

对比研究兽用中药与西方草药 / 植物药的异同,分析我国与欧美国家在相关领域的管理政策;探索兽用中药国际化发展路径,以及兽用中药进入欧美市场的途径。研究提出坚持中兽医理论,讲好兽用中药故事,为全球遏制细菌耐药性提供借鉴和参考。

兽用中药如何走向国门?

□顾进华 赵振宇 李慧杰
龚旭昊 王柏晓

面对日益严峻的兽用抗生素残留和微生物耐药性问题,世界各国都在寻求解决之道。兽用中药与西方国家所称草药/植物药药源天然,应用于畜牧水产养殖,具有“有害残留低、不易产生耐药性”的特点,在全球“禁抗”“限抗”“减抗”大潮中,兽用中药及草药/植物药为应对微生物耐药性问题提供了更多选择。

由于兽用中药具有系统的理论和丰富的实践经验,在减抗替抗中表现突出,兽用中药抗菌促生长经验受到国际关注,有必要深入分析兽用中药与西方草药/植物药的异同,总结兽用中药保障养殖业绿色发展的优势,积极回应国际关切,为全球抗菌药减量使用和遏制耐药性提供中国方案。

兽用中药与西方草药/植物药的差异

我国兽用中药与西方草药/植物药虽然在物质基础方面没有本质不同,但两者在理论指导、应用历史等方面存在巨大差异,我国兽用中药与西方草药/植物药研发、生产管控,乃至原料、半成品/成品质量等方面均有不同要求。

兽用中药(VCM)是在中兽医理论指导下防治动物疫病、调节动物生理机能的药用物质及其制剂,包括药材、饮片、提取物、成方制剂等。

欧盟《传统草药注册指令》将草药分为草药物质、草药制剂、草药产品(HMP,含传统草药产品)。草药物质等同于欧洲药典定义的草药,是指整体、碎裂或破碎的植物或未加工的植物部分,通常是干燥的形态,但有时是新鲜的。

美国FDA定义的植物药是由植物原料药(包括植物材料、藻类、大型真菌或是其组合,植物提取物是主体)制备的药品(2016年版《植物药产品指南》)。植物提取物是其主体,含有动物或者矿物成分的草药在符合一定要求的情况下也可以按植物药进行管理。该定义将经过化学修饰,如经重组DNA等基因修饰的植物材料、发酵产品和高度纯化的物质排除在植物药范围之外。

在美国,植物药范畴包括植物药材、植物提取物、植物药制剂。

兽用中药传承两千多年,为我国动物养殖立下汗马功劳。欧美等西方国家虽然也有使用草药/植物药的历史,但已摒弃多年。德国从1976年开始将植物药定义为药物,直至21世纪,西方草药/植物药的应用重新得到重视。我国一般采用“天然药物”与西方草药/植物药对接。

兽用中药与西方草药/植物药的管理

我国兽用中药应用与管理特点

我国兽用中药有系统的理论,有完整的法制化管理机制、较为完备的研发、生产、检验技术要求,传承与发展势头良好。兽用中药重视经典方剂及其二次开发利用,评审评价强调中兽医理论指导、临床价值与经验、实验室临床试验“三结合”导向,证候类中药研究迈入快车道;兽用中药已经成为我国“减抗”重要抓手,市场份额稳步增长,饲料添加应用前景广阔。

