# 提高中药注射剂安全性,用品质开拓市场

### □彭国平

目前,临床上广泛使用的大部分中药 注射剂均是经过几十年的临床应用与淘 汰, 遴选下来的精品, 疗效确切, 安全性有 定保障,是我国经历特殊历史发展期间 保存下来的宝贵财富。但是,中药注射剂 的产品质量及安全性相关的研究进程,远 远跟不上社会发展的步伐,根据目前社会 生活用药对安全性的要求,中药注射剂还 有不小差距,因此影响其发展的症结这几 年正在逐步地突显出来。

### 发展症结

是中药注射剂的先天不足。由于 历史原因,特别是我国上世纪60~80年代 药品创制制度还没有健全,药物研究水平 非常低,基本是边生产边改进,边应用边 淘汰,由此导致中药注射剂的确存在先天 不足,并带来了一系列问题。如中药注射 剂的生产技术落后, 工艺与标准不一,不 同品种间优劣差异较大;中药注射剂工艺 复杂、生产周期长,其安全性的影响因素多;没有经过系统、严格的安全性试验筛 选;有害物质比较复杂,控制也更为困难, 要依靠生产过程来控制产品质量,生产监 控技术要求更高;药品标准中生产工艺未 能细化,质量标准可控性差,批次之间质 量差异较大,不同厂家生产的同一品种的 质量难以做到一致。

二是复杂成分体系药物的特殊性。 中药注射剂与其他中药一样,是复杂成分 体系的药物。中药的优点是通过多成分、 多靶点、多途径发挥其特色疗效;相对而 言,中药注射剂含杂质较多,其中有害物 质也比较复杂,甚至有些不良反应(如过

遍存在过敏、类过敏反应远远比化学药物 复杂,其至不太容易说清楚不良反应的原 因或机理。目前,大多数中药注射剂还没有 完全阐明不良反应的成分与机理,其临床 合理性用药及注意事项的研究也不够明 确。然而,如同传统中药复方以现代医学科 学进行研究时遇到的问题一样,中药注射 剂的安全性研究也是一项十分庞大的系 统工程,其中大部分是开创性的研究工作。

三是生产技术提升与管理法规。药 品管理法规是非常严肃与严格的,一旦药 品标准成为国家标准(特别是生产工艺), 生产步骤是不能随意改良、改进的,哪怕 是能显著提高注射剂安全性的技术革新, 也需要经过工艺变更申请才能应用,法规 上对注射剂的工艺变更也同样要求非常 高。由于中药是复杂成分体系,任何工艺 的改变均会影响到药物成分的比例变化, 就可能会引起药物疗效的变化,因此工艺 变更涉及到疗效一致性论证的问题,而这 项工作目前仍极为艰巨,也阻碍了新技术 的应用。国家食品药品监督管理局在起草 中药注射剂再评价技术要求时, 在超滤、 活性炭去除热原等能显著提高中药注射 剂安全性的技术应用上给予了极大的灵 活管理尺度,相信制药企业会充分利用这 次再评价的契机,在确保药物疗效的基础 上,依靠技术提升来提高产品的临床安全 性。但是,实践过程中大多数企业仍感觉 政策的宽松力度还不够,希望国家有关部 门进一步放宽工艺变更的技术限制,更好 地采用技术来全面提升中药注射剂的安 全性,并在此基础上通过临床验证检验其 药物的有效性与安全性

四是临床的合理用药。为什么这几 年中药注射剂频繁出现严重不良反应?在 前,中药注射剂临床应用范围较小,临床 应用的基数也比较小, 目用药比较单一 配伍用药也比较少,并主要集中在有一定 临床经验的中医师中进行应用。现在,中 药临床涉及的问题比较多,如中医需对症 用药,中药注射剂与许多化药注射剂存在 配伍影响,中药注射剂临床合理用药研究 还没有完善, 我国医疗条件差异较大等, 扩大了中药注射剂的不良反应。

