

试析民族药品种上市后的再研究

韦晓瑜, 吴娜, 龙继红 (国家中药品种保护审评委员会, 北京 100070)

摘要 目的: 探讨已上市民族药品种的再研究路径。方法: 对已上市民族药品种的临床、药学及药理毒理研究情况进行分析。结果与结论: 民族药品种的上市前研究因科学发展水平、监管历史、民族政策等原因存在诸多先天不足, 有必要进行上市后再研究; 研究应先理清存在的关键性问题, 再结合品种实际特点, 在民族医药理论的指导下分阶段开展。

关键词: 民族药品种; 临床研究; 药学研究; 药理毒理研究; 民族医药理论; 上市后再研究

中图分类号: R95; R28 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2017)01-0027-05

doi:10.16153/j.1002-7777.2017.01.006

Tentative Analysis on the Supplementary Research for the On-sale Ethnic Medicinal Products

Wei Xiaoyu, Wu Na, Long Jihong (National Committee on the Assessment of the Protected Traditional Chinese Medicinal Products, Beijing 100070, China)

Abstract Objective: To discuss the supplementary research modes for the on-sale ethnic medicinal products.

Methods: The status about the clinical study, pharmaceutical study, and pharmacological as well as toxicological study of on-sale ethnic medicinal products was analyzed. **Results and Conclusion:** Many inherent deficiencies exist in the research on pre-sale ethnic medicinal products due to the underdevelopment of science, regulatory history, national policies and the like, thus it is necessary to conduct supplementary research on the products being on-sale. It is proposed herein that we identify the key problems firstly, and then carry out the research in stages with the guidance of the ethnic medicine theory in conjunction with the actual characteristics of the products.

Keywords: ethnic medicinal products; clinical study; pharmaceutical study; pharmacological and toxicological study; ethnic medicine theory; supplementary research on the products being on-sale

民族医药是我国传统医药的重要组成部分, 具有鲜明的地域性及民族独特的医药理论, 在各民族与疾病的斗争中发挥了重要作用。全国55个少数民族中近80%的民族有自己的药物, 其中有独立的民族医药体系的约占1/3^[1]。成方制剂是民族医疗临床用药的主要形式, 随着现代医药研究的深入, 已上市民族药品种的先天缺陷逐步凸显, 亟需进一步完善与提高, 以保障公众用药安全有效。现对已上市民族药品种的现状存在问题进行初步分析, 由此探索已上市民族药品种完善与提高的途径。

1 现状

我国已批准生产上市的民族药有6类: 藏药、蒙药、苗药、维药、彝药、傣药, 具有批准文号的民族药品种800余种, 民族药生产企业130余家。2012年, 藏、蒙、维等民族药品种列入《国家基本药物目录》。由民族文化遗产到中药产业中的新生力量, 民族药产业飞速发展。较为典型的贵州苗药, 已开发近200个民族药成方制剂, 其中国家标准154个, 2013年苗药销售产值就达150亿元^[2]。现代医药研究方法的日臻完善, 有力推动了已上市民

族药品种的再研究。近期,维药品种“复方木尼孜其颗粒”上市后循证医学研究启动,“苗药芪胶升白胶囊技术改造及再评价研究”“藏药大品种奇正消痛贴膏上市后系统性再评价”等4个国家重大新药创制专项课题也先后启动^[3]。

1.1 临床基础

少数民族的传统医药起源于多种文化背景,理论特点和理论体系完整程度各不相同,其中藏药、蒙药和维药有较为成熟的理论体系。例如:藏医药的五元学说和味、性、效理论,维吾尔族医药的气质学说、体液学说、器官学说等。根据《民族药成方制剂》^[4],已上市的民族药品种中约27%有参照中成药或西药的初步现代临床研究数据。大部分品种说明书中的“功能与主治”、“用法与用量”以及“注意事项”等来源于长期民族医学实践以及民族医院制剂的用药经验。2010版《中国药典》收录了29个少数民族药成方制剂,这些制剂的功能描述全部运用了中医术语,而其主治除几种藏药运用了藏医与西医药术语外,也均运用了中医术语进行描述。临床评价方面,有学者参照中药的临床评价,探讨建立民族药评价方法,例如中国民族医药学会发布的《维吾尔医常见病疗效评价标准》。

1.2 药学基础

与临床研究相比,药学研究投入较少且相关研究手段较为成熟,采用中药的研究成果,民族药的药学研究已取得一定进展。李禾等^[5]通过文献分析,发现藏药的研究主要集中在化学成分分离与鉴定、含量测定等方面,蒙药、苗药和壮药的研究侧重于成分分析,维药研究多集中于药材中微量元素分析、化学成分分离与鉴定等方面;其中藏药研究更为系统全面。

