

中药注射剂安全性现状与挑战

【作者】 刘兆平¹ 汪怀山²

1 山东大学新药评价中心 (济南 250012)

2 山东大学药学院 (济南 250012)

【摘要】 中药注射剂是我国独创的新剂型, 由于其起效快、作用强, 在危重疾病急救及感染性疾病等治疗上具有一定的优势。然而, 近年来, 随着中药注射剂在临床上的广泛应用, 不良反应报道也逐渐增多, 安全性问题越来越突出。本文以中国期刊全文数据库等为依托, 调研了1989—2008年有关中药注射剂不良反应的有关文献及报道, 分析了中药注射剂安全性现状与挑战, 并在中药注射剂的临床使用、质量控制和安全性评价等方面提出了应对策略。

【关键词】 中药注射剂; 安全性评价; 过敏反应; 不良反应

【中图分类号】 R203; R944. 11

【文献标识码】 A

Status and Challenges of the Safety of Traditional Chinese Medicine Injections

【Writers】 Liu Zhao-ping¹ Wang Huai-shan²

1 Center for New Drugs Evaluation, Shandong University (Jinan 250012, China);

2 School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University (Jinan 250012, China)

【Abstract】 Traditional Chinese Medicine Injections (TCMI) are special in the treatment of some severe and acute diseases and infectious diseases because of their rapid effect and high efficiency. However, some adverse reactions of TCMI have been reported with their wide use in clinic recently, and the concerns to the safety of TCMI is highly focused on. On the basis of the Chinese journal full-text data base, literatures about the adverse effects of TCMI from 1989 to 2008 were searched and investigated. The strategy in the clinical use, quality control and safety evaluation of TCMI are raised according to the result of analysis of the safety state and development of TCMI.

【Key words】 TCMI; safety evaluation; allergy; adverse reaction

中药注射剂是我国独创的新剂型, 已广泛应用于危重疾病的急救及感染性、心脑血管和恶性肿瘤等疾病的治疗, 是制药产业开拓未来国际市场独具优势的项目之一, 存在着巨大的市场需求。在国际市场上, 尤其是德国等欧洲国家, 植物药注射剂的技术生产和临床使用也得到了广泛的认可。但是, 中药注射剂临床频繁报道不良反应发生, 其导致的过敏反应可能造成休克和死亡等严重后果, 而其临床前致敏性的有效预测和致敏原

控制的关键技术却没有得到解决, 使得近年来中药注射剂的新药研制和开发十分困难, 也严重制约了已有品种的临床应用, 其生存和发展受到考验, 甚至有被市场淘汰的危险。因此, 改进和提高现有的临床前过敏性评价技术, 建立新的更加敏感的动物模型和类过敏反应评价技术^[1-6], 是突破中药注射剂安全性评价瓶颈的途径, 也是目前中药注射剂面临的最严峻的挑战。本文重点调研了近年来有关中药注射剂不良反应的文献资料

及报道,全面分析了其面临的现状和挑战,在中药注射剂的临床使用、质量控制和安全性评价等方面提出了应对策略。

1 中药注射剂安全性现状

根据北京市药品不良反应监测中心的统计,2000—2002 年中药制剂的不良反应发生率仅次于抗生素类药物,居第二位^[7,8];温泽淮等^[9]的研究结果表明,与中药注射剂有关的不良反应发生率为 1.51%,其中 92% 属于过敏反应,是导致中药注射剂临床不良反应最主要的原因。我们调研了“中国科技文献数据库”、“中文科技期刊数据库”等 10 个数据库(表 1),检索了 118 个中药注射剂品种,其中包括已获国家审批并在临床应用的品种(如双黄连注射剂等)及通报撤市的中药注射剂品种(如鱼腥草注射剂等)。检索结果显示,与各中药注射剂品种不良反应有关的文献报道有 3800 多篇。在检索结果统计中,有 65 种中药注射剂存在文献报道的不良反应,占检索中药注射剂品种的 55.1%,其中存在过敏反应的品种有 48 个,占发生不良反应总数的 73.8% (表 2),可见,中药注射剂的不

