

- [3] 葛少波, 张杰, 施务务, 等. 医疗机构制剂的现状和发展问题的探讨[J]. 海峡药学, 2022, 34(7): 139-143.
- [4] 张建珍, 林佩斌. 复方薄荷脑滴鼻液的稳定性测定[J]. 中国现代医药, 2007, 9(3): 106-107.
- [5] 张黎明, 李玲, 廖赞. 聚乙烯塑料瓶对薄荷脑樟脑滴鼻液检测波长的影响[J]. 中国药师, 2007, 10(12): 1251-1252.
- [6] 庄志铨, 周从鹰. 复方薄荷脑滴鼻液对不同药包材的选择[J]. 今日药学, 2008, 18(6): 63-64.
- [7] 奚之骏, 杨铭, 余敏英, 等. 薄荷脑樟脑滴鼻液稳定性研究[J]. 中国药房, 2010, 21(15): 1408-1410.
- [8] 高婷, 赵玉娜, 何艳萍. 复方薄荷脑滴鼻剂的稳定性研究[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(5): 642-645.
- [9] 杨雪, 马虹英. 不同包材对复方薄荷脑滴鼻液稳定性的影响[J]. 医药导报, 2018, 37(7): 873-875.
- [10] 李惠英, 秦利芬, 李琳, 等. 医院制剂紫黄软膏微生物限度检查法的建立[J]. 儿科药科学杂志, 2020, 26(9): 53-55.
- [11] 刘泽干, 雷攀, 王莉博, 等. 基于 GC-MS 的小儿柴胡退热栓主要药效成分质量控制方法研究[J]. 儿科药科学杂志, 2022, 28(12): 17-21.
- [12] 肖宏华, 胡妍文, 张淑君, 等. 贮存温度对复方薄荷脑滴鼻液中樟脑和薄荷脑含量的影响[J]. 中国药师, 2021, 24(8): 582-585.
- [13] 邱财荣, 殷萌, 孔爱英, 等. 气相色谱法测定复方薄荷脑滴鼻液中薄荷脑和樟脑含量[J]. 西北国防医学, 2015, 36(9): 582-585.
- [14] 余继英, 何林, 孙世明, 等. 气相色谱-质谱法测定复方薄荷脑滴鼻液中 2 组分含量[J]. 中国药房, 2005, 16(1): 60-62.
- [15] 马海平, 王曼, 朱军, 等. 气相色谱法检测复方薄荷脑滴鼻剂薄荷脑和樟脑的含量[J]. 湖北医药学院学报, 2019, 38(6): 561-563.
- [16] 姚鑫, 程宗琦, 姜玮, 等. 气相色谱法测定复方薄荷脑滴鼻液中樟脑与薄荷脑的含量[J]. 西北药学, 2019, 32(5): 594-596.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2022-12-06 修回日期:2023-01-20)

doi:10. 13407/j. cnki. jpp. 1672-108X. 2023. 011. 011

· 论 著 ·

糖皮质激素雾化吸入混悬液应用于儿童哮喘急性期综合评价

尉耘翠¹, 王舒², 何晓静², 向莉¹, 董名扬², 曹旺¹, 崔伊婷², 胡利华¹, 刘小会¹, 管凌燕², 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. 中国医科大学附属盛京医院, 沈阳 110801)

[摘要]目的:以丙酸氟替卡松(FP)雾化吸入用混悬液为核心开展吸入性糖皮质激素(ICS)类药物应用于儿童哮喘急性期治疗的临床综合评价。方法:系统梳理国内外相关指南、文献等资料并开展经济学分析,从有效性、安全性、经济性、适宜性、可及性、创新性多维度开展综合评价。结果:(1)有效性,FP与双倍剂量布地奈德(BUD)混悬液相比,可明显改善晨间最大呼气峰流量(PEF),而双倍剂量吸入用BUD混悬液则在夜间无哮喘发作率方面更优。(2)安全性,儿童哮喘急性期应用FP与BUD混悬液在晨间血清皮质醇水平、夜间尿皮质醇水平、不良事件发生率、促肾上腺皮质激素、血清糖化血红蛋白、身高及体重质量增长等方面比较差异均无统计学意义。(3)经济性,成本效果分析和最小成本分析显示,以晨间/夜间PEF、第1秒用力呼气量(FEV1)、用力肺活量(FVC)、日间无哮喘发作率、日间/夜间应急缓解药使用率作为效果指标,FP比BUD混悬液具有更优的经济性;以夜间无哮喘发作率作为效果指标,BUD经济性优于FP,但当意愿支付值(WTP)<160.00元时,FP则具有更优经济性。(4)适宜性,相比于丙酸倍氯米松(BDP),FP与BUD具有较好药理学优势。FP雾化吸入用混悬液是儿童专用药品,适用于>4岁儿童,有效期最长,可降低基层医疗机构的药品管理成本,适宜慢性疾病长期治疗管理。吸入用BUD混悬液有多种仿制药,可用于>6个月儿童。吸入用BDP混悬液适用于>2岁儿童。(5)可及性,医疗机构覆盖率BUD>BDP>FP(原研),部分BUD仿制药因进入集采目录机构覆盖率较高。可负担性,疗程费用FP<BDP/BUD(原研),且均已纳入医保目录,而BUD仿制药进入集采目录后成本更低。三类ICS急性期应用的年人均治疗费用占城乡居民家庭年人均可支配收入比重较低,具有可负担性。(6)创新性,FP是新一代ICS分子,相比于吸入用BUD混悬液,剂量减半可达到相同抗炎效果。三种ICS均未检索到国内专利或已过保护期。结论:基于现有证据,FP雾化吸入用混悬液与双倍剂量吸入用BUD混悬液原研药相比有效性、安全性相当,经济性较好,而BUD仿制药则具有更好的成本优势。FP雾化吸入用混悬液为儿童专用药品,抗炎程度强,起效迅速,适宜哮喘急性期应用,但其适用于>4岁儿童,且可及性(医疗机构覆盖率)低于BUD和BDP。鉴于FP雾化吸入用混悬液为新上市药品,现有文献证据有限,研究结果需定期更新和长期论证。

[关键词]吸入性糖皮质激素;急性发作;儿童;哮喘;综合评价

[中图分类号]R725.6

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)11-0035-09

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;北京医药卫生经济研究会委托项目“儿童药品临床综合评价指南开发及哮喘用药临床综合评价试点研究”。

作者简介:尉耘翠(1990.05-),女,硕士,助理研究员,主要从事药物流行病学研究,E-mail: yuyuncui7@126.com;
王舒(1988.07-),女(满族),博士,讲师,主要从事临床药学、药理学工作,E-mail: wangshu521@163.com。
尉耘翠和王舒为共同第一作者。

通信作者:王晓玲(1965.06-),女,硕士,主任药师,主要从事儿科药学工作,E-mail: wangxiaoling@bch.com.cn;
管凌燕(1966.08-),女,硕士,主任药师,主要从事临床药学、临床药理学工作,E-mail: jianly@sj-hospital.org。
王晓玲和管凌燕为共同通信作者。