### 正确认识不良反应

需要强调的是,要正确认识中药注射 剂存在的不良反应,目前社会上对中药注 射剂的不良反应存在两种误读。

-是将所有中药注射剂归为同一类. 进行不良反应发生率的统计或分析。一方 面扩大了药物不良反应的发生率与影响, 另一方面个别厂家批次的注射液的不良 反应掩盖了中药注射剂整体的临床安全 性情况。例如,青霉素的不良反应只是-种药品的不良反应,美国肝素钠事件也只 个原料批次的问题,但是双黄连、鱼 腥草、茵栀黄等个别企业注射剂产品的不 良反应却被涵盖为所有生产企业的产品。 并进一步认为是整个中药注射剂的不良 反应。如果用化学药物注射剂进行不良反 应归类,其不良反应事件会是一个更大的 数据,远远超过中药注射剂;生物制品注 射剂则更甚,热原、过敏反应发生率远远 高于中药注射剂。

二是片面认识中药注射剂的不良反 应。中药注射严重不良反应发生率并不是 大家想象的那样高与可怕。一方面从不良 反应发生率来看, 在注射剂中并不特别突 出。大家可能对化学药品不良反应事件认 识不足,以青霉素类为例,在发达国家每 年产生的严重不良反应远远超过国内这 几年中药注射剂严重不良反应的总和。而 中药注射剂丹参注射液(含粉针、滴注 液),每年临床应用频率上亿人次,但多年 来均未发生严重不良反应事件,可以认为 是创造了注射剂安全用药的一个奇迹。另

一方面,中药注射剂的类过敏反应并不可 怕,因为类过敏反应与用药剂量、给药速 度、药物配伍等密切相关,只要不按常规 化学药那样看待, 在临床上重视用药剂 量、给药方式与合理配伍用药,严重不良 反应均可避免。

# 用品质开拓市场

中药注射剂的特占是多成分发挥多 靶点、多途径作用,并且与中医临床症候 相对应。人体是个整体调节体系,而每个 病因均有系列复杂的病理途径或通路,是 个复杂的网络效应体系,仅仅以单一靶向 治疗并不能解决所有的临床急救问题,面 对临床上多病因化的急重症,其临床治疗 或作用是化学药不可用替代的。

但中药注射剂必须经过进一步的优 胜劣汰,特别是通过中药注射剂的再评价 机遇,提升中药注射剂生产水平与质控标 准,完善生产质量监控体系,全面提高中 药注射剂安全性,并且注解各注射不良反 应的物质特征及其不良反应机理或特点, 提供全面、科学的临床指导意见与有效措 施, 使各级临床医生全面认识或掌握其用 药特点,市场才将会得到进一步拓展。

在这里,我想强调三点比较重要的设

一是希望有关行政管理部门、研究单 位与生产企业珍惜这次中药注射剂再评

望,用适度的技术或规范要求,引导制药企 业克服中药注射剂先天不足的缺憾。

充分利用这次再评价契机,在已有的 中药注射剂临床用药经验与统计数据的 基础上,进行客观的、更系统的动物试验 及临床安全性研究,对中药注射剂进行安 全性专门等级评分处理。对安全性达不到 临床活官性要求的,一票否决进行淘汰: 对一些疗效确切但仍有一定不良反应的 品种,应从严规范;对安全性较高的品种, 应在基本药物等方面大力推广应用。

在中药注射剂再评价的技术要求与 审核时,有关部门应更宽松地把握中药注 射剂的工艺变更,鼓励企业针对各品种的 有害物质特征,用新技术、新方法来改良 生产工艺,提升产品质量。如在不明显影响药物成分的基础上,除了可增加超滤、 活性炭去热原等能显著提高注射剂安全 性的手段之外,再给予更大新技术应用空 间,使制药企业充分利用这次再评价契 机,在确保药物疗效的基础上,用技术提 升来提高产品的临床安全性。

