

再论中药注射剂的合理性——基于红花注射液和喜炎平注射液召回事件的思考[△]

田侃*,赵文敏,杨毅(南京中医药大学卫生经济管理学院,南京 210023)

中图分类号 R28 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)18-2449-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.01

摘要 目的:探讨中药注射剂的合理性,为优化中药注射剂发展提供参考。方法:通过文献研究,系统回顾中药注射剂的起源与发展,深入剖析其存在的安全性问题及原因,并结合中药注射剂自身属性和历史经验探讨其存在的合理性,由此提出针对性的中药注射剂发展建议。结果:中药注射剂由于自身技术性问题、流通与存储环节不规范、临床使用不合理、患者个体差异性、监测与管理机制匮乏等原因依然存在安全性问题,但是从产品技术、临床疗效、临床需求量及中药发展等角度分析,其存在是合理且必要的。结论:建议从研发生产、上市流通、临床使用以及监测与管理等角度强化中药注射剂全生命周期内的合理开发与使用;全面开展中药注射剂技术评估,促进其优胜劣汰、健康发展;建立健全中药注射剂产品人身损害的救助机制,保障患者权益。

关键词 中药注射剂;不良反应;合理性;安全性

Further Discussion on the Rationality of TCM Injection: Thinking Based on the Recall of Safflower Injection and Xiyanping Injection

TIAN Kan, ZHAO Wenmin, YANG Yi (School of Health Economics and Management, Nanjing University of TCM, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the rationality of TCM injection, and to provide reference for optimizing the development of TCM injection. **METHODS:** Through literature research, the origin and development of TCM injections were systematically reviewed; the security problems of TCM injections and their causes were deeply analyzed, based on the characteristics and historical experience of TCM injections, their rationality was explored, so as to put forward specific suggestions. **RESULTS:** TCM injections still had safety problems due to their own technical problems, irregular circulation and storage links, unreasonable clinical use, individual differences among patients, lack of monitoring and management mechanisms. But from the perspectives of product technology, clinical efficacy, clinical demand and the development of TCM, the existence of TCM injections was reasonable and necessary. **CONCLUSIONS:** The rational development and use of TCM injections throughout the life cycle are strengthened from the perspectives of R&D and production, marketing, clinical use, and monitoring management. Meanwhile, technical assessment of TCM injections is carried out comprehensively to promote their survival of the fittest and healthy development. It is suggested to establish and improve the rescue mechanism for personal injury of TCM injections, and protect patients' rights.

KEYWORDS TCM injection; ADR; Rationality; Safety

2017年9月23日,国家食品药品监督管理总局(CFDA)发布通告,责令涉事企业立即召回出现不良反应批次的红花注射液和喜炎平注射液,再次引发了全社会对中药注射剂安全性问题的关注。中药注射剂作为我国注射用药的重要组成部分在临床上被广泛使用,但由于不良反应/事件频发,且存在成分复杂、质量标准不统一等客观不足,其合理性一直饱受争议,而此次红花注射液和喜炎平注射液召回事件则进一步激化了相关问题。本文对中药注射剂的诞生和发展过程进行了回顾,分析其存在的问题及原因,总结其合理性依据,进而提出建议,旨在为优化中药注射剂的发展提供参考。

[△] 基金项目:国家卫生计生委委托研究课题(No.药政〔2016〕56)

* 教授,博士生导师。研究方向:医药法律与知识产权。E-mail: tiankane@aliyun.com

1 中药注射剂的概念及历史沿革

《中国药典》指出,注射剂系指原料药物或与适宜的辅料制成的供注入人体内的无菌制剂。而中药注射剂则指从药材中提取有效物质制成的可供注入人体内,包括肌肉、穴位、静脉注射和静脉滴注使用的灭菌溶液或乳状液、混悬液以及供临用前配成溶液的无菌粉末或浓溶液等注入人体的制剂^[1]。

1941年,首种中药注射剂——柴胡注射剂创制成功,标志着中药注射剂时代正式到来。20世纪50年代中期,武汉制药厂开始批量生产柴胡注射剂,其成为我国工业化生产的第一个中药注射剂品种。到了70年代,中药注射剂快速发展,品种数量剧增,峰值达到1400余种^[2]。1985年《药品管理法》的颁行,成为了中药注射剂发展进程中的转折点,并显著反映在1985年版《中国药

