

文章编号: 1672-3384 (2009) -02-0023-06

试论中药现代化与中药安全性

【作者】 梅全喜* 曾聪彦

广州中医药大学附属中山中医院 (中山 528400)

【摘要】 目的 探讨中药现代化与中药安全性的关系,为解决中药安全性问题提出具体措施。方法 通过论述中药现代化与中药安全性现状,进而探讨中药现代化与中药安全性的关系,提出解决中药安全性的一些具体措施。结论 中药现代化是中医药发展的必然趋势,是减少中药安全性事件发生的有力措施,对中药现代化不应持怀疑态度,对中药安全性问题事件也应当以客观公正的态度对待。同时,我们应切实加强中药安全性基础研究,进一步推动中药现代化的发展,使中药现代化的宏伟目标早日实现。

【关键词】 中药现代化; 中药安全性; 不良反应

【中图分类号】 R203

【文献标识码】 A

从2000年的“马兜铃酸事件”到2006年的“鱼腥注射液事件”,到2008年的“刺五加注射液事件”及“茵栀黄注射液事件”,再到2009年的“双黄连注射液事件”,中药安全性问题近些年来时有发生,特别是近两年发生的有关中药注射剂安全性事件尤为引人注目,不仅因为中药注射剂发生不良反应事件危害比较严重,而且还因为中药注射剂是中药现代化的成果之一,是推动中药现代化的重要组成部分,有“中药现代化之光”的美誉^[1]。于是社会上有人开始否定中药注射剂,还有人怀疑中药现代化,进而全盘否定中医药,甚至提出取消中医药的口号。人们不禁要问,对一向自称为“安全、有效”的中药究竟出现了什么问题?目前中药现代化进展如何?中药现代化与中药安全性有何关系?中药注射剂及中药安全性现状如何?我们又应如何应对中药安全性问题?为找寻以上问题答案,笔者试图从中药现代化进展与现状说起,重点阐述中药注射剂与中药现代化、中药现代化与中药安全性的联系,并提出解决中药安全性的一些措施以供参考。

1 中药现代化的进展与现状

1.1 中药现代化的进展

可以说,从中药发现和使用之后,中医药工作者都在一直为中药现代化而努力。在原始社会,对中药的认识和使用是生吃或外敷;到了商代,伊尹创制汤液,汤液不但服用方便,提高了疗效,而且降低了药物不良反应,同时也促进了复方药剂的发展,可以说是前进了一大步。到后来出现的膏剂、丹剂、丸剂、散剂等中药剂型,到今天的胶囊剂、片剂、针剂,以至控释剂、缓释剂、靶向制剂,都是一直在与时俱进。

当代的中药现代化的进程大体上可分为基础积累、确立启动、快速发展3个阶段。

从1949年至1992年为基础积累阶段。期间20世纪70年代的中草药群众运动进行了大量的中药新制剂探索工作,中药剂型方面有很大的发展。1982年“发展现代医药和我国传统医药”被写入我国宪法;1985年《中华人民共和国药品管理法》颁布实施,1988年正式颁布《药品生产质量管理规范》(GMP)等。我国的中药新药研发及新制剂研究、开发和生产逐步走上了科学化、

* 通讯作者: 梅全喜, E-mail: meiquanxi@163.com

规范化、标准化和法制化的道路,并取得了显著成绩,受到了世界各国的普遍关注。1992年至2000年为确立启动阶段。期间,1993年成立了由国务院18个部委组成的国家新药研究与开发协调领导小组及其专家委员会,提出了“1035”工程:计划到2000年研制成功具有自主知识产权的10个创新药物,并实现产业化,按国际规范建成5个新药筛选中心、5个新药安全性评价中心(GLP)、5个新药临床试验研究中心(GCP)。原国家科委和国家中医药管理局1996年7月开展了国家“九五”攻关课题——《中药现代化发展战略研究》,正式提出“中药现代化”的概念,并用了1年时间写出了70万字的研究报告,建议国家将“中药现代化科技产业行动计划”列入国家“九五”科技重中之重项目加以实施。2001年至今为快速发展阶段。在此期间,政府有更多的部委参与到推动中药现代化进程之中,推动作用已由以资金支持为主转变为以政策引导为主,支持重点已由理论研究、开发研究转变为中药新产品、新工艺、新技术的工程化和产业化,并将逐步形成以企业为主体,科研院所积极参与的格局。2002年我国制定了国家第一部中药现代化发展的纲领性文件《中药现代化发展纲要》,标志着我国中药产业将依靠科技进步与科技创新,走上一条健康有序地发展轨道。

