

- [14] 孟鑫如, 霍记平, 史卫忠, 等. 《国家基本药物目录》与《WHO 儿童基本药物示范目录》的比较[J]. 医药导报, 2021, 40(10): 1450-1453.
- [15] 王辰旸, 田侃, 刘义胜, 等. 关于新版国家基本药物目录保障儿童用药的对策研究[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(9): 976-980.
- [16] 国家药品监督管理局. 国产和进口药品查询[DB/OL]. http://app1.nmpa.gov.cn/data_nmpa/face3. 2021. (编辑: 杨丹)
- (收稿日期: 2021-09-06 修回日期: 2021-10-25)

doi: 10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.002

· 论 著 ·

沙利度胺在儿童风湿性疾病应用的安全性

谢婷, 孙华君, 李志玲, 刘红霞 (上海市儿童医院, 上海交通大学医学院附属儿童医院, 上海 200062)

[摘要]目的: 分析国内外发表的关于沙利度胺致儿童不良反应的文献, 了解沙利度胺在儿童风湿性疾病的用药安全性。方法: 以“沙利度胺”“儿童”“adverse reaction”“safety”“thalidomide”“children”“pediatric”“case report”为关键词检索中国知网(CNKI)、万方、PubMed 等数据库, 对符合纳入标准的文献, 提取药物安全性信息, 并进行描述性分析。结果: 共纳入 18 篇文献, 累计病例 263 例。沙利度胺引起儿童不良反应累及系统广泛, 排名前 5 位的依次是精神系统、神经系统、血液系统、消化系统、皮肤系统, 累计占比 85.16%。其中, 周围神经病变发生率最高, 占比 19.39%; 严重不良反应占比 17.49%, 以周围神经病变为主, 其发生与药物累积剂量相关。结论: 沙利度胺用于儿童风湿性疾病, 总体安全性较好, 相关不良反应经停药或对症治疗后才大多可痊愈或好转。临床用药需关注药物累积剂量及周围神经病变的发生。

[关键词] 沙利度胺; 风湿性疾病; 全身型幼年特发性关节炎; 周围神经病变; 安全性; 儿童

[中图分类号] R969.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)05-0006-05

Safety Analysis of Thalidomide in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis

Xie Ting, Sun Huajun, Li Zhiling, Liu Hongxia (Shanghai Children's Hospital, Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200062, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the literatures published at home and abroad on thalidomide induced adverse reactions in children, and to provide references for the safety of thalidomide in children with systemic juvenile idiopathic arthritis. **Methods:** We searched CNKI, Wanfang and PubMed databases with keywords “thalidomide” “children” “adverse reaction” “safety” “pediatric” “case report” and some related Chinese expressions. The drug safety information was extracted from the literature that met the inclusion criteria and conduct the descriptive analysis. **Results:** A total of 18 articles were included, and 263 cases were accumulated. Thalidomide related adverse reactions involved a wide range of systems, and the top five were mental system, nervous system, blood system, digestive system and skin system, accounting for 85.16% in total. The incidence of peripheral neuropathy was the highest, accounting for 19.39%. Serious adverse reactions accounted for 17.49%, mainly peripheral neuropathy, which was related to the cumulative dose of drugs. **Conclusion:** Thalidomide is generally safe for children with systemic juvenile idiopathic arthritis. Most of the related adverse reactions can be cured or improved after drug withdrawal or symptomatic treatment. Clinical medication should pay attention to the cumulative dose of drugs and the occurrence of peripheral neuropathy.

[Keywords] thalidomide; rheumatic disease; systemic juvenile idiopathic arthritis; peripheral neuropathy; safety; children

沙利度胺(thalidomide, THD)曾因严重的致畸性(“反应停”事件)而被限制临床使用,但在近年研究中发现 THD 具有许多其他药用价值,如今广泛用于肿瘤、复发性胃肠道出血、炎症性肠病、炎症性皮肤病、系统性红斑狼疮、幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis,

JIA)、结核及艾滋病等疾病的治疗或辅助治疗^[1]。JIA 是儿童时期常见的风湿性疾病,以慢性关节滑膜炎为主要特征,伴全身多脏器功能损害。全身型幼年特发性关节炎(systemic juvenile idiopathic arthritis, SJIA)是 JIA 的一个亚型,类似自身炎症性疾病,有明显的固有免疫异

