

精确循证促进中药注射剂 合理合法应用的策略与路径*

郑 蕊¹, 赵 晨², 陈诗琪¹, 张晓雨¹, 商洪才^{1**}

(1. 北京中医药大学东直门医院 北京 100700;

2. 香港浸会大学中医药学院 香港 999077)

摘 要: 中药注射剂临床应用主要存在两大问题:说明书对临床用药指导不足和临床应用环节不合理。问题的核心是缺少精确循证研究的推进。针对当前问题,应采取由政府药政部门主导,逐步形成医疗机构-研究者-企业多方协作平台共同开展精确、循证研究的策略。精确临床定位、完善药品不良反应监测体系、评估用药风险,医疗机构充分实践精确循证研究产出的证据可为具体实现路径。中药注射剂做到临床定位清晰、具体,同时机制清晰,靶点明确。优胜劣汰,从而增强中药注射剂优势品种的核心竞争力,在保护人类生命健康事业中做贡献。

关键词: 中药注射剂 安全性 合理 合法 精确 循证

doi:10.11842/wst.2018.10.001

中图分类号:R283.6

文献标识码:A

中药注射剂是指中药材经提取、纯化制成的专供注入人体的溶液、乳状液及临用前配成溶液的无菌粉末或浓缩液的无菌制剂^[1]。相较于中药传统剂型,中药注射剂有起效迅速,生物利用度高等优势^[2]。但自2006年以来,多起中药注射剂安全性事件的发生大大加深大众对中药注射剂使用的疑虑。国家食药监总局指出2018年的工作重点会是中药注射剂的再评价,再评价工作已迫在眉睫。但再评价要达到的目的是什么?再评价需要怎样的研究?目前尚无定论。笔者团队现尝试进行分析,认为目前中药注射剂应满足合理、合法应用,精确循证的研究是促进合理、合法的策略与路径。

1 中药注射剂发展史

上世纪40年代,中药注射剂发展以柴胡注射液的

研制成功为开端。在70年代,进入一个全面快速发展时期,进入临床使用的品种达700余种。随着改革开放的发展,审批标准提高,中药注射剂发展进入缓滞期。进入90年代,中药粉针剂-双黄连粉针剂诞生为突破,中药注射剂再次迎来研究热潮。到2015年,中药注射剂总产业已达到877.06亿市场规模^{***},现行的《2017版医保药物目录》包含45种中药注射剂^{****}。其中艾迪注射液,参附注射液等在治疗肿瘤、危急重症方面有不俗表现。中药注射剂已然成为我国医药产业中不可缺少的一部分。

2 困境及原因分析

中药注射剂经过半个多世纪的发展,到近几年质疑不断^{*****},造成这种局面的原因大致可分为两大类(图1),使用环节不合理(合理用药意识),药品说明书对临床用药指导不足(合法用药意识),但问题的核心

收稿日期:2018-10-01

修回日期:2018-10-19

* 中共中央组织部第二批国家“万人计划”(2016)经费资助项目(W02020052):第二批国家高层次人才特殊支持计划领军人才,负责人:商洪才。

** 通讯作者:商洪才,本刊副主编,博导,研究员,主要研究方向:心血管疾病的中医药防治及中医临床评价方法。

*** http://www.sinohealth.com/index.php/project/xkj-content/view?article_id=RTmrTL178mgS2f353e68.

**** www.mohrss.gov.cn/gkml/zcfg/gfxwj/201702/t20170223_266775.html.

***** <http://samr.cfda.gov.cn/WS01/CL1278/177901.html>.

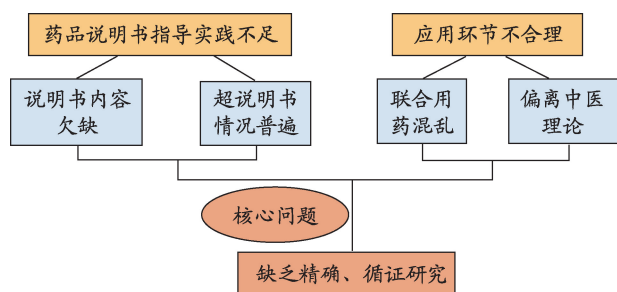


图1 中药注射剂临床应用的现状及分析

是缺少精确、循证的研究。

2.1 应用环节不合理(合理用药意识)

