

· 综述 ·

山西省中药注射剂生产现状及发展思路分析

于舒婷^{1,2}, 赵思俊¹, 秦雪梅^{1*}, 李震宇^{1*}

1. 山西大学 中医药现代研究中心, 山西 太原 030006

2. 山西大学化学化工学院, 山西 太原 030006

摘要: 山西省是中药注射剂生产的产业大省。目前山西省共有中药注射剂生产企业 18 家, 生产中药注射剂品种 30 个。对山西省中药注射剂产业的生产现状, 包括优势生产企业、独家品种和优势品种, 以及质量控制现状、科技研发现状等进行分析, 然后结合国家相关政策分析了当前国内中药注射剂产业发展面临的挑战和问题, 并针对性地提出了后续研究思路。

关键词: 中药注射剂; 山西省; 独家品种; 优势品种; 研究思路

中图分类号: R288 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)04-0975-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.04.028

Production situation and corresponding development strategy of Chinese materia medica injections in Shanxi Province

YU Shu-ting^{1,2}, ZHAO Si-jun¹, QIN Xue-mei¹, LI Zhen-yu¹

1. Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine of Shanxi University, Taiyuan 030006, China

2. College of Chemistry and Chemical Engineering of Shanxi University, Taiyuan 030006, China

Abstract: Shanxi is a major province of the Chinese materia medica injections (CMMIs) industry in China. There are 18 manufacturers of CMMIs in Shanxi Province, which can manufacture 30 different kinds of CMMIs. In this paper, the superior manufacturing enterprises, the exclusive and the competitive CMMIs products, as well as their quality control and scientific research situation were summarized and analyzed. In combination with the policies for CMMIs in China, the challenges as well as the further research ideas and strategies for the development of CMMIs industry in China has been put forward.

Key words: Chinese materia medica injections; Shanxi Province; exclusive variety; dominant variety; research idea

中药注射剂是在中医药理论指导下, 采用现代科技从天然药物的单方或复方中提取有效物质制成的可注射于人体内的灭菌制剂。中药注射剂的研制工作迄今已有 70 余年历史, 首个中药注射剂是 1941 年八路军“野战卫生部卫生材料厂”在山西武乡的龙洞沟里研制而成的柴胡注射液^[1]。到 20 世纪 60 年代初期, 我国已研制出茵栀黄注射液、板蓝根注射液等 20 余个品种^[2]。到 20 世纪 70 年代, 中药注射剂的发展处于“大跃进”时期, 有资料报道的临床使用品种就有 700 多个^[2], 到 20 世纪 80 年代初期中药注射剂数量达到 1 400 种左右^[2]。1985 年我

国开始实施《药品管理法》, 多种中药注射剂因不合格被淘汰。1985 年以后国家法定标准收录的中药注射剂仅 72 种^[2]。随着 1993 年《中药注射剂研制指导原则》的出台, 中药注射剂的研发逐渐趋于严格, 1985—1998 年仅有 11 个品种获批新药生产。目前, 我国共有 132 个中药注射剂品种, 其中 129 个品种为国家药品标准, 3 个品种为企业注册标准; 共有 960 个中药注射剂批准文号, 涉及分布在 28 个省的 219 家生产企业^[3]。

中药注射剂发扬了中医药的特色, 在心脑血管、恶性肿瘤、呼吸系统等领域应用广泛, 特别是用于

收稿日期: 2018-11-14

基金项目: 山西省重点科技创新平台 (201705D151002)

作者简介: 于舒婷 (1994—), 女, 硕士在读, 研究方向为中药物质基础与质量评价。Tel: 18835183971 E-mail: yustxu@163.com

*通信作者 李震宇, 教授, 主要从事中药质量控制与药效物质基础研究。Tel/Fax: (0351)7018909 E-mail: lizhenyu@sxu.edu.cn

秦雪梅, 教授, 主要从事中药质量控制及新药研发研究。Tel/Fax: (0351)7018379 E-mail: qinxm@sxu.edu.com

危重急病、疑难重症时具有药效迅速、作用可靠、生物利用度高的特点,因此在临床中一直广泛使用。目前,中药注射剂已成为我国民族制药的重要产业。2013 年我国中药注射剂的市场销售总额为 736.97 亿元,2014 年为 869.70 亿元,2015 年市场总销售总额为 877.06 亿元,2016 年市场销售总额达到 891.09 亿元,每年均保持一定的增长率^[3]。在包括中药、化学药、生物制药在内的所有品种中,我国单品销售额超过 10 亿美元的前 10 个品种里中药注射剂占据 7 席^[4]。

通过原国家食品药品监督管理局网站查询,目前山西省共有中药注射剂生产企业 18 个,生产中药注射剂品种 30 个,占到全国上市中药注射剂品种的近 1/4。山西作为中药注射剂拥有品种数最多的产业大省^[3],在中药注射剂产业的发展中占有举足轻重的地位。在当前国家对中药注射剂管

理日趋严格的形势下,为了促进中药注射剂产业的健康发展,保障人民用药安全,本文以山西中药注射剂的生产现状为例进行分析,并针对产业发展中面临的挑战,提出进一步的研究思路与对策。

