journal of immunology, 2018, 87(1): 36-45.
[57] YANG H, CUI J, SHI J, et al. Endoplasmic reticulum stress participates in inflammation-accelerated, lipid-mediated injury of human glomerular mesangial cells [J]. Nephrology, 2017, 22(3): 234-242.
[58] YAN J, LI Y, YANG H, et al. Interleukin-17A participates in podocyte injury by inducing IL-1β secretion through ROS-NLRP 3 inflammasome-caspase-1 pathway [J]. Scandinavian journal of immunology, 2018, 87(4): e12645.
[59] YANG X, ZHANG G, WANG M, et al. Bartter syndrome type 3: phenotype-genotype correlation and favorable response to ibuprofen [J]. Frontiers in pediatrics, 2018, 6: 153. doi: 10.3389/fped.2018.00153.
[60] YANG X, TANG X, LI T, et al. Circulating follicular T helper cells are possibly associated with low levels of serum immunoglobulin G due to impaired immunoglobulin class-switch recombination of B cells in children with primary nephrotic syndrome [J]. Molecular immunology, 2019, 114: 162-170.
[61] CHAN H, CHI H, YOU H, et al. Indirect-comparison meta-analysis of treatment options for patients with refractory Kawasaki disease [J]. BMC pediatrics, 2019, 19(1): 1-15.
[62] CHAN H, LEE H, YANG X, et al. Relationships between the clinical phenotypes and genetic variants associated with the immunological mechanism in childhood idiopathic nephrotic syndrome: protocol for a prospective observational single-centre cohort study [J]. BMJ Open, 2019, 9(8): e028717.
[63] LUO Y, YANG J, ZHANG C, et al. Up-regulation of miR-27a promotes monocyte-mediated inflammatory responses in Kawasaki disease by inhibiting function of B10 cells [J]. Journal of leukocyte biology, 2020, 107(1): 133-144.
[64] ZHANG G, LI Q. Inflammation induces lipid deposition in kidneys by downregulating renal PCSK9 in mice with adriamycin-induced nephropathy [J]. Medical science monitor, 2019, 25: 5327-5335. doi: 10.12659/MSM.917312.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2021-12-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.S1.002

· 专家论坛 ·

继续推进儿科药理学的研究

杨锡强,刘恩梅(重庆医科大学附属儿童医院,重庆 400014)

[中图分类号]R969.3 [文献标识码]A
[文章编号]1672-108X(2021)S1-0005-03

Further Advances in Pediatric Pharmacology

Yang Xiqiang, Liu Enmei (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing* 400014, *China*)



杨锡强,教授,主任医师,曾任重庆医科大学附属儿童医院院长,中华儿科学会副主任委员,国家科学技术奖、国家自然科学基金委、国家医药监督管理局和国家发改委药品价格评审中心评审专家,重庆市儿科学会主任委员,四川省和重庆市医学会常务理事,重庆市免疫学会顾问,《中华儿科杂志》总编、名誉总编,《儿科药学杂志》主编等。现任中华医学会医疗事故鉴定委员会和疫苗接种不良反应鉴定委员会专家;《中华儿科杂志》《中国当代儿科杂志》学术委员会主任委员;《世界儿科杂志(英文)》副主任;中华儿科学会临床药学组、世界华人儿科学会、中国医师协会儿内科医师定期考核委员会顾问。

人类使用药物预防和治疗疾病已有漫长的历史,但有记载的现代药理学仅有大约 200 余年。法国哲学家伏尔泰于 1607 年写道"医生们把自己不了解的药物倒进自己一无所知的病人体内,以治疗他们所不了解的疾病"[1],说明药理学尚未被人们接受。采用词条"pharmacology"在 PubMed 数据库中搜索,发现 1873 年才有第一篇相关药理学的文献。第二次世界大战前平均每年 8 篇,二战后至 20 世纪 90 年代中期年均论文为 4.5 万篇,进入 21 世纪达到年均 23 万篇。尽管美国在 20 世纪 30 年代已就药物的安全性、成分说明及毒副作用等立法,现代药理学是近 50 年才得到飞速的发展。采用词条"pediatric""pharmacology"在 PubMed 数据库中搜索到的第一篇有关儿科药理学的文献是 1936 年,其内容论及维生素 B 的营养价值,而非真正的药理学[2]。2020 年儿科药理学有关文献在 PubMed 的录入篇数为 2.2 万篇,说明儿科药理学启蒙较晚,发展明显滞后于成人。