典》所收录的中药注射剂品种数量上——该版药典仅收录了盐酸麻黄碱注射液1种中药注射剂。90年代以后,国家不断加强对中药注射剂的监管,发布了《中药注射剂研制指导原则(试行)》等重要文件,又在2014年发布了《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用的通知》,以规范中药注射剂的研究、生产及使用,提高其安全性与有效性。

2 中药注射剂存在的问题与原因分析

2.1 存在的问题

安全性是中药注射剂自诞生以来便存在的核心争议点。2016年《国家药品不良反应监测年度报告》涉及怀疑药品150.7万例次^[3],中药占16.6%,约为25万例次;其中,中药注射剂占53.7%,即13.4万例次,较2015年的12.7万例次增长了5.5%。发生不良反应/事件的中药注射剂主要集中在理血剂、补益剂、开窍剂、清热剂、解表剂等,而临床症状则主要表现为过敏样反应、过敏性休克、寒战、发热、呼吸困难、胸闷、心悸、瘙痒、皮疹、恶心、呕吐等。

近年来,尽管中药注射剂不良反应/事件报告的增长幅度迅速下降,但总体仍呈逐年递增趋势,且报告的绝对数量仍然较大,详见表1。由表1可知,2016年(13.4万例次)与2012年(10.3万例次)相比,不良反应/事件报告数量增长了30.1%,可见,中药注射剂的安全性问题不容小觑。

表1 2012—2016年国家药品不良反应监测中心收到的中药注射剂不良反应/事件报告数量汇总

Tab 1 Summary of the number of ADR/ADE reports of TCM injections received by National Center for ADR Monitoring during 2012-2016

项目	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年
数量,万例次	10.3	12.1	12.7	12.7	13.4
增长率,%		17.0	5.3	0	5.5

2.2 原因分析

造成中药注射剂不良反应/事件的原因主要有以下5个方面:(1)中药注射剂自身技术性问题。中药注射剂成分复杂,难以高质量提纯,品质往往不稳定,且研发和生产环节缺乏统一的质量标准,以致不同生产批次的中药注射剂其纯度、杂质含量均可能不同,致敏率也因而不同^[4];此外,中药注射剂上市前所做的临床试验受限于受试人群、病种、相关用药规定等^[5],通常缺少充分的临床数据分析,以致不良反应机制不明,因此也使其不良反应具有不可预见性。(2)流通与存储环节不规范。中药注射剂对存储、运输、保管等均有严格的要求,如若运输和存储条件达不到专有标准,极易引起中药注射剂在此过程中发生氧化、还原、分解、聚合等反应,产生可能对人体有害或致敏的物质;加之其流通过程监管不严,造成真伪及品质优劣难辨,也带来了安全隐患^[6]。(3)临床使用不合理。临床上中药注射剂不合理用药现象较

多见,主要包括临床选药不适宜(如辨证用药和论治选药不当)、溶剂选择及稀释比例不合理(如溶剂用量过多或过少)、违反配伍禁忌、联合用药不合理、超剂量超疗程用药等^[6],均会加大中药注射剂不良反应发生的风险。(4)患者个体差异性。不同年龄、性别和体质的患者对药物的吸收、分布、排泄和代谢各有差异^[7],尤其是年老、体弱、婴幼儿、过敏体质者及肝肾功能不全者,其器官功能、代谢能力以及药物耐受性等相对于正常成年人均较差,使用中药注射剂后容易发生不良反应。(5)监测与管理机制匮乏。中药注射剂上市后缺乏系统规范的监管机制,安全性再评价工作进展缓慢,不良反应报告机制也未完全发挥作用,监测工作开展主要依靠医疗机构相关人员填写药品不良反应监测表进行上报,属于被动应对^[8],且存在医疗机构出于绩效评估等原因迟报甚至少报的现象。

3 中药注射剂的合理性依据

尽管中药注射剂存在上述问题,但是70多年的临床实践证明,中药注射剂是对传统中药的继承与发展,其定位药效、穴位注射等优势能够有效弥补中药其他剂型存在的不足,在临床应用中发挥了较大的积极作用,其存在是合理且必要的。