药材及饮片方面,已知民族药材多达8000余种,已上市民族药品种的药材来源比较复杂,药材与中医所用药材有部分交叉,而民族药特有的药材,除源于民族地区的动植物及矿物外,还有一部分为进口药材,例如维药材20%~30%依赖进口^[6]。近年来,民族药材化学成分研究比较活跃,使药材质量标准的制定有了一定的物质基础。除国家药材标准外,各主要民族地区近年来也相继起草了一些地方药材标准和炮制规范。例

如藏药材常用品种有500余种,已建立国家法定标准的藏药材品种有136种,加上《西藏自治区藏药材标准》收录的101个藏药材品种,目前共有237种常见藏药材品种建立了质量标准^[7]。此外,民族药品种中常使用含重金属药材和毒性药材,并且一些民族习用药材炮制工艺复杂,如藏药中的矿物药佐太、七火质灰,动植物药铁棒锤(特制)、欧曲(寒制)等^[8]。

制剂方面,已上市民族药品种的剂型较为集中,多为传统常用剂型。藏药《部颁标准》所载藏成药200方,其中散剂96方、丸剂98方;而蒙药已上市品种中90%以上为散剂、汤剂和丸剂^[9]。因此制剂的生产工艺也相对简单。

品种质量标准方面,《卫生部药品标准》(藏、蒙、维药分册)共收录民族药成方制剂432种,其中藏药品种质量标准200种、维药品种87种、蒙药品种145种。2002年,有435个民族药品种地方标准上升为国家标准,2010版《中国药典》收录了29个藏族、蒙古族及傣族验方的成方制剂,此外,一些少数民族省份也出版了各自的地方民族药标准。这些质量标准的建立,推动了民族药品种的发展,但其内容仍以性状、鉴别、检查项为主。

1.3 药理及毒理基础

有毒民族药材共845种(按基原计),约占民族药材的10%,这些药材的减毒炮制方法研究数据欠缺^[10]。而仅藏药代表性著作《晶珠本草》中记载有不良反应的就有120余种^[11]。已上市的民族药品种处方中常含矿物药、重金属、毒性药材等,目前已进行了部分品种的经典药理学以及毒理学研究,例如:二十五味松石丸的体外抑菌研究、维药复方骆驼蓬子软膏的抗炎作用研究、藏药安神丸的毒理学研究等。根据《民族药成方制剂》^[4],已上市的民族药品种中有经典药理学研究数据的不到20%,毒理学研究数据更少。

2 主要问题

2.1 民族医药理论指导作用被弱化

民族医药理论是民族药品种的基石,但因民族医药理论体系具有相互独立、零散多样、语言文化依赖性强等特点,为了便于药品注册上市,民族药品种的临床、药学及药理毒理研究过程中多套用中药或化药品种的研究模式,弱化甚至完全抛弃了

民族医药理论的指导,使得民族药品种的特色与疗效优势成为“空中楼阁”,甚至出现了处方中部分药味的误用,民族医、中医及现代医学术语混用等现象^[12]。2010年版《中国药典》中收录的民族药制剂的功能主治也多使用中医术语。此外,民族医院大多分布于各民族聚居区域,这些区域以外的医院临床使用民族药品种或进行相应临床试验时,很难实现民族医药的理论指导。

2.2 药材及资源问题突出

民族药材是民族药品种的物质基础,已上市民族药品种多为大处方,药材来源复杂,加上民族医药文献缺乏系统整理及民族语言文字差异等问题,造成很多药材基原不清或混淆。在《部颁标准·藏药分册》《藏药标准》及一些藏医药专著中,药材的“名称”(藏文音译汉文名)用字、“基原”记载不一致的现象普遍存在^[13]。由于药材基原不清,品种混乱,直接影响了药材质量标准的制定,造成药材质量标准覆盖率低,例如研究较多的藏药,常用药材中有标准的仍低于50%^[16]。药材质量标准不全极大影响了品种质量标准的制定,使得品种的有效性及其安全性仍需进一步考察。此外,一些民族药材炮制方法繁琐,给品种的工业化生产带来困难,也间接影响了用药安全。

多数民族特色药材主产区地处我国西部,这些区域生态脆弱,药材生长周期长,种群更新困难。随着民族药产业的迅猛发展,药材资源需求量激增;而另一方面,民族地区社会管理较落后,民族药材资源保护意识的缺失使许多常用民族药处于濒危状态,严重威胁了药材资源的可持续利用和民族药产业的健康发展。

2.3 安全性评价数据欠缺

与中药品种类似的是,民族药品种用药缺乏民族医药理论指导,药材基原及品种不清,处方中含重金属、矿物药、毒性药材等因素都会带来民族药品种的安全性问题,尤其是民族药品种更容易出现几十味药的大处方,并且常用毒性药材的偏性治疗一些疑难、重症疾病,使得安全性问题更为复杂。但由于历史原因,已上市民族药品种大多未经过系统的安全性评价,特别是在民族医理论指导下的临床系统安全性评价及特殊人群用药的安全性评价。

