

中药注射剂安全性研究现状及对策

赵保胜 李春娜 范冰冰 魏茜 徐墩海 吴嘉瑞

北京中医药大学 (北京 100029)

【摘要】 本文总结了中药注射剂常见的不良反应表现, 分析影响中药注射剂安全性的因素, 并对如何提高中药注射剂安全性提出了一些建议, 为临床合理用药提供参考。

【关键词】 中药注射剂; 安全性; 不良反应

【中图分类号】 R283;R969.4

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.05.004

Situations and countermeasures about safety of traditional chinese medicine injections

Zhao Bao-sheng, Li Chun-na, Fan Bing-duo, Wei Qian, Xu Tun-hai, Wu Jia-rui. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

【Abstract】 In this article, We summarised the common adverse reactions of TCM injections, and analyzed the reasons which influenced the safety of the TCM injections, and gave some suggestions how to improve the safety of the TCM injections and provide a reference for the clinic use of drugs.

【Key words】 Injections of Chinese medicine; safety; adverse effect

中药注射剂作为中医药现代化的产物, 具有药效迅速、作用强的特点, 尤其在危重疾病急救及感染性疾病、心脑血管疾病、恶性肿瘤等疾病的治疗上具有明显的优势^[1]。近年来, 随着在临床上中药注射剂的广泛应用, 有关中药注射剂引起的毒性反应及过敏反应的报道屡见不鲜。

1 中药注射剂安全性报告

2006 年鱼腥草注射剂等 7 个品种被叫停^[2]。2012 年国家食品药品监督管理局陆续发布公告, 警惕生脉注射液、香丹注射液、喜炎平注射液和脉络宁注射液的严重过敏反应。2012 年 11 月 22 日, 国家食品药品监督管理局发布公告, 拟淘汰柴辛感冒注射液、穿山龙注射液、肝净注射液、肝欣泰注射液、乌头注射液等 11 种中药注射剂。因其临床使用少、安全性及有效性数据不充分、现有标准难以保证产品质量均一性。因此, 有必要通过强化中药注射剂质量标准中的安全性检查项目, 有效控制与中药注射剂安全性有关的质量问题, 确保临床用药的安全性。

2 中药注射剂常见的不良反应

中药注射剂不良反应表现为症状和种类的不可预知性、涉及系统和临床表现的多样性、发生不良反应的广泛性^[3]。中药注射剂不良反应常累及多系统、多器官, 常见的不良反应有过敏样反应、药物热、循环系统损害、血液与造血系统损害、神经系统损害、呼吸系统损害、肝损害等^[4]。

2.1 过敏样反应

主要表现为各种皮疹、过敏性休克、过敏性哮喘、过敏性紫癜、血管性水肿等。对疏血通注射液引发的 22 例不良反应报告统计显示, 出现过敏反应 15 例 (68.18%), 表现为皮疹、瘙痒、发热、头痛等^[5]。对汕头市 2006–2011 年 636 例中药注射剂不良反应报告分析显示, 出现过敏反应的有 455 例 (70.54%), 表现为皮疹、荨麻疹、过敏性休克、高热等^[6]。

2.2 全身性损害

对 1012 例生脉注射液不良反应报告进行统计显示, 生脉注射液不良反应以全身性损害为

主, 发热伴全身性损害 388 例 (38.34%), 皮肤及附件损害 202 例 (19.96%), 心血管系统一般损害 113 例 (11.17%) 等^[7]。有关香丹注射液病例报告 2413 例, 主要有全身性损害、呼吸系统损害、心血管系统一般损害、中枢及外周神经系统损害、皮肤及其附件损害^[8]。

3 影响中药注射剂不良反应的发生因素

3.1 药材因素

中药材因产地的不同、采摘时间的不同、加工炮制及气候的差异, 药物有效成分的含量和毒性也不同。不同基源的同一药材之间差别很大, 如伞形科植物北柴胡和南柴胡所含有效成分种类相似, 但北柴胡所含皂苷类成分比例稳定, 而南柴胡皂苷含量低^[9]。白雪媛等^[10]对不同产地人参进行研究, 发现总糖和还原糖含量、可溶性多糖含量, 不同产地存在一定差别。中药的加工炮制国家尚没有统一的标准, 也会对中药注射剂的质量产生直接影响。因此, 中药注射剂不良反应的发生与中药材的质量有一定关系。

