

· 生物治疗 ·

慢性乙型肝炎的抗病毒研究进展

操 跃^{1,2}, 钱其军² (1. 福建医科大学第一临床医学院, 福建 福州 350108; 2. 第二军医大学附属东方肝胆外科医院肿瘤生物治疗科、病毒基因治疗实验室, 上海 200438)

[摘要] 慢性乙型肝炎是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的全球性传染病, HBV感染是我国肝硬化、原发性肝癌的重要原因。目前, 干扰素类与核苷(酸)类似物抗病毒药物已广泛应用于临床, 在一定程度上抑制了病毒的复制并控制了疾病的发展, 但仍未从根本上清除病毒; 各种治疗性疫苗在抗 HBV 方面也取得了一定疗效, 但临床效果不佳。目前不少研究表明, 生物免疫治疗可以成功清除体内的 HBV, 从而为乙肝的治疗带来新的希望。

[关键词] 乙型肝炎病毒; 核苷酸类似物; 干扰素; 治疗性疫苗; 生物免疫疗法

[中图分类号] R512.62 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2015)06-0561-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2015.06.022

Progress in study of antiviral effect of chronic hepatitis B

CAO Yue^{1,2}, QIAN Qijun² (1. First Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350108, China; 2. Laboratory of Gene and Viral Therapy, Department of Biotherapy, Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200438, China)

[Abstract] Chronic hepatitis B is a worldwide infectious diseases caused by hepatitis B virus (HBV). HBV infection is an important reason for liver cirrhosis and liver cancer in our country. Currently, the interferon and nucleoside analogs antiviral drugs (nucleotides) is widely used in clinical practice. These drugs inhibit the replication of the virus and disease development to a certain extent, but not fundamentally eliminate the virus. Various therapeutic vaccines have also made certain curative effect in anti HBV, but the effect is not perfect clinically. At present, many research results demonstrate that biological immunotherapy can successfully eliminate HBV virus in the body, therefore it has brought a new hope for the treatment of hepatitis B.

[Key words] hepatitis B virus; nucleoside analogues; interferons; therapeutic vaccines; biological immunotherapy

慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B, CHB)是由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)引起的一种全球性公共卫生疾病。全世界有近 40 亿的 HBV 携带者, 每年大约有 75 万人因乙肝反复发病导致的并发症, 如肝衰竭、肝硬化、肝癌、肝性脑病、上消化道出血等而死亡。我国的乙肝患者约占全球的 1/2, 并且每年乙型病毒性肝炎的新发感染者达 10 万人之多。在这些慢性感染者中, 90% 是在婴幼儿时期被感染且伴随一生, 其原因不明。

1 HBV 与免疫的关系

HBV 是一种部分双链 DNA 病毒, 属于肝脱氧

核糖核酸病毒科家族^[1]。基于表面抗原的决定因素和 8 个核苷酸序列基因型(A~H), HBV 被分为 4 种血清型: adr、adw、ayr 和 ayw。研究表明, 不同的血清型可能与疾病的严重程度和治疗疗效有关。HBV 的复制周期始于病毒进入肝细胞, 由 pre-S1 绑定区域的病毒颗粒细胞钠牛磺胆酸盐协同转运多肽, 将裸露的 HBV 导入肝细胞内。在此过程中有两个关键步骤: ①形成共价闭环 DNA(cccDNA), cccDNA 与 HBV 的免疫耐受有关, 至今尚无一种药物可以清除与肝细胞核内基因整合的 cccDNA, 从而导致乙肝的反复发病。②复制通过 RNA 作为中间体反转录, 这是嗜肝 DNA 病毒独特的复制方式。整个逆转录过程无校正功能, 有先天的错误倾向, 导致了 HBV 的多样变异性, 如 N146S 突变可以阻止 HBV 表面蛋白糖基化^[2], P120S 的突变可能与 HBV 的免疫耐受有关^[3]。而核酸的成熟可能最终增强其抗药性, 或通过细胞外分泌使 HBV 颗粒感

