

用, NF- $\kappa$ B 的激活进一步增加, 形成级联反应<sup>[4,7,9]</sup>, 从而使炎症反应放大及延续。

本实验通过观察 LPS 诱导的子宫内膜细胞分泌炎症细胞因子的规律, 在一定程度上支持了内毒素增敏假说和 NF- $\kappa$ B 的级联反应。为后续的实验奠定了基础。

#### 参考文献:

- [1] 唐林, 施志欣, 李志明. 异常子宫出血患者子宫内膜的细菌培养[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(8): 502-503.
- [2] 蒋洲梅, 黄玉珠, 洪淡华. 人子宫内膜细胞培养及形态学观察[J]. 生殖与避孕, 1994, 14(4): 271-274.
- [3] Wong P M, Chugn S W, Sultzter B M. Genes, receptors, signals and responses to lipopolysaccharide endotoxin in[J]. Scand J Immunol, 2000, 51(2): 123-127.
- [4] 卢应民, 李锦华, 顾军. P38MAPK 在脂多糖诱导人单核细胞产生肿瘤坏死因子中的作用[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(10): 620-623.
- [5] 李红云, 姚咏明, 施志国, 等. 内毒素及其增敏系统在烫伤后金葡菌脓毒症中的改变及意义[J]. 解放军医学杂志, 2002, 27(5): 426-429.
- [6] Ulevitch RJ, Tobias PS. Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin [J]. Annu Rev Immunol, 1995, 13(3): 437-457.
- [7] 高飞, 易静, 汤雪明. 核因子  $\kappa$ B 研究进展[J]. 细胞生物学杂志, 2001, 23(4): 199.
- [8] Lenard MJ, Baltimore D. NF- $\kappa$ B: a pleiotropic mediator of inducible and tissue specific gene control[J]. Cell, 1998, 58: 227.
- [9] Goebeler M, Gillitzer R, Kilian K, Ludwig S. Multiple signaling pathways regulate NF- $\kappa$ B-dependent transcription of the monocyte chemoattractant protein 1 gene in primary endothelial cells[J]. Blood, 2001, 97(1): 46-55.

乎齐备。

近年来, 随着现代科技手段的应用以及新工艺、新设备、新技术的出现, 有力促进了中药剂型改革, 使得西药的一些成熟剂型在中成药上也有广泛的运用, 如软胶囊、肠溶片、泡腾片、气雾剂、雾化液、滴鼻剂、直肠给药剂等, 还有近些年研究比较活跃的中药注射液。

中药改革剂型作为现代中药研究成果的最主要表达形式和最终的商品形式, 一直在现代化研究工作的推进过程中起到标志性作用。然而, 当我们以“市场”作为检验标准, 从中药近 3-4 年的进出口态势上分析, 结果不令人满意。

我国中药进出口统计资料显示<sup>[1]</sup>, 1995 年曾达到创纪录的 7.7 亿美元, 而 1996~1998 年持续 3 年大幅度滑坡, 1999 年出口有所回升, 但海关统计数据仍比 1995 年低 31.8%。从中药出口来看, 1999 年中药材出口接近 30 万吨, 比上年增长 12%; 中药提取物出口 9937 吨, 比上年增长 23.3%; 中成药出口 7899 万美元, 比上年下降 6.6%。从进口情况看, 中药材进口 6704 万美元, 比上年下降 1.4%; 中成药进口 2516 万美元, 比上年增长 59.1%, 植物提取物进口 894 万美元, 比上年增长 131%。这一态势表明, 低加工、低附加值的中药材和饮片出口仍是我国中药出口的主要品种, 中成药的出口下降与国际上天然药物市场贸易额的不断递增、进口“洋中药”的快速增长所形成的两方面反差, 反衬出我国在成品中药上其“品质”与世界上“领先一步”的国家和地区相比较还有较大差距。

反思现状, 我们认为从根本上分析应该考虑的问题是: 中药传统剂型改革能不能盲目效仿化学制剂?