日本对传统中药方剂的传承与管理

1990年,日本将传统的中医药改称为“汉方医药”(日本标准商品分类:医药药品药效分类编号)将汉方药分为:生药、汉方制剂,其他生药及以汉方处方为基础的医药品。

日本汉方药的审批主要基于厚生劳动省1975年颁布的《一般用汉方制剂承认基准》(以下简称《一般汉方基准》),《一般汉方基准》收录210个处方,大多是东汉张仲景《伤寒杂病论》中的原方,同时参考日本的《经验汉方处方分量集》《汉方诊疗的实际》《汉方诊疗医典》《汉方医学》等汉方医学书籍中的成分分量、用法用量以及功效等,其中有148个处方可以作为医用汉方制剂。经过2012年、2017年两次修订,《一般汉方基准》处方量已增至294个(其中基础处方210个、加减方83个),成为日本汉方药研究及生产的基础。日本企业可以在《一般汉方基准》规定的处方组成、用法用量及功能主治范围内自主确定成品剂型、制定制备工艺和质量标准,若制备工艺中以水为提取溶剂就可免除药理和临床研究而直接申请生产许可。对于不包括在《一般汉方基准》内的、于1968—2015年批准生产的汉方制剂,其他企业也可以申请生产,而申请所需开展的研究工作也相对简便,只需进行工艺及质量标准研究,即使是改变原有药物的剂型,只要

不新增使用除水以外的其他溶剂,即可无需药理和临床研究。若处方为《一般汉方基准》之外的或采用水提取以外的其他提取工艺的处方申请新的医用汉方制剂,则需要提供处方合理性依据并进行药理毒理学和临床研究,不能减免。自《一般汉方基准》颁布以来,日本汉方制剂企业还未有进行新的医用汉方制剂研发的成功案例。

日本在汉方药提取及浸膏、颗粒制备方面开展了大量工作。日本药局方第15改正版中,首次收录了葛根汤浸膏、加味逍遥散浸膏、柴苓汤浸膏、大黄甘草汤浸膏、补中益气汤浸膏、苓桂术甘汤浸膏6个汉方药制剂的质量标准。

日本高度重视医药品的产品质量和有效性、安全性的管控,对汉方药注册评审的重点主要是质量可控性。日本通过中药材原料来源保证(GAP认证)以及汉方药生产企业的监督(GMP认证)保障汉方药的质量。日本主要采用中国汉朝处方,提出“汉方药”概念,但存在严重的“废医存药”倾向。

欧盟国家对草药的管理

欧盟对草药的立法始于1965年,现今已经建立起较为完备的草药产品注册法律体系。但2004年以前,几乎所有中药进入欧盟都无法以药品形式通关,而是一直以食品、食品补充剂等名义对欧盟出口。

目前,欧盟草药产品的上市途径有3种:一是作为新型HMP采用全文本申请上市,等同于新化学实体。二是作为固有应用HMP采用文献申请上市,此类草药是在欧盟用药已逾10年,并且具有明确的使用数据和能够充分反映其安全与有效性的科学文献的产品,欧盟规定此类申请的非临床和临床试验数据可采用相应的科学文献来代替。三是作为传统应用HMP采用简化注册上市销售,规定传统草药产品30年的使用年限以及在欧盟成员国15年的使用年限来作为相关传统草药安全性和有效性的依据,从而减少申报材料中药理毒理、药效学的资料要求。

欧盟以《传统草药注册指令》(2004/24/EC)为核心提出了独特的传统草药登记上市途径,建立了人用传统草药产品的简化注册程序。传统草药产品的简册注册不仅在欧盟成员国取得良好进展,其注册审批资料设计也为世界各国家效仿借鉴。欧盟2004/24/EC法令为中药以药品身份进入欧盟提供了可能,欧盟注册也成为实现中药国际化的重要途径。

欧洲药品管理局发布了系列关于草药产品的科学指南。欧盟草药产品委员会起草的指南文件也已被兽医药品委员会(兽药产品委员会)接受。2022年1月18日,欧洲药品管理局(EMA)草药药品委员会(HMPC)、人用药品委员会(CHMP)、兽用药品委员会(CVMP)通过最新修订第三版《草药产品/传统草药产品质量指南》草案,指南涵盖人类和兽用草药产品的一般质量要求,描述了草药产品的特殊问题以及含有化学成分确定的活性物质的药品之间的差异。