3.2 制剂因素

3.2.1 中药注射剂的质控标准不完善 不同厂家生产工艺不同, 对于提取分离温度、时间、溶剂用量、溶液浓度, 提取次数、容器等工艺条件无标准化要求, 造成成分差异。如不同厂家、不同批次的双黄连注射液, 虽然检验都合格, 但绿原酸和黄芩苷的含量不同, 存在着质量差异, 仍可能导致过敏反应发生^[11]。王蓉蓉等^[12]用 MTT 法对不同来源灯盏花素注射液体外细胞毒性研究显示, 不同厂家生产的灯盏花素注射液由于生产条件不同、处方不同等, 其细胞毒性存在较大的差别。

3.2.2 中药添加剂 在生产过程中为了提高有效成分的溶解度、稳定性需加入渗透压调节剂、pH 调节剂、助溶剂、稳定剂、抗氧剂等, 这也是发生药品不良反应的原因之一。如助溶剂吐温-80 可引起 RBL-2H3 细胞脱颗粒释放炎性介质, RBL-2H3 细胞组胺的释放量与中药注射

剂中吐温-80 的含量有关, 中药注射剂中所含的吐温-80 可能与过敏反应的发生有关^[13]。

3.2.3 操作不规范 生产过程中因操作环境洁净度不符合要求、操作不规范等, 结果致使中药注射剂可能带入异物、纤维等未被滤出的物质, 静脉注射时易引起刺激性炎症、抗原性刺激反应、微血管阻塞等。

3.3 中药注射剂成分复杂

中药注射剂大多由复方组成, 成分复杂, 种类繁多, 药理活性也各不相同, 这也造成了其具有多靶点、多途径起效的作用特点, 中药注射剂中所含的某些成分就可能导致不良反应的发生。苗明三等^[14]研究表明, 金银花中含有绿原酸, 口服通过消化道可转化成无致敏活性的物质, 但直接进入血液可能会产生不良反应; 黄芩小剂量可引起大水疱样药疹, 肌肉注射可出现低热和周身酸痛; 黄芩苷可引起发热, 白细胞计数骤降和过敏反应。另外, 制剂中所含的蛋白质、多肽、多糖、鞣质等大分子物质, 以及有效成分不稳定而形成的杂质, 均可作为抗原, 导致过敏反应发生。

3.4 溶媒因素

中药注射剂中, 可以用 5% 葡萄糖注射液、10% 葡萄糖注射液、0.9% 氯化钠注射液稀释^[15]。有研究表明, 中药注射剂与输液配伍后不溶性微粒都有不同程度的增加, 且随放置时间的延长, 微粒数增加超过《中国药典》规定, 有的甚至析出大量黄棕色条状或块状微粒^[16]。含有离子成分的输液配伍后因盐析作用而产生大量不溶性微粒, 可能增加不良反应的发生率。

3.5 机体因素

患者的体质、病理状态、性别、年龄等的不同, 对药品作用的反应也不一样, 所以, 临床反应也不同。儿童、老年人、孕妇及过敏体质人群容易发生过敏反应。免疫缺陷的人免疫功能低下, 也易受抗原刺激而发生过敏反应。在 586 例中药注射剂不良反应中, 男性 293 例 (53.42%), 女性 274 例 (46.58%), 男性患

者不良反应发生率略高于女性; 其中 60 岁以上的老年人有 174 例 (29.69%), 发生的概率最大^[17]。在细辛脑注射剂引起的 710 例严重不良反应病例报告中, 14 岁以下的儿童患者有 466 例 (65.64%), 其中 6 岁以下儿童 387 例^[18]。

3.6 临床不合理用药

3.6.1 不能辨证论治 中药注射剂应在中医理论指导下合理用药, 要遵循辨证论治的原则。例如清开灵注射液临床上应用于实热证、痰热证, 症见高热、上呼吸道感染、肺炎、急慢性肝炎、脑血栓形成及脑出血等, 而许多医生不经辨证, 凡是发热就开清开灵, 硬搬西医理论势必会增加中药注射剂不良反应的发生率^[19]。

