

复方氨基酸注射液中亚硫酸盐引起过敏反应及风险防范

闫雪莲, 刘容吉, 梅丹, 李大魁, 张波*

(中国医学科学院 北京协和医院 药剂科, 北京 100730)

【摘要】 复方氨基酸注射液临床应用广泛, 近年来复方氨基酸注射液不良反应报告有增多趋势, 尤其严重过敏反应问题突出, 其中抗氧化剂亚硫酸盐为影响因素之一。亚硫酸盐可引起敏感体质患者发生不良反应, 可表现为皮炎、荨麻疹、潮红、低血压、腹痛、腹泻等, 严重的可发生危及生命的过敏性休克和哮喘。临床工作者应认识到药用辅料相关的不良反应, 药品管理部门也应强化复方氨基酸注射液中亚硫酸盐的安全性管理。

【关键词】 复方氨基酸注射液; 亚硫酸盐; 安全性

【中图分类号】 R978.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)04-0089-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.04.021

Anaphylactic reactions induced by sulfites in compound amino acid injection and risk prevention

YAN Xue-lian, LIU Rong-ji, MEI Dan, LI Da-kui, ZHANG Bo*

(Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Compound amino acid injections are widely used in clinical practice. The adverse reactions induced by compound amino acid injections are increasing recently, especially severe allergic reactions. Antioxidant sulfites are one of the affecting factors. Exposure to sulphites has been reported to induce a variety of adverse reactions in sensitive individuals, ranging from dermatitis, urticaria, flushing, hypotension, abdominal pain and diarrhea to life-threatening anaphylactic and asthmatic reactions. Medical staffs should be aware of pharmaceutical excipients related adverse reactions, and drug regulatory authority should also strengthen the safety management of sulfites in compound amino acid injection.

【Key words】 compound amino acid injection; sulfites; safety

复方氨基酸注射液是由多种 L-型氨基酸根据营养或治疗需要以适当比例配制而成, 临床应用广泛。复方氨基酸注射液中的色氨酸容易被氧化, 导致输液颜色变深, 含量下降。为保证制剂的稳定性, 产品中添加了亚硫酸盐作为抗氧化剂以提高制剂的稳定性^[1]。2015版《中国药典》公布的药用辅料品种目录中亚硫酸盐包括无水亚硫酸钠、亚硫酸氢钠和焦亚硫酸钠^[2]。亚硫酸盐广泛用于食品、化妆品和制药业。但亚硫酸盐对机体存在一定的毒副作用, 微量亚硫酸盐能延长活化凝血酶原时间, 阻碍尿激酶纤溶蛋白活性, 个别患者在几分钟内即可发生过敏反应, 同时也会影响肝功能, 致转氨酶升高, 甚至干细胞坏死^[3-7]。从20世纪70年代起, 人们

逐渐认识到亚硫酸盐与不良反应密切相关^[4-5]。亚硫酸盐引起的不良反应包括皮炎、荨麻疹、潮红、低血压、腹痛、腹泻等, 严重的可引起危及生命的过敏性休克和哮喘^[6]。亚硫酸盐致过敏的机制尚未完全阐明, 目前提出的理论有免疫球蛋白 IgE 反应介质论、亚硫酸盐氧化酶缺乏论和胆碱能神经反射论^[7]。本文对亚硫酸盐的过敏反应及国内外卫生机构通过限制复方氨基酸注射液中亚硫酸盐的含量降低过敏风险的措施进行了综述。

1 亚硫酸盐过敏反应概述

1973年, Kochen^[4]报道了第1例口服亚硫酸盐引起呼吸道刺激的案例, 1976年, Prenner^[5]报

【收稿日期】2018-03-16

【基金项目】中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2017-I2M-1-011)

【作者简介】闫雪莲, 女, 研究生, 主管药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)69156535; Email: emo188088@163.com

【通讯作者】*张波, 男, 研究生, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)69156535; Email: zhangbopumch@163.com

