

阿帕替尼新型给药系统的研究进展[△]

陈加容^{1*}, 谢丽², 赵洪鉴¹, 胡馨¹, 刘荣^{2#}[1.成都大学附属医院药剂科, 成都 610081; 2.成都大学医学院(护理学院), 成都 610106]

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)12-1528-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.12.22

摘要 目的:为开发高效、低毒的阿帕替尼新型制剂提供参考。方法:以“阿帕替尼”“酪氨酸激酶抑制剂”“新剂型”“新型给药系统”“Apatinib”“Tyrosine kinase inhibitors”“New dosage forms”“Novel drug delivery system”等为中英文关键词,在中国知网、维普网、PubMed、SpringLink、谷歌学术镜像等数据库中组合检索2010年1月—2019年12月发表的相关文献,对阿帕替尼新剂型的研究进展进行归纳与总结。结果与结论:共检索到相关文献13 906篇,其中有效文献30篇。目前已有的阿帕替尼新型给药系统包括纳米粒、胶束、脂质体、水凝胶、超细纤维和脂质纳米气泡等,这些新型给药系统均能提高阿帕替尼的水溶性和病灶部位的药物浓度,显著增强药物在抑制肿瘤生长、逆转肿瘤细胞多药耐药等方面的作用并有助于降低药物毒性。但有关上述新型给药系统的研究大多局限于基础研究,关于载药量有限、释药不完全、辅料及高分子材料的用量及安全性、体内过程及其稳定性等问题的研究尚不充分,故新型给药系统的质量控制、安全性评价仍有待研究者进一步关注,深入研发更安全、更有效的阿帕替尼新剂型仍是今后努力的方向。

关键词 阿帕替尼;酪氨酸激酶抑制剂;新型给药系统;纳米粒;胶束;脂质体;水凝胶;超细纤维;脂质纳米气泡

阿帕替尼(Apatinib, Apa)是一种小分子靶向肿瘤治疗药物,化学名为*N*-[4-(1-腈基-环戊基)苯基]-2-(4-吡啶甲基)氨基-3-吡啶甲酰胺,分子式为C₂₄H₂₃N₅O,分子量397.47,其主要抗肿瘤作用机制为高选择性地结合并抑制血管内皮细胞生长因子受体2(VEGFR-2),从而抑制血管生成、降低肿瘤细胞微血管密度^[1-2]、抑制肿瘤细胞生长^[3-4]。Apa对多种肿瘤均表现出较好的治疗效果^[5-8],还可逆转肿瘤细胞多药耐药(MDR),提高化疗药物的治疗效果^[9]。近期有研究表明,Apa除抗肿瘤作用外,还可用于新生血管性眼病的治疗^[10-11]。目前已上市口服制剂为阿帕替尼甲磺酸盐片,其临床用药剂量较大(850 mg/d)且副作用多^[12]。为了减少用药剂量、提高药效、降低毒副作用,近年来学者们对Apa新剂型开展了广泛深入的研究,涉及脂质体、胶束、纳米粒等。基于此,笔者以“阿帕替尼”“酪氨酸激酶抑制剂”“新剂型”“新型给药系统”“Apatinib”“Tyrosine kinase inhibitors”“New dosage forms”“Novel drug delivery system”等为中英文关键词,在中国知网、维普网、PubMed、SpringLink、谷歌学术镜像等数据库中组合查询2010年1月—2019年12月发表的相关文献。结果,共检索到相关文献13 906篇,其中有效文献30篇。现对Apa新型给药系统的研究进展进行综述,旨在为开发高效、低毒的Apa新型制剂提

