

· 中药现代化论坛 ·

中药国际化现状及对策

郭治昕¹, 赵利斌¹, 蒋建兰², 刘明言², 元英进²

(1. 天津天士力集团公司研究院, 天津 300402; 2. 天津大学化工学院 制药工程系, 天津 300072)

摘要: 探讨我国中药在世界上各主要国家的立法管理及认知情况, 从药品法规、文化差异、准入障碍、国际市场分析、拟采取对策等方面进行综述, 以使中药界正确认识当前的困难和机遇。并提出通过中医药文化国际化、中药产业现代化、中药标准国际化、知识产权保护等方面来实现中药的国际化。同时, 也为中药走向国际提供战略参考。

关键词: 中药; 现代化; 国际化; 立法

中图分类号: R28 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2003)02-0097-04

Current situation and strategy of Chinese materia medica internationalization

GUO Zhi-xin¹, ZHAO Li-bin¹, JIANG Jian-lan², LIU Ming-yan², YUAN Ying-jin²

(1. Research Institute of Tianjin Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300402, China; 2. Department of Pharmaceutical Engineering, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract To approach the legislation administration and acknowledgement on Chinese materia medica (CMM) in some different countries all over the world. The aspects of medicine legislation, culture difference, admittance barrier, analysis of international market and strategy were discussed and reviewed, from which CMM industry might find the difficulty or the opportunity on how to develop itself. The internationalization of CMM should be based on the internationalization of TCM culture, the modernization of CMM industrialization, internationalization of standard, protection of intellectual property right etc. Moreover, this viewpoint also provides the reference for the internationalization of CMM.

Key words Chinese materia medica (CMM); modernization; internationalization; legislation

随着社会的发展及人类疾病谱的改变, 医疗模式已由单纯的疾病治疗转变为预防、保健、治疗、康复相结合的模式, 各种替代医学与传统医学在发挥重要作用的同时, 人类“回归自然, 回归绿色”的呼声也越来越高。而中医药则强调人与自然合一, 正好符合了人们面向未来、追求绿色消费的潮流。尤其是世界中医药文化的全面回归, 表明有利于中医药及世界其他传统医药发扬光大的社会环境正在日渐形成, 也为中药走向国际化提供了一个前所未有的机遇。以下就我国中药的国外现状进行阐述, 分析中药走向国际市场所面临的主要障碍及应采取的具体措施, 为中药产业走向国际化提供参考。

1 中草药在各国的现状

1.1 中药立法与中医药背景

1.1.1 美洲国家: (1) 美国以植物药为主的替代疗法 (包括中医药体系), 其科学性、有效性与实用性却由于得不到政府卫生部门与医学界的承认而长期以

来处于不平等的地位。直至 20 世纪 80 年代, 这种境况才有所改观, 并在 90 年代掀起了应用植物药和研究替代疗法的热潮。仅短短几年植物药消费额则达到 40 亿美元以上, 近两年来虽有所降温, 但仍跃居全球植物药消费国之首。但由于美国使用植物药的历史太短, 民众的价值取向极不稳定等原因, 在很大程度上也影响着植物药。尤其是中草药在美国的健康发展。对中草药管理, 美国国会于 1994 年 10 月通过《饮食补充剂健康与教育法》, 承认包括中草药在内的植物药是一种介于食品与药品之间的特殊产品, 有一定的治疗作用, 虽然不能标明具体的适应症, 但可以注明其保健作用。2001 年 8 月, FDA 出台《天然植物药品研究指南》(草案), 对中药的开发也提出了一种不同常规药品的管理方式: (a) 允许中药在保证质量控制的前提下, 可以以多种成分混合制剂形式进入临床开发; (b) 在美国已按饮食补充剂形式上市, 或已有他国临床资料, FDA 将放宽对