道了首例在餐馆服用含有焦亚硫酸钠沙拉后引起的过敏反应。1985年, Yang^[8]报道美国至少发生250例亚硫酸盐相关不良反应, 其中6例导致死亡; 加拿大发生10例亚硫酸亚相关不良反应, 其中1例导致死亡。含有亚硫酸的药物制剂, 包括局麻药、庆大霉素、甲氧氯普胺、丙泊酚等^[9]。此外, 亚硫酸盐职业暴露也可引起哮喘样反应, Valero^[10]报道了1例在工作中接触亚硫酸盐的工人发生了气管痉挛, 需要住院治疗。2015年, Honda^[11]报道了含有亚硫酸的高能量输液(主要成分包括氨基酸、电解质、糖)引起的药疹-IV型过敏反应。2016年, Kang^[12]报道了采用体外刺激分析方法诊断亚硫酸盐引起的高敏反应。

鉴于亚硫酸引起的上述不良反应, 1986年, 美国FDA禁止亚硫酸盐用于水果和蔬菜的保鲜; 对于食物和饮料, 亚硫酸盐的含量超过10 ppm要在标签中注明^[13]。尽管经过30多年的研究, 亚硫酸亚过敏的诊断和发生率仍难以确定, 目前文献报道的哮喘患者中亚硫酸盐过敏发生率约在3%~10%之间^[14-16]。

美国FDA食品安全和营养中心(Center for Food Safety and Applied Nutrition)监测了1980年以来报道的亚硫酸引起的不良反应。截至1999年, 共收到1 132例消费者上报的认为是食物中的亚硫酸盐引起的不良反应^[17], 其中799例上报的信息比较全面, 经分析388例(48.6%)认为是严重不良反应。1980—1987年美国平均每年上报111起亚硫酸引起不良事件, 而1996—1999年, 每年仅收到10例不良事件。提示, 1986年美国FDA对亚硫酸盐的管理措施是有效果的。1996—1999年, 美国共召回了93个未注明亚硫酸盐含量的食品, 其中55%的召回食品中亚硫酸盐的含量会引起过敏体质个体发生严重不良反应^[18]。

2 复方氨基酸注射液过敏相关不良反应

复方氨基酸注射液最主要的不良反应为变态反应和静脉炎^[19], 最严重者为过敏性休克。张花等^[20]对国内复方氨基酸注射液致过敏性休克的98例病例报告进行统计与分析显示, 致过敏性休克的复方氨基酸注射液涉及多个品种, 其中18AA 28例, 6AA 27例, 3AA 19例, 17AA 4例, 15AA 4例, 11AA 2例, 具体品种不清楚者14例。过敏性休克主要造成循环系统、神经系统、呼吸系统及消化

系统损害, 其结局非常严重, 死亡病例占比较高(9例)。复方氨基酸注射液致过敏性休克可能与其中含有的特异性过敏原有关, 其成分复杂, 除了蛋白质水解成AA的过程中夹杂微量的蛋白质、多肽等以外, 产品中添加了抗氧化剂亚硫酸氢钠, 这些成分都可引起过敏反应。通过FDA不良事件报告系统(FDA Adverse Event Reporting System, FAERS)^[21](数据截至2017年12月31日)对美国市售复方氨基酸注射液进行检索, 显示严重不良事件共476例, 剔除由于给药错误造成的不良事件后共432例, 其中死亡58例。对432例不良事件进行分析, 含有亚硫酸盐的产品76例, 不含亚硫酸盐的产品356例。过敏反应相关的不良事件86例, 涉及产品包括FREAMINE、NEPHRAMINE、PROCALAMINE、HEPATAMINE、TROPHAMINE、AMINOSYN、PREMASOL、TRAVASOL、CLINIMIX及PROSOL, 具体数据见表1。

表1 美国复方氨基酸注射液严重不良事件统计 [n(%)]