Comprehensive Evaluation of Inhaled Corticosteroids Suspension in Children with Acute Asthma

Yu Yuncui¹, Wang Shu², He Xiaojing², Xiang Li¹, Dong Mingyang², Cao Wang¹, Cui Yiting², Hu Lihua¹, Liu Xiaohui¹, Jian Lingyan², Wang Xiaoling¹ (1. National Center for Children's Health, China, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China; 2. Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110801, China)

[Abstract] Objective: To comprehensive evaluate the effect of inhaled corticosteroids (ICS) suspensions in children with acute asthma with nebulized fluticasone propionate (FP) as the core drug. **Methods:** Systematic review of relevant literature and economic analysis were conducted to comprehensively evaluate the effectiveness, safety, economy, suitability, accessibility and innovation. **Results:** (1) Effectiveness, FP significantly improved morning peak expiratory flow (PEF) compared with double-dose budesonide (BUD) suspension, while double-dose BUD significantly reduced the absence of asthma attack at night. (2) Safety, there were no significant differences between FP and BUD suspension in children with acute asthma in the aspects of serum cortisol levels in the morning, urine cortisol levels at night, incidence of adverse events, adrenotropic hormone levels, glycosylated hemoglobin, height and body weight. (3) Economy, cost-effectiveness analysis and minimum cost analysis showed that FP was more economical than BUD with morning/night PEF, forced expiratory volume at one second (FEV1), forced vital capacity (FVC), daytime absence of asthma attack, daytime/night emergency reliever as the effect indicators. Taking the absence of asthma attack at night as effect indicator, BUD was more cost-effective than FP. When the willingness-to-pay (WTP) was less than 160.00 yuan, FP was more economical than BUD. (4) Suitability, compared with beclomethasone (BDP), FP and BUD had more pharmacological advantages. FP was the child-specific medication of ICS for children over 4 years old. FP had the longest drug validity date, which could reduce the cost of drug management in primary medical institutions and was conducive to long-term treatment of disease management. Inhaled BUD was available in a variety of generic versions and could be used in children over 6 months old. Inhaled BDP suspension could be used in children over 2 years old. (5) Accessibility, the coverage rate of medical institutions was BUD>BDP>FP (original). Most generic BUD had higher coverage rate of medical institutions due to the entry into the collection catalog in China. From the perspective of affordability, the treatment course cost was FP<BDP/BUD (original), and all three drugs had been included in the reimbursement list of medical insurance. The generic BUD costed less as the entry into the collection catalog. Besides, all three kinds of ICS was affordable, for the proportion of annual per capita treatment cost of the three ICS in acute asthma in the annual per capita disposable income of urban and rural residents was low. (6) Innovation, FP was the new generation of ICS, and the dose could be halved to achieve the same anti-inflammatory effect as inhaled BUD. None of the three ICS retrieved domestic patents or the patents were expired. **Conclusion:** Based on current evidence, the efficacy, safety and economy of original inhaled FP suspension are comparable to that of double-dose original inhaled BUD suspension, while generic BUD is more cost-effective. Inhaled FP suspension is the only child-specific medication of ICS with strong anti-inflammatory degree and rapid effect, which is suitable for acute asthma. However, it is only labeled to use in children over 4 years old, and the coverage of medical institutions is lower than BUD and BDP. In view of the fact that inhaled FP suspension is a newly marketed drug and the existing literature evidence is limited, the above research results need to be updated regularly and verified for a long time.

[Keywords] inhaled corticosteroids; acute attacks; children; asthma; comprehensive evaluation

哮喘是儿童时期常见的慢性气道疾病,其反复发作影响患儿学习、生活、生长发育,增加成人期患慢性阻塞性肺疾病的风险^[1],给家庭及社会带来较大的疾病和经济负担^[2]。有研究显示,当前我国哮喘完全控制率约 25.2%,部分控制率约 27.7%,与其他国家/地区相比,处于较低水平^[3]。2017 年调研中国大陆 29 个城市的哮喘患儿,结果显示,在过去 12 个月内分别有 66.0%、26.8%和 16.2%的患儿有过哮喘发作、急诊治疗或住院治疗,提示哮喘患儿急性发作和住院率仍然较高,严重影响儿童生命质量^[4]。

急性发作是反映哮喘整体控制情况的重要的指标,临床表现为哮喘进行性加重,以呼气流量降低为特征,常因接触变应原、刺激物或呼吸道感染诱发^[5]。我国《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016 年版)》明确指出,儿童哮喘急性发作早期应用大剂量吸入性糖皮质激素

(ICS) 有助于控制急性发作^[6]。全球哮喘防治倡议(Global Initiative for Asthma,GINA)推荐在哮喘急性发作的第 1 小时应用高剂量 ICS 可以降低无全身糖皮质激素应用患者住院的风险;年龄≤5 岁的儿童,高剂量 ICS 可能减少口服糖皮质激素(OCS)应用,在常规治疗基础上加用 ICS 可以降低患者住院风险^[7]。因此,轻中度哮喘急性发作时,短期使用短效 β_2 受体激动剂(SABA)联合高剂量 ICS 比单用 SABA 更能控制急性症状,包括快速控制炎症,缩短发作时间,减少 OCS 用量,从而减少全身不良反应。ICS 是目前最强的气道局部抗炎药物,是儿童哮喘急性发作的一线推荐治疗药物,雾化吸入混悬液为首选剂型之一。

当前儿童哮喘常用 ICS 包括丙酸倍氯米松(BDP)、布地奈德(BUD)、丙酸氟替卡松(FP)。目前国内上市

的 ICS 药品共有 7 种,其中 FP 1 种、BDP 1 种、BUD 5 种,均已纳入医保目录,仅有 BUD 纳入了基本药物目录。需要关注的是,FP 雾化吸入用混悬液于 2018 年在国内上市,作为新上市的儿童专用药品,需比较其与儿科临床常见同类同剂型药物(吸入用 BUD、BDP 混悬液)的临床综合价值。本研究旨在以 FP 雾化吸入用混悬液为核心开展 ICS 类药物应用于儿童哮喘急性期综合评价,为儿科 ICS 类药物的合理使用提供参考。

1 资料和方法

1.1 评价维度与证据来源

参考《儿童药品临床综合评价技术指南》要求^[8],评价维度包括安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性。证据来源于临床指南/共识、文献及成本效果分析等。

1.2 文献分析法

1.2.1 检索数据库 检索英文数据库包括 PubMed、OVID、EMBASE、Web of Science、the Cochrane Library。中文数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(VIP)、中国生物医学数据库(CBM)。检索时间为建库至 2022 年 4 月 31 日。

