巴曲酶治疗大鼠耳鸣的实验研究

李 雪[1]，贾志姣[2]，江 洪[1*]
（1. 重庆医科大学附属永川医院耳鼻咽喉-头颈外科，重庆 402160；2. 河南省中医院耳鼻喉科，河南郑州 450003）

摘要：目的 观察巴曲酶对耳鸣大鼠的治疗作用及其下丘神经递质的影响。**方法** 采用水杨酸钠腹腔注射诱导联合饮水抑制法建立大鼠耳鸣模型，随机分为模型组、卡马西平组（5 mg/kg）和巴曲酶组（1 BU/kg），另设正常组作为对照。腹腔注射给药 15 d 后，记录各组饮水抑制率恢复至正常的时间，检测大鼠在不同声音频率（4 ～ 28 kHz）下的听性脑干反应（auditory brainstem response，ABR）阈值，分别采用酶联免疫吸附测定和液相色谱液质谱法检测大鼠下丘递质γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）、5-羟色胺（5-hydroxytrptamine，5-HT）和乙酰胆碱（acetylcholine，ACh）的含量。**结果** 与模型组相比，巴曲酶组饮水抑制率恢复至正常的时间显著延长（$P < 0.01$）；在不同声音频率下，巴曲酶组 ABR 阈值较模型组显著下降（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）；与模型组相比，巴曲酶组下丘 GABA 和 ACh 水平均显著升高（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），5-HT 水平则显著降低（$P < 0.01$）。**结论** 巴曲酶对水杨酸钠致大鼠耳鸣具有抑制作用，可能与调节中枢可塑性变化、恢复兴奋性和抑制性递质的平衡等途径有关。

关键词：巴曲酶；耳鸣；大鼠；神经递质
中图分类号：R76 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2022）07-0851-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.07.007

Experimental research of batroxobin on rats with tinnitus

LI Xue[1], JIA Zhijiao[2], JIANG Hong[1*]
(*1. Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402160, China; 2. Department of Otolaryngology, Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, Henan Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the therapeutic effect of batroxobin on rats with tinnitus and investigate its effect on neurotransmitters in inferior colliculus. ***Methods*** The tinnitus model was established by intraperitoneal injection of sodium salicylate combined with "drinking water suppression". The model rats were randomly divided into model group, positive control carbamazepine（5 mg/kg）and batroxobin（1 BU/kg）groups. Normal rats were arranged as the control group. After 15 days of intraperitoneal injection, the recovery time of drinking water suppression in each group was documented. The threshold value of auditory brainstem response（ABR）at different sound frequencies（4～28 kHz）in each rat was measured. The levels of γ-aminobutyric acid（GABA）, 5-hydroxytrptamine（5-HT）and acetylcholine（ACh）in inferior colliculus in rats were detected by enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）and liquid chromatography/mass spectrometry（LC/MS）, respectively. ***Results*** Compared with the model group, the recovery time of drinking water suppression in batroxobin group was significantly longer（$P<0.01$）. Compared with the model group, the threshold value of ABR at different sound frequencies in batroxobin group were significantly reduced（$P<0.05$ or $P<0.01$）. Compared with the model group, the GABA and ACh levels in inferior colliculus in batroxobin group were markedly increased（$P<0.05$ or $P<0.01$）, while the 5-HT level was markedly decreased（$P<0.01$）. ***Conclusion*** Batroxobin could relieve tinnitus symptoms induced by sodium salicylate in rats, which may be related to the regulation of central neural plasticity and recovery of the balance of excitatory/inhibitory neurotransmitters.