1 山西省中药注射剂的生产现状

1.1 生产企业

山西省的 18 家中药注射剂生产企业大多拥有多个品种的中药注射剂生产文号。其中,拥有中药注射剂文号数最多的企业是郎致集团万荣药业(22 个),其次还包括山西华卫药业有限公司(9 个)、山西太行药业股份有限公司(7 个)、石药银湖(7 个)等。有 5 个品种以上中药注射剂批准文号的企业有 9 家,占到全部中药注射剂生产企业的 50%(表 1)。说明山西的中药注射剂生产企业在全国具有一定的产业优势。

表 1 山西省中药注射剂生产企业

Table 1 Manufacturers of CMM injections in Shanxi Province

编号	生产企业	中药注射剂品种数目	拥有文号的中药注射剂品种
1	朗致集团万荣药业有限公司	22	柴胡注射液、板蓝根注射液、红花注射液、灯盏花素注射液、舒血宁注射液、鱼腥草注射液、黄芪注射液、丹参注射液、祖师麻注射液、血塞通注射液、勒马回注射液、黄瑞香注射液、穿心莲注射液、香丹注射液、冠心宁注射液、鱼金注射液、银黄注射液、双黄连注射液、茵栀黄注射液、复方大青叶注射液、射干抗病毒注射液、清热解毒注射液
2	山西华卫药业有限公司	9	柴胡注射液、板蓝根注射液、红花注射液、灯盏花素注射液、鱼腥草注射液、穿心莲注射液、香丹注射液、冠心宁注射液、清热解毒注射液
3	山西康意制药有限公司	7	柴胡注射液、红花注射液、鱼腥草注射液、祖师麻注射液、黄瑞香注射液、穿心莲注射液、香丹注射液
4	山西太行药业股份有限公司	7	柴胡注射液、板蓝根注射液、香丹注射液、生脉注射液、双黄连注射液、茵栀黄注射液、清开灵注射液
5	石药银湖制药有限公司	7	柴胡注射液、板蓝根注射液、红花注射液、灯盏花素注射液、舒血宁注射液、鱼腥草注射液、冠心宁注射液
6	亚宝药业集团股份有限公司	7	柴胡注射液、板蓝根注射液、红花注射液、鱼腥草注射液、香丹注射液、冠心宁注射液、清开灵注射液
7	山西太原药业有限公司	6	柴胡注射液、板蓝根注射液、舒血宁注射液、鱼腥草注射液、丹参注射液、退热解毒注射液
8	山西佳能达华禹制药有限公司	6	柴胡注射液、板蓝根注射液、丹参注射液、香丹注射液、桑姜感冒注射液、复方蛤青注射液
9	山西晋新双鹤药业有限责任公司	5	柴胡注射液、板蓝根注射液、鱼腥草注射液、黄芪注射液、香丹注射液
10	山西振东泰盛制药有限公司	3	舒血宁注射液、鱼腥草注射液、冠心宁注射液
11	山西康宝生物制品股份有限公司	2	红花注射液、血塞通注射液
12	山西振东安特生物制药有限公司	2	红花注射液、双黄连注射液
13	山西德元堂药业有限公司	2	注射用红花黄色素、红花黄色素氯化钠注射液
14	山西振东制药股份有限公司	1	复方苦参注射液
15	山西普德药业有限公司	1	香丹注射液
16	山西诺成制药有限公司	1	红花注射液
17	山西天源制药有限公司	1	板蓝根注射液
18	长治市三宝生化药业有限公司	1	柴胡注射液

1.2 注射剂品种

山西省 30 个中药注射剂品种, 包括有效单体成分注射剂 1 个(灯盏花素注射液)、有效部位注射剂 3 个(血塞通注射液、注射用红花黄色素、红花黄色素氯化钠注射液)、单方注射剂 11 个、复方注射剂 15 个。复方注射剂中, 原料为 2 味药材的 5 个, 3 味药材的 2 个, 4、5、6 味药材的各 1 个, 8 味药材的 3 个, 9 味药材的 1 个, 12 味药材的 1 个。单方注射剂占到注射剂品种的 50%, 组方不超过 3 味药材的注射剂占比 73%。30 个中药注射剂品种中, 清热解毒类 15 个、活血化瘀类 9 个、补益类 2 个、祛风类 2 个、抗肿瘤类 1 个、祛痰类 1 个, 最多的功效类型是清热解毒类, 其次是活血化瘀类。

独家品种包括复方苦参注射液^[5]、红花黄色素氯化钠注射液^[6]、勒马回注射液^[7]、桑姜感冒注射液^[8]、复方蛤青注射液^[9]。其中由苦参与白土苓组成的复方苦参注射液是山西振东制药股份有限公司的独家产品, 具有清热利湿、凉血解毒、散结止痛的作用, 临床用于癌肿疼痛、出血^[5], 是山西省单品销售额最大(超 5 亿元)的中药注射剂大品种。红花黄色素氯化钠注射液是山西德元堂药业(山西华辉凯德制药有限公司)的独家产品, 由红花有效部位红花黄色素制成, 具有活血、化瘀、通脉的功效, 用于冠心病稳定型劳累性心绞痛^[6]。