1.2.2 检索策略 文献检索策略见表 1。

表 1 文献检索策略

数据库	检索策略
英文数据库 (以 PubMed 为例)	((("fluticasone"[Mesh]OR(("fluticasone"[MeSH Terms]OR "fluticasone"[All Fields]OR("fluticasone"[All Fields]AND "propionate"[All Fields])OR "fluticasone propionate"[All Fields])OR("fluticasone"[KYWD]OR "fluticasone"[All Fields]OR("fluticasone"[All Fields]AND "propionate"[All Fields])OR "fluticasone propionate"[All Fields]))))AND("Child"[Mesh]OR(("child"[MeSH Terms]OR "child"[All Fields]OR "children"[All Fields])OR("child"[KYWD]OR "child"[All Fields]OR "children"[All Fields]))))AND "Asthma"[Mesh])AND(((("Meta-analysis as topic"[MeSH Terms]OR("Meta-analysis"[All Fields]AND "topic"[All Fields])OR "Meta-analysis as topic"[All Fields])OR("Meta"[All Fields]AND "analysis"[All Fields])OR "Meta analysis"[All Fields])OR("Meta-analysis as topic"[KYWD]OR("Meta-analysis"[All Fields]AND "topic"[All Fields])OR "Meta-analysis as topic"[All Fields]OR("Meta"[All Fields]AND "analysis"[All Fields])OR "Meta analysis"[All Fields]))))OR "system review"[All Fields])
中文数据库 (以 CNKI 为例)	(“氟替卡松”(全文)OR “fluticasone propionate”(全文)OR “fluticasone”(全文))AND (“儿童”(全文)OR child(全文))AND (“哮喘”(全文)OR “asthma”(全文))

1.2.3 纳入标准与排除标准 参考 PICOS(population, interventions, comparisons, outcomes)原则,(1)研究对象:符合临床指南诊断标准^[6-7]的 0~18 岁哮喘急性发作患者;(2)评价药物:FP 雾化吸入用混悬液;(3)对照药物:吸入用 BUD 混悬液或吸入用 BDP 混悬液;(4)结局指标:有效性结局指标包括第 1 秒用力呼气量(FEV1)、晨间及夜间最大呼气峰流量(PEF)、用力肺活量(FVC)、日间/夜间无哮喘发作率、日间/夜间应急缓解药使用等;安全性指标包括药物不良反应(ADR)/药物不良事件(ADE)发生率、血清皮质醇水平及生长发育情况等;经济性结局指标包括日均价格、成本效果等;(5)研究设计:包括随机对照试验(RCT)、前瞻性/回顾性队列研究、病例系列研究等。

1.2.4 排除标准 (1)无法得到原始数据的文献;(2)重复的文献;(3)仅为研究方案的文献。

1.2.5 数据提取及质量评价 2 名评价员对纳入研究独立进行质量评价和资料提取,然后交叉核对,如有分歧则交由第三者并共同讨论解决。采用 Cochrane 协作网“偏倚风险”评价工具评价纳入 RCT 文献的报告质量。

1.2.6 统计分析 使用自行设计的资料提取表提取资料,提取内容包括研究基本信息、研究方法、研究对象基本特征、干预/对照措施、主次要结局指标等。采用描述性分析方法汇总、分析文献。

1.3 模型研究法

经济学研究模型的效果参数包括晨间/夜间 PEF、

肺功能指标、夜间/日间无哮喘发作率、应急缓解药使用。成本参数包括药物疗程费用,药品价格来源于药融云国家药品集中采购数据库各省市药品中位中标价格,均选择原研药品。如果效果指标存在显著性差异,构建决策树模型,采用成本-效果分析法进行研究;如果效果指标无显著性差异则选择最小成本法进行比较。在模型研究中,采用敏感性分析验证结果稳健性,药品价格变化设定为±15%,夜间无哮喘发作率变化设定为±10%。使用人均国内生产总值(GDP)作为判断经济性的意愿支付值(willingness-to-pay, WTP),经济学分析的判断标准:成本效果比或增量成本效果比<1 倍人均 GDP,表示十分具有经济性;成本效果比或增量成本效果比在 1~3 倍人均 GDP,表示具有经济性;成本效果比或增量成本效果比>3 倍人均 GDP,表示不具有经济性。

1.4 其他资料调研

其他资料来源包括药品说明书、国家药品监督管理局(National Medical Products Administration, NMPA)官方网站等。

2 结果

2.1 有效性评价结果

2.1.1 有效性临床指南/共识情况 共纳入 13 项指南/共识(2016–2021 年),分别来自 5 个国家,其中国外 5 项,国内 8 项。10 项指南推荐 ICS 用于儿童哮喘急性期治疗,5 项指南明确推荐使用 ICS 混悬液剂型,见表 2。

表 2 ICS 混悬液在儿童哮喘急性期应用的指南/共识推荐意见 (2016–2021 年)

编号	指南名称	国家	发表年份	发表组织机构	发表方法	有效性 推荐意见	安全性 推荐意见	证据 质量	推荐 强度	证据 级别
1	雾化化痰临床应用的中国专家共识	中国	2021	中华医学会呼吸病学分会	文献综述	ICS	无	未提及	未提及	未提及
2	中国儿童哮喘行动计划临床应用专家共识	中国	2021	国家呼吸系统疾病临床医学研究中心	文献综述	ICS	无	未提及	未提及	未提及
3	Global Strategy for Asthma Management and Prevention	美国	2021	Government Information Agency	循证	ICS	无	GRADE	未提及	B
4	儿童支气管哮喘规范化诊治建议	中国	2020	中华医学会儿科学分会呼吸学组	文献综述	ICS 混悬液	长期低-中剂量;影响儿童身高	未提及	未提及	未提及
5	支气管哮喘防治指南	中国	2020	中华医学会呼吸病学分会哮喘学组	文献综述	ICS	长期高剂量;骨质疏松、肾上腺皮质轴抑制、肺炎	未提及	未提及	未提及
6	支气管哮喘基层合理用药指南	中国	2020	中华医学会	文献综述	ICS 混悬液	无	未提及	未提及	未提及
7	Japanese Guidelines for Childhood Asthma 2020	日本	2020	Japanese Standards Association	循证	不推荐	最初 1~2 年影响儿童身高	未提及	未提及	未提及
8	Managing Asthma in Adolescents and Adults	美国	2020	National Asthma Education and Prevention Program	文献综述	不推荐	无	GRADE	中	低
9	SIGN158: British Guideline on the Management of Asthma—a National Clinical Guideline	英国	2019	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	循证	不推荐	影响肾上腺功能和身高	未提及	未提及	未提及
10	支气管哮喘急性发作评估及处理中国专家共识	中国	2018	中华医学会呼吸病学分会哮喘学组	文献综述	ICS 混悬液 (BUD)	无	未提及	未提及	未提及
11	糖皮质激素雾化吸入疗法在儿科应用的专家共识	中国	2018	临床儿科杂志	文献综述	ICS 混悬液	局部 ADR; 真菌感染、声音嘶哑	未提及	未提及	未提及
12	Asthma and Respiratory Foundation NZ Child and Adolescent Asthma Guidelines; a Quick Reference Guidelines	新西兰	2017	Asthma and Respiratory Foundation NZ	文献综述	ICS	无	未提及	未提及	未提及
13	儿童支气管哮喘诊断与防治指南	中国	2016	中华医学会儿科学分会呼吸学组	文献综述	IC 混悬液 (BUP/BDP)	口腔真菌感染、声音嘶哑、咽部不适	未提及	未提及	未提及

