

• 专 论 •

“银杏叶事件”的分析与思考

杨 扬, 周 斌*, 赵文杰

中国医药工业研究总院上海医药工业研究院, 上海 201203

摘 要: 就 2015 年 5 月以来引发的“银杏叶事件”在行业内引起的巨大连锁反应和震动进行报道, 对国家食品药品监督管理总局及其地方局开展的银杏叶药品和保健食品专项治理行动进行梳理、归纳与分析, 从应用与市场、对人体健康产生哪些危害、质量标准、暴利诱惑、监管、诚信、品牌战略、索赔、追责与处罚等多视角、多层次引发思考。认为对产品质量不是依赖于检验发现问题, 而应严格监管、强制执行、从重处罚、严厉打击、源头治理, 企业生产与经营只有诚信守法才能确保产品质量不出现问题。

关键词: 银杏叶; 提取物; 制剂; 银杏叶事件; 分析与思考

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2016)14-2397-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.14.001

Analysis and consideration on *Ginkgo Folium* event

YANG Yang, ZHOU Bin, ZHAO Wen-jie

Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China

Abstract: This paper reports the huge chain reactions and shock in the industry triggered by the “*Ginkgo Folium* event” since May, 2015, to comb, summarize, and analyze special management action on drugs and health food by CFDA and the local bureau, and to lead a multi-angle and multi-level thinking from the application and market, what harm to human health, quality standards, profiteering temptation, supervision, integrity, brand strategy, claims, chase responsibility, and punishment. We think that the quality of products is not dependent on inspection to find problems, which should be strictly regulated, enforced law enforcement, severely punished, severely cracked down on, and governed from the source. Only the law-abiding integrity of enterprise production and management can ensure that product quality has no problem.

Key words: *Ginkgo Folium*; extract; preparation; *Ginkgo Folium* event; analysis and thinking

2015 年 5 月, 因企业擅自改变银杏叶提取物生产工艺所引发行业轩然大波的“银杏叶事件”, 不断牵连出新的下游制药、保健品企业, 整个植物提取物市场正面临严峻的行业整顿, 国家食品药品监督管理总局 (以下简称 CFDA) 开展银杏叶药品和保健食品专项治理行动, 旨在彻底净化银杏叶药品市场, 严厉打击各种违法、违规行为, 维护公众用药安全。本文试图对此事件进行梳理、归纳与分析, 从而引发思考, 以警示行业严守法规, 用诚信生产

与经营来确保药品和保健食品安全有效。

1 银杏叶事件

1.1 起因^[1-2]

2015 年 5 月 8~10 日, CFDA 组织湖南省食品药品监督管理局对万邦德 (湖南) 天然药物有限公司进行了飞行检查, 发现存在违规购进银杏叶提取物投料生产银杏叶片和银杏叶胶囊, 生产管理混乱, 伪造物料购进台帐及银杏叶提取物的批生产记录、批检验记录等问题。

收稿日期: 2015-12-13

作者简介: 杨 扬 (1980—), 男, 江西南昌人, 在读博士研究生, 研究方向为医药产业经济政策与医药政策法规策略。

Tel: (021)20572000 E-mail: 15121015338@163.com

*通信作者 周 斌, 研究员, 博士生导师, 研究方向为医药产业经济政策与医药政策法规策略。

Tel: (021)20572000 E-mail: zhoubin@sinopharm.com

2015 年 5 月 9~11 日, CFDA 组织广西自治区食品药品监督管理局对桂林兴达药业有限公司进行了飞行检查, 发现擅自改变提取工艺生产银杏叶提取物, 由稀醇提取改为 3% 盐酸提取; 从不具备资质企业违规购进银杏叶提取物, 且其

提取工艺也为 3% 盐酸提取; 将非法银杏叶提取物用于银杏叶片生产并销售; 将外购的银杏叶提取物重新更换该厂标签后销售给其他药品生产企业; 伪造批生产、物料管理记录。“银杏叶事件” 违规违法行为见图 1。