2.1.1 联合用药混乱

《黄帝内经》中讲“杂合以治”，治疗疾病要不同的方法一起，发挥最大的功效。联合用药来应对复杂的疾病的思维模式并没有问题。现有的混乱现象主要是：

缺少充分精确、循证的研究探讨溶媒稳定性影响。溶媒作为特殊而又必须的联合用药，现在的研究还是十分粗放，多为关注有无沉淀等表象变化。某中药注射液与5%葡萄糖稀释后产生的不溶性微粒较多，也有报道称0.9%生理盐水产生的不溶性微粒多^[3]。但目前这两个溶媒都出现在说明书上，且没有证据提示说明两种溶媒区别。

缺乏基于实际需求的精确、循证研究，导致盲目的联合应用。2015年国家药品不良反应监测年度报告统计，联合用药占有所有注射剂不良反应发生率的43.4%，是严重不良反应发生率的56.5%。有文献报道，一位冠心病患者在使用丹红注射液时，联合用药竟达83种之多^[4]。杜婧^[4]采用关联分析的方法研究2070例冠心病患者使用丹红注射液时的联合用药情况，其中有92.95%的患者同时服用阿司匹林口服剂。同时有病例报告称^[5]，一位77岁冠心病患者联用阿司匹林与丹红注射液，出现了眼球结膜出血加重的情况。但两药何种情况可以联用，联用是否有意义，尚没有循证的研究报道。

2.1.2 临床定位不精确

缺少精确的证据去指导中、西医临床实践。中药说明书标注功能主治时一般分两部分：中医功效，疾病名称。使用者就会有疑惑，注射剂是按照证候给药还是按照疾病？中药注射剂起源于中医理论，中药有自己独特的药物偏性理论，临床应用需符合辨证论治。然而，部分西医医师遵循有西医诊断标准，难以理解中药的理论内涵，可能会导致误用。例如清开灵注射液

应用于热证发热却被误用于寒证发热，这种违背中医辨证原则的用药增加了不良事件发生的可能性^[6]。目前在证候、疾病间缺少精确的连接。这需要在说明书的设置上，多考虑西医思维。说明书精确到疾病的某一个证候阶段，并对这一阶段的临床表现进行详细描述，应该更能被西医理解应用。

2.2 说明书对临床用药指导不足(合法用药意识)

2.2.1 说明书内容欠缺

药品说明书是指导临床合法用药的基础，具有法律效力^[7]。大部分中药注射剂精确、循证研究不充分，体现在说明书上，就是作为必须选项的药物相互作用，多是以“尚不明确”标示。在这种情况下，临床医生就会由于缺少详细的指导而疑惑，更严重的是对中药注射剂的使用禁忌、不良反应等不了解，出现勿用而不自知。

2.2.2 超说明书情况普遍

出现超说明书用药，主要是由于药品说明书更新滞后或本身内容不规范，特殊人群的药物安全性信息不足等^[8]。我们以“中药注射剂”、“超说明书用药”为关键词检索中国知网，发现文献多有对各医院中药注射剂的超说明书用药情况分析，其中也不乏大型知名三甲医院^[9,10]。超说明书用药可增加用药风险，把患者置于本可以避免的危险境地^[11]。其根本是说明书制定时，没有精确、循证的证据支持或者没有及时参考更新。

3.2.3 问题核心原因分析

上述问题的核心是缺乏精确、循证的研究支持。目前作为证据最高级别的系统评价，针对中药注射剂，多存在原始研究的合成方法、发表偏倚判定及利益冲突说明等方面等问题^[12]。使系统评价的结果存在较大偏倚。大量临床研究是未经过严谨设计，单中心，且样本量少，不足以得到有力的临床疗效、安全性证据^[13]。在机制研究方面，中药注射剂成分复杂，具体的作用机制研究尚不深入。这一系列的原因导致中药注射剂临床适应症定位不精确，具体的使用操作不精确，药物可否联用不精确。