2.1.2 有效性文献梳理情况 共初检 445 篇文献,查重后剩余文献 408 篇。经阅读标题和摘要筛选 54 篇文献进行全文阅读。最终,按照纳入标准与排除标准共筛选出 2 篇文献有效性/安全性文献,筛选流程见图 1。纳入 2 篇文献的基本信息见表 3,质量评价结果显示其中 1 篇文献在盲法方风险较高(图 2)。1 篇有效性文献研究^[9]显示,在儿童哮喘急性期治疗,相比双倍剂量吸入用 BUD 混悬液,FP 雾化吸入用混悬液可以明显改善晨间 PEF ($P=0.032$;尤其是在 10~15 岁儿童, $P=0.001$);双倍剂量吸入用 BUD 混悬液则在夜间无哮喘发作率方面优于 FP 雾化吸入用混悬液 ($P=0.006$;尤其是在 4~6 岁儿童, $P=0.009$);两组患儿在夜间 PEF、日间无哮喘发作率、FEV1、FVC、日间/夜间应急缓解药使用方面比较差异无统计学意义。未检索到

FP 雾化吸入用混悬液与吸入用 BDP 混悬液比较的有效性相关研究。

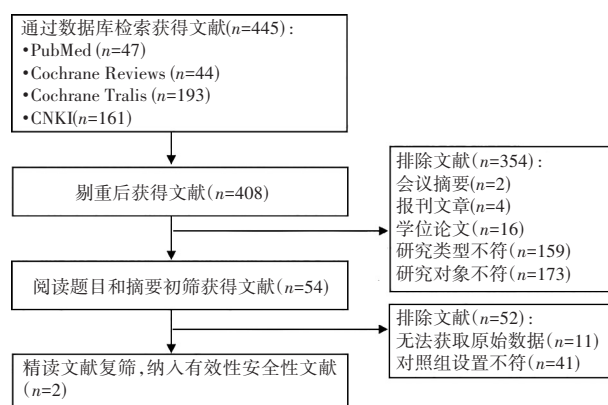


图 1 文献检索流程

表 3 安全性/有效性文献基本信息

研究	地区	类型	时间	例数 (男/女)	年龄	干预措施		有效性	安全性
						FP	BUD		
De Benedictis F M, 等 ^[9]	多中心	平行试验	10 d	168 (60/108)	4~15 岁	250 μg, bid	500 μg, bid	✓	✓
Cetinkaya F, 等 ^[10]	土耳其	平行试验	12 周	31 (20/11)	6~24 个月	250 μg, bid, 6 周; 125 μg, bid, 6 周	250 μg, bid, 6 周; 125 μg, bid, 6 周	×	✓

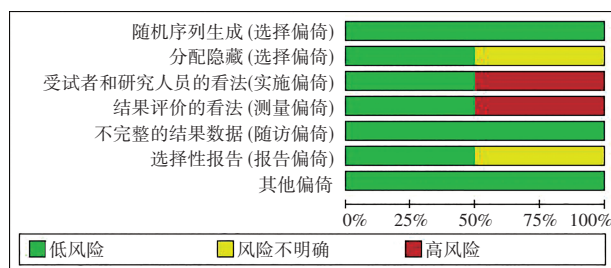


图 2 研究质量评价

2.2 安全性评价结果

2.2.1 安全性临床指南/共识情况 13 项指南/共识均未对不同 ICS 或具体剂型的安全性提出建议,6 项指南/共识提出 ICS 相关安全性建议(表 2): ICS 相比于全身

应用糖皮质激素 ADR 发生率低,安全性较好,但应注意口腔真菌感染、声音嘶哑等局部 ADR;长期低剂量 ICS 可能影响儿童肾上腺功能及身高,而长期高剂量 ICS 应注意骨质疏松、肾上腺皮质轴抑制、肺炎等 ADR。

2.2.2 安全性文献梳理情况 共纳入 2 篇安全性相关文献(表 3),均为 FP 雾化吸入用混悬液与吸入用 BUD 混悬液的比较研究,未检索到与吸入用 BDP 混悬液比较的安全性研究。De Benedictis F M 等^[9]研究显示,晨间血清皮质醇水平和夜间尿皮质醇水平与肌酐的比值在治疗结束时与基线值相似,两组患儿比较差异无统计学意义[FP 基线水平为 (11.3 ± 7.3) nmol/mmol,治疗后为 (8.7 ± 6.4) nmol/mmol; BUD 基线水平为 (8.6 ± 3.8) nmol/mmol,治疗后为 (10.1 ± 9.6) nmol/mmol],均对下丘

脑-垂体轴无显著影响;治疗结束后两组患儿血常规、肝肾功能等实验室检查指标均保持在正常范围内;FP 组 ADE 报告率与 BUD 组比较差异无统计学意义 (11% vs 13%, $P>0.05$), 最常见 ADR 是咳嗽, 未发生口腔咽念珠菌感染, 治疗期间未发生因 ADE 导致的患者退出。此外, FP 组在随访期间发生了 2 例严重 ADE (均为急性严重哮喘加重, 需住院治疗), 但均与 FP 用药无关。Cetinkaya F 等^[10]究结果显示, 除 BUD 组 1 例患儿外, 所有患儿血浆皮质醇浓度均 >500 nmol/L 或诱导后皮质升高 >200 nmol/L。3 个月治疗后 FP 组清晨平均血清皮质醇 (321.8 nmol/L) 与 BUD 组 (237.8 nmol/L) 比较差异无统计学意义;激发试验后两组在 30 min、60 min 血清皮质醇水平比较差异无

统计学意义 ($P>0.05$)。此外, 两组治疗前后促肾上腺皮质激素、血清糖化血红蛋白、钠、氯和钾水平以及体质量、身高增加比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.3 经济性评价结果

未检索到儿科人群开展 ICS 混悬液在急性期应用的经济学评价研究。开展以下研究补充经济性证据。

2.3.1 日均价格 目前我国已上市 ICS 混悬液药品共 7 种。原研药品日均价格比较的结果显示, FP 日均费用最低, 其次是 BDP 和 BUD。4 种 BUD 仿制药品的规格进入国家第五批集中采购目录, 日均费用仅为 5.58~11.30 元, 远低于原研药品, 见表 4。

表 4 国内已上市的 ICS 雾化混悬液日均价格

药品名称	商品名	规格	包装	价格/元	日剂量	日均价格/元	原研/仿制
FP 雾化吸入用混悬液	辅舒酮	2 mL : 0.5 mg	10 支/盒	120.00	0.5 mg, bid	24.00	原研
吸入用 BDP 混悬液	宝丽亚	0.8 mg : 2 mL	20 瓶/盒	243.40	0.8 mg, bid	24.34	原研
吸入用 BUD 混悬液	普米克令舒	2 mL : 0.5 mg	5 支/盒	41.30	1 mg, bid	33.04	原研
		2 mL : 1 mg	5 支/袋	71.15	1 mg, bid	28.46	
	长风畅起	2 mL : 1 mg	30 支/盒	95.60	1 mg, bid	6.37	仿制 (第五批集采)
	雾舒	2 mL : 0.5 mg	10 支/盒	75.60	1 mg, bid	30.24	仿制
		2 mL : 1 mg	10 支/盒	33.90	1 mg, bid	6.78	仿制 (第五批集采)
	天晴速畅	2 mL : 1 mg	30 支/盒	169.50	1 mg, bid	11.30	仿制 (第五批集采)
	普畅舒	2 mL : 1 mg	30 支/盒	83.70	1 mg, bid	5.58	仿制 (第五批集采)