美国对植物药的管理

美国食品药品监督管理局(FDA)依据《联邦食品、药品与化妆品法》(FD&C)对食品、药品、医疗器械(人用、兽用)、生物制品(疫苗、血液制品)、动物(家畜、宠物、野生动物等)饲料和兽药、化妆品、放射性产品以及化合物产品实施管理。草药/植物药在美国遭遇了从否定、保守观望以及接纳等一系列阶段。1990年《营养标签和教育法》(NLEA)将“草本植物或类似的营养物质”列入膳食补充剂中。1994年,《膳食补充剂健康教育法案》(DSAHEA)将“膳食补充剂”范畴扩大至必需营养素以外的如人参、大蒜、鱼油、车前草、酶、腺体以及所有以上物质的各种混合物。长期以来,我国中药大都作为食品或膳食补充剂在美国销售。

FDA于2004年发布了《植物药产品指南》,第一次明确植物药可以以药品身份直接进入市场。药物评价与研究中心(CDER)新药办公室设立专门的植物药评审小组,但对植物药的技术审评基本参照化学药的审评标准,有关植物药药学、临床药理学、非临床药理和毒理、医学和统计学等方面的具体技术审评工作,仍由与化学药品相同的审评小组承担。对于少于四味药的复方产品,要求进行拆方试验,证明每个药味对产品临床效应的作用,且复方产品优于单方产品。

2016年经修订发布的《植物药研发指南》将既往人用经验作为重要参考,承认并接受植物药在美国以外市场

(例如欧洲和亚洲)的应用历史;降低了临床试验的某些要求。降低了药效学研究要求。通常只需要递交与临床适应证相关的药效学研究,并且可以不在非临床研究质量管理规范(GLP)条件下完成。对植物药的毒理学研究资料可以部分减免或延迟。对于常规的小分子化学药物,FDA一般要求开展两个物种的普通毒理学研究(啮齿类和非啮齿类)。对于有着丰富人用历史的植物药,FDA可以接受使用人的临床资料部分替代非啮齿类动物毒理研究。认可植物药不同于合成药、半合成药及高度纯化药的特性,即植物药中单个植物或多个植物中存在的多组分化学物质无须进一步纯化,无须对每一个组分加以分辨和进行药效研究。

2006年和2012年FDA批准过2个植物药的上市申请,第1个是治疗尖锐湿疣的外用药,是绿茶叶水提取物。第2个是治疗非感染性腹泻的口服药,一种低聚原花青素混合物,来源于大戟科巴豆属植物秘鲁巴豆的红色乳胶(龙血)。目前,尚无中药在美国以新药生产上市注册申请(NDA)通过新药申请上市。

中药产品作为药品在美国上市,除了通过NDA途径获批上市以外,还可以通过OTC(非处方药)专论获得药品登记号(NDC)后以非处方药身份上市。NDC号的申请主要针对美国药典中已列入的药,同时需提供必要的材料进行申请,并达到印刷文字及包装等FDA的各项法规要求。获得美国NDC号的药品即可在药房销售。

中药进入欧美国家的途径

药品注册与登记

我国兽用中药在亚洲国家出口使用取得了一定的经验,2008年的“金丝桃素”作为抗禽流感病毒中销往印度尼西亚、泰国、越南,以帮助这些国家遏制禽流感疫情的蔓延。2010年以来,兽用中药产品出口东南亚、欧洲等地的份额年均约2000万元。2004年以后,我国传统中成药可通过《传统植物药注册程序指令》的传统草药产品的简化注册程序进入欧盟市场,目前我国人用中药有丹参胶囊、板蓝根颗粒等5个单方中成药及2个复方(含1个藏药)在欧洲国家注册成功。