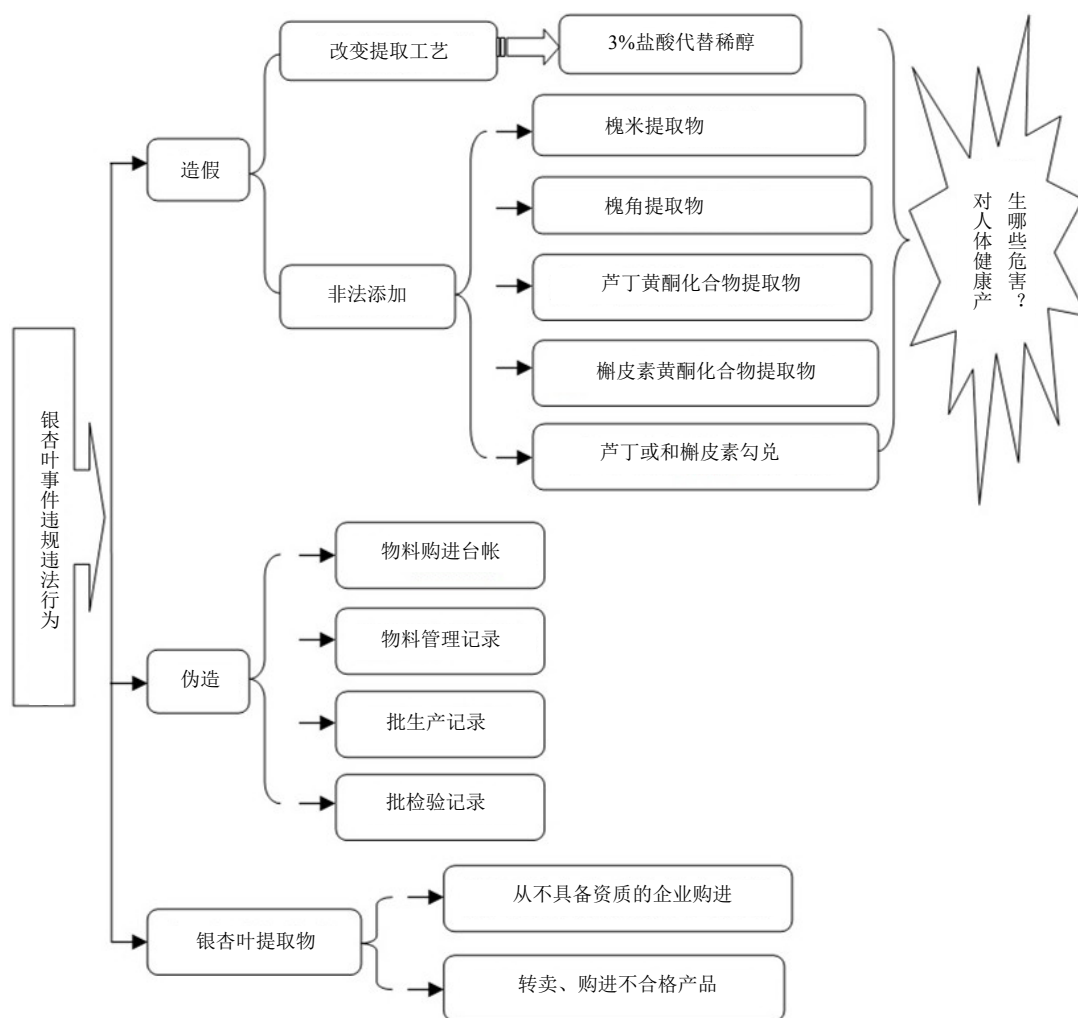


图 1 “银杏叶事件” 违规违法行为示意图

Fig. 1 Schematic diagram of “Ginkgo Folium event” illegal violation

1.2 治理行动

CFDA 综合各种手段 (图 2) 在全国范围内掀起一场针对“问题”银杏叶提取物安全性风险的彻查风暴, 各地的药监局纷纷开始查封、下架相关含有问题企业的银杏叶提取物的系列产品。从 CFDA 的执法决心来看, 银杏叶药品和保健食品市场将出现较大范围的震荡。

从 2015 年 5 月 19 日截至 11 月 5 日, CFDA 以通告、通知和公告等形式发布 37 次有关“银杏叶”的专项治理的文件, 仅 6 月 8 日就发布了 4 次公告。

主要治理情况如下 (数据与信息来源于 CFDA 官网)。

1.2.1 开展银杏叶药品/保健食品专项治理行动 CFDA 5 月 19 日发布了《关于桂林兴达药业有限公司等企业违法生产销售银杏叶药品的通告》^[3]。5 月 20 日发布银杏叶药品专项治理的通知, 对所有银杏叶提取物和银杏叶制剂生产企业进行全面检查, 重点检查擅自改变提取工艺、非法添加相关物质、从不具备资质企业购进银杏叶提取物等违法行为。5 月 21 日召开电视电话会议, 进一步部署银杏叶药品专项治理工作。强调要对已有案件线索一查到底, 对

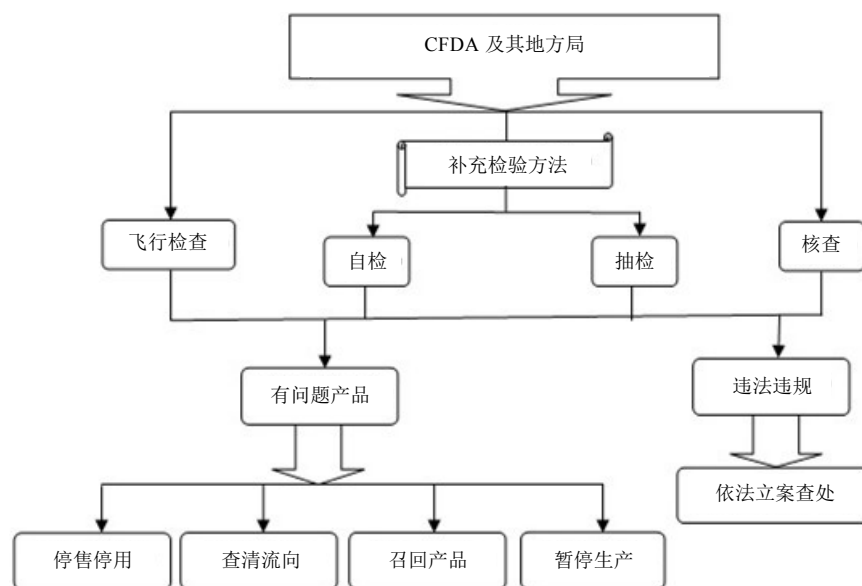


图 2 开展银杏叶药品和保健食品专项治理行动示意图

Fig. 2 Diagram of special treatment action for *Ginkgo Folium* drug and health food

从桂林兴达药业有限公司购买非法银杏叶提取物的 24 家药品生产企业,逐一核查,一经发现问题立即采取停售停用、查清流向、召回产品、暂停生产等措施,依法严肃处罚企业违法行为。要求充分认识当前银杏叶药品问题的严重性,采取有力措施加以治理,彻底净化银杏叶药品市场,严厉打击各种违法违规行为,维护公众用药安全。5 月 25 日向最高法、最高检、公安部、监察部通报桂林兴达药业有限公司等企业违法生产销售银杏叶药品案件查处情况。5 月 29 日飞行检查查明,宁波立华制药有限公司从不具备资质的企业购进部分批次银杏叶提取物,并以本企业名义销售给其他药品生产企业,其行为涉嫌违法^[4]。6 月 4 日颁布银杏叶提取物、银杏叶片及银杏叶胶囊中游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查项补充检验方法,应对银杏叶提取物生产中的违规环节。6 月 8 日①按照补充检验方法,银杏叶药品生产过程中改变提取工艺、非法添加等违法行为将被检出;②各银杏叶提取物生产企业(含未取得药品生产许可证的提取物生产企业)、银杏叶药品制剂生产企业要根据补充检验标准,对本企业自 2014 年 1 月 1 日以来生产的所有银杏叶提取物、银杏叶片和银杏叶胶囊逐批进行自检;③所有使用银杏叶提取物生产保健食品的企业要根据注册申报的银杏叶提取物生产工艺和质量标准立即开展自查。6 月 10 日对使用银杏叶提取物生产保健食品的企业开展执法检查。8 月 10 日颁布银杏叶软胶囊、

