

药代动力学与
生物等效性研究Pharmacokinetics and
Bioequivalence Study托拉塞米片在中国健康受试者中的
生物等效性研究

Bioequivalence trial of torasemide tablets in healthy Chinese subjects

于成龙¹, 周红敏², 肖敏²,
马龔², 纪佳², 袁媛²,
李爽², 薛文华³

(1. 郑州大学第一临床医学院 河南 郑州 450052; 2. 郑州市第六人民医院 河南 郑州 450015; 3. 郑州大学第一附属医院 河南 郑州 450052)

YU Cheng-long¹,
ZHOU Hong-min²,
XIAO Min², MA Yan²,
JI Jia², YUAN Yuan²,
LI Shuang², XUE Wen-hua³

(1. First Clinical Medical College of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China; 2. Zhengzhou Sixth People's Hospital, Zhengzhou 450015, Henan Province, China; 3. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan Province, China)

作者简介: 于成龙(2001-), 男, 硕士研究生, 主要从事抗体药物和肿瘤相关的研究

通信作者: 薛文华, 副主任药师, 硕士生导师
MP: 13721417343
E-mail: xuewenhua77@163.com

摘要:目的 研究空腹及餐后状态下口服托拉塞米片在中国健康受试者体内的生物等效性。方法 用单中心、随机、开放、单剂量、双周期、双交叉的研究设计。空腹组和餐后组各入组34例受试者, 每周期空腹或餐后条件下单次口服托拉塞米10 mg。采用液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法测定血浆中托拉塞米的血药浓度, 计算药代动力学参数并进行生物等效性评价。结果 空腹组口服受试制剂和参比制剂的药动学参数如下: $C_{\max}$ 为 $(1\ 664.91 \pm 353.89)$ 和 $(1\ 645.29 \pm 363.80)$ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 为 $(3\ 459.38 \pm 659.07)$ 和 $(3\ 468.21 \pm 616.06)$ $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(3\ 637.12 \pm 700.25)$ 和 $(3\ 644.48 \pm 651.24)$ $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 餐后口服受试制剂和参比制剂的药动学参数如下: $C_{\max}$ 为 $(1\ 018.18 \pm 336.79)$ 和 (883.97 ± 172.43) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} 为 $(3\ 974.56 \pm 963.76)$ 和 $(3\ 924.70 \pm 943.83)$ $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ 为 $(4\ 192.17 \pm 1\ 081.81)$ 和 $(4\ 143.90 \pm 1\ 068.71)$ $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; 空腹和餐后条件下, 受试制剂和参比制剂的药物代谢动力学参数的比值(受试制剂/参比制剂)的90%置信区间均位于统计学中的等效范围。结论 托拉塞米片受试制剂与参比制剂在空腹及餐后状态下均具有生物等效性。

关键词: 托拉塞米片; 生物等效性; 药代动力学; 高效利尿剂

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.20.012

中图分类号: R969 文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)20-2918-06

Abstract: Objective To investigate the bioequivalence of oral torasemide tablets in healthy subjects under fasting and postprandial states. **Methods** A single-center, randomized, open-label, single-dose, double-period, double-cross study design was adopted. Each period involved a single oral administration of 10 mg of torasemide under fasting or postprandial conditions. The plasma drug concentration of torasemide was determined by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). The pharmacokinetic data were calculated and bioequivalence evaluation was performed. **Results** The pharmacokinetic parameters of the test formulation and reference formulation in the fasting group were as follows: $C_{\max}$ were $(1\ 664.91 \pm 353.89)$ and $(1\ 645.29 \pm 363.80)$ $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} were $(3\ 459.38 \pm 659.07)$ and $(3\ 468.21 \pm 616.06)$ $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ were $(3\ 637.12 \pm 700.25)$ and $(3\ 644.48 \pm 651.24)$ $\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. The pharmacokinetic parameters of the test formulation and reference formulation in the postprandial group were as follows: $C_{\max}$ were $(1\ 018.18 \pm 336.79)$ and (883.97 ± 172.43) $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, AUC_{0-1} were $(3\ 974.56 \pm 963.76)$ and $(3\ 924.70 \pm 943.83)$

$\text{h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$ were $(4\,192.17 \pm 1081.81)$ and $(4\,143.90 \pm 1068.71) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$; the 90% confidence intervals of the ratios of the pharmacokinetic parameters of the test formulation and reference formulation (test formulation/reference formulation) under fasting and postprandial conditions were all within the statistically equivalent range. **Conclusion** Torasemide tablets test formulation and the reference formulation have bioequivalence under both fasting and postprandial administration conditions.