由于动物使用草药治疗的经验和资料不足,欧盟迄今为止尚未能建立完整的兽用草药的管理体系。欧盟正在积极收集整理各成员国使用此类产品的信息,研究引入简化注册程序的可能性,希望在2027年1月29日前向欧洲议会和理事会提交“关于用于动物治疗的传统草药产品报告”,并计划在适当的情况下提出一项立法提案,建立简化的用于注册治疗动物的传统草药产品的系统。

中药作为植物药(属新药)申请在美国注册上市销售,必须经过几近严苛的评审。早在1997年,我国复方丹参滴丸以治疗早产通过了FDA的IND申请,经过近二十年的研究,成为全球首例完成FDAⅢ期临床试验的复方中药制剂,但后续进展仍十分困难。

由于无需进行新药申请,且无需进行各期临床验证,相较新药申请,NDC是中药进入美国市场的“快速路”。目前,蜜炼川贝枇杷膏、人参健脾开胃补丸、京都念慈庵川贝枇杷膏等13种中成药已获得NDC号,按招聘药品销售。FDA的兽药中心(CVM)目前未受理植物药(中药)的新药申请。

中药提取物与配方颗粒的出口

中药及其提取物在欧美国家尚未被列入药物范畴使用,一般以“植物提取物”的身份出口海外,作为食品添加剂使用。目前我国植物提取物出口比例已超过中药制剂。“三七三醇皂苷”作为中国首例具有自主知识产权的中药提取物标准进入《德国药品法典》。中药配方颗粒不仅能免除复杂的煎煮过程、方便冲服和储存,还能满足中医药临床配伍及随证加减的要求。与成药产品相比,中药配方颗粒在一些国家不需要完成药品注册评审,可视作为药品原料进入海外市场,很可能成为促进中药国际化的一个重要突破口。

兽用中药的国际化发展路径

我国将现代医学理论指导的动植物药定位为“天然药物”,“天然药物”是草药/植物药国际化的产物,但“天然药物”并不能概括中药的特点。兽用中药的国际化,必须坚持文化自信基础上的技术自信,用世界语言讲好中兽医故事,一方面,用中兽医理论阐释兽用中药药理,推动我国兽用中药标准成为世界标准,另一方面,也需要用现代科学技术阐释中兽医相关机理,进一步

吸纳现代医学发展新成果。

用中兽医理论阐释兽用中药药理

中兽医具有“整体观”“治未病”“辨证论治”等特点,蕴藏着健康养殖和解决当代人类面临难题的重要启示。中兽医理论认为,健康是动物体内阴阳维持相对平衡的状态,即“阴平阳秘”。中兽医把“病”看作是动物在一定内外因素作用下,在一定时间的失衡状态;中兽医突出“治未病”,重在预防,“未病防病”“既病防变”;中兽医强调整体观念,在“病”的治疗上,既祛邪、又扶正,通过调整机体功能状态达到治疗疾病的目的,在动物养殖生产中,追求与自然的最大和谐,对于动物源性食品安全起到重要保障作用。中兽医理论指导下的兽用中药单方、复方和适度提取的提取物应用,为解决单一化合物导致的耐药性提供了重要参考。弘扬中兽医理论,传承、发展其文化理念和技术,推动国际社会理解和接受中兽医理论及用药理念,意义重大。

推动我国兽用中药标准成为世界标准

我国努力为中药提供经得起国际市场考验的高质量证据,建立和制订了多个中药国际标准,大大加速了中药国际化的步伐。目前,我国医药领域推动进入《欧洲药典》的中药材达66种,占《欧洲药典》184种草药数量的三分之一以上。我国多年推行的中药特色检验方法如显微鉴别、薄层色谱、特征图谱法行之有效,《欧洲药典》已普遍采用显微鉴别和高效薄层色谱检测方法控制草药质量。