2 中药注射剂不良反应发生的原因^[17-25]

2.1 中药注射剂本身的因素

2.1.1 药材来源的因素 药材的分布和生产受一定的自然条件限制,由于中药材质量受产地、采收季节、土质、气候等生态条件的影响,不同来源的同一药材质量差别比较大,有效成分及杂质的含量也不同,不但影响中药注射剂的质量控制,同时可能产生不可预知的不良反应。

2.1.2 中药注射剂生产的差异 不同厂家、不同批号的中药注射剂之间由于药材来源的不同,现有工艺条件下有效成分的含量、杂质的含量及种类就会有一定的差异。例如双黄连注射剂发生的过敏反应就仅出现在某些批次。此外,由于不同厂家对同一种中药的提取、加工工艺不同,也会对中药注射剂的质量控制产生影响,这些差异可能导致不良反应的发生。

表 1 数据库和检索范围

数据库	检索范围
全国科技交易成果信息数据库	1980—2001
中国科技成果数据库	1985—2007.09
中国科技经济新闻数据库	1992—2007.11
中国科技文献数据库	1999—1999
中国学术会议论文数据库	1979—2007.10
中国学位论文数据库	1977—2007.12
中文科技期刊数据库	1989—2007.11
中国科学院成果数据库	1987—2003
中国专利文献数据库	1985—2007.12

表 2 各中药注射剂品种不良反应统计

种类	数量	百分比 (%)
过敏反应	48	73.8
一般过敏反应	44	67.7
皮肤过敏反应	46	70.8
药源性发热	22	33.8
过敏性休克	32	49.3
消化系统反应	25	38.5
神经系统反应	23	35.4
血液及心血管系统反应	25	38.5
呼吸系统反应	15	23.1
泌尿系统反应	11	16.9
其他反应	17	26.2

2.1.3 赋形剂的影响 不同中药材有效成分的物理性质不同,当遇到难溶性成分、调节 pH 值、调节渗透压等的情况时,需要加入相应的赋形剂。某些赋形剂在进入机体后可能导致不良反应的发生或产生局部刺激。例如,为了增加溶解度加聚山梨酯-80(吐温-80)助溶,而吐温-80 容易引起过敏反应^[2]。

2.1.4 质量控制的影响 中药注射剂多为复方制剂,成分复杂,大部分产品是中药材综合成分的提取物,在质量控制中只能对有效成分进行定性、定量的检测,其中未知的非定量成分如蛋白质、鞣质、不溶性微粒等还没有可行的标准,由于没有完善的质量检测标准,不能对杂质成分的种类及含量进行有效的监控,其中某些可能为引起不良反应,尤其是急性过敏反应的物质。

2.1.5 中药注射剂储运的影响 某些赋形剂在储运过程中可能发生氧化、还原、分解、聚合等反

应。产生可致敏或导致不良反应发生的物质, 这些物质是引起中药注射剂不良反应的因素之一。另外, 由于中药注射剂中很多生物大分子物质和某些有效成分也会随着环境的变化而不稳定, 在一系列上述反应后, 可能产生对人体有害或致敏的物质。

2.1.6 药物本身药理作用的因素 “是药三分毒”, 某些中药注射剂有效成分即对人体有副反应, 而且中药材加工过程中, 很多与有效成分结构类似的杂质不易剔除, 这些物质有可能直接导致机体的免疫反应。如双黄连注射液中含有的绿原酸和异绿原酸, 不仅有抗菌、抗病毒作用, 还可能具有致敏作用, 引起过敏反应。刺五加注射液中含有高分子有效成分, 经静脉滴注的刺五加注射液作为一种外源性抗原直接进入体内, 刺激免疫系统而引起过敏反应。

2.2 患者的因素

2.2.1 个人因素与不良反应的关系 不同性别、年龄的患者对药物的敏感性及代谢速率不同。一般说来, 女性比男性易发生不良反应; 老年人由于器官衰竭, 药物代谢慢, 易蓄积而发生不良反应; 婴幼儿由于体内水分比例高及代谢器官发育不完全, 也易发生不良反应。