该药临床前研究的要求。通过临床申请认可后,可直接进入临床开发。(c)如果通过对照性临床试验,证实其安全、有效,便可被 FDA批准为新药。该项法规的出台使得包括中草药在内的植物药的市场准入前景有了很大的改观。(2)加拿大是药品较易进入的发达国家之一,同时也是中草药的主要消费国之一,包括中草药在内的天然保健品已成为加拿大人自我保健的一部分,约有 50% 的加拿大人使用天然保健品,而且每年还在以 10% ~ 15% 的速度增长。目前,加拿大不列颠哥伦比亚(简称卑诗)省已经原则上批准中医全面合法化。加拿大卫生与福利部将能治疗、缓解疾病或性病生理状况的草药制剂均列为药品,并可以申请作为 OTC 药销售,经上市前研究后可获得一个药品鉴定号(Drug Identification Number, DIN)或普通公众识别码(General Public Identification, GPI)。获得 DIN 或 GPI 后,加拿大卫生与福利部将承认该草药的传统功效。1999年 3月,加拿大联邦政府卫生部宣布,将包括中药在内的草药制品列为“天然保健品”,明确其既不同于食品又不同于药品的属性,并成立天然保健品办公室,通过了关于天然保健品管理改革的 10条指导原则,确保了中药在加拿大卫生管理体系中将会占有一席合法地位。(3)墨西哥作为市场开放程度较高的发展中国家之一,中医药及针灸疗法在墨西哥正逐渐被接受。按照墨西哥的药品管理法规,如果申请将一些药列为非处方药,必须遵循以下标准:一是安全性,在墨西哥有广泛使用的经验;二是适应症,消费者能自己诊断疾病、选择药物和控制治疗;三是疗程短,必须有在世界范围内的用药经验。目前也有一些中药品种已经列入保健食品开始在墨西哥销售,并深受欢迎。

1.1.2 欧洲国家:中医药传入欧洲已有 300多年的历史,但是各国从 20世纪 70年代才开始深入认识并使用,近几年来,中草药的使用在欧洲得到了迅速发展,目前中药及其制剂已经遍布欧洲市场。由于欧洲各成员国在植物药问题上现存的差异,阻碍了这些产品在欧盟中的自由贸易,欧洲一直希望对植物药有一个统一的立法。到 2001年,《传统药物产品法令》(草案)正式公布,该项草案的主要目的是将传统草药建立一个欧盟协调统一的立法框架。根据新法案,在欧盟成员国境内的草药使用超过 30年即可以称为传统草药制品,可以通过简易登记而注册,不需要提供安全性和有效性试验及临床研究的细节和相关文件,欧洲境外的传统草药制品则可以通过以下几种方法获得欧盟国家市场准入许可:(1)根据法

案 2001/83/EC 的规定,要求提供能够证明拟注册药品已经作为药品广泛使用的详细的已经发表的科学文献资料。(2)对于不能提供充分科学文献资料的产品,该法案还另立特殊条款,即《传统应用注册》为这些产品的注册提供可能,法案对于这些产品的要求是必须在欧盟国家使用 15年以上,该产品在欧盟以外的国家或地区应用 30年以上(完全或部分地与成员国内 15年的应用历史相当)的证明。(3)如达不到以上要求,目前只能按食品进行销售,但不能按药品做广告宣传。(4)此外,还应有产品专册发表,以便欧盟各成员国之间统一协调。该项法规将对植物药、尤其是中药如何进入欧洲市场产生重大影响。

1.1.3 亚洲国家:日本、韩国及中国周边华人文化圈由于受中华民族传统文化的影响及大量华人的存在,或形成了其独特的医学理论,或传承了中医药体系的精髓,非常推崇中草药的使用,在中草药的管理上虽然情况迥异,但一直是我国传统中草药主要消费和出口地区。(1)日本主要将汉方制剂分为以下几类(表 1)。日本汉方药的管理与西药原则上一致,但由于汉方药自身特点,又相继制定了《关于如何对待医疗用汉方浸膏制剂的问题》《医疗用汉方制剂管理的通知》《汉方浸膏制剂的生产管理和质量管理》的自定标准(草案)等。中成药要想进入日本,首先要向厚生省提出申请,并提交有关资料,药品如在“OTC 210处方”之内的则易批准。(2)韩国承认传统医药的合法地位,所以“韩药”与中药基本相同。韩国卫生部 1969年规定 11种古典文献上的处方可由