滴丸、舒血宁注射液及其银杏叶提取物注射液、银杏达莫注射液、银杏叶滴剂中游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查项补充检验方法和银杏叶提取物、银杏叶片及银杏叶胶囊中槲角苷检查项补充检验方法^[5]。9 月 10 日开展第 3 阶段银杏叶药品专项监督抽检。旨在第 1、2 阶段银杏叶药品专项监督抽检的基础上,对已检出的不合格药品按《槲角苷检查项补充检验方法》进行检验,为后续银杏叶药品案件查处工作提供技术支持。

1.2.2 银杏叶药品专项监督自检和抽检情况
CFDA 对药品检验情况进行通告,6 月 22 日,90 家银杏叶提取物、银杏叶片(含分散片)和银杏叶胶囊生产企业,产品共 5 161 批次进行了自检,不合格产品批次 2 335 批,占全部批次的 45%;不合格产品的企业 55 家(占比 61.1%),其中全部批次产品不合格的企业 30 家(占比 33.3%),其中部分批次产品不合格的企业 25 家(占比 27.8%)。7 月 2 日,在第 1 批抽检 284 批,其中检出不合格药品 67 批,占全部产品的 23.6%,涉及 24 家药品生产企业。7 月 31 日,在第 2 批抽检的 194 批药品中检出不合格药品 118 批(60.8%),涉及 31 家药品生产企业。有 29 家企业 102 批药品为企业自检不合格,抽检结果与企业自检结果一致。4 家企业 16 批药品企业自检合格,监督抽检结果不合格。经深入调查确认,黑龙江天宏药业股份有限公司、吉林省跨海生化药业制造有限公司、宁波立华制药有限公司存在调换留样伪造

证据、逃避监管的违法行为。9 月 8 日, 查明湖北午时药业股份有限公司报告虚假自检结果, 同时伪造批生产检验记录, 调换留样样品^[6], 致使 CFDA 在《关于 90 家银杏叶提取物和银杏叶药品生产企业自检情况的通告》(2015 年第 24 号)^[7]中将该企业列入自检全部合格企业名单。10 月 15 日, 共检验 168 批样品, 包括银杏叶软胶囊 38 批、银杏叶滴丸 24 批、舒血宁注射液 62 批、银杏叶提取物注射液 7 批、银杏达莫注射液 36 批、银杏叶滴剂 1 批。其中, 检出不合格银杏叶软胶囊 16 批, 不合格的药品生产企业有 3 家; 不合格银杏叶滴丸 13 批, 不合格的药品生产企业 1 家。舒血宁注射液、银杏叶提取物注射液、银杏达莫注射液、银杏叶滴剂 4 个品种未检出不合格产品。10 月 15 日, 在第 1、2 阶段检出不合格的 185 批银杏叶药品中, 共有 125 批药品检出槐角苷, 涉及 27 家企业, 这些企业涉嫌非法添加或使用非法添加的银杏叶提取物用于银杏叶药品生产。

自检不合格率 45%。综合两阶段银杏叶药品专项监督抽验情况, 抽样企业覆盖率达到 78%, 产品批次覆盖率达到 12%, 抽验不合格率 38.7%, 抽验结果表明绝大多数药品生产企业自检结果可信。自检和抽验不合格药品涉及 57 家药品生产企业, 占全部被检企业 62%。不合格的银杏叶药品中槐角苷检出率 67.6%, 涉及 27 家企业。银杏叶软胶囊不合格率 42.1%, 银杏叶滴丸不合格率 54.2%; 舒血宁注射液等 3 种注射剂未检出不合格产品。

1.2.3 专项监督保健食品情况 CFDA 对保健食品自检等进行通告^[8], 7 月 3 日, 全国共有 168 家使用银杏叶提取物生产保健食品企业报送了自查情

况。其中, 157 家企业使用银杏叶提取物生产了保健食品, 自检银杏叶提取物原料 359 批次, 其中, 328 批次合格, 13 批次不合格, 18 批次尚在检验中; 不合格银杏叶提取物原料涉及 8 家保健食品企业。7 月 7 日, 排查 203 家使用银杏叶提取物生产保健食品的企业, 其中在产企业 129 家中, 有 12 家购进使用不合格银杏叶提取物原料。检查发现涉嫌不合格原料 5.94 t, 不合格保健食品 30.864 t。

1.2.4 银杏叶提取物产品检测结果 具体结果见表 1~4^[7]。银杏叶提取物产品自检信息显示^[7], 7 家企业全部批次产品不合格 53 批; 8 家企业部分批次产品不合格 77 批, 合格 225 批; 20 家企业全部批次产品合格 959 批; 共计 1 314 批, 合计不合格批次 130 批, 合格批次 1 184 批, 不合格批次占比

表 1 银杏叶提取物全部批次产品自检不合格的企业名单
Table 1 List of all batches of products of *Ginkgo Folium* extract in self-checking unqualified enterprises

序号	省(区、市)	企业名称	不合格批次
1	江苏	邳州市金龙生化制品有限公司	1
2	江苏	邳州市聚鑫银杏生化制品有限公司	1
3	江苏	邳州市鑫源生物制品有限公司	2
4	浙江	宁波中药制药股份有限公司	33
5	湖南	湖南康尔佳制药有限公司	2
6	广西	桂林兴达药业有限公司	11
7	海南	海口奇力制药股份有限公司	3
合计			53

