

循证医学对中药注射剂临床再评价的指导作用

王丹丹, 张虹* (河南省洛阳正骨医院, 河南省骨科医院, 河南 洛阳 471002)

摘要: 中药注射剂经过几十年的临床应用, 在发挥确切疗效的同时也出现了许多不良反应, 中药注射剂临床再评价工作亟待全面深入开展。循证医学能够为中药注射剂临床再评价提供思路和方法, 指导临床有效性、适应症、安全性、不良反应等再评价工作的具体实施。本文就循证医学对中药注射剂临床再评价的指导作用进行综述。

关键词: 中药注射剂; 循证医学; 有效性; 安全性; 不良反应; 再评价

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2019)13-1716-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.13.024

引用本文: 王丹丹, 张虹. 循证医学对中药注射剂临床再评价的指导作用[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(13): 1716-1720.

Guiding Role of Evidence-based Medicine in Clinical Reevaluation of Traditional Chinese Medicine Injections

WANG Dandan, ZHANG Hong* (Luoyang Orthopedic Hospital of Henan Province, Orthopedic Hospital of Henan Province, Luoyang 471002, China)

ABSTRACT: After decades of clinical application, traditional Chinese medicine injections have received definite curative effect, but at the same time, there have been many adverse reactions. The clinical reappraisal of traditional Chinese medicine injections urgently needs to be carried out in an all-round and in-depth way. Evidence-based medicine can provide ideas and methods for clinical reappraisal of traditional Chinese medicine injections, and guide the specific implementation of clinical effectiveness, indications, safety, adverse reactions and other reappraisal work. This paper reviews the guiding role of evidence-based medicine in clinical reevaluation of traditional Chinese medicine injections for reference.

KEYWORDS: traditional Chinese medicine injections; evidence-based medicine; effectiveness; safety; adverse reaction; reevaluation

中药注射剂作为我国特有的药品种类, 是我国中医药事业发展中的一次革命性创新产物, 被誉为“我国中药现代化发展里程碑”, 历经 70 多年的发展, 在临床治疗领域, 尤其是对心脑血管疾病、肿瘤、细菌和病毒感染等具有生物利用度高、作用迅速等优点^[1], 能较好地发挥中药治疗急病重症的作用。然而由于基础研究薄弱、临床试验匮乏、使用规范欠缺等原因, 自 2006 年鱼腥草注射液事件之后, 一连串由中药注射剂引发的危及生命的不良反应事件引起社会的强烈关注, 品种涉及双黄连、刺五加、鱼腥草、茵栀黄、红花、喜炎平等公众熟知的注射剂^[2]。安全隐患突出, 严重影响了临床应用, 中药注射剂的再评价工作势在必行。2017 年 10 月 8 日, 中共中央办公厅、国务院办公厅联合印发了《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》, 再一次发起了中药注射剂再评价的艰巨任务。寻找中药注射剂

有效性、安全性、适用性、经济性、不良反应评价的思路、标准和证据, 对上市后全程监测过程中的相关大数据进行甄别、清洗、整合、处理, 是中药注射剂再评价研究的重要手段和必经之路^[3]。

循证医学是将以经验为基础的临床医疗模式转变为以证据为基础的新型医学研究模式, 通过提出问题→收集证据→分析证据→实践应用→效果评价的经典 5 步法, 为解决现代医学问题提供了新的、可行的研究思路和方法学基础, 已广泛地应用于临床医学研究的各个领域^[4], 对中医药研究也起到了很大的指导作用^[5-6]。采用循证的方法对已上市中药注射剂进行临床再研究和再评价, 开展临床疗效观测、多中心不良反应监测等项目的研究, 能够进一步证实和丰富产品的有效性和安全性等科学证据, 指导临床合理用药, 减少不良反应发生。笔者以“中国知网”数据库为文献检索工具, 通过“主题”词检索“中药注射剂”

基金项目: 2017 河南省中医药科学研究专项课题(2017ZY2089)

作者简介: 王丹丹, 女, 硕士 Tel: 13592031179 E-mail: feiyudan_0709@126.com

*通信作者: 张虹, 女, 主任药师, 硕士 Tel:

(0379)63546017 E-mail: lygzgh2008@163.com

并含“有效性”“适应证”“安全性”“合理性”“不良反应”等既往文献,从中筛选出运用循证医学理念进行中药注射剂临床再评价的研究文献共计 194 篇,其中“有效性”再评价文献 22 篇、“适应证”再评价文献 38 篇、“安全性”再评价文献 25 篇、“合理性”再评价文献 66 篇、“不良反应”再评价文献 43 篇、通过文献分析对循证医学在中药注射剂临床再评价中的应用情况进行回顾和讨论,以期对中药注射剂上市后再评价工作开展提供参考。