[作者简介] 操 跃, 硕士研究生. Tel: 13122832159; E-mail: 290031131@qq.com

[通讯作者] 钱其军, 主任医师. 研究方向: 免疫细胞过继治疗及肿瘤的基因、病毒治疗. E-mail: qianqj@sino-gene.cn

染其他肝细胞^[4]。我们需要通过更深入地了解 HBV 周期,以研究出抗 HBV 的新方案。

人体感染 HBV 也和机体的免疫系统功能不正常有关,CHB 患者通常免疫系统功能低下。免疫系统的紊乱及特异性抗乙肝免疫力低下造成肝细胞反复坏死、再生,最终形成肝硬化,进而发生恶变。

1.1 适应性免疫系统功能低下 免疫学因素可能最主要的因素,包括:①抗原提呈细胞,特别是树突状细胞(DC)数量减少、功能减弱,导致其提呈抗原的能力及刺激免疫反应的强度均低于正常人^[5,6];②调节性 T 细胞(Treg 细胞)是机体最重要的免疫调节细胞,具有抑制免疫反应、炎症、免疫损伤等功能,CHB 患者体内 Treg 细胞明显增多,有利于 HBV 感染所导致的免疫耐受;③T 细胞表面一些共抑制分子表达增加,包括 PD-1、CTLA-4 以及 Tim-3 等。HBV 特异性 T 细胞的缺失或克隆麻痹是 HBV 慢性感染的主要特征之一。干扰介质(Bim)主要通过诱导 CD127 低表达使抗 HBV 特异性 T 细胞凋亡增加,从而发挥作用^[7]。CHB 患者非特异性 CD8(+)T 细胞功能紊乱导致肝损伤,CD8(+)T 细胞产生 IL-2 的能力和增殖能力显著下降,但同时 CD8T 细胞产生促炎症因子 IFN 和 TN 的功能却未损伤,因而引起非特异性炎症损伤和反复的肝功能损伤,肝细胞坏死、再生^[8]。

1.2 天然免疫系统功能紊乱 CHB 患者肝内天然免疫细胞自然杀伤细胞(NK)和自然杀伤 T 细胞(NKT)大量聚集,以抗原非依赖方式识别并消除肝炎病毒感染的肝细胞是造成肝损伤的重要原因。

2 抗病毒药物

CHB 患者有 15%~40% 发展为肝硬化,其中又有 2%~5% 的患者发展为肝细胞癌(hepatic cell carcinoma, HCC)^[9],因此,对每一名 CHB 患者都应进行抗病毒治疗。目前国内批准用于抗 HBV 的药物有:干扰素类与核苷(酸)类似物,包括拉米夫定、阿德福韦酯、恩替卡韦和替比夫定^[10-12]。

2.1 干扰素 从血清学、生物医学、病毒学多方面增强其抗病毒作用,干扰素高剂量、长期治疗较低剂量、短期治疗,在使乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)水平、HBV-DNA 拷贝量下降率、HBeAg 血清转换率、丙氨酸转氨酶(ALT)降至正常的概率方面都有显著的统计学差异^[13]。干扰素与特异性受体结合,激活多种信号转导通路,诱导产生具有抗 HBV 的各种酶和蛋白质,抑制 HBV 的复制^[14]。通过上调抗病毒的免疫水平,在相对短的时间内达到 e 抗原血清

转换而停药。但总的受益人群仍只有约 30%。同时,部分患者会出现乏力、头痛、体重减轻等不良反应。

2.2 核苷(酸)类似物 它作用于 HBV 的聚合酶区,在病毒复制过程中,通过取代延长聚合酶链所需而结构相似的核苷,从而抑制病毒复制。在维持机体特异性抗 HBV 免疫水平的基础上治疗乙型肝炎,由于没有上调机体特异性抗乙肝免疫水平,出现 e 抗原血清转换并停药的比例较干扰素少。