2.4 临床研究缺乏公认的评价体系,临床用药数据流失

1998年以前,包括民族地区在内的各省区具有药品审批权力,限于当时的民族药研究水平及科研投入等问题,上市的民族药品种大多尚未进行系统规范的临床研究。虽然近年来民族药品种临床研究报道有增多的趋势,但其规范性和科学性仍有待商榷,很多临床研究通常参照或直接套用中药或化药临床研究模式,割裂了本应与之结合的民族医药理论。例如使用中药作为对照药,发现试验组疗效及中医证候疗效优于对照组^[14]。药品监管部门、中医药管理部门也对临床疗效评价体系的建立进行了相关探索,但目前尚未建立符合民族药特点的临床疗效评价体系。另一方面,民族医是区域性较强的实践医学,医学理论基础与民族文化背景紧密相关。在实践中,民族医仍在自身理论指导下应用,并不断积累用药经验,探索用药模式。大部分已上市的民族药品种在民族区域内有广泛应用基础,但缺乏统一规范的病案收集系统,已收集的临床数据无法及时翻译并系统整理,导致大量应用数据流失。没有符合公认标准的客观数据支持,就难以在民族区域外推广应用。

2.5 说明书指导临床用药作用有限

由于基础研究数据欠缺而在药材资源、安全性评价、临床研究等方面存在问题,造成说明书中“不良反应”“禁忌”“药物相互作用”等项空缺,由此对民族药品种的安全用药带来一定障碍。而说明书中,民族药理论指导的弱化,也给临床合理、安全用药制造了困难。

3 上市后再研究路径

随着张伯礼院士主导的中成药二次开发项目获国家科技进步一等奖,中成药上市后再研究的理念已得到广泛认可^[15-16]。与中成药的研究水平相比,民族药品种的研究仍处于较低水平,民族医药理论未能充分发挥指导作用、药材资源问题突出、安全性评价数据欠缺、临床研究评价系统尚未建立,因此上市后再研究工作势在必行^[17-19]。对于已上市的民族药品种,应根据现有研究成果、品种特点和存在的主要问题,在民族医药理论的指导下进行上市后再研究的系统设计并分阶段实施^[20-22]。上市后再研究路径可参考图1系统设计。