供参考。

1 纳米粒

纳米粒是指由天然或合成的高分子材料构成的粒径范围为1~1 000 nm的固体胶体粒子,又称超细粒子。作为药物载体,纳米粒可将药物溶解或包裹于其中,或物理吸附在其表面,具有载药量高、包封率高和释药可控等特点^[13]。Halasz K等^[10]采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)为载体材料,通过沉淀法制备了载Apa的PLGA纳米粒,该纳米粒的平均粒径为157.10 nm,Zeta电位为-23.7 mV,包封率达65.92%,且具有缓释特点,体外药物释放试验结果显示,Apa溶液72 h可释药100%,而载Apa纳米粒14 d的释药率为46%;以人视网膜上皮细胞(ARPE-19细胞株)为对象的体外试验结果显示,载Apa纳米粒对ARPE-19细胞血管内皮细胞生长因子(VEGF)和VEGFR-2表达的抑制率比相同剂量的Apa溶液高20%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。也有研究者以人血清白蛋白(HSA)为载体材料制备Apa纳米粒。例如,Jeong JH等^[11]将聚乙二醇(PEG)修饰的HSA(HSA-PEG)作为纳米粒骨架对Apa进行包载,制备成Apa-HSA-PEG纳米粒,并研究其对VEGF介导的视网膜血管通透性的抑制作用和对糖尿病诱导的视网膜血管渗漏的阻断作用。体外细胞旁通透性和跨内皮细胞电阻测定结果显示,Apa-HSA-PEG纳米粒对VEGF诱导的人视网膜微血管内皮细胞通透性增高具有明显的抑制作用;链脲佐菌素诱导的糖尿病模型小鼠的体内实验表明,于小鼠玻璃体腔注射Apa-HSA-PEG纳米粒可显著抑制糖尿病诱导的视网膜血管渗漏。Lee JE等^[14]也报

[△] 基金项目:四川省教育厅科研计划项目(No.16ZB0421)

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:028-86432423。E-mail:1657141948@qq.com

通信作者:研究员,博士。研究方向:治疗恶性肿瘤的新型纳米药物/基因制剂。电话:028-84617082。E-mail:liurongscu@126.com

道, Apa-HSA-PEG 纳米粒能有效抑制 VEGF 诱导的血管形成、人内皮细胞迁移和增殖,且在碱烧伤诱导的角膜新生血管模型大鼠中,与磷酸盐缓冲液和 Apa 原料药溶液组相比,结膜下注射 Apa-HSA-PEG 纳米粒可显著降低模型大鼠角膜新生血管的生成量($P < 0.05$)。

2 胶束

胶束是表面活性剂或两亲性嵌段共聚物在水溶液中浓度超过某一临界值后自组装形成的聚集集体微粒。一般两亲性嵌段共聚物形成的高分子胶束具有“核-壳”结构,是一种极具发展潜力的新型药物载体^[15]。其中,亲水性嵌段外伸向水相可形成亲水外壳,使胶束避免被网状内皮系统吞噬,进而实现包载药物在有机体内的长循环^[15];而疏水性嵌段可通过疏水、氢键、静电等分子间作用力形成疏水内核,可用于装载疏水性药物,从而提高药物的水溶性和稳定性^[16-18]。Dai YX 等^[19]合成了一种在羧甲基壳聚糖上接枝聚 ϵ -己内酯的共聚物(CMCS-G-PCL),并将其用于构建载 Apa 的 pH 敏感胶束(CPA)。该 CPA 在 pH 7.4 时粒径为 100~150 nm;在 pH 6.4 时可发生聚集,粒径可达 300~350 nm。该研究发现,所制 CPA 具有明显的缓释特点,96 h 累积释药量低于 75%,且 CPA 的释药速率与环境 pH 和共聚物聚 ϵ -己内酯的接枝比例相关:pH 6.4 时 CPA 的释药速率快于 pH 7.4;当共聚物 CMCS-G-PCL 的聚 ϵ -己内酯的接枝比例为 2.87~7.06 时,随着聚合物接枝比例的增加,CPA 的释药速率有所降低;细胞试验结果表明,0.125 mg/mL 以下剂量的空白胶束对人脐静脉内皮细胞(HUVECs)无毒性,裸药 Apa 对 HUVECs 的半数抑制浓度(IC_{50})值约 0.780 $\mu\text{g/mL}$,而 CPA 胶束的 IC_{50} 值接近 3.125 $\mu\text{g/mL}$,说明胶束载体的生物相容性好,且胶束载药体系可以显著降低 Apa 的细胞毒性。该研究还以聚 ϵ -己内酯接枝比例为 4.70 的载药胶束(CPA-6)为例,考察了载 Apa 胶束抑制细胞迁移和微管形成的效果,结果显示,CPA-6 抑制细胞迁移和微管形成的有效浓度约为 6.25 $\mu\text{g/mL}$;且 CPA 对细胞迁移和微管形成的抑制效果可以通过改变共聚物聚 ϵ -己内酯的接枝比例进行调整,比例越大,Apa 的释药速率越慢,细胞迁移和微管形成的速度也越慢。