表 2 银杏叶提取物部分批次产品自检不合格的企业名单

Table 2 List of part of batches products of *Ginkgo Folium* extract in self-checking unqualified enterprises

序号	省(区、市)	企业名称	合格批次	不合格批次
1	天津	天津泰阳制药有限公司	24	8
2	江苏	徐州技源药业有限公司	22	21
3	江苏	邳州市天力生物科技有限公司	1	2
4	浙江	宁波立华制药有限公司	45	2
5	安徽	安徽圣鹰药业有限公司	2	23
6	山东	山东双花制药有限公司	4	6
7	重庆	重庆科瑞南海制药有限责任公司	21	10
8	四川	成都华高药业有限公司	106	5
合计			225	77

表 3 银杏叶提取物全部批次产品自检合格的企业名单

Table 3 List of all batches of products of *Ginkgo Folium* extract in self-checking qualified enterprises

序号	省(区、市)	企业名称	合格批次
1	上海	上海信谊百路达药业有限公司	120
2	上海	上海杏灵科技药业股份有限公司	2
3	江苏	江苏恩华赛德药业有限责任公司	3
4	江苏	江苏贝斯康药业有限公司	66
5	江苏	江苏康缘药业股份有限公司	1
6	江苏	江苏得乐康食品有限公司	122
7	浙江	浙江康恩贝制药股份有限公司	270
8	浙江	宁波绿之健药业有限公司	65
9	浙江	浙江惠松制药有限公司	7
10	山东	山东仙河药业有限公司	5
11	山东	山东绿因药业有限公司	1
12	山东	山东仁和制药有限公司	9
13	河南	洛阳君山制药有限公司	11
14	湖北	湖北诺克特药业股份有限公司	51
15	广西	桂林华艺药业有限公司	22
16	重庆	重庆万物春生制药有限公司	3
17	重庆	重庆中宝生物制药有限公司	78
18	四川	四川省玉鑫药业有限公司	34
19	云南	云南希陶绿色药业股份有限公司	88
20	四川	成都龙泉高科天然药业有限公司	1
合计			959

表 4 银杏叶提取物产品抽样合格信息

Table 4 Sampling qualified information of *Ginkgo Folium* extract product

序号	省(区、市)	企业名称	批号	包装规格	检验项目
1	吉林	宁波立华制药有限公司	20140301	25 kg/桶	游离槲皮素、山柰素、异鼠李素
2	吉林	江西康盛堂药业有限公司	2014 年 8 月 21 日(生产日期)	未查到	游离槲皮素、山柰素、异鼠李素

9.89%，全部批次产品不合格企业占比 20.00%，部分批次产品不合格企业占比 22.85%，产品不合格企业占比 42.85%。

目前，银杏叶口服制剂国产药品的批文有 118 个，近半数企业涉事其中，涉上市公司已达 11 家，波及 247 个保健品企业。规模约 45 亿元的银杏叶制剂市场受到影响。同时，问题药品（保健食品）的流向复杂，全国 26 个省市 2 万多家医院被波及，还有难以清查的保健食品销售终端，全部召回并不容易。

1.3 处罚

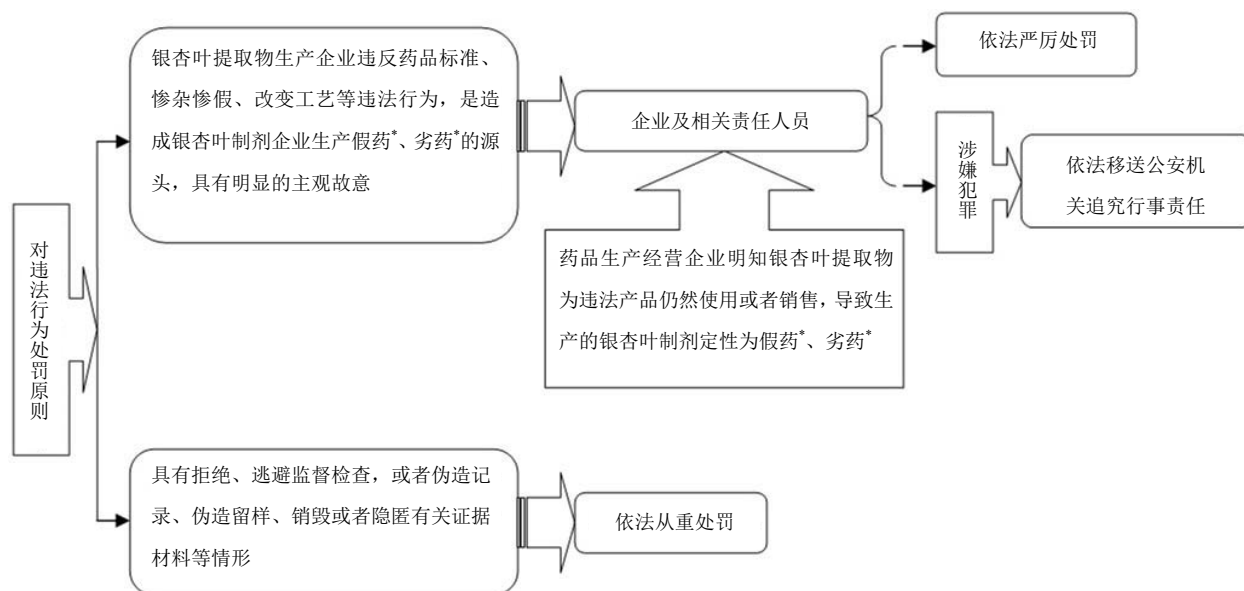
CFDA 于 2015 年 11 月 5 日发布了《关于对违

法生产销售银杏叶提取物及制剂行为处罚意见的公告》（2015 年第 219 号）^[9]，对违法生产销售银杏叶提取物及制剂行为提出了分类处罚原则，见图 3~5（信息来源于 CFDA 官网）。