1 有效性再评价的循证研究

中药注射剂上市后有效性再评价是验证药物在广泛人群中使用的有效率、长期效应和发现新的适应证,以及特殊人群、合并用药、给药剂量等因素对疗效的影响^[7]。此处讨论的中药注射剂有效性再评价是针对现有功能主治的验证和分析,适应证再评价随后单列讨论。

有效性再评价采用的方法大多是与已有的其他有效治疗方法及药品比较(阳性药对照)。田波等通过中外文期刊数据库检索收集炎琥宁注射剂单用或者联合其他阳性药物(试验组)对比其他阳性药物(对照组)治疗流行性腮腺炎的疗效文献,疗效评价指标有治愈例数、好转例数、总有效率、退热时间、肿胀消退时间、疼痛消失时间、不良反应情况等。共纳入随机对照试验 26 项,包含患者 2 613 例,通过质量评价和数据提取后进行 Meta 分析,结果显示,试验组患者总有效率显著高于对照组($P<0.001$),退热时间、肿胀消退时间、疼痛消失时间也均显著短于对照组($P<0.001$),证实炎琥宁注射剂治疗流行性腮腺炎疗效良好^[8]。

中药注射剂最为重要的市场份额是抗肿瘤领域^[1],辅助使用中药注射剂在提高肿瘤治疗效果的同时,能够降低不良反应的发生。曹礼慧等通过检索纳入 132 篇非小细胞肺癌、胃癌、肠癌等肿瘤相关治疗研究文献(非小细胞肺癌 84 篇,胃癌 24 篇,肠癌 24 篇),系统评价了康艾、香菇多糖、参芪扶正、复方苦参 4 种常用中药注射剂对上述肿瘤的有效性,以化疗、放疗、手术等常规治疗方案为对照组,治疗组在对照组的基础上加用上述 4 种中药注射剂,通过生活质量、临床疗效、骨髓抑制、胃肠道反应等 4 个评价指标进行频数分析和 χ^2 检验,结果显示上述 4 种中药注射剂在辅助治疗肿瘤的过程中可以不同程度地缓解不良

反应、提高疗效^[9]。

2 适应证再评价的循证研究

适应证评价是基于现有药品说明书中未纳入的病症或纳入病症类型、阶段不清晰,指导对药品说明书功能主治项进行修改完善的评价行为。中药注射剂说明书中功能主治项多是针对证候,因此适应证较多,临床定位不清晰,治疗优势不明确。加强上市后适应证再评价,能够明确各品种的治疗优势和特色^[10],同时为探索新的适应证提供数据支撑。

中药注射剂是在中医药理论指导下研发和使用的制剂品种,中医药治疗疾病强调辨证论治,根据各病程的证候动态遣方用药。以中药注射剂治疗缺血性脑卒中为例,临床常用的有疏血通注射液、醒脑静注射液、银杏内酯注射液、灯盏细辛注射液、丹红注射液、丹参川芎嗪注射液、生脉注射液等 17 个品种,功效包括活血化瘀、醒脑开窍、息风止痉、益气活血、清热解毒等,不同治疗措施各有其应用时机、适应证和禁忌证。其中疏血通注射液、醒脑静注射液、清开灵注射液等用于脑卒中急性期,因急性期多以实证为主,痰热腑实证、风痰阻络证多见^[11],治疗药物以活血化瘀类为主,醒神开窍类为辅;注射用血塞通、注射用血栓通、注射用灯盏花素、银杏叶提取物等用于脑卒中恢复期和后遗症期,因恢复期和后遗症期多以虚实夹杂证为主,多见气虚血瘀证、阴虚风动证,治疗药物以益气活血、育阴通络为主。另需根据患者体质类型及痰的寒热属性来辨证使用活血通络药,凉性药有生脉注射液、丹参川芎嗪注射液和丹红注射液,平性药有舒血宁注射液和银杏二萜内酯葡胺注射液,温性药有注射用血塞通、灯盏细辛注射液和参麦注射液^[12]。

中药注射剂具有多组分、多靶点、多途径整合调节的特点,因此对中药注射剂的临床治疗范围要加以论证,从而制定出全面的临床使用策略,最大程度地发挥其治疗作用。以丹红注射剂为例,该制剂由丹参和红花 2 味中药组成,具有活血化瘀、通经舒络之功效,目前药品说明书规定的适应证为冠心病、缺血性脑卒中,除此之外临床报道较多的还包括糖尿病并发症、慢性心力衰竭、特发性肺纤维化、血管性痴呆等 4 种疾病治疗领域。刘效栓等^[13]对以上 4 种临床应用的系统评价研究进行循证分析,发现糖尿病并发症的原始研