2.3.2 经济学分析 因未检索到 FP 雾化吸入用混悬液与吸入用 BDP 混悬液比较研究, 本部分经济学评价仅围绕 FP 雾化吸入用混悬液和吸入用 BUD 混悬液开展。

(1) 效果指标的选择。效果指标来自于“有效性评价”的入选文献^[9], 根据儿童哮喘患者急性期的疾病特点, 主要效果指标包括晨间/夜间 PEF、FVC、FEV1、PEF、夜间/日间无哮喘发作率、应急缓解药使用情况, 参数信息见表 5。

表 5 效果指标参数信息

效果指标	指标分类	FP	BUD	P
晨间 PEF/(L/min)	基线	205±77	204±79	0.032
	治疗结束	249±105	233±79	
夜间 PEF/(L/min)	基线	-	-	0.070
	治疗结束	257±106	243±81	
FVC/L	基线	1.93±0.76	1.82±0.64	0.885
	治疗结束	2.18±0.82	2.15±0.67	
FEV1/(L/sec)	基线	1.64±0.64	1.58±0.50	0.879
	治疗结束	1.92±0.70	1.92±0.56	
PEF/(L/min)	基线	207±78	208±78	0.356
	治疗结束	268±105	262±90	
夜间无哮喘发作率/%		75.0	88.9	0.006
日间无哮喘发作率/%		66.7	75.0	0.885
夜间应急缓解药使用占比/例	<25%	0	0	0.513
	25%~50%	0	0	
	50%~75%	4	3	
	75%~100%	68	80	
日间夜间应急缓解药使用占比/例	<25%	1	1	0.303
	25%~50%	4	2	
	50%~75%	5	6	
	75%~100%	62	74	

(2) 成本的确定。哮喘急性发作期治疗方案疗程较短, 考虑其他成本可比, 本研究成本仅考虑药品成本, 药品用量依据文献实际药品用量。FP 雾化吸入用混悬液成本按照绝大部分省市药品价格 12.00 元/支计算, 10 d 疗程费用为 120.00 元。吸入用 BUD 混悬液的中位中标价格 14.23 元/支, 10 d 疗程费用为 142.30 元。

(3) 经济学评价结果。国家统计局 2021 年国民经济和社会发展统计公报显示, 我国 2021 年人均国民生产总值为 80 976.00 元, 计算得 10 d 的 WTP 为 2 218.52 元。

①以夜间无哮喘发作率为效果指标。FP 雾化吸入用混悬液或吸入用 BUD 混悬液治疗儿童急性哮喘, 成本-效果比分别为 160.00 元和 160.07 元, 均 <10 d 疗程的 WTP, 表示两个方案均十分具有经济性 (表 6)。相较于 FP 雾化吸入用混悬液, 吸入用 BUD 混悬液的增量成本效果比为 160.43 元, 更具成本-效果 (图 3A)。单因素敏感性分析结果显示, 当各个参数在设定的范围内变化时, 吸入用 BUD 混悬液的有效率和成本为对经济学评价结果影响最大的因素 (图 3B)。概率敏感性分析显示, 假设两种治疗方案有效率的变化均服从 Beta 分布, 成本的变化服从 Gamma 分布, 随机抽样 1 000 次, 92.72% 点位于第一象限, 92.00% 的点在 WTP 之下, 即相较于 FP 雾化吸入用混悬液, 吸入用 BUD 混悬液增加的成本具有成本-效果 (图 3C)。成本-效果可接受曲线 (图 3D) 显示, 当 $WTP<160.00$ 元时, FP 雾化吸入用混悬液具有成本-效果的可能性大于吸入用 BUD 混悬液; 随着 WTP 的增加, 吸入用 BUD 混悬液具有成本-效果的可能性随之增加。

表 6 急性哮喘患儿以夜间无哮喘发作率为效果指标的成本-效果分析

治疗方案	成本/元	夜间无哮喘发作率/%	成本-效果比/元	增量成本-效果比/元
FP	120.00	75.0	160.00	-
BUD	142.30	88.9	160.07	160.43

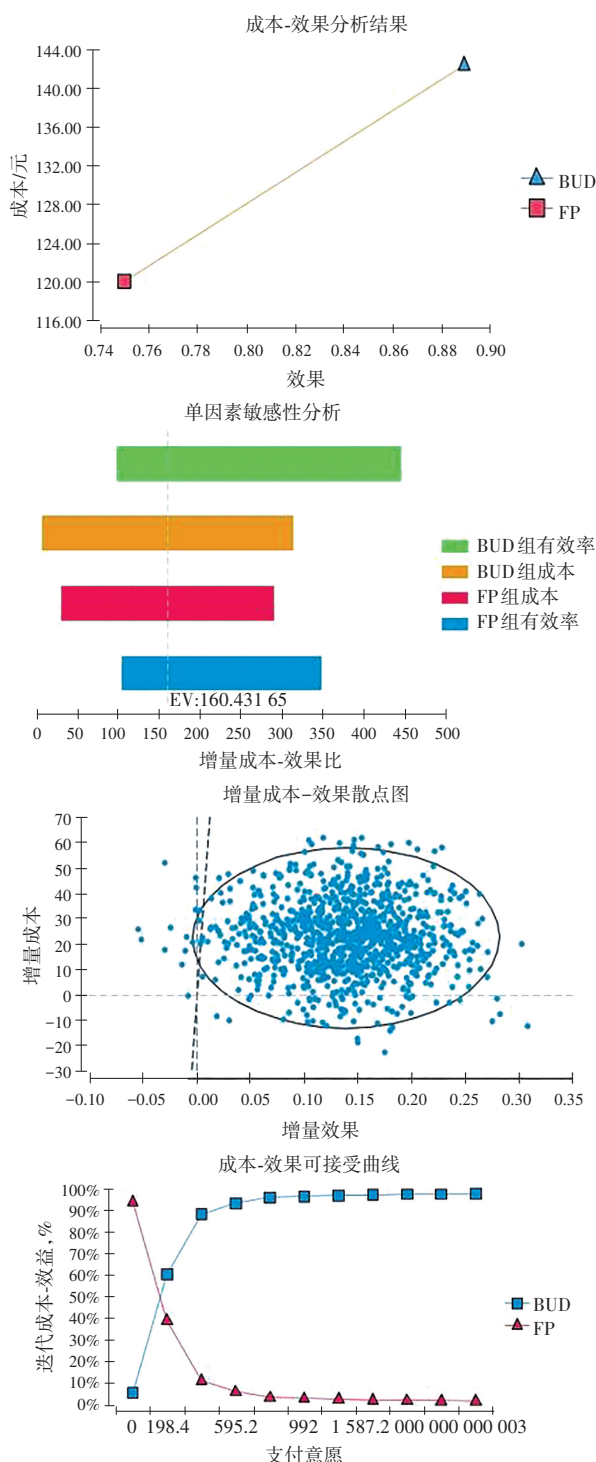


图 3 FP 雾化吸入用混悬液与吸入用 BUD 混悬液经济学评价比较

②以晨间 PEF 改善率为效果指标。晨间 PEF 改善率为用药后晨间 PEF 与基线晨间 PEF 的差值占基线晨间 PEF 的百分比,计算提高单位效果(PEF 改善率提高 1%)的成本供临床参考。结果显示,FP 组与 BUD 组的晨间 PEF 改善率提高 1%的成本分别为 5.58 元和 10.02