Key words: torasemide tablets; bioequivalence; pharmacokinetics; potent diuretic

托拉塞米于1980年代开发,并于1990年代初在欧洲首次获批上市。与传统袪利尿剂(如呋塞米)相比,托拉塞米具有更高的生物利用度和更长的作用时间,且对电解质平衡的影响较小,通过抑制肾小管髓袢升支粗段 $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共转运体,减少钠和氯的重吸收,从而增加尿液排泄,减轻水肿和降低血压,在临床应用中逐渐受到青睐^[1-2]。本研究以湖北亨迪药业股份有限公司生产的托拉塞米片(规格:10 mg)为受试制剂,按生物等效性试验的有关规定^[3],以 MEDA Pharma GmbH & Co. KG 持证的托拉塞米片(商品名:Unat,规格:10 mg)为参比制剂,进行空腹/餐后状态下人体生物等效性试验,旨在探讨托拉塞米片国内仿制药与国外原研药是否具有生物等效性^[4]。

材料、对象与方法

1 材料

药品与试剂 托拉塞米片受试制剂(test preparation, T),规格:每片10 mg,批号:20220505N,批准文号:国药准字 H20247099,湖北亨迪药业股份有限公司生产。托拉塞米片参比制剂(reference preparation, R),规格:每片10 mg,商品名:Unat,批号:B2001378, MEDA Pharma GmbH & Co. KG 公司持证生产。托拉塞米对照品,含量:99.57%,批号:22-06-0702, SINCO PHARMACHEM 公司生产。托拉塞米-d7(内标),含量:98.6%,批号:1266-085A3,加拿大 TLC 公司生产。

仪器 ExionLC AD Pump 液相色谱泵,TRIPLE QUAD 5500 质谱仪,均为美国 SCIEX 公司产品。

2 受试者选择

本试验方案实施前经河南省传染病医院(郑州市第六人民医院)药物(器械)临床试验伦理委员会审核批准,伦理批件号:IEC-2023-024-01。临床试验平台登记号:CTR20231672。所有受试者均签署知情同意书。

入选标准 ① 健康受试者,男女兼有,18 周岁以

上(包括18周岁);②男性受试者体重不低于50.0 kg、女性受试者体重不低于45.0 kg,体重指数在19.0~26.0 $\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 范围内(包括临界值);③受试者(包括男性受试者)本人及其配偶/伴侣未来3个月内无妊娠计划(包括捐精和捐卵计划)且自愿采取有效避孕措施;④能够与研究人员进行良好的沟通,理解并服从研究的要求。

排除标准 ①有磺酰脲类药物、食物或其他过敏史者,或已知对托拉塞米及制剂辅料过敏者;②筛选期生命体征、体格检查、12-导联心电图检查、实验室检查(包括血常规、尿常规、血生化、凝血功能)经研究者判断异常有临床意义者;③既往有毒品使用史或药筛检查(包括吗啡、甲基安非他明、氯胺酮、二亚甲基双氧安非他明、四氢大麻酚酸)阳性者;肝炎(包括乙肝和丙肝)、梅毒及艾滋病筛选任意一项阳性者;④首次服用研究药物前6个月内接受过手术、计划在试验期间接受手术者或试验结束后1周内有计划手术者,已接受过会影响药物吸收、分布、代谢、排泄的手术者;⑤在首次服用研究药物前3个月内服用过研究药品或参加了其他药物临床试验并接受试验药物;在首次服用研究药物前28天内服用了任何处方药、非处方药、任何维生素产品、保健品或草药。

