

• 儿童药物研究专刊 •



专刊主编：舒强

舒强，教授、主任医师、博士生导师。浙江大学医学院附属儿童医院党委书记、浙江大学医学院儿科学院院长、国家儿童健康与疾病临床医学研究中心主任、国家儿童区域医疗中心主任。担任中华医学会小儿外科学分会副主任委员、浙江省医学会小儿外科学分会主任委员、浙江省医学会胸心外科学分会候任主任委员等学术职务。

主要从事出生缺陷综合防治、小儿先天性心脏病综合诊治等研究，主持“十二五”、“十三五”国家重点研发项目、国家自然科学基金等 10 余项，发表论文 200 余篇。

以第一完成人获 2012 年和 2016 年浙江省科学技术一等奖 2 项。享受国务院政府特殊津贴专家、国家卫健委突出贡献中青年专家、浙江省有突出贡献中青年专家，浙江省卫生领军人才和浙江省“万人计划”杰出人才等。



专刊副主编：缪静

缪静，博士、主任药师、浙江大学特聘研究员、硕士生导师、博士后合作导师。浙江大学医学院附属儿童医院药剂科主任、法国格勒诺布尔大学访问学者、浙江省卫生高层次人才医坛新秀培养对象。担任福棠儿童医学发展研究中心药专业专业委员会副主任委员、中国妇幼保健协会药事管理专业委员会常务委员、中国初级卫生保健基金会儿科专业委员会委员、浙江省药学会医院药学青年分会副主任委员、浙江省药理学治疗药物监测研究专业委员会副主任委员、浙江省医学会儿科学分会药理学组组长、浙江省医学会临床药学分会委员、《中国现代应用药学》编委等学术职务。

主持国家自然科学基金、浙江省自然科学基金重点项目、国家中医药管理局重大项目等 10 余项，发表论文 40 余篇。作为主要成员获得教育部自然科学奖二等奖等科技成果奖 3 项。

创新赋能儿童药物研究，技术引领儿科药学发展

缪静^{1,2}，舒强^{1*} (1. 浙江大学医学院附属儿童医院，国家儿童健康与疾病临床医学研究中心，杭州 310052；2. 浙江大学临床药学研究中心，杭州 310058)

摘要：儿童用药问题一直是公众关注的热点。鼓励儿童药物研究创新，推进儿童用药多领域、多学科融合发展任重道远。为持续推动儿童药物创新，合力攻关儿童用药难题，保障儿童用药可及性及安全性，本期推出“儿童药物研究”专刊，分别从“儿童用药问题与对策”“儿童药物研究前沿技术”“儿童药物临床研究”“儿童药物监测”“儿童药物警戒”五大主题深入探讨，将为广大儿童药物研究同道提供临床借鉴、研究基础和思路拓展，进一步促进儿童合理用药和儿童药物研发的蓬勃发展。

关键词：儿童药物研究；儿童用药问题；药物临床综合评价；治疗药物监测；药物警戒

中图分类号：R965.1

文献标志码：A

文章编号：1007-7693(2023)22-3053-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20233311

引用本文：缪静，舒强. 创新赋能儿童药物研究，技术引领儿科药学发展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(22): 3053-3056.

Innovation Empowers Children's Drug Research, Technology Leads the Development of Pediatric Pharmacy

MIAO Jing^{1,2}, SHU Qiang^{1*} (1. Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China; 2. Research Center for Clinical Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

作者简介：缪静，女，博士，主任药师
shuqiang@zju.edu.cn

E-mail: miaojing@zju.edu.cn

***通信作者：**舒强，男，博士，教授，主任医师

E-mail:

ABSTRACT: The issue of medication for children has always been a hot topic of public concern. Encouraging innovation in pediatric drug research and promoting the integration and development of multiple fields and disciplines in pediatric drugs is a long and arduous task. In order to continuously promote innovation in pediatric drugs, work together to tackle the challenges of children's medication, and ensure the accessibility and safety of children's medication, this column have launched this special issue of "Children's Drug Research", which delves into five major themes: "Children's medication issues and strategies" "Frontier technologies of children's drug research" "Clinical research on children's drugs" "Children's drug monitoring", and "Children's pharmacovigilance". It will provides clinical reference, research foundation, and train of thought for children's drug research, and further promote the vigorous development of rational drug use and drug research and development for children.