1.2 中药现代化现状

我国中药产业经过以上几个中药现代化发展阶段后已取得显著成果,其中中成药工业就经历了机械化、工业化。中成药剂型、包装及其内在质量控制和中成药生产装备、环境、管理与规模等有了显著变化,体现了现代风貌,中成药企业全面实现了GMP。中药种植以《中药材生产质量管理规范》(GAP)的推行为发展方向,向规范化、规模化、科学化、组织化、市场化进军。中药饮片从包装现代化开始,向生产规范化、规模化、全面实施GMP进军,出现了中药小包装饮片、中药免煎饮片、中药超微饮片等新型饮片。

目前我国现有的中成药有35大类、43种剂型共5000多个品种。在这些品种中,单品种销售额上亿元的有十几个,如:地奥心血康、急支糖浆、复方丹参滴丸、银杏叶片、西瓜霜润喉片、脉络宁注射液、洁尔阴洗液、消渴丸、龙牡壮骨冲剂、六味地黄丸等。总体来说,现代中药品种主导着中成药市场。经过近几年的调整和发展,中成药整个行业已慢慢开始形成新的格局,明显呈现出产业集中度不断增高的趋势。规模大、现代化程度高的企业利用品牌、资金、技术以及政策上的优势,抓紧兼并、重组和改造其他企业,使企业的发展速度不断加快。现代化中药企业取得了令人瞩目的成绩^[2]。

我国的中药产业虽然发展快,优势明显,但存在的问题也很多。尽管一些通过GMP认证的企业可与国外企业媲美,但药品质量还有待提高。中成药生产工艺水平不高,加之品种繁多,导致生产规模经济性不显著。在药物安全性研究方面,由于我国的药品安全性研究起步晚、基础薄弱,一些药品上市后再评价工作在我国只能算是初级阶段,还存在许多不规范和不完善的地方,^[3]加之临床医务人员对中药安全性问题认识不足,药物监管部门对中药安全性的监管不到位,因而使近年来中药安全性事件频发,成为影响中药现代化发展一个重要阻力。

1.3 中药注射剂对中药现代化的促进作用

中药注射剂是现代科学技术与传统中医药理论相结合的产物,是祖国传统医药的奇葩。作为“中药现代化之光”的中药注射剂有着中药其他剂型所无法比拟的优势,与传统中药丸剂、散剂、膏剂、丹剂相比,中药注射剂改变了中药传统给药方式,药物可直接进入循环系统内,吸收快、作用迅速,便于临床应用,尤其对急重症患者的治疗更为有利。正因如此,从我国第一支中药注射剂柴胡注射液诞生至今,中药注射剂在临床治疗中已显现相当重要的作用。近几十年来,由于中药注射液的出现,带来了一场中药剂型的革命,

如今中药软胶囊、中药滴丸、中药喷雾剂等一些现代剂型被陆续开发出来,完全超出了几千年来中药只有膏剂、散剂、丸剂、丹剂几种传统剂型的界限,对中药产业的现代化具有重要推动作用,使中医药发展走上一个新台阶。

最近几年,为更好控制中药注射剂质量,提高其临床应用的安全性,国家食品药品监督管理局发布了的《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)》(以下简称“技术要求”),明确了要首先对中药注射剂制订指纹图谱。中药注射剂应用国际普遍认可的指纹图谱这项现代技术进行监测,不仅能保持其质量的相对稳定,又有利于和国际接轨,还能对其他剂型应用指纹图谱提供示范效应,为指纹图谱广泛应用中药制剂中打下基础,一定程度上可推进中药现代化进程。