表 1 日本批准的汉方制剂分类

Table 1 Category of Hanfang preparation in Japan

制剂分类	处方 个	来源及特点
一般用汉方制度 (OTC)	210	基本来源于《伤寒论》及《金匱要略》等。经长期临床使用,安全有效,使用的生药作用相对缓和。
医疗用汉方制剂 (PD)	146	大部分与一般用医药品汉方制剂相同,但剂量的规定更加严格。生药作用较强,不便于患者直接使用,需由医生监督指导使用。
药局制汉方药	185	主要认可作煎剂及散剂,对剂量表示作了严格的规定。大部分与一般用汉方制剂相同,细节可能有所差别。

药厂生产,而无需做临床试验。其中 4种即我国古典文献,因此韩国是我国中药主要进口及消费国之一^[2]。(3)东南亚等国由于受中华民族传统文化的影响及大量华人的存在,也非常推崇中草药的使用,对中医药新的立法也在进行之中,现阶段主要是将中

药作为传统药或保健食品来进行管理。

1.1.4 其他国家: (1)澳大利亚是对中医药理论的认同程度较高,也是海外第一个为中医立法的西方发达国家。澳药物管理局(TGA)把中成药及其他医疗保健用品、制品归入药品及医疗用品管理范围,向澳出口这些产品均需向该部门申请注册登记。待注册的药品要对其安全性与有效性进行证实,若按规定注册,则须通过TGA的“传统药物评估委员会”的进一步审查,由他们向TGA提出批准或不批准意见。关于中草药的管理法规主要有《联邦治疗性药物法令 1989》和《治疗性药品管理规定》,其中《联邦治疗性药物法令 1989》是一个全国性的法令,是对在澳大利亚使用和(或)从澳大利亚出口的当地生产的或进口的治疗性药物的质量、安全性、功效及使用期限进行管理的法令,也是澳大利亚与其他国家或联邦内各洲、地区间进行商业贸易的依据^[3]。(2)非洲国家由于其政治及经济条件的限制,医疗水平较低,卫生设施不全,多数国家缺医少药的现象十分严重,对中医药的管理也多无成套的法规限制。近几年来,随着中医药国外合作和不断增加,越来越多的非洲国家认识到了中草药防治疾病的作用,成为快速发展中的中草药消费市场。

1.2 中草药国际市场:目前中草药(包括汉方药及韩药)到底占到全球植物药市场多少份额,众说纷纭,数据偏差颇大。国家有关部委已经组织人员就此项问题开始进行调研,并计划于2002年底公布,为我国中药在国际上的正确定位提供决策参考。

我国近7年中药种类出口统计表明:(1)中药出口总值并没有大的突破;(2)以中药材出口为主的格局没有变化;(3)植物药提取物已成为中药出口的另一主要类别;(4)中成药产品出口比例有所提升。

2 中药国际化所遇到的问题及应采取的具体对策

2.1 主要障碍

2.1.1 文化背景的差异制约着中药的国际化:西医理论与中医理论分属两个不同的理论体系,原理与思维方法有所不同。中药成分复杂,讲究“君臣佐使”、“辨证论治”;西医则讲究对症下药,局部治疗,加之语言不通,西方国家就很难接受中医药文化理念。而且中药必须在中医理论的指导下使用,否则极易由于用药不当而对病人产生严重不良影响。西药与植物药相互作用会导致哪些不良反应?后果如何?服用量如何控制?这已经引起医药专家高度关切。事实上,由于绝大多数民众是在毫无医生指导之下服食中药,给中药的使用和推广造成极大的安全隐患。