3 分组、给药方案与血样采集

本研究按单中心、随机、开放、单次给药、单剂量、双周期、双交叉临床研究方案设计。清洗期为2 d,分为空腹和餐后试验。

受试者于给药前2天入住I期病房,统一饮食,保证试验前禁食不禁水至少10 h。空腹给药组试验当天早上根据随机化结果按照给药方式口服受试制剂1片(10 mg)或参比制剂1片(10 mg),餐后给药组在进食高脂高热餐后 $30.00 \text{ min} \pm 30 \text{ s}$,根据随机化结果按照给药方式口服受试制剂1片(10 mg)或参比制剂1片(10 mg)。空腹和餐后试验均在服药后约4 h 和10 h 分别进食午餐和晚餐。

空腹和餐后试验采血时间点一致,两组均在第1天给药前0.00 h(给药前60.00 min内)和给药后

0.50、1.00、1.50、2.00、2.50、3.00、3.50、4.00、4.50、5.00、5.50、6.00、7.00、8.00、9.00、10.00、11.00、12.00、14.00 h 采集静脉血。每次采集约 3 mL(不包括每次采血前 0.5~0.8 mL 的弃血)至含 K_2EDTA 的抗凝管中,4℃,4 822 rpm 离心 10 min,在采血 2 h 内将所有血浆样品转移置于 -20℃ 及以下冰箱暂存,采血后 24 h 内将所有血浆样品转移置于 -60℃ 及以下冰箱保存。间隔 2 d 清洗期后进行交叉,第二周期试验流程同第一周期。

4 测定方法与血浆样品处理

本研究中方法学建立和生物样本检测由天津汉一医药科技有限公司完成。

色谱条件 色谱柱: Shimadzu Shim-pack GISS-HP 3 μm C_{18} 2.1 $\times$ 50 mm, SN: 20H11316; 流动相 A: 含 2 mM 乙酸铵的水溶液; 流动相 B: 甲醇; 流速: 0.4000 mL/min; 柱温: 40℃; 进样量: 2.00 μL 。梯度洗脱程序: 0~0.30 min, 30% B; 0.30~0.40 min, 30%→90% B; 0.40~1.30 min, 90% B; 1.30~1.40 min, 90%→30% B; 1.40~2.00 min, 30% B。

质谱条件 在多反应监测模式下,以电喷雾电离源正离子模式作为离子化方式进行样品浓度检测。离子喷雾电压: 4 500 V; 温度: 500℃; 气帘气: 35 psi, 碰撞气: 7 Unit; 托拉塞米片的离子对为 m/z 347.0→261.9, 托拉塞米片-d7 的离子对为 m/z 354.1→261.8。托拉塞米片和内标的去簇电压分别为 20 和 40V, 碰撞能量分别为 48 和 20V。

血浆样品处理 待测样品在室温黄光下融化后,涡旋混匀; 取待测样品 50.0 μL 至 12 连排管中; 加入内标工作液 20 μL , 加入沉淀剂 330 μL , 涡旋 1 min; 4℃, 3 700 rpm 离心 10 min, 取上清液 100 μL 于已添加 100 μL 上清液稀释液的进样套管中, 涡旋混匀, 置 4℃ 自动进样器待进样分析。

5 方法学考察与评价

专属性 通过检测 6 个不同来源的非溶血、非高脂的空白样品, 每个基质处理一个样品评估空白基质中内源性物质对待测物和内标的干扰。通过检测空白混合基质(6 个不同来源)中只添加内标不添加待测物的 STD0 样本($n=6$)评估内标对待测物的干扰。通过检测空白混合基质(6 个不同来源)中只添加待测物不添加内标的目标定量上限(upper limit of quantitation, ULOQ)浓度水平的样本($n=6$)进行评估待测物对内标的干扰。结果显示, 托拉塞米及内标的峰形良好, 待测物及内标保留时间分别为 1.14 和 1.15 min。空白血浆样品内源性物质不干扰待测物和内标的测定, 待测物和内标之间的干扰也均符合接受标准, 结果见图 1。

