中位数为8.68,远高于本地人群的日收入;而仿制抗菌药物的可负担性中位数为0.52,低于本地人群的日收入。原研药由于价格高直接导致了可负担性差。发挥政策调控作用,降低原研药,特别是已过专利期原研药的价格势在必行。仿制药中除了静脉用阿莫西林克拉维酸钾、哌拉西林他唑巴坦和头孢他啶等个别品种,其余药物的可负担性均较高,结合表3中头孢他啶的单位价格是国际参考价格的2倍以上,表明静脉用阿莫西林克拉维酸钾、哌拉西林他唑巴坦在本地区的负担性较低不能完全是由高价导致的。综合表3和表4可以认为,仿制药头孢他啶是由于价格高导致了可负担性差。在所有的被调查药物中仅有头孢他啶的仿制药和原研药价格最接近(仅相差1.11倍)。一方面,这可能就是由头孢他啶仿制药的高采购价造成的,前文分析头孢他啶是治疗医院获得性肺炎的主要药物,属于疗效确切、用量大的品种,临床需求是推高药品价格的重要因素;另一方面,不能排除是本次调查所选择样本的局限性导致的,如有可能还需扩大样本来源开展进一步的研究。在此次调查研究中,本地区人群的最低收入标准(日均67.33元)在国内约处于平均水平之上,理论上对于药品价格的承受能力应该更高。我国地缘辽阔,在经济欠发达地区的可负担性可能更低,由此可见在制订药品政策时必须充分考虑地域因素。

### 3.4 意见与建议

综上所述,笔者认为本地区基本药物目录中抗菌药物的可及性还有进一步提升的空间。在当前仿制药,特别是注射剂还无法完全在疗效上替代原研药的阶段,尽可能保证原研药的可及性有利于满足医疗需求。此外,增加基本药物目录品种更替的频率,以适应临床诊疗标准的变化也很重要。基于此,笔者提出如下建议:(1)重视医疗机构的实际医疗需求。例如2014年江苏省出台了《关于进一步加强医疗卫生机构药品配备使用管理工作的通知》,该政策制定的目的是希望医院,特别是公立医院尽可能多地贮备和使用基本药物目录内的药物,包括抗菌药物。但从全国范围看,基本药物政策的执行效果一直不理想,尤其是在三级甲等医院中<sup>[26-27]</sup>。这有可能是因为三级甲等医院以收治急重症患者为主,确实存在基本药物品种无法满足临床需求的情况。2018年基本药物目录调整后品种数量有所增加,此次调整应该可以更好地满足治疗需求。当前医疗行业的各领域发展迅速,更具疗效优势的新药不断出现。基本药物品种的功能是保证基本需求,这一点有异于医保品种,但治疗药物的升级会带来整体需求的改变。所以,价格低廉不

应成为基本药物的主要遴选标准,药物的临床价值也同样需被重视和突出,需求量大的品种也不能被边缘化。此外,不同级别和类型的医院用药特征不一样,建议在制订药品政策时除了考虑共性特征外,也要考虑不同性质医疗机构收治患者的个性特征,使药品管理更合理化和精细化。(2)适当保证原研药的供给。基本药物是通用名品种,仅指定剂型和规格,并不指定生产厂家。原研药较高的价格很大程度影响了其使用,这是仿制药弥补供应不足的时机。但当前仿制药一致性评价工作尚未完成,大量仿制药无法与原研药实现完全替换,此时原研药在疗效方面具有不可替代性。有报道认为,原研药的临床疗效显著优于仿制药<sup>[28-29]</sup>。虽然基本药物中相当部分品种的原研药基本已经在临床中消失,但建议在通过一致性评价的仿制药品种上市前,如果有原研药供应的应及时供应以保证其可获得性。原研药价格高,因此价格是选用仿制药的主要原因,但笔者在调查中发现医师在面对危重症患者时仍然更倾向于使用原研药。由此可见,仿制药低廉的价格无法完全抵消原研药在疗效上的优势。如果能进一步通过价格谈判和集中采购等模式将原研药的价格控制在可负担的范围内,与本土的优质仿制药形成良性竞争局面,无疑可以更好地满足医疗需求,提高临床治疗的效果。

### 3.5 本研究的局限性

本研究从基本药物目录中抗菌药物的可获得性、药价水平和可负担性等3个维度对不同来源的品种进行了详细调查和解析。但药物的使用是一个从政策制定到实施,经过多方数次博弈,严重受到执行环境和个体选择影响的复杂过程。根据《抗菌药物临床应用管理办法》,医院配备抗菌药物的数量和品种是有限的,三级医院要求抗菌药物不超过50种,二级医院则不超过35种。所以各家医院会根据自身医疗特点和细菌敏感性、耐药性等特点确定本院抗菌药物目录,这会使调查结果产生一定偏差。另外,本研究仅从药物角度进行了研究,没有对不同患者群进行细分,也未就医保目录和医保支付对药物可及性的影响进行深入探讨。本研究存在一定的不足和局限性,还需要更多的数据和方法,进行更加全面细致的研究。

### 参考文献

[1] 刘昌孝.当代抗生素发展的挑战与思考[J].中国抗生素杂志,2017,42(1):1-12.