山西省还有部分中药注射剂品种在全国范围内具有一定的生产优势, 包括红花注射液^[10]、舒血宁注射液^[11]、冠心宁注射液^[12]等。红花注射液全国共有生产企业 17 个, 山西占到 8 家; 舒血宁注射液全国共有生产企业 8 个, 其中山西占到 4 家; 冠心宁注射液全国有生产企业 7 个, 其中山西占到 5 个。综上所述, 从生产企业数量、生产品种数量、独家品种数量、优势产品来看, 山西省的中药注射剂产业在全国占有重要的地位和一定的比较优势。

2 山西省中药注射剂的标准与研究现状

2.1 质量标准现状

中药注射剂成分复杂, 特殊的给药途径决定了其临床高风险的特性, 因此质量控制的要求远高于其他中药制剂。此外, 中药注射剂的质量关乎临床用药的安全, 也是当前制约中药注射剂产业发展的关键。从《中国药典》的收载情况来看, 《中国药典》1977 年版收载了丹参注射液、毛冬青注射液、盐酸

川芎嗪注射液和银黄注射液等 25 个品种; 《中国药典》1985 年版和 1990 年版未收载中药注射剂品种; 《中国药典》1995 年版仅收载止喘灵注射液; 《中国药典》2000 年版增加注射用双黄连; 《中国药典》2005 年版增加灯盏细辛注射液、清开灵注射液; 《中国药典》2010 年版和 2015 年版增加注射用灯盏花素, 共收载 5 个中药注射剂品种。可见, 临床使用的大部分中药注射剂品种尚未列入《中国药典》。2007 年国家药典委员会安排了 127 个中药注射剂品种的质量标准提高工作。目前已完成了 33 个品种的标准提高、修订和颁布工作, 约占全部品种数的 1/4。提升后的中药注射剂标准在检查项中新增了蛋白质、鞣质等相关物质检查, 新增异常毒性检查、过敏反应检查等; 含量测定项增加了基于 HPLC 法的含量测定; 部分品种新增了指纹图谱, 并规定相似度大于 0.80^[3]。对于山西省所生产的 30 个中药注射剂品种, 完成标准提升的有 13 个, 占全部品种数的 43%。

从现行质量标准来看, 山西省 30 个中药注射剂品种的质量控制水平整体较低, 体现在: (1) 增加了指纹图谱控制的品种有 10 个, 其中柴胡注射液增加了气相色谱(GC)特征图谱, 红花注射液、舒血宁注射液、丹参注射液、血塞通注射液、冠心宁注射液、复方苦参注射液、生脉注射液、双黄连注射液、清开灵注射液增加了高效液相色谱(HPLC)指纹图谱。其余 20 个品种尚无指纹图谱检测项目。山西的独家或优势品种中仅有复方苦参注射液、红花注射液、舒血宁注射液增加了指纹图谱。(2) 采用 HPLC、GC、薄层扫描法及分光光度法(UV)对结构明确的成分进行含量测定的仅有 23 个品种, 其中测定 1 个质控成分的 14 个品种; 测定 2 个质控成分的品种有 1 个(银黄注射液); 测定 3 个质控成分的品种有 1 个(舒血宁注射液); 测定 4 个质控成分的品种有 5 个(生脉注射液、复方苦参注射液、双黄连注射液、丹参注射液、清开灵注射液); 测定 5 个质控成分的品种 2 个(血塞通注射液、冠心宁注射液)。有 7 个品种尚未建立基于结构明确成分的含量测定。(3) 仅测定大类成分的有 3 个品种[穿心莲注射液, 检测穿心莲总内酯(UV); 勒马回注射液, 检测总黄酮(UV); 板蓝根注射液, 检测总氨基酸(氨基酸分析仪)]; 有 5 个品种采用 UV 测定大类成分, 同时采用 HPLC 测定单体成分, 包括红花注射液、注射用红花黄色素、丹参注射液、血

塞通注射液、冠心宁注射液。(4) 无任何含量测定 黄瑞香注射液、桑姜感冒注射液、复方蛤青注射液。
指标成分的仍有 4 个注射剂品种,包括柴胡注射液、山西中药注射剂品种及其现行质量标准见表 2。

表 2 山西中药注射剂品种及其现行质量标准

Table 2 Variety of CMM injections produced in Shanxi Province and corresponding quality standards