Key words: batroxobin; tinnitus; rat; neurotransmitter

收稿日期：2021-12-13
作者简介：李雪，住院医师，研究方向：耳鼻喉头颈疾病的药物活性成分研究。
通信作者：江洪，教授，主任医师，研究方向：耳鼻喉头颈疾病的临床疗效研究。
基金项目：重庆市卫生和计划生育委员会医学科研计划项目（20182051）

耳鸣作为一种常见的临床症状，表现为在周围环境中无相应声源或电刺激的情况下，耳内或颅内主观存在的声音感觉。据调查，10% ～ 18% 的成人出现过患有耳鸣[1]；随着社会生活的飞速发展、环境的噪声污染以及人口老龄化进程，耳鸣患病率亦呈逐年升高的趋势。长期持续存在的耳鸣可致听觉中枢以及相关脑功能发生病变，给患者带来烦扰和痛苦，严重者还会有自杀倾向。由于耳鸣的病因和发病机制尚不明确，目前临床应用的药物疗效尚不够理想，耳鸣已成为耳鼻喉领域亟需解决的顽疾之一。

巴曲酶属降纤凝血酶原类似物，系由蝰科洞蝮蛇属蛇毒液中提取而得，已被普遍用于缺血性脑血管病、深静脉血栓等治疗[2]；近年来，巴曲酶也被用于突发性耳聋、神经性耳鸣等治疗[3,4]，但机制未明。本研究通过建立耳鸣大鼠模型，探讨巴曲酶对实验性耳鸣的疗效及其作用机制，旨在为临床治疗耳鸣提供思路和理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康雄性 SD 大鼠，体质量（200±10）g，耳廓反射灵敏、无中耳感染及听性脑干反应（auditory brainstem response，ABR），监测两耳反应阈为 20 ～ 30 分贝（decibel，dB）声压级，由重庆医科大学实验动物中心提供，实验动物生产许可证号：SCXK（渝）2018-0003，实验动物使用许可证号：SYXK（渝）2018-0003。所有动物相关操作规程均经重庆医科大学附属永川医院动物伦理委员会批准认可（CQMU. No20200043）。

1.2 药品和试剂

巴曲酶注射液（0.5 ml ： 5 BU，20191124，北京托毕西药业有限公司）。戊巴比妥钠，购自中国医药（集团）上海化学试剂公司，溶媒为生理盐水。水杨酸钠购自美国 Sigma-Aldrich 公司，溶媒为生理盐水。卡马西平购自美国色谱科公司，溶媒为二甲基亚砜。γ- 氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）、5- 羟色胺（5-hydroxytrptamine，5-HT）和乙酰胆碱（acetylcholine，ACh）酶联免疫吸附（enzyme-linked immunosorbent assay，ELISA）测定试剂盒购自美国 R&D 公司。GABA、5-HT 和 ACh 标准品购自美国 Sigma-Aldrich 公司。色谱纯乙腈和甲醇购自美国天地有限公司。

1.3 仪器设备

听觉脑干诱发电位仪购自丹麦 Madsen 公司，声级计购自台湾泰仕电子工业股份有限公司，听觉电生理系统购自美国 TDT 公司，高速冷冻离心机购自德国 Hettich 公司，酶标仪购自美国 Molecular Devices 公司。脑立体定位仪购自深圳瑞沃德生命科技有限公司，超高效液相色谱串联质谱仪购自美国赛默飞世尔科技有限公司。

1.4 耳鸣动物模型的建立

参照文献[5]方法略有改进。SD 大鼠禁水 2 d，使其处于干渴状态，置于隔音室（本底噪声＜ 20 dB 声压级）中进行饮水抑制训练。播放 55 dB 声压级的白噪声，并记录大鼠饮水情况，每当白噪声停止则给予大鼠足底电刺激以中断其饮水行为，交替多次，大鼠均建立起“声音出现 - 饮水开始，声音停止 - 饮水中断”的抑制性条件反射，之后进入条件反射消退期（不再给予电刺激）。除正常组 SD 大鼠腹腔注射等体积生理盐水外，其他 SD 大鼠每天腹腔注射水杨酸钠 350 mg/kg，持续 15 d。观察指标为饮水抑制率 Rb 值，Rb ＝ B/（A ＋ B），A 为停止白噪声前 1 min 内饮水时间，B 为停止白噪声后 1 min 内饮水时间；训练前，大鼠 Rb 值稳定在 0.5 左右；训练后，以 Rb 值＜ 0.2 为建立稳定条件反射的标准；条件反射消退期，以 Rb 值恢复到 0.5 左右为条件反射完全消退的标准。给予水杨酸钠的组别与正常组的条件反射消退时间具有显著性差异（$P < 0.05$），证实耳鸣模型建立成功。