[2] QIAO M, YING GG, ANDREW SC, et al. Review of antibiotic resistance in China and its environment[J]. *Environ Int*, 2018, 110(1): 160-172.

[3] GERARD WD. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic?[J]. *Curr Opin Microbiol*, 2010, 13(5): 589-594.

[4] ZHAO WX, WANG B, YU G. Antibiotic resistance genes in China: occurrence, risk, and correlation among different parameters[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2018, 25

(22):21467-21482.

[5] WHO. *Global action plan on antimicrobial resistance*: 2015[R]. Switzerland: World Health Organization, 2015.

[6] 人民网. *Million Chinese could die annually due to antibiotic misuse by 2050: WHO*[EB/OL]. (2016-05-22)[2019-10-11].<http://en.people.cn/n3/2016/0522/c90000-9061399.html>.

[7] THOMAS PVB, SUMANTH G, ASHVIN A, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data[J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(8): 742-750.

[8] 国家卫生和计划生育委员会.关于进一步开展全国抗菌药物临床应用专项整治活动的通知[EB/OL]. (2013-05-07) [2019-10-11].<http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3585u/201305/823b9d131ff4416ab7b41b2c4e1f0e83.shtml>.

[9] 国家卫生健康委员会.抗菌药物临床应用管理办法[EB/OL]. (2012-05-08) [2019-10-11].<http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201205/347e8d20a6d442ddab6263123783-11b4.shtml>.

[10] 国家卫生和计划生育委员会.关于印发抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)的通知[EB/OL]. (2015-08-27) [2019-10-11].<http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml>.

[11] ALESSANDRO CP, DAVID WD. Generic substitution of itraconazole resulting in sub-therapeutic levels and resistance[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, 30(1): 93-94.

[12] 蒋梦雅, 娄红祥, 孙强, 等.亚太地区部分国家老年人慢性病基本药物的价格和可及性[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2017, 55(11): 80-84.

[13] 杜雯雯, 徐伟, 蔡功杰, 等.我国低价药品可及性现状分析:来自全国24个省/市的实证研究[J]. *中国卫生政策研究*, 2018, 11(3): 72-77.

[14] 管晓东, 史录文.基于WHO/HAI标准调查法的我国基本药物可及性评价方法研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(24): 2212-2215.

[15] 国家卫生健康委员会.关于印发国家基本药物目录(2018年版)的通知[EB/OL]. (2018-10-25) [2019-10-11].<http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a-3940d08d996b588d941631.shtml>

[16] WHO. *International medical products price guide*: 2015 edition[R]. Switzerland: World Health Organization, 2015.

[17] WHO, HAI. *Measuring medicine prices, availability, affordability and price components*[R]. Switzerland: World Health Organization, 2008.

[18] 陈新谦, 金有豫, 汤光. *新编药理学*[M]. 18版.北京:人民卫生出版社, 2018: 39-99.

[19] 李琛, 王文杰, 肖琳琪, 等.我国国家基本药物制度实施现状评述[J]. *中国医院管理*, 2018, 38(6): 28-31.

[20] 周雪, 李雪梅, 孙涛, 等.我国基本药物制度实施失效节点的多级递阶结构与治理策略研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(22): 2715-2719.

[21] 周昕, 张雪婷, 胡旭, 等.安徽某三级公立医院基本药物优

# 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对局灶性脑缺血再灌注损伤模型大鼠的预防作用及机制研究<sup>Δ</sup>

武文文<sup>1\*</sup>, 吴诗卉<sup>1</sup>, 刘春红<sup>2</sup>, 包翠芬<sup>2</sup>, 闵连秋<sup>1#</sup>(1.锦州医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁锦州 121001; 2.锦州医科大学基础医学实验教学中心, 辽宁锦州 121001)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)11-1287-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.11.02