精确是指中药注射剂做到临床定位清晰、具体，有所为，有所不为，同时机制清晰，靶点明确。由于缺乏精确、循证的研究，修改说明书没有证据可用，在临床实践需要指导时，仍缺乏明确具体的指导意见。中药注射剂的循证研究应追求证据成链，拿出高质量临床证据，也要在机制研究方面有所支撑。明确临床定位，在最合适的时机，用恰当的药物进行干预。

3 应对策略

政府主导,推动多学科团队全力协作、以构建医疗机构-研究者-企业协作平台,开展精确循证、研究为应对策略。从政府角度讲,鼓励中药注射剂研发知识产权保护,建立药品淘汰机制,促使企业研发投入。相关部门根据需求,出台相应的指导,如《中药注射剂临床使用基本原则》,《国家药品监督管理局关于药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜的公告(2018年第66号)》等。从企业角度讲,积极寻求合作,开展中药注射剂有效性、安全性的系统研究,做到中药注射剂的作用特点精确化,用中西医均可理解、接受的证据来完善说明书。研究者应遵循循证理念,做好顶层设计,使临床证据与实验室机制研究相结合,实现中药注射剂的整体评价^[14]。医疗机构加强合理、合法用药的意识,注意临床规范操作,同时临床的现实需求及时转化为循证研究的科学问题。多方协作,共同开展精确、循证研究促进合理、合法用药(图2)。

4 应对路径

针对中药注射剂的精确、循证研究需要医疗机构-研究者-企业协同联盟为平台,多方合作,弥补上市前研究时间偏短、机制认识不全面、禁忌症观察不足等局限,推动临床合理、合法应用。在具体实施路径上,主要做到以下几点:

4.1 精确临床定位

临床精确定位需要研究者根据循证理念,做好顶层设计,进行大型、严谨的随机对照试验验证。现在极少中药注射剂能明确回答以下几个问题:所治疗的是某个疾病、某个中医证候还是某种病原菌感染?该药适用于疾病的哪个发展阶段?该药所适用的具体人群是哪些^[16]?中药注射剂的一大优势就是长期临床使用经验及丰富的临床资料。药物的有效性、安全性及临床定位需在上市后,充分利用资源,不断完善效应、作用人群特点,做到精确临床定位^[15]。产生精确的证据,才利于说明书的修改及临床实践问题的解决。

在精确的过程,注意规范研究设计,参考国际标准如SPIRIT 2013等^[17]。在报告方面,用规范的形式与世界对话,参考CONSORT工作组中药复方临床研究报告规范^[18]等,弥补中药注射剂临床研究存在研究结果报告不规范等缺陷^[19]。最后进行高质量的系统评价研究,减少偏倚,提高证据等级,促进临床合理、合法用药。

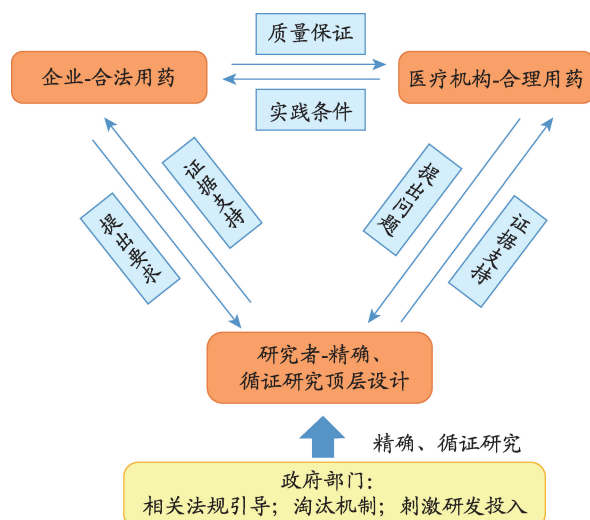


图2 以政府主导,构建医疗机构-研究者-企业协同联盟平台为策略

4.2 完善药品不良反应监测体系

近日,国家药品监督管理局就药品上市许可持有人直接报告不良反应事宜,进行了公告。强调企业是药品上市许可持有人是药品安全责任的主体,要求设立专门机构,配备专职人员直接报告、收集不良反应信息。注意构建多证据源:国家药品不良反应监测中心自发呈报系统、安全性监测登记注册研究、相关病例分析、数据挖掘技术进行风险识别。要求定期全面评价药品的安全性,识别药品潜在风险,研究风险发生机制和原因,企业主动开展上市后研究,持续评估药品的风险与获益。这不仅是对疗效保证,更是法规的要求、也是对企业、对医护人员的保护。

