

循证药学在中药安全性和有效性评价中的应用

邢小燕^{1,2}, 马永刚¹, 孙玉琦¹, 金城¹, 任汉阳², 肖小河^{1*}

(1. 解放军 302 医院全军中药研究所, 北京 100039; 2. 河南中医学院, 河南 郑州 450008)

摘要: 中药安全性和有效性是目前国内外十分关注的问题, 但目前缺乏规范、系统的评价体系。作为循证医学在药学领域延伸的循证药学, 对药物的疗效与安全性研究证据有一套严格的分级和评价体系。初步阐述了一条以循证药学原则为基础, 药物安全性和有效性评价为核心, 合理用药与提高疗效为主要目标, 观察法、实验法和数理法相结合, 回顾性与前瞻性研究相结合, 临床与科研相结合的新型规范的中药安全性和有效性评价方法体系, 为临床中药合理应用及疗效评价提供依据。

关键词: 循证药学; 中药安全性; 中药有效性; 评价

中图分类号: R28 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2006)08-1269-03

Application of evidence-based pharmacy in evaluation of safety and efficiency of Chinese materia medica

XING Xiao-yan^{1,2}, MA Yong-gang¹, SUN Yu-qi¹, JIN Cheng¹, REN Han-yang², XIAO Xiao-he¹

(1. PLA Institute of Chinese Materia Medica of 302 Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100039, China; 2. Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China)

Key words: evidence-based pharmacy; safety of Chinese materia medica; efficiency of Chinese materia medica; evaluation

中药作为一种特殊的商品, 其安全性和有效性是其使用价值的两个方面, 二者缺一不可。中药疗效独特, 且相对安全, 为我国人民所接受和信赖, 成为目前我国医疗保健的重要组成部分。尤其近 10 余年全球掀起“回归自然热”, 对传统医药的需求和应用日益广泛。但随之而来中药不良反应的报道日益增多, 日本的小柴胡汤事件, 欧洲的马兜铃酸事件, 新加坡、马来西亚的黄连事件等, 使人们对中药的安全性产生怀疑, 影响了中医药走向世界。中药用药安全性问题已不容忽视, 开展中药中毒谱研究和中药复方安全性评价研究是当前现代中药研究的重要内容, 也是现代中药走向世界的必经之路。同时, 由于中、西医学理论体系的巨大差异, 证候与疾病的对应关系不明, 中医药疗效评价体系不规范, 以及中药作用机制不清等因素的影响, 尽管中医药疗效显著, 却尚未得到现代医学的公认, 难以走向世界。当前迫切需要以解决制约中医药现代化和国际化发展的关键问题为突破口, 借鉴现代中药安全性与现代医学研究的新思路、新方法和新技术, 建立既能体现中医药优势和特色又与国际接轨的中药安全性与有效性的评价方法体系, 以促进中医药理论的创新与发展。

循证医学(evidence-based medicine, EBM)是遵循科学依据的医学, 提倡在个人经验和已存在的客观科学依据基础

上作出医疗决策, 倡导结合个人经验和研究依据(指临床研究依据)处理患者^[1]。循证医学是自 20 世纪 70 年代后期开始形成和发展起来的, 派生于临床流行病学的一门新兴学科。它对医学教育、医学信息研究、药学等领域也产生了巨大影响, 目前已形成了系统的循证医学专业群, 诸如循证医疗、循证决策、循证内科、循证药学等。作为循证医学在药学领域延伸的循证药学(evidence-based pharmacy, EBP), 意为以证据为基础的药学, 即“遵循证据的药学”, 是指临床药师搜集、评价科研证据(文献), 评估其在制订治疗方案中的作用, 并以此做出临床药物治疗决策的临床实践方法^[2]。循证药学是贯穿药学研究和实践的决策方法之一, 循证药学已在药学领域中诸多方面发挥指导作用。