产品名称	严重不良事件	过敏相关不良事件
含亚硫酸盐		
FREAMINE	20 (26.3)	4 (5.3)
NEPHRAMINE	10 (13.2)	0 (0)
PROCALAMINE	30 (39.5)	7 (9.2)
HEPATAMINE	2 (2.6)	0 (0)
TROPHAMINE	14 (18.4)	5 (6.6)
合计	76 (100)	16 (21.1)
不含亚硫酸盐		
AMINOSYN	198 (55.6)	49 (13.8)
PREMASOL	51 (14.3)	0 (0.0)
TRAVASOL	80 (22.5)	17 (4.8)
CLINIMIX	16 (4.5)	3 (0.8)
PROSOL	11 (3.1)	1 (0.3)
合计	356 (100.0)	70 (19.7)

含与不含亚硫酸盐的产品过敏相关不良事件占严重不良事件比例分别为21.1%及19.7%($P=0.8$), 说明过敏反应是复方氨基酸注射液的严重不良事件。需要指出的是应该谨慎、客观的解读上述数据, 应考虑到FAERS数据库的局限性: ①上述不良事件与药品之间的因果关系有待进一步确定。②美国早在20世纪80年代就开始对药品中亚硫酸盐含量进行限制, 上表中含亚硫酸盐产品的批准日期全部为1990年之前, 而不含亚硫酸盐产品的批准日期大部分为1990年之后, 不含亚硫酸盐的复方氨基

酸注射液过敏相关不良事件例数较多,推测与其使用量大有关。③不能收集到上述药品的全部不良事件,因此,无法确定含与不含亚硫酸盐的产品严重过敏相关不良事件的实际发生率,亚硫酸盐是导致复方氨基酸氨基酸过敏相关不良事件的原因之一。

3 国内外通过限制含量降低复方氨基酸注射液中亚硫酸盐引起过敏反应的风险

2016年9月,国家食品药品监督管理总局发布关于修订复方氨基酸注射液(18AA)及同类制剂说明书的公告^[22],要求说明书中必须包括过敏反应,强调由于产品含有抗氧化剂焦亚硫酸钠或亚硫酸氢钠,因此可能会诱发过敏反应(尤其哮喘病人),表现为皮疹、瘙痒等,严重者可发生过敏性休克,如发生应立即停药。同时,要求在说明书相应内容中标识产品抗氧化剂浓度和渗透压摩尔浓度。

美国《联邦规章典集》(Code of Federal Regulations, CFR)第21篇“食品与药品”201部中^[23],对含有亚硫酸盐药品的说明书进行了规定,要求说明书标注警告:该产品含有亚硫酸盐,该成分可能在易感人群中造成过敏反应,包括过敏样症状,甚至致命性过敏反应。亚硫酸盐引起的过敏反应在所有人群中的发生率不明,可能较低。亚硫酸盐引起的过敏反应在哮喘人群中的发生率高于非哮喘人群。美国FDA在1985年已正式要求药品生产企业在药品说明书上标识添加的抗氧化剂含量及其不良反应^[24],另外,美国公共行业科学中心提出限制亚硫酸盐使用剂量(特别是药品),并在说明书中标出药品中亚硫酸盐含量。1988年法国国家制药工业协会也作出相应规定,要求在药品包装盒上标注亚硫酸盐的警告性声明。在欧洲已停止含亚硫酸盐的氨基酸溶液在临床上的使用^[3,25]。联合国粮农组织/世界卫

生组织食品添加剂联合专家委员会(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA)规定的亚硫酸盐口服日限量以SO₂计为0~0.7 mg•kg⁻¹^[26]。

检索《美国药典40版-NF35》、《英国药典(2016)》、第9版《欧洲药典》及各版《中华人民共和国药典》,仅2015版中国药典^[27]收载复方氨基酸注射液(18AA)、复方氨基酸注射液(18AA-I)、复方氨基酸注射液(18AA-II)、复方氨基酸注射液(18AA-III)及复方氨基酸注射液(18AA-IV)的质量标准,见表2,其使用的抗氧化剂为亚硫酸氢钠或焦亚硫酸钠,规定抗氧化剂的含量为0.03~1.00 mg•mL⁻¹,且检测量不得超过标示量的110%。