3.1 产品技术适宜

现有科学技术水平下,将中药制备成注射剂是切实可行的。20世纪50、60年代,中药注射剂以单味中药为主,多以煎煮法和水蒸气蒸馏法制备;到了70年代,不仅出现水醇法、醇水法等提取技术,酸碱沉淀法、活性炭吸附法等精制技术也开始陆续应用于生产中;到了80年代,超声提取法、离子交换法、逆流离心萃取、喷雾干燥、沸腾干燥等方法和技术的应用进一步改进了其制备工艺;而90年代以来,粉针技术、热处理冷藏法、大孔树脂吸附技术等新技术不断出现,同时,随着药品生产质量管理规范(GMP)的贯彻执行,各种现代分析手段在中药注射剂质量控制标准中的运用,中药注射剂生产技术水平不断提高,在充分发挥其有效性的同时,安全性有所提升,其所占的市场份额也日益扩大。

此外,将中药制备成注射剂,也可满足不同药物的剂型需求,尤其是不宜口服的药物。部分中药由于性质特殊,存在具胃肠道刺激性或不易吸收等不适合口服的现象,而制成注射剂可避免上述问题,保证药效。

3.2 临床疗效显著

3.2.1 起效速度快 中药注射剂在临床应用时以液体状态直接注入人体的组织、血管或器官内,迅速分布于靶组织或与受体结合,所以相较于其他剂型中药更易吸收,起效速度更快^[9],在急危重症患者抢救时作用尤其显著。并且,中药注射剂不经胃肠道,故不受消化系统及食物的影响,剂量准确,作用可靠。

3.2.2 满足患者特殊需求 中药注射剂能够满足患者个体的特殊需求。当患者消化功能不健全,或伴有抽

搐、昏迷等症状时,往往不宜或不便口服给药,此时注射剂更易实现给药。

3.2.3 定位发挥药效 一方面,中药注射剂有利于药物发挥定位药效。由于脂质体、毫微囊等“微粒”型药物制剂经静脉注射后,可通过内吞作用被体内网状内皮系统如淋巴、肝、肺、脾等的巨噬细胞吞噬,使药物在上述器官/组织/系统富集,具有定向作用。另一方面,中药注射剂可通过穴位注射发挥特有疗效。穴位注射集中体现了中医药的特点,是针刺穴位与药物治疗相结合的一种方法。通过在经络、腧穴、压痛点或皮下阳性反应点注射适量液体药物,以防治各类疾病^[10]。如,丹参注射液和当归注射液在活血祛瘀方面均具有良好疗效,其用于穴位注射在一定程度上可增强药效。

3.3 临床需求量大

中药注射剂因吸收快、起效迅速等优势,在临床上使用广泛。统计数据显示,全国参保住院患者的中药注射剂使用率从2009年的45.91%增长到2012年的47.36%,增长了1.45%,各等级医院中药注射剂使用率基本维持在40%~50%^[11]。近年来,随着中药注射剂临床使用率的提高,中药注射剂获批上市的品种数量也有所增加。截至2018年1月24日,CFDA网站上共检索到973个中药注射剂条目,包含我国目前已上市的中药注射剂通用名称共135个,涉及批准文号972个,其中2014—2017年间新审核通过的批准文号有49个。可见,近年来我国获批可生产中药注射剂的药品生产企业数量可观,与中药注射剂临床需求量逐渐增大的趋势相一致。

同时,中药注射剂在中成药市场中占据较大份额^[12]。统计数据显示,在中药采购金额最高的20个品种中,有16种是中药注射剂,并且排名前5位的均为中药注射剂。根据CFDA南方医药经济研究所九大城市样本医院中成药临床格局统计,中药注射剂已成为医院市场最“畅销”的中药剂型,市场份额达到35.5%,远远超过丸剂、片剂、汤剂等传统剂型^[13]。可见,中药注射剂在临床中的实际使用量较大,应用非常广泛。

3.4 有利于中药发展现代化

中药剂型的发展需要传承与创新相结合,而中药注射剂作为对中药传统剂型的突破性创新,不仅临床价值巨大,同时也会促进中药产业发展的现代化。中药剂型最早可追溯至夏禹时代,公元前2140年发现了曲霉,在酿酒的同时开始出现多种药物浸制而成的药酒。商汤时期,伊尹创造出汤剂,并撰写了《汤液经》,成为我国最早的制药技术专著。汤剂至今都是中医用药的常用剂型。除此之外,还有丸剂、散剂、丹剂、膏剂等多种剂型,历史悠久,在临床应用广泛。但是一直以来,中药剂型都少有创新,几千年一贯沿用,直到20世纪50年代才陆续出现注射剂、片剂、颗粒剂、喷雾剂等新剂型。其中,中药注射剂改进最大、起效最快、生物利用度最高,