针对中药注射剂的特殊性,建议再增 加注射剂再评价的通道或方式,如针对疗 效独特而临床有明显不良反应或达不到 临床适宜性要求的品种,允许企业将老品 种按照中药注射剂新药的技术要求,深入 展开去除有害物质精制有效成分的研究, 从头进行药学、药理、毒理及临床研究,以 二次开发的(新药)申报途径,提高中药注 射剂的安全性,保证有效性。 二是进一步加强中药注射剂安全性

的基础研究,在中药注射剂安全性评价体 系上进行从严要求,确实保证注射剂产品

在严重临床不良反应主要的三个方

面进行深入的基础性研究: 热原(细菌内 毒素)要求进行定量测定,制定相应标准; 建立灵敏、切实可行的过敏、类过敏反应 检测方法及讨敏作用机理的模型,研究各 个注射剂不良反应的特征,制定合理的检 查标准;引进国际上最先进的心脏毒性评 价理念与检测方法,研究各品种的心脏作 用特征。探索中药注射剂安全性检测的新 技术与新方法,研究各中药注射剂产生不 良反应的特征,制定合理的临床用药方 法、注意事项与应急措施,从根本降低临 床用药风险。

加强生产过程的监控标准与应用技术研究,如加强生产体系如真菌污染的监 测与控制,制定更科学的生产设备洁净度 考核指标,开展先进、可行的在线污染监测 技术的研究与应用,探索复杂体系的多成 分在线检控技术,推行生产标准化、规范 化,从生产过程的监管上保障用药安全。

三是用更安全的新药品种淘汰有不 良反应的中药注射剂。

中药注射剂疗效独特,在老年性疾病 如心脑血管、抗感染等方面有着西药不可 替代的作用。实践证明,一些病因复杂的急 重症,如果中西药结合治疗,可大大提高临 床疗效,降低治疗成本,且临床预后也明显 好很多。何临床现有的一些不良反应比较 明显的中药注射剂大多是几十年前的老 品种,之所以仍在大量临床应用,是因为没 有更好、更安全的同类品种来更新。

因此, 针对中药注射剂的新药研 究,一方面在技术方面要高标准、高要 求,特别是安全性问题上从严,但另一 方面在政策法规上不能违背中药注射 剂的正常发展规律,特别是对老品种的 二次开发。**(作者系南京中医药大学制** 药工程系主任)

# 规范临床实践 提高诊疗水平 保障医疗质量

# 第九届中国介入心脏病学会议在京召开

## □本报记者 包晓凤 □李惠钰

以"临床和实践"为主题,以"保 证治疗安全和患者利益最大化,规范 临床实践,提高诊疗水平,保障医疗质 量"为目的的第九届中国介入心脏病 学会议(CIT)3 月 16 日 ~19 日在北京 国家会议中心圆满结束。

大会主席、中国工程院院士高润 霖在CIT中指出,目前,我国介人心 脏病学已取得了长足进步,去年接受 冠脉介入治疗的例数已超过29万,在 桡动脉冠脉介人、分叉病变和冠脉心 内外科杂交技术等方面也有了点状

突破,但全国心血管介入发展仍不平 衡,各地指南和实践的差距依然显著, 仍有 50%的医院每年实施冠脉介入治 疗手术不足 100 例。对此,高润霖强 调,技术的提高和规范是介入心脏病 学面临的最重要的问题。

为了更好地规范治疗常规和提高介入治疗的整体水平,本届 CIT 与 众多国际知名学术组织举行了精彩 的联合学术活动,内容涉及冠心病、心 律失常、结构性心脏病、外周血管疾病 及相关药物治疗等诸多领域,并特激 最新进展学术报告、同步分会、学术研 讨会、专题峰会、论文交流、病例讨论、

各种培训教程及 CIT 实习中心等在 不同的会场中同步进行。同时,针对介 人心脏病学领域的四大疾病: 冠心病、 结构性心脏病、外周血管疾病及心律 失常展开了全面综合的讨论,提供了 更多的实用信息并应用于临床实践。