编号	名称	原料药 材数量	山西生产企业 (全国生产企业)	质量标准	质量指标	指纹/特 征图谱	分类
1	柴胡注射液	1	10 (75)	WS3-B-3297-98-2011	无	GC	清热解毒
2	板蓝根注射液	1	9 (42)	WS3-B-3876-98	总氨基酸(氨基酸分析仪)		清热解毒
3	红花注射液	1	8 (17)	WS3-B-3825-98-2012	羟基红花黄色素 A (HPLC)、总黄酮(UV)	HPLC	活血化瘀
4	灯盏花素注射液	1	3 (14)	WS3-B-3822-98	灯盏花乙素		活血化瘀
5	注射用红花黄色素	1	1 (2)	YBZ04512005-2009Z (永宁) YBZ21772005-2009Z (德元堂)	总黄酮(UV)、羟基红花黄色素 A (HPLC)		活血化瘀
6	红花黄色素氯化钠 注射液	1	1 (1)	YBZ21642005-2009Z	总黄酮(UV)、羟基红花黄色素 A (HPLC)		活血化瘀
7	舒血宁注射液	1	4 (8)	WS3-B-3707-98-2004-2012	总黄酮醇苷(HPLC), 银杏内酯 A、B、C (HPLC), 3 者总量	HPLC	活血化瘀
8	鱼腥草注射液	1	8 (64)	WS3-B-3264-98	甲基正壬酮(GC)		清热解毒
9	黄芪注射液	1	2 (14)	WS3-B-3335-98-2001ZFBO171 (国家药品标准修订批件)	黄芪甲苷(HPLC)		补益类
10	丹参注射液	1	3 (46)	WS3-B-3766-98-2011	总酚(UV), 丹参素钠、原儿茶醛、迷迭 香酸、丹酚酸 B (HPLC)	HPLC	活血化瘀
11	祖师麻注射液	1	2 (3)	WS3-B-3927-98	瑞香素(HPLC)		祛风类
12	血塞通注射液	1	2 (14)	WS3-B-3590-2001 (Z) -2011	三七皂苷 R ₁ 、人参皂苷 R _g ₁ 、人参皂苷 Re、 人参皂苷 R _b ₁ 、人参皂苷 R _d (HPLC), 三七总皂苷(UV)	HPLC	活血化瘀
13	勒马回注射液	1	1 (1)	WS3-B-2775-97	总黄酮(UV)		清热解毒
14	黄瑞香注射液	1	2 (2)	WS ₃ -B-3500-98	无		祛风类
15	穿心莲注射液	1	3 (21)	WS3-B-3635-98	穿心莲总内酯(UV)		清热解毒
16	香丹注射液	2	8 (68)	WS3-B-3289-98	原儿茶醛(HPLC)		活血化瘀
17	冠心宁注射液	2	5 (7)	WS3-B-3267-98-2012	总酚酸(UV), 丹参素钠、原儿茶醛、阿 魏酸、迷迭香酸、丹酚酸 B (HPLC)	HPLC	活血化瘀
18	复方苦参注射液	2	1 (1)	WS3-B-2752-97-2014	苦参碱、氧化苦参碱总量、甲基氧化偶氮 甲醇樱草糖苷(HPLC)	HPLC	抗肿瘤
19	鱼金注射液	2	1 (2)	WS3-B-3263-98	甲基正壬酮(GC)		清热解毒
20	银黄注射液	2	1 (7)	WS3-B-3691-98	黄芩提取物(黄芩苷), 金银花提取物(绿 原酸)		清热解毒
21	生脉注射液	3	1 (9)	WS3-B-2865-98-2011	人参皂苷 R _g ₁ +Re、人参皂苷 R _b ₁ 、人参皂 苷 R _g ₁ +Re+R _b ₁ 、五味子醇甲	HPLC	补益类
22	双黄连注射液	3	3 (11)	WS3-B-2104-96-2010	绿原酸、咖啡酸、黄芩苷、连翘苷(HPLC)	HPLC	清热解毒
23	茵栀黄注射液	4	2 (6)	WS3-B-2736-97	黄芩苷(UV)		清热解毒
24	复方大青叶注射液	5	1 (8)	WS3-B-3901-98	苷糖(滴定法)、大黄素(薄层扫描)		清热解毒
25	桑姜感冒注射液	6	1 (0)	WS3-B-3954-98	无		清热解毒
26	射干抗病毒注射液	8	1 (4)	WS3-B-3952-98	绿原酸(UV)		清热解毒
27	清开灵注射液	8	2 (9)	《中国药典》2015 年版	胆酸、猪去氧胆酸、栀子苷、黄芩苷 (HPLC), 总氮量	HPLC	清热解毒
28	退热解毒注射液	8	1 (2)	WS3-B-3940-98	绿原酸(HPLC)		清热解毒
29	复方蛤青注射液	9	1 (1)	WS3-B-3914-98			祛痰类
30	清热解毒注射液	12	2 (7)	WS-10484 (ZD-0484) -2002	黄芩苷(HPLC)		清热解毒

2.2 研究现状

2.2.1 文献分析 通过中国知网和 Pubmed 对 30 个中药注射剂品种的文献进行分析(表 3)。在中国知网中以“篇名”检索文献多于 1 000 篇的有 8 个品种,如红花注射液、丹参注射液、舒血宁注射液等,其中丹参注射液检索到的文献数目最多(5 466 篇);500~1 000 篇的有 3 个品种,包括血塞通注射液、

灯盏花素注射液、双黄连注射液;100~500 篇的有 7 个,如板蓝根注射液、香丹注射液等;文献数少于 100 篇的有 12 个品种,如红花黄色素氯化钠注射液、勒马回注射液等。其中,勒马回注射液、黄瑞香注射液、桑姜感冒注射液、退热解毒注射液、复方蛤青注射液等山西优势或独家品种的相关文献少于 10 篇。