究较多,纳入研究的样本量较大,干预措施一致性较好,系统评价的结果解读较为科学严谨,糖尿病并发症有望成为丹红注射液进一步研究的目标适应证,而其他3种病症由于用药研究涉及较少,研究设计不够严谨,文献报告欠规范,尚没有足够证据支撑其作为丹红注射液的用药适应证。

3 安全性再评价的循证研究

2017年9月江西青峰药业生产的3批次喜炎平注射液因寒战、发热等严重不良反应被国家药品监督管理局紧急召回,而此药早在2009—2013年间就完成了大量的药品非临床安全性及药理学研究和上市后临床安全性研究^[14],由此可见,一次性评价无法确保药品的终身安全,安全性评价是贯穿中药注射剂整个生命周期的一项系统工程。新药上市后应对更广泛的人群、更复杂的用药条件、更长的用药时间、更多样的用药方案以及用药前后的各项指标进行考察,根据安全性研究目的设计相应的临床研究方案,保证临床安全性评价的质量^[15]。

黎元元课题组从多中心随机对照临床研究、临床安全性监测注册登记研究、基于国家不良反应监测中心自发呈报系统数据分析、医院信息系统数据分析、文献研究分析等多角度入手,采用比例报告比法、贝叶斯置信传播神经网络法、巢式病例对照设计、Logistic回归、meta分析等方法对灯盏细辛注射液上市后安全性进行了循证药学研究,分析得出678例患者中不良反应发生率1.17%,且无严重不良反应发生;4399例纳入监测的病例中,发生不良反应/事件报告17例,不良反应发生率6.97%;来自国家不良反应监测中心的1390例不良反应报告中,严重不良反应报告占5.11%,且多已在药品说明书上记载^[16]。形成了较为完整的灯盏细辛注射液安全性的系列证据链,为临床、科研、生产企业提供了可靠的安全用药依据。

周莉等于82家临床单位共计6300例缺血性脑卒中患者中组织开展了银杏二萜内酯葡胺注射液上市后临床安全性再评价研究,采用多中心、前瞻性、开放、非对照的临床研究设计方法,考察了银杏二萜内酯葡胺注射液不良事件/不良反应总体情况、不良事件/不良反应影响因素分析、与其他药物联合使用不良事件发生情况、各批次药物不良事件发生情况等。结果显示6300例使用银

杏二萜内酯葡胺注射液的缺血性脑卒中患者共出现不良事件239例,其中29例与药物具有相关性,不良反应发生率为0.46%,且均为常见不良反应;单因素分析发现年龄、性别、病程、基础疾病和合并用药不影响不良事件和不良反应的发生;合并使用降压药物、降血糖药物、调脂药物、抗血小板药物、改善脑循环药物、神经保护药物等安全性良好;23个批次间药物不良事件发生情况未见明显差别,进一步证实银杏二萜内酯葡胺注射液整体不良反应发生率较低,且风险可控^[17]。

4 合理性再评价的循证研究

中药注射剂临床使用常参照药品说明书、《中成药临床应用指导原则》《中药注射剂临床使用基本原则》等资料进行用药合理性分析,其中药品说明书是临床医师处方用药的法律依据。

研究表明,中药注射剂不良反应的发生除与原料、制剂有关外,与临床不合理的调剂使用有直接关系,如溶媒选择不当、溶媒用量不正确、滴速与混合配伍、药症不对应等^[18],存在超说明书用药的现象,且超说明书用药中仅有少部分为合理性用药^[19]。董雪等利用循证药学方法每月随机抽取某院门诊处方100份,对有超说明书用药的处方进行分类统计,并通过中外数据库、典籍、指南等循证依据,依照证据质量提出超说明书用药的推荐强度和干预措施。结果显示,抽调的1200份处方中超说明书用药处方占有50.08%,其中超用法用量处方占24.25%、超适应证用药处方占13.75%、超适用人群处方占12.08%。并对所涉及的23类超说明书使用药品进行了循证分析,提供了3种公认有益(I级推荐)的超说明书用法,对10类II/III级推荐的超说明书用药进行干预,共有6类超说明书用法在处方干预后得到了明显的改善^[20]。