3.6.2 药物间相互作用 中药注射剂成分多且各组分之间的相互作用不清, 与西药配伍不当容易出现 pH 改变、色泽加深、沉淀等, 而导致不良反应发生。对河南省 133 例中药注射剂不良反应报告统计显示, 联合用药 46 例 (34.59%), 其中 2 药联用 33 例 (24.81%), 3 药联用 9 例 (6.77%)^[20]。中西药合用使抗原性物质增加, 如复方丹参注射液不宜与低分子右旋糖酐注射液混合静脉滴注。因为低分子右旋糖酐本身是一种抗原, 与丹参等形成络合物, 二者共同作用可导致过敏性休克或严重的过敏反应^[21]。

3.7 说明书不规范

中药说明书缺乏统一要求, 书写不规范, 内容不完整。对中药注射剂说明书调查分析显示, 存在“药理作用”“不良反应”“注意事项”“药物相互作用”“以中医理论描述的功能主治”等项的不完整情况^[22]。

4 提高中药注射剂安全性的策略

4.1 加强中医与中药用药知识的学习和宣传

中医治疗疾病的特点是“辨证论治”。中药注射剂应在中医理论指导下, 根据“辨证”定出治病法则、处方用药, 而不应依照西医理论、治病模式用药。要用中药注射剂, 必须以中医理论为指导, 因此应大力推广中医与中药知识。有不少人认为中药安全无毒, 从而放松了警惕,

对中药注射剂出现的不良反应没有引起足够的重视。所以, 在用药过程中一旦发生不良反应, 应立即救治。

4.2 加强中药注射剂药效物质基础研究

中药注射剂生产每一个环节的质量控制, 都与中药药效物质基础有密切的关系。中药注射剂成分复杂, 药效物质基础不明确。可运用药代动力学研究、血清药理学和血清药物化学研究、基因组学和蛋白质组学研究相结合的方法, 开展中药注射剂安全性研究, 追踪在制剂过程及体内过程中, 其化学成分的种类、数量、分布及作用趋向的变化, 使中药药效与中药成分协调一致, 从而研制出疗效好、毒副作用小、使用安全的中药注射剂。

4.3 加强中药质量标准研究

质量的可控性差是不良反应发生的潜在因素。首先从源头上保证中药材质量。药材好, 药才好。在生产过程中, 应遵循中药种植质量管理规范 (GAP) 和中药生产质量管理规范 (GMP) 原则, 通过控制药材采购, 重视质量检验, 尤其是对蛋白质、鞣质、树脂等致敏成分检查项标准的研究; 其次, 提高中药制剂质量, 推广中药指纹图谱, 完善制剂标准, 加强市场监管力度, 以保证中药注射剂的质量稳定均一。

4.4 严格进行安全性检查

中药注射剂安全性检查包括致热原 (或细菌内毒素)、异常毒性物质、降压物质、过敏反应物质、溶血与凝聚物质等^[23]。要根据处方、工艺、用法及用量等设定相应的检查项目并进行严格检查。

4.5 提倡进行过敏试验

用药前要进行过敏试验, 尤其是对过敏体质患者及特殊人群, 如儿童、孕妇、老人等的用药更应慎重。严格控制静脉输注的滴速, 严密进行用药期间的观察。首次用药时应注意观察患者, 一旦出现异常症状, 立即停药并及时给予救治。

4.6 促进临床合理用药

文献报道有严重不良反应的配伍应禁用, 尽量减少联合用药的品种。严格按照药品说明书规定的输液配伍, 按推荐的剂量使用。尽量避免不必要的合并用药, 尤其是中药、化学药注射剂合用时更应慎重^[24]。

4.7 中药注射剂上市后再评价

要国家应尽快完善药品上市后再评价体系, 对中药注射剂进行再评价; 因上市时间短, 中药注射剂有很多不良反应还没有被完全发现, 应注意长期观察中药注射剂不良反应。要用最新的中医药技术成果, 从安全性、有效性、药物组成、生产工艺、质量标准等各个环节对已批准上市的中药注射剂进行科学评估, 每个厂家也应该对自己生产的产品进行再评价^[25]。

总之, 对于目前存在的中药注射剂的安全性问题, 要正确认识, 不可恐慌, 不可盲目禁用中药注射剂。企业应加强生产质量控制, 积极开展药品上市后研究。要通过再评价体系, 及时发布有关信息, 对临床用药风险大, 疗效不确切的品种, 应停止生产和流通。实现从药品研发、生产到使用各个环节严格把守质量关, 提高中药注射剂质量, 有效控制引起不良反应的杂质, 将用药风险降到最低, 使其更好地为人类服务。随着科技发展、制剂质量和检测手段的提高, 中药注射剂会实现“安全、有效”的控制。