近年来,为增加抗 HBV 的疗效并减少其耐药率,联合抗病毒模式被更多地应用于临床,干扰素类与核苷类药物联合应用对 HBV-DNA 拷贝量的下降率明显高于单用核苷类药物^[15],更多的数据表明,核苷类药物间的联合抗病毒治疗,可以达到降低 HBV-DNA 拷贝量的目的^[16],因此,需要更多的研究去证明联合抗病毒和单独抗病毒的疗效差异。目前,临床抗 HBV 药物取得了一定疗效,但各有其缺陷,都需长期服用,部分患者依从性差,终止服药后可能出现 CHB 急性重型发作,导致肝衰竭死亡的情况。

3 治疗性疫苗

近年来,研究者也在尝试使用主动免疫的方法治疗 HBV^[17-19]。现已证实 CHB 患者免疫功能低下,尤其是特异性 T 淋巴细胞反应无能和低下,使得机体对 HBV 呈现免疫耐受而不能产生特异性免疫应答,因此无法有效清除 HBV^[20]。治疗性疫苗正是通过打破 HBV 患者的免疫耐受,增强其免疫应答,达到清除病毒的目的。

3.1 蛋白疫苗的研究 将 HBV 重组蛋白制成疫苗,并增强其免疫原性,包括现有的重组乙肝表面抗原(HBsAg)疫苗、HBV 核心抗原(HBcAg)与 HBsAg 联用疫苗等,目前国外已做 I 期或 II 期临床试验,疗效短且治疗效果与对照组无显著差异^[21]。

3.2 DNA 疫苗的研究 模拟病毒的自然感染过程,希望通过激活机体对 HBV 的特异性细胞免疫达到抗 HBV 的效果。抗原主要在肌细胞表面表达,但因肌细胞表面缺乏共刺激因子 B7.1 与 B7.2,无法刺激足够强的免疫反应,而基因枪的应用可以解决这一问题,但因设备的限制使其无法得到广泛的应用^[22]。韩国研究人员将 DNA 疫苗和拉米夫定联用,患者耐受性好,有 50% 的患者病毒滴度降低,伴随产生 HBV 特异性分泌 IFN 的 T 细胞,CD4 记忆性 T 细胞在治疗结束 40 周后仍能被检测到,但该临床试验没有设对照组。常见的毒副作用包括注

射部位反应(39%)和转氨酶升高(11%),少数患者有严重的不良反应^[23,24]。

3.3 DC疫苗的研究 DC是目前已知的体内功能最强的抗原提呈细胞(APC),与其他APC相比,DC的最大特点是能够活化初始T细胞。CHB患者外周血中DC的增殖数量较正常人明显降低。研究者通过多种方式恢复和增强CHB患者DC的抗原提呈功能,表明该疫苗能够有效打破HBV耐受,刺激有效的特异性免疫应答,达到杀伤HBV的目的,目前仍处于研究阶段。

4 生物免疫治疗

研究表明,可以成功清除HBV的患者体内,通常有足够强的针对核心抗原的特异性细胞毒性T细胞(CTL)免疫应答。CTL清除HBV主要通过2条途径:胞毒途径和非溶胞途径^[25]。在特异性CTL清除病毒的过程中,非溶胞途径可能扮演着更为重要的角色^[26],但一般CHB患者体内的免疫反应低下。根据对HBV变异多样性的分析,HBV分为8种(A~H),不同地区感染的HBV病毒有所差异,且不同的基因型病毒对疾病的进展及预后的影响不同。我国HBV主要是B型和C型,B型较C型较少引起肝脏的损伤和疾病的进展^[27]。通常我们主要鉴定2种HBV变体:HBV-SH(SH)和HBV-SH-DPS(SH-DPS)。SH和SH-DPS的共表达可以增加HBV的复制,导致核心抗原的融合,用其感染小鼠,发现小鼠可以诱导更强的特异性CTL免疫应答^[28]。这就要求明确可诱导特异性CTL反应的免疫靶点。