1.5 实验分组和用药

进入条件反射消退期后，将耳鸣造模成功的大

鼠随机分为模型组、巴曲酶组（1 BU/kg）[6]、卡马西平组（5 mg/kg），另设置正常组。进入条件反射消退期各组即开始腹腔注射给药，持续 15 d，正常组和模型组均给予等体积溶媒。

1.6 ABR 阈值检测

末次给药 4 h 后，大鼠腹腔注射戊巴比妥钠麻醉，将其置于固定架上，连接听觉电生理系统，采用不同频率（4 ～ 28 kHz）进行单耳给声，声音强度为 5 ～ 80 dB 声压级，记录每只大鼠 ABR 的最低阈值。

1.7 下丘 GABA、5-HT 和 ACh 的表达水平检测

将大鼠快速处死，置于冰台上，颅顶钻孔暴露大脑表面，参照文献 [7]，以脑前囟为坐标原点，定位于下丘，切取下丘部位脑组织，用预冷的生理盐水冲洗，称重、匀浆、离心，取上清，ELISA 法上酶标仪测定光密度值，并计算 GABA、5-HT 和 ACh 等递质的含量，操作步骤按试剂盒说明书进行；另取部分上清，微孔滤膜过滤后，采用高效液相色谱质谱法（以下称为“液质联用法”）上 RP-C18 色谱柱检测 GABA、5-HT 和 ACh 含量。

1.8 统计学方法

采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析，计量资料经检验符合正态分布，采用（均数 ± 标准差）表示，其中不同频率的 ABR 阈值比较采用两因素重复测量方差分析；其他计量资料采用单因素方差分析，两两比较采用 Bonferroni 校正；以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义，两两比较时，调整检验水准 α。

2 结果

2.1 各组大鼠耳鸣情况比较

模型组和卡马西平组各有 1 只因顺应性差未成功建立模型。模型组条件反射消退时间为（2.33±0.87）d，较正常组（6.20±0.79）d 显著缩短（$P < 0.01$），而巴曲酶组和卡马西平组的条件反射消退时间分别为（4.30±0.82）d 和（3.89±1.05）d，较模型组（2.33±0.87）d 显著延长（$P < 0.01$）。

2.2 各组大鼠不同声音频率下 ABR 阈值比较

正常组大鼠 ABR 阈值在 4 ～ 28 kHz 频率下虽有波动，但无显著性差异。与正常组相比，模型组大鼠在 4 ～ 28 kHz 频率下 ABR 阈值均显著升高（$P < 0.01$），且随频率增大其 ABR 阈值亦显著升高；与同一频率的模型组相比，巴曲酶组和卡马西平组在相应频率下的 ABR 阈值均显著下降（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$）。见表 1、图 1。

2.3 各组大鼠下丘神经递质表达水平的比较

ELISA 法（表 2）和液质联用法（表 3）检测大鼠下丘递质表达均呈现相似趋势：与正常组相比，模型组大鼠下丘 GABA 和 ACh 水平显著降低（$P < 0.01$），5-HT 水平则显著升高（$P < 0.01$）；与模型组相比，巴曲酶组下丘 GABA 和 ACh 水平显著升高（$P < 0.05$ 或 $P < 0.01$），5-HT 水平则显著降低（$P < 0.01$）；卡马西平对下丘 5-HT 和 ACh 的表达未发现显著影响。

表 1 各组大鼠给药 15 d 后 ABR 阈值比较（$\bar{x} \pm s$，单位：dB）

Table 1 Comparison of ABR value among the groups after 15 days of drug administration（$\bar{x} \pm s$, unit: dB）