【参考文献】

- [1] 李静, 郑新元, 唐元泰, 等. 关于中药注射剂安全性问题的探讨 [J]. 中草药, 2010, 9 (41): 1578-1579.
- [2] 国家食品药品监督管理局. 关于暂停使用和审批鱼腥草注射液等七个注射剂的通告 [ED/OL]. [2006- 6- 1]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0087/14804.html>.
- [3] 廖宝彬. 中药注射剂不良反应 [J]. 微量元素与健康研究, 2011, 28 (6): 65- 66.
- [4] 莫斌斌, 姜文. 中药注射剂不良反应的文献统计分析 [J]. 中南药学, 2003, 1 (3): 184-185.
- [5] 田月洁, 焦波, 谢金洲. 疏血通注射液不良反应及探讨 [J]. 齐鲁药事, 2006, 25 (10): 635- 636.
- [6] 莫姿丽, 林燕, 黄诺嘉. 636 例中药注射剂不良反应报告分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21 (9): 434-437.
- [7] 程民, 蒋春海, 黄萍. 1012 例生脉注射液不良反应 / 事件分析 [J]. 安徽医药, 2011, 15 (2): 250-252.
- [8] 国家食品药品监督管理局提醒关注香丹注射液引起的严重不良反应 [ED/OL]. [2012-03-23] <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/70154.html>.
- [9] 刘和平, 谢培山, 田润涛. 柴胡属药材皂苷高效薄层色谱指纹图谱的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19 (1): 38- 42.
- [10] 白雪媛, 赵雨, 刘海龙, 等. 不同产地人参中的总糖、还原糖和可溶性多糖含量的比较研究 [J]. 中国现代应用药学, 2012, 1 (29): 39-42.
- [11] 关俊威, 史凤英, 鄂恒杰. 双黄连注射液的不良反应原因、现象及防止措施 [J]. 黑龙江医药, 2011, 24 (3): 383- 384.
- [12] 王蓉蓉, 李文莉, 田洪, 等. 不同来源灯盏花素注射液体外细胞毒性比较研究 [J]. 药物分析杂志, 2010, 30 (11): 2173-2177.
- [13] 罗霞, 王青, 周联, 等. 中药注射剂所含吐温 -80 与过敏反应关系的研究 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 6 (12): 160- 165.
- [14] 苗明三, 朱飞鹏, 朱平生. 实用中药毒理学 [M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2007: 199- 212.
- [15] 孙成春, 舒鹤, 董玉波. 45 份中药注射剂说明书的调查分析 [J]. 中国药房, 2011, 22 (4): 299- 301.
- [16] 韦曦, 吕超智, 杨荔, 等. 中药注射液与输液配伍的不溶性微粒变化 [J]. 中国中药杂志, 2007, 32 (14): 1477- 1480.
- [17] 王军红. 586 例中药注射剂不良反应分析 [J]. 中医临床研究, 2012, 4 (16): 104- 105.
- [18] 陈冠如. 国家局提醒—警惕细辛脑注射剂的严重过敏反应 [N]. 中国医药报, 2011- 6- 13 (1).
- [19] 林晓兰, 郭景仙, 张维, 等. 99 例清开灵注射液不良反应的中医辨证分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2010, 19 (9): 496- 498.
- [20] 李春晓, 徐涛. 133 例中药注射剂不良反应报告分析 [J]. 中国医药导报, 2011, 8 (25): 114- 116.
- [21] 张小明, 康宁. 低分子右旋糖苷和复方丹参致过敏性休克 1 例 [J]. 临床荟萃, 2001, 16 (6): 283.
- [22] 丁圣清. 24 种中药注射剂说明书的结构完整性和用药安全性分析 [J]. 中国医药指南, 2010, 8 (34): 246- 248.
- [23] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 附录 X VIII B.
- [24] 刘凯, 罗辉, 刘建平. 中药化学药交互作用的不良反应 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7 (7): 407- 409.
- [25] 陈如泉. 中药的不良反应与上市后再评价 [J]. 湖南中医学院学报, 2003, 5 (1): 5- 8.