2000年6月8日,美国《新英格兰医学杂志》报道43位服用含有马兜铃属中草药及千金藤、玉木兰的减肥药片的比利时人出现严重肾功能衰竭并需透析维持生命。其中的39位作了预防性肾脏和输尿管切除,有18人被发现癌症,其余21人中的19人有轻至中度癌前病变。所有受损肾脏都可见到马兜铃酸中毒的证据,其中4例尚有赭曲霉毒素(一种存在于千金藤中的致癌剂)中毒的证据。因此,得出服用中草药会导致“泌尿系统癌症”的结论,《纽约时报》也据此而发表了中药可能致癌的消息。以上事件的主要原因正是由于西方人不认识中医药的核心——辨证论治,不理解基本的中医基础理论而造成的。

2.1.2 中药现代化水平的落后,影响着中药的国际化:中药行业技术装备水平的落后,使中药产品的质量和稳定性无法保障,很多出口中药由于无法控制农残、重金属含量或含违禁成分而遭拒售。另外,在中医药的基础研究上也存在许多含混不清、悬而未决的问题,在药理、毒理、剂型、标准化、规范化上均未能充分利用当今科学技术的新成果,与国际先进技术水平存在较大差距,严重影响中药的国际化。

2.1.3 名目繁多的贸易技术性壁垒的设立阻碍着中药的国际化:WTO的基本原则是在平等的前提下,实现自由贸易。但是,当前贸易保护主义严重抬头,世界各国、尤其是西方发达国家纷纷利用WTO的贸易性技术保护措施(TBT)来抬高技术门槛,限制他国产品进入,已经成为一种通行手段。在当前国际贸易与交流越来越频繁的背景下,各国的贸易性技术措施也将越来越体现出多样性、复杂性、长期性和隐蔽性的特点,这也成为我国中药产业今后要长期应对的一个问题。

2.1.4 中药质量标准研究的滞后是中药国际化的主要障碍:现在我国中药的标准化工作刚刚起步,从中药的源头来看,GAP(中药材种植管理规范)2002年初颁布,还在试行之中;在中草药的炮制和提取上,国家仅完成70余种中药饮片炮制标准,中药材提取工艺也很不规范,中成药产品质量无法控制;在药品的生产过程管理上,中药企业通过国内GMP认证还不多;在中药质量检测控制上,大部分仍停留在定性和对个别指标成分定量检测的水平;在中药药理、药效及毒理等的评价上,国内GCR、GLP等标准规范的制订实施时间不长,与国际通行标准相互统一的尝试刚刚开始,各项试验数据还得不到国际社会认可,这些都是横亘在中药国际化面前的难题。

2.2 应采取的具体对策

2.2.1 营造中医药文化的国际化: 现代中药和中药企业的发展离不开中医药文化。近年来, 由于国际间交流与合作的加强, 西方对持排斥态度的中医药开始有了新的转变。因此, 不断通过经营中医药文化, 让国际社会再认识, 让各国人民更理解, 才能打破他们固有的医学理论的局限, 使中医药成为国际共享医药。

2.2.2 中药现代化是国际化的前提: 完善从药品种植 (GAP) 非临床及临床 (GLP GCP) 生产过程 (GER GMP) 以至销售 (GSP) 的标准化链条, 是中药现代化最迫切的一项工作之一。同时, 开展对国际濒危动植物的保护、替代性工作, 也是中药现代化的一项迫切任务。

2.2.3 掌握规则、调整对策、畅通国际化渠道: 药品作为一种特殊商品, 为了实现中药全球化的战略目标, 就须注意“入国问禁”的原则 (表 2), 尽量减少或避免中药国际化过程中的有形或无形障碍。

表 2 有关国家对中药禁忌举例

Table 2 Examples of contraindication about CMM in different countries

国 家	禁 忌
美国	禁止含有铅、汞、朱砂成分的中药进口, 禁用黄连和含有某些动物或矿物成分的中成药
加拿大	禁用含汞、砷、砒霜、铅等重金属超过规定的中成药
德国	禁用含马兜铃酸的专利药、草药及提取物
英国	禁用川乌、草乌、附子、马钱子等
日本	汉方药仅限于 210 种, 禁用朱砂、雄黄
韩国	禁用大黄
新加坡	禁止销售黄连、黄柏等, 禁售含犀牛角的药品
印度尼西亚	禁用当归、川乌、丹参、五灵脂、红花制成的胶囊