是对中药传统剂型的创新与突破,具有重大意义^[14],同时其也符合“去杂存精”的中药制剂要求,可满足中医药速效救急的临床需要,是中医药现代化的发展方向之一^[15]。

4 优化中药注射剂的发展建议

中药注射剂发展至今,虽安全性问题比较突出,但是从产品技术、临床疗效、临床需求量及中药发展等角度分析,其存在是合理且必要的。为了更好地发挥中药注射剂的优势,降低安全性风险,从而促进该产业健康发展,笔者从强化中药注射剂全生命周期内的合理开发与使用、全面开展中药注射剂技术评估、建立健全中药注射剂产品人身损害救助机制等角度提出如下建议。

4.1 强化中药注射剂全生命周期内的合理开发与使用

4.1.1 研发生产阶段 首先,建立药材生产基地,科学种植、规范采收,从源头上确保中药注射剂原料药材的质量。其次,加强中药注射剂药学相关研究,尤其注意加强对污染物、热原等有害及致敏物质的检测,建议在临床试验之前增加模拟人体体液循环的仿真实验,分析成分复杂的中药注射剂进入人体后可能发生的反应,以降低临床过程中的不确定性;并利用现代分析技术建立中药注射剂的指纹图谱,对中药注射剂各成分加以控制,着重对其活性成分的含量进行测定。再次,建立科学统一的质量标准,严格规定中药注射剂的原料、制剂工艺、成分控制等各项指标,保障其质量的稳定性。最后,药品生产企业应树立企业责任感,严格把控生产环节,完善风险管理体系。

4.1.2 上市流通阶段 首先,健全新药审批制度,进一步明确各级药品监管部门的职责,细化药品上市前的临床试验申请、认证及审批流程,加强药品质量安全管理与审核,严格把关新药审批各环节。其次,完善药品流通环节的规章制度,严格执行药品经营质量管理规范(GSP),保证药品在流通、经营环节的安全性。再次,建立科学、现代化的中药注射剂流通体系,制定精准的存储、运输标准,避免在药品存储、运输过程中因日光、温度、震动等影响而出现变色、混浊等现象^[16]。

4.1.3 临床使用阶段 在临床使用环节,医护人员需增强中药注射剂安全用药意识,加强不良反应防范措施:立足于患者具体病情,结合个体差异辨证施治;联合用药时注意配伍禁忌,规范中药注射剂的稀释比例、剂量和疗程;注意给药过程中的监护,特别关注老年人、儿童等特殊群体,做好相应的观察、诊疗和记录工作,以保证中药注射剂用药的合理性、安全性,提高疗效,降低不良反应发生率。

4.1.4 监测与管理 药品上市以及使用后仍应继续加强监测与管理。一方面,加快推进对已上市中药注射剂的安全性再评价工作,根据中药注射剂的具体情况,建立符合其自身特点的监测和评价模式,确保已上市中药注射剂的安全、有效和质量可控。另一方面,加强不良

反应监测工作,严格制定、实施不良反应监测制度,强化行政部门监督管理职责。医疗机构应当及时准确地记录、分析、上报相关不良反应发生情况,各级不良反应监测中心也应及时作出分析与评价,尤其是对问题较多、临床用量较大的药品实施重点监测,以不断提高中药注射剂的安全系数。

4.2 全面开展中药注射剂技术评估

由卫生主管部门牵头,全面开展中药注射剂技术评估。借鉴卫生技术评估方法,并结合中药注射剂自身特点,对其技术特性、安全性、有效性及经济性等进行系统评估。如,可通过文献优选法和德尔菲法设置评价指标并建立科学的评价体系,或通过设计对照试验的方法对中药注射剂安全性、有效性进行评价;通过成本-效果、成本-效用和成本-效益分析等方法对其经济性进行测算。

根据评估结果将已批准上市的中药注射剂分为3类:第1类,经评估,安全性、有效性及经济性均已得到完全证实的中药注射剂予以保留,可继续在各医疗机构供临床使用;第2类,安全性、有效性及经济性尚未得到完全证实,但属于基本合格,如安全性已符合要求而疗效不突出的中药注射剂,需根据评估结果再次设计试验,进一步确认是否可以保留使用;第3类,经评估,安全性或有效性存在问题的中药注射剂应立即停止使用,果断从市场上淘汰。如此,通过全面开展中药注射剂技术评估,对当前中药注射剂市场进行重新“洗牌”,促进其优胜劣汰,充分发挥合格中药注射剂治病救人的功效,彻底清除市场上的问题中药注射剂。这既是对当前中药注射剂安全性争议的有效回应,可使全社会对中药注射剂有相对全面且正确的认知,不再受其争议的困扰;亦是规范中药注射剂行业,促进其健康发展的有力举措;更是提高中药注射剂安全性,降低其不良反应发生率,促进其合理使用的直接途径。

