



Antivenom Shortage in the Early 21st Century and Its Countermeasures

Shi Wei-ren

Clinical Medical College, Suzhou Vocational Health College, Suzhou, China

Email address:

shiweiren@szhct.edu.cn

To cite this article:

Shi Wei-ren. Antivenom Shortage in the Early 21st Century and Its Countermeasures. *Science Discovery*. Vol. 11, No. 5, 2023, pp. 175-182. doi: 10.11648/j.sd.20231105.11

Received: August 22, 2023; **Accepted:** September 6, 2023; **Published:** September 27, 2023

Abstract: Since the introduction of domestic antivenom in the 1970s and 1980s, with the improvement of medical conditions in China after the reform and opening up, it has basically achieved popularization from the 1990s to the first few years of the 21st century. However, with the establishment of the socialist market economy and the completion of the medical and health reforms, the supply of antivenoms, which were originally sufficient, began to be in short supply. In order to solve the supply problem of shortage drugs such as antivenom, the national and local health authorities have carried out beneficial explorations to establish a shortage drug guarantee mechanism. The academic circle has also restarted the research on traditional Chinese medicine snakebite preparations and antivenoms that have been completed in the 20th century, and has been establishing provincial and municipal snakebite treatment centers and cross-regional snakebite treatment bases, conducting international snakebite treatment and making research collaborations to actively respond to the current shortage of antivenoms. Since entering the 21st century, the problem of poisonous snakebite has retreated in a secondary position in the medical community, and the research on progress in this area has basically no longer attracted the attention of the academic community. In fact, the tension of contemporary snake bite medical resources is not only domestic, but also showing a stronger status quo in the world, and is becoming a medical problem that cannot be ignored. This article uses the time-delayed research method, systematically combing the repeated fluctuations of anti-snake-toxic serum supply before 2000 to these years, as well as the relevant historical facts of the re-development and application of drugs such as traditional Chinese medicine snakebite preparations for alternatives. The attention of the academic and relevant departments attracted the attention of this issue, and the early prevention of snake bite in order to take into account the "green water and green mountains" policy and ensure the health of the people's lives are hoped to be taken.

Keywords: Antivenom, Traditional Chinese Medicine Snakebite Preparations, Shortage of Drugs Guarantee, Traditional Chinese Medicine

21世纪初的抗蛇毒血清短缺及其应对

师为人

苏州卫生职业技术学院临床医学院, 苏州, 中国

邮箱

shiweiren@szhct.edu.cn

摘要: 国产抗蛇毒血清自20世纪70至80年代问世以来, 随着改革开放后全国医疗条件的改善, 到20世纪90年代至21世纪最初几年内基本实现了普及。然而, 伴随社会主义市场经济的建立和医药卫生改革的完成, 原本供应充足的抗蛇毒血清却开始出现短缺。为解决诸如抗蛇毒血清等短缺药品的供应问题, 国家和地方卫生主管部门进行了建立短缺药品保障机制的有益探索, 学界也重启了已毕于20世纪的中药蛇伤制剂和抗蛇毒血清研究, 并通过建立省、市级蛇伤救治

中心和跨区域蛇伤救治基地和开展国际蛇伤救治和研究协作等方法积极应对当前的抗蛇毒血清短缺。由于进入21世纪以来,毒蛇咬伤问题在医学界已退居次要位置,这方面的进展研究基本不再吸引学界的关注。事实上,当代蛇伤医疗资源的紧张不仅在国内,而且在全世界都呈现出愈演愈烈的现状,正在重新成为一个不容忽视的医学问题。本文通过运用历时研究法,系统梳理自2000年至近年抗蛇毒血清供应的反复波动,以及作为替代方案的中药蛇伤制剂等药物的再研发和再应用的相关史实,希冀引起学界和有关部门的重视,为兼顾“绿水青山”和保障人民生命健康而提早防范蛇伤问题的卷土重来。

关键词: 抗蛇毒血清, 中药蛇伤制剂, 短缺药品保障, 中医药

1. 引言

进入21世纪以来,抗蛇毒血清的普及趋势总体呈现“一多两少”的特点,即“使用单位增多,单位储备量减少,市面流通种类减少”,与生产厂家的“生产种类减少,产量不稳定,受市场规律影响”相对应。这趋势在2005年版和2010年版《中华人民共和国药典》中可见端倪:2005年版《中华人民共和国药典·三部》中首次收录了抗蛇毒血清,包括抗五步蛇毒血清、抗银环蛇毒血清和抗眼镜蛇毒血清;而2010年版《中华人民共和国药典·三部》中收录的抗蛇毒血清改为抗蝮蛇毒血清、抗五步蛇毒血清、抗银环蛇毒血清、抗眼镜蛇毒血清以及各自对应的冻干抗蛇毒血清。这至少反映了以下几个讯息:1.蝮蛇咬伤在两版药典颁布间隔的几年中逐渐引起重视,抗蝮蛇毒血清得到普及;2.几年中五步蛇、银环蛇、眼镜蛇咬伤始终存在;3.抗蝮蛇毒血清、抗金环蛇毒血清尚未普及,甚或不再生产;4.抗蛇毒血清的消费端存在延长抗蛇毒血清储备时间的需求,因此厂家采用了冻干生物制品工艺。从这些讯息中可以管窥国家、厂家与社会的互动。

2. 医药卫生改革与抗蛇毒血清短缺

世纪之交的几年中,我国逐步完成了药品生产的多种所有制改革和全国城镇职工基本医疗保险制度、医疗卫生体制及药品流通体制改革,建立了社会主义市场经济主导下的医保、医疗服务和药品生产、流通体系,将市场竞争机制引入患者择院就医和药品招标采购领域内,意欲通过医院间和药企、医药公司间的竞争解决此前医疗费用和药品价格过快上涨的现象。经过改革,医疗卫生体制改革弱化了公立医院的公益性,改为自负盈亏为主、卫生主管部门减少投入;药品不再仅有省、市医药公司代理销售,改为放开国有与民营医药公司竞价代理,医疗机构的药物采购改为自行集中招标采购[1]。以抗蛇毒血清为例,此类系列产品原由上海生物制品研究所独家生产,自1999年上海生物制品研究所成立合资公司上海赛伦公司技术有限公司(以下简称赛伦公司)后,将抗蛇毒血清的生产全权转交后者。此后,抗蛇毒血清的生产开始受市场影响,出现产量波动部分抗蛇毒血清停产或暂时停产。由于广泛需求的存在,在21世纪最初的15年内抗蛇毒血清的产量和销量总体呈上升趋势,各大蛇防网络中心城市医院的蛇伤科或急诊科均有所储备[2]。然而,由于抗蛇毒血清的有效期限仅