1 背景和现状

20 世纪 80 年代以前, 药物的疗效及安全性评价多以经验和推论为基础, 即根据某一药物对某些临床指标的作用(通常不包括预后指标), 如血压、血液流变学指标、血液生化指标或某些临床症状、体征的改善来推断其对某些疾病的疗效。如治疗高血压的短效钙拮抗剂硝苯地平, 临床观察能有效降低血压, 又无明显的肝肾毒性, 大多数患者也能耐受, 因而被认为是一种安全有效的降压药。但自 1995 年以来, 随着循证医学的发展, 有学者从大规模、多中心、随机对照试验中

收稿日期: 2005-12-14

基金项目: “十五”国家科技攻关重点项目(2004BA721A14); 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项(国中医药科 2004ZX00)

作者简介: 邢小燕(1981—), 女, 河南省禹州市人, 药学硕士, 主要从事中药及其复方制剂疗效与安全性评价的研究。

Tel: (010)66933324 E-mail: lilyclxy@yahoo.com

* 通讯作者 肖小河 Tel: (010)66933322 Fax: (010)63825768

发现硝苯地平虽能有效降压,但也可能促使心脏缺血事件发生,心肌梗死危险性和冠心病的死亡率增加,且剂量越大,这种危险性越大^[3]。循证模式在对药物进行科学评价时,多采用以预后指标为终点的多中心、大规模、前瞻性的随机对照试验,且尽可能对临床研究资料进行系统评价。

长期以来,中医药疗效的客观评价一直是我国中医临床和科研的重点和难点,并已开展了大量而艰苦的工作。但是,由于医疗科研条件和水平、体制和机制、技术人员职业操守和企业经济利益驱动等因素的制约,中医药的疗效和优势以及不良反应等难以得到客观准确的评价,疗效“虚高”现象普遍存在,不良反应鲜有报道,中医药产品鱼龙混珠,严重影响了中医药的声誉与合理用药。因此,科学求证并客观评价中医药疗效和优势以及可能的不良反应,已成为中医药领域中具有战略意义并亟需解决的重大课题。

近年来,我国制定了新药临床试验的“随机、双盲、对照和多中心”规范要求,对中医药疗效和安全性的客观评价无疑有了很大的促进作用。但是,历代流传下来的方剂和近现代开发的中医药产品成千上万,而很难对其经过严格而规范的临床试验,也很难按照“随机、双盲、对照和多中心”的原则,对其逐一进行临床验证和评价,因此必须及早建立客观规范的中药安全性与有效评价方法体系。

2 循证药学在中药安全性和有效性评价中的应用

循证药学对药物的疗效及安全性研究证据有一套严格的分级和评价体系,疗效评价注重终点指标和生存质量,强调从临床有效性、安全性、卫生经济学、伦理学等方面综合评价医疗干预措施的临床疗效,其原理和方法已得到现代医学的广泛接受和认可。

借鉴循证药学的原理、方法和研究成果,可最大限度地发挥中医药治疗注重终点结果和生存质量的优势和特色,将为中医药的现代化研究提供一种崭新的视角,以国际公认的规范和标准建立其疗效和安全性评价体系,促进中医药的现代化与国际化。

2.1 回顾性调查研究:采用集群抽样(cluster sampling)与分层随机抽样(stratified random sampling)相结合的方式,选择西药无计可施而中医药疗效确切的常见病、多发病、疑难病,对古代文献及建国以来公开发行的中医药期刊、书籍、会议论文、报刊文摘、实验报告中相关的中药毒性、不良反应、配伍禁忌、饮食宜忌、中毒解救等文献进行系统全面收集整理,按剂量过大、违反配伍禁忌、误用伪品、质量不过关、中草药与中成药等分类方法进行归类,建立数据库,为进一步进行系统 Meta 分析提供依据。

2.2 非临床系统研究

2.2.1 荟萃分析(Meta-analysis):根据循证药学的原则,对回顾性调查研究收集到的数据资料进行筛选、甄别与认定,通过进行系统 Meta 分析,总结分析中药临床不良反应的发生原因,解救的方法,临床救治的合理性、有效性,并把分析得出的结果进行多因素统计学处理,根据分析的结果与因素之间的依存关系,建立回归方程,根据实际情况进行多元线

性回归、多元逐步回归、Logistic 回归分析,通过数理分析,研究不良反应和中药之间的因果关系,探讨各个因素对结果作用的大小和方向,分析不良反应的发生原因及作用机制。此外,客观分析评价目前常用中药的安全性及有效性评价方法,总结分析其优点和不足,提出改进方案。

