·中药注射剂论坛·

DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2017.05.03

浅谈中药注射剂与证候关联性 ——中药注射剂不良反应成因及对策思考

吴深涛

(天津中医药大学第一附属医院,天津 300193)

摘要:近来有关中药注射剂不良反应的报道和争议日渐增多,究其成因,除了不合理使用等人为因素和研制技术限制性因素外,缺乏中药注射剂中医证候关联性的循证依据,使中药注射剂使用的中医学属性或理念渐失亦是其重要因素之一。应着力研究复方主要活性物质或成分群与原方中医药特性的相关性,或建立适合中药新活性物质和成分群的新的中医理论及法则。可先行从中药注射剂与证候关联性评价等研究着手,分析出某一种中药注射剂所主病证中不同中医证候与疗效的关系度,进而明确此中药注射剂的最对应之中医证候以提高其临床疗效和用药安全性。

关键词:中药注射剂;不良反应;对策思考

中图分类号:R2-03

文献标志码:A

文章编号:1673-9043(2017)05-0329-04

2016年7月13日国家食品药品管理监督总局发布了《国家药品不良反应监测年度报告(2015)》^[1]中指出:2015年中药不良反应/事件报告中,注射剂占比为51.3%;国家药品不良反应监测中心2015年对国内医学文献中涉及不合理用药情况进行了系统分析,结果显示,中药注射剂不合理用药问题突出。不止于此,关于中药注射剂不良反应的报道日渐增多,争议不断,不乏严控之声,管理部门亦准备进行中药注射液的疗效与安全性再评价。应当看到早期的中药注射剂难免某些时代之烙印,而随着科技的发展和人们对于药物安全性要求的不断提高,这些问题的产生是必然和无法回避的。如何面对和解决这些问题是中医注射剂乃至中医药生存和发展的大课题,有必要对其成因进行深入而系统分析,以助于从战略上进行顶层设计和调整研究方向及整体的规划实施,亦使其阶段性对策适宜而有效。

1 中药注射剂不良反应之认识现状

目前中药注射剂的不良反应集中在心血管系统、神经系统、消化系统、呼吸系统、皮肤损害等,多表现为高热寒战、疼痛、大汗,甚至休克等全身损害。许多医院都对此加大监测并进行统计和分析,其共性问题可归纳为不合理使用等人为因素和研

制技术限制两大方面。

1.1 人为因素 除了患者体质因素外,不合理用药是报道最多的问题,概括其主要方面,大多集中在适应症不当、操作方式不当、中药西用、西药中用、疗程不准、超说明书使用、溶媒不当、联合用药不科学等等。近来要求规范使用的呼声强烈并渐成共识,即通过实施药学干预,以强化临床医师合理使用中药注射剂的意识,提高合理用药水平,减少不良反应,降低医疗费用^[2]。此类问题的实质是人因素,既有医生本人用药水平、习惯的问题,亦有缺乏责任心、甚至涉及趋利行为等问题,而非技术或科学层面上的问题。

1.2 客观因素 即技术方面的原因。近几十年来,中药研发的热点是中药注射剂。中药注射剂是从单味中药或复方中提取、纯化、精制而成,目前出现的技术问题主要是中药制剂本身的缺陷。如中药注射剂的相关工艺中活性物质的提纯度、不溶性微粒的控制、生物纯度等。至目前尚无一味植物类中药的化学成分被彻底分析清楚,即使是已明确的有效提取物,如清热解毒类等许多中药中所含成分绿原酸,具有抗病毒、抗菌、抗肿瘤等多种作用,但同时又可能是造成过敏等不良反应的因素,仍存在争议^[3]。而复方中药注射剂则更甚于此,许多中医复方注射剂中已知的成分与药效的关联性不清、未知成分与疗效、不良反应的关系不明等。目前对成分不

作者简介:吴深涛(1959-),男,博士,主任医师,主要从事内分泌代谢病的临床与研究工作。

明的不溶性微粒多采用反复沉淀的方法去除,但此类物质可能又是中药注射剂具多系统、多器官、多靶向的复合效能^[4],从而发挥中医药整体综合调节的药效基础等。近来在有效成分的确证、工艺、质控及安全性评价等方面取得了些进展,如运用具有“整体理念”内涵的代谢组学阐明中药的毒性作用及毒性相关的标志物等,但尚难以解决上述诸多问题。