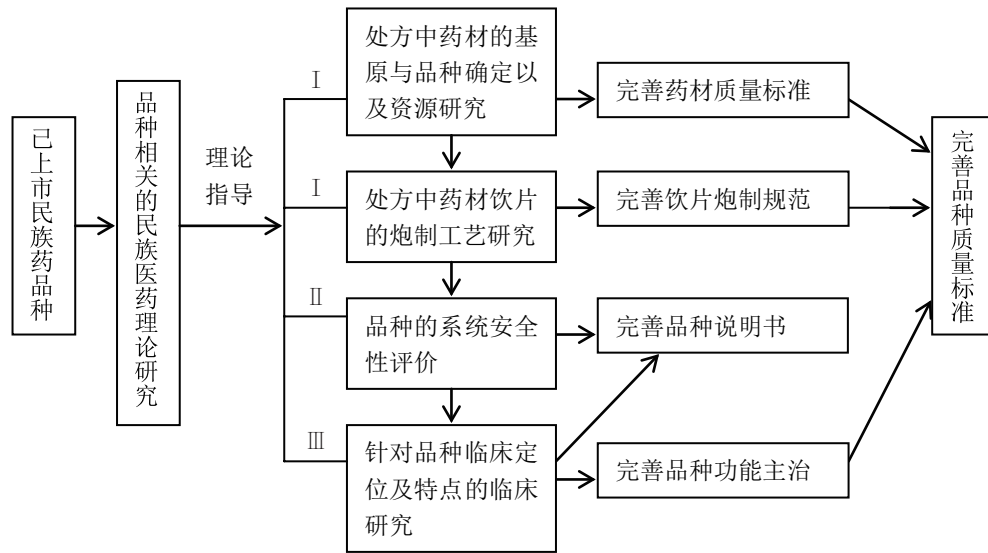


图1 民族药品种上市后再研究路径

进行系统设计首先需要深入分析品种现有的研究基础，特别是相关的民族医药理论研究成果，从图1中 I 阶段（药材相关再研究）的药材基原与品种的确定和炮制工艺研究到 III 阶段（临床相关再研究）的临床定位及特点研究，品种相关的民族医药理论的指导作用都不可或缺。通过系统分析摸清品种的研究现状，再按研究阶段顺序查缺补漏，确定每一研究阶段需要实施的主要项目。I 阶段的药材相关再研究是 II、III 阶段研究的基础，只有明确品种的药材、饮片及资源等问题，才能确保后续研究不发生偏离；根据该阶段的研究结果，可以进一步完善品种的药材质量标准和饮片炮制规范。根据 I 阶段研究数据生产的民族药品种可进入 II 阶段的安全性相关再研究，处方中含有毒性药材、不良反应发生率较高、相关文献报道有潜在毒性的品种在该阶段尤其需要根据上市后的临床应用情况进行系统的安全性评价，以解决说明书中“不良反应”“禁忌”“药物相互作用”等的缺项问题，为临床安全用药提供依据。III 阶段的研究则是从品种宽泛的功能主治中提炼临床定位和品种的优势特色，即有针对性地开展上市后的临床再研究，该阶段研究可参照化药品种的临床疗效评价方法；获取的临床数据在完善品种功能主治的同时也进一步完善了说明书，更是为建立公认的民族药品种临床评价体系提供基础数据。通过系统的上市后再研究，

不仅完善了品种的质量标准，也为临床安全合理用药和市场营销提供高质量的数据支撑。

民族药品种上市后再研究既不同于药品上市前研究，与中药品种上市后再研究也存在一定差异，应先理清民族药品种当前亟需解决的关键问题，借鉴中药品种成功的研究经验，结合品种实际特点，在民族医药理论的指导下，继续保持品种的传统优势与特色，通过相应的药学、药理毒理及临床研究，进一步完善品种的科学内涵，进而保障临床用药安全有效，促进民族医药事业可持续发展。

参考文献：

- [1] 叶华, 刘树林, 翟永松, 等. 谈少数民族地区民族医药产业的可持续发展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(16): 3176-3179.
- [2] 国家中医药管理局. 贵州苗药去年销售额达150亿元[Z/OL]. (2014-05-14) [2016-05-06]. <http://www.satcm.gov.cn/e/action/ShowInfo.php?classid=58&id=19457>.
- [3] 马飞. 民族药循证研究升温“熨平”复兴路[N]. 医药经济报, 2015-01-23(1).
- [4] 宋民宪. 民族药成方制剂[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [5] 李禾, 马超一. 从文献分析角度看我国民族药的发展现状[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(10): 1941-1945.
- [6] 郑健, 过立农, 咎珂, 等. 九省区民族药质量标准现

- 状调研综合报告[J]. 中国药事, 2015, 29(12): 1223-1235.
- [7] 新华网. 西藏颁布首个地方藏药材标准[Z/OL]. (2013-06-03) [2016-05-06]. http://news.xinhuanet.com/local/2013-06/03/c_116015922.htm.
- [8] 张泛明, 周亚莉, 吴承云. 四川省藏区藏药制剂的现状与监管策略[J]. 中国药事, 2010, 24(10): 946-948.
- [9] 谷福根, 岳文, 李海燕, 等. 蒙药剂型改革及制剂现代化的几点思考[J]. 中医学报, 2015, 30(201): 255-259.
- [10] 万定荣. 中国有毒民族药资源种类概况及其研究应用中有关问题[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(2): 297-300.
- [11] 范平平, 晏林. 《晶珠本草》中藏药不良反应文献整理[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(12): 735-737.
- [12] 罗莉, 宋民宪. 民族药成方制剂标准中存在的问题[J]. 中药与临床, 2015, 6(2): 98-100.
- [13] 钟国跃, 周福成. 藏药材常用品种及质量标准现状调查分析研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(16): 2349-2355.
- [14] 青玉, 银龙, 李英格. 蒙药阿嘎如-8味散治疗痰热壅肺证临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(1): 17-18.
- [15] 高月, 马增春, 张伯礼. 中药大品种二次开发的安全性关注及再评价意义[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(1): 1-4.
- [16] 张伯礼, 范晓辉, 刘洋, 等. 中成药二次开发战略及其核心技术体系[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(22): 3797-3800.
- [17] 金晨, 刘文琴, 张凌. 藏药资源现状与思考[J]. 中国执业药师, 2014, 11(11): 26-30.
- [18] 买买提阿不拉·艾则孜, 艾比拜·麦提图尔荪. 浅谈影响维吾尔医药疗效的主要因素[J]. 中国民族医药杂志, 2012, 6(6): 42-45.
- [19] 武海军, 杨玉梅. 蒙药药理的研究现状[J]. 中国民族医药杂志, 2012, 10(10): 45-48.
- [20] 拉巴次仁, 张丹, 叶凡, 等. 中国民族药产品研究思路探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(1): 1-3.
- [21] 贺雅琴, 李丹平, 杨天鸣. 鄂西医院民族药品种应用调查[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(21): 15-17.
- [22] 樊晓玲, 樊永贞. 蒙医蒙药治疗布鲁杆菌病临床研究进展[J]. 疾病监测与控制杂志, 2015, 9(2): 95-97.

(收稿日期 2016年8月18日 编辑 郑丽娥)