首先, 任何一次现代剂型改革的尝试都伴随着大量未知成分的丧失, 而这种丧失的现状是我们只知道留下的大概是什么, 而不知道丧失掉的是什么。随着剂型现代化程度越高, 对原料药的纯度要求也越苛刻, 而这种丧失也就越严重, 临床使用的不可控现象和毒副作用就逐渐显现出来。其次, 各种中药制剂在稳定性、生物利用度、药代动力学方面研究匮乏, 这与目前国际上对药品安全、有效、稳定、的要求尚有一定差距。另外, 中药剂改中应该注意中医辨证论治, 并以此来考虑中药的提取方式, 拟定药品剂型和剂量大小等问题, 不脱离中医的治疗原则和要求, 不发生废医存药的倾向, 达到剂型改革与原有疗效的统一, 体现中药剂型改革的优越性和必要性。

在我们面前有这样一个严峻现实: 目前在日本只批准了 210 个汉方药制剂生产, 而其原料的 75% 又由我国输入, 但在国际市场的覆盖率达到 80%。而拥有约 4000 种中药制剂的我国, 在国际市场上的覆盖率仅为 3%~5%。其成功的经验可总结为:

1. 政府承认汉方药制剂的组方合理性和疗效, 但只限于张仲景时代的 210 种中药经典方剂。
2. 作为内服制剂, 原则上只承认浸膏制剂, 并提出了“标准汤剂”的概念。要求制定标准汤剂的化学基准与生物学基准。

## 中药剂型改革中的几点看法

郭宇洁, 马燕琼, 吴晓洋, 刘建勋

(中国中医研究院西苑医院, 北京 100091)

中药剂型发展有着悠久的历史, 张仲景《伤寒论》及《金匱要略》都较系统地记载了汤剂、栓剂、浸出制剂、丸剂等中药传统剂型; 明·李时珍《本草纲目》记载的药物制剂多达 40 余种, 除现代的片剂、注射剂等一些新剂型外, 其他剂型几

3. 要求提供中间体(浸膏)及成品(最终制剂)的生产工艺过程细节以及在化学、生物学上与标准汤剂具有同一性的研究资料,确保在化学(指标成分)及生物学(药理作用)上与标准汤剂具有同一性。

4. 由政府出面组织研究班,实行“官、产、学结合”,选择典型的汉方药制剂,从保证稳定的质量要求出发,研究对生产全过程进行全方位的质量监控研究。

我们以“中药饮片颗粒剂改革”举步维艰为例,20 多年来该课题所承受的阻力主要来自两个方面:其一是部分中医药界专家的反对,其二是因为国家药政管理部门所担心的“无章可循”。争论的焦点是“分煎”与“合煎”对组方有效成分提取的影响是否会直接影响临床疗效。而抛开这种纷争的表象,实际上就是因为我国在中药剂型改革方面虽然作了大量工作,取得不少成果,但缺乏一个评价体系:中药剂型改革评价规范化体系。

我们以注射液剂型改革为例,从国内方面看:首先,中药注射液的研究、临床使用几起几落,而近些年又成为“中药现代化”的热点。自从第一个中药注射液—柴胡注射液问世以来,中药注射剂发展至今已有 60 年的历史<sup>[2]</sup>。据统计,曾用于临床的中药注射液多达 1400 种,但大多停留在医院制剂阶段。《中国药典》(1977 年版)曾收载 23 种中药注射剂,《全国中成药产品集》收载中药注射液 109 种,但《中国药典》从 1985 年版开始删除所有中药注射剂,1990 年版亦未予收载,直到 1995 年版《中国药典》才开始收载,但只有一个品种—止喘灵注射液,直至 2000 年版依然如此。

临床上使用中药注射剂,几十年来从未间断,应用历史较长的有丹参注射液、鱼腥草注射液,也有近年开发的清开灵注射液、普乐林注射液及双黄连注射液等。各迹象表明,近年来对中药注射剂的研究比较活跃,文献报道逐渐增加。1993 年 1 月,国家中医药管理局公布的中医院急诊科室首批必备中成药 15 个品种中有 7 种注射液,1995 年进行的增补,必备中成药共有 37 个品种,其中 11 种注射液。1994 年 1 月公布的《国家基本药物中药制剂品种目录》有 24 种为注射液。