Wei X 等^[20]利用 Apa 可以作为 MDR 抑制剂的优势构建了一种以原卟啉为光敏剂的光敏型活性氧自由基(ROS)响应的聚合物胶束,共载 Apa 和多柔比星(DOX)。该胶束以乙酰化的硫酸软骨素通过酯键共价连接原卟啉为骨架,将乙酰化硫酸软骨素作为亲水性嵌段,原卟啉作为疏水性嵌段,通过疏水作用和 π - π 堆积作用将 Apa 和 DOX 包裹在原卟啉形成的胶束内核中。当向该胶束体系照射 635 nm 的红外光时,原卟啉发生光电

转换产生大量的 ROS,ROS 进一步触发胶束分解组装,从而释放共载药物。释放的 Apa 可竞争性地抑制耐药肿瘤细胞的 P 糖蛋白药物泵,使得 DOX 可以逃逸 P 糖蛋白的识别,从而逆转肿瘤细胞的 MDR。耐 DOX 的人乳腺癌细胞(MCF-7/ADR)毒性试验结果表明,红外光激发的共载 Apa 和 DOX 胶束[ACP-DOX+Apa(+L)]的 IC_{50} 值(17.34 $\mu\text{g/mL}$)明显低于单载 DOX 胶束[ACP-DOX(+L)](28.53 $\mu\text{g/mL}$),且两种胶束对肿瘤细胞的抑制能力均强于 Apa 和 DOX 裸药(IC_{50} 为 39.31 $\mu\text{g/mL}$)和未经红外光激发的共载 Apa 和 DOX 胶束[ACP-DOX+Apa(-L)], IC_{50} 为 87.20 $\mu\text{g/mL}$]。MCF-7/ADR 细胞移植瘤裸鼠实验结果显示,相比其余实验组,经 ACP-DOX+Apa(+L)作用的肿瘤区域出现了大面积的肿瘤细胞坏死,说明这种光敏型的纳米胶束系统可通过 Apa 增强 DOX 的敏感性和 ROS 介导的光动力学疗法的协同作用,成功逆转了肿瘤细胞的 MDR。

3 脂质体

脂质体是由类脂质(如卵磷脂、胆固醇)构成的双分子层封闭囊泡,内部中空为亲水腔,可装载亲水性药物;双分子层间为疏水腔体,厚度约为 4 nm,可包埋疏水性药物。脂质体因具有类似生物膜的结构以及组织相容性高、细胞亲和性高、毒性低、生物可降解和缓释等特点^[21],是一种良好的药物递送载体。有研究将载 Apa 的脂质体与其他化疗药物(如多西他赛)联合以治疗结肠癌,即在口服 Apa 脂质体的同时,局部注射纤维蛋白胶递送多西他赛胶束[将多西他赛和甲氧基聚乙二醇-聚己内酯(MPEG-PCL)嵌段共聚物自组装形成胶束,再与纤维蛋白胶混合,即得]。结果,在 Balb/c 小鼠皮下接种结肠癌 CT26 细胞建立的动物肿瘤模型中,与单独瘤内注射纤维蛋白胶递送多西他赛胶束相比,口服 Apa 脂质体并联合瘤内注射纤维蛋白胶递送多西他赛胶束的方案显现出更强的抗肿瘤活性($P < 0.01$),可促进肿瘤细胞凋亡,抑制其增殖,减少肿瘤细胞血管生成;同时在 Balb/c 小鼠腹腔接种结肠癌 CT26 细胞建立的肿瘤腹部转移模型中,与单独腹腔注射纤维蛋白胶递送多西他赛胶束相比,口服 Apa 脂质体联合腹腔注射纤维蛋白胶递送多西他赛胶束可显著降低肿瘤转移负荷,并可减少大转移灶(直径 > 3 mm)的数量($P < 0.05$)^[22-23]。