进入 21 世纪以来,儿科药理学开始进入快速发展轨道。欧洲《儿科条例》于 2007 年生效,以促进该地区儿科研究的扩展。欧洲药品管理局(EMA)儿科委员会与制药公司达成 600 多项儿科研究计划(PIPs),并建立大型儿科研究网络(Enpr-EMA)合作。2012 年美国食品和药物管理局安全和创新法案(FDASIA)发布《儿童最佳用药法(BPCA)》和《儿科研究安全法(PREA)》,以促进儿科药物研究,刺激药厂开发儿科药品,鼓励已上市的成人药物在相应的儿童中开展临床试验。这些儿科药理学研究的法案,促进了儿科药物说明书有关信息的完善,包括 221 项安全性和有效性,89 项剂量信息,77 项其他修改[3]。2015 年美国药品说明书进行了 70 次修改,增加儿科用药信息,并且批准多项适合儿科的罕见病治疗方案。在欧盟批准了 30 多个儿科新药和 130 项

儿科研究计划[4]。2019 年《WHO 儿童基本药物标准清单(WHO EMLc)》第七版问世[5]。

早在 1907 年我国就已成立中国医学会,但在新中国成立后才进行现代药理学研究,特别是改革开放以来尤为显著。2003 年成立中国药师协会,我国政府极为重视儿科临床用药,为促进儿科药理学发展,近 10 年制定和颁发了 27 项儿科药理学有关的国家法规政策,如 2011 年《卫生部办公厅关于加强产妇和儿童用药管理通知》、2012 年《国家药品安全十二五规划》(鼓励罕见病和儿童用药)、2013 年《儿科人群化学药物药代动力学研究指导原则》、2014 年《关于保障儿童用药的若干意见》、2019 年《国家卫健委第三批鼓励研发申报儿童药品建议清单》等。

1990 年中国药学会医院药学专业委员会儿科药学专业组成立,已召开 32 届全国儿科药学学术年会。《儿科药学杂志》由中国药学会儿科药学专业组与重庆医科大学儿童医院联合主办,自 1995 年创刊,2000 年正式国内外公开发行以来,深受广大读者欢迎。发行量、影响因子、被引次数和下载量等指标均逐年升高。2008 年起,《儿科药学杂志》连续 13 年进入“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”。《儿科药学杂志》亦是儿科学类核心期刊,“中国核心期刊(遴选)数据库”、“中国学术期刊综合评价数据库”来源期刊,被“中国学术期刊(光盘版)”和“中国期刊网”“万方数据—数字化期刊群”“中文科技期刊数据库”“中文生物医学文摘文献库(CMCC)”等多种国内外知识网库收录。原常务副主编吴季俭教授获得中国科技期刊编辑学会“金牛奖”。《儿科药学杂志》2003 年获首届《(CAJ-CD)规范》执行优秀奖期刊。《儿科药学杂志》为推动我国儿科药学、儿科临床药理学的学科发展,提高儿科科学合理用药水平发挥了重要作用。

2011 年中华医学会儿科学分会儿科临床药理学专业组正式成立。2002 年我国第一部《儿科药理学和药物治疗学》问世,随即于 2014 年《儿科临床药理学》发行。

虽然儿科药理学和治疗学已经取得了重大的进步,但在临床实践中仍会遇到一些困惑,影响儿童患者的治疗,需要得到解决。

(1)儿童用药明显短缺:由于伦理和经济利益问题,多数医药公司不热心于儿童药物的研发,以至于缺乏儿童药物,称为“药物中的孤儿”[6]。若以 2019 年 WHO EMLc 为蓝本,发现低收入和中等收入国家儿童药物可及性明显不足,原研药物仅为 24.2%,仿制药为 38.1%[7]。2012 年美国儿科学会指出儿科药物短缺造成不良影响。