组别	4 kHz	12 kHz	20 kHz	28 kHz
正常组（n=10）	19.18±2.83	20.45±3.06	19.64±2.35	22.52±2.71
模型组（n=9）	33.45±3.08*	38.95±3.20*	45.61±3.17*	55.13±5.82*
巴曲酶组（n=10）	29.56±3.19*#	31.82±2.94*##	35.70±3.06*##	36.88±3.25*##
卡马西平组（n=9）	28.87±3.60*##	34.69±2.99*##	37.91±3.95*##	39.45±3.83*##

注：与正常组比较，*$P < 0.01$；与模型组比较，#$P < 0.05$，##$P < 0.01$

Note: *vs* the normal control group, *$P < 0.01$; *vs* the model group, #$P < 0.05$, ##$P < 0.01$

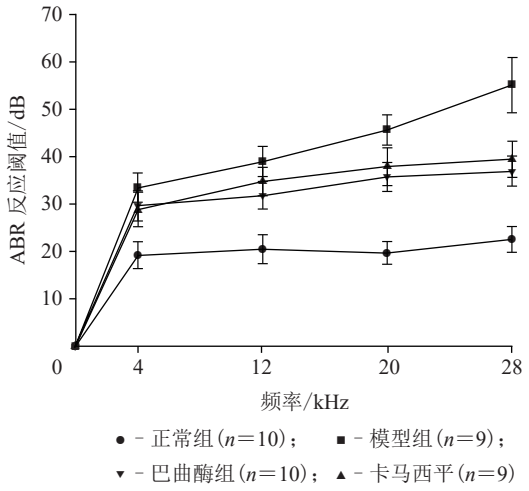


图 1 各组大鼠给药 15 d 后 ABR 阈值变化（$\bar{x}\pm s$）

Figure 1 Changes of ABR value among the groups after 15 days of drug administration（$\bar{x}\pm s$）

表 2 各组大鼠给药 15 d 后下丘神经递质水平的变化（$\bar{x}\pm s$，单位：μg/L）

Table 2 Comparison of neurotransmitter levels in inferior colliculus among the groups after 15 days of drug administration（$\bar{x}\pm s$, unit: μg/L）

组别	GABA	5-HT	ACh
正常组（n=10）	66.23±8.50	190.38±41.92	9.39±2.05
模型组（n=9）	45.17±9.11*	325.47±46.21*	6.44±1.56*
巴曲酶组（n=10）	57.46±8.25$^{\#}$	232.98±30.55$^{\#\#}$	8.31±2.18$^{\#\triangle}$
卡马西平组（n=9）	70.38±15.94$^{\#\#}$	281.06±48.73*	6.29±1.24*

注：与正常组比较，*P < 0.01；与模型组比较，$^{\#}P$ < 0.05，$^{\#\#}P$ < 0.01；与卡马西平组比较，$^{\triangle}P$ < 0.05

Note: *vs* the normal control group, *P < 0.01; *vs* the model group, $^{\#}P$ < 0.05, $^{\#\#}P$ < 0.01; *vs* the carbamazepine group, $^{\triangle}P$ < 0.05

3 讨论

目前耳鸣的发病机制尚不明确，学者多通过动物行为学模型来探究耳鸣的病理进程及评价药物的治疗效果[8]。本研究采用水杨酸钠诱导合并饮水抑制法验证建立大鼠耳鸣模型。模型组大鼠因受耳鸣音的干扰，不能辨别白噪声是否停止，其饮水行为的抑制作用较弱，条件反射消退时间最短；正常组大鼠则将白噪声的停止看作危险信号，长时间处于抑制状态，因而条件反射消退所需时间最长；经巴曲酶治疗后，耳鸣大鼠的条件反射消退时间介于正常组和模型组之间，提示巴曲酶对耳鸣具有一定的抑制作用。ABR 可作为评价听觉功能及耳鸣程度的客观指标。据报道，水杨酸钠致耳鸣动物的 ABR 反应阈值较正常动物明显升高，且呈现剂量依赖性[9]。本研究中，巴曲酶可显著降低耳鸣大鼠 4 ～ 28 kHz，尤其是高频声音刺激下的 ABR 阈值，进一步说明该药物能较好地抑制水杨酸钠诱导的大鼠耳鸣症状。