2.2.4 建立和推广自己的中药国际标准: 到目前为止, 国内制药企业所学习和使用的标准一律来自海外, 标准问题也一直是制约中药进入国际市场的“瓶颈”。因此, 根据中医药特点及时制定与提出我们的标准, 才可以达到影响世界、实现双向接轨的目标。

2001 年 10 月, 在由国家药品监督管理局 (SDA) 和世界卫生组织 (W HO) 举办的“中药与植物药国际高级论坛”上, 天士力公司率先向国际上提出了中药材提取管理规范 (Good Extracting Practice, GEP) 的理念, 指出通过在中药企业内部建立 GEP 标准, 来解决生产过程中 GAP 不能解决的中药材自身毒性的分离、难以克服的重金属含量和农药残留问题, 这也是制药史上第一个由中国企业提出并创立的技术规范标准。

2.2.5 加强中药知识产权的保护: 中药的国际化离不开国际性规则一致的知识产权保护制度。一贯奉

行的行政保护的方式, 在新的《药品管理法实施条例》于 2002 年 9 月 15 日正式实施后, 将会逐步取消, 今后新药将更多依靠专利等知识产权来进行保护。W TO 的《建立世贸组织的协议》其附件 1C《与贸易有关的知识产权协议》(简称 TRIPs) 将是我们进行国际知识产权保护研究的一个重要性文件。

3 国际化进程中需要关注的几个问题

天然药物在当今世界范围内兴起的热潮下, 确实会给我国的中药国际化带来良好机遇。但是, 机遇并非只给中国, 我们也同样面临着来自其他国家的严峻挑战, 在中药走向国际化的进程中, 有两个动向非常值得注意。

3.1 中药产业的国际竞争分析: 在国际市场上, 自 1998 年以来, 中成药外贸接连出现逆差。而我国中药出口一直以中药材为主 (占 63% 左右), 符合现代生活习惯和要求的、质量稳定的“现代中药”很少。以上情况表明代表我国中药产业的中成药工业国际竞争力正在下降, 比较优势正在不断丧失。在未来, 中药的竞争对手将来自于三方面: 其一为美国, 美国是世界上植物药消费最大的国家, 目前已有 Twin-Labs, GNC 等既有国际资源、生产与开发能力, 又有销售网络连锁店的大型植物药集团公司; 其二为西欧国家, 他们素有使用和生产植物药的习惯, 企业具有雄厚的资金、开发能力和先进的生产技术, 在国际草药市场上很有竞争力; 其三为日、韩两国, 他们都是中药 (汉方药、韩药) 生产国, 其产品结构与中国类似, 但其生产技术、基础研究和质量控制等方面都优于中国。

3.2 中药产业的国内竞争分析: 我国是世界上最大的中药市场, 同时也是需求潜力最大的天然药物市场。随着加入 W TO, 医药行业的进一步开放将主要涉及以下内容: ①降低进口关税; ②取消非关税措施; ③开放服务贸易和投资领域; ④加强知识产权保护。

近年来, 国外公司纷纷开始涉足中草药的开发与研究, 并加大在中国大陆地区的投资合作, 外国资本对国内中药产业的冲击作用日益凸显。在我国中药工业基础相对薄弱的情况下, 可能会对国内企业的发展造成不利影响。

4 要正确认识当前的中药国际化问题

中药国际化是一个整体概念, 不等于把一两个中药产品推出国门就了事, 它包含着文化国际化、标准国际化、产品国际化三大内涵, 中药国际化是一个

(下转第 106 页)

VCR alone /ED₅₀ of VCR in the presence of a given concentration of reversal compound.