中国循证医学中心刘建平 etc 运用循证药学的理念,通过回顾性调查研究,系统评价了叶下珠对慢性乙型肝炎病毒(HBV)感染的疗效^[4]。通过对有关叶下珠的 219 篇文献的 Meta 分析,结果发现叶下珠对清除 HBV 标志物和恢复肝脏功能可能有效,且无严重的不良反应,同时发现叶下珠与世界公认的治疗乙型肝炎的药物干扰素相比有相似的抗病毒作用。此外,叶下珠与干扰素联合用药清除血清 HBeAg 和 HBV DNA 的效果优于单用干扰素治疗,提示应当鼓励进一步的试验以证实其疗效。同时提出,叶下珠治疗慢性乙型肝炎临床试验的方法学质量有待提高;评价叶下珠治疗慢性 HBV 感染的疗效尚需要严格设计的、大样本的双盲随机安慰剂对照试验;测量的结果应当包括病毒学改变、肝脏病理学和终点事件;长期的副性事件需要用标准化的、有效的报告系统进行监测。

2.2.2 实验验证:对于不良反应出现频率高的药物(包括单味药、中成药、中西合用制剂)进行实验验证,找出不不良反应发生的原因,重新评价其疗效与安全性。从体外相互作用、理化反应、指纹图谱、主要药理学、毒理学、药物代谢动力学等方面分析,再进行实验研究。经循证药学严格评价确证其临床疗效后,充分运用基因组、蛋白质组、生物信息学等现代先进科技手段,探讨中药的整合作用,最终以“国际通用的医学语言”阐明中药、特别是复方中药的作用机制^[5]。同时可以进一步优化处方,研发更安全、更有效的新型中药制剂。

2.3 前瞻性临床试验:药物临床试验是指为了评价药物的疗效和安全性,在人体(患者或健康志愿者)进行的药物的系统性研究,以证实和揭示试验用药物的作用及不良反应等。临床流行病学认为,大样本、多中心、随机对照的前瞻性临床试验(randomized controlled trial, RCT)是评价一种治疗措施的最佳方法,也是该疗法有效性和安全性最可靠的依据。中医专家宝贵的临床经验只有依靠 RCT 的严格验证,才能转化为最佳的客观证据。临床试验是新药研究开发的必经阶段,对评价新药的疗效和安全性起着无可替代的作用,其研究资料和结果是药品监督管理部门进行新药审批的重要内容和关键依据。

循证药学疗效评价注重终点指标和生存质量,近期疗效征候和证候的消退只能反映疗效的一个侧面,长期的预后随访和终点指标(死亡率或重大临床事件的发生率)才能反映疗效的全面性。根据非临床系统研究的结果,针对现有研究的不足,严格遵循我国药物临床试验质量管理规范(GCP)原则,设计严格规范的 RCT,以常用西医疗法为对照,以疾病终末事件发生为疗效评价的指标,从有效性、安全性、卫生经济学、伦理学等方面综合评价中医药临床疗效。

在中医药研究中开展国际认可的、高质量的前瞻性随机

对照临床试验,评价疗效的指标以疾病终末事件发生为标准。此举将最大限度地发挥中医药疗效优势,有助于建立体现中医药治疗优势和特色、同时被国际认可的疗效和安全性评价体系,为中医药走向世界提供确凿的科学证据。

3 结语

中药安全性和有效性已在为目前国内外十分关注的问题。“中医药疗效及安全性基本问题研究”是我国“十五”国家科技攻关项目,本实验室承担其课题之一——“中成药安全性评价的示范研究:大黄不良反应与其复方制剂安全性的示范研究”。其中运用循证药学原则,整理分析大黄及其他主含蒽醌类的药材及复方制剂在临床上治疗肝病、肾病、肠道疾病的病例或文献报道,并进一步进行荟萃分析及实验验证,客观评价大黄及其他主含蒽醌类的药材及复方制剂的安全性和有效性。