2 分析与思考

2.1 应用与市场

2.1.1 银杏叶制剂 银杏叶的现代开发与应用研究始于德国，主要作用于脑部、周边等血液循环障碍，对失智症、血管性痴呆、老年性痴呆有较好疗效^[10]。银杏叶提取物制剂与保健食品可谓是当今世界市场上最热门的植物药产品之一。自 20 世纪 60 年代国外科学家率先从中国古老树种——银杏的树叶里提



*检出槐角苷阳性的银杏叶提取物及制剂定性为假药; 游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查项不符合规定的银杏叶提取物及制剂, 按劣药论处, 图 4、5 同

*Sophoricoside positive detection of *Ginkgo Folium* extract and preparations classified as bogus drug; free quercetin, kaempferol, isorhmnetin checks that do not meet the provisions of *Ginkgo Folium* extract and preparations, punished by substandard drugs, Figs. 4 and 5 are as follow

图 3 对违法生产销售银杏叶提取物及制剂行为处罚原则

Fig. 3 Principle of punishment for illegal production and sales of *Ginkgo Folium* extracts and preparations

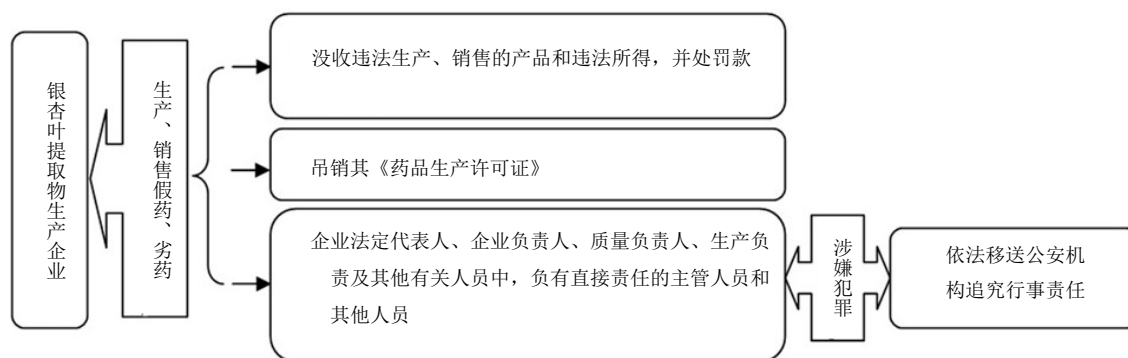


图 4 对违法生产销售银杏叶提取物企业具体处罚

Fig. 4 Specific penalties for illegal production and sales of *Ginkgo Folium* extract

取出具有抗心脑血管疾病的成分银杏黄酮与银杏萜内酯以后, 全球各种银杏制剂加上形形色色的银杏保健食品与含银杏叶提取物的化妆品等充满市场, 在心血管疾病发病率较高的美国、西欧及北欧等全世界至少有 130 多个国家在销售银杏叶提取物制剂。2013 年, 银杏叶制剂全球销售额高达 70 亿美元。

在我国医院处方药和零售药市场中, 银杏叶制剂在心血管疾病和神经内科多种疾病的联合用药中占据重要地位, 是载入《2009 年国家医保目录》《国家基本药物目录》(2012 年版)(银杏叶胶囊、片、滴丸)、《低价药目录》(银杏叶片、胶囊)的药物。

自 20 世纪 90 年代起, 银杏叶提取物制剂一直是治疗脑血管疾病的首选药物, 我国银杏叶提取物制剂年销售额从 2000 年的 6 亿发展到 2007 年的 22 亿, 2011 年估计超过 50 亿, 成为心脑血管领域植物药领先品种之一。2015 年《法治周末》报道, 行业数据显示, 2013 年, 国内医院脑血管及抗痴呆药物市场已达到 225 亿元, 其中银杏叶制剂市场占据了 20%, 约为 45 亿元。此外, 银杏叶提取物销售市场已达到 10 亿元市场规模, 是中药“重磅炸弹”型超级品种。对这一品种采取有力措施加以治理, 彻底净化市场, 将对中药产业起到示范性效果。



图 5 对违法生产销售银杏叶制剂企业具体处罚

Fig. 5 Specific penalties for illegal production and sales of *Ginkgo Folium* preparations

2.1.2 银杏叶提取物 中国是全球第一大银杏叶提取物生产国，行业产能占全球总产能的 50% 以上，2013 年中国银杏叶提取物产量达到 348.6 t，占全球同期总产量的 48.5%（图 6）。到 2014 年全球银杏叶提取物产量达到 888.8 t^[11]。

国内银杏叶提取物加工企业有 100 多家，但银杏加工产业呈高度分散状态，而且因内需不足，我国绝大部分银杏叶提取物产量只能用来出口，有数据显示，前几年我国银杏叶提取物出口约占国内银杏叶提取物总产量的 80%。国产银杏叶提取物企业多沦为初级的原料供应商，处在产业链的底层，在国际市场上议价能力低下。

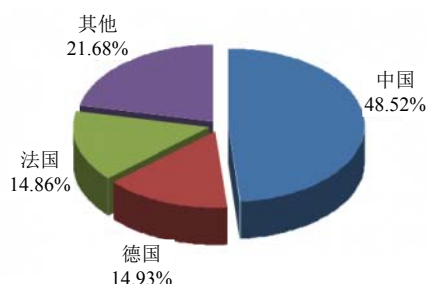


图 6 2013 年全球银杏叶提取物产量分布格局

Fig. 6 Distribution pattern of global production of *Ginkgo Folium* extract in 2013

银杏叶提取物是市场需求巨大且供应比较稳定的品种，但我国与国际需求的银杏叶提取物规格尚未接轨，符合出口级别的银杏叶提取物尚且不多，这与日韩两国近几年来银杏叶提取物出口增长较快，且质量普遍优于我国产品形成鲜明对照。但同时给银杏叶提取物供应走高端市场路线的企业带来机遇。此次行业整治为今后我国银杏叶提取物企业也能生产出高质量的产品奠定基础，使银杏叶提取物产业迎来一个高速增长期。