4.3 评估用药风险

对于风险进行预估、管理。系统生物学与基础实验验证相结合,确定不良反应发生机制及制定相应策略。美国疾病预防控制中心现利用TOPKAT等多个软件进行药物毒性预测提高研究效率^[20]。现在已有多种方法评估、预测中药不良反应、中西药联用风险:多种中药靶点数据库,如HIT数据库^[21],TCMSP数据库等^[22];利用配体和蛋白对接算法等一系列算法,判断小分子物质能否与蛋白质分子对接;药物不良反应层级分类系统靶点库(ADReCS-Target)分级系统的构建及其药毒性蛋白数据库的构建^[23]。对于中药注射剂不良反应分析,可利用系统生物学,总结药物相互作用的方式,进行风险早期评估。

基础研究验证深入机制。临床安全性评价、计算机预测只是评价现象或是提示我们机制的可能性。中

药注射剂成分相对复杂,虽然有代谢相关研究,也是以单成分为主^[24]。成分之间如何发挥协同作用,成分与机体如何作用,都需要进一步的基础研究解释。为此,可鼓励构建企业国家重点实验室,如“创新天然药物与中药注射剂国家重点实验室”,充分整合资源,也增强企业对产品的把握度。

4.4 实践精确、循证研究

精确、循证研究实践主体是医疗机构。医疗机构需要承担起中药注射剂安全使用的直接责任。医疗机构也是临床问题最早的发现者,积极与研究者、企业沟通,尽快进行问题到证据的转化。配合精确、循证研究的开展,安排说明书学习等,规范临床操作,避免超说明书用药。注意联合用药问题,如果说明书没有提及

相应的相互作用问题,至少要有联用的必要、有精确、循证的证据支持,同时注意输液间隔、冲管等细节。

5 总结

进行中药注射剂上市后再评价是挑战,也是机遇。在政策上给予引导及规范,医疗机构-研究者-企业协同创新搭建平台,如中药注射剂产学研联盟以大学为依托,联合医疗机构及制药企业,以研究、评价、规范、引导、建议为主要职责的产学研交流平台。遵循循证的理念方法开展研究来发掘药物特性、不断完善药品说明书,促进临床的合法、合理用药。从而推进祖国传统医药在新时代的创新发展,为保护人类生命健康事业做贡献。