在中医药现代研究飞速发展、中医药走向世界的今天,建立一条以循证药学原则为基础,药物安全性和有效性评价为核心,合理用药与提高疗效为主要目标,观察法、实验法和

数理法相结合,回顾性与前瞻性研究相结合,临床与科研相结合的新型规范的中药安全性和有效性评价方法体系,无论从临床保障患者身体健康,增加临床合理用药,还是从丰富完善中医药学术,发展中医学,促进中医药与国际药学相互接轨方面,都具有重要的现实意义和深远历史意义。

References:

- [1] Evidence-Based Medicine Working Group (EMBWP). Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine [J]. *JAMA*, 1992, 268: 2420-2453.
- [2] Chen J, Jiang X H. Evidence-based pharmacy in clinical pharmaceutical practice [J]. *J China Pharm* (中国药学), 2001, 12(2): 75-77.
- [3] Furberg C D, Psaty B M, Meyer J V. Nifedipine: Dose related in crease in mortality in patients with coronary heart disease [J]. *Circulation*, 1995, 92: 1326.
- [4] Liu J P, Lin H, Heather M. Genus phyllanthus for chronic hepatitis B virus infection: A systemaic review [J]. *Evid Based Med China* (中国循证医学), 2001, 1(2): 78-86.
- [5] Li Y P, Cheng F, Li F. Thoughts on assessment and study of mechanisms of curative effectiveness of traditional Chinese medicine [J]. *World Sci Technol: Mod Tradit Chin Med Mater Med* (世界科学技术: 中医中药现代化), 2003, 5(2): 17-20.

中药水提液的絮凝和选择性絮凝

张建伟,王中原,范红伟

(沈阳化工学院,辽宁 沈阳 110142)

摘要:絮凝法处理中药水提液比醇沉法具有成本低、有效成分损失小等优点。着重介绍中药絮凝的特点,中药絮凝的机制和中药的选择性絮凝,在分析中药絮凝特点和絮凝吸附力的基础上,提出了如何避免中药水提液有效成分损失的方法和一种有应用前景的絮凝剂——膨润土。

关键词:中药水提液;絮凝;选择性絮凝

中图分类号:R283.3

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2006)08-1271-05

Flocculation and selective flocculation for water-extraction of Chinese materia medica

ZHANG Jian-wei, WANG Zhong-yuan, FAN Hong-wei

(Shenyang Institute of Chemical Engineering, Shenyang 110142, China)

Key words: water-extraction of Chinese materia medica; flocculation; selective flocculation

在中药的现代生产中,絮凝澄清法比醇沉法具有成本低、有效成分损失小等优点,絮凝澄清法有取代醇沉法的趋势。絮凝法在选矿、水处理和酒类生产中被广泛应用,但在中药领域的应用还远没有达到工业水平,许多理论性问题还有待于解决。

1 中药水提液的特点

1.1 中药的有效成分:包括生物碱、黄酮类、醌类和蒽醌类、香豆素类、萜类和挥发油、强心苷、皂苷、氨基酸和多肽蛋白质类、有机酸类、糖苷类等^[1]。这些成分中有些易溶于水,如

某些氨基酸、单糖;有些不溶于水,如生物碱类、挥发油;大多数能溶于水但溶解度不高,具有亲水性,通过煎煮能在水中形成胶体,如苷类。有些有效成分在水中带正电,如一些生物碱,但大多数成分在水提液中带负电。中药有效成分的相对分子质量一般较低。

1.2 中药水提液的无效成分:主要有蛋白质、淀粉、鞣质、纤维素、油脂、树脂、色素和泥沙等^[2]。中药水提液中的无效成分和杂质可分为可溶性成分和不可溶性成分。不可溶性成分主要是纤维素、泥沙、油脂、树脂等,这些成分比较容易去除。

收稿日期:2006-01-05

基金项目:辽宁省教育厅科学研究计划资助(05L331)

作者简介:张建伟(1964—),男(满),辽宁省义县人,博士,教授,硕士研究生导师,沈阳化工学院机械工程学院院长,一直从事固液分离和高效节能过程装备的科学研究工作。Tel:(024)89383279 E-mail:zhangjianwei64@163.com