元(表 7)。敏感性分析显示,当药品成本 $\pm 15\%$ 、晨间 PEF 改善率 $\pm 10\%$ 时,FP 雾化吸入用混悬液的晨间 PEF 改善率提高 1%的成本均小于吸入用 BUD 混悬液。

表 7 急性哮喘患儿以晨间 PEF 改善率为效果指标的成本-效果分析

治疗方案	成本/元	效果/%	PEF 改善率提高 1%的成本/元
FP	120.00	21.5	5.58
成本 $\pm 15\%$	138.00	21.5	6.42
	102.00		4.74
效果 $\pm 10\%$	120.00	23.7	5.06
		19.4	6.19
BUD	142.30	14.2	10.02
成本 $\pm 15\%$	163.65	14.2	11.52
	120.96		8.52
效果 $\pm 10\%$	142.30	15.6	9.12
		12.8	11.12

③其他主要效果指标。两组在其他指标(PEF、FVC 和 FEV₁、夜间 PEF 和日间无哮喘发作率、日间/夜间应急缓解药使用率)比较差异均无统计学意义。最小成本法分析显示,FP 雾化吸入用混悬液(120.00 元)或吸入用 BUD 混悬液(142.30 元)的疗程成本均 <10 d 疗程的 WTP(2 218.52 元),提示两个方案均具有经济性,且 FP 雾化吸入用混悬液的成本更低。

2.4 适宜性评价结果

2.4.1 药品技术适宜性 从药理学特性来看,FP 的受体亲和力和选择性高,抗炎强度高;BUD 则具有适当脂溶性和水溶性和酯化作用,能快速溶解气道黏膜,延长滞留时间;而 BDP 因前体物质需催化,起效速度较慢,可能产生中等强度的全身作用,见表 8。

从剂型上看,雾化吸入剂型是哮喘急性期应用 ICS 类药物的首选剂型。与气雾剂/干粉剂相比,雾化吸入混悬液具有起效快、用量少、局部药物浓度高、应用方便及全身 ADR 少等剂型优势,可自由联合不同药物进行间断或连续治疗,适宜全年龄段儿童使用(尤其是低龄儿童)。此外,雾化吸入治疗以其简便无创、费用低廉等特点,适宜基层医院、诊所及居家治疗应用。

表 8 三种 ICS 药理学特性

药理学特性	FP	BUD	BDP/BMP
受体亲和力	1 800	940	40/1345
亲脂性(LogP)	4.2	3.2	4.4
亲水性($\mu\text{g/mL}$)	0.14	16	0.13
抗炎强度(血管收缩相对活性)	5	1.5	2
口服生物利用度/%	<1	11	13/26
血浆蛋白结合率/%	90	88	87
清除速率/(L/h)	69	84	150/120
分布容积/L	318	280	20/424
清除半衰期/h	7.8	2.8	0.5/2.7
首过代谢率/%	98	90	60~70
是否为前体物质	否	否	是*

注: * 通过酯酶水解为活性代谢物 17-BMP

2.4.2 药品使用适宜性 儿童患者用药依从性主要考虑儿童用药年龄、剂型规格和用法用量,7 种药品的使用适宜性比较见表 9。

表 9 适宜性证据信息表

适宜性		FP 雾化吸入用混悬液	吸入用 BDP 混悬液	吸入用 BUD 混悬液				
		辅舒酮	宝丽亚	普米克令舒	天晴速畅	雾舒	长风畅起	普畅舒
儿童患者	用药年龄	4 岁以上	2 岁以上	6 个月以上	6 个月以上	6 个月以上	6 个月以上	6 个月以上
用药依从性	规格	2 mL : 0.5 mg	2 mL : 0.8 mg	2 mL : 0.5 mg 或 1 mg	2 mL : 1 mg	2 mL : 0.5 mg 或 1 mg	2 mL : 1 mg	2 mL : 1 mg
	用法用量	每次 1 mg, 每日 2 次	每次 0.5 支, 每天 1~2 次	(1) 起始剂量, 严重哮喘或减少 OCS 剂量, 每次 0.5~1.0 mg, 每天 2 次; (2) 维持剂量, 每次 0.25~0.50 mg, 一天 2 次				
药品管理成本	有效期	36 个月	24 个月	24 个月	24 个月	24 个月	24 个月	24 个月
	贮存条件	避光直立, 30℃ 以下, 不得冷冻/霜冻	25℃ 以下竖直放置	8~30℃, 不可冷藏				
药品供应情况		医保目录	医保目录	医保目录	第五批集采目录	第五批集采目录	第五批集采目录	第五批集采目录
儿童适应证		4~16 岁青少年儿童轻度至中度哮喘急性发作的治疗	哮喘和过敏性鼻炎的治疗和预防	支气管哮喘, 可替代或减少口服激素用量				
说明书、指南中有儿童用法用量		是	是	是	是	是	是	是
是否儿童专用药品		是	否	否	否	否	否	否

2.5 可及性评价结果

2.5.1 可获得性 参考北京市、辽宁省药品和医用耗材集中采购平台及 NMPA 官方网站, 调研 7 种药品的医疗结构覆盖情况, 3 种原研药比较时, 吸入用 BUD 混悬液在两省的医疗机构覆盖率远高于吸入用 BDP 混悬液和 FP 雾化吸入用混悬液即 BUD>BDP>FD(原研), 见表 10。同时, 应考虑到 3 个药品的国内上市时间差异较大, 可能在一定程度上影响医疗机构覆盖情况。此外, 因纳入国家集采目录, 部分吸入用 BUD 混悬液国内仿制药在两省医疗机构覆盖率也明显高于 FP 雾化吸入用混悬液和吸入用 BDP 混悬液。而从配送保障来看, 各厂家均采用现代化医药供应链体系, 具有较好配送能力, 药品成分稳定, 不需要特殊运输设备。

2.5.2 可负担性 从医保政策角度看, 3 种 ICS 混悬液均已纳入医保目录。从疗程费用上看, 按每年 1 次发作, 每日用药 2 次, 疗程为 10 d 计算疗程费用, 结果显示, 与原研药相比, FP 雾化吸入用混悬液的疗程费用明显低于吸入用 BDP、BUD 混悬液 (FP<BDP/BUD); 因进入集采目录, 绝大部分吸入用 BUD 混悬液仿制药具有较