表 3 各组大鼠给药 15 d 后下丘神经递质的含量变化（$\bar{x}\pm s$，单位：μmol/g）

Table 3 Comparison of neurotransmitter contents in inferior colliculus among the groups after 15 days of drug administration（$\bar{x}\pm s$, unit: μmol/g）

组别	GABA	5-HT	ACh
正常组（n=10）	3.04±0.27	4.29±0.40	1.25±0.11
模型组（n=9）	2.15±0.23**	5.49±0.48**	0.92±0.10**
巴曲酶组（n=10）	2.79±0.28$^{\#\triangle}$	4.24±0.51$^{\#\triangle}$	1.27±0.18$^{\#\triangle\triangle}$
卡马西平组（n=9）	3.16±0.31$^{\#}$	4.98±0.55*	1.01±0.19**

注：与正常组比较，*P<0.05，**P<0.01；与模型组比较，$^{\#}P$<0.01；与卡马西平组比较，$^{\triangle}P$<0.05，$^{\triangle\triangle}P$<0.01

Note: *vs* the normal control group, *P<0.05, **P<0.01; *vs* the model group, $^{\#}P$<0.01; *vs* the carbamazepine group, $^{\triangle}P$<0.05, $^{\triangle\triangle}P$<0.01

中枢神经系统可塑性变化在耳鸣的发生发展中起着关键作用。研究表明，耳鸣患者的听觉中枢传导通路存在兴奋和抑制作用的失衡，如神经递质异常释放、递质受体重新分布等现象，这些可塑性变化会引起听觉皮层的自发性放电活动过度增加，进而导致耳鸣相关症状的产生[10]。众所周知，神经递质 GABA、5-HT、ACh 及其受体在听觉的生理病理过程中发挥着重要作用。GABA 是听觉通路的主要抑制性神经递质，参与听觉中枢中继核团下丘部位的声音频率分析、时间和空间编码等；GABA 介导抑制作用的缺失或减弱，使其处理声音信息的功能降低，则是耳鸣产生的可能机制。刘俊秀等[11]研究表明，腹腔注射水杨酸钠可致大鼠下丘部位 GABA 水平显著的持续性降低，提示 GABA 参与了耳鸣的病理进程。Wu 等[12]研究发现，大鼠产生耳鸣症状后，其听觉和边缘系统存在神经元的过度活跃，之后中枢某些区域出现 GABA 受体结合增强现象，可能与