KEYWORDS: children's drug research; children's medication issues; comprehensive clinical evaluation of drugs; therapeutic drug monitoring; pharmacovigilance

近年来, 儿童用药问题一直是公众关注的热点之一。儿童在临床上作为一类特殊人群, 其生理特点以及药动学等方面, 均与成人有所区别, 因此儿童用药并不是简单的成人缩小版。2023 年 1 月国家卫生健康委印发《关于进一步加强儿童临床用药管理工作的通知》^[1], 明确提出要提高儿科医疗质量, 保障儿童用药安全。然而, 当前中国儿童用药仍存在适宜品种少, 适宜剂型和规格缺乏, 药物临床试验基础薄弱, 不规范处方和不合理用药等突出问题。因此, 鼓励儿童药物的研制和创新, 推进儿童用药多领域、多学科融合发展, 提高儿童临床用药安全性至关重要。

2022 年《中国现代应用药学》首次推出“儿科药物研究”专栏^[2], 刊出了高质量论文共 14 篇^[3-16], 收获了学科领域的良好反响和国内同行的广泛好评。为持续推动儿童药物研发创新, 合力攻关儿童用药难题, 保障儿童用药可及性及安全性, 2023 年再次设立“儿童药物研究”专刊, 集聚多位国内相关领域的知名专家学者, 分享其团队的儿童药物研究创新成果, 刊出高质量文章共 22 篇。本期“儿童药物研究”专刊分为“儿童用药问题与对策”“儿童药物研究前沿技术”“儿童药物临床研究”“儿童药物监测”“儿童药物警戒”5 个栏目。

在“儿童用药问题与对策”栏目, 针对 2023 年最新发布的《药品分剂量操作规范》团体标准^[17], 作为牵头起草单位, 浙江大学医学院附属儿童医院缪静团队^[18]发布了重点解读, 切实解决特殊人群药品分剂量的临床迫切需求和操作规范缺失问题, 为一线药师提供较好的操作参考与应用指导, 加强个体化给药的标准化管理和质量控制; 进一步以螺内酯片为代表, 浙江大学医学院附属儿童医院倪映华团队^[19]探讨了可改善该药分剂量现状的可行性方案, 以期满足儿科临床精准化、个体化的给药需求; 针对影响儿童口服制剂用药依从性的口感问题, 首都医科大学附属北京儿童医院王晓玲团队^[20]组织儿童用药口感设计与评价领域

专家, 对儿童用药口感评价现存问题与发展思路展开了分析, 为开发儿童适宜的口服制剂提供参考; 针对儿童药物临床研究人才培养问题, 山东大学赵维团队^[21]构建了儿童药物临床研究岗位胜任力模型, 探索培养儿童药物临床研究专业人才的重要路径; 针对儿科药理学这一学科发展问题, 浙江大学医学院附属儿童医院缪静团队^[22]调研了 100 余家医院, 深入探讨中国儿科药理学门诊开展现状, 为儿科药理学门诊建设及提升提供借鉴; 针对儿童抗菌药物合理使用问题, 安徽省儿童医院蔡和平团队^[23]调查了全国多地区儿童医院常用 β 内酰胺类抗菌药物说明书的儿童用药信息标注情况, 为进一步完善抗菌药物说明书儿童用药信息提供依据。