有3年,而各储备医院延续了公益时代不将其列入盈利药品范畴的传统,客观上为其储备量的下降埋下了隐患。

上述改革措施也诱发了医疗机构和药企、医药公司的趋利行为,加剧了总体医药费用的上涨。为此,国务院于2009年发布《关于深化医药卫生体制改革的意见》,对现行医疗体制和药品流通体制再次进行二次改革[3]。二次改革的重点之一,就是将医疗单位自主招标采购药品改为由省一级卫生主管部门向药企进行招标和集中采购。其本意是通过行政力量压低药价,但在实际运行中却出现药品报价虚高的现象,而药价的高企打击了医疗机构的采购意愿,这又反过来影响了廉价高效药的产量[4]。为了保证廉价高效药的基本产量,卫生部于2009年扩充了自1992年初订、2000年以来数次修订的《国家基本药物目录》,并与原先制定的《医保药品目录》合并。

《医保药品目录》所收录药品种类各大医院必须储备且只能按照医保规定的最高零售价报销,其中就包括抗蛇毒血清[5]。此举的实际执行并非尽如人意。

据悉,不同于其它药企虚报药品价格,赛伦公司采取的是诸如将抗蛇毒血清与破伤风球蛋白等捆绑销售的策略,无形中增加了医疗机构的采购成本,造成上述市场负反馈。2008年底,抗眼镜蛇毒血清停产,据称起因系缺少优质蛇毒供源,但之后多年仍未恢复生产。三年后,全国的抗眼镜蛇毒血清储备告罄[6]。期间又因为赛伦公司厂房升级,影响到其它几种抗蛇毒血清的生产,抗蛇毒血清短缺问题集中爆发,相关报道连篇累牍,频现网络和报端。

2010年初,一名在武汉经商的蛇伤患者因在当地找不到抗蛇毒血清救治而被送至广州蛇毒研究所接受注射,引起了社会广泛关注[7]。同年,浙江也报道了多起蛇患者者无抗蛇毒血清治疗的事件,杭州市中医院表示当年夏季的蝮蛇咬伤入院病人日均以十人计,抗蝮蛇毒血清根本供应不上,引起了央视记者的关注和跟进。然而赛伦公司尚未完成新厂房的GMP(《药品生产质量管理规范》)认证,因而无法生产。浙江省中医院最终依靠省内调配,暂时缓解了危机,并借此机会建立了省内抗蛇毒血清应急调剂机制[8],此后每年举办蛇伤救治规范培训班和研讨会,将抗蛇毒血清的应用纳入培训和讨论的内容[9]。同年江西、四川、重庆、广东、广西等省发生水灾,造成大量人蛇接触致使受伤中毒,湖南省因积极调配抗蛇毒血清给上述省、市,且大量收治省内外蛇患者者耗尽了全省储备[10],不得不向北京寻求帮助,调用了军队医院的战备资源[11]。由于上游供应不足,此后四年都未能填补空缺[12]。

次年,抗蛇毒血清的广东代理商——广州沪穗生物制品有限公司反映无货可进,广州新特药房也早已停售抗蛇

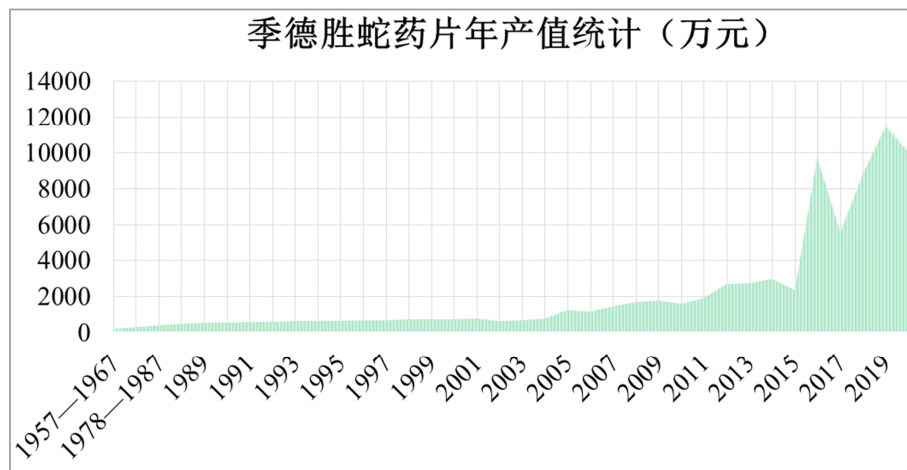
毒血清,这是因为赛伦公司的新厂房在当年乃至下一年仍未投入使用。面对舆论压力,国家食品药品监督管理局对赛伦公司的生产能力做了调查,并向社会保证该公司经升级后年产量将翻番,可于2013年恢复供货[13]。广东省储备有抗蛇毒血清的医疗机构虽多,但储量不容乐观。由于没有抗眼镜蛇毒血清,广东的患者只能花上万元借助血透治疗,或用中草药联合化学药物治疗,亦或中药蛇伤制剂治疗。需要注意的是,没有抗蛇毒血清的治疗将提升后遗症的发生风险[14]。

这样的情况早在20世纪90年代已有预演,当时抗蝮蛇毒血清在尚未普及的情况下就已停产,而直到2013年一名在粤务工人员遭蝮蛇咬伤几近丧命,这一情况才随此番“血清荒”被报道出来。广东省各级蛇伤急救研究网点单位普遍仅储备有1~2人使用量的抗蛇毒血清。据统计,广东省每年抗蛇毒血清需求量最高可达5万支,而当时赛伦公司的年产量仅有10万支。除产量不足外,部分医药公司在广东省卫生主管部门组织的抗蛇毒血清招标时也有弃标的现象(广东省的经销商包括广州医药有限公司、国药控股广州有限公司和深圳一致药业有限公司)。对此,广东省开通了廉价高效药品绿色通道,但收效不大。广东省中西医结合学会随后建立起了省内抗蛇毒血清信息公共沟通平台,希冀提高该省抗蛇毒血清的调配效率[15]。