大的疗程费用成本优势。此外, 2021 年全国居民人均可支配收入 35 128 元, 其中城镇居民人均可支配收入 47 412 元, 农村居民人均可支配收入 18 931 元。经计算, 所有 ICS 混悬液应用于儿童哮喘急性期治疗的年人均治疗费用占城乡居民家庭年人均可支配收入的百分比比较低 (0.12%~1.75%), 具有可负担性, 见表 11。

2.6 创新性评价结果

创新性评价围绕临床创新性、服务创新性、产业创新性 3 方面梳理证据, 见表 12。

表 10 3 种 ICS 药品在北京市、辽宁省覆盖医疗机构情况

通用名	商品名	国内上市时间	北京市覆盖医疗机构数量/家	辽宁省覆盖医疗机构数量/家	合计/家
FP 雾化吸入用混悬液	辅舒酮	2018 年	17	17	34
吸入用 BDP 混悬液	宝丽亚	2013 年	92	53	145
吸入用 BUD 混悬液	普米克令舒	2009 年	817	506	1 323
吸入用 BUD 混悬液	天晴速畅	2020 年	460	62	522
吸入用 BUD 混悬液	雾舒	2020 年	12	6	18
吸入用 BUD 混悬液	长风畅起	2021 年	0	292	292
吸入用 BUD 混悬液	普畅舒	2021 年	1	0	1

表 11 3 类 ICS 混悬液的可负担性分析

药品名称	商品名	规格	价格/元	日剂量	疗程费用/元	2021 年城镇居民人均可支配收入占比/%	2021 年农村居民人均可支配收入占比/%
FP 雾化吸入用混悬液	辅舒酮	2 mL : 0.5 mg	120.00	0.5 mg, bid	240.00	0.51	1.27
吸入用 BDP 混悬液	宝丽亚	0.8 mg 或 2 mL	243.40	0.8 mg, bid	243.40	0.51	1.29
吸入用 BUD 混悬液	普米克令舒	2 mL : 0.5 mg	41.30	1 mg, bid	330.40	0.70	1.75
		2 mL : 1 mg	71.15	1 mg, bid	284.60	0.60	1.50
吸入用 BUD 混悬液	长风畅起	2 mL : 1 mg	95.60	1 mg, bid	63.70	0.13	0.34
吸入用 BUD 混悬液	雾舒	2 mL : 0.5 mg	75.60	1 mg, bid	302.40	0.64	1.60
		2 mL : 1 mg	33.90	1 mg, bid	67.80	0.14	0.36
吸入用 BUD 混悬液	天晴速畅	2 mL : 1 mg	169.50	1 mg, bid	113.00	0.24	0.60
吸入用布地奈德混悬液	普畅舒	2 mL : 1 mg	83.70	1 mg, bid	55.80	0.12	0.29

表 12 创新性证据

药品	临床创新性	服务创新性	产业创新性
FP 雾化吸入用混悬液	(1) 新一代 ICS 分子, 药物抗炎活性高; (2) 剂量: 相比 BUD 剂量减半可达到相同效果; (3) 适用于 4 岁以上儿童; (4) 国内指南推荐情况: 5 项指南推荐使用 ICS 混悬液剂型, 因国内上市时间短, 尚无指南明确推荐 FP	(1) 有效期为 36 个月 (有效期最长), 不超过 30℃, 避光直立, 不得冷冻/霜冻; (2) 混悬液剂型: 具有多种剂型优势, 改善患儿及家长满意度	(1) 儿童专用药品; (2) 国内专利情况: 无或已过保护期; (3) 国外原研药, 目前无国内仿制药
吸入用 BUD 混悬液	(1) 美国 FDA 批准唯一妊娠安全为 B 类的 ICS; (2) 适用于 6 个月以上儿童; (3) 国内指南推荐情况: 《支气管哮喘急性发作评估及处理中国专家共识》《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》推荐	(1) 有效期为 24 个月, 8~30℃, 不可冷藏; (2) 混悬液剂型: 具有多种剂型优势, 改善患儿及家长满意度	(1) 国内专利情况: 无或已过保护期; (2) 国内仿制药厂家: 4 个, 均进入第五批国家集中采购目录
吸入用 BDP 混悬液	(1) 适用于 2 岁以上儿童; (2) 国内指南推荐情况: 《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》推荐	(1) 有效期为 24 个月, 25℃ 以下竖立放置; (2) 混悬液剂型: 具有多种剂型优势, 改善患儿及家长满意度	(1) 国内专利情况: 无或已过保护期; (2) 国外原研药, 目前无国内仿制药

3 讨论

支气管哮喘是儿童常见的慢性疾病之一, 哮喘反复急性发作严重影响患儿的生活质量。当前哮喘相关临床指南针对不同严重程度分级的急性发作状态推荐采用不同的治疗方案^[6-7]: (1) 轻、中度急性发作, 雾化吸入 SABA (可联合使用高剂量 ICS/抗胆碱能药物) 或 OCS; (2) 重度 and 危重度急性发作, 雾化吸入 SABA 联合使用抗胆碱能药物、全身糖皮质激素等。无论是在基层医疗机构还是急诊, ICS 对于轻、中度哮喘发作有较好疗效。随着更多新的 ICS 分子及剂型药物的上市和使用, 比较不同 ICS 混悬液类药物的综合价值对于临床合理用药具有重要意义。

本研究主要围绕安全性、有效性、经济性、适宜性、可及性、创新性六大维度, 以 FP 雾化吸入用混悬液为核心进行了 ICS 混悬液类药物的临床综合评价, 初步回答了 3 种 ICS 混悬液在儿童哮喘急性期应用的临床综合价值问题。本研究结果提示, 基于现有证据, FP 雾化吸入用混悬液与双倍剂量吸入用 BUD 混悬液 (原研药) 相比有效性、安全性相当, 经济性较好。而 BUD 仿制药因进入国家集采目录而具有更好的成本优势。此外, FP 雾化吸入用混悬液为儿童专用药品, 抗炎程度强, 起效迅速, 适宜哮喘急性期快速控制症状的应用; 但其仅用于 > 4 岁儿童, 且可及性 (医疗机构覆盖率) 低于吸入用 BUD、BDP 混悬液。本研究与前期综合评价研究^[11]相比, 重点聚焦 ICS 混悬液这一剂型在儿童哮喘急性期的应用, 同时进一步优化评价维度与方法、并更新评价证据, 包括纳入近年来新上市药品 (FP 雾化吸入用混悬液), 更新多项指南推荐意见及相关文献证据等。鉴于 FP 雾化吸入用混悬液上市时间较短、现有文献证据有限, 研究结果需要定期更新和长期论证。

本研究局限性: (1) 现有文献证据相对不足, 尤其缺少 FP 雾化吸入用混悬液与吸入用 BDP 混悬液的研究, 因此有效性和安全性维度仅比较 FP 雾化吸入用

混悬液与吸入用 BUD 混悬液, 需进一步跟踪文献进展, 及时补充证据; (2) 未检索到仿制药 (上市时间均在 2020-2021 年) 相关文献证据, 因此有效性、安全性维度主要对原研药进行比较; 因未获得效果指标, 仿制药经济性评价仅开展成本分析 (日均费用、疗程费用), 未进行成本效果分析; (3) 可及性评价部分数据来自于北京市、辽宁省药品和医用耗材集中采购平台, 需在全国范围内进行更广泛调研补充证据。