2 深层次的问题,中药注射剂证候关联性之缺位

目前人们讨论的不良反应成因中,中药西用,不辨证等中医学属性的缺失是其主因之一。虽然有类似辨证与否使用中药注射剂的疗效对比观察及初步的结论,如辨证与非辨证使用某种中药注射剂治疗急性期脑梗死,虽在神经功能缺损程度评分上无显著差异,但辨证用药对中医证候改善具有良性趋势,且非辨证用药组出现不良反应者较多,提示中药注射剂的使用要遵循辨证施治的原则^[5]。但因此类研究数量少,多只限于临床观察,且有些观察样本量小、设计简单,尚难以给出辨证等中医学属性的缺失在中药注射剂不良反应成因中的权重比。而形成如此现状的原因虽是多方面的,但缺乏中药注射剂中医证候关联性的循证依据,应是重要因素之一。

2.1 单味中药注射剂的属性问题 目前针对中药注射剂研究有一种观点,认为单味药或单一成分注射剂应是中药注射剂的发展方向。从研发的技术条件和安全性看这种观点是有一定的道理,但是现实中的矛盾是提取的活性成分越是单一、越清楚,其中医学属性则愈加淡化而愈远离中医药理论体系。那么,提取的中药单体或有效成分制成的注射剂是西药还是中医学意义上的中药,以目前在中西药归属上有争议的青蒿素为例,其药材源于中药,选择上受中医理论的启发,避免了在成千上万种植物药中盲筛的困境,就此而言中医学的贡献是客观的。但是作为注射剂的青蒿素是在西医病理药理指导下使用却是不争之事实。况且从药物来源的角度看,西药中亦有相当的部分亦是植物中提取的活性成份,如现在全世界公认的一线降糖药二甲双胍,就是从植物羊角豆中提取的胍类成分衍生而来的。至少青蒿素的中、西医的主治病种还是相同的都是疟疾,而有些单味中药提取剂则与其原主治病证相去甚远了。如葛根素注射液,其主治功用与中药葛根南辕北辙,实质上已是完全的西药了。值得注意的是,这种单体成分的注射剂,非要将其归属中医学辨证

使用则无异于“西药中用”,反而可能引起不良反应等问题。究其原因,是特定的研究方式及过程使其原有中药内涵消失,从而决定了其使用时中医学属性的丧失,脱离中医学辨治体系甚至引发不良反应自然是难免了。

2.2 复方中药注射剂的困境 相对而言,中药复方注射剂的复方构成之特点应该是有利于其保留中医学属性而回归中医理论体系中,但是却受制于研制中更复杂的技术难度。如前所述,尚无一味植物类中药的化学成分被完全搞清,组成药味越多自然是研制难度更大。因此,目前此类注射剂的组成大多数只限于2、3味中药。即便如此,除早期的一些中药注射剂外,大多数复方中药注射剂对中医适应证语焉不详,或只列功能主治、病名和症状,甚至有些功效与其药物组成不符等,也在客观上促使其使用泛西药化。而大多数复方中药注射剂使用中渐失中医学属性,这其中既有人为的因素,如现实中许多人在使用中药复方注射剂时很少考虑辨证,只要符合诸如心脑血管缺血性疾病之类适应症即使用之,甚至许多中医也很少从中医学理论去指导注射剂的使用。以至于中医可用,西医也用,某些中药注射剂的使用率西医院比中医院更高,亦是令中医学界尴尬之现实;而客观因素,则是有些复方注射剂本身就说不清或不具有中医学属性之功能,使人无法按中医辨证使用而只能据西医病理适应症去使用,更无人关心两者是否存在疗效上的差异。所以临床上有多少不良反应并非全因制剂工艺的问题,而是缺乏辨证因素所致?

2.3 问题之内在实质 证候关联性研究的缺位。 中药改为注射剂后,其疗效是由活性物质所决定而非中药原有的四气五味。不论单味药还是复方制剂,其主要活性物质或有效成分是否还具备原方、药所具之性味归经?丧失其原有的性味归经,那么其原有之功效、主治自然会随之变化,证候特征和辨证用药也就无从谈起。但是,如此重要的环节,至今没有一种中药注射剂能说得清楚,也很少有研究去分析某种成分与其来源中药的性味、功用之关联性。中药复方注射剂则更为困难,因其除性味外还有药物间配伍关系等因素。虽然有些中药复方注射剂说明书中亦标出用于实证或虚证,但大多没有制剂与中医证候关联性的研究,更无不良反应与证候关联性的证据,失去这些要素的支撑,应是引发上述问题的实质所在。