通过对脂质体成分的修饰,可以获得具有各种靶向功能配体的脂质体。Song ZW 等^[24]制备了一种经缬氨酸-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-谷氨酸环肽-聚乙二醇 2000-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(cRGD-PEG 2000-DSPE)修饰的载 Apa 脂质体(cRGD-Lipo-PEG),人结肠癌细胞(HCT116)体外试验表明,与未经修饰的脂质体(Li-

po-PEG)相比,cRGD-Lipo-PEG组具有更高的细胞内吞效率、肿瘤细胞抑制率和凋亡率($P<0.05$);载有细胞膜近红外荧光探针(DiR)的Apa脂质体(cRGD-Lipo-PEG/DiR)经灌胃人结肠癌HCT116移植瘤裸鼠24h后,cRGD-Lipo-PEG/DiR组在肿瘤内的DiR荧光信号强度是无靶向脂质体组(Lipo-PEG/DiR)的4.83倍($P<0.01$);HCT116荷瘤小鼠体内药效学研究结果表明,cRGD-Lipo-PEG给药组肿瘤体积和肿瘤质量均显著小于游离Apa药物组($P<0.01$),且前者的肿瘤质量下降率为82.18%,游离Apa药物组仅为26.39%。

4 水凝胶

水凝胶是指合成或天然的高分子聚合物通过物理或化学交联形成的具有三维网状结构的高分子材料在水中溶胀形成凝胶,含有大量的水并能装载药物,生物相容性好,是一种良好的药物控释载体^[25]。Liu ZJ等^[26]采用裸鼠皮下接种人肝癌HepG2细胞建立小动物皮下肿瘤模型,并借助磁共振成像(MRI)、组织形态学和免疫组化观察评价了载Apa的钆-PEG水凝胶瘤内注射治疗肝癌的效果。结果显示,与Apa裸药组和未载药钆-PEG水凝胶组相比,载Apa的钆-PEG水凝胶组的肿瘤组织坏死面积更大,CD34单链穿膜蛋白和VEGFR-2的表达量更少,且VEGFR-2的平均光密度和微血管密度均显著降低($P<0.05$),说明钆-PEG水凝胶有助于提高Apa的药效。

5 超细纤维

通过静电纺丝技术制备的超细纤维具有直径小、比表面积大等特点,可作为一种新型药物控释载体来增加药物在水中的溶解速率,提高药物的生物利用度^[27]。近年来,关于智能型载药纤维的研究受到了越来越多学者的关注。He Y等^[28]以聚乳酸(PLA)为基质材料,采用微流体静电纺丝技术开发了一种共载DOX胶束和Apa的程序化释药超细纤维(DOX-PM+AP@F)植入式给药装置,载DOX的胶束骨架由3-氨基苯硼酸(PBA)修饰的PEG-PCL嵌段共聚物构成,以载DOX胶束和游离DOX的甘油水溶液为水相,以含Apa的30%PLA碳酸二甲酯(DMC)溶液为油相,经静电纺丝后,载DOX胶束和游离的DOX被包裹在超细纤维内部的空腔里,Apa则均匀分散在PLA基质中,此法制备的超细纤维中两种药物的包封率均可达99%。该超细纤维在降解过程中可实现程序化释药,即快速释放DOX胶束、缓慢释放Apa。缓慢释放的Apa能够持续抑制MCF-7/ADR耐药肿瘤细胞的P糖蛋白药物泵,从而增加DOX在细胞内的累积。动物体内生物分布实验结果显示,将该给药装置植入MCF-7/ADR荷瘤小鼠体内72h后,DOX在肿瘤组织中