在“儿童药物研究前沿技术”栏目, 浙江大学胡富强团队^[24]聚焦适用于开发儿童制剂的新型包衣制剂技术, 对儿童微粉包衣制剂技术的研究现状和发展前景展开综述, 为微粉包衣技术在儿童口服制剂领域的应用提供参考; 上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心李志玲团队^[25]聚焦多种微量元素作用于早产低出生体重儿的药理机制, 创新运用网络药理学方法展开预测研究, 为早产儿的良好生长发育以及减少可能影响成年后疾病风险提供充分的理论依据; 大连市妇女儿童医疗中心(集团)李中团队^[26]聚焦儿童神经母细胞瘤的靶向治疗药物开发, 搭建了类药性筛选、药动学预测、分子对接、分子动力学模拟于一体的药物筛选平台, 利用计算机辅助药物设计技术从中药天然产物库中挖掘极光激酶 A 抑制剂, 为筛选靶向治疗神经母细胞瘤的中药单体化合物提供新思路和新方法; 浙江大学医学院附属儿童医院陈洁团队^[27]聚焦中国炎症性肠病患儿的服药依从性现状与特征, 开发了汉化版服药依从性量表 MMAS-8, 探讨应用于炎症性肠病患儿的信效度, 为开展临床用药评估提供技术支撑。

在“儿童药物临床研究”栏目, 重庆医科大学附属儿童医院贾运涛团队^[28]回顾性分析帕米膦

酸二钠治疗儿童成骨不全症的疗效和安全,为该类药物罕见病的临床治疗提供参考和证据支持;山西医科大学赵瑞玲团队^[29]开展了头孢唑林与头孢呋辛用于儿童清洁手术预防用药的临床综合评价,以期促进围术期预防用抗菌药物的合理使用。儿童生长发育相关疾病作为儿科临床研究热点领域,相关治疗药物的临床研究也是临床专家们关注的焦点。对此,四川省妇幼保健院李薇团队^[30]分析了不同剂型重组人生长激素治疗特发性矮小症的疗效差异及与疗效相关的治疗前相关影响因素;海宁市人民医院沈群华团队^[31]研究了曲普瑞林治疗中枢性性早熟女童的疗效及安全性。

儿童作为特殊人群,其与生理变化相关的药动学参数存在广泛的差异,在临床实践中,治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)对儿童患者具有重要意义。需要 TDM 的药物往往存在治疗指数低、毒性反应强、可干扰肝药酶活性等特性,对于有心、肝、肾功能损伤或功能不全,以及患有遗传代谢病等特殊疾病的患儿, TDM 具有更为重要的意义。因此,专刊设置了“儿童药物监测”栏目,聚焦该领域的最新研究进展。福建医科大学附属第一医院林玮玮团队^[32]报道了转运体基因 *ABCB1 3435C>T* 与中国儿童癫痫患者奥卡西平活性代谢物血药浓度存在显著关联性,为临床开展基因多态性检测的位点选择和个体化给药提供参考;浙江大学医学院附属儿童医院方优红团队^[33]研究发现英夫利西单抗药物谷浓度与抗体的主动监测与被动监测相比,可能提高治疗 54 周时结肠镜下的黏膜愈合率;武汉市第三医院陈灵团队^[34]建立了一种高效简便的 HPLC-MS/MS 方法,用于检测新生儿血浆中氟氯西林的浓度,同时探明了新生儿联合使用氨溴索对氟氯西林血药浓度的影响。

由于特殊的生理状态,以及临床试验的缺乏,儿童往往具有较高的不良反应发生率,因此,儿童药物相互作用与药物不良反应研究一直是儿童药物研究热点。在“儿童药物警戒”栏目,浙江大学医学院附属儿童医院缪静团队^[35]重点分析了儿童奈玛特韦/利托那韦片使用过程中的药物相互作用情况,为临床药物不良反应监测和用药方案调整提供参考;重庆医科大学附属儿童医院贾运涛团队^[36]研究了儿童患者使用利奈唑胺致高乳酸血症的风险因素,为利奈唑胺治疗时防范高乳酸血症提供临床重点观测指标;关注新生儿用药安全,厦门市妇幼保健院陈瑶团队^[37]开展了新生儿