基金项目:上海市“医苑新星”青年医学人才培养资助计划,沪卫人事[2020]87号。

作者简介:谢婷(1989.06-),女,硕士,主管药师,主要从事临床药学工作,E-mail: 781745514@qq.com。

通讯作者:刘红霞(1983.06-),女,硕士,副主任药师,主要从事临床药学工作,E-mail: lhx64597846@163.com。

常^[2],发病率为 3.5/100 000~13.9/100 000,高峰发病年龄为 1~5 岁,无性别差异^[3]。THD 一般用于难治性 SJIA,治疗时间通常>1 年,初始治疗剂量为 1.5~2.0 mg/(kg·d)^[4],后续可根据疗效、不良反应等调整剂量,最大剂量一般为 5 mg/(kg·d)^[5-7]。目前,THD 用于 SJIA 属于超说明书用药,缺乏儿童用药安全性证据。因此,本文将通过分析国内外发表的关于 THD 致儿童不良反应的文献,为了解 THD 在 SJIA 的用药安全性提供参考。

1 资料与方法

以“沙利度胺”“儿童”“adverse reaction”“safety”“thalidomide”“children”“pediatric”“case report”为关键词检索中国知网(CNKI)、万方、PubMed 等数据库,检索时限为建库至 2022 年 2 月 26 日。纳入标准:(1)国内外公开发表的病例报道、临床观察研究等;(2)用药人群为儿童(≤18 岁);(3)文献信息描述完整;(4)不良反应描述明确。排除标准:(1)THD 用药剂量不明确;(2)治疗时间或疗程不明确;(3)用药剂量>5 mg/(kg·d)。采用描述性研究方法,应用 Excel 软件提取纳入文献信息,统计分析 THD 在治疗 SJIA 的不良反应累及系统、发生率、严重不良反应等数据。

2 结果

2.1 检索结果

THD 用于 SJIA 的相关文献较少,病例不足以客观分析药物的安全性,本文基于 THD 治疗 SJIA 的一般剂量,即≤5 mg/(kg·d),在儿童应用 THD 的相关文献中进行筛选,最终筛选出 THD 治疗儿童风湿性疾病 18 篇文献^[8-25],累计 THD 致儿童用药相关不良反应病例 263 例。见图 1。

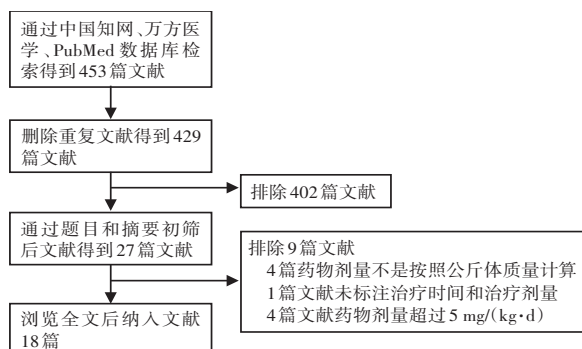


图 1 文献检索流程

2.2 不良反应情况

THD 相关不良反应类型较多,累及系统广泛。纳入 18 篇文献,累计病例 263 例,累及系统排名前 5 位依次是精神系统、神经系统、血液系统、消化系统、皮肤系统,累计百分比 85.16%(224/263);百分比排名前 10 位的不良反应为周围神经病变(19.39%)、嗜睡/头晕

(17.49%)、白细胞(WBC)/中性粒细胞减少(11.79%)、皮肤炎症(7.22%)、便秘(6.84%)、肌肉/关节痛(3.80%)、腹痛/恶心呕吐(3.80%)、血小板(PLT)增多(3.42%)、乏力(3.04%)和闭经(1.90%);严重不良反应(导致停药)46 例,包括周围神经病变(四肢麻木/头痛)34 例、嗜睡/头晕 2 例、癫痫/震颤 4 例、白内障 2 例、闭经 2 例、三尖瓣返流 1 例、眼部肿胀 1 例。见表 1。