由于同种异型抗原(MHC)的限制性,不同免疫靶点对CTL的亲合力高低不同,导致抗病毒的免疫反应强弱也不同。现已明确44个与HLA-1型相关、32个与HLA-2型相关的乙肝特异性抗原,大多数HLA-1类抗原可以明确在HLA-A2阳性患者体内有影响HBV急性感染的作用,在表位和基因型之间有重要的变异性。新的抗HBV免疫疗法可能为患者带来希望,但目前仍处于实验阶段。

HBV明确的某一抗原靶点可以刺激特异性CTL反应,对抗HBV而言有重要作用。中国人的HLA-A33阳性率(6%~20.9%)较其他人种高,严重的乙型肝炎患者较康复者高表达HLA-A33基因型,慢性感染HBV的患者HLA-A33基因型表达更多。利用MHC的限制性,从B、C型HBV病毒中提取S、C、X和P蛋白中HLA-A33高亲和力的多肽,我们发现了5个高亲和力的多肽:HBs245~

253、HBs335~343、HBc119~127、HBc104~112、HBp391~399。研究表明,这5种多肽均可诱导足够强的特异性CTL免疫反应,其中HBp391~399增强诱导CTL反应的能力最强^[29]。

同时,通过研究MHC的限制性,我们了解到HBcAg阳性率较HBsAg覆盖的人群范围更广,亲和力和刺激CTL反应更强,但需要更多的数据加以证明。HBsAg诱导刺激特异性CTL免疫应答弱,脑苷脂(α -galactosylceramide α -GalCer)是一种特殊的自然杀伤细胞兴奋剂,可以刺激诱导吡啶胺、加双氧酶的产生^[30]。脑苷脂可以增强HBsAg诱导刺激特异性CTL免疫应答的强度^[31-33],但吡啶胺、加双氧酶可以抑制特异性CTL免疫应答的强度。我们通过抑制吡啶胺、加双氧酶的活性,可以增强HBsAg和 α -GalCer诱导刺激特异性CTL免疫应答的强度。

乙型肝炎核心抗原(HBcAg)的141~149基因片段与HLA-A2的CTL细胞高亲和力,可以诱导特异性CTL反应,以其作为免疫靶点,可以使HBsAg转阴率达到35.5%,且HBV-DNA拷贝量下降率有统计学差异。HBcAg 18~27被广泛用于作为HBV的免疫靶点诱导特异性CTL反应^[34,35],但其免疫应答大多很弱。Tap相关蛋白(Tapasin)是一个内质网分子伴侣。近年来研究表明,胞浆转导肽(cytoplasmic transduction peptide,CTP)-HBcAg 18~27-Tapasin融合蛋白可以进入树突状细胞内^[36],在体外可以增强T细胞应答,并有效地产生特异性CTL。现研究表明,CTP-HBcAg 18~27-Tapasin融合蛋白相对于CTP-HBcAg 18~27融合蛋白和HBcAg 18~27-Tapasin融合蛋白,高表达IFN- γ 、IL-2和特异性CTL细胞,并且融合蛋白诱导增强的特异性CTL反应可以降低HBV-DNA和HBsAg的水平及HBsAg和HBcAg在肝组织中的表达。

5 总结

90%的CHB在婴幼儿时期感染,目前没有治愈的方法,临床上用于抗HBV的治疗主要是核苷类似物和干扰素类。但两者各有其缺陷,尚无法满足患者的需求。近年来,研究者从HBV和机体免疫系统的联系方面做了大量研究及临床试验,试图打破感染HBV后机体的免疫耐受,并取得了一定成绩。大量数据表明:特异性CTL免疫反应是消除HBV的关键,相信在不久的将来,细胞免疫治疗CHB定能取得令人满意的疗效。