使用中/长链脂肪乳与多种油脂肪乳的安全性队列研究;陈瑶团队^[38]同时关注到儿童抗菌药物的不良反应,基于中国医院药物警戒系统开展了抗菌药物致儿童血小板减少症的真实世界研究;作为儿童最常见的意外事件之一,儿童药物中毒是全社会关注的公共卫生问题,对此宁波市妇女儿童医院沈珑慧团队^[39]全面分析了 47 例儿童药物中毒病例特点,深入探讨了药师在防治儿童药物中毒过程中可提供的多样化药学服务,为儿童药物中毒的预防和救治提供药学助力。

本期专刊文章集聚了临床、药学、基础领域多个专家团队的研究成果,内容丰富、博采众长,具备较好的实用性、创新性和前瞻性,希望为广大儿童药物研究同道提供临床借鉴、研究基础和思路拓展,进一步促进儿童合理用药和儿童药物研发的蓬勃发展。

REFERENCES

- [1] 国家卫生健康委办公厅. 关于进一步加强儿童临床用药管理工作的通知[EB/OL]. (2023-01-16) [2023-11-12]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2023-01/20/content_5738134.htm.
- [2] ZHANG L W, MIAO J, SHU Q. Pediatric Development Drives Drug Research, Rational Medication Guards Child Health[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(12): 1517-1520.
- [3] ZHAO H W, MIAO J. Research progress on the role of IL-1 β /IL-1R1 axis in febrile infection-related epilepsy syndrome[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1521-1525.
- [4] LING Y X, HU C L, HE Y, et al. Research progress of opioids therapy for children with cancer pain[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1526-1531.
- [5] CAO J, LI L L, DAI W, et al. Progress of clinical trials and application of immune checkpoint inhibitors for pediatric malignancy[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1532-1538.
- [6] HAO G X, ZHENG Y, WU Y E, et al. Exploration and practice of cultivating professionals for drug clinical research in children under the cooperation of medicine and education[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1539-1544.
- [7] ZHAO T, YU J, ZHANG H, et al. Study on the differences in plasma concentration, efficacy and safety of Lacosamide in Xinjiang Uygur and Han nationality pediatric patients with epilepsy[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1545-1550.
- [8] DU Z Y, SHI Q G, SHAO W, et al. Rationality analysis of off-label use in outpatient and emergency department of cardiology in children's specialized hospital based on pre-prescription review system[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1551-1557.
- [9] AN J L, WANG Y Q, MA J J, et al. Retrospective Analysis of clinical application on outpatient prescriptions of toxic traditional Chinese medicine decoction pieces in pediatrics[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1558-1564.
- [10] QIAN J Q, TAO Q F, WU J, et al. Current status of oral