其次,中药注射液的开发引起国内各研究单位的瞩目,一个产品的开发成功,对中药现代化工作推进的标志性意义不可忽视。一个注射液的开发成功在药学方面的工作堪称一个“系统工程”,因此一个产品的开发成功足以显示参与开发的研究者和企业的科研、经济实力,并且所伴随的巨大的社会效益和相比之下的更为巨大的经济效益必然产生“市场”诱导的跟随效应。如 90 年代的“清开灵注射液”的开发成功就是很好的例证。

但是,中药注射液的研发存在“热中有冷”的现象,表现在:

质量标准不完善。大多数中药注射液缺乏有效成分的含量测定,只停留在某些成分进行定性阶段,有些品种虽然有含量标准,但是由于种种原因,实际上很难执行,如复方丹参注射液没有统一标准。

疗效不稳定。从 70 年代以来,短短二十几年,大量中药注射剂被淘汰,其中一个主要原因是疗效不明确或不稳定。以鱼腥草注射液为例,尽管现在临床上仍在使用,但是其疗效与作用机理多有学者质疑,多次报道其体外无抗菌作用<sup>[3]</sup>。

中药注射液不良反应较多。据统计 1988~1999 年间有关中药注射液的报道 276 篇,不良反应的有 56 篇,占到 20.7%。其原因主要是成分问题。以双黄连注射液为例,其过敏反应则与黄芩苷有关<sup>[4]</sup>,而黄芩苷却是大多数含有黄芩的中药注射液的有效成分之一。

从与国际市场接轨角度分析,与 FDA 的审评要求比较<sup>[5]</sup>,我国现行技术政策存在如下出入:

第一、我国中药可以包括高度纯化的单一化合物或由一些化合物组成的有效部位;而 FDA 注明了它不应是高度纯化的植物产品,否则按照化学品进行审批。

第二、我国中药申报研究中,都需要表明所选择工艺路线是最佳的,最大限度提出了有效成分或指标性成分。而 FDA 则不要求工艺为最优,但是追求一定要稳定的、具有生产可重复性的。

第三、我国,对中药 II 类是否进行药代动力学研究不作硬性要求,不要求毒代研究。而 FDA 要求至少应该有主要化学成分或代表性化学成分的系统暴露的研究资料。对于毒性成分,亦应检测其对系统暴露的影响。

第四、我国对中药生物利用度未作具体要求。而 FDA 对于这方面进行了详细的要求,要求至少需进行主要化学成分或有效成分的生物等效性研究。

第五、我国对中药注射液的药材、中间体和制剂都要求指纹图谱,并对指纹图谱进行了详尽的技术要求。但 FDA 不允许植物药做成注射液。

中药的剂型改革必须具备科学、有效、安全、便捷四大基本要素,其中便捷与否是衡量剂型改革成败的第一要素,而这种改革科学与否是剂型改革的首要前提。尽早建立“中药剂型改革评价规范化体系”,是检验中药剂型改革科学与否的一把尺子。

#### 参考文献:

- [1] 余靖. 21 世纪中医药学术发展展望[J]. <http://www.echinahealth.com/ztnew01/htm>, 2000-04-22.
- [2] 施怀生, 冯俊蝉. 中药注射液创制考源[J]. 中华医史杂志, 1995, 25(2): 107.
- [3] 侯远生, 张旭梅. 鱼腥草注射剂体外和小鼠体内抗菌作用研究[J]. 中国中药杂志, 1990, 15(4): 29.
- [4] 童路. 双黄连注射剂不良反应与成分间关系[J]. 中成药, 1997, 19(4): 47.
- [5] 王智民, 任谦, 叶祖光. 美国 FDA《植物药品产业指南》的技术要求与我国中药新技术要求的比较研究[J]. 世界科学技术——中药现代化, 2001, 3(5): 46-49.