2 中药注射剂的安全性

中药注射剂在发展中医药事业及促进中药现代化中起了重要作用,与此同时,中药注射剂的安全性问题也引起了人们的重视。近年来,随着中药注射剂在临床的广泛应用,不良反应病例报道逐渐增多,有些品种的不良反应比较严重,在社会上造成了较大的反响。特别是发生在2006年的“鱼腥草注射剂事件”和2008年的“刺五加注射液、茵栀黄注射液事件”及2009年的“双黄连注射液事件”,将中药安全性问题推向社会舆论的风口浪尖,对一向自称为“安全、有效”的中药带来极大的挑战。其实,从2001年11月以来,国家药品不良反应监测中心为保证临床用药安全,在《药品不良反应信息通报》中就通报了清开灵、双黄连、葛根素、穿琥宁、参脉、鱼腥草、莪术油、莲必治等8个中药注射剂存在严重不良反应,发生剥脱性皮炎、呼吸困难、过敏性哮喘、急性喉头水肿、过敏性间质肾炎及过敏性休克等不良反应,应注意单独使用,掌握疗程、剂量及适应证,控制滴速。葛根素注射液因发生急性血管内溶血等严重不良反应,国家药品监督管理局也要求对其药品说明书进行修订,增加“偶见急

性血管内溶血”的内容,同时暂停对其注册报批。针对频频发生的中药注射剂安全性事件,我们应高度关注中药注射剂安全性问题,寻找解决中药注射剂安全性问题的措施,以防治其药源性疾病和药害的发生,保障患者用药安全,减少相关的医疗事故及医患纠纷。

3 中药现代化与中药安全性的关系

中药现代化重要一点就是必须实现给药途径的现代化。现代中药应具有“三效”(高效,速效,长效)、“三小”(剂量小,毒性小,副作用小)以及“三便”(便于储存,携带和服用)等特点,符合并达到国际主流市场对产品的标准和要求,以便在国际上广泛流通^[4]。然而,作为中药现代化产物之一的中药注射剂却在近年来频频发生安全性问题事件,一定程度上影响了中药现代化进展,阻碍了中医药发展。似乎中药现代化的产物与中药现代化是一对矛盾体,中药现代化越向前推进,现代化的中药产物安全性问题就越多,对中药现代化发展阻力就越大。其实不然,就中药注射剂安全性事件而言,其发生的原因极为复杂,不仅有药物本身的客观原因,也有临床使用不规范等许多人为的主观因素。2008年发生的“刺五加注射液事件”就是一起由于药物在运输储存过程不规范的人为因素导致药物变质的事件,而非药物本身的原因引起的。因此将中药注射剂安全性问题事件发生的责任全部归咎于注射剂本身,进而怀疑、否定中药注射剂和否定中药现代化的做法是非常不理智的。早在2002年国务院制定的《中药现代化发展纲要(2002—2010年)》中就明确指出要建立和完善中药不良反应监测技术平台。由此可见,中药安全性研究已成为中药现代化的重要组成部分,大力加强中药安全性研究已成为政府有关部门的重要任务。不断努力推动中药现代化是减少中药安全性事件发生的有力措施,而不是使中药越现代化安全性问题增多。因此,我们只有深入推进中药现代化,进

一步加强中药安全性的基础研究,才能不断减少安全性问题事件的发生,生产出真正的“三效、三小、三便”现代化中药。

4 中药安全性现状及应对策略

4.1 我国中药安全性现状

我国自20世纪初即开始对中药的安全性问题进行研究,有关中药的不良反应问题也从此逐渐引起学术界的重视。近年来,中药不良反应报告数量有明显增多的迹象^[5]。国家药品不良反应监测中心2003年收到不良反应报告36 852份,其中就有10%为中药不良反应报告。同时,随着中药在世界应用的日益广泛,中药不良反应也越来越引起国际的关注,截至2004年5月,世界卫生组织(WHO)共收到有关草药的可疑不良反应报告就达11716份^[6]。