表2 2015版中国药典关于复方氨基酸注射液抗氧化剂含量规定

药品	抗氧化剂	抗氧化剂含量 (mg•mL ⁻¹)
5% 复方氨基酸注射液(18AA)	亚硫酸氢钠	0.4 或 0.5
12% 复方氨基酸注射液(18AA)	亚硫酸氢钠	0.5
复方氨基酸注射液(18AA-III)	亚硫酸氢钠	0.5
复方氨基酸注射液(18AA-I)	焦亚硫酸钠	0.3
5% 复方氨基酸注射液(18AA-II)	焦亚硫酸钠	0.3
8.5% 复方氨基酸注射液(18AA-II)	焦亚硫酸钠	0.03 或 0.04
11.4% 复方氨基酸注射液(18AA-II)	焦亚硫酸钠	0.03 或 0.04
复方氨基酸注射液(18AA-IV)	焦亚硫酸钠	1.0

国家药典委员会自2011年8月开始在网站上发布关于复方氨基酸注射液国家标准的公示,除了2015版中国药典中收载的复方氨基酸注射液(18AA)及同类制剂外,还包括复方氨基酸注射液(9AA)、复方氨基酸注射液(14AA)、复方氨基酸注射液(15HBC)、复方氨基酸注射液(18AA-V)、右旋糖酐40氨基酸注射液、小儿复方氨基酸注射液(18AA-I)及小儿复方氨基酸注射液(19AA-I)等,具体内容见表3。

表3 国家药典委员会发布公示关于复方氨基酸注射液抗氧化剂含量规定

药品	抗氧化剂	抗氧化剂含量 (mg•mL ⁻¹)	抗氧化剂检测量	发布时间
复方氨基酸注射液(9AA)	焦亚硫酸钠	1.0	不超过标示量的110%	2017年8月
复方氨基酸注射液(14AA)	亚硫酸氢钠	0.5	不超过标示量的110%	2014年5月
复方氨基酸注射液(15HBC)	焦亚硫酸钠	适量	<1.1mg•mL ⁻¹	2017年8月
复方氨基酸注射液(18AA-V)	亚硫酸氢钠	0.5	不超过标示量的110%	2017年9月
右旋糖酐40氨基酸注射液	亚硫酸氢钠	0.5~0.8	<0.8mg•mL ⁻¹	2014年5月
小儿复方氨基酸注射液(18AA-I)	焦亚硫酸钠	1.0	不超过标示量的110%	2017年9月
小儿复方氨基酸注射液(19AA-I)	亚硫酸氢钠	0.6 或 0.8	不超过标示量的110%	2017年9月
复方氨基酸注射液(3AA)	-	-	-	2013年5月
复方氨基酸注射液(6AA)	-	-	-	2017年8月
复方氨基酸注射液(20AA)	-	-	-	2014年4月

国家药典委员会逐步严格规范化复方氨基酸注射液中抗氧化剂亚硫酸盐的含量,这与各国卫生机构逐渐认识到含亚硫酸盐的药品引起的诸多不良事件有关。临床工作者应重视制剂中的药用辅料引起的不良反应^[28]。

国内外卫生机构对含亚硫酸盐的复方氨基酸注射液的使用越来越持谨慎态度,并相继发布法规限制其含量。国内已有相应工艺确保未添加亚硫酸盐的复方氨基酸注射液的稳定性,如在生产过程中全程充氮气或者添加有机酸类物质^[29-30]。出于对患者健康的考虑,选择使用不含亚硫酸盐或含量低的复方氨基酸注射液是临床用药发展的必然方向。