【参考文献】

- [1] Robinson WS, Lutwick LI, *et al.* The virus of hepatitis, type B (first of two parts) [J]. *N Engl J Med*, 1976, 295: 1168-1175.
- [2] Ito K, Qin Y, Guarnieri M, *et al.* Impairment of hepatitis B virus virion secretion by single-amino-acid substitutions in the small envelope protein and rescue by a novel glycosylation site [J]. *Virology*, 2010, 84: 12850-12861.
- [3] Shin D, Kim SI, Kim M, *et al.* Efficient inhibition of hepatitis B virus replication by small interfering RNAs targeted to the viral X gene in mice [J]. *Virus Res*, 2006, 119: 146-153.
- [4] Roingard P, Lu SL, Sureau C, *et al.* Immunocytochemical and electron microscopic study of hepatitis B virus antigen and complete particle production in hepatitis B virus DNA transfected HepG2 cells [J]. *Hepatology*, 1990, 11(2): 277-285.
- [5] Kanto T, Inoue M, Miyatake H, *et al.* Reduced number impaired ability of myeloid and plasmacytoid dendritic cell polarize T helper cells in chronic hepatitis C virus infection [J]. *J Infect Dis*, 2004, 190(11): 1919-1926.
- [6] van der Molen RG, Sprengers D, Binda RS, *et al.* Function impairment of myeloid and plasmacytoid dendritic cells in patients with chronic hepatitis B [J]. *Hepatology*, 2004, 40(3): 738-746.
- [7] Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC, *et al.* Regulatory cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection [J]. *Hepatology*, 2005, 41(4): 771-778.
- [8] Xu D, Fu J, Jin L, *et al.* Circulating and liver resident CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells actively influence the antiviral immune response and disease progression in patients with hepatitis B [J]. *J Immunol*, 2006, 177(1): 739-747.
- [9] Sandalova E, Laccabue D, Boni C, *et al.* Increased levels of arginase in patients with acute hepatitis B suppress antiviral T cells [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(1): 78-87.
- [10] Zhang Z, Zhang S, Zou Z, *et al.* Hypercytolytic activity of hepatic natural killer cells correlates with liver injury in chronic hepatitis B patients [J]. *Hepatology*, 2011, 53(1): 73-85.
- [11] Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, *et al.* Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(5 suppl 1): S35-S50.
- [12] Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, *et al.* Pegylated interferon- α -2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomized trial [J]. *Lancet*, 2005, 365(9454): 123-129.
- [13] Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, *et al.* Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(26): 2682-2695.
- [14] Dienstag JL. Drug therapy: hepatitis B virus infection [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1486-500.
- [15] Gish RG, Lok AS, Chang TT, *et al.* Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133: 1437-1444.
- [16] Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F, *et al.* Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis [J]. *Gut*, 2013, 62: 760-765.
- [17] Barbaro G, Zechini F, Pellicelli AM, *et al.* Long-term efficacy of interferon- α -2b and lamivudine in combination compared to lamivudine monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial [J]. *Hepatology*, 2001, 35: 406-411.
- [18] Petersen J, Ratziu V, Buti M, *et al.* Entecavir plus tenofovir combination as rescue therapy in pre-treated chronic hepatitis B patients: an international multicenter cohort study [J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 520-526.
- [19] Michel ML, Tiollais P. Hepatitis B vaccines: protective efficacy and the therapeutic potential [J]. *Pathol Biol*, 2010, 58(4): 288-295.
- [20] Sheppard CW, Samar EP, Finely L, *et al.* Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination [J]. *Epidemiol Rev*, 2006, 28: 112-125.
- [21] Chen HL, Chang MH, Ni YH, *et al.* Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: ten years of mass vaccination in Taiwan [J]. *JAMA*, 1996, 276(11): 906-908.
- [22] 贺学新. 非核苷类似物在慢性乙肝治疗中的应用 [J]. *现代医药卫生*, 2008, 24(5): 717-718.
- [23] Betanourt AA. Phase I clinical trial in healthy adults of a novel vaccine candidate containing recombinant hepatitis B surface and core antigens [J]. *Int J Infect Dis*, 2007, 11(5): 394-401.
- [24] Hu ZB, Liu Y, Zhai XJ, *et al.* New loci associated with chronic hepatitis B virus infection in Han Chinese [J]. *Nat Genet*, 2013, 45(12): 1499-1503.
- [25] Rehmann B. Intrahepatic T cells in hepatitis B: viral control versus liver cell injury [J]. *J Exp Med*, 2000, 191: 1263-1268.
- [26] Bertoletti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection [J]. *Hepatology*, 2003, 38(1): 4-13.
- [27] Shiina S, Fujino H, Uta Y, *et al.* Relationship of HBsAg subtypes with HBeAg/anti-HBe status and chronic liver disease. Part I: analysis of 1744 HBsAg carriers [J]. *Am J Gastroenterol*, 1991, 86(7): 866-871.
- [28] Chen X, Tang Y, Zhang Y, *et al.* Peptide Tapasin modification on the intracellular epitope HBeAg18-27 enhances HBV-specific CTL immune response and inhibits hepatitis B virus replication *in vivo* [J]. *Lab Invest*, 2014, 94(5): 478-490.
- [29] Pan XW, Ding HG, Zhou XY, *et al.* Identification of hepatitis B virus-specific CTL epitopes presented by HLA-A*33:03 in peripheral blood mononuclear cells from patients and transgenic mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449: 135-140.
- [30] Ito H, Hoshi M, Ohtaki H, *et al.* Ability of IDO to attenuate liver injury in a galactosylceramide-induced hepatitis model [J]. *J Immunol*, 2010, 185(8): 4554-4560.