综上所述, 未来还需及时关注指南更新及相关领域研究进展, 以 3~5 年为期限动态更新评价证据及结果。此外, 还应更多地利用真实世界证据, 必要时考虑设计前瞻性 RCT 或实用性随机对照 (PCT) 试验, 开展基于中国儿童的真实世界跟踪研究。同时, 在证据充足基础上, 可建立指标体系, 基于多准则决策分析方法对证据结果进行定量汇总分析, 以更好地支持临床决策。未来还要进一步加强儿童哮喘急性期 ICS 临床应用管理, 规范用药行为, 促进合理用药。

参考文献:

- [1] HAKTANIR A M, PHIPATANAKUL W. Severe asthma in children: evaluation and management [J]. Allergol Int, 2019, 68(2): 150-157.
- [2] ASHER M I, RUTTER C E, BISSELL K, et al. Global Asthma Network Phase I Study Group. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: global asthma network phase I cross-sectional study [J]. Lancet, 2021, 398(10311): 1569-1580.
- [3] 林江涛, 何权瀛, 姚婉贞, 等. 北京市城区支气管哮喘患者的控制现状及对疾病认知程度的调查 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(7): 494-497.
- [4] 中国哮喘儿童家长知行信调查项目组, 赵京, 何黔黔, 等. 中国大陆 29 个城市哮喘患儿病情控制状况及影响因素 [J]. 中华儿科杂志, 2013(2): 90-95.
- [5] SAGLANI S, FLEMING L, SONNAPPA S, et al. Advances in the aetiology, management, and prevention of acute asthma attacks in children [J]. Lancet Child Adolesc Health, 2019, 3(5): 354-364.
- [6] 鲍一笑, 陈爱欢, 符州, 等. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南

- (2016 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016(3): 167-181.
- [7] REDDEL H K, BACHARIER L B, BATEMAN E D, et al. Global initiative for asthma strategy 2021: executive summary and rationale for key changes [J]. Eur Respir J, 2021, 59(1): 2102730.
- [8] 国家卫健委卫生发展研究中心. 关于心血管病、抗肿瘤、儿童药品临床综合评价技术指南公开征求意见的公告[EB/OL]. (2022-06-29). <http://www.nhei.cn/nhei/znfb/202112/9e350a54d2ea4c3ab9a0237ee4eab9f0.shtml>.
- [9] DE BENEDICTIS F M, GIUDICE M M D, VETRELLA M, et al. Nebulized fluticasone propionate vs. budesonide as adjunctive treatment in children with asthma exacerbation [J]. J Asthma, 2005, 42(5): 331-336.
- [10] CETINKAYA F, KAYIRAN P, MEMIOGLU N, et al. Effects of nebulized corticosteroids therapy on hypothalamic-pituitary-adrenal axis in young children with recurrent or persistent wheeze [J]. Pediatr Allergy Immunol, 2008, 19(8): 773-776.
- [11] YU Y C, JIA L L, MENG Y, et al. Method development for clinical comprehensive evaluation of pediatric drugs based on multi-criteria decision analysis: application to inhaled corticosteroids for children with asthma [J]. Paediatric drugs, 2018, 20(2): 195-204.
- (编辑:杨丹)
(收稿日期:2022-12-01 修回日期:2023-01-04)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.011.012

• 论著 •

吗替麦考酚酯治疗儿童复发性眼肌型重症肌无力的疗效

陈会, 刘平, 曾向东, 蓝明平, 胡文广 (电子科技大学医学院附属妇女儿童医院, 成都市妇女儿童中心医院, 成都 611731)

[摘要]目的:探讨吗替麦考酚酯治疗儿童复发性眼肌型重症肌无力(OMG)的临床疗效及安全性。方法:分析成都市妇女儿童中心医院儿童神经内科 2017-2021 年收治的 5 例复发性 OMG 患儿应用吗替麦考酚酯治疗的临床资料及随访情况。结果:5 例患儿首次发病年龄 14~28 个月,使用吗替麦考酚酯前病程 21~94 个月,均在接受吗替麦考酚酯治疗前接受过激素、激素+溴吡斯的明单用或联合治疗,均出现多次(≥ 2 次)复发。最后一次复发时急性期均接受口服小剂量泼尼松及吗替麦考酚酯联合治疗方案,病情稳定后,逐渐减停泼尼松,单用吗替麦考酚酯治疗。随访时间 18~28 个月,随访期间无复发。随访未发现明显药物不良反应,且伴随激素减停,激素相关副作用逐渐缓解。结论:吗替麦考酚酯是一种对儿童复发性 OMG 安全、有效的治疗药物,但仍需大样本量的随机对照试验(RCT)进一步证实。

[关键词]眼肌型重症肌无力;复发;吗替麦考酚酯;儿童

[中图分类号]R746.1

[文献标识码]A

[文章编号]1672-108X(2023)11-0043-04

Efficacy of Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Recurrent Ocular Myasthenia Gravis in Children

Chen Hui, Liu Ping, Zeng Xiangdong, Lan Mingping, Hu Wenguang (The Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu Women's and Children's Central Hospital, Chengdu 611731, China)

[Abstract]Objective: To probe into the clinical efficacy and safety of mycophenolate mofetil in the treatment of recurrent ocular myasthenia gravis (OMG) in children. **Methods:** Clinical data and follow-up of 5 patients with OMG treated with mycophenolate mofetil and admitted into the pediatric neurology department of Chengdu Women's and Children's Central Hospital from 2017 to 2021 were analyzed. **Results:** Onset age of 5 children was from 14 to 28 months old, and the course of disease was from 21 to 94 months before application of mycophenolate mofetil. All 5 patients received hormones, hormones + pyridine bromide alone or in combination therapy before receiving mycophenolate mofetil therapy, with multiple (≥ 2) recurrences. In the last recurrence, all patients received oral low-dose prednisone and mycophenolate mofetil in the acute stage. After stabilization, prednisone was reduced and mycophenolate mofetil alone was administered. Follow-up was as short as 18 months and as long as 28 months, and there was no recurrence. No significant adverse drug reactions were observed during follow-up, and hormone-related side effects were alleviated with drug withdrawal of hormone. **Conclusion:** For children with recurrent ocular myasthenia gravis, mycophenolate mofetil may be the safe and effective treatment, which still needs to be further confirmed by a large sample of randomized controlled trials (RCT).

[Keywords]ocular myasthenia gravis; recurrence; mycophenolate mofetil; children

重症肌无力(myasthenia gravis, MG)是由自身抗体介导的获得性神经肌肉接头传递障碍的自身免疫性疾病,

其中乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)抗体是最常见的致病性抗体。当 MG 临床表现仅局限于

作者简介:陈会(1982.07-),女,硕士,副主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: 48864334@qq.com。

通讯作者:刘平(1976.01-),女,大学本科,副主任医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: 35402865@qq.com。