为突出本次继续教育课程"侧重 临床,体现规范化和实用性"的特点, 大会共安排了900多个讲座,500篇 论文交流,40多例示教演示转播,在 共计22.5小时的直播环节中,由5家 国内中心、2家国外中心进行了精彩 的病例演示。同时还开设了"挑战性" 病例交流专场,内容包括冠脉介人、大 血管介入、外周血管介入、先心病和瓣 膜病介入等具有挑战性的各种介入 治疗病例,针对这些有教育意义和有 争议的介入病例或临床疑难复杂病 例进行病例演示,寻找并缩短指南和 实践的差距,避免并发症,为临床医生 解决实际难题。

鉴于中国介入心脏病学大会的 影响力不断增强,以及中国同行的出 色表现,全球规模最大、影响最广的学 术团体——美国经导管心血管治疗 大会(TCT)正式与 CIT 缔结战略联 盟关系。据大会秘书长徐波介绍, TCT 以教育培训和临床研究久负盛

名,这次结盟进一步印证了中国介入 技术和中国介入心脏病学大会的发

据采,本届 CIT 是亚大地区介入 心脏病学领域规模最大的国际学术会 议,由中华医学会、中国介人心脏病学 大会理事会、中华医学会心血管病学 分会、美国心血管研究基金会主办,欧 洲 PRC、日本 CCT、拉丁美洲介人心 脏病学会、韩国 TCTAP、美国 CRT、 亚洲 AICT、美国 NCVH、中国工程院 医药卫生学部、海峡两岸医药卫生交 流学会心血管专业委员会、香港心脏 病学院、中华医学杂志英文版、日本国

际TRI网络NPO、美国纽约长老会医 院哥伦比亚大学医学中心、法国图卢兹巴斯德医院、广东省心血管病研究 所、上海交通大学医学院附属瑞金医 院、复旦大学附属中山医院、南京市第 一医院南京市心血管病医院、第四军 医大学西京医院、沈阳军区总医院、中 国人民解放军总医院、北京大学人民 医院、首都医科大学附属北京安贞医 院、中国医学科学院阜外心血管病医 院共同协办。来自国内外5000多名心 脏病领域、放射领域、血管疾病领域和 其他相关卫生领域的专家学者及企业

合作伙伴出席了本次大会。

# CIT2011 论坛观点摘登

# 中国工程院院士、心血管病学专家高润霖:



我国的介入心脏 病学已取得了长足的 进步,主要表现在两 个方面: 第一是介入 治疗的例数逐年递 增, 近十年来平均每 年增长 20%到 25%, 去年我国接受冠脉介 入治疗的患者已超过

29万例,例数位居全球第三,仅次于美 国;第二是介入技术上的进步,在桡动脉 冠脉介入、分叉病变和冠脉心内外科杂 交技术等方面有了点状突破, 形成了与

欧美和日韩相互配合、相互补充、各有所 长的发展局面。另外值得一提的是,我国 在复合技术治疗复杂性的冠心病方面已 处于世界领先水平。尽管有这么多的进 步,但是我国心血管介入与国际先进水 平相比还存在较大差距, 主要问题是全 国心血管介入水平发展不平衡, 各地指 南和实践的差距依然显著, 仍有 50%的 医院每年实施 PCI 手术不足 100 例,技 术提高和规范仍是我们面临的最重要的 问题。除介入水平发展不平衡的问题外。 我国随机对照研究和大规模注册研究距 离欧美发达国家也有不小差距, 在介入

器械的研制方面,原创性的支架目前还 比较少,产品线不够完整。怎样确实提高 中国冠心病介入的诊疗水平, 寻找适合 中国人群的介入手段,寻找符合国情的 循证医学证据, 一直是我们长期以来思 者的问题。针对目前的现状,今年 CIT 从 初期的介入观念普及、介入技术展示和 介入基本技能学习, 转向了指导心脏介 入治疗技术的临床规范应用和推动原创 研究。进一步让大家知道什么是规范的 介入治疗,如何来选择治疗的适应症,得 到最好的治疗, 而不是一概采用介入治