(2)儿童超说明书用药:1975 年药物说明书中有关儿童使用的信息仅为 22%,2009 年有所改进,为 46%[3],超说明书用药现象极为普遍。为减少或避免超说明书用药,应加强儿童药代动力学和药效学的研究,包括不同年龄段药物吸收、分布、代谢、排泄过程和药物受体动力学的影响,以完善药物说明书中儿童用药信息[8]。

(3)积极开展儿童药物临床试验工作:儿童药物临床试验是解决儿童用药短缺和超说明书用药最重要的手段。一般而言,基于医学伦理学考虑,Ⅰ期药物临床试验均在成人进行,然后才在儿科开展。2000 年日本儿童使用新药较欧盟平均滞后 1 017 天,通过加强临床试验工作后,2015 年缩短至 180 天[9]。以生物制剂为例,抗干扰素-α(INF-α)融合蛋白(abatacept)和单克隆抗 IL-6R 体抗(tocilizumab)均在批准为成人用药数年后才进行儿童用药临床试验[10]。新近国产 TACI-Fc 融合蛋白泰它西普(telitacicept)为 B 细胞抑制剂,正在进行Ⅱ~Ⅲ期临床试验[11],泰它西普已在少数儿科机构使用,明显缩短了与成人到儿科用药周期。

(4)注重药物遗传学的研究:药物代谢酶的遗传变异可能导致药物无效和毒性。儿科用药中,硫嘌呤类药物、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、阿托西汀、他克莫司和伏立康唑等药物的基因变异与优化剂量有关。因此,药物遗传学是精准医学的重要组成部分[12]。

(5)注意特殊人群的药物使用:由于医学伦理问题,新生儿经常被排除在临床药物试验之外,使得新生儿药代动力学和药效学数据难以获得。大约 54% 药物说明书中描述新生儿安全性和有效性尚未确定[3]。妊娠期和哺乳期妇女药物可能对子代的影响也是今后应予以关注的问题[13]。儿童慢性肾脏疾病可能影响药代动力学,除肾脏清除率降低外。还可涉及药物吸收、分布、转运和代谢异常。应加强对这些特殊人群的药代动力学的研究[14]。

《儿科药学杂志》将坚持办刊宗旨,继续努力为广大儿科医务工作者、读者和作者服务。《儿科药学杂志》作为我国儿科药理学学术交流的重要平台,应积极组织儿科药理学研究,及时解决儿科药物使用和安全用药中存在的问题;也应成为我国儿科药师和儿科医生进行国际交流的重要平台。期望《儿科药学杂志》在中华民族伟大复兴的第二个 100 年征程中,作出新的贡献!

参考文献:

[1] SUMNER J, YAFFE M D. Pediatric pharmacology: its time has come [J]. J Pediatr Pharmacol Ther, 2003, 8(1): 10-12.

[2] BAKER A Z, WRIGHT M D. Vitamin B_1 in human diets: section of therapeutics and pharmacology [J]. Proc R Soc Med, 1936, 29(9): 1145-1154.

[3] PHARM D G, PAUL I M, BENJAMIN D K, et al. Advances in pediatric pharmacology, therapeutics, and toxicology [J]. Adv Pediatr, 2014, 61(1): 7-31.

[4] WANG L A, COHEN-WOLKOWIEZ M, GONZALEZ D. Advances in pediatric pharmacology, therapeutics, and toxicology [J]. Adv Pediatr, 2016, 63(1): 227-254.