**摘要** 目的:研究人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对局灶性脑缺血再灌注损伤(CIRI)模型大鼠的预防作用及机制。方法:将78只SD大鼠随机分为假手术组、模型组、丁苯酞对照组(阳性对照, 10 mL/kg)和人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 低、中、高剂量组(10、20、40 mg/kg), 每组13只。各给药组大鼠腹腔注射相应药物, 假手术组和模型组大鼠腹腔注射等体积生理盐水, 每天1次, 连续7 d。给药结束后, 除假手术组外, 其余各组大鼠均采用右侧大脑中动脉栓塞法复制局灶性 CIRI 模型。造模完成后, 参照改良神经功能缺损评分标准对大鼠进行神经功能缺损评分, 采用2,3,5-氯化三苯基四氮唑(TTC)染色法测定大鼠脑梗死体积百分比, 采用干湿重法测定大鼠脑含水量, 采用酶联免疫吸附法检测大鼠血清中白细胞介素 1β(IL-1β)、IL-6 含量, 分别采用免疫组化化学法和 Western blotting 法测定大鼠脑组织中磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p-p38 MAPK)、磷酸化核因子-κB p65(p-NF-κB p65)蛋白表达情况。结果:与假手术组比较, 模型组大鼠神经功能缺损评分、脑梗死体积百分比、脑含水量和血清中 IL-1β、IL-6 含量以及脑组织中 p-p38 MAPK、p-NF-κB p65 阳性蛋白表达细胞数和蛋白表达水平均显著升高(P<0.05 或 P<0.01); 与模型组比较, 各给药组大鼠上述指标水平均显著降低(P<0.05 或 P<0.01), 且人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 的作用具有一定的剂量依赖性趋势; 人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 中、高剂量组与丁苯酞对照组比较, 上述指标差异均无统计学意义(P>0.05)。结论:人参皂苷 Rg<sub>1</sub> 对局灶性 CIRI 模型大鼠具有一定的预防作用。其机制可能与下调 p-p38 MAPK、p-NF-κB p65 蛋白表达, 抑制炎症因子 IL-1β、IL-6 的释放有关。

**关键词** 人参皂苷 Rg<sub>1</sub>; 磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶; 磷酸化核因子-κB p65; 脑缺血再灌注损伤; 炎症; 大鼠

## Study on Preventive Effects and Mechanism of Ginsenoside Rg<sub>1</sub> on Focal Cerebral Ischemia-reperfusion Injury Model Rats

WU Wenwen<sup>1</sup>, WU Shihui<sup>1</sup>, LIU Chunhong<sup>2</sup>, BAO Cuifen<sup>2</sup>, MIN Lianqiu<sup>1</sup> (1.Dept. of Neurology, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Liaoning Jinzhou 121001, China; 2.Basic Medical Experimental Teaching Center, Jinzhou Medical University, Liaoning Jinzhou 121001, China)

先使用影响因素研究:基于计划行为理论[J].中国卫生政策研究, 2019, 12(11):39-44.

- [22] JIANG MH, ZHOU ZL, WU L, et al. Medicine prices, availability, and affordability in the Shanxi province in China: implications for the future[J]. *Int J Clin Pharm*, 2015, 37(1):12-17.
- [23] WU GJ, GONG SW, CAI HB, et al. The availability, price and affordability of essential antibacterials in Hubei province, China[J]. *BMC Health Serv Res*, 2018, 18(1): 1013-1020.
- [24] YANG H, HASSAN HD, ZHU MM, et al. Prices, availability and affordability of essential medicines in rural ar-

eas of Hubei province, China[J]. *Health Policy Plan*, 2010, 25(3):219-229.

- [25] JIANG MH, YANG SM, YAN KK, et al. Measuring access to medicines: a survey of prices, availability and affordability in Shanxi province of China[J]. *PLoS One*, 2013. DOI:10.1371/journal.pone.0070836.
- [26] 晨迪, 沈爱宗, 张圣雨, 等. 安徽省各级医疗机构药品使用现状及目录共同性研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(24):2554-2557.
- [27] 陈辰, 路云, 艾丹丹, 等. 2015—2017年湖北省基层医疗机构6种慢性病常用基本药物的可及性分析[J]. *中国药房*, 2019, 30(1):5-10.
- [28] 梁颖, 李焱. 专家深度访谈:与仿制药相比, 原研药的优势有哪些:以阿卡波糖为例[J]. *药品评价*, 2017, 14(15): 5-7.
- [29] 李新刚, 赵志刚. 从临床疗效角度谈原研药和仿制药的区别[J]. *药品评价*, 2013, 10(12):8-12.

Δ 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81971231, No.81774116); 辽宁省科学技术计划项目(No.20180530093, No.20180550197); 辽宁省自然科学基金指导计划项目(No.20170540379)

\* 硕士研究生。研究方向:脑血管疾病的基础与临床。E-mail: 649443209@qq.com

# 通信作者:主任医师, 教授, 硕士生导师, 硕士。研究方向:脑血管疾病的基础与临床。E-mail: minlianqiu@163.com

(收稿日期:2019-12-10 修回日期:2020-03-06)

(编辑:刘明伟)