3 Results and discussion

From screening the common Chinese drug for reversing MDR of tumor cells, we found the EtOH extract of *C. monnieri* showed cytotoxicity of the MDR of KBV200 cell line (ED₅₀ 22.5 μg/mL) in the presence of VCR, while exhibited no significant cytotoxicity to KBV200 and the parental KBS cells in the absence of VCR. Fractionation guided by cytotoxicity of KBV200 cells in the presence of VCR led to isolate three active coumarins, imperatorin (I), edultin (II) and 3'-isobutyryloxy-*O*-acetyl columbionetin (III). The structures of the three compounds were identified by comparison of their physical and spectroscopic data^[5].

To examine the MDR reversing activity of I-III, KBV200 and KBS cells were treated with graded concentrations of VCR in the presence and absence of I-III. All three compounds exhibited weak cytotoxic activity against both KBV200 and KBS cells in the absence of VCR. KBV200 cells became more sensitive to VCR in the presence of I-III, ED₅₀ values of VCR decreased 1.2-8.2 fold depending on the concentration of I-III (shown in Table 1). While KBS cells showed no mediated cytotoxic response, but in the presence of I, KBS cells showed slightly augmented cytotoxic response, the reason is unknown. These results clearly showed that I-III reversed the MDR of KBV200. The reversal factors of I-III are shown in Table 1.

Table 1 Reversal factors of I-III against KBV200

	Compounds	ED ₅₀ / (μg · mL ⁻¹)	Reversal factor
	/(μg · mL ⁻¹)	of VCR with compound	
I	0 μg/mL	1.82	
	2.5 μg/mL	1.48	1.23
	5.0 μg/mL	1.10	1.65
	10.0 μg/mL	0.66	2.78
II	0 μg/mL	1.20	
	2.5 μg/mL	0.71	1.69
	5.0 μg/mL	0.53	2.27
	10.0 μg/mL	0.15	8.27
III	0 μg/mL	1.20	
	2.5 μg/mL	0.64	1.89
	5.0 μg/mL	0.37	3.22
	10.0 μg/mL	0.22	5.45

The seeds of *C. monnieri* are used as a topical agent for eczema and pruritus in China, some anti-allergic principles were isolated from this species. We isolated three coumarins with reversing MDR activity, the interactions of these compounds with Pgp and reversal activities *in vivo* will be tested.

Acknowledgement The authors wish to thank the financial support of National Natural Science Foundation of China (39970892)

References

[1] Volm M. Multidrug resistance and its reversal [J]. *Anticancer Res*, 1998, 18: 2905-2918.
[2] Pan Q C, Tian H. Several natural compounds from Chinese medicine reverse multidrug resistance of tumor cells [J]. *Chin Sci Bull* (中国科学通报), 1995, 40: 1901-1904.
[3] Camichae J, Degraff W G, Gazdar A F, *et al.* Evaluation of a tetrazolium-based semiautomated colorimetric assay: assessment of chemosensitivity testing [J]. *Cancer Res*, 1987, 47: 936-942.
[4] Norman B H. Inhibitors of MRP1-mediated multidrug resistance [J]. *Drugs Future*, 1998, 23(9): 1001-1013.
[5] Kiyoshi H, Mitsugi K, Kimiye B. Coumarins from Chinese crude drug "Shechuangzi", the fruits of *Cnidium* sp. and from *Cnidium japonium* Miq [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1972, 92(10): 1289-1294.

(上接第 100页)

需要多方关注、共同参与的目标和任务

References

[1] Zhu G G, Dong Z L. The analysis of "Directive on Traditional Medicines" (draft) and study on developing strategy of TCM in Europe [J]. *Foreign Med Sci-Tradit Chin Med* (国外医学

• 中医中药分册), 2002, 24(2): 67-72.
[2] Jia Q, Sun X X. The traditional market of TCM in Japan and Korea [J]. *World Sci Tech-Modernization Tradit Chin Med* (世界科学技术-中药现代化), 1999, 1(3): 55-57.
[3] Zhao X L. TCM in Australia [J]. *World Sci Tech-Modernization Tradit Chin Med* (世界科学技术-中药现代化), 2002, 2(5): 39-42.