# 沈阳军区总医院院长韩雅玲:



造影剂对患者 保住心伤了肾"的 病例,我有深切的体 会。早在 1995 年的 时候,曾经遇到过一 位八十岁的老年患 者.对他讲行 CTO

(慢性完全闭塞冠状 动脉病变介入)治疗时使用了四两造 影剂,最终血管被打开了,但是肾功能 却急剧下降,这就是造影剂造成患者 意味着造影剂使用剂量成倍上升。第

肾功能不全的典型病例。还有一位患 者给我留下的印象十分深刻,造影剂 稍微使用了不到 400 毫升,就造成肾脏 损伤最终导致死亡。如何减少对病人 造影剂的使用, 如何精准地选择造影 剂的种类, 以及准确控制造影剂的使 为,第一,医生的介入技术要熟练,尽 量避免不必要的造影剂使用, 因为技 术的不熟练而给病人造成的痛苦,将

二.要减少诰影剂操作的盲目性,在保 证造影质量和手术操作的前提下,适 量选择对比剂的用量, 最好控制在 300~400ml以内,并予以充分的水化疗 法。第三,应按照 ACC/AHA PCI 指南 的推荐,合理选择造影剂的种类,最大 . 降低患者发生 CIN 的风险。对 此,我想提出一个绿色 CTO 的概念, 即以最低的造影剂、最少的耗材、最低 的价值和最少的放射线等代价, 达到 开诵血管的病人的最大获益

# 辽宁省人民医院副院长、辽宁省心脏病介入治疗中心主任李占全:



冠心病是中国发病率最高、增 加速度最快的慢性病,随着人口老 龄化及生活方式的改变,冠心病患 者数量急剧增加。我国从1985年开 始进行冠心病介入治疗 (PCI),近 20 多年来 PCI 发展迅速,介入例数 连年递增,每年大概为2000例。然 而,伴随着 PCI 迅猛发展的同时,在

复杂病变介入治疗方面还是会遇到 很多问题,例如无保护左主干、分叉 病变、慢性完全闭塞病变以及静脉 桥血管病变等。此外,冠脉病变患者 大多同时合并有心功能不全、全身 机体状况差、中度以上肾功能损害 以及糖尿病等, 普遍存在介入治疗 风险高、容易出现并发症和再狭窄

高等危险因数, 大大增加了冠脉介 入治疗的难度。从专家层面来看,我 国目前专业 PCI 医生数量对于需求 量是远远不够的, 行政管理的介入 使得 PCI 医生必须经过一年培训, 然后经过严格的笔试和考试才可以 拿到 PCI 资格,严格的管理方法使 得 PCI 的治疗更稳固健康发展。

# 复旦大学附属中山医院教授葛均波:



目前, 冠脉造影

是诊断冠心病的一种 有效方法, 一直被认 为是诊断冠心病的 "金标准",但作为显 傻手段, 冠脉诰影只 能提供冠状动脉的解

变的位置、程度与范围等形态学方面的

信息 显示由告影剂填充的答腔的二维 轮廓,但其在评价管壁形态、壁厚、管腔 特征、血管壁病变等方面还存在很大局 限性。血管内超声是通过导管技术将微 型化的超声探头置入血管腔内进行显 像,是无创性的超声技术和有创性的导 管技术相结合的一种新的诊断方法。由 于超声探头直接置于血管腔内探测,因 此,可以准确掌握血管壁的组织学特

征,精确地测量血管的管壁形态及狭窄 程度,提供血管内壁组织的真实信息, 发现冠脉造影不能显示的血管早期病 变,成为血管检查的新"金标准"。血管 内超声是介入诊疗的革命,给病人提供 了很多优势,能够及时预防并发症及血 栓的发生,不仅减少患者的死亡率,而 且在病人进行二次治疗时不会带来生