赛伦公司于2013年底恢复了抗蛇毒血清的生产,然而在该生物制品长达9个月的生产周期中,“血清荒”已蔓延至北京。2014年8月19日,一位眼镜蛇咬患者者所在医院寻遍全国,终于从云南某医院调来了一支抗眼镜蛇毒血清,

最终治愈。结合上文不难推断,该案例中的抗蛇毒血清为过期未处理药品。虽然20世纪90年代祁门蛇伤研究所已做出过非常时期使用过期抗蛇毒血清的建议,且已证实仍然具有疗效[16],但这在建立了现代医院药物管理和报废制度的今天基本已不具有操作空间,这位患者的得救无疑具有偶然性。而稍早时候苏州的一例蝮蛇咬患者就没有这么幸运,从而引发了要求卫生主管部门财政补贴,以维持抗蛇毒血清供应的社会呼声[17]。这两次事件经央视新闻播出,并被认为是“市场失灵”的表现。

事实上,抗蛇毒血清的定价在2015年上半年之前并未完全受市场规律支配,不同品种抗蛇毒血清的零售单价自21世纪初由国家发展和改革委员会规定在250~500元后未曾出现过价格波动。但从2015年下半年开始,抗蛇毒血清随原材料和检测费涨价,次年超出医保最高零售价100多元,而医保最高零售价没有及时提高,又有《医保药品目录》限价的存在,使得医院每使用一支抗蛇毒血清会亏损100多元。此前医院已因储备成本高、报废率高等原因逐年减少储备,自此储备意愿进一步受到打击。以苏、皖两省为例,南京都市圈内各市、县一度全部依赖江苏省中医院的储备[18]。2016年,南京发生了眼镜蛇养殖场毒蛇外逃事件,令江苏省本已窘迫的储备量更加紧张,季德胜蛇药片等中药蛇伤制剂和胰蛋白酶的医用价值再度凸显[19]。抗蛇毒血清价格突破医保限额使得群众只得自己负担其不断上涨价格,从经济层面将需要抗蛇毒血清的患者推向传统治疗手段。与此相应的是,近年中药蛇伤制剂的销量逐年上升(下见图1)。



注: 图中反映了2009年“血清荒”和2015年抗蛇毒血清市场定价放开后季德胜蛇药片的需求量的变化趋势

图1 中药蛇伤制剂销量走势。

3. 短缺药品保障机制的形成及影响

为解决抗蛇毒血清等药品的短缺问题,早在2011年江苏省已基于市场思维出台了《江苏省运用价格杠杆促进廉价、短缺药品生产、供应的意见》,并尝试制定《廉价短缺药品目录》对省内短缺药品进行统一定价,且在卫生主管部门集中采购中不再以价格高低为中标依据,将该类药品的医保报销比例上调至甲类药物水平[20]。

2013年江苏省下发《江苏省短缺药品供应保障方案》,准备在南京、徐州、淮安、泰州选择较大的药品批发企业为依托建立短缺药品储备点[21]。同年,首批廉价短缺药品统一定价开始执行,由卫生主管部门补助生产方和经销方[22],但直到苏州蛇伤致死事件(见上文)后才将抗蛇毒血清纳入新一批统一定价药品清单,据称系由于包括抗蛇毒血清在内的17种2015年版《廉价短缺药品目录》新增药品在定价问题上存在争议[23, 24]。值得一提的是,江苏省还建立了健全的短缺药品动态监测机

制,搭建动态信息交流平台,并在各储备点设立了短缺药品库存量预警线[25]。之后该省又陆续完善了“省—市—县”三级短缺药品网络监测体系,建立国家级短缺药品监测哨点、药品流通企业监测哨点,并在月底前由市、区卫计委整理当月药品短缺信息,实现药品短缺报告每月动态清零[26]。这些措施受到国家关注。

2014年起,国家卫生与计划生育委员会等八部委开始了全国短缺药品国家统一定价试点,并配套出台取消零售限价、建立卫生主管部门阳光采购平台(该措施最先在广东省试用)、建立常态储备机制和优先注册审批等措施[27]。当年6月又启动了招标定点生产,用行政力量介入短缺药品的生产[28]。次年,赛伦公司的抗蛇毒血清产量有所提升,且恢复了抗眼镜蛇毒血清的生产[29]。2016年11月8日,国务院发布《国务院深化医药卫生体制改革领导小组关于进一步推广深化医药卫生体制改革经验的若干意见》,要求全国各级卫生主管部门学习贯彻[30],2017年又通过了《关于改革完善短缺药品供应保障机制的实施意见》,当年6月底开始执行[31]。由于得到国家补助,2017年赛伦公司的抗蛇毒血清等产品亏损逐步缩小,此后实现盈利,市面上的抗蛇毒血清供应也一度恢复正常[32]。

然而好景不长,由于赛伦公司再次进行厂房升级,2018年末全国抗蛇毒血清储备再度紧缺。赛伦公司自身的储备也仅剩抗蝮蛇毒血清,对长江以南地区的蛇患于事无补,专利垄断、独家生产的弊端再次暴露[33]。2019年8月17日,佛山市第一人民医院因没有抗蛇毒血清,无力救治一名患者而与其家属对簿公堂。广州中医药大学第一附属医院李信平曾借助广州市的媒体向全社会预警,杭州市中医院的小王勇也反映当年的抗蛇毒血清入不敷出。浙江省经2009年“血清荒”之后建立了全省抗蛇毒血清应急调配机制,照旧调用了战略储备的抗蛇毒血清予以缓解,但依然难以为继[34]。更重要的是,随着我国经济发展转向内循环,更多的资金涌向城市基础设施建设,城市外来打工人口逐年上升[35],蛇伤患者有增无减。另外,随着最高零售限价的取消,抗蛇毒血清的价格也水涨船高,至2020年单价已涨到988~2189元,且不再纳入医保药品范围(参见2018年至今的《国家医保药品目录》)。

2021年8月赛伦公司在科创板上市,这对未来抗蛇毒血清的价格势必会有很大影响。伴随价格飙升,还出现了医疗机构将未使用的抗蛇毒血清退回厂家的情况[33]。与此同时国务院发布的《国务院办公厅关于进一步做好短缺药品保供稳价工作的意见》,随后又出台了《国家短缺药品清单管理办法(试行)》[36],再次试图用行政手段保障短缺药品的储备。可见市场行为始终占据强势地位,相较之下行政力量的影响有限。不过,由于近年对蛇类养殖和活蛇的商品流通(以餐饮业为主)的控制力度空前,城市蛇伤问题得到了某种程度的缓解。