表 3 山西中药注射剂的文献研究统计

Table 3 Literature survey of CMM injections of Shanxi Province

编号	名称	知网文献数目	Pubmed 文献数目 (检索关键词)
1	柴胡注射液	265	2 (Chaihu injection) 1 (<i>Bupleurum</i> injection)
2	板蓝根注射液	118	1 (Banlangen injection)
3	红花注射液	1 018	2 (Honghua injection) 2 (Safflor injection)
4	灯盏花素注射液	597	9 (Breviscapine injection)
5	注射用红花黄色素	124	4 (Safflor yellow injection)
6	红花黄色素氯化钠注射液	31	0 (Safflor yellow sodium chloride injection)
7	舒血宁注射液	1 010	19 (Shuxuening injection)
8	鱼腥草注射液	1 087	8 (Yuxingcao injection) 5 (<i>Houttuynia</i> injection)
9	黄芪注射液	4 665	17 (Huangqi injection) 12 (<i>Astragali</i> injection)
10	丹参注射液	5 466	81 (Danshen injection) 32 (<i>Salvia miltiorrhiza</i> injection)
11	祖师麻注射液	25	0 (Zushima injection)
12	血塞通注射液	837	19 (Xuesaitong injection)
13	勒马回注射液	3	0 (Lemahui injection)
14	黄瑞香注射液	6	0 (Huangruixiang injection)
15	穿心莲注射液	74	1 (Chuanxinlian injection)
16	香丹注射液	465	14 (Xiangdan injection)
17	冠心宁注射液	229	7 (Guanxinning injection)
18	复方苦参注射液	1 193	27 [Fufang (compound) Kushen injection]
19	鱼金注射液	100	1 (Yujin injection)
20	银黄注射液	57	2 (Yinhuang injection)
21	生脉注射液	2 332	52 (Shengmai injection)
22	双黄连注射液	634	29 (Shuanghuanglian injection)
23	茵栀黄注射液	359	4 (Yinzhihuang injection)
24	复方大青叶注射液	31	2 (Daqingye injection)
25	桑姜感冒注射液	4	0 (Sangjiang Ganmao injection)
26	射干抗病毒注射液	36	1 (Shegan kangbingdu injection)
27	清开灵注射液	1 398	64 (Qingkailing injection)
28	退热解毒注射液	4	0 (Tuirejiedu injection) 0 (Antipyretic injection)
29	复方蛤青注射液	6	0 (Geqing injection)
30	清热解毒注射液	24	0 (Qingre Jiedu injection)

通过 Pubmed 以“Title/Abstract”进行检索,结果显示英文文献数目相对较少,研究相对较多的品种包括丹参注射液(113 篇)、清开灵注射液(64 篇文献)、生脉注射液(52 篇)、双黄连注射液(29 篇)、黄芪注射液(29 篇)、复方苦参注射液(27 篇)。其余 24 种中药注射剂检索到的相关文献均少于 20 篇,未检索到英文文献的品种有 9 个,如红花黄色素氯化钠注射液、祖师麻注射液、勒马回注射液等。综上可见,除复方苦参注射液、红花注射液、舒血宁注射液外,其他品种的研究相对薄弱,尤其是勒马回注射液、桑姜感冒注射液、复方蛤青注射液等独家品种。

2.2.2 承担重大科研项目和国际合作分析 在承担国家和地方重大研究项目方面,振东制药的复方苦参注射液和华卫药业的红花注射液均承担过国家重大科研项目,如国家新药重大创制项目“超 5 亿元岩舒的技术改造”和“红花注射液大品种改造”及国家中药标准化项目“复方苦参注射液标准化建设”和“红花注射液标准化建设”。此外,这 2 个品种还承担了山西省科技厅的重点研发计划“红花注射液生产全过程标准化研究及质量标准提升”和“复方苦参注射液质量控制及安全性评价”。通过这些重大项目的实施,企业与高校科研院所联合对其产品进行了系统的研究,极大地提高了产品的安全性和有效性。华卫药业的红花注射液产品被国家发改委定为全国优质、优价中成药产品,并入选山西省卫计委首批“山西名药”。

在国际合作方面,振东制药与澳大利亚阿德莱德大学、美国 NIH 合作对复方苦参注射液的作用机制进行了深入研究。研究发现复方苦参注射液可以抑制乳腺癌细胞增殖并诱导其凋亡,对经复方苦参注射液处理后的乳腺癌细胞进行基因组学分析后发现,复方苦参注射液能引起乳腺癌细胞周期阻滞,并存在多个可能的作用靶点^[13]。山西省其他的独家或优势注射液承担重大项目和国际合作研究方面相对较弱是导致产品研究基础薄弱的重要原因。

3 国家相关政策分析

2009 年原国家食品药品监督管理局发布了《关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知》,文件提出将分期、分批对中药注射剂的重点品种进行风险效益评价。第一批拟开展风险效益评价的品种为双黄连注射剂和参麦注射剂,第二批包括鱼腥草注射液和鱼金注射液^[14],这 4 个品种均涉及山西