3 对策思考

长期临床实践证实了多数中药注射剂的临床疗效,但是当初“有效即存在”的观念,正渐渐被“无效而存在”的理念所代替。如果研发的中药注射剂与同类的西药注射剂相比并无优势,又脱离中医论治用药的理念,单纯为注射剂而注射剂也就没有存在的价值。因此,中药注射剂亦应开发疗效突出,且具有独特优势的品种。对新的中药注射剂,应在上市前先头对头地研究比较复方注射剂与相应原传统方药之疗效优劣,无优效的特别是非急症用注射药就应淘汰,以减少引发不良反应的风险系数。其次再考虑解决其不良反应同时能保留其中医学属性。解决这些难题是一个大的系统工程,需多层次多方位的联合研究。如天津中医药大学中医研究院、国家食品药品管理监督总局药品评价中心等多家单位协作项目“中药注射剂临床安全性集中监测研究设计与实施专家共识”,通过结合既往经验和专家意见,使临床安全性集中监测(CSCM)程序更加规范、更具可操作性、更能保障质量,使中药注射剂安全风险的管控更加科学合理^[6],亦可从多方面、多层次对中药注射剂不良反应等问题进行系统分析和总结。又如RWS(real world study),又称为“真实世界研究”。起源于实用性临床试验,是指在较大的样本含量(覆盖具有代表性的更大受试人群)基础上,根据患者的实际病情和意愿非随机选择治疗措施,开展长期评价,并注重有意义的结局治疗,以进一步评价干预措施的外部有效性和安全性。与随机对照试验(RCT)比较,相对而言RWS能契合中医“整体观念”及“辨证论治”的基本特征,有利于在评价过程中照顾到其中医学内涵。

在解决工艺等技术难题的同时如何最大限度保留其中医学属性是中药注射剂发展的核心问题。在目前受技术水平制约的状况下,探索中药注射剂的临床疗效及不良反应与中医证候的关联性,应是现阶段和条件下可行而又非常重要的一环,关键是如何选择更为科学合理的研究方法。关联性评价是由国家食品药品管理监督总局和国家药品不良反应监测中心推荐的药物不良反应与特定药物关联性的评价方法,分6级标准(分为肯定、很可能、可能、可能无关、待评价、无法评价)^[7],能较为客观的评价一种中药注射剂与不良反应的相关性。可以举一反三,借鉴其理念与方式,采取科学的方法研究和分析证候与疗效的关联性,并确定每一种中药制剂

疗效最佳、不良反应最少的中医证候。

3.1 开展中药复方注射剂证候关联性的评价研究 单味中药中提取的单体有效成分,因其成分单一确切,其现代药理作用相对明确,适应症定位相对清晰,只能归属西药使用。而对于单味中药提取物或有效部位制成的中药注射剂和中药复方注射剂而言,后者是更有希望体现中医学属性的注射剂类型,但因保留其中医学属性的技术难题十分复杂,现阶段应加强研究来解决主要技术瓶颈,而非大量上马开发新品种。应着力研究复方主要活性物质或成分群与原方中药性味功能的相关性,或建立适合中药活性物质和成分群的新中医理论及法则。当然这些问题的解决需要技术突破和长期深入的研究,但现阶段可以因时制宜,借助国家级的大项目,采取多中心、大样本等方法,协作开展中药注射剂证候关联性的评价研究。根据每一种中药复方注射剂的主要构成,先用统计学方法筛选出最接近其所主病机的一种或几种中医证候,再选择合理或优化设计之系统评价体系,评价症状消失(疗效)与疾病相关证候之间肯定、很可能、可能、可能无关等关系。亦可先行结合适宜的动物模型,如正越来越多的被用于中医学证候模型研究的小型猪,具有体重轻、品种纯、生长慢、生理生化指标与人类相似等优点^[8],从寒热虚实之相对宏观的证候属性观察中药复方注射液与所主病证中不同证候的疗效关联性,其技术层面相对简单可行。这样,就不只限于观察分析某种中药注射剂与不良反应出现的时间、类型、患者状态等因素是否存在因果关系?亦能观察中药注射剂是否辨证用药与不良反应之间的关系,更能分析出某一种中药注射剂所主病证中不同中医证候与疗效的关系度,最终获取此中药注射剂最适应之中医证候,以形成临床使用的规范或指南。通过中医理论的指导,进一步提高其临床疗效和用药安全,从而丰富中医的辨治手段。现在不只是中药注射剂,其他中成药亦普遍存在着类似不辨证使用的现象及引发的问题,可将这种关联性评价研究延伸至所有中成药的范围,并制定相应的使用规则或指南,以规范和提高中成药的临床使用效率。