随着中成药的广泛使用,中成药已成为中药不良反应的主要品种,而中药注射剂又在其中占绝对多数。有人对有关中药引起的392例不良反应病例报告分析,注射剂就有302例,占77.04%;内服中成药有81例,占20.66%;内服草药7例,占1.79%;外用2例,占0.51%^[7]。另有学者对我国1990—1999年间发生的1291例次中药不良反应的文献分析发现,注射剂就有718例次,占55.62%^[8]。随着中药毒副反应事件的不断发生,制订解决中药安全性问题事件的有关措施就显得尤为紧迫。

4.2 解决中药安全性问题的措施

4.2.1 充分认识中药的毒副作用^[9] 传统中医药对中药毒副作用的认识是深刻的。我国最早的本草著作《神农本草经》就把药物分为上中下三品,是根据药性的无毒有毒来分类的。下品指的就是有毒药材,不可久服多服。此后便发明了炮制“毒性药材”的技术;对中药用量的归纳,如“细辛不过钱”;对配伍“十八反”的总结等,这些都是对药物毒副作用的充分认识。中医传统自古以来就认为:“是药三分毒。”中医理论也强调用药物治疗病“中病即止”。近年来,中成药不

良反应病例不断增加,严重中毒的病例屡屡发生,甚至过去被认为完全无毒的中药如人参、甘草等也有引起不良反应,甚至死亡报道。其实,中医传统早就认识到这一点,故有“人参杀人不过过”的说法,只是到了近代人们忽略了中药的安全性问题。因此有必要在前人对中药毒副作用认知的基础上充分认识中药的毒副作用,以防止中药被滥用。

4.2.2 理性对待中药的毒副作用

对中药的毒副作用我们要重视,要充分认识,但也要正确认识,理性对待,要在分析中药的毒副作用产生的根源的基础上采取必要措施减少或避免毒副作用的发生。切忌谈“毒副作用”色变或夸大事实,甚至以此来否定中医药。目前,中药不良反应及中毒事件原因比较复杂,不仅与中药本身的毒性有关,还与人们使用药物的方法等人为因素有关,主要包括剂量过大、疗程过长、使用不当(误服伪品、品种混乱、同名异物)、质量欠佳、炮制及制剂不当、配伍不合理(十八反、十九畏、中西药联用)、选用制剂不当、服用方法不当(先煎、包煎)、个体差异、禁忌用药(妊娠用药禁忌、病症禁忌、饮食禁忌)等。如“鱼腥草注射液事件”中其不良反应的原因也包括个体差异、产品质量控制和提取工艺不完善、联合用药不合理、静脉注射时滴速过快等^[10]。从鱼腥草注射液不良反应发生率与抗生素比较来看,鱼腥草注射液不良反应发生率还是远远低于某些抗生素。根据国家药品不良反应监测中心统计的数据显示,鱼腥草等7个注射液使用1988—2006年发生不良反应有5000余例,其中严重不良反应222例。按此计算鱼腥草注射液不良反应发生率大致为五万分之一,严重不良反应发生率大致不到千万分之一,严重不良反应占整个不良反应的4.44%。而青霉素G的过敏反应发生率为1%~10%^[11],严重不良反应发生率也达万分之四,虽然有皮试预防,但各地因青霉素过敏而致死的事件屡有发生。阿奇霉素的不良反应发生率则高达

12%，而其严重不良反应（过敏性休克）占其不良反应的22.2%^[12]。通过以上事件分析，我们知道中药的不良反应发生率比西药要少得多，引起不良反应发生的原因是多方面的，我们应科学、正确、理性对待中药安全性问题。

4.2.3 积极“宣传”中药的毒副作用 由于历史的原因，许多人（甚至是医务人员）认为：中药是安全无毒的；一些违法的药品广告也宣称：纯中药配制，安全无毒；有病治病、无病强身；一些科普读物也都在宣扬“中药安全无毒论”；一些学术专著不愿意刊载中药的毒副作用；另外，国家药品监管部门的监管措施也不到位。如过去对药品说明书规范管理不严，对说明书的内容没有强制性要求，药品生产企业对于药物的毒副作用是尽量少写或不写，致使绝大多数的中成药的说明书不规范不标准，突出表现在药理毒理、不良反应、禁忌证、注意事项、药物过量、儿童及老年患者用药等项目上多是空白，即使有明显毒副作用的也只是轻描淡写的一笔带过。