的中药注射剂企业。2017 年 10 月 8 日中共中央办公厅、国务院办公厅印发《关于深化审评审批制度改革鼓励药品医疗器械创新的意见》,其中第二十五条提到:“对已上市药品注射剂进行再评价,力争用 5 至 10 年左右时间基本完成。上市许可持有人须将批准上市时的研究情况、上市后持续研究情况等进行分析,开展产品成分、作用机制和临床疗效研究,评估其安全性、有效性和质量可控性”。在国家对中药注射剂管理日趋严格的形势下,与国家化学药的一致性评价要求类似,不能通过中药注射剂再评价的品种将被淘汰。因此,各生产企业应对中药注射剂的安全性再评价工作给予足够重视。

2017 年 2 月公布的《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2017 年版)》^[15](以下简称《2017 版医保目录》)收录 49 个中药注射剂,限于 2 级及以上医疗机构或限于重症使用的品种 37 个。从适应症上来看,限制使用的绝大部分品种为清热解毒、心脑血管中药注射剂和部分辅助用药。山西生产企业的注射剂品种有 13 个列入《2017 版医保目录》,限于 2 级及以上医疗机构或限于重症使用的品种有 8 个,包括双黄连注射液、清开灵注射液、鱼腥草注射液、生脉注射液、丹参注射液、红花注射液、冠心宁注射液、复方苦参注射液。可见,山西的一些优势或独家中药注射剂品种均名列限用目录。

4 存在问题及思路分析

山西虽然是中药注射剂的产业大省,但是仍然存在着突出问题。首先,产业集中度较低,同一品种有多个企业生产,如山西省的柴胡注射液生产企业有 10 个,板蓝根注射液的生产企业有 9 个。从销售额来看,目前还缺乏类似注射用血栓通、丹红注射液、丹参多酚酸盐等销售额超过 40 亿元的中药注射剂大品种,销售额过 5 亿元的品种仅有复方苦参注射液。产品质量控制方面,完成标准提高、修订和颁布工作的仅占全部生产品种数的 43%,无任何含量测定指标成分的品种仍然存在。基础研究方面,除了复方苦参注射液和省内外多家企业均生产的品种外,大多基础研究薄弱。

从国内中药注射剂生产研发现状来看,目前 132 个中药注射剂品种涉及 960 个批准文号,涉及分布在 28 个省的 219 家生产企业^[3]。其中,香丹注射液、鱼腥草注射液等注射液的批准文号多达 100 多个;2007 年国家药典委员会安排的 127 个中药注射剂质

量标准提高工作,目前仅完成了 33 个品种的标准提高、修订和颁布工作,约占全部品种数的 1/4。从科技研发情况来看,除了丹红注射液、注射用丹参多酚酸盐、热毒宁注射液等销售额较高的独家品种研发较为深入外,大多数品种的研究仍然不足,如白花蛇舌草注射液、黄藤素注射液、鹿茸精注射液等。因此,山西省中药注射剂产业所反映出的现状和问题也是全国中药注射剂行业面临的共性问题。

中药注射剂产业虽然是我国医药产业的特色和重要经济产业,但国家政策已经明确不能通过再评价的品种将不能上市销售。目前临床使用的中药注射剂大多研发于 20 世纪 80 年代,受当时研发条件、技术、设备等因素的制约,产品上市前的基础研究大多比较薄弱。2010 年 7 月原国家食品药品监督管理总局发布了中药注射剂生产工艺评价、质量控制评价和非临床研究评价的技术原则(试行),但正式的再评价指导原则尚未发布。在当前这种形式下,各注射剂生产企业应该围绕主营产品主动开展相关研究工作,积极应对这种挑战。依据 2010 年 7 月发布的试行技术原则,中药注射剂的安全性再评价研究应重点加强以下几方面工作,进而为中药注射剂的再评价和产业健康发展提供技术支撑。

4.1 临床有效性和安全性

中药注射剂的安全性问题是制约中药注射剂产业发展和临床应用的关键问题,也是中药注射剂研究中亟待解决的问题。中药注射剂的安全性问题主要表现为不良反应,据原国家食品药品监督管理总局发布的药品不良反应监测年度报告显示,2015 年收到 12.7 万例次中药注射剂不良反应报告,9 798 例次严重报告,注射剂占中药不良反应/事件报告 51.3%^[16],其主要特点是具有多发性和普遍性,危害性大;涉及多系统、多器官,以过敏反应为最多^[17]。因此,中药注射剂上市后的临床安全性评价需根据中药注射剂临床应用过程以及非临床安全性研究发现的安全性风险信号,根据安全性研究目的设计相应的临床研究方案,明确产品在所批准的功能主治、用法用量范围内常见、偶见、罕见不良反应的发生情况。根据临床安全性、有效性数据,进行受益/风险的评估,完善说明书相关内容,并提供风险控制计划。