4.3 建立健全中药注射剂产品人身损害救助机制

首先,在国家现有法律法规基础上建立全国统一的救助基金。救助基金的设置可由卫生及药品监管部门主导,由中药注射剂生产企业根据所得利润按比例捐赠。患者若发生中药注射剂不良反应伤害,可按规定申请获得相应补偿,以减轻受损害患者家庭的经济负担,发挥安抚稳定作用。同时,救助基金的设置亦可减轻中药注射剂生产企业的赔偿压力,保障其稳定发展。其次,制定相对完善的中药注射剂安全问题应急机制。建立健全相关预警预防机制和科学规范的处理流程。如若发生中药注射剂不良反应/事件,应及时停药并采取抢救措施,密切观察患者生命体征;同时应如实记录不良反应/事件处理全过程,及时上报,保存药品以备检查。再次,建立中药注射剂技术与安全信息网络。该网络应由卫生及药品监管部门主导,所有中药注射剂生产、流通企业及相关企事业单位共同参与,并对全民公开,可在实现安全信息共享的同时发挥公众监督作用。

5 结语

中药注射剂是中医药现代化的产物,其安全性问题的确存在,但其合理性、有效性也在临床上得到了广泛证实。因此,正确认识中药注射剂显得尤为重要,不可因个别事件就对中药注射剂产生信任危机。面对安全性质疑,当以实事求是的态度和科学严谨的分析方法找出不良反应的发生原因,在研发生产、上市流通、临床使用等各个环节严格把关,提高质量,加强监测与管理,多方位提高中药注射剂的安全性。通过全面开展中药注射剂技术评估,净化中药注射剂市场,确保中药注射剂在临床上合理、有效、安全地应用;并通过建立健全中药注射剂产品人身损害的救助机制,保障患者权益。

参考文献

- [1] 陈桂权. 中药注射剂临床不良反应分析及合理用药探讨[J]. 世界最新医学信息文摘:电子版, 2015, 15(89): 165-166.
- [2] 衣晓峰. 中药注射剂运用要有辨证思维[N]. 中国医药报, 2011-03-22(B05).
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 国家药品不良反应监测年度报告:2016年[R]. 2016.
- [4] 陈迪, 陈丹镛, 张龙, 等. 对当前我国中药注射剂的安全监管探讨[J]. 医学争鸣, 2014, 5(5): 53-56.
- [5] 潘木善. 正确认识及合理使用中药注射剂[J]. 中国药房, 2010, 21(16): 1524-1525.
- [6] 唐瑾. 我院中药注射剂不合理用药处方分析[J]. 中国药房, 2013, 24(27): 2590-2592.
- [7] 邓勇, 张玉鹏. 加强监管提升中药注射剂的安全性[N]. 中国中医药报, 2017-07-28(003).
- [8] 李秀明, 姚峥嵘. 中药注射剂安全性问题探析[J]. 世界中医药, 2013, 8(4): 445-448.
- [9] 王梅, 刘国强, 王志锋. 中药注射剂的发展现状与分析展望[J]. 临床合理用药杂志, 2010, 3(22): 156-158.
- [10] 李镛. 穴位注射疗法临床大全[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1996: 68.
- [11] 王笛, 张杰, 严丹, 等. 全国参保住院患者中药注射剂临床使用现状分析[J]. 中国药房, 2015, 26(8): 1015-1017.
- [12] 宗云岗. 中药注射剂市场现状与用药安全分析[J]. 中国处方药, 2015, 13(2): 1-3.
- [13] 刘白杨. 中药注射剂企业的创新战略[D]. 北京: 首都经济贸易大学, 2014: 7.
- [14] 周超凡, 徐植灵, 林育华. 中药注射剂的回顾和展望[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(24): 2094-2096.
- [15] 高飞, 冷静, 傅超美, 等. 中药注射剂现代定位的诠释与关键问题分析[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3416-3419.
- [16] 郭阿莉. 中药注射剂质量与安全影响因素及其对策[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(3): 311-312.

(收稿日期:2018-04-12 修回日期:2018-08-06)

(编辑:孙冰)