中药注射剂多数品种说明书推荐给药剂量、给药次数、溶媒剂量范围偏大,导致其总给药剂量和给药浓度不可控,个别品种给药剂量以体质量计算,而溶媒剂量固定,说明书制定本身也忽略给药浓度因素,为不良反应/事件发生埋下隐患^[21]。孙世光等采用回顾性研究方法,按月份分层随机抽取某医院某年度1~12月份使用中药注射剂A、B品种住院病历120份(10份/月),以药物利用指数为评价指标,与药品说明书推荐的给药剂量与给药浓度为参照,对120个病例数据进行

一致性评价,对12个月份数据进行相关性分析,分析数据表明,注射剂A药物利用指数与药品说明书推荐评价相关性与一致性相对较好,而B品种相对较差,究其原因,A说明书推荐给药剂剂量与给药浓度严格规范,而B说明书推荐相对宽泛^[22]。

5 不良反应再评价的循证分析

中药注射剂不良反应的报道大多为小样本研究,在研究方法、研究内容等方面也有较大差异,难以反映真实情况,因此需要制定合格标准,增大样本量,提高统计学检验效能,对中药注射液不良反应情况进行定量综合分析,为不良反应的再评价提供有效的循证医学证据支持。

罗菊香等对221篇葛根素注射剂不良反应的文献报道进行了循证医学研究,从不良反应病例的性别、年龄分布、用药剂量、临床表现、不良反应发生率等方面进行了数据分析,发现男性临床不良反应发生率普遍高于女性(1.69:1),其中以>60岁人群居多,占64%,用药剂量多数在合理范围(200~400 mg·d⁻¹),超量用药最大剂量750 mg·d⁻¹。不良反应排名前3的有发热(27.5%)、皮疹(21.1%)、头晕头痛头胀感(13.2%)等常见临床表现。不良反应发生率为2.5%,其中I级致命不良反应发生率1.99%^[23],提示葛根素注射液不良反应发生率较低,但需注意用药过程监护。

蔡丽娟等对清开灵注射液、双黄连注射液、复方丹参注射液、香丹注射液、血塞通注射液、参麦注射液、生脉注射液7种中药注射剂文献报道的过敏性休克进行了循证分析,从189篇文献中收集有效病例229例,其中20~60岁者占53.71%,涉及药物有清热解毒类128例占55.90%,活血化瘀类药物52例占22.71%,补益类患者39例占17.03%,主要因为联合用药、超说明书剂量用药、未使用推荐溶媒等不规范使用造成的,多数过敏性休克发生在用药后30 min内(163例占比71.18%),且基层医疗机构发生过敏性休克患者的病死率最高^[24]。

6 讨论

中药注射剂上市后再评价起步晚、任务重,需要对现有的大数据加以充分利用,从中挖掘出有价值的数据,为临床有效性、安全性、合理性等提供数据支撑,相应的技术方法体系仍在不断摸索及完善之中。中医药作为一门经验科学,其临床试验设计合理性、科学性、可行性难度较大,

循证医学的研究方法和理念对完善中医临床试验的设计方法,处理好辨证论治、随证加减等中医药理论与临床试验之间的关系具有重要的指导作用^[25-26],因此要充分借鉴循证医学观点,建立循证的中药注射剂临床再评价体系,客观、科学地评价其有效性、安全性、经济性、不良反应等。另外值得一提的是,中药注射剂上市后再评价是一项科学性和政策性很强的工作,也是一个复杂的系统工程,需要多学科共同协作完成,其中企业是中药注射剂再评价的主体。面对目前中药注射剂愈加严格的政策监管和更高标准的质量要求,企业要树立起主体意识、责任意识、质量意识、超前意识,把品种质量和安全看成企业的生命线,加大科技投入,积极推动品种技术不断升级,提高科技内涵,才能不断赢得市场。同时,临床使用环节在做好安全性监测工作的前提下,建议引入中药注射剂的风险管理制度,对风险做到认知、管控、警戒、干预,最终目的是降低和预防使用风险,保障临床用药安全^[27]。