3 讨论

THD 导致儿童不良反应类型广泛,与其非选择性的作用机制相关。THD 通过作用 CRBN 靶点,与 E3 泛素连接酶复合物 cullin 环连接酶 4 形成复合体(CRL4CRBN 复合体),泛素化是蛋白质翻译后调控的重要途径,与蛋白质降解、肿瘤发生、细胞周期调控密切相关,CRL4CRBN 复合体的形成,可通过新的底物广泛参与机体各个环节的生理、病理过程,从而产生免疫调节、抗血管生成、抗肿瘤等药物效应及肢体畸形、镇静催眠等多种副作用^[26]。另外,THD 相关不良反应发生时间具有一定的特点,短期与长期不良反应主要表现类型不同。短期不良反应的研究^[8,24,27]显示,治疗 6 个月内,以头晕、嗜睡、便秘、腹痛为主,51.04%~67.87%的不良反应/事件(ADE)发生于用药后 1 周内,17.19%发生于用药后 1~2 周,31.77%发生于用药后 2 周以上,13.25%发生于用药后 4 周以上。关于儿童 CD 使用 THD 长期安全性的研究^[19]显示,THD 1.5~2.5 mg/(kg·d)治疗>12 个月,会逐渐发生一些如周围神经病变、粒细胞减少、关节疼痛等不良反应。

本研究显示,263 例不良反应中周围神经病变的百分比最高,其发生时的中位治疗时间为 16.5 个月(10.1~38.4 个月)。周围神经病变包括单纯的肌电图异常、单纯的临床相关症状(麻木、感觉异常、刺痛等),同时具备肌电图异常及相关临床症状三种类型,38.7%周围神经病变患者同时具备临床症状及肌电图异常,26.8%只有肌电图异常,7.0%只有临床症状。周围神经病变临床症状的发生与药物累积剂量相关,与日口服剂量无关^[28],单纯肌电图的改变与药物累积剂量无关^[19]。有研究^[11]表明,THD 累积剂量>28 g 时,开始发生周围神经病变。不同基础疾病发生周围神经病变的累积剂量不同:CD 最低累积剂量为 380 mg/kg,UC 最低累积剂量为 332 mg/kg。目前未检索到 SJIA 患儿使用 THD 发生周围神经病变累积剂量的资料,有待大型临床试验进一步研究。另外,周围神经病变的发生具有遗传易感性,ICAM1 和 SERPINB2 基因与患儿发生周围神经病变相关^[28]。发生周围神经病变后,患儿在继续用药的情况下普遍需要一个较长时间的缓解期,因个体差异在 10~48 个月之间,平均为 24 个月^[21],但如果停药,周围神经病变的缓解时间在 2~3 个月^[29]。