2.2 发生“银杏叶事件”的原因

2.2.1 质量标准不完善 银杏叶提取物中黄酮类和萜内酯是活性成分，银杏酸类为有毒成分。《中国药典》项下主要指标规定见表 5^[12]。总黄酮醇苷的量测定采用甲醇-25%盐酸溶液（4：1）加热回流 30 min，将黄酮醇苷水解为苷元（图 7），再加上原游离的 3 个苷元来计算总量。总黄酮醇苷量 = (槲皮素量 + 山柰素量 + 异鼠李素量) × 2.51。1993 年，Stichet^[13]首先提出以转化因子槲皮素（2.51）、山柰素（2.64）、异鼠李素（2.39）概念来计算总黄酮醇苷的量，上述转化因子是根据银杏叶黄酮苷中认为活性最强的桂皮酰黄酮苷（cinnamoyl flavonol glycosides）的平均相对分子质量 760 与苷元的相对分子质量换算而来；《美国药典》^[14]

表 5 银杏叶提取物质量标准中主要检测指标的规定 (HPLC 法)

Table 5 Main indexes of quality standard of *Ginkgo Folium* extract (HPLC method)

质量标准	检查		定量测定		补充检查
	黄酮苷元 峰面积比	总银杏酸	总黄酮 醇苷	总萜类 内酯	
《中国药典》2015 年 版一部 ^[3]	槲皮素与山柰素的 峰面积比应为 0.8~1.2, 异鼠李素 与槲皮素的峰面积 比值应大于 0.15	不得超过 10 mg/kg	不得少于 24.0%	不得少 于 6.0%	
2015-06-04 发布银杏 叶药品补充检验方 法(2015 年第 66 号)					游离槲皮素、山柰素、异鼠李素检查: 含槲皮素 不得超过 10.0 mg/g, 山柰素不得超过 10.0 mg/g, 异鼠李素不得超过 4.0 mg/g
2015-08-10 发布银 杏叶软胶囊等药品 补充检验方法 (2015 年第 142 号)					槐角苷检查: 供试品色谱图中, 在与槐角苷对照 品溶液色谱峰保留时间相应的位置不得出现相 同的色谱峰, 若出现保留时间相同的色谱峰, 采 用二极管阵列检测器比较相应色谱峰在 210~ 400 nm 波长内紫外-可见吸收光谱, 吸收光谱应 不相同(槐角苷在 259 nm 显示最大吸收); 若吸 收光谱相同, 且该色谱峰的峰面积值大于对照品 溶液(20.0 μg/mL)的峰面积值, 则视为阳性检出

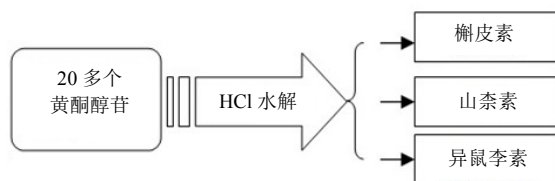


图 7 银杏叶中黄酮醇苷水解示意图

Fig. 7 Sketch of hydrolysis of flavonol glycosides in *Ginkgo Folium*

以转化因子槲皮素(2.504)、山柰素(2.588)、异鼠李素(2.437)或平均转化因子 2.51 计算总黄酮醇苷的量, 这些转化因子以黄酮醇苷 756.7 的平均相对分子质量换算而来, 银杏叶及其制剂黄酮的量国内外标准已普遍采用这一系数计算^[12,14-15]。但此检测方法不足以在识假、辨假方面发挥作用, 给改变工艺和添加非法物质带来可乘之机。萜内酯化合物为银杏叶的特征成分, 是一类罕见的天然化合物, 迄今尚未发现其存在于其他植物中, 不存在非法添加问题。

行业标准长期处于真空状态, 以及国家药典银杏叶提取标准流程长期不被生产企业所执行, 导致整个行业处于长期混乱无序的状态, 然而由于植物

提取物作为刚性需求产品, 世界主要经济体对其需求非常旺盛, 导致不断增长的市场规模掩盖了标准缺失给行业带来的负面影响。

针对这次银杏叶提取物事件 CFDA 颁布了 2 个补充检查方法(表 5)来监控行业中广泛存在的工艺改变和非法添加问题。CFDA 称, 擅自改变提取工艺存在“分解药品有效成分, 影响药品疗效”风险, 但由于缺乏临床数据, 目前并不清楚会产生什么具体危害。而盐酸代替乙醇生产的银杏叶提取物制药(保健食品)究竟会对人体产生哪些健康危害还有待进一步研究。

2.2.2 暴利的诱惑 我国现行银杏叶提取物标准不能检测出“工艺过程的改变”, 而改用盐酸提取具体能够节约多少成本, 业内人士大多对此都讳莫如深。有媒体公开指出, 如果改用 3% 盐酸提取, 每吨能够节约 4 000 元成本; 不仅能降低成本, 还能提高得率。用稀乙醇生产 1 t 银杏叶提取物, 需要约 1 周时间, 1 年也就几吨的产量。改用盐酸提取, 可以缩短基础工艺流程时间。此外, 仅从这一销售路径来看, 不具备资格的企业生产的银杏叶提取物, 经过 3 次具有一定规模的企业“倒卖”, 其中的利润可见一斑。

此外,如果产品本身不达标,也可以通过其他的化学手段来弥补。目前市场上仍然有部分不良企业的银杏叶提取物靠添加芦丁、槲皮素等黄酮提取物,甚至完全以芦丁勾兑,以达到24%总黄酮醇苷的标准^[12]。添加物质主要有豆科植物槐 *Sophora japonica* L. 的干燥花蕾及成熟果实的提取物,前者称槐米,后者称槐角,或者从槐米提取分离纯化的芦丁、槲皮素。《中国药典》2015年版一部规定槐米含总黄酮不得少于20.0%;槐米含芦丁不得少于15.0%。槐角含槐角苷(属异黄酮类)不得少于4.0%^[12],同时它们提取工艺简单、成本低廉,查询阿里巴巴网,槐米提取物80~100元/kg,含95%芦丁240~300元/kg,含98%芦丁500~550元/kg,含98%槲皮素400~550元/kg;槐米提取物(槲皮素-芦丁10:1)140元/kg;槐角提取物60~85元/kg,可见非法添加或勾兑成本之低且简便。不法之商利用上述廉价物质非法添加牟取暴利。诚信的缺失和暴利的诱惑,经营者敢于铤而走险,擅自改变银杏叶提取物生产工艺和非法添加,以身试法。