的累积量达到了17.82%,比静脉注射给药的DOX浓度高6.36倍($P<0.01$)。此外,DOX-PM+AP@F载药装置还具有很好的体内抗肿瘤细胞MDR的作用:于MCF-7/ADR荷瘤小鼠皮下接近肿瘤部位植入DOX-PM+AP@F后21d,DOX-PM+AP@F组小鼠的肿瘤体积约为400.3mm³,而单载DOX的纤维组小鼠的肿瘤体积约为1070mm³;且在给药第40天,DOX-PM+AP@F组的荷瘤小鼠存活率可达80%以上,显著高于单载DOX的纤维组($P<0.05$);Western blotting检测结果显示,DOX-PM+AP@F可能通过上调促凋亡因子Bax和下调抗凋亡因子Bcl-2的表达、增强胱天蛋白酶3/9(Caspase-3/9)的活性来促进肿瘤细胞凋亡。

6 脂质纳米气泡

脂质纳米气泡是一种以惰性气体为核、磷脂为壳的药物载体,可通过静电吸附、泡内包裹和生物素-亲和素非共价结合的方式进行载药。其中,泡内包裹的载药方式相对较稳定,且载药量和包封率相对较高^[29]。Tian YH等^[30]制备了一种载Apa的脂质纳米气泡,并采用肝癌磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)进行靶向修饰,将Apa包裹在磷脂层和全氟丙烷(C₃F₈)惰性气体的夹层间,包封率最大可达68%。该研究指出,靶向因子GPC3通过生物素-亲和素相互作用包附在脂质纳米气泡表面,显著提高了脂质纳米气泡黏附人肝癌HepG2细胞的能力;体外细胞试验结果显示,包载Apa的GPC3靶向脂质纳米气泡与超声联合作用可显著提高Apa对肿瘤细胞增殖能力的抑制作用($P<0.05$;24h的HepG2细胞增殖抑制率为44.11%,细胞凋亡率达53.60%),并可使更多肿瘤细胞阻滞于G₁期。

7 结语

综上所述,目前已有的Apa新型给药系统包括纳米粒、胶束、脂质体、水凝胶、超细纤维和脂质纳米气泡等,这些新型给药系统均能提高Apa的水溶性和病灶部位的药物浓度,显著增强药物在抑制肿瘤生长、逆转肿瘤细胞MDR等方面的作用,并有助于降低药物毒性。但目前,Apa的这些新型给药系统研究还仅停留于细胞和动物模型的基础研究阶段,应用到临床还有许多问题亟待解决,如载药量有限、释药不完全、辅料及高分子材料用量大且毒性高、体内过程及稳定性研究不充分等。因此,新型给药系统的质量控制、安全性评价仍需要相关研究者进一步关注,深入研发更安全、更有效的Apa新剂型仍是今后努力的方向。

参考文献

- [1] LI J,ZHAO XM,CHEN L,et al. Safety and pharmacokinetics of novel selective vascular endothelial growth fac-