表 1 263 例不良反应情况

不良反应	剂量/[mg/(kg·d)]	基础疾病	不良反应	剂量/[mg/(kg·d)]	基础疾病
神经系统 64 例(24.33%)			消化系统 37 例(14.07%)		
嗜睡/头晕 24 例 ^[8]	2.5~4.0	地中海贫血	便秘、腹痛/恶心呕吐各 9 例 ^[8]	2.5~4.0	地中海贫血
嗜睡 1 例 ^[9]	0.5~1.5	白塞病	胃肠道反应 6 例 ^[20]	0.5~5.0	JIA
嗜睡 1 例 ^[10]	4.0	颅内血管瘤	呕吐、严重便秘 1 例 ^[10]	4.0	颅内血管瘤
嗜睡 2 例 ^[11]	1.0~3.0	CD	间歇性消化不良 1 例 ^[24]	1.5~3.0	光化性瘙痒
嗜睡 2 例、头晕 1 例 ^[12]	1.0~2.0	炎症性肠病	食欲差 1 例 ^[11]	1.0~3.0	CD
嗜睡/头晕 2 例、乏力 1 例 ^[13]	2.0	CD	便秘 1 例 ^[13]	2.0	CD
嗜睡 2 例、乏力 2 例 ^[14]	2.0	CD	便秘 2 例 ^[17]	1.5~2.5	难治性 CD
头晕 1 例 ^[15]	0.7~3.0	难治性 CD	便秘 5 例、恶心、厌食各 1 例 ^[18]	1.5~2.5	难治性 UC
嗜睡 1 例 ^[16]	1.2~2.5	CD 合并结核	皮肤系统 19 例(7.22%)		
嗜睡 3 例、眩晕、注意力不集中、乏力各 1 例 ^[17]	1.5~2.5	难治性 CD	皮疹 1 例 ^[25]	2.5~4.0	地中海贫血
嗜睡 4 例、乏力 4 例、眩晕、注意力难以集中、睡眠、焦虑各 1 例 ^[18]	1.5~2.5	难治性 UC	皮炎 3 例 ^[11]	1.0~3.0	CD
嗜睡/头晕 1 例、轻度镇静 4 例、眩晕 1 例 ^[19]	1.5~2.5	CD	皮炎 6 例 ^[17]	1.5~2.5	难治性 CD
神经系统 63 例(23.95%)			皮炎 7 例、荨麻疹、痤疮各 1 例 ^[18]	1.5~2.5	难治性 UC
周围神经病变 2 例、癫痫发作 1 例 ^[8]	2.5~4.0	地中海贫血	眼部异常 11 例(4.18%)		
一过性肢体麻木 1 例 ^[20]	0.5~5.0	JIA	白内障 2 例 ^[11]	1.0~3.0	CD
周围神经病变 1 例 ^[21]	2.4	白塞病	复视 2 例 ^[13]	2.0	CD
下肢早期轴索神经病变 1 例 ^[22]	1.7	炎症性肠病	眼部干涩 2 例 ^[16]	1.2~2.5	CD 合并结核
周围神经病变 7 例 ^[19]	1.5~2.5	CD	暗点 1 例、偏盲 1 例 ^[17]	1.5~2.5	难治性 CD
周围神经病变 13 例、头痛 4 例 ^[18]	1.5~2.5	难治性 UC	视神经炎、结膜炎、畏光各 1 例 ^[18]	1.5~2.5	难治性 UC
癫痫发作 1 例、头疼 2 例、胸骨后疼痛 1 例 ^[17]	1.5~2.5	难治性 CD	骨骼及肌肉系统 10 例(3.80%)		
周围神经病变 5 例 ^[15]	0.7~3.0	难治性 CD	关节痛 4 例 ^[8]	2.5~4.0	地中海贫血
肌电图异常 17 例、震颤 3 例 ^[11]	1.0~3.0	CD	后背或四肢疼痛 5 例 ^[11]	1.0~3.0	CD
手足麻木 2 例、周围神经炎 1 例 ^[12]	1.0~2.0	炎症性肠病	膝关节疼痛 1 例 ^[16]	1.2~2.5	CD 合并结核
周围神经病变 1 例 ^[21]	2.4	CD	妇科异常 6 例(2.28%)		
血液系统 41 例(15.59%)			闭经 5 例 ^[18]	1.5~2.5	难治性 UC
WBC 减少 7 例、中性粒细胞减少 19 例、PLT 增多 9 例、血栓形成 1 例 ^[8]	2.5~4.0	地中海贫血	女性乳腺增生症 1 例 ^[19]	1.5~2.5	CD
白细胞减少 1 例 ^[11]	1.0~3.0	CD	心脏异常 3 例(1.14%)		
中性粒细胞减少 2 例 ^[12]	1.0~2.0	炎症性肠病	三尖瓣返流 1 例 ^[11]	1.0~3.0	CD
白细胞减少 1 例 ^[18]	1.5~2.5	难治性 UC	无症状性心动过缓 1 例 ^[17]	1.5~2.5	难治性 CD
中度中性粒细胞减少 1 例 ^[23]	5.0	拉斯穆森脑炎	心动过缓 1 例 ^[18]	1.5~2.5	难治性 UC
肝胆异常 5 例(1.90%)			代谢异常(水肿)3 例(1.14%) ^[8]	2.5~4.0	地中海贫血
肝酶升高 4 例 ^[11]	1.0~3.0	CD	过敏反应(眼睛肿胀)1 例(0.38%) ^[15]	0.7~3.0	难治性 CD
一过性肝功能轻度异常 1 例 ^[14]	2.0	CD			

注:CD-克罗恩病;UC-溃疡性结肠炎

THD 导致儿童停药的严重不良反应占比 17.49%，其表现以周围神经病变为主，周围神经病变是一项长期不良反应，与药物累积剂量相关，故关注药物累积剂量，可在一定程度上减少周围神经病变发生。头晕、嗜睡等短期不良反应导致停药仅报道 2 例，故药物的整体耐受性尚可。研究^[27]显示，THD 诱发的不良反应，经停药或对症治疗，93.28% 可痊愈或好转。多项研究^[8,30-31]结果也佐证了 THD 耐受性良好。THD 相关各系统涉及的不良反应，轻症一般耐受性较好，可自行缓解或减量缓解，另外如头晕/嗜睡、便秘，一般采用睡前