REFERENCES

- [1] SUN S G. Report on species of traditional Chinese medicine injections postmarket in China [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2015, 35(5): 369-374.
- [2] TAN L J, WANG M, ZHU Y. Research progress of adverse reactions of traditional Chinese medicine injections [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(20): 3889-3898.
- [3] ZHANG Y J, WANG Q, SUN S G. Research mode thinking on traditional Chinese medicine injections reevaluation after clinical listing [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2018, 33(6): 2230-2232.
- [4] 刘建平. 循证医学国内外研究进展 [C]//第九届中医/中西医结合循证医学方法研讨会论文集. 陕西西安, 2015: 34-40.
- [5] 黄辰. 循证医学在中医药领域的应用与进展 [A]. 中国针灸学会. 2017世界针灸学术大会暨2017中国针灸学会年会论文集 [C]. 中国针灸学会, 2017: 1.
- [6] LI T, GOU X J. Application in traditional Chinese medicine based on evidence-based medicine [J]. Guid J Tradit Chin Med Pharm(中医药导报), 2017, 23(11): 82-85.
- [7] HE W, XIE Y M, WANG Y Y. Thought on several problems of clinical reevaluation of post-marketing herb research [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2010, 35(12): 1641-1643.
- [8] TIAN B, HU J X, HU R Y, et al. Evidence-based review on Yanhuning injection in the treatment of epidemic mumps [J]. China Pharm(中国药房), 2017, 28(15): 2077-2081.
- [9] CAO L H, CAI S H, XU J, et al. Evidence-based pharmaceutical evaluation of clinical antitumor efficacies of 4 kinds of common TCM injections [J]. China Pharm(中国药房), 2014, 25(3): 268-272.

- [10] 张俊华, 郑文科. 张伯礼教授谈中药注射剂相关问题[J]. 天津中医药, 2017, 34(6): 361-363.
- [11] 国家中医药管理局脑病急症科研组. 中风病辨证诊断标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17(3): 64-65.
- [12] KONG Y T, ZHANG Z H. Clinical application of traditional Chinese medicine injection in the treatment of ischemic stroke based on drug instructions and evidence based medicine [J]. Chin Gen Pract(中国全科医学), 2017, 20(6): 725-730.
- [13] 刘效栓, 李喜香, 刘军刚, 等. 丹红注射液临床应用的系统评价[J]. 中成药, 2018, 40(2): 415-419.
- [14] WANG Z F, CHEN X, ZHANG W, et al. Literature review on premarketing and postmarketing evidence of Xiyianping injection [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(18): 3637-3640.
- [15] 胡中慧, 吴纯启, 廖明阳, 等. 中药注射剂的不良反应及安全性再评价基本思路[J]. 中南药学, 2010, 8(10): 772-774.
- [16] LI Y Y, GUO T, XIE Y M. Evidence-based pharmaceutical study of the post marketing safety evaluation of dengzhanxin injection [J]. World Chin Med(世界中医药), 2014, 9(9): 1148-1151.
- [17] ZHOU L, GAO Y, LAI X X, et al. Post-marketing study on clinical safety of *Ginkgo* diterpene lactone meglumine injection in 6 300 patients ith ischemic stroke [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2017, 42(24): 4744-4749.
- [18] LI C H, ZHENG P, LI J J, et al. Analysis on the causes of adverse drug reactions and clinical application of Chinese medicine injection [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2018, 33(9): 4053-4056.
- [19] ZHANG S M, YANG D M, HUANG J, et al. Investigation and rationality analysis of off-label use in traditional Chinese medicine injections [J]. China Pharm(中国药业), 2015, 24(6): 7-9.
- [20] DONG X, WANG L, LI L K. Nomalization of off-label drug use by utilizing evidence-based pharmacy [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2017, 37(13): 1305-1308.
- [21] WU J, WANG Y, SUN S G. Recommendation for choice of traditional Chinese medicine injection NS solvent [J]. Chin J Mod Nurs, 2014, 20(33): 4187-4190.
- [22] SUN S G, SUN R. Application of drug utilization research on reevaluating the rationality and safety of traditional Chinese medicine injections on clinic [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2015, 30(5): 1519-1524.
- [23] LUO J X, XUE S P, YANG L X, et al. Adverse drug reactions of puerarin injection: A study of evidence based medicine [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志), 2012, 19(3): 27-30.
- [24] CAI L J, DENG Y G, ZHOU Y F. Evidenced-based analysis in 229 patients of anaphylactic shock caused by traditional Chinese medicine injections [J]. Anti-Infect Pharm(抗感染药学), 2017, 14(2): 344-347.
- [25] MENG Q G. The research of evidence-based evidence system for TCM clinical efficacy evaluation [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2018, 36(5): 1031-1034.
- [26] GUI Y L, CHEN Z, TIAN G X, et al. Key point of clinical research protocol design-ponders on design clinical trial protocol [J]. Chin J Evid-Based Cardiovasc Med(中国循证心血管医学杂志), 2017, 9(6): 641-643.
- [27] LI Y Y, XIE Y M. Risk management of the postmarketing Chinese medicine injections [J]. World Chin Med(世界中医药), 2014, 9(9): 1124-1127.

收稿日期: 2018-11-13
(本文责编: 曹粤锋)