针对目前人们对中药安全性认识的不足，甚至是片面认识，我们应进一步加强宣传，使广大公众全面客观地看待中药安全性问题，并积极与国外进行有关中草药安全性的信息交流与合作，以增进理解和沟通，使安全有效的中药能在国外得到认同，以利于中药走出国门。此外，大众媒体要正确认识中药的安全性和有效性，做好中药不良反应的科普工作，进行科学宣传，防止误导。既要禁止违反科学原则、夸大疗效、隐瞒毒性及不良反应的错误宣传，也要防止片面夸大中药不良反应的情况。教育群众改变“中药安全无毒”的观念，建立中药的治疗作用与不良反应的并存^[13]的正确认识。

4.2.4 加强中药安全性基础研究 由于安全性研究具有公益性，不易得到各种科研基金的支持或奖项，国家也缺乏足够的重视，企业更不愿意投入研究，因此在中药安全性研究方面就出现了严重滞后的状况。可以说，中药安全性研究的相对

滞后与中药学源远流长的发展史、中药临床应用的广泛性及其在防治疾病中的重要地位极不相称。当前，我国已逐步开始重视中药安全性研究工作：“九五”期间我国便开展了矿物性中药（汞和砷等）和含重金属的中成药（安宫牛黄丸等）的安全性研究，含马兜铃酸中药（关木通、广防己及龙胆泻肝丸）的安全性研究及“有毒中药”质量控制及有毒成分限量研究，“十五”期间又开展了双黄连注射剂、葛根素注射液、马兜铃酸的安全性评价，同时建立了“有毒中药”、中药不良反应期刊文献、古代相关文献、国外植物药不良反应相关文献与信息数据库。另据新华社报道^[14]，国家中医药管理局今后还将在以往炮制减毒、复方配伍减毒、已知“有毒”中药质量控制标准等研究已取得阶段性成果的基础上，进一步深化相关研究，尤其是对注射液等新剂型进行疗效、质量、安全性评价的相关技术研究，以确保群众用药安全。国家食品药品监督管理局也启动了对中药注射剂安全性评价，将某些疗效不确切、安全性问题严重、药品风险大于效益的品种淘汰出市场，以实现创新药新品种的上市和“落后”品种淘汰。我们相信通过开展以上多项中药安全研究工作，必将使我国中药安全性上升一个新台阶，更加有利于中医药在全世界的推广应用，有利于中医药的长远发展。

4.2.5 规范中药临床的使用 中药不良反应特别是中药注射剂的不良反应有不少是临床使用不当造成的^[15]。针对目前中药在临床使用中存在的问题，必须规范中药在中医理论指导下使用。中医理论认为疾病有寒热虚实之分，中药有寒热温凉之性，治病投药必须按照中医理论和辨证论治的原则，具体用药要因人、因时、因地、因病而异，辨证处方选药配伍，随证加减。同时要注意用药禁忌和用量，对于中药的使用要“中病即止”。对一些不甚了解中医的西医生和国外医师应加强他们中医药基础理论的培训，使他们掌握一定中医药基础理论，以减少他们滥用中药的发生。

另外, 由于目前对于中西药配伍研究尚不够多, 有一些中药和部分西药联用常可导致疗效降低, 甚至产生毒副作用。所以, 在没有明确的中西药联用可增强疗效、减少毒副作用的指导下, 应尽量避免中西药联用。