2.2.3 缺乏有效监管 银杏叶提取物事件进一步凸显加强提取物生产监管的必要性,银杏叶提取物违规提取是一直以来就存在的问题,不是这两年才出现的,而且有问题的不仅是银杏叶提取物。相比于药品而言,我国对于保健食品的监管力度更为薄弱,对于原材料的生产工艺没有审查,缺乏统一执行的质量标准,CFDA在2014年开始要求保健食品生产要符合GMP标准,但是事实上对于保健食品生产企业并不存在GMP认证,也没有相应的审查,处于监管真空状态。

药材种植、采收、加工、贮藏、药材市场流通、植物提取、制药企业生产等都将影响到银杏叶药效的有效发挥,需要每一个环节的生产质量保证。目前中药行业的监管体系中,农业部、CFDA、卫计委、工商总局、公安部在中药市场的监管流程中都有一定的职责范围,并在必要时采取联合执法的监管方式。不同的部门监管标准也涉及各个环节脱钩的问题。这种监管本身就是不合理的,目前中药的加工、生产、销售经营存在一个“九龙治水”的问题。监管应当是全程而具有连贯性的,而不是严打或者突击式的^[11]。

这次监管部门集中整治银杏叶提取物及其制剂,对市场的影响或是“里程碑”式的,短期内或使这个行业的进入门槛提高。

2.3 如何杜绝此类事件的发生

2.3.1 强化监管 中药提取和提取物是保证中药质量可控、安全有效的前提和物质基础。近年来,随着中药生产的规模化和集约化发展,中药提取或外购中药提取物环节存在的问题比较突出,给中药的质量安全带来隐患。为加强中药提取和提取物的监督管理,规范中药生产行为,保证中成药质量安全有效,CFDA于2014年7月29日发布“关于加强中药生产中提取和提取物监督管理的通知”,对单独国家药品标准的中药提取物实施备案管理,对不属于备案管理的中药提取物,应自行提取等,推出了一系列强化监管措施。强制性要求自2016年1月1日起,凡不具备中药提取能力的中成药生产企业,一律停止相应品种的生产,将很大程度上改变目前的植物提取物监管漏洞。

“银杏叶事件”仅仅是植物提取物中的一个事件,导致了国家对植物提取物市场的进一步规范和监管强化,这将令植物提取物市场更为有效、更为规范地发展。

CFDA要求所有使用银杏叶提取物生产保健食品的企业进行自查的内容包括:(1)是否从上述企业购进银杏叶提取物以及使用该原料生产成品及销售情况;(2)是否使用盐酸工艺银杏叶提取物生产保健食品;(3)是否违反批准的工艺和配方使用银杏叶及其提取物;(4)是否在使用的银杏叶提取物原料中违法添加其他物质;(5)是否未取得保健食品批准文号擅自生产含银杏叶及其提取物产品。值得注意的是,CFDA首次发布“用于保健食品生产的银杏叶提取物,必须与保健食品注册申报的银杏叶提取物生产工艺和质量标准一致”。强化保健食品的监管势在必行。

2.3.2 诚信经营 “银杏叶事件”充分暴露了企业的诚信缺失。在经济全球化的现代市场经济时代,伴随着信息化的发展和网络经济的兴起,诚信已成为企业扩大交往、促进合作、走向世界的通行证;由诚信而带来的利益和由不诚信而导致的损害,将因经济全球化而成倍放大。

2.3.3 制订缜密的质量标准 应对银杏叶提取物生产中的违规环节,CFDA颁布了2个补充检查方法,但并不是最有效的方法。最佳解决造假问题的方法是建立银杏叶总黄酮对照/特征/谱效指纹图谱,归属8个桂皮酰黄酮苷和原花青素类特征峰的化学成分,半定量规定槲皮素、山柰素、异鼠李素峰面积及其比值,

以及相似度不得低于 0.90, 制订提取物及其制剂严谨与缜密的质量标准来严控质量, 杜绝造假。

2.3.4 提升标准 银杏叶及其制剂在国际上执行的是欧美标准, 德法企业成为行业的标杆和领头羊, 是制定游戏规则, 可以通过提高门槛、提高标准来限制其他企业的准入, 消弱对手的优势。《美国药典》2015 USP 38 版收载的银杏叶提取物及其胶囊与片剂的质控标准是目前在执行的最高标准。21 世纪以来我国银杏叶创新药物的研究已取得了长足进展, 获得了重大成果, 不落后于德国和法国并超越了他们的创新, 在标准制订方面我国应有所作为与创新, 包括银杏叶 GLP 种植标准、各生产环节 GMP 标准及其质量标准等一系列的标准化控制, 形成本行业的技术壁垒, 务必要不遗余力致力于制订出高于欧美的标准, 在国际上占据绝对话语权, 且制定游戏规则。