强化介导抑制性神经活动、进而缓解耳鸣相关。5-HT 属中枢兴奋性递质，5-HT 能神经末梢在听觉通路分布广泛，发挥察觉并调控声音的作用，抑制或破坏 5-HT 的功能则可导致听觉滤过作用降低。刘俊秀等[13]研究表明，大鼠腹腔注射水杨酸钠数小时后，下丘和听觉皮层的葡萄糖和乳酸水平显著升高，反映局部能量代谢和神经元活跃程度增加；同时下丘和听觉皮层的 5-HT 水平亦显著升高，反映耳鸣的产生与 5-HT 有关。Caperton 等[14]研究亦发现，耳鸣动物的听觉皮层和下丘 5-HT 水平及 5-HT 能神经元的活跃度在腹腔注射水杨酸钠数小时后显著增高，说明 5-HT 失调是引起耳鸣的原因之一。目前临床上应用的 5-HT 再摄取抑制剂、5-HT 受体拮抗剂等治疗耳鸣的药物，正是通过影响 5-HT 的功能来发挥药效[15]。ACh 也是中枢可塑性变化的一种重要递质，作用类似于 GABA，支配听觉皮层的胆碱能神经可调控听觉传出系统的功能，影响外毛细胞对噪声环境下声音感觉的处理，支配耳蜗的胆碱能神经可参与调控神经元的自发性放电活动。杨松柏等[16]通过耳迷走神经电刺激法治疗耳鸣大鼠，可促进脑内胆碱能神经释放 ACh，认为调节 ACh 含量可能对耳鸣具有治疗作用。已有研究报道 ACh 受体在耳鸣、噪声性耳聋及眩晕等的发生发展中起重要作用，可作为治疗靶点之一。Bojić 等[17]基于中枢胆碱 M1 受体参与听觉皮层的可塑性变化的理论，筛选出几种胆碱 M1 受体激动剂，认为这些药物联合迷走神经刺激法在脑内 ACh 含量较低的情况下亦可增强慢性耳鸣的治疗效果。本研究中，水杨酸钠致耳鸣大鼠的下丘 GABA 和 ACh 水平显著降低，5-HT 水平则显著升高，说明耳鸣大鼠存在神经递质的失调；经 15 d 治疗，巴曲酶可使耳鸣大鼠的下丘 GABA 和 ACh 水平显著升高，5-HT 水平显著降低，提示巴曲酶通过调控递质水平，增强递质介导的神经元抑制作用，促进神经元异常放电活动的恢复，改善耳鸣症状。卡马西平对下丘 5-HT 和 ACh 的表达未发现显著影响，提示巴曲酶与卡马西平缓解耳鸣的作用机制可能有所不同。

4 结论

巴曲酶对水杨酸钠致大鼠耳鸣具有一定抑制作用，可能与调节中枢可塑性变化、恢复兴奋性递质（5-HT）和抑制性递质（GABA 和 ACh）平衡等有关。鉴于耳鸣发病机制的不确定性以及神经递质和受体的交叉性及复杂性，巴曲酶改善耳鸣的作用机制仍需进一步深入研究。

参考文献：

[1] Esmaili AA, Renton J. A review of tinnitus[J]. Aust J Gen Pract, 2018, 47(4): 205-208.

[2] Ding J, Zhou D, Hu Y, *et al*. The efficacy and safety of batroxobin in combination with anticoagulation on cerebral venous sinus thrombosis[J]. J Thromb Thrombolysis, 2018, 46(3): 371-378.

[3] 孙小春, 陈长祥. 巴曲霉联合前列地尔治疗突发性耳聋患者的疗效观察[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(4): 646-647.

[4] 李仲, 张慧, 汤建芬, 等. 黄豆苷元片联合巴曲酶治疗突发性耳聋耳鸣的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2021, 36(6): 1241-1244.

[5] Lauer AM, Larkin G, Jones A, *et al*. Behavioral animal model of the emotional response to tinnitus and hearing loss[J]. J Assoc Res Otolaryngol, 2018, 19(1): 67-81.

[6] 刘蓓, 任良宏. 巴曲酶对分泌性中耳炎大鼠炎症的抑制作用及机制[J]. 山东医药, 2021, 61(19): 53-56.

[7] Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates[M]. 6th Edition. San Diego, CA: Academic Press, 2007: 22-24.

[8] Tetteh H, Lee M, Lau CG, *et al*. Tinnitus: prospects for pharmacological interventions with a seesaw model[J]. Neuroscientist, 2018, 24(4): 353-367.

[9] Domarecka E, Olze H, Szczepek AJ. Auditory brainstem responses(ABR) of rats during experimentally induced tinnitus: literature review[J]. Brain Sci, 2020, 10(12): 901.

[10] Azevedo AA, Figueiredo RR, Penido NO. Tinnitus and event related potentials: a systematic review[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2020, 86(1): 119-126.

[11] 刘俊秀, 马芙蓉, 李学佩, 等. 水杨酸钠对大鼠下丘内谷氨酸和γ-氨基丁酸的影响[J]. 中华耳科学杂志, 2009, 7(3): 212-215.