服药、调整饮食方式进行处理。部分无法缓解的症状，对症处理也可得到缓解，如服用升高 WBC 的药物改善 WBC 减少，服用保肝的药物改善肝酶异常，通过减少药量缓解较轻的周围神经病变等。部分严重的不良反应如闭经、三尖瓣返流、深静脉血栓等可能需要进行停药处理，癫痫可能导致停药及住院治疗。较严重的周围神经病变需停药处理^[32]，治疗药物一般可以选择维生素 B₆、甲钴胺、神经生长因子等神经保护剂以及谷胱甘肽抗氧化剂用以修复神经损伤，如果发生神经性疼痛，可以选择抗惊厥药普瑞巴林、曲马多、抗癫痫药

等进行治疗^[32-33]。

THD 引起儿童不良反应类型较多,累及系统广泛,但相关不良反应经停药或对症治疗后,大多可痊愈或好转,整体安全性较好,用于 SJIA 儿童需关注累积用药量,关注周围神经病变的发生。另外,THD 具有镇静作用,与中枢类镇静剂同服,会产生协同作用,可能产生毒性效应,故患儿合并使用中枢镇静类药物时,应关注镇静类不良事件的发生。

参考文献:

- [1] AMARE G G, MEHARIE B G, BELAYNEH Y M. A drug repositioning success, the repositioned therapeutic applications and mechanisms of action of thalidomide [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021, 27(3): 673-678.
- [2] 中国医师协会儿科医师分会风湿免疫专业委员会, 中国儿童免疫与健康联盟. 全身型幼年特发性关节炎诊断与治疗中国专家共识(2019 年版) [J]. *中国实用儿科杂志*, 2019, 34(12): 969-974.
- [3] 卢美萍. 幼年特发性关节炎诊治进展 [J]. *浙江医学*, 2021, 43(18): 1935-1939.
- [4] 亚太医学生物免疫学会儿童过敏免疫风湿病分会, 《中国实用儿科杂志》编辑委员会. 儿童免疫相关性疾病临床实用热点问题专家建议系列之五——沙利度胺在中国儿童免疫相关疾病中的应用建议 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(6): 431-433.
- [5] SATHE K, KHUBCHANDANI R P. Thalidomide for systemic onset juvenile idiopathic arthritis [J]. *Indian Pediatr*, 2013, 50(2): 237-239.
- [6] GARCÍA-CARRASCO M, FUENTES-ALEXANDRO S, ESCÁRCEGA R O, et al. Efficacy of thalidomide in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis [J]. *Joint bone spine*, 2007, 74(5): 500-503.
- [7] LEHMAN T J, SCHECHTER S J, SUNDEL R P, et al. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis, a multicenter study [J]. *J Pediatr Actions*, 2004, 145(6): 856-857.
- [8] LI X Y, HU S T, LIU Y, et al. Efficacy of thalidomide treatment in children with transfusion dependent β -thalassemia, a retrospective clinical study [J]. *Front pharmacol actions*, 2021, 12(12): 1-9.
- [9] 狄亚珍. 儿童贝赫切特病 8 例诊治分析 [J]. *现代实用医学*, 2008(6): 461-462.
- [10] FREI-JONES M, MCKINSTRY R C, PERRY A, et al. Use of thalidomide to diminish growth velocity in a life-threatening congenital intracranial hemangioma [J]. *J Neurosurg Pediatr Actions*, 2008, 2(2): 125-129.
- [11] WANG L, XUE A, ZHENG C, et al. Long-term outcomes of thalidomide in pediatric Crohn's disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(7): 1124-1129.
- [12] 邵佩. 评价沙利度胺治疗儿童中重度活动性炎症性肠病的有效性和安全性 [D]. 吉林大学, 2021.
- [13] 陈琼. 沙利度胺治疗儿童克罗恩病的临床观察 [D]. 南华大学, 2017.
- [14] 王琳, 黄瑛, 周颖, 等. 沙利度胺治疗儿童克罗恩病的临床疗效及机制研究 [C]//第十届全国儿童消化系统疾病学术会议论文汇编, 2014: 97-98.
- [15] FELIPEZ L M, GOKHALE R, TIERNEY M P, et al. Thalidomide use and outcomes in pediatric patients with Crohn disease refractory to infliximab and adalimumab [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr Actions*, 2012, 54(1): 28-33.
- [16] WANG L, HONG Y, WU J, et al. Efficacy of thalidomide therapy in pediatric Crohn's disease with evidence of tuberculosis [J]. *World J Gastroenterol Actions*, 2017, 23(43): 7727-7734.