- extemporaneous compounding for pediatrics[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1565-1571.
- [11] WANG F M, ZHANG X, WU F, et al. Divided-dose operation of neonatal medicines and its international management status[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1572-1579.
- [12] WANG J Y, WANG H J, ZHANG H F, et al. Determination of perampanel concentration in human plasma by HPLC and its clinical application in pediatrics[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1580-1584.
- [13] WANG W J, DU X H, LI F, et al. Effect of 2019-nCoV inactivation method on serum methotrexate concentration in children with acute lymphoblastic leukemia detected by enzyme immunoassay[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1585-1590.
- [14] LI Y Y, CHEN C N, WANG H X, et al. Problems and innovative development strategies of children's pharmaceutical preparations[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1591-1596.
- [15] WU Q, LI Z, SHEN Y F. Dosage recommendation of levetiracetam for the treatment of bect in children based on deep Q network[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1597-1603.
- [16] LI X, DING C Y, ZHAO Y, et al. Exploration on the safety of drugs for children prone to severe adverse reactions based on the evaluation database[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2022, 39(22): 1604-1613.
- [17] Zhejiang Council for Health Services Promotion. Practice Specification for Manipulation of Drugs(T/ZCHSP 004-2023) [S]. <https://www.ttbz.org.cn/StandardManage/Detail/90649/>.
- [18] NI Y H, YE J J, ZHAO H W, et al. Interpretation of the association standard of *practice specification for manipulation of drugs*[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3057-3059.
- [19] LI Y H, YE J J, HONG C T, et al. Investigation on the use of spironolactone tablet in children's hospital and thinking on the countermeasures of splitting[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3076-3080.
- [20] YOU L T, ZHANG H, GUAN W W, et al. Analysis of current issues and improvement strategies in the taste evaluation of pediatric medication[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3060-3065.
- [21] HAO G X, ZHEN Y, ZHOU Y, et al. Reflections on the cultivation objectives of children's drug clinical research professionals guided by post competence[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3066-3069.
- [22] HUANG L F, GAO P, WU M H, et al. Investigation and analysis on the current situation of pediatric pharmacist-managed clinic in China[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3070-3075.
- [23] ZHOU M Y, RUAN W Y, WANG Z Y, et al. Study on medication information in drug instructions of β -lactam antibiotics in children's hospitals in multiple regions of China[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3081-3089.
- [24] XU Y C, ZHANG Y H, PEI R, et al. Research progress on the technology of microparticle coating pediatric formulations[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3090-3096.
- [25] GU Y F, HAO C X, ZHANG Z K, et al. Predicting pharmacological mechanism of multiple trace elements in preterm low birth weight infants based on network pharmacology[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3097-3103.
- [26] LIU T Y, HU Q Y, DONG X, et al. Computer-Aided drug design: Mining neuroblastoma targets in children aurora a kinase inhibitors from a natural product library of traditional Chinese medicine[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3104-3116.
- [27] WU Y Y, HUANG L F, LUO Y Y, et al. Reliability and validity of Morisky medication adherence scale for assessing medication adherence in children with inflammatory bowel disease[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3117-3123.
- [28] ZHOU R O, JI H H, JIA Y T. Analysis of the efficacy and safety of pamidronate disodium in the treatment of osteogenic imperfecta in children[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3124-3128.
- [29] XIE X H, LIU R H, HOU Y X, et al. Clinical comprehensive evaluation of cefazolin and cefuroxime in pediatric clean surgical prophylaxis[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3129-3135.
- [30] NIE J, MENG X, WU X L, et al. Effect analysis of different formulation of recombinant human growth hormone on idiopathic short stature[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3136-3140.
- [31] SHEN Q H, YU M, GAO P. Study on efficacy and safety of triptorelin in the treatment of central precocious puberty in girls[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3141-3145.
- [32] LIU S T, KE C J, LIU Z J, et al. Association of genetic polymorphisms of the drug metabolizing enzymes and transporters with the blood concentrations of active metabolite of oxcarbazepine in Chinese pediatric patients with epilepsy[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3146-3151.
- [33] FANG Y H, LUO Y Y, CHEN Q, et al. Effect of infliximab drug monitoring on 54 weeks treatment outcome of children with Crohn's disease[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3152-3157.
- [34] CHEN L, GUO T, SHAO Y, et al. Determination of flucloxacillin concentration in newborn plasma by HPLC-MS/MS and the study on the interaction with ambroxol[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3158-3163.
- [35] GAO P, LIU Y, HUANG L F, et al. Clinical application and drug interaction analysis of nirmatrelvir/ritonavir tablets in children[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3164-3168.
- [36] SHU L, HUO B Y, WU Q Y, et al. Risk factors analysis of linezolid-induced hyperlactatemia in pediatric patients[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3169-3176.
- [37] PAN X M, HUANG Z J, CAI C, et al. Cohort study on the safety of medium/long chain fat emulsions and multiple oil fat emulsions used in newborns[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3177-3184.
- [38] CAI C, YANG J H, CHEN Y. Antimicrobial-induced thrombocytopenia in children: A real-world study[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3185-3191.
- [39] SHEN Y T, MOU Y X, SHEN L H. Clinical analysis of 47 hospitalized children with drug poisoning and pharmaceutical Care[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2023, 40(22): 3192-3196.

收稿日期: 2023-11-12
(本文责编: 陈怡心)