参考文献

- 崔福德. 药剂学. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- 谭乐俊, 王萌, 朱彦. 中药注射剂的不良反应研究进展. 中国中药杂志, 2014, 39(20): 3889-3898.
- 李建萍, 郭建明, 段金廛, 等. 中药注射剂常见联合用药类型及其配伍禁忌文献研究. 中国药物警戒, 2014(7): 432-438.
- 杜婧, 杨薇, 易丹辉, 等. 基于 HIS“真实世界”的丹红注射液治疗冠心病患者合并用药分析. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2821-2824.
- 王艳艳, 郭旭东, 于秋影, 等. 丹红注射液与阿司匹林合用致眼球结膜出血加重 1 例. 药物流行病学杂志, 2015, 24(5): 316-317.
- 林晓兰, 郭景仙, 张维, 等. 99 例清开灵注射液不良反应的中医辨证分析. 药物流行病学杂志, 2010, 19(9): 496-498.
- 江依帆, 赵敏. 超药品说明书用药的相关法律问题. 医学与法学, 2015, 7(5): 60-66.
- 刘皈阳, 王心慧, 陈召红. 超说明书用药问题的相关分析与思考. 中国药物应用与监测, 2013, 10(3): 123-127.
- 刘雅娟, 曹译丹, 刘鑫. 2015-2016 年吉林大学第一医院儿科急诊清热解毒类中药注射液使用情况分析及合理性评价. 中国药事, 2018, 32(02): 260-266.
- 刘莹, 韩冬. 2015 年天津中医药大学第二附属医院中药注射剂超说明书用药情况分析. 现代药物与临床, 2017, 32(05): 937-941.
- 林晓辉. 中药注射剂超说明书用药调查与分析. 海峡药学, 2016, 28(1): 187-189.
- 刘福, 杨明, 何梅. 中文期刊发表的中医药治疗冠心病的系统评价/Meta 分析的方法学质量评价. 中国药房, 2012, 23(48): 4546-4549.
- 钟丽丹. 中成药上市后再评价的现状、挑战与展望. 世界中医药, 2017, 6(12): 1218-1225.
- 张晓雨, 王燕平, 林丽开, 等. 中药注射剂上市后整体评价的思路与关键. 中国中药杂志, 2017, 42(16): 3229-3232.
- 商洪才, 张伯礼, 李幼平. 上市后中成药再评价临床定位的原则和方法—基于循证医学的理念. 中西医结合学报, 2008, 6(9): 887.
- 王昕, 苏霞, 于杰, 等. 中药上市后再评价的临床定位与若干思考. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2893-2897.
- 钟丽丹, 郑颂华, 吴泰相, 等. SPIRIT2013 声明: 定义临床研究方案的标准条目. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(1): 115-122.
- Cheng C W, Wu T X, Shang H C, et al. CONSORT extension for Chinese herbal medicine formulas 2017: recommendations, explanation, and elaboration. *Annals of Internal Medicine*, 2017, 167(2): 112-121.
- 马彬. 中医药临床研究与报告质量研究. 兰州: 兰州大学博士研究生学位论文, 2013.
- Bhatarai B, Wilson D M, Parks A K, et al. Evaluation of TOPKAT, tox-tree, and derek Nexus in silico models for ocular irritation and development of a knowledge-based framework to improve the prediction of severe irritation. *Chemical Research in Toxicology*, 2016, 29(5): 810.
- Ye H, Ye L, Kang H, et al. HIT: linking herbal active ingredients to targets. *Nucleic Acids Research*, 2011, 39 (Database issue): D1055.
- Huang C, Zheng C, Li Y, et al. Systems pharmacology in drug discovery and therapeutic insight for herbal medicines. *Brief Bioinform*, 2014, 15(5): 710-733.
- Huang L, He Q, Liu K, et al. ADReCS-Target: target profiles for aiding drug safety research and application. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D911-D917.
- Zhou J, Li M, Jin W, et al. Pharmacokinetic study on protocatechuic aldehyde and hydroxysafflor yellow A of Danhong injection in rats with hyperlipidemia. *Pharmacology*, 2018, 102: 154-160.

Strategy and Path of Precision and Evidence-based Medicine Promoting the Rational and Legal Application of Traditional Chinese Medicine Injection

Zheng Rui¹, Zhao Chen², Chen Shiqi¹, Zhang Xiaoyu¹, Shang Hongcai¹

(1. Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

2. School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University, Hongkong 999077, China)

Abstract: There are two major problems in the clinical application of Traditional Chinese Medicine injection: inadequate instruction for clinical medication and unreasonable clinical application. The key of the problem is the lack of precise and evidence-based research. In view of the current problems, we should adopt the strategy of government drug administration department leading and gradually taking shape that a multi-collaboration platform of medical institutions, researchers and enterprises to jointly carry out precise and evidence-based research. The specific implementation path is the precise clinical positioning, improving monitoring and assessment system of adverse drug reactions. The medical institutions fully put into the evidence. Chinese medicine injection will be clear and specific in clinical location, with clear mechanism. Survival of the fittest enhances the core competitiveness of Chinese medicine injections and makes contributions to the cause of protecting human life and health.

Keywords: Chinese medicine injection, safety, rational, legal, precise, evidence-based medicine

(责任编辑:周哲琦,责任译审:王 昭)