# 中华医学会心血管病学分会主任委员胡大一:



目前,82% 的心内科 患者属于 特殊人群, 所谓特殊 人群是指 肾功能不 全、老年、

糖尿病、ACS及心衰患者,心 内科医生在关注患者心脏的 同时 更需要关注特殊人群对 比剂的风险管理,减少对比剂 对于肾脏损伤。对比剂又称为 果而注入(或服用)到人体组 织或器官的化学制品。现如 今,对比剂的使用频率非常 高,特别是目前大范围使用 CT. 其装备超过了任何一个 发达国家的装备,对患者的肾 脏造成了极大的伤害。目前, 我们逐渐研发出对肾脏损坏 较小的对比剂 同时严格控制 对比剂的使用剂量从而降低 风险。除了对比剂,放射线辐 射的风险也不可小觑,特别是

被完全降解,我们就不必担心

血栓的风险。我们的血管机

构是一个保证血液顺利通过

的管道, 其中血管的内皮层

可以在千分之一秒的瞬间内

感受到血液流量的变化,并通

造影剂,是为增强影响观察效

在影像培训中反复使用设备。 造成对人体的多次辐射。在此 还要强调一点,从芬兰等国外 的经验可以看到,降低死亡率, 支架不是最重要的一个方面, 早期救治最大的问题在预防, 早期预防在降低心血管疾病风 险方面的收益远大干后期的治 疗。特别是高血压的控制、血脂 异常的控制及中国面临的埜烟 问题,同时呼吁亿万人走起路 来,改变坐着不动的生活方式, 这样健康才可能持续。

入术后的一段时间内, 支架

使血管得到机械性支撑,并借

助洗脱出的药物, 防止再狭

窄,之后支架可以被缓慢降

解 并完全被组织吸收 血管

结构以及舒缩功能完全恢复

到自然状态,由此避免相关的

潜在风险。雅培公司研发的完

全可降解支架由多聚乳酸制

成,可在植入体内2年间逐渐

降解为水和二氧化碳,使得患

者服用双联抗血小板的药物

时间大大缩短,病人出现脑出

血的机率也会降低。

# 第四军医大学第一附属医院教授王海昌:



目前, 支架内血 平均在 1.5% 到 2.5%之间. 我国每年

多万人死于血栓,解决支架内 血栓是一个非常严峻的问题。 完全生物可降解支架将是继 单纯球囊扩张时代、金属裸支 架时代和药物支架时代之后

过非常复杂的分子生物学机 制来调控全身血管的状态。 会有 100 的第四次革命,因为如果支架

支架植入术就是将支架在导 答的引导下档入岩牛阳寒的 血管并留置干血管内,以保 持血管开放并恢复流入心脏 的血流。我认为最理想的新 一代支架的设计理念是在介

# 解放军总医院教授陈韵岱:



冠心病介 入治疗 (PCI)例数 近年来呈 现出加速 发展的势 头,近五年

来,平均每年增长约25% 对于评价冠脉狭窄的 功能学指标(FFR),我认为最 有应用价值之处在干보对中 等程度狭窄病变的评价、多支 血管病变时罪犯血管的检出、 非侵入性检查无心肌缺血证 据时决定是否行血管成型术, 以及当投影重叠或造影位置 不清楚时确定病变的位置等。 在我看来,根据中等程度的一 些病变来评估是否进行干预 是有偏颇的。在进行功能性测 定的情况下, 筛选出哪一支血 管不仅狭窄同时还缺血.找到 根源,再次实施干预才更加有 效。如果一个狭窄病变会引起 心肌缺血 FFR 为证明心肌缺 血提供了一种非常好的方法, 正常血管 FFR=1, 存在狭窄 病变的血管 FFR<1, 如果 FFR<0.75, 提示狭窄病变会

造成远端心肌供血不足,必须 干预病变; 如果 FFR>0.8,提 示狭窄病变不会造成心肌供 血不足,可以延迟干预,使用 药物治疗。通过 FFR 的从远 端到近端的回撤,我们可以精 确认定最终导致缺血的病变, 最后进行一个有效的处理。 把最重要和危害最大的部位 进行处理,避免带来一些病变 问题。所以简单地说,FFR 引 入对给病人选择更好的治疗 提供了非常重要的依据,也是 我们目前大家追求精确介入 治疗的一个有利帮手。