- [17] LAZZERINI M, MARTELOSSI S, MAGAZZÙ G, et al. Effect of thalidomide on clinical remission in children and adolescents with refractory Crohn disease, a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 310(20): 2164-2173.
- [18] SCHOEMAN J F, SPRINGER P, VAN RENSBURG A J, et al. Adjunctive thalidomide therapy for childhood tuberculous meningitis, results of a randomized study [J]. *J Child Neurol*, 2004, 19(4): 250-257.
- [19] LAZZERINI M, MARTELOSSI S, MARCHETTI F, et al. Efficacy and safety of thalidomide in children and young adults with intractable inflammatory bowel disease, long-term results [J]. *Aliment Pharmacol Ther Actions*, 2007, 25(4): 419-427.
- [20] 韩彤昕, 李彩凤, 王江. 沙利度胺治疗幼年特发性关节炎的效果分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(8): 631-634.
- [21] FLEMING F J, VYTOPILO M, CHAITOW J, et al. Thalidomide neuropathy in childhood [J]. *Neuromuscul Disord*, 2005, 15(2): 172-176.
- [22] GIARDINO S, BAVA C, ARRIGO S, et al. Thalidomide as treatment of Crohn-like disease occurred after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric patient [J]. *Pediatr Transplant Actions*, 2021, 25(3): 1-6.
- [23] MARJANOVIC B D, STOJANOV L M, ZDRAVKOVIC D S, et al. Rasmussen syndrome and long-term response to thalidomide [J]. *Pediatr Neurol Actions*, 2003, 29(2): 151-156.
- [24] WATTS-SANTOS A, MARTINEZ-RICO J C, GOMEZ-FLORES M, et al. Thalidomide, an option for the pediatric patient with actinic prurigo [J]. *Pediatr Dermatol Actions*, 2020, 37(2): 362-365.
- [25] 张苏琳, 孔茹楠, 于文静, 等. 沙利度胺不良反应/事件报告分析 [J]. *中国处方药*, 2016, 12(2): 63.
- [26] ITO T, HANDA H. Molecular mechanisms of thalidomide and its derivatives [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2020, 96(6): 189-203.
- [27] 甘戈, 李明, 于文静. 1 221 例沙利度胺不良反应/事件分析 [J]. *药学与临床研究*, 2017, 25(2): 142-144.
- [28] BRAMUZZO M, STOCCO G, MONTICO M, et al. Risk factors and outcomes of thalidomide-induced peripheral neuropathy in a pediatric inflammatory bowel disease cohort [J]. *Inflamm Bowel Dis Actions*, 2017, 23(10): 1810-1816.
- [29] QIU T, LI H, SUN T, et al. Thalidomide as a treatment for inflammatory bowel disease in children and adolescents, a systematic review [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(5): 1134-1142.
- [30] TOORN R, SOLOMON R S, SEDDON J A, et al. Thalidomide use for complicated central nervous system tuberculosis in children, insights from an observational cohort [J]. *Clin Infect Dis Actions*, 2021, 2(75): 136-145.

- [31] JAIN M, CHAKRABARTI P, DOLAI T K, et al. Comparison of efficacy and safety of thalidomide *vs* hydroxyurea in patients with Hb E- β thalassemia--a pilot study from a tertiary care centre of India [J]. *Blood Cells Mol Dis Actions*, 2021, 5(88): 1-6.
- [32] 姜昆怀, 李中跃. 沙利度胺治疗儿童难治性克罗恩病研究进展[J]. *儿科药理学杂志*, 2022, 28(2): 60-63.
- [33] 中国医师协会血液科医师分会多发性骨髓瘤专业委员会. 多发性骨髓瘤周围神经病变诊疗中国专家共识(2015 年)[J]. *全科医学临床与教育*, 2015, 13(6): 603-606.
- (编辑:刘雄志)
(收稿日期:2022-03-30 修回日期:2022-06-17)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.05.003