3.2 中药注射剂不等于现代化 中医药的现代化是多方面的,注射剂应只是探索途径之一。首先,应当纠正有关认识的三个误区:一是中药注射剂是先进的剂型。就目前人类医学界的共识,按治疗药物的性价比而言,同等疗效下口服仍然是最优的选

择。而注射剂属于常规用药中的二、三线用药,只有在急救时才可作为一类用药,是昏迷、吞咽障碍等特殊情况下的无奈之选;二是注射剂作用快、胃肠道反应小。属片面认识,临床用药应除作用时间,还要考虑到给药途径与药物毒性的相关性。不同的给药途径决定了药物首先到达的器官和组织,影响药物分布和吸收速度,吸收越大毒性越强。毒性大小的一般顺序是静脉、腹腔、肌肉和皮下注射,口服时毒性最小,主要取决于经肝代谢后产物毒性的大小^[9];三是注射剂疗效更强。临床事实并非如此,因为即使同一中药复方,其注射剂与口服剂的疗效机制不完全相同,如许多中药是通过口服调整肠道菌群而间接的发生治疗作用,是注射剂无法取代的。因此,就中医药而言,临床辨证处方,灵活加减的饮片仍是中医最具优势和疗效最好的方式。而现在有些中药注射剂已愈来愈多地在非紧急、特殊情况下被普遍使用,却无疗效优于相应的口服制剂的循证依据,使用泛化之趋势已经带来许多不良反应。如在上述诸多问题未能解决的阶段,许多企业一轰而上甚至趋利性的生产中中药注射剂已产生许多隐患。有些企业则为控制药源将大量优质中药产地画地为牢,必将影响传统中医辨证使用饮片,不仅使用受限甚至导致以次充好质量下降。还有,注射剂生产过程中为了去除不明或非溶性成分而反复沉淀等工艺过程造成中药资源的大量浪费等等,问题的严重性必须引起足够之重视并施以对策。总之,在现有技术条件下,中医现代化研究应多头并进,

如注重中药资源的保护和再生,栽培、管理等生产环节的质量监督等等。不断创新中医病机理论,提高临证能力来充分发中药饮片辨证用药的传统优势,以及研发中药经典复方的便捷剂型等,都是中医药现代化的有效途径之一。

参考文献:

- [1] 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:2015[EB/OL].(2016-7-13)[2016-10-20].http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0844/159840.html.
- [2] 李晟琰,苏秋平,李连茂.药学干预对中药注射剂合理使用的影响分析[J].中国药房,2016,27(23):3298-3300.
- [3] 刘汉清,靳洪涛,王爱平.中药注射剂致敏物质研究进展[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(3):502.
- [4] 吴嘉瑞,张冰.中药注射剂药物警戒探析[J].执业药师,2011,8(3):48-51.
- [5] 王平平,高利,李宁,等.辨证与非辨证使用中药注射剂治疗急性期脑梗死的对比观察[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(2):78-80.
- [6] 张俊华,任经天,胡镜清,等.中药注射剂临床安全性集中监测研究设计与实施专家共识[J].中国中药杂志,2017,42(1):6-9.
- [7] 中华人民共和国卫生部.药品不良反应报告和监测管理办法[J].中国药物经济学,2011,13(5):68-75.
- [8] 张会永,庞琳琳,张哲,等.小型猪中医动物模型进展及在中医药研究中的应用[J].中华中医药学刊,2014,32(1):1266-1268.
- [9] 袁伯俊,王治乔.新药临床前安全性评价与实践[M].北京:军事医学科学出版社,1997:17-18,26,28.

(收稿日期:2017-05-21)

The correlation of TCM syndrome and TCM injection
——the causes and countermeasures of adverse reactions of TCM injection

WU Shen-tao

(The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstracts: There are more and more reports about the adverse reactions of traditional Chinese medicine (TCM) injection, and the controversy on TCM injection becomes much more notable. In addition to the unreasonable use and technology defects, the lack of evidence-based correlation analysis on TCM injection and TCM syndrome contributes to the occurrence of its adverse effects, since TCM concepts and attributes used for guiding TCM injection application were lost. It is necessary to study the relationship between the main active substance or the composition group and the TCM characteristics of its original formula, or to establish a new theory and rule of TCM for the application of new active substances and composition groups. The evaluation study of correlation between TCM syndrome and TCM injection is more practical at present. The analysis should be made on the relationship between the efficacy and the different syndromes of TCM injection mainly treated disease. Consequently, the clinical efficacy and safety of TCM injection can be improved if its corresponding treated syndrome is clear.

Key words: traditional Chinese medicine injection; untoward effect; thinking of countermeasures