【参考文献】

- [1] 覃婷婷,黄哲甦,王培.两种方法测定复方氨基酸注射液(18AA-V)中亚硫酸氢钠含量[J].天津药学,2017,29(3):20-23.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].二部.北京:中国医药科技出版社,2015:439-442.
- [3] 梅丹,李大魁,赵彬,等.市售三厂家18种复方氨基酸注射液的质量评价[J].中国临床营养杂志,2004,12(4):244-248.
- [4] Kochen J. Sulfur dioxide, a respiratory tract irritant, even if ingested[J]. Pediatrics, 1973, 52(1):145-146.
- [5] Prenner B M, Stevens J J. Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite[J]. Ann Allergy, 1976, 37(3):180-182.
- [6] Vally H, Misso NL. Adverse reactions to the sulphite additives[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2012, 5(1):16-23.
- [7] 方子年.亚硫酸盐的过敏反应[J].中国医院药学杂志,1988,8(11):486-488.
- [8] Yang W H, Purchase E C. Adverse reactions to sulfites[J]. CMAJ, 1985, 133(9):865-867.
- [9] Smolinske S C. Review of parenteral sulfite reactions[J]. J Toxicol Clin Toxicol, 1992, 30(4):597-606.
- [10] Valero A L, Bescos M, Amat P, et al. Bronchial asthma caused by occupational sulfite exposure[J]. Allergol Immunopathol (Madr), 1993, 21(6):221-224.
- [11] Honda T, Kitoh A, Miyachi Y, et al. Drug eruption following high-calorie infusion: a possible systemic type IV allergic reaction to sulphites[J]. Acta Derm Venereol, 2015, 95(7):854-855.
- [12] Kang S Y, Lee J W, Park D E, et al. Hypereosinophilia with rash to dobutamine infusion; sulfite hypersensitivity diagnosed by in vitro stimulation assays[J]. Allergol Int, 2016, 65(4):477-480.
- [13] Food and Drug Administration. New sulfite regulations[J]. FDA Drug Bull, 1986, 16:17-18.
- [14] Gunnison A F, Jacobsen D W. Sulfite hypersensitivity. A critical review[J]. CRC Crit Rev Toxicol, 1987, 17(8):185-214.
- [15] Stevenson D D, Simon R A. Sulfites and asthma[J]. J Allergy Clin Immunol, 1984, 74(4):469-472.
- [16] Bush R K, Zoratti E, Taylor S L. Diagnosis of sulfite and aspirin sensitivity[J]. Clin Rev Allergy, 1990, 8(2/3):159-178.
- [17] Vally H, Misso NL, Madan V. Clinical effects of sulphite additives[J]. Clin Exp Allergy, 2009, 39(11):1643-1651.
- [18] Timbo B, Koehler K M, Wolyniak C, et al. Sulfites—a food and drug administration review of recalls and reported adverse events[J]. J Food Prot, 2004, 67(8):1806-1811.
- [19] 李明,马丹华,冯丹宇,等.复方氨基酸注射液1540例不良反应的综合分析[J].药学与临床研究,2015,23(6):591-593.
- [20] 张花,雷招宝.复方氨基酸注射液致过敏性休克98例分析[J].中国执业药师,2016,13(10):44-48.
- [21] FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Public Dashboard [DB/OL].(2017-12-31)[2018-02-27]. <https://fis.fda.gov/sense/app/777e9f4d-0cf8-448e-8068-f564c31baa25/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>.
- [22] 国家食品药品监督管理总局.总局关于修订复方氨基酸注射液(18AA)及同类制剂说明书的公告(2016年第144号)[EB/OL].(2016-09-02)[2018-02-27]. <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL1706/164349.html>.
- [23] The Executive departments and agencies of the Federal Government. CFR-Code of Federal Regulations Title 21[DB/OL].(2017-04-01)[2018-02-27]. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=201.22#main>.
- [24] FDA.Warning Labels for drug with Sulfites[J]. Sciences News, 1985(397):21-28.
- [25] 陈祖坚,龚航军.抗氧化剂亚硫酸盐的临床副作用[J].中国临床营养杂志,1999,7(3):140-141.
- [26] Lien K W, Hsieh D P H, Huang H Y, et al. Food safety risk assessment for estimating dietary intake of sulfites in the Taiwanese population[J]. Toxicol Rep, 2016, 11(3):544-551.
- [27] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[M].二部.北京:中国医药科技出版社,2015:811-818.
- [28] 郑策,梅丹,王兰,等.关注制剂中辅料的不良反应[J].中国药学杂志,2005,40(9):644-649.
- [29] 马涛.适用于肾病患者的复方氨基酸注射液组合物:中国,200710023925.8[P].2010-06-16.
- [30] 李慧.一种含十八种氨基酸的组合物:中国,201210265091.2[P].2013-07-24.