2.3.5 品牌战略 据统计, 2005—2006 年, 进口银杏叶制剂在国内市场占据主要份额, 尤其是在注射剂方面, 销售额一路领先。2007—2014 年, 国内企业加大了开发力度, 逐渐扭转了外企主导市场的局面, 国产制剂主导市场。据国内 22 个城市样本医院数据, 2014 年, 银杏叶制剂生产企业共 50 多家, 前 10 家企业销售额占 91.4%。其中, 前 4 位企业分别是威玛舒培博士药厂(德国), 销售额 1.32 亿元; 黑龙江珍宝岛制药, 销售额 1.29 亿元; 河北石家庄神威药业, 销售额 9 740 万元; 北京双鹤药业, 销售额 7 301 万元, 市场占比分别为 16.9%、16.6%、12.5%、10.4%。德国威玛舒培博士药厂的银杏叶制剂 2014 年较同期增长率为 27.1%, 而国内 4 家企业的产品销售额较去年都有所下降。威玛舒培博士药厂生产的金纳多(120 片/瓶, 40 mg/片)售价 450 元/瓶, 而康恩贝药业生产的天宝宁(84 片/瓶, 40 mg/片), 售价 53 元/瓶, 2 个单价相差 5.95 倍; 台湾济生化学制药厂股份有限公司生产的金纳多注射液(17.5 mg/支)售价 22 元/支, 而黑龙江珍宝岛药业股份有限公司生产的舒血宁注射液(17.5 mg/支)售价 5.5 元/支, 2 个价格相差 4.07 倍, 如果是威玛舒培博士药厂生产的差价也要在 5 倍以上, 这充分反映了核心竞争力的品牌价值。另外值得一提的是, 银杏叶制剂在 2011—2014 年样本医院 100 强药物中分别居第 11、21、23 和 32 位, 名次逐年下降。经过 10 多年的发展, 银杏叶制剂国内企业众多, 竞争激烈, 价格下降成为必然。

此次行业整治有可能实现行业洗牌, 企业集中度提升。政府要有作为, 强化质量管理, 引导产业品牌构筑, 形成与德国、法国等国外品牌产品竞争态势。运用品牌战略的利器, 取得竞争优势并逐渐发展壮大, 从而确保产业的长远发展。

2.3.6 索赔、追责与处罚 从目前 CFDA 发布的处罚意见来看, 如真能不折不扣执行, 会对企业产生一定的威慑力, 体现了违规以巨大成本为代价。对违法生产销售银杏叶提取物及制剂行为按情节严重程度分类处罚。没收违法生产、销售的产品和违法所得, 并处罚款, 吊销其《药品生产许可证》, 撤销银杏叶药品批准证明文件, 对企业法定代表人、企业负责人、质量负责人、生产负责人及其他有关人员中, 负有直接责任的主管人员和其他人员涉嫌犯罪的, 依法移送公安机关追究刑事责任。此次银杏叶事件确实对中药企业伤害很大, 对中药企业的影响不亚于毒胶囊事件, 如果不对源头企业采取重罚的方式, 中药企业还将深受其害。

“银杏叶事件”让人们清醒地意识到只有上升到法律角度建立一整套行之有效的索赔、追责与处罚机制, 才能有效减少此类事件的发生。

3 结语

3.1 产品质量

对产品质量不是依赖于检验发现问题, 而应严格监管、强制执行、从重处罚、严厉打击、源头治理, 企业生产与经营只有诚信守法才能确保产品质量不出问题。

3.2 银杏叶事件带来的机遇

“银杏叶事件”将会令市场更加理性和规范地发展, 植物提取物市场不仅不会被压缩, 还会呈现更大的发展势头。而且, 植物提取物市场将会迎来资本市场的青睐, 这将助力植物提取物质量提高和市场更快发展。有战略眼光的企业家将从微小的事件中获得发展的良机。

这个市场已经进入高速增长期, 随着国家大健康目标的推进和全球对植物提取物系列产品的高度认可, 植物提取物市场将会迎来更高的发展速度。相信随着国家逐步强化规范、引导, 植物提取物将会成为一个高速良性发展的产业。

参考文献

- [1] CFDA. 对万邦德(湖南)天然药物有限公司飞行检查情况 [EB/OL]. [2016-07-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1760/119543.html>.

- [2] CFDA. 对桂林兴达药业有限公司飞行检查情况 [EB/OL]. [2016-07-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1760/119542.html>.
- [3] CFDA. 国家食品药品监督管理总局关于桂林兴达药业有限公司等企业违法生产销售银杏叶药品的通告 (2015 年第 15 号) [EB/OL]. [2016-07-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/119540.html>.
- [4] CFDA. 对深圳海王药业有限公司和宁波立华制药有限公司飞行检查情况 [EB/OL]. [2016-07-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1760/120405.html>.
- [5] CFDA. 食品药品监管总局发布银杏叶药品补充检验方法 [EB/OL]. [2016-07-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/120950.html>.
- [6] CFDA. 国家食品药品监督管理总局关于湖北午时药业股份有限公司银杏叶片自检结果与监督抽验结果不一致调查情况的通告 (2015 年第 62 号) [EB/OL]. [2016-07-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0051/120950.html>.
- [7] CFDA. 国家食品药品监督管理总局关于 90 家银杏叶提取物和银杏叶药品生产企业自检情况的通告 (2015 年第 24 号) [EB/OL]. [2016-07-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1872/122261.html>.
- [8] CFDA. 国家食品药品监督管理总局关于使用银杏叶提取物生产保健食品企业自查情况的通告 (2015 年第 26 号) [EB/OL]. [2016-07-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/123320.html>.
- [9] CFDA. 国家食品药品监督管理总局关于对违法生产销售银杏叶提取物及制剂行为处罚意见的公告 (2015 年第 219 号) [EB/OL]. [2016-07-06]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0087/134040.html>.
- [10] 中商情报网. 浅谈银杏叶制剂市场现状 [EB/OL]. [2016-07-06]. <http://www.askci.com/news/201311/13/1317562434458.shtml>.
- [11] 智研咨询集团. 2015-2020 年中国银杏叶提取物行业市场调研及投资机会报告 [EB/OL]. [2016-07-06]. <http://www.chvxx.com/research/201502/306178.html>.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [13] Sticher O. Quality of *Ginkgo* preparation [J]. *Planta Med*, 1993, 59(1): 2-11.
- [14] USP31/38 [S]. 2015.
- [15] European Pharmacopoeia 8.0 [S]. 2014.