联合国粮农组织(WHO)高度重视植物药国际标准的建立,其植物药专论的制定发布,有效促进了包括中国、美国、欧盟、日本、印度等196个成员国之间植物药技术领域的信息交流,其重要性得到了WHO成员国的广泛认可,欧盟、加拿大等将WHO植物药专论作为植物药质量评价、临床应用、安全性等方面的权威参考,巴西、马来西亚、墨西哥、越南、缅甸等多个国家更是直接参考WHO植物药专论制定了本国专论。相较于我国药典,WHO植物药专论记载的内容更为全面详实,对临床的指导意义更大。做好我国“中药专论”工作,对于争取相关标准的国际话语权十分重要。

我国兽用中药充分吸纳人用中药发展成果,建立了符合兽用中药特色的评审评价标准,全程质量控制和整体质量观念贯穿兽用中药生产与质量控制始终,兽用中药标准的国际化对草药/植物药发展具有积极推动作用。

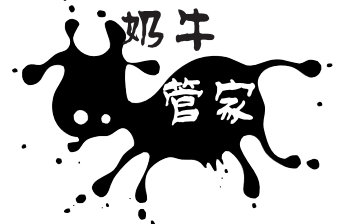
用现代科学技术解释中兽医机理

中西(兽)医学在观点、方法和手段上均有很大的不同,从理论到实践各成体系,两者的差异在具体病例疗效评价方面更为突出。中医作为一种很典型的经验医学,其疗效缺乏客观化、量化的评价标准,是中医药走向世界,获得广泛认可的最大障碍之一。“青蒿素”作为中药单体被全世界赞誉,但更多中药复方因为机制研究不能与国际接轨而难以走向世界。在坚持中兽医自身规律的同时,用现代科学技术解释中兽医机理成为重要路径。

随着中西医学的融合发展,循证医学、系统生物学等学科逐步兴起,中医药“整体观念”“辨证论治”正在被世界接受,用循证医学、系统生物学等现代科学语言讲好中兽医故事成为可能。循证医与中(兽)医辨证有诸多内在的一致性,两者均来源于实践,又应用于实践。循证医学为中西(医)结合架起一座新桥梁,并为用世界语言讲好兽用中药故事创造了新条件。中药复方体现了中医学的整体观、动态观、辨证观,体现了君臣佐使等配伍理论,通过祛邪扶正、标本同治等发挥调节机体机能和平衡的作用。系统生物学涵盖蛋白质组学、基因组学、转录组学、代谢组学等,系统生物学技术可从整体上分析细胞内动态变化的蛋白质的组成与活动规律,系统生物学全面检测、综合分析的特点与中医的整体观、动态观不谋而合,为中医药研究提供了全新的研究手段。

结语

兽用中药和西方草药/植物药在保障抗菌药减量使用、保障动物源性食品安全等方面优势突出、潜力巨大。相对于草药/植物药,兽用中药具有理论系统和实践应用经验丰富等特点,兽用中药的国际化发展,可以全方位推动草药/植物药发展,为全球抗菌药替代和遏制细菌耐药性做出更大贡献。



引起犊牛消化不良症的原因及治疗

犊牛消化不良症是消化机能障碍的统称,是哺乳期犊牛常见的一种胃肠疾病,其特征为不同程度的腹泻。该病对犊牛的生长发育危害极大,要及时治愈,否则会带来巨大的经济损失,严重时导致犊牛死亡。

一、病因分析

1、母畜与幼畜饲养管理不当。发病多在吮乳母乳不久,或出生后1—2天。犊牛吃不到初乳、初乳喂量不足或初乳不卫生,使体内缺乏免疫球蛋白,导致犊牛抗病力低,引起本病的发生。

2、妊娠母畜的不全价营养

尤其是蛋白质、维生素、矿物质缺乏,可使母畜的营养代谢紊乱,影响胎儿正常发育。犊牛出生后表现发育不良、体质衰弱,抵抗力低下。如母乳中缺乏维生素A时,可引起犊牛消化道黏膜上皮角化;维生素B不足时,可使胃肠蠕动机能障碍;维生素C缺乏时,可减弱幼畜胃的分泌机能,这些因素均可成为犊牛腹泻的诱因。