标准曲线与定量下限 标准曲线包含 8 个浓度水平(40.0, 80.0, 200.0, 500.0, 1 000.0, 3 000.0, 6 400.0 和 8 000.0 $ng \cdot mL^{-1}$)的校正标样, 托拉塞米的目标定量下限(low limit of quantitation, LLOQ)为 40.0 $ng \cdot mL^{-1}$, ULOQ 为 8 000 $ng \cdot mL^{-1}$ 。基质中托拉塞米的线性范围为 40.0~8 000 $ng \cdot mL^{-1}$ 。该范围内, 以托拉塞米峰面积与托拉塞米-d7 峰面积之比与托拉塞米浓度作线性回归方程, 权重因子采用 $1/x^2$, R^2 均大于 0.9801。除定量下限外单个合格校正标样的相对误差(relative error, RE)在 -6.3%~7.0% 之间, 信噪比(S/N) ≥ 5 , 定量下限合格, 校正标样的 RE 在 -3.0%~3.3% 之间, 回归方程: $y=0.000555x+0.001545$, $R^2=0.9990$ 。

精密度与回收率 本实验中托拉塞米质控样品包含如下浓度水平: 120, 800, 4 000, 6 000 $ng \cdot mL^{-1}$ 。每个检测批中, 每个浓度的质控样品制备三个平行样品, 并满足质控样品数至少占该检测批中未知样品总数的 5%, 结果见表 1。

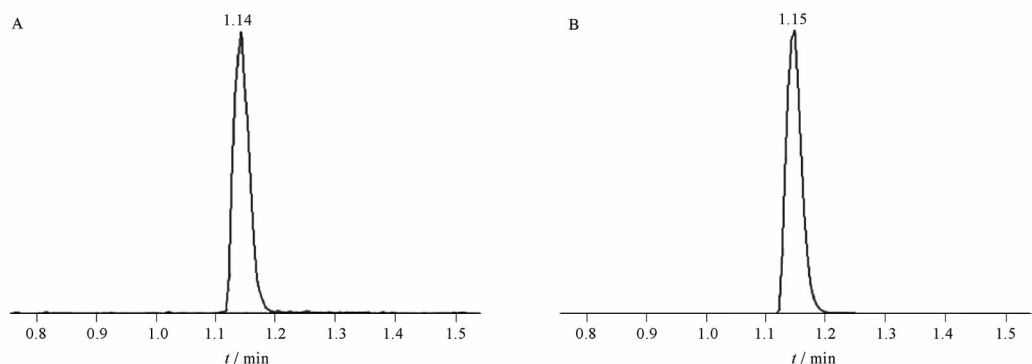


图1 托拉塞米(A)和托拉塞米-d7(B)典型色谱图

Figure 1 Typical chromatograms of torasemide (A) and torasemide-d7 (B)

表 1 血浆样本中托拉塞米浓度测定的精密度和回收率**Table 1** Precision and recovery of torasemide concentration determination in plasma samples

Concentration (ng · mL ⁻¹)	Intra-day (n = 6)		Inter-day (n = 18)		Recovery /%
	RSD/%	RE/%	RSD/%	RE/%	
120	3.69	2.5	5.19	4.2	99.76
800	5.34	0.9	7.31	0.8	103.32
4000	7.20	3.0	3.66	0.3	102.29
6000	2.67	1.8	2.57	4.3	100.75

RSD: Relative standard deviation; RE: Relative error.

基质效应 在低、中、高 3 个质控浓度水平下(内标为工作溶液浓度水平)评估基质效应。各浓度水平待测物和内标的基质效应因子(matrix factor, MF),分别通过计算含基质样品及不含基质溶液样品中待测物峰面积的比值或内标峰面积的比值得到。各浓度水平内标归一化的基质效应因子(IS normalized matrix factor),分别通过待测物 MF 除以内标 MF 计算得到。低、中、高浓度水平下,待测物内标归一化的 MF 的 % CV 均 ≤ 15.0% (实测值均为 1.0%)。这表明所用方法中基质效应对托拉塞米的测定无显著影响。

稳定性 样品在室温黄光和白光条件下放置 26 h 均稳定。样品在冷冻冰箱(-15℃至-30℃)储存 3 d 内稳定;在超低温冰箱(-60℃至-90℃)储存 49 d 内稳定。样品在冷冻冰箱(-15℃至-30℃)储存经过 5 次冻融循环后稳定;在超低温冰箱(-60℃至-90℃)储存经过 5 次冻融循环后稳定。