- [31] Ito H, Seishima M. Regulation of the induction and function of cytotoxic T lymphocytes by natural killer T cell [J]. *Biomed Biotechnol*, 2010, 10: 641-757.
- [32] Kim D, Hung CF, Wu TC, *et al*. DNA vaccine with α -galactosylceramide at prime phase enhances anti-tumor immunity after boosting with antigen-expressing dendritic cells [J]. *Vaccine*, 2010, 28: 7297-305.
- [33] Ito H, Ando K, Ishikawa T, *et al*. Role of Va14+ NKT cells in the development of hepatitis B virus-specific CTL: activation of Va14+ NKT cells promotes the breakage of CTL tolerance [J]. *Int Immunol*, 2008, 20: 869-879.
- [34] Akbar SM, Chen S, Al-Mahtab M, *et al*. Strong and multi-antigen specific immunity by hepatitis B core antigen (HBcAg)-based vaccines in a murine model of chronic hepatitis B: HBcAg is a candidate for atherapeutic vaccine against hepatitis B virus [J]. *Antiviral Res*, 2012, 96: 59-64.
- [35] Chen W, Shi M, Shi F, *et al*. HBcAg-pulsed dendritic cell vaccine induces Th1 polarization and production of hepatitis B virus-specific cytotoxic T lymphocytes [J]. *Hepatol Res*, 2009, 39: 355-365.
- [36] Chen X, Liu H, Tang Z, *et al*. The modification of Tapasin enhances cytotoxic T lymphocyte activity of intracellular delivered CTL epitopes *via* cytoplasmic transduction peptide [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (ABBS, Shanghai)*, 2013, 45 (3): 203-212.
- [收稿日期] 2015-02-10 [修回日期] 2015-07-13
[本文编辑] 李睿曼

(上接第546页)