4. 抗蛇毒血清短缺应对措施探索

4.1. 几种新的中药蛇伤制剂的开发

为应对市面上抗蛇毒血清的供应不足,同时基于对血清致过敏反应的顾虑,国内外蛇防研究人员都在坚持非抗

蛇毒血清类蛇伤药物的开发,并普遍认为非出现全身中毒症状不必要使用抗蛇毒血清。针对局部治疗,我国蛇伤工作者运用中草药、中药蛇伤制剂、化学药物和其它生物制品的中西医结合治疗模式已经相当成熟,在全国乃至全球抗蛇毒血清短缺的时代背景下,中国的相关研究仍在有条不紊地继续进行。

江苏常州市第六人民医院开发的丹参酮IIA磺酸钠注射液,可配合抗蛇毒血清缓解蛇患者处的瘀血肿胀,兼保护肝肾[37],并在一定程度上节省抗蛇毒血清的用量,区别于国外行患处附近大剂量注射抗蛇毒血清解毒的做法[38]。该注射液改良自20世纪70年代研制出的丹参注射液,原本系治疗冠心病用药,2000年由南通市中医院首先尝试用于蝮蛇咬伤的治疗。由于蝮蛇毒属于混合毒素,含有溶血酶和凝血酶,因此蝮蛇咬伤的症状有中医火毒证的特征,可用丹参煎剂活血祛瘀,经剂型改良即为单方丹参注射液。为增强活血散瘀、止血定痛的功效,南通市中医院在原方基础上加入了降香,制成了复方丹参注射液。经试验证明,复方丹参注射液确能缩短疗程[39]。常州市第六人民医院于2004年做了丹参注射液促进蝮蛇咬伤病变肿胀部位恢复的临床功效观察,认为疗效显著,值得基层推广[40]。不过,无论是丹参注射液还是复方丹参注射液,其旧有提取工艺都会残留大量不溶杂质,为此江苏常州市第六人民医院从丹参中提取出丹参酮IIA,经过磺化后大大增强有效成分的水溶性,从而避免了旧制剂的副作用[41]。

国产抗蛇毒血清的储备不足对需要交叉配型或大剂量使用才能中和的、几种没有直接对应抗蛇毒血清的蛇毒中毒病例影响更加严重,比如用大剂量抗五步蛇毒血清中和青竹蛇蛇毒的疗法[42]。受青竹蛇蛇患和缺少抗五步蛇毒血清困扰的福建在进入21世纪后,以福建中医药大学附属人民医院为代表的医疗机构再次重拾20世纪的中药蛇伤制剂研发传统,将该院黄小宾(黄守林之子)的蛇伤方药改良为蛇伤胶囊,同时针对临床上的不同转归配合使用该院常用方案:三草汤加“蛇伤十三味方”保护肾功能、内服或外敷该院自制三黄散消肿以及针刺八邪、八风穴放血排毒减压,严重呼吸衰竭行呼吸机辅助维持呼吸[43,44]。2003—2014年,该院又逐步增添了“汗法解毒治疗蛇伤”和“中药熏洗治疗蛇伤”疗法,形成“福建黄氏蛇伤学术流派技术专利”[45]。该项技术专利被认为是“在当前抗蛇毒血清极度匮乏的情况下……有利于发挥中医药优势,扩大中医药的影响力”的重要发明成果,获得2017年全国民族医药学会科技成果一等奖,当时已在江西省中医院、江西吉安新干县中医院、福建长乐市中医院、福建三明市中西医结合医院、福建尤溪县中医院等医疗机构应用于临床[46]。

顺带一提,截至2017年,20世纪研发出的各类中药蛇伤制剂(见附录)中,尚在生产的仅余季德胜蛇药片、南通蛇药片、祁门蛇药片、上海蛇药片、广东蛇药片、蛇伤解毒片(广东)、广州蛇药片、湛江蛇药片、福建蛇药片、蛇伤解毒片(福建)、青龙蛇药片和红卫蛇药片[47],这些制剂不足以满足国内所有品种毒蛇致伤的救治需求。中、西蛇伤药物均供应不足构成各级医院重启中药蛇伤制剂研发的内在动机。

4.2. 血清短缺背景下的抗蛇毒血清再研究

医药专家的抗蛇毒血清短缺问题解决思路可以概括为“开源”和“节流”两个方面。“开源”指的是研发新的抗蛇毒血清，“节流”则是利用单价抗蛇毒血清交叉中和效应，用既有品种的抗蛇毒血清直接替代或混合调配成多价抗蛇毒血清替代短缺（或没有生产）的品种，以及延长抗蛇毒血清的保存年限、采用更方便运输的剂型从而扩大使用范围等。

20世纪末，国外开始研究鸡卵黄抗蛇毒血清抗体(IgY)[48]，随后由广州医学院的孔天翰引入中国，并进行研究。2007年于广西南宁召开的第八届中国生物毒素学术研讨会上，孔天翰、刘四红汇报了广州医学院蛇毒研究所对制备鸡卵黄抗眼镜蛇毒血清的初步实验，并发现该血清对眼镜蛇毒、眼镜王蛇毒中和效果显著，对金环蛇毒、银环蛇毒、蝰蛇有一定交叉中和效应，对蝮蛇毒没有中和效应[49]。据称，该血清具有“易免疫、易提取、产率高、效价高、零致敏”等传统马血清所不具备的优点[50]。该研究所进一步制备出实验室双价口服抗蛇毒血清，已通过对眼镜蛇、蝰蛇毒中毒小鼠的保护实验，但这种抗蛇毒血清仍暴露出“容易污染、注射困难、吸收较慢”等缺点，目前这种多克隆技术仍处于实验之中[51]。与之相对，国际前沿的寡克隆技术于近年由广西医科大学引入中国。该技术旨在运用蛇毒蛋白组学和抗蛇毒血清组学制备多价生物合成寡克隆抗蛇毒血清(BOA)[52]，而蛇毒—血清蛋白组学的兴起又为单价抗蛇毒血清交叉中和法的发现创造了可能。