- tor receptor-2 inhibitor YN968D1 in patients with advanced malignancies[J]. *BMC Cancer*, 2010. DOI:10.1186/1471-2407-10-529.
- [2] TIAN S, QUAN HT, XIE CY, et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(7):1374-1380.
- [3] YANG CX, QIN SK. Apatinib targets both tumor and endothelial cells in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9):4570-4583.
- [4] HAN ZH, HE ZM, WANG CY, et al. The effect of apatinib in the treatment of sorafenib resistant metastatic hepatocellular carcinoma: a case report[J]. *Medicine: Baltimore*, 2018. DOI:10.1097/MD.00000000000013388.
- [5] ZHANG L, SHI MQ, HUANG C, et al. A phase II, multicenter, placebo-controlled trial of apatinib in patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) after two previous treatment regimens[J]. *J Clin Oncol*, 2012. DOI:10.1200/jco.2012.30.15_suppl.7548.
- [6] HU XC, CAO J, HU WW, et al. Multicenter phase II study of apatinib in non-triple-negative metastatic breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2014. DOI: 10.1186/1471-2407-14-820.
- [7] 孙培培, 张龙, 张泰, 等. 单药阿帕替尼治疗二线及二线以上化疗失败的晚期大肠癌患者疗效分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(7):646-649.
- [8] QIN SK. Apatinib in Chinese patients with advanced hepatocellular carcinoma: a phase II randomized, open-label trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014. DOI:10.1200/jco.2014.32.15_suppl.4019.
- [9] MI YJ, LIANG YJ, HUANG HB, et al. Apatinib (YN968D1) reverses multidrug resistance by inhibiting the efflux function of multiple ATP-binding cassette transporters[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20):7981-7991.
- [10] HALASZ K, KELLY SJ, IQBAL MT, et al. Utilization of apatinib-loaded nanoparticles for the treatment of ocular neovascularization[J]. *Curr Drug Deliv*, 2019, 16(2):153-163.
- [11] JEONG JH, NGUYEN HK, LEE JE, et al. Therapeutic effect of apatinib-loaded nanoparticles on diabetes-induced retinal vascular leakage[J]. *Int J Nanomed*, 2016. DOI: 10.2147/IJN.S108452.
- [12] LI F, LIAO ZC, ZHAO J, et al. Efficacy and safety of apatinib in stage IV sarcomas: experience of a major sarcoma center in China[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38):64471-64480.
- [13] 陈莹, 平其能. 口服载药纳米粒的研究进展[J]. *药学进展*, 2004, 28(10):451-455.
- [14] LEE JE, KIM KL, KIM D, et al. Apatinib-loaded nanoparticles suppress vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis and experimental corneal neovascularization[J]. *Int J Nanomed*, 2017. DOI:10.2147/IJN.S135133.
- [15] OWEN SC, CHAN DPY, SHOICHET MS. Polymeric micelle stability[J]. *Nano Today*, 2012, 7(1):53-65.
- [16] YONCHEVA K, CALLEJA P, AGÜEROS M, et al. Stabilized micelles as delivery vehicles for paclitaxel[J]. *Int J Pharm*, 2012, 436(1/2):258-264.
- [17] NEDERBERG F, APPEL E, TAN JPK, et al. Simple approach to stabilized micelles employing miktoarm terpolymers and stereocomplexes with application in paclitaxel delivery[J]. *Biomacromolecules*, 2009, 10(6):1460-1468.
- [18] POOL R, BOLHUIS PG. The influence of micelle formation on the stability of colloid surfactant mixtures[J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2010, 12(44):14789-14797.
- [19] DAI YX, WANG S, SHI WB, et al. pH-responsive carboxymethyl chitosan-derived micelles as apatinib carriers for effective anti-angiogenesis activity: preparation and in vitro evaluation[J]. *Carbohydr Polym*, 2017. DOI:10.1016/j.carbpol.2017.08.011.
- [20] WEI X, LIU LQ, GUO X, et al. Light-activated ROS-responsive nanopatformcodeivering apatinib and doxorubicin forenhanced chemo-photodynamic therapy ofmulti-drug-resistant tumors[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2018, 10(21):17672-17684.
- [21] DANHIER F, FERON O, PRÉAT V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery[J]. *J Control Release*, 2010, 148(2):135-146.
- [22] HU YZ, WU C, ZHU CH, et al. Enhanced uptake and improved anti-tumor efficacy of doxorubicin loaded fibrin gel with liposomal apatinib in colorectal cancer[J]. *Int J Pharm*, 2018, 552(1/2):319-327.
- [23] YU T, WU C, ZHU CH, et al. Oral Administration of liposome-apatinib and locally delivery of docetaxel/MPEG-PCL by fibrin glue synergistically improve therapeutic effect in colorectal cancer[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2018, 14(12):2077-2091.
- [24] SONG ZW, LIN Y, ZHANG X, et al. Cyclic RGD peptide-modified liposomal drug delivery system for targeted oral apatinib administration: enhanced cellular uptake and improved therapeutic effects[J]. *Int J Nanomed*, 2017. DOI:10.2147/IJN.S125573.
- [25] 徐杉, 吴敬波, 傅少志. 水凝胶在抗肿瘤药物中的研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2016, 33(5):676-682.