[12] Wu C, Bao W, Yi B, *et al*. Increased metabolic activity and hysteretic enhanced $GABA_A$ receptor binding in a rat model of salicylate-induced tinnitus[J]. Behav Brain Res, 2019, 364: 348-355.

[13] 刘俊秀, 李学佩, 刘砚星, 等. 水杨酸钠对大鼠下丘和听皮层内5-羟色胺的影响[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2007, (4): 203-206.

[14] Caperton KK, Thompson AM. Activation of serotonergic neurons during salicylate-induced tinnitus[J]. Laryngoscope, 2010, 120(Suppl 4): S203.

[15] Miller CW. Development of tinnitus at a low dose of sertraline: clinical course and proposed mechanisms[J]. Case Rep Psychiatry, 2016, 2016: 1790692.

[16] 杨松柏, 梅志刚, 谭凌菁, 等. 耳迷走神经分布区穴位电刺激配合声音掩蔽法对耳鸣大鼠听性脑干反应及下丘神经递质的影响[J]. 中国针灸, 2016, 36(5): 517-522.

[17] Bojić T, Perović VR, Senćanski M, *et al*. Identification of candidate allosteric modulators of the M1 muscarinic acetylcholine receptor which may improve vagus nerve stimulation in chronic tinnitus[J]. Front Neurosci, 2017, 11: 636.

（编辑：史琦琪）

本刊“医药专论”专题预告

近年来，儿童肿瘤发病率呈上升趋势，肿瘤已成为目前儿童死亡的第一大病因，其中急性白血病、脑瘤、恶性淋巴瘤、神经细胞瘤及肝肿瘤较常见。如何正确指导儿童合理用药及开拓新型药物成为医学工作者研究的重要课题。由上海交通大学医学院附属新华医院**袁晓军**教授撰稿的**GD2 单抗治疗高危和复发难治性神经母细胞瘤研究进展**一文提出 GD2 单抗可有效提高高危和复发难治性神经母细胞瘤患者生存率，并应关注不同群体不良反应管理及与免疫检查点抑制剂等联用的获益和风险；由同济大学附属同济医院**乔晓红**教授撰稿的**免疫检查点抑制剂在儿童恶性血液疾病及肿瘤中的治疗进展**一文提出免疫检查点抑制剂具有良好的抗肿瘤活性，期待未来对免疫检查点生物学、调节机制及预后生物标志物等相关机制开展进一步研究；由苏州大学附属儿童医院**卢俊**教授撰稿的**T 细胞恶性肿瘤的嵌合抗原受体细胞研究进展**一文提出 T 细胞恶性肿瘤的嵌合抗原受体细胞免疫治疗是血液肿瘤最具前景、最复杂和最具挑战性的领域之一，期待更多临床数据验证安全性和有效性，使嵌合抗原受体细胞疗法能够应对 T 细胞恶性肿瘤的挑战。

由中国人民解放军战略支援部队特色医学中心**吴久鸿**教授组织的**突发公共卫生事件下的医院药学保障**专题，围绕突发公共卫生事件中涉及医学救援的药学保障和药品供应体系建设进行介绍。内容包括突发公共卫生事件中的药学保障与药品供应的定义及各自关注的重点方向、我国应急药品储备体系的建设以及突发公共卫生事件中相关特殊药品的临床应用及管理。COVID-19 的爆发对我国公共卫生体系造成重大冲击，专题文章就 COVID-19 定点医院中应急药房的建设与运行管理，以及在新冠病毒奥密克戎定点医院清洁区内建立简约化综合药房并开展药学实践的经验与体会作一探讨。核事故也已成为严重损害公众健康的突发公共卫生事件，本专题介绍了最新核辐射防治药物的研究进展。

敬请关注本刊近期发表的由同济大学附属同济医院**乔晓红**教授组织的**儿童血液肿瘤用药研究进展**专题和**吴久鸿**教授组织的**突发公共事件下的医院药学保障**专题。