中国单价抗蛇毒血清交叉中和法最早由成都军区疾病预防控制中心军事医学研究所和云南农业大学动物科学技术学院提出。基于蛋白组学研究，上述两个单位合作发现抗蝮蛇毒血清和抗五步蛇毒血清可中和青竹蛇毒和烙铁头蛇毒、抗银环蛇毒血清可中和金环蛇毒、抗眼镜蛇毒血清可中和眼镜王蛇毒等[53]，之后又对9种国产抗蛇毒血清进行相互交叉中和试验和中和效价测定，发现除抗五步蛇毒血清只能中和烙铁头蛇和青竹蛇毒外，抗蝮蛇毒血清能中和五步蛇、烙铁头蛇、蝰蛇和青竹蛇毒，其中对五步蛇毒和蝰蛇毒的中和比为自身中和比的2倍，青竹蛇毒为4.8倍，烙铁头蛇为0.8倍。抗眼镜蛇毒血清对眼镜王蛇毒的中和比为自身中和比的1.2倍。其余6种单价抗蛇毒血清互相之间都没有交叉中和效应。所以抗五步蛇毒血清、抗银环蛇毒血清和抗眼镜蛇毒血清为必须生产的抗蛇毒血清，但是由于这三种抗蛇毒血清的效价在现有技术条件下已无法再获得较大提升，因此对金环蛇和蝰蛇咬伤的替代治疗效果较差（眼镜王蛇咬伤可通过抗眼镜蛇毒血清和抗银环蛇毒血清的混合调配治疗）。对此，成都军区疾病预防控制中心军事医学研究所和云南农业大学动物科学技术学院的代表在第八届中国生物毒素学术研讨会上呼吁，应当恢复对抗金环蛇毒血清和抗蝰蛇毒血清的生产[42]。

成都军区疾病预防控制中心军事医学研究所和云南农业大学动物科学技术学院不仅向学界和社会发出呼吁，而且开始合作进行新型抗金环蛇毒血清、抗眼镜王蛇毒血清以及抗青竹蛇毒血清的研发[54, 55]。此外，这两个研究单位对此前精制国产抗蛇毒血清存在的纯度较低、活性片段

收集率较低、生产周期较长等问题进行过工艺改良研究，同时于中国首创冻干工艺以延长抗蛇毒血清的保存年限，方便储藏、运输。这些工艺改良提高了临床上运用抗蛇毒血清进行蛇伤治疗的效率，降低了过敏反应的风险，也在一定程度上缓解了中国抗蛇毒血清短缺的窘迫[56]。

4.3. 省、市级蛇伤救治中心和跨区域蛇伤救治基地的建立

考虑到基层抗蛇毒血清储备困难，一些省份在当地蛇伤救治医院的急诊科的基础上建立了省级和市级蛇伤救治中心，对抗蛇毒血清进行集中储备。这一举措在2010年后进入快速发展阶段，并出现了位于多省交界地区的跨区域蛇伤救治基地，显然是受到抗蛇毒血清短缺、基层无力救治、蛇防网络中心城市医院储备不足等因素的影响。

继深圳市蛇伤救治中心成立后，福建蛇医黄守林之子黄小宾以福建省人民医院为依托，于1999年成立福建省蛇伤救治中心，为基层尤其是山区蛇伤患者提供规范化救治。该中心系中华中医药学会外科分会蛇伤与蛇毒专业委员会副主委单位，曾于2013年申报国家级中医学学术流派——福建黄氏蛇伤学术流派并获得通过，随后在宁德市中医院、三明市中西医结合医院、晋江市中医院、尤溪县中医院、柘荣县中医院、建阳市中医院、长宁区中医院、江西省新干县中医院等8家市、县级中医院设立福建黄氏蛇伤救治二级工作站，并可通过远程会诊为全省蛇伤危急重症病人提供救治。此外，还为基层医疗机构提供蛇伤规范治疗培训指导。据称，该中心近年各品种抗蛇毒血清储备齐全且足量，且自2011年起每年举办一期国家级蛇伤规范化救治学习班，每期培训200~250名基层学员和2~3名二级站进修医疗人员。该中心还编写了两版《蛇伤救治手册》，借助义诊、社区宣传和二级工作站的日常科普等场合向社会免费发放，对减少误诊、误治和降低伤残率、死亡率起到一定积极作用。另外，该中心还延续了上世纪采集、研究民间单、验方的传统[57]。

尽管如此，仍达不到闽粤赣三省交界多山地区蛇伤病患的救治需求。此外，中华中医药学会外科分会蛇伤与蛇毒专业委员会于2015年授权龙岩市第一医院成立闽粤赣边蛇伤救治基地，覆盖闽西-粤东-赣南山区，实现了三省蛇伤急救（研究）网络的对接[58]。同年，浙江丽水市中心医院成立市蛇伤救治中心，与浙江省医学会急诊分会和浙江省化学中毒救治基地合作定期举办急性中毒诊治学习班，同时为全市各级卫生机构医疗人员普及规范化蛇伤救治法[59]。随后，浙江省又先后建立起浙江省中医院附属丽水市松阳县人民医院、浙江省中医院下沙和滨湖院区等抗蛇毒血清调配点，浙江省中医院还组建“省中蛇伤救治团队”定期在全省巡回举办省蛇伤规范救治研讨会，同时走访了解各地区的情况，帮助建立地区性蛇伤救治中心（二级中心）和市、县级蛇伤救治站（三级站或分中心），这些二、三级救治单位由一个一级培训中心（基地）进行统筹，建立浙江省蛇伤救治培训基地下属三级蛇伤救治系统，进一步完善了浙江省抗蛇毒血清应急调配机制[60]。

同样，为方便两省（区）交界地区蛇伤病患的救治，广东肇庆市第三人民医院早在2006年7月就成立了肇庆市

蛇伤救治基地，并特聘广西蛇伤专家余培南任顾问，由该院钟建荣、何志球、容彩莲、梁碧丹等医师随其学习。该中心定期举办培训班，为基层医疗人员普及规范化蛇伤急救技术、定期下乡巡诊并免费派发余氏专著等资料，建立基层病例快速转送通道，保证山区严重患者能够及时获得抗蛇毒血清注射[61]。该中心还承办过广东省蛇伤学术会议，会后广东省中西医结合学会将该中心列为附属蛇伤急救网点医院。除日常救治工作外，该中心还负责筹备、召开全国学术会议、举办全国范围的各种类型的蛇伤救治培训班和进修班、组织中国代表参加国际学术会议以及重新发掘和整理民间单、验方临床研究等[62]。2009年“血清荒”以后，广州市第一人民医院也成立了广东省毒蛇伤救治中心，并与广州中医药大学第一附属医院、广州市第十二人民医院、南方医科大学第五附属医院等共同构成广东省蛇伤急救网点和抗蛇毒血清储备点[63]。