药物经济学评价中非正式护理者时间成本的测量方法及应用研究[△]

林国华*,李高洁,陈磊,席晓宇[#](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)

中图分类号 R956 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)12-1532-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.12.23

摘要 目的:为在药物经济学研究中正确估算非正式护理者时间成本、提高药物经济学评价水平提供参考。方法:以“Informal care”“Timecost”“Measurement method”等为检索词,计算机检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、Web of Science等数据库,检索时间均为建库起至2020年3月,现就非正式护理时间成本测算测量方法及应用的相关研究进行总结。结果与结论:共检索到相关文献1 073篇,其中有效文献42篇。目前对于非正式护理时间成本的测量集中在慢性疾病上,包括痴呆、艾滋病、脑血管疾病、癌症、糖尿病等。非正式护理时间成本的测量面临两个挑战:第一个挑战是评估非正式护理在替代其他时间使用方面的影响,通常研究人员可以使用日记法和回忆法进行测量;第二个挑战是将花费在非正式护理上的时间转换为货币价值,常用的测量方法包括机会成本法、重置成本法和条件估值法。其中,机会成本法侧重于评估非正式护理人员由于花费时间提供非正式护理而放弃的福利;重置成本法通过接近市场替代品的市场价格来评估花费在非正式护理上的时间,即研究者根据如果不提供非正式护理,则需要雇用的付费护理服务的预计成本来评估各类非正式护理的时间成本;条件估值法则是一种基于调查、假设的间接方法,通过使用护理者支付意愿或接受意愿来确定与提供商品和服务相关的货币估价。机会成本法和重置成本法均未考虑非正式护理人员在当前时间使用方面的偏好;而条件估值法能够激发护理者的偏好并提供一个全面的评估,但通过条件估值法得出的非正式护理价值可能会向上倾斜。3种方法各有优劣,但其应用尚无统一标准,有必要进一步完善非正式护理时间成本测算标准,以促进其在药物经济学评价研究中的应用。

关键词 非正式护理;时间成本;测量方法;应用

药物经济学评价中的成本包括直接成本、间接成本和隐形成本。其中,工资损失是间接成本的重要内容。老年人或慢性疾病患者常常需要家属或其他人的看护,即非正式护理,由此造成的工资损失是不可忽视的^[1]。非正式护理是指由护理接受者的社会关系中的1个或多个成员提供给具有有限自主能力的个人进行1项或多项日常活动的护理,被视为是一种具有异质性的非市场复

合商品^[1-2]。非正式护理的成本主要包括自付费用(如差旅费)和非正式护理人员的时间投入(也被称为护理的客观负担)。自付费用可以通过直接向非正式护理人员询问获得,而护理时间投入的估算通常更为困难,故本文拟对非正式护理人员时间成本的测量方法及其应用研究进行综述^[3]。通常非正式护理由患者的家人、朋友或邻居提供,由于提供非正式护理大多是出于义务,因

[26] LIU ZJ, WANG CM, WU GY, et al. MRI analysis of hydrogel-loaded apatinib for local therapy of hepatocellular carcinoma model in nude mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(2):529-534.

[27] 杨健.可降解高分子纳米纤维药物控释系统的研究进展[J].*化工时刊*, 2010, 24(3):33-37.

[28] HE Y, LI XL, MA JK, et al. Programmable codelivery of doxorubicin and apatinib using an implantable hierarchi-

cal-structured fiber device for overcoming cancer multidrug resistance[J]. *Small*, 2019. DOI: 10.1002/small.20180-4397.

[29] 王龚,卓忠雄.超声靶向破坏微泡技术在肿瘤治疗中的研究进展[J].*中国医学影像学杂志*, 2013, 21(11):866-868,873.

[30] TIAN YH, LIU Z, ZHANG L, et al. Apatinib-loaded lipid nanobubbles combined with ultrasound-targeted nanobubble destruction for synergistic treatment of HepG2 cells in vitro[J]. *Onco Targets Ther*, 2018. DOI: 10.2147/OTT.S170786.

(收稿日期:2019-09-17 修回日期:2020-03-27)

(编辑:孙冰)

[△] 基金项目:江苏省高校哲学社会科学一般项目(No.2019SJA0062);中国药科大学双一流创新团队第2批项目(No. CPU2018GY39)

* 硕士研究生。研究方向:药物经济学。E-mail:1092741680@qq.com

[#] 通信作者:讲师,博士。研究方向:药物经济学、基本医疗保险。E-mail:cpuxixiaoyu@163.com