有效性是药品的根本属性,中药注射剂不仅要评价安全性,更要评价其有效性。中药注射剂有效性评价的目的是通过临床研究验证已上市中药注射

剂的临床有效性和临床必要性,明确临床价值,即用于临床疑难危急重症的不可替代性或口服制剂相比具有显著的临床效果。有效性研究包括中药注射剂单独用药和联合用药,按照良好药品临床试验规范(Good Clinical Practice, GCP)要求提供确证性临床研究数据,采用随机盲法多中心对照试验,也可以开展真实世界的研究,以客观科学的数据为临床应用提供支撑。中药注射剂适应症较多,在开展临床有效性研究之前需要进行适应症筛选和聚焦,然后选择最有临床治疗优势的适应症启动临床研究。对于给药途径,陈可冀院士指出:“注射给药一定是解决口服等其他非注射给药途径不能有效发挥作用时的剂型选择。中药注射剂新药的有效性评价,除应符合一般新药的有效性评价原则外,还应满足给药途径优势、功能主治优势或组方优势。”

4.2 非临床安全性再评价研究

4.2.1 全面的物质基础研究 中药注射剂的化学组成复杂,既包括有机物,也包括无机离子等无机成分。有机物中除了一般认为的植物次级代谢产物,如黄酮、皂苷,还包括大量的植物初生代谢产物,如小分子单糖、寡糖,氨基酸类,有机酸类,核苷类等,这些成分的含量远高于次生代谢产物,其含量的波动也影响中药注射剂的均一稳定。此外,在中药注射剂生产过程中,为了增加溶解度还要添加一些必要的辅料。大多中药注射剂为 iv 给药高风险品种,所以其物质基础研究不应局限于与活性直接相关的次生代谢产物,而应该对其整体物质组进行系统表征。针对其化学组成的复杂性,应该采用多种技术手段,尤其是近年来发展的多种新技术,如核磁共振、二维液相色谱-质谱联用、超临界流体色谱-质谱联用等,对中药注射剂所含的化学物质进行集成表征。核磁共振是一种非选择性检测技术,可以检测样本中绝大多数的含氢化合物,特别适合于强极性、无紫外吸收成分的检测。在化学成分种类不完全清晰的情况下,可以根据化学位移等信息大致判断中药注射剂中含有的结构类型。植物初级代谢产物一般极性较大,在常规 C₁₈ 色谱柱上保留较差,因此用液相色谱或液质联用往往难以全面检测,而核磁共振尤其适合这类成分的化学表征。因此,中药注射液的物质基础研究可首先采用核磁共振初步分析固形物中可能含有的大类成分,再根据物质类型,如糖类、有机酸类、核苷类等,采用其他技术手段建立相应的检测方法。通过多种技术手段

集成联用, 达到对中药注射剂固形物中可检测成分 80% 以上的要求。

在全面阐明中药注射液的物质基础后, 进一步通过细胞实验、动物实验等技术手段明确其发挥药效的有效成分, 以及与疗效无关, 也不会对机体产生毒性的无效成分(如大量的初级代谢产物), 还有可能引起过敏反应的植物蛋白和多糖等微量致敏成分, 为进一步优化中药注射剂生产工艺和提高中药注射剂的质量可控性奠定基础。

4.2.2 原料药材与中药注射剂产品的对应性研究 目前中药注射剂的生产线大多为全自动化生产, 生产过程中的各项工艺参数均已比较稳定, 不同批次产品之间的差异主要来源于原料药材。虽然原国家食品药品监督管理局要求建立相对稳定的中药注射剂原料药材基地, 固定药材的基原、药用部位、产地、采收期、产地加工、贮存条件等, 以加强药材生产全过程的质量控制。但同一药材基地的不同区域、不同年份之间的气候因素仍然可能导致药材之间存在化学差异。因此, 针对中药注射剂复杂的物质组成, 可采用多种指纹图谱技术对原料药材、中间体及终产品中重要成分的对应性进行研究, 保证药材投料后所生产的产品质量符合中药注射液质量标准要求, 即筛选出适合于中药注射剂生产的原料药材。《中国药典》规定的药材标准是最低合格标准, 满足《中国药典》规定的不同批次药材之间仍然可能存在较大的化学差异。因此, 用于中药注射剂生产投料的原料药材除应符合《中国药典》外, 还应采用多种技术建立针对中药注射剂生产用原料的多指标内控标准, 以保证中药注射剂产品的批间一致性。

4.2.3 生产全过程质量在线监控 中药注射剂化学成分复杂, 生产过程中涉及提取、浓缩、醇沉、灭菌等一系列步骤, 导致中药注射剂生产周期较长。此外, 每一环节均涉及多个操作参数, 如醇沉过程中的醇沉浓度、醇沉时间、醇沉温度, 虽然目前大多注射剂均已实现了全自动化生产, 但全程在线质量监控尚未完全普及, 中药注射剂的批间差异仍然存在。因此, 为了保证中药注射剂的质量, 对中药注射剂的生产过程应进行全程在线质量监控, 及时检测生产中的关键物料属性和工艺参数, 明确过程参数和产品质量之间的关系, 确保产品质量的稳定。