凡与肇庆成立蛇伤救治基地几乎同时，广西梧州市中西医结合院成立了梧州市蛇伤救治中心，并与肇庆市蛇伤救治基地、肇庆市疾病预防控制中心、梧州市中医院和梧州市民族医药研究院共同发起毒蛇咬伤重、危重症评级和诊断标准研究，以求规范和统一蛇伤危重症的诊治[64]。近年广西多数市、县、自治州均成立了蛇伤救治中心，由广西医科大学的广西蛇伤救治中心进行统筹[65]。此时全国进入了成立蛇伤救治中心的高峰期[66]，以广西、贵州、云南等此前未能建立基层蛇伤防治网络的省（区）在此番以蛇伤救治中心为核心的蛇伤救治网络建设的热潮中在一定程度上填补了过往的缺憾。不过，直到目前蛇伤救治网络的覆盖率仍不够高，各蛇伤救治中心的运作模式、管理机制和实际治疗效果参差不齐，抗蛇毒血清的储备情况也不甚乐观。为此广西蛇伤救治中心又提出了“建设蛇伤防治三级管理体系”的构想，主要包括蛇伤质控管理体系、蛇伤救治体系和蛇伤预防体系[67]，将各省、市级蛇伤救治中心有效串联起来，同时完善各省内部蛇伤救治管理体系，提高救治效率和质量。

4.4. 国际蛇伤救治和研究协作的开展

经过国内外多年的交流和学习，东盟国家的蛇防工作在亚洲蛇伤学会的指导下日益完善，蛇防人员的数量也较之前有了很大提升。据悉，东盟国家的蛇伤治疗没有独立的蛇伤科建制，完全从属于急诊医学，且蛇伤的民族医学疗法不发达，但拥有世界级的毒蛇研究所和先进的抗蛇毒血清生产线（泰国皇家毒蛇研究中心），所生产的部分品种抗蛇毒血清流通于我国港澳地区（如抗金环蛇毒血清、抗眼镜蛇毒血清、抗青竹蛇毒血清、抗蝰蛇毒血清等，保质期5年），与我国的几款抗蛇毒血清共同流行于港澳地区，互相补充。这在全球抗蛇毒血清供应不足的情况下成为一种优势。此外，台湾产的港澳台特优品种毒蛇的抗蛇毒血清在港澳也有少量储备，这为通过境内外抗蛇毒血清互通解决短缺问题提供了借鉴（迄今为止我国仅有抗蛇毒血清出口而无进口）[68]。

华南作为蛇防研究发达地区和“一带一路”对接东盟国家的前沿地区，在双方的蛇防学术交流中更多扮演了东道主角色。2016年10月22~23日，由广西医科大学主办、

广西急诊医学会和中西医结合广西急救医学会等承办的第一届中国—东盟急诊医学国际高峰论坛在南宁召开，其中包括蛇伤与中毒分论坛，交流了各国的蛇伤急救技术，并开展了急诊急救综合技术培训班，由各国与培代表回国逐级普及[69]。次年12月14~16日举行的第二届论坛参会代表达千余人之多（主办方、承办方、举办地点未变），盛况尤胜上届，并邀请到我国香港、台湾地区代表参会，香港东区尤德夫人那打素医院的陈立华、刘炳发和台湾省台中荣民总医院的毛彦乔等代表介绍了港台地区的蛇防情况，并与各省专家交流经验，进一步加强了两岸三地间蛇伤救治的联系[70]。

第三届论坛召开于2018年10月11~14日，主办方新增了海南医学院，承办方增加了海南医学院第一、第二附属医院，与会人员的规模亦有所扩大。这次会议由广西医科大学牵头成立了中国—东盟医院合作联盟急诊专科跨境医院联合体，建成以广西医科大学第一、第二附属医院为中心、梧州市中医院和肇庆市蛇伤救治基地为副中心、辐射港澳台和东盟国家的蛇伤急诊救治体系，并在一定程度上在该医联体单位内部实现蛇伤救治资源共享[71]，同时号召中国蛇伤工作者成立“中国蛇伤救治联盟”，吸纳全国各级蛇伤救治中心，构建一个病例信息共享和便于医疗资源调配的体系[72]，并推动国内（外）形成广泛的蛇伤治疗共识①。

5. 结语

20世纪末的医药卫生改革将抗蛇毒血清的生产、供应和储备转由市场调控，但抗蛇毒血清的定价仍长期由政府控制，而其生产成本随着原材料价格上涨，这首先打击了厂家的生产意愿，同时也打击了医药公司的采购意愿。进入21世纪后，蛇伤发生率虽然有所上升，但相较其它病种，其重要性大大降低，使得蛇伤渐为各级医疗机构所轻视而减少抗蛇毒血清的储备。抗蛇毒血清的生产、销售、储备的下降构成了抗蛇毒血清的短缺的根本原因。随后，政府出台短缺药品保障方案，将抗蛇毒血清纳入医保，并试图强制各级医疗机构储备，但由于未及时调整医保限额，使得各级医疗机构因储备抗蛇毒血清而面临亏损，进一步降低了各级医疗机构的储备意愿。为应对抗蛇毒血清的短缺，学界重启了中药蛇伤制剂和抗蛇毒血清的研究，希望从“开源”和“节流”两方面入手解决蛇伤药物短缺的问题。尚在生产的中药蛇伤制剂的销量也随抗蛇毒血清的短缺而上升。同时，各省、市、自治区纷纷组建蛇伤救治中心和跨区域蛇伤救治基地作为抗蛇毒血清的专门储备点和调配单位，并开展国际蛇伤救治协作，从国内外两方面进行努力。随着蛇伤急救（研究）网络对全国的覆盖和国内外蛇伤救治体系的接轨，以及WHO组织蛇伤急救规范在全球的普及，蛇伤救治进入了崭新的时代。