6 统计学处理

采用 Phoenix WinNonlin 8.0 软件进行主要 PK 参数计算和生物等效性评价。将主要药代参数 AUC_{0-1} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 C_{max} 经对数转换后进行方差分析(ANOVA)和双单侧 t 检验。计算受试制剂/参比制剂主要药代参数的几何平均值比率的 90% 可信区间,并进行等效

性比较,以 80.00% ~ 125.00% 作为等效标准。临床数据部分采用描述性统计分析,使用 SAS 9.4 软件,连续变量计算其例数、均值、标准差、中位数、最小值和最大值;计数和等级资料计算频数及构成比;采用列表形式详细描述合并用药的情况。

结 果

1 血药浓度-时间曲线

托拉塞米片空腹试验筛选 117 例受试者,入选 34 例受试者,其中男性受试者 27 例,女性受试者 7 例。34 例健康受试者中,所有受试者均为汉族;年龄为 (30.59 ± 6.41) 岁,体重为 (66.02 ± 8.31) kg,身高为 (170.22 ± 6.95) cm;体重指数为 (22.73 ± 1.89) kg · m⁻²。用药受试者 34 例,完成试验受试者 33 例,脱落例数 1 例,编号 K024,因为第一周期服药后在 T_{max} 中位数的两倍时间内发生呕吐。托拉塞米片餐后试验筛选 111 例受试者,入选 34 例受试者,其中男性受试者 25 例,女性受试者 9 例。34 例健康受试者中,33 名受试者为汉族,1 例为其他民族;年龄为 (31.56 ± 6.58) 岁,体重为 (63.66 ± 6.92) kg,身高为 (166.49 ± 8.13) cm,体重指数为 (22.94 ± 1.52) kg · m⁻¹。用药受试者 34 例,完成试验受试者 34 例。

在空腹和餐后条件下,受试者单次口服托拉塞米片 10 mg 后的血药浓度-时间半对数曲线,两组时-药曲线变化趋势基本一致,曲线结果见图 2。

2 药动学参数

健康受试者 2 种给药条件下口服受试制剂 T 和参比制剂 R 主要药动学参数见表 2。

3 生物等效性统计分析

根据试验得到的药动学参数计算 AUC_{0-1} 、 C_{max} 和

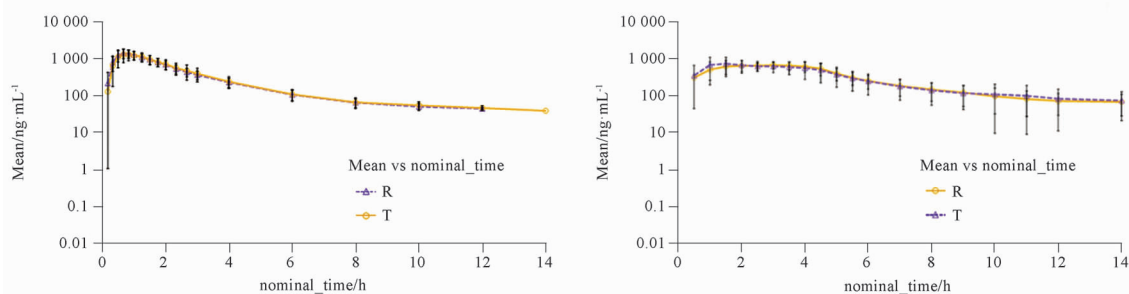


图 2 空腹(A)和餐后(B)受试者单次口服托拉塞米片受试制剂(T)和参比制剂(R)后托拉塞米片的平均血药浓度-时间半对数曲线图

Figure 2 The semi-logarithmic curves of the mean plasma concentration-time of torasemide tablets after single oral administration of the test formulation (T) and the reference formulation (R) in the fasting state (A) and postprandial state (B) of the subjects.