4.2.6 建立适宜的中药标准

中医药标准化体系的缺失是影响中药安全性的另一个深层次的原因。目前中药大多缺乏科学的质量标准, 单一指标成分的定性、定量分析, 未能切实地、全面地反映其临床功效。加之次生代谢产物的多态性、微量性、不稳定性, 致使质量标准化研究进展缓慢, 严重制约着我国中药产品的开发和质量水平的提高。现有中药复方成药大多组方药物过多、用量大、工艺粗糙、剂型落后、有效成分不明确、质量不稳定、标准水平低, 不能为国际市场接受。中药标准化研究是一项复杂的系统工程, 涉及到药材的种质基因、生态环境、栽培和驯化技术、采收加工、贮运、饮片加工炮制、制剂工艺等复杂因子。因此, 在前期研究的基础上, 采用多学科理论和技术, 利用现代分析技术手段, 建立既达到国际标准, 又符合中药实际状况, 具有中药自身特色的质量标准评价方法学体系, 使之达到科学化、标准化, 确保临床用药的安全性、有效性。

5 结语

中药现代化是历史发展的必然。虽然在现代化发展过程中有些中药品种出现了一些安全性问题, 中药走向国际化还有很大距离。但我们应看到我国中药现代化已取得了较大的成果, 一些疗效确切、使用方便、毒副作用小的现代中药已不断涌现, 为国民的健康事业作出了巨大贡献。对于像中药注射液发生的安全性问题事件, 我们应

该持科学理性的态度来看待它, 决不能因噎废食, 而应从以上叙述的几方面努力解决中药安全性, 大力加强中药安全性基础研究, 进一步推进中药现代化进程, 使古老而又充满生机的中药产业出现新的腾飞。

【参考文献】

- [1] 姚震宇. 我国中药注射剂市场前景分析. 世界临床药物, 2007, 28 (2): 126
- [2] 中国现代中药编辑部. 中药现代化三十年. 中国现代中药, 2006, 8 (1): 5
- [3] 曾聪彦, 梅全喜. 从“鱼腥草注射剂事件”看中药注射剂不良反应产生的根源. 中国药房, 2007, 18 (6): 401
- [4] 肖培根, 肖小河. 21 世纪与中药现代化. 中国中药杂志, 2000, 25 (2): 67
- [5] 原思通. 对“中药中毒病例攀升”问题的思考. 中国中药杂志, 2000, 25 (1): 56
- [6] 张冰, 徐刚. 中药不良反应概论. 北京: 北京大学医学出版社, 2005, 5
- [7] 阎敏, 李新中, 尹桃. 392 例中药不良反应报告分析. 中国医院药学杂志, 2005, 25 (11): 1100
- [8] 王倩, 张艳丛, 解丽君, 等. 我国 1990 年~1999 年中药不良反应的文献分析. 中国药房, 2000, 11 (5): 226
- [9] 梅全喜, 曾聪彦. 如何对待中药安全性问题. 中国执业药师, 2008, 5 (1): 17
- [10] 梅全喜, 曾聪彦. 由“鱼腥草注射液紧急停用事件”引发的思考. 中国药房, 2006, 17 (15): 1124
- [11] 徐叔云. 中华临床药理学 (上册). 北京: 人民卫生出版社, 2003: 356
- [12] 郭胜才, 皱晓花, 冯友根. 阿奇霉素不良反应中文文献分析. 药物流行病学杂志, 2005, 14 (1): 25
- [13] 梅全喜, 曾聪彦. 对中药安全性问题的探讨. 中国药房, 2007, 18 (12): 881
- [14] 新华社. 国家中医药管理局表示: 注射液是中药安全性研究重点. 中国医药报, 2006-10-31: (7)
- [15] 梅全喜, 曾聪彦. 如何避免中药注射剂的不良反应. 中国医药报, 2009-02-20 (4)

(上接第 8 页)

- [2] 陈恩. 什么是传统医药. [http://www.mzb.com.cn/one-
ws.asp?id=5744](http://www.mzb.com.cn/one-
ws.asp?id=5744)
- [3] 中华人民共和国知识产权局. 什么是民族医药. <http://>

www.sipo.gov.cn/sipo/ztxx/yczyhctzsbh/jlfk/200510/i20051027_70613.htm

- [4] 裴盛基. 关于我国民族药研究与新药开发的探讨 (上). 云南中医学院学报. 2007, 30 (3): 1-4