① 《2018年中国蛇伤救治专家共识》由中华医学会急诊医学分会、中国中西医结合学会急救医学分会蛇伤救治学组、中华中医药学会外科分会蛇伤与蛇毒专业委员会和蛇协的专家共同起草，反映了中国中、西医蛇伤救治已全面转向急诊医学体系，且不再使用此前形成的国内标准，改以国际标准为准。中医药在该共识中仅作为替代医学出现。

参考文献

- [1] 白剑峰.医改带来了什么 [J]. 慢性病学杂志, 2001 (2): 37-38.
- [2] 欧阳向华, 卢德文, 周宁, 等. 常见毒蛇咬伤早期中毒的快速诊治 [J]. 现代医院, 2008, 8 (4): 53-54.
- [3] 佚名. 中国医改发展报告2009~2014 [M]. 中国协和医科大学出版社, 2015: 79.
- [4] 朱幼棣. 招标采购未解决重要问题 [J]. 中国医院院长, 2011 (12): 1.
- [5] 席晓宇, 陈聪, 褚淑贞. 国家处方集中基本药物使用情况对比研究 [J]. 药品评价, 2011, 8 (16): 4.
- [6] 孔绶衡. 毒蛇及狂犬咬伤中毒方 [J]. 上海中医药杂志, 1956 (9): 35.
- [7] 武汉一女子被五步蛇咬伤 急飞广州注射血清救命 [N]. 楚天都市报, 2010-01-26 (1).
- [8] 全国蛇伤者剧增市中医院抗蝮蛇毒血清紧缺 [N]. 都市快报, 2010-07-23 (1).
- [9] 蛇伤救治“浙江模式”: 或可率先实现浙江蛇伤救治“零死亡率”, 实现单病种浙江省年度零死亡率 [EB/OL]. 好大夫在线, 2019-10-26. <https://www.haodf.com/neirongwenzhang/8064651649.html>.
- [10] 抗蛇毒血清长沙告急 [N]. 长沙晚报, 2010-07-29 (1).
- [11] 全国抗蛇毒血清告急 北京仅一医院存抗毒血清 [N]. 新京报, 2010-10-19 (1).
- [12] 湘西州抗蛇毒血清短缺之困亟待破解 [N]. 团结报, 2014-03-30 (1).
- [13] 佚名. 国家食品药品监管局核实抗蛇毒血清供应情况 [J]. 世界临床药物, 2012, 33 (9): 1.
- [14] 没抗蛇毒血清, 伤不起 [N]. 广东科技报, 2011-09-17 (4).
- [15] 抗蛇毒血清短缺之困如何解 [N]. 中国医药报, 2013-04-23 (7).
- [16] 汪国和. 特殊情况下应用过期抗蛇毒血清的体会 [J]. 蛇志, 1994, 6 (1): 1.
- [17] 救命血清一剂难求, 背后是“市场失灵” [N]. 新京报, 2014-08-21 (1).
- [18] 毒蛇频出没救命血清短缺 业内: 成本高但医保报价低 [EB/OL]. 央广网 (搜 狐 网), 2016-08-09. https://www.sohu.com/a/109755457_362103.
- [19] 20支抗蛇毒血清连夜调往南京六合, 卫计委发布中毒急救办法 [EB/OL]. 澎湃新闻, 2016-10-11. https://www.thepaper.cn/news/Detail_forward_1541509.
- [20] 江苏统一廉价短缺药价格 [N]. 江苏法制报, 2012-07-18 (A01).
- [21] 江苏短缺药有望省内定点生产 宁徐淮泰四城还要建“仓库” [N]. 现代快报, 2013-01-17 (1).
- [22] 江苏推行廉价短缺药价格保护机制 [N]. 江南保健报, 2013-04-25 (A21).
- [23] 短缺药储备江苏发力 定价仍是难题 [N]. 医药经济报, 2013-08-21 (A01).
- [24] 江苏新增17种短缺救命药 [N]. 扬子晚报, 2015-04-16 (A06).
- [25] 江苏今年完善省级短缺药储备制度 [N]. 金陵晚报, 2015-01-28 (A04).
- [26] 本月起, 江苏建立短缺药信息“零报告”制度 [N]. 金陵晚报, 2017-08-03 (B01).
- [27] 低价药将取消最高零售限价 对市场供应短缺药品试点国家统一定价 [N]. 乌鲁木齐晚报, 2014-04-16 (10).
- [28] 李木元. 国家取消低价药最高零售限价6月底前启动短缺药品招标定点生产 [N]. 人民政协报, 2014-04-23 (4).
- [29] 国家药典委员会编. 中华人民共和国药典 (2015年版) 三部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 224-238.
- [30] 中办国办转发《国务院深化医药卫生体制改革领导小组关于进一步推广深化医药卫生体制改革经验的若干意见》 [EB/OL]. 新 华 社 , 2016-11-08. http://www.xinhuanet.com/politics/2016-11/08c_1/119875054.htm.
- [31] 关于改革完善短缺药品供应保障机制的实施意见 [EB/OL]. 新 华 社 , 06-29-2017. http://www.gov.cn/xinwen/2017-06-29/content_5206573.htm.
- [32] 赛伦生物IPO: 上生所技术出资估值过低生讼, 突击大额分红 [EB/OL]. 凤 凰 网 , 2021-08-05. http://ishare.ifeng.com/csv002h-_3nd/MYObqXecP11oV1YFU FqOdJSxG5nyTg20MeC7SE__.
- [33] 赛伦生物二闯科创板: 稀有核心品种抗蛇毒血清, 产品提价乏力令业绩低迷 [EB/OL]. 腾讯网, 2021-08-09. <http://view.inews.qq.com/a/20210809A0FSZL00/startextras=undefined&from=ampzkw>.
- [34] 滕昶. 抗蛇毒血清空前紧缺 [J]. 时代周报, 2012 (35): 13-17.
- [35] 王家庭. 快速城市化时期中国城市蔓延的理论与实证研究 [M]. 北京: 人民出版社, 2020: 238.
- [36] 2021年我国抗血清抗毒素领域药物行业相关政策汇总 [EB/OL] 观 研 报 告 网 , 2021-10-09. <http://zhengce.chinabaogao.com/yiyao/202110955564H021.html>.
- [37] 陈玉辉. 丹参酮IIA磺酸钠注射液佐治蝮蛇咬伤35例疗效观察 [J]. 蛇志, 2008, 20 (4): 1.
- [38] Kumar P, Clark M L., Kumar and Clark's Clinical Medicine [J]. British Journal of Hospital Medicine, 2012: 269-282.
- [39] 顾海琳. 复方丹参注射液治疗蝮蛇咬伤的临床观察 [J]. 长春中医药大学学报, 2000 (4): 23-24.