3、犊牛周围环境质量差。如温度过低、圈舍潮湿、缺乏阳光、闷热拥挤、通风不良、卫生条

(李海明)

抓好奶牛春季饲养 这些方法很重要



■资料图片

春季气温转暖,奶牛的采食量增加,消化吸收能力增强,整体机能改善,所以产奶量和奶的质量也会提高,是全年保证高产高收入的重要时间。但是春季气温变化频繁,奶牛经过一个漫长的冬天,春季发情又旺季,也是各种微生物生长繁育的时间,所以春季做好饲养管理,对后面的高生产性能是非常关键的。

抓好环境卫生管理

奶牛喜欢干燥清洁的环境,喜食新鲜饲料,饲喂时应少给勤添。奶牛下槽后应清除圈槽中剩余的草料,打扫地面。定期刷洗水槽,保持饮水的清洁。及时清除粪便,并常在舍内撒些石灰粉或草木灰。既可降低舍内湿度,也可消毒防病,有利于提高产奶量。运动场内的粪便也要及时清理,保持平整、干燥、清洁,防止积水。圈草料堆放应整齐、干净,以避免病菌污染或霉变。

注意圈内通风、保温

及时清除牛粪尿,适宜通风,保持干燥,以免引发奶牛呼吸道疾病。早春最好使室温达到10℃左右,这样的温度既有利于泌乳,也能提高饲料利用率。要注意封堵牛舍四周墙壁的漏洞、装好门窗玻璃,挂上门帘、窗帘,圈内铺厚褥草,防止寒风侵入。

减少对奶牛应刺激

强烈的噪音会使奶牛产生应激反应,破坏奶牛的正常活动规律,产奶量下降,或出现低酸度酒精阳性乳,因此,应避免令人围观。轻柔的音乐会使奶牛感到舒适,有利于泌乳性能的发挥。

注意饲料搭配和卫生情况

奶牛的饲养受到季节、气候变化的影响。春季应该是过渡性饲养,注意把泌乳阶段饲养和季节饲养有机结合起来,日粮的搭

配、饲养工艺的变更都必须逐渐进行,避免骤然改变。春季饲料过渡浓度为“稠→中→稀”,饲料过渡温度为“热→温→凉”。另外,要禁喂带有冰冻和发霉的饲料。

做好疾病的防治

加强防疫:春季历来是防疫的重点阶段,春季易发生的奶牛流行病有流感、口蹄疫、寄生虫病等。

要加强春季检验,有条件的对牛群进行采血化验,然后进行牛群免疫,一般口蹄疫一年2—3次,春季是必须注射免疫疫苗的。要保证牛圈舍的干燥清洁,有条件的要经常消毒,平时也要做到出入口处撒石灰消毒,舍内定期消毒,消毒液要定期更换,酸性碱性交替使用。

驱虫

春季一般是驱虫比较好的季节,对肌肉注射伊维菌素,也可以口服驱虫药,例如盐酸左旋咪唑等,要达到虫卵双驱的效果。

注意犊牛使用驱虫药的剂量,一般犊牛断奶前不建议驱虫,奶牛怀孕中不能驱虫,产奶中使用驱虫药要按规定停止送奶。

疾病治疗

春季牛舍粪便如果不及时清除,牛躺长时间浸泡在其中易引起蹄病,这时要注意环境清理与消毒,防患于未然,对常发的跛蹄病(腐蹄、关节炎、脓肿)做到积极治疗。

冬季饲料过于单一,春季很多养殖户会增加如豆渣、酒糟等饲喂奶牛,这时候牛群一次采食过多就会引起前胃疾病,因此注意饲喂时逐渐过渡,掌握好牛群正常的采食量就可以预防前胃病。同时做到及时发现,早期防治,减少疾病的发生发展非常关键。

(据《农业科技报》)