4.2.4 稳定性与贮藏条件 中药注射剂化学成分复杂, 流通环节、贮藏条件等因素均可能导致其化学物质组成发生改变。为了保证临床用药的安全有效,

应结合中药注射剂的流通、应用等环节规定贮存条件及贮藏时间。2010 年发布的《中药注射剂安全性再评价质量控制评价技术原则(试行)》中提到:“注射剂的稳定性研究应根据处方、工艺及其所含成分的理化性质、药品的特点和质量控制的要求等选择能灵敏反映药品稳定性的指标进行研究。按照完善和提高的质量标准提供至少 3 批样品的影响因素试验、加速稳定性试验和长期稳定性试验研究资料; 应对聚合物、高分子物质、降压物质检查等进行考察, 并建议对注射液进行冻融试验, 确保低温条件下的稳定性”。

4.2.5 作用机制研究 中药注射剂成分复杂, 药理作用广泛, 可根据其临床有效性结果, 针对性地选择最有治疗优势的适应症, 采用动物模型结合细胞模型, 对相关的药理作用机制进行深入研究。运用分子生物学的方法对药物作用的靶点与通路进行验证, 将传统药理学与蛋白组学、代谢组学、转录组学、网络药理学等进行结合, 从系统药理学角度全面阐释中药注射剂对疾病的作用机制, 为其临床有效性提供科学依据, 进一步提升其临床价值。

5 结语

中药注射剂是我国中医药现代化发展过程的产物, 对我国医疗健康事业的发展具有重要的临床价值和不可替代的作用。但是时常发生的不良反应事件严重影响其用药安全, 也制约了中药注射剂产业的生存和发展。本文以山西中药注射剂产业的生产、研究现状为例, 结合国家相关政策分析了当前国内中药注射剂产业发展面临的问题和挑战, 并针对性地提出了后续研究思路。

通过系统的深度研究培育中药注射剂大品种是促进中药注射剂产业发展的有效手段。中药注射剂大品种具有良好的临床基础、市场基础和研究基础, 具有显著确切的临床疗效、临床需求大; 药物经济学证据较强、市场份额大; 科技含量高、安全性较好。为了进一步做大做强中药注射剂品种, 各中药注射剂生产企业均应对中药注射剂的安全性再评价给予足够的重视, 在后续研究中重点选择具有比较优势和临床价值的产品, 通过产学研结合方式, 提升产品质量, 并充分挖掘其产品特点和临床价值, 保障用药安全有效, 为进一步的大品种培育奠定研究基础。对于目前销售额较低和研究薄弱的独家产品, 也应加大研究力度, 在明确其临床价值和安全性风险的基础上, 为进一步的独家大品种药物培育奠定基础。

参考文献

- [1] 施怀生, 冯俊婵. 中药注射液创制考源 [J]. 中华医史杂志, 1995, 25(2): 107.
- [2] 康义瑶. 中药注射剂历史回顾 [N]. 医药经济报, 2008-12-01(B03).
- [3] 赵 燕, 石上梅, 王 旭, 等. 中药注射剂国家药品标准提高及进展情况分析 [J]. 中国药事, 2017, 31(8): 861-876.
- [4] 张伯礼. 中药注射剂质量控制与合理应用 [J]. 中国食品药品监管, 2012(6): 64-65.
- [5] 国家食品药品监督管理局. WS3-B-2752-97-2014 复方苦参注射液 [S]. 2014.
- [6] 国家食品药品监督管理局. YBZ21642005-2009Z 红花黄色素氯化钠注射液 [S]. 2009.
- [7] 中华人民共和国卫生部. WS3-B-2775-97 勒马回注射液 [S]. 1997.
- [8] 中华人民共和国卫生部. WS3-B-3954-98 桑姜感冒注射液 [S]. 1998.
- [9] 中华人民共和国卫生部. WS3-B-3914-98 复方蛤青注射液 [S]. 1998.
- [10] 国家食品药品监督管理局. WS3-B-3825-98-2012 红花注射液 [S]. 2012.
- [11] 国家食品药品监督管理局. WS3-B-3707-98-2004-2012 舒血宁注射液 [S]. 2012.
- [12] 国家食品药品监督管理局. WS3-B-3267-98-2012 冠心宁注射液 [S]. 2012.
- [13] Qu Z P, Cui J, Lee Y H, *et al.* Identification of candidate anti-cancer olecular mechanisms of Compound Kushen Injection using functional genomics [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(40): 66003-66019.
- [14] 杨忠奇. 中药注射剂再评价并非多此一举 [N]. 健康报, 2017-10-18(05).
- [15] 人力资源和社会保障部. 关于印发国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录 (2017 年版) 的通知 [2017-02-21]. [EB/OL]. http://www.Mohrss.Gov.cn/SYrlzyhshbzb/dongtaixinwen/buneyaowen/201702/t20170223_266787.html.
- [16] 郝 翠, 刘逢芹. 中药注射剂不良反应的研究进展 [J]. 药学研究, 2017, 36(6): 369-372.
- [17] 李子轲, 韦 娜, 曹定知, 等. 中药注射剂不良反应及再评价概述 [J]. 中药与临床, 2012, 3(2): 56-59.