[5] FINNEY E. Children's medicines: a situational analysis [EB/

OL]. (2020-12-28). http://www.who.int/childmedicines/progress/CM_analysis.pdf.
[6] ROSE K, GRANT-KELS J M. The meanings of 'Pediatric Drug Development' [J]. Ther Innov Regul Sci, 2019, 53(6): 767-774.
[7] CHEN Z, LI S Y, ZENG L N, et al. Accessibility of medicines for children: a systematic review [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 691606. doi: 10.3389/fphar.2021.691606.
[8] ANKER J, REED M D, ALLEGAERT K, et al. Developmental changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics [J]. J Clin Pharmacol, 2018, 58 (Suppl 10): S10-S25. doi: 10.1002/jcph.1284.
[9] TEMRIKAR Z H, SURYAWANSHI S, MEIBOHM B. Pharmacokinetics and clinical pharmacology of monoclonal antibodies in pediatric patients [J]. Paediatr Drugs, 2020, 22 (2): 199-216.
[10] UEYAMA E, KANEKO M, NARUKAWA M. Analysis of pediatric drug approval lag in Japan [J]. Ther Innov Regul Sci, 2021, 55(2): 336-345.
[11] DHILLON S. Telitacicept: first approval [J]. Drugs, 2021, 81 (14): 1671-1675.
[12] RAMSEY L B, BROWN J T, VEAR S I, et al. Gene-based dose optimization in children [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2020, 60: 311-331. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023459.
[13] WARD R M, VARNER M W. Principles of pharmacokinetics in the pregnant woman and fetus [J]. Clin Perinatol, 2019, 46 (2): 383-398.
[14] SCHIJVENS A M, DE WILDT S N, SCHREUDER M F. Pharmacokinetics in children with chronic kidney disease [J]. Pediatr Nephrol, 2020, 35(7): 1153-1172.

(编辑:杨丹)
(收稿日期:2021-12-12)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2021.S1.003

·专家论坛·

用"西迁精神"推动我院儿保和发育行为学科发展

李廷玉(重庆医科大学附属儿童医院,国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,儿童发育疾病研究教育部重点实验室,儿科学重庆市重点实验室,儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,重庆 40014)

[中图分类号]R749.94 [文献标识码]A
[文章编号]1672-108X(2021)S1-0007-02

Promotion of Development for Pediatric Care and Behavior Development in Our Hospital with "Moving-West Spirit"

Li Tingyu (*Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Children's Health and Disease Clinical Medicine Research Center, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing* 400014, *China*)



李廷玉,女,二级教授,博士生导师,重庆市儿科学重点实验室主任;享受国务院津贴专家、重庆市英才计划"名师名家"、重庆市首席专家工作室领衔专家、重庆市首席医学专家;兼任美国 SDBP 会员、中国妇幼保健协会自闭症防治专业委员会名誉主委、中国妇幼保健协会儿童神经发育障碍防治专委会副主任委员、中华医学会儿科分会副主任委员(2013-2019)及发育行为儿科学组组长、中华预防医学会儿童保健分会副主任委员(2009-2020)、非公立医院协会儿科分会副主任委员、中国医师协会儿科分会儿保学组组长。第七版和第八版全国规划教材《儿科学》副主编、第三版《儿童保健学》共同主编、第四版《儿童保健学》主审。任《中华儿科杂志》副总编、《中国儿童保健杂志》《教育生物学》副主编、《儿科药学杂志》名誉主编等。培养研究生 100 余名,先后获得国家自然科学基金以及中加国际合作等重大项目、重点项目、面上项目及省部级课题等 40 余项;发表论著 350 余篇,其中 SCI 期刊收录 110 余篇。获得省部级科技进步奖 7 项、中华医学会儿科分会第三届儿科医师奖。

时光荏苒,岁月如梭,重庆医科大学附属儿童医院成立 65 年了。65 年前,一大批上海老专家放弃上海的优越生活,响应党和国家号召来到艰苦的重庆,创建了重庆乃至西部第一所儿童医院,他们坚持"严谨、求实、创新、奉献"的"西迁精神",将自己一生奉献给了建设高水平医教研儿童医院的梦想,也将"上医"的血脉、"西迁精神"的核心——"科研创新"带到了重庆,最好的例证是我院在 1956 年 6 月 1 日开诊,10 月份就成立了科研小组,1958 年成立内、外科教研室。我的研究生导师郑惠莲教授是位骨子里具有创新精神、首批来渝创建儿童医院的先行者,1978 年她从内科转行去创建儿童保健科,1987 年带领研究生开发了全国最早的儿童保健体检计算机信息系统,并进行脆性 X 综合征的遗传学研究,1994 年编写了首版全国规划教材《儿童保健学》,从此奠定我院在全国儿保学科的地位,至今已再版发行的 4 个版本中我院一直是共同主编或主审。之后经过张宜