· 论 著 ·

泛福舒防治儿童反复呼吸道感染成本-效益分析

曹旺¹, 刘水², 王强³, 蔡彦蓉³, 尉耘翠¹, 贾露露¹, 王晓玲¹(1. 国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院,北京 100045;2. 应急总医院,北京 100028;3. 北京普瑞快思医药咨询有限公司,北京 100025)

[摘要]目的:评估细菌溶解产物(泛福舒)联合常规治疗预防儿童反复呼吸道感染(RRTI)的经济性。方法:采用成本-效益分析法,计算 RRTI 患儿加用泛福舒后的增量成本和增量效益,从而计算净效益。采用专家访谈和问卷调查,收集相关的成本和费用参数。结果:共计访谈 8 名临床医师,收集相关参数进行分析。结果显示,在 6 个月随访期内,如果使用 1 个疗程泛福舒,能减少 1.96 次 RRTI,增量成本为 199.59 元,增量效益为 4 601.98 元,净效益为 4 402.39 元,即每增加 1 元的投入,将获得增量净效益 22.06 元。敏感性分析显示结果稳定。结论:在常规治疗基础上加用泛福舒对防治儿童 RRTI 具有经济性,但未来仍需要真实世界数据补充和验证相关结论。

[关键词]细菌溶解产物;反复呼吸道感染;儿童;成本效益分析

[中图分类号]R95

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)05-0010-04

Cost-Benefit Analysis of Bacterial Lysates for Recurrent Respiratory Tract Infections in Children

Cao Wang¹, Liu Shui², Wang Qiang³, Cai Yanrong³, Yu Yuncui¹, Jia Lulu¹, Wang Xiaoling¹(1. *Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing* 100045, China; 2. *Emergency General Hospital, Beijing* 100028, China; 3. *Beijing Prescription Consultant Ltd., Beijing* 100025, China)

[Abstract]Objective: To evaluate the economic feasibility of using bacterial lysates (Broncho-Vaxom) combined with conventional therapy for treating recurrent respiratory tract infections (RRTI) in children. Methods: Cost-benefit analysis was used to calculate the net benefit by comparing the incremental cost and benefit in RRTI children after using bacterial lysates. Expert interviews and questionnaires were conducted for collecting relevant cost and expense parameters. Results: A total of 8 clinicians received the interview and completed the questionnaire, and the collected parameters were analyzed. The results showed that using one course of Broncho-Vaxom could reduce 1.96 times of RRTI during 6-month follow-up. The incremental cost was about 199.59 yuan, while with an incremental benefit of 4,601.98 yuan, which achieved 4,402.39 yuan in net benefit. This means that for every additional yuan invested, a net benefit of 22.06 yuan can be obtained. Sensitivity analysis also showed the robustness and reliability. Conclusion: The combined use of bacterial lysates has cost-benefit for the prevention and treatment of RRTI in children. More real-world evidence and data still be needed to supplement and validate the conclusions in the future.

[Keywords]bacterial lysate; recurrent respiratory tract infection; children; cost-benefit analysis

儿童反复呼吸道感染(recurrent respiratory tract infection, RRTI)是 1 年以内发生上下呼吸道感染的次数频繁、超出正常范围的呼吸道感染,是儿童常见的呼吸系统疾病,多见于学龄前儿童,且随着年龄的增长,发病率逐年降低^[1]。统计数据显示,发达国家<1 岁儿童 RRTI 的发病率高达 25%,1~4 岁儿童 RRTI 的发病率约 18%^[2]。

在发展中国家,呼吸道感染是儿童死亡的主要原因,每年造成 200 多万人死亡^[3]。RRTI 对患儿及家庭会造成巨大影响,反复发作造成炎症刺激呼吸道,导致肺功能退化,继发感染、哮喘、喘息等症状^[4];细菌引起的反复感染,会因为反复使用抗生素而导致耐药性的增加;此外,反复感染发作会造成生活质量下降,患儿频繁就诊

基金项目:国家呼吸系统疾病临床医学研究中心呼吸专项,编号 HXZX-202107;首都医科大学附属北京儿童医院管理课题,编号 YGLQ2022001。

作者简介:曹旺(1995.09-),女,硕士,研究实习生,主要从事药品临床评价、经济学评价研究,E-mail: loiscw@163.com。

通讯作者:王晓玲(1965.06-),女,硕士,主任药师,主要从事医院药学及临床药理研究,E-mail: wangxiaoling@bch.com.cn。