地,临床药学的实践教学先天不足。只能倾向于研究药物的临床应用,但有些课题偏基础,且缺乏医院老师的直接指导。因此,临床药学研究生教育应当从实际出发,根据各院校的专长、条件和优势,量力而行,切不可大包大揽,以免误人子弟。另一方面,强化临床药学实践能力需要从细节着手。例如,美国大学的临床药学实习中,学生在各科轮转的同时,还要学习临床药学课程和临床医学课程,参与讨论并进行实验等。如肯塔基大学的学生在实习期间从事药学监护和药物调配工作,还要填写一些表格,包括实习地点评价、资金管理、信息资源、药物管理政策、地区健康监护评价、最畅销200种药品的处方情况、日常实习、文献阅读等^[2]。

3.3 规范临床药学教学质量标准,完善培养模式的架构设计 近年来,为了形成规范化临床药师工作体系,以提高临床用药安全性,国家卫生计生委在全国范围内开展了临床药师在职规范化培训,上海等部分大城市也开展了区域性的临床药师岗位培训,参加培训的学员首先被要求在医疗机构药学部门工作2年以上,药学专业人员担任临床药师职位还需要经过0.5~1年的临床药师规范化培训。临床药学专业学位研究生培养模式也可以借鉴已日趋成熟的临床药师在职培训教学环节和带教模式,如开展药学问诊、药学查房、病例讨论、药历书写、典型案例分折、文献分析报告、床边教学以及案例考核等。院校可借助已有的临床药师培训基地,建立研究生临床见习和实习基地,与医院临床药师紧密协作,建立研究生培养校内、校外双导师制,实现院校教育与岗位培训的无缝衔接。此外,如果临床药学专业学位研究生在读期间就能参与培训并通过考核,毕业时

就可以被授予《临床药师岗位培训证书》,这不失为评价院校教学质量和研究生个人能力水平的一种规范化标准。惟有如此,才能将临床药学研究生培养与临床药师人才需求真正对应起来,培养出满足实际需求的高水平专业人才。

【参考文献】

- [1] 杨男,胡志强,王凌,等.我国临床药学学校教育的现状调查分析[J].*中国新药杂志*, 2013, 22(20): 2453-2460.
- [2] 谢晓慧,邵宏,海沙尔江.中国临床药学院教育的现状分析与展望[J].*药品评价*, 2010, 7(22): 2-6.
- [3] 中华人民共和国教育部.2002年备案的一级学科范围内自主设置学科、专业名单[EB/OL](2013-09-30)[2014-10-25].http://www.moe.edu.cn/publicfiles/business/htmlfiles/moe/moe_835/200506/9168.html.
- [4] 中华人民共和国教育部.2003年备案的一级学科范围内自主设置学科、专业名单[EB/OL](2013-09-30)[2014-10-25].http://www.moe.edu.cn/publicfiles/business/htmlfiles/moe/moe_835/200506/9190.html.
- [5] Jiang JH, Liu Y, Deng P, *et al*. Bachelor's degree programs in clinical pharmacy in China [J]. *Am J Pharm Edu*, 2012, 76 (8): 146-151.
- [6] 李晓平,邵宏,唐忠婷.国外52所大学临床药学专业研究生教学体系的比较研究[J].*中国药事*, 2007, 21(11): 933-938.
- [7] 北京大学药学院药事管理与临床药理学系.实践教学基地简介[EB/OL](2014-11-26)[2015-05-15].<http://dpacp.sps.bjmu.edu.cn/sjjxd/index.htm>.
- [8] 复旦大学临床药理学网.临床实践[EB/OL](2012-07-12)[2014-10-25].http://leyx.fudan.edu.cn/content.aspx?info_lb=454&flag=140.
- [9] 武汉大学药学院.系所介绍[EB/OL](2011-11-23)[2014-10-25].<http://www.pharm.wu.edu.cn/NewsDetail.asp?MaxSort=xygk&MaxUrl=about&id=449>.
- [收稿日期] 2014-07-09 [修回日期] 2015-05-18
[本文编辑] 李睿曼