$AUC_{0-\infty}$ 几何均值的比值(T/R)。其 90% 置信区间均落在具有统计学意义的范围内,表明口服托拉塞米 2 种受试试剂在 2 种给药条件下均具有生物等效性,见表 3。

4 安全性评价

本试验的不良事件严重程度均为 1 级,无严重不良事件发生。空腹试验共有 11 例受试者发生了 14 例次不良事件,发生率 33.33% (11 例/33 例)。其中有 5 例受试者服用受试制剂后发生了 6 例次不良事件,发

生率 15.15% (5 例/33 例);有 6 例受试者服用参比制剂后发生了 8 例次不良事件,发生率 18.18% (6 例/33 例)。餐后试验共有 11 例受试者发生了 16 例次不良事件,发生率 32.35% (11 例/34 例),其中有 5 例受试者服用受试制剂(T)后发生了 8 例次不良事件,发生率 14.71% (5 例/34 例);有 6 例受试者服用参比制剂(R)后发生了 8 例次不良事件,发生率 17.65% (6 例/34 例)。主要的不良反应为:尿酸、甘油三酯、白细胞和谷丙转氨酶升高,头晕,恶心,低血压,呕吐。

表 2 空腹和进食状态药代动力学参数总结

Table 2 Summary of pharmacokinetic parameters in fasting and post – feeding states

Item	Fasting		Fed	
	Test (n = 33)	Reference (n = 33)	Test (n = 34)	Reference (n = 34)
T_{max}^* (h)	0.83 (0.5, 2.67)	0.67 (0.33, 1.5)	2 (1, 4, 5)	3 (1, 4, 5)
C_{max} (ng · mL ⁻¹)	1 664.91 ± 3 53.89	1 645.29 ± 363.80	1 018.18 ± 336.79	883.97 ± 172.43
AUC_{0-t} (h · ng · mL ⁻¹)	3 459.38 ± 659.07	3 468.21 ± 616.06	3 974.56 ± 963.76	3 924.70 ± 943.83
$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	3 637.12 ± 700.25	3 644.48 ± 651.24	4 192.17 ± 1 081.81	4 143.90 ± 1 068.71
λ_z (1/h)	0.31 ± 0.09	0.31 ± 0.09	0.28 ± 0.07	0.27 ± 0.06
$t_{1/2}$ (h)	2.48 ± 0.76	2.48 ± 0.74	2.61 ± 0.72	2.70 ± 0.65

* :Median (min, max).

表 3 托拉塞米在健康受试者空腹和餐后条件下的生物等效性结果

Table 3 Bioequivalence results of torasemide in healthy subjects under fasting and post – feeding states

Conditions	Pharmacokinetic parameters	Geometric mean and ratio (n = 34)			Individual intra – subject variation % CV	90% confidence interval
		Test (T)	Reference (R)	(T/R) %		
Fasting	C_{max} (ng · mL ⁻¹)	1 627.08	1 589.11	102.40%	21.49%	93.69% – 111.89%
	AUC_{0-t} (h · ng · mL ⁻¹)	3 402.10	3 413.91	99.70%	6.80%	96.87% – 102.52%
	$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	3 575.74	3 586.69	99.70%	6.73%	96.94% – 102.53%
Fed	C_{max} (ng · mL ⁻¹)	970.08	871.24	111.30%	19.59%	102.62% – 120.82%
	AUC_{0-t} (h · ng · mL ⁻¹)	3 872.02	3 810.53	101.60%	3.74%	100.01% – 103.24%
	$AUC_{0-\infty}$ (h · ng · mL ⁻¹)	4 073.91	4 014.02	101.50%	3.69%	99.92% – 103.09%

讨 论

本研究成功评价了湖北亨迪药业股份有限公司生产的托拉塞米片(受试制剂)与 MEDA Pharma GmbH & Co. KG 生产的 Unat(参比制剂)在健康中国成年受试者中,于空腹与餐后状态下的生物等效性。药代动力学参数分析结果显示,在两种条件下,受试制剂与参比制剂的主要药代动力学参数(C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$)的几何均值比的 90% 置信区间均落在 80.00% ~ 125.00% 的预设生物等效性区间内。结果

表明,两种制剂在人体内的吸收速率与吸收程度在统计学上差异无统计学意义,满足生物等效性的标准。这为受试制剂与已在临床广泛使用且疗效确切的参比制剂具有生物等效性提供了关键证据,意味着在临床治疗中,两种制剂可以预期产生相似的疗效与安全性^[5]。