- [40] 史海燕. 丹参注射液治疗蝮蛇咬伤肢体肿胀疗效观察 [J]. 蛇志, 2004 (4): 29.
- [41] 汤启助. 复方丹参注射液临床应用中不良反应观察 [J]. 中国中药杂志, 1999, 24 (1): 57-59.
- [42] 郑颖, 范泉水, 张连江, et al. 我国主要致伤的9种陆生毒蛇抗血清间的交叉免疫中和效价测定 [C]. 第八届中国生物毒素学术研讨会编印, 2007: 37.
- [43] 王世军, 黄小宾, 江山, 等. 三草汤在蛇患者中抗肾损害的临床研究 [J]. 蛇志, 2010 (3): 2.
- [44] 何少华. 中西医结合治疗326例青竹蛇患者者的疗效观察 [J]. 蛇志, 2011, 23 (1): 2.
- [45] 刘乐灵. 中医药治疗毒蛇咬伤系列研究中国, 9352017Y0054.1 [P]. 2017-11-22.
- [46] 孙涛. 国医年鉴 (2018卷) [M]. 中医古籍出版社, 2018: 92.
- [47] 谢灿茂. 内科急症治疗学 (第6版) [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2017: 598.
- [48] Schade R, Staak C, Hendriksen C, et al. The production of avian (egg yolk) antibodies IgY. The report and recommendations of ECVAM workshop 21 [J]. ATLA, 1997, 24 (6): 925-934.
- [49] 孔天翰, 刘四红. 抗眼镜蛇毒鸡卵黄抗体研究 [C]. 第八届中国生物毒素学术研讨会. 2007: 43.
- [50] 潘泓, 陈程, 詹迪深, 等. 抗中华眼镜蛇毒鸡卵黄抗体 IgY 的动物保护作用研究 [J]. 蛇志, 2009 (2): 5.
- [51] 祁俊华. 双价抗蛇毒鸡卵黄抗体的制备及其特性研究 [D]. 博士论文. 广州医学院, 2009.
- [52] 覃燕秋, 梁歆敏, 唐佩玲, 等. 蛇咬伤的下一代救治方法--生物合成寡克隆抗蛇毒血清 [J]. 蛇志, 2019, 31 (3): 3.
- [53] 劳伯勋编. 中国养蛇学 [M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2011: 422.
- [54] 郑颖, 余方芳, 范泉水, 等. 抗金环蛇毒血清生产工艺的研究 [J]. 蛇志, 2007, 19 (3): 4.
- [55] 张连江, 郑颖, 范泉水, 等. 精制抗眼镜王蛇毒血清的制备 [J]. 中国药理学杂志, 2008, 43 (5): 5.
- [56] 范泉水, 郑颖, 张连江, 等. 新型精制抗蛇毒血清的制备 [J]. 蛇志, 2007, 19 (1): 3.
- [57] 福建省卫生健康委员会关于省政协十二届三次会议 20202065号提案的答复 [EB/OL]. 福建省卫生健康委员会官网, 2020-07-17. http://wjw.fujian.gov.cn/xxgkfgwjzxwj202007t20200720_5326476.htm.
- [58] 闽粤赣边蛇伤救治基地 [EB/OL]. 2015-12-16, <https://baike.baidu.com/item/%E9%97%BD%E7%B2%A4%E8%B5%A3%E8%BE%B9%E8%9B%87%E4%BC%A4%E6%95%91%E6%B2%BB%E5%9F%BA%E5%9C%B019148991fr=aladdin>.
- [59] 丽水市中心医院蛇伤救治中心成立 [EB/OL]. 浙江卫生报, 2015-07-01. <http://www.lshospital.zj.cn/ArticleHTML6328.html>.
- [60] 蛇伤不小觑 救治需规范——浙江省蛇伤规范化救治研讨会暨蛇伤救治公益培训班 (松阳站) 开班 [EB/OL]. 浙江省中医院, 2019-08-01. http://www.zjhTCM.com/xsArtArt_19Art_19_1338.aspx.
- [61] 去年救治蛇伤病人501例! 肇庆蛇医专家收四名继承人 [N]. 西江日报, 2016-12-21 (1).
- [62] 佚名. 中国蛇伤走向世界——肇庆市蛇伤救治基地, 肇庆市第三人民医院, 广东省中西医结合学会蛇伤急救网点医院 [C]. 2014: 131-136.
- [63] 近期多人被蛇咬伤! 专家提醒, 被蛇咬伤务必4小时内就医 [N]. 广州日报, 2021-04-21 (1).
- [64] 谢锐光, 余培南, 钟汉, 等. 毒蛇咬伤重, 危症诊断中西医结合评分标准的研究 [C]. 全国中西医结合疡科学术交流会. 2009: 133-138.
- [65] 李环羽. 广西蛇伤救治中心揭牌成立 [J]. 蛇志, 2018, 30 (3): 180.
- [66] 李环羽. 全国多地成立蛇伤救治中心 [J]. 蛇志, 2021 (2): 250.
- [67] 林起庆, 宋丽, 王威, 李其斌. 蛇伤防治三级管理体系建设的探讨 [J]. 蛇志, 2020, 32 (4): 397-399.
- [68] 陈丽阳, 许钊虹, 曾潭飞, 等. 澳门毒蛇咬伤的现状与急诊救治分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3 (44): 2.
- [69] 郑晓文. 第一届中国—东盟急诊医学国际高峰论坛在南宁成功召开 [J]. 蛇志, 2016, 28 (4): 1.
- [70] 李环羽. 第二届中国—东盟急诊医学国际高峰论坛在南宁成功举办 [J]. 蛇志, 2017, 29 (4): 180.
- [71] 李环羽. 第三届中国—东盟急诊医学国际论坛开幕 [J]. 蛇志, 2018, 30 (4): 219.
- [72] 李环羽. 广西医科大学牵头成立中国蛇伤救治联盟并举行揭牌仪式 [J]. 蛇志, 2018, 30 (4): 220.