托拉塞米作为一种高效能的髓袢利尿剂,其生物利用度相对较高且个体差异较小,这对仿制药的质量控制提出了更高要求^[6]。本研究结果显示,在餐后条件下,托拉塞米的达峰时间(T_{max})有所延长, C_{max} 有一定程度的降低,这与已知的食物效应——即高脂餐食

可能延缓胃排空、影响药物溶出与吸收——相符。然而,尽管存在这种食物对吸收速率的影响,受试与参比制剂受影响的趋势和程度是一致的,其相对生物利用度的核心指标(AUC和 $C_{\max}$ 的比值)并未因进食条件而改变,这进一步强化了生物等效结论的稳健性^[7]。

综上所述,本研究通过严谨的试验设计与科学的统计分析,确证了湖北亨迪药业生产的托拉塞米片(受试制剂)与参比制剂 Unat 在健康中国受试者空腹及餐后状态下具有生物等效性。

参考文献:

- [1] FOWLER S F, MURRAY K M. Torsemide: A new loop diuretic [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1995, 52(16): 1771—1780.
- [2] 高林,王美蓉,陈付成. 口服托拉塞米与呋塞米在心衰维持治疗中疗效的比较[J]. *药学研究*, 2023, 42(9): 730—733.
- [3] 国务院办公厅. 国务院办公厅关于开展仿制药质量和疗效一致性评价的意见[EB/OL]. 2016 - 02 - 06 [2025 - 06 - 06]. http://www.gov.cn/zhengce/content/2016-03/05/content_5049364.htm.
- [4] 国家药品监督管理局药品审评中心. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则[EB/OL]. 2016 - 03 - 18 [2025 - 06 - 06]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/domesticinfo?page?zdzyIdCODE=1e218f70d9b7c99c2663de9f6655bc5b>.
- [5] 国家药品监督管理局,国家卫生健康委员会. 药物临床试验质量管理规范[EB/OL]. 2020 - 04 - 26 [2024 - 06 - 06]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/xzhgfxwj/20200426162401114.html>.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:通则 466—472.
- [7] 李晓波,徐志勇,刘瑞东,等. LC-MS/MS法测定大鼠血浆中托拉塞米浓度及其药代动力学研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(15): 2306—2309.

(收稿日期 2025 - 06 - 25)

· 科学文摘 ·

Vutrisiran 对转甲状腺素蛋白淀粉样变性 心肌病患者心脏结构和功能的影响

引自: JERING KS, FONTANA M, LAIREZ O, *et al.* Effects of vutrisiran on cardiac structure and function in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy: Secondary outcomes of the HELIOS - B trial. *Nat Med*, 2025, 31(10): 3560—3568.

在 HELIOS - B 随机临床试验中,核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)干扰治疗药物 vutrisiran 降低了转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病(transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy, ATTR - CM)患者全因死亡率和复发性心血管事件风险。本次对 HELIOS - B 研究的二次分析评估了 vutrisiran 对 ATTR - CM 患者心脏结构和功能超声心动图指标的影响(共纳入 654 例患者,其中 93% 为男性)。治疗 30 个月后,与安慰剂组相比,vutrisiran 治疗可延缓以下指标的恶化:平均左室壁厚度增幅(最小二乘均值差: - 0.4 mm; 95% 置信区间: - 0.8 ~ 0.0; $P=0.03$)和左心室质量指数(- 10.6 g/m²; 95% 置信区间: - 18.0 ~ - 3.3; $P<0.01$)。同时 vutrisiran 还能减缓左心室射血分数(2.0%; 95% 置信区间: 0.3 ~ 3.7; $P=0.02$)、绝对整体纵向应变(1.2%; 95% 置信区间: 0.7 ~ 1.7; $P<0.01$)及左心室每搏输出量(4.1 ml; 95% 置信区间: 1.7 ~ 6.4; $P<0.01$)的下降幅度,并显著降低舒张早期二尖瓣血流速度与二尖瓣环组织速度比值(- 2.0; 95% 置信区间: - 2.9 ~ - 1.2; $P<0.01$)与舒张早期/晚期二尖瓣血流速度比值(- 0.3; 95% 置信区间: - 0.6 ~ 0.0; $P=0.04$)。