2.2.2 人群因素与不良反应的关系 不同的人群由于对不同环境的适应性及体内蛋白系的差别, 对同一种中药注射剂或致敏原的反应不同。少数患者可能产生强烈的不良反应, 因此在使用中药注射剂前应询问患者药物过敏反应史。

2.3 中药注射剂临床使用过程中的影响因素

2.3.1 静脉滴注速度的影响 由于多数中药注射剂为静脉滴注给药, 药物直接进入人体循环系统, 容易对局部血管、组织, 循环系统或全身产生快速的作用, 某些中药注射剂品种有一定刺激性, 滴注速度过快即可能产生局部刺激甚至全身性反应。

2.3.2 不同给药部位的影响 鉴于中药注射剂含有许多大分子、不溶性微粒和杂质, 对此类静脉

滴注的中药注射剂应尽可能避免下肢静脉给药, 因下肢静脉给药易形成血栓。

2.3.3 药物合用的影响 多药合用往往导致中药注射剂不良反应发生率的上升, 这是因为联合用药可因化学成分、pH 值等变化使不溶性微粒数增加。微粒进入血管后, 引起局部栓塞性出血、血肿、损伤和坏死, 产生微血管阻塞、炎症反应、抗原反应等中药注射剂不良反应。如复方丹参注射液加入常用输液中不溶性微粒数就显著增加, 在输液中每增加一种药物, 微粒数会显著增加, 这也是引起发热、过敏反应的原因^[26]。中草药注射液所含成分复杂, 多为大分子有机物, 与 0.9% 氯化钠注射液配伍可因盐析作用产生大量不溶性微粒, 增加输液反应的发生率。

2.3.4 反复用药的影响 药物进入体内后, 某些大分子物质可能作为半抗原与血浆蛋白结合成更大分子的复合物而引起过敏反应或过敏性休克, 反复用药次数多、时间长, 发生不良反应的机会就会增加。

2.4 其他因素

2.4.1 中药注射剂质量的因素 药物不同于一般的消费品, 它直接关系到人民的生命健康安全。但近年来出现一系列由于质量问题而导致的不良反应报道, 如齐二药事件。但是, 除了赋形剂的因素, 还有诸如含有致敏性杂质、过量不溶性微粒、细菌内毒素等原因而导致的不良反应。虽然这不应归结为中药注射剂本身的因素, 但也是不容忽视的问题。

2.4.2 药物不合理应用的影响 随着对抗生素滥用问题的重视, 临床合理用药已经成为另一个关系到患者健康及经济的问题。随意增加给药剂量、不合理配伍、药不对症等问题都有可能导致中药注射剂不良反应的发生, 尤其是当某些患者对中药注射剂的疗效反应不明显时, 再次增加剂量或合用西药等很可能导致快速不良反应的发生。

2.4.3 药物不合理宣传的影响 大多数患者及私人门诊医师主要通过药物宣传了解、使用中药注

射剂,不符合事实的中药注射剂功效及禁忌证等的宣传会误导消费者及医师的用药,从而引起不良反应的发生。

3 防止中药注射剂不良反应的对策^[27-29]

3.1 中药注射剂临床应用方面

3.1.1 中西结合、优势互补 中药注射剂虽然是现代化的中药剂型,但还是属于传统中药范畴,对患者的诊断应采用中西结合的方式,但应以中医为主,辅以西医诊断方法,在中医理论指导下、充分考虑患者的个体差异,做到对症下药,实现中西医的优势互补,开发传统中药新剂型。

3.1.2 合理配伍、慎重选药 临床医师、药师应充分了解中药注射剂的适应证、禁忌证及配伍禁用,对有配伍禁忌的中药注射剂品种之间或西药品种要严禁合用,尽量减少与抗生素的联用。由于中药注射剂的成分复杂,静脉给药易产生不良反应,因此,临床用药提倡能口服的避免注射、能肌注的避免静注的给药方式,确保患者生命健康的安全。另外,在选用中药注射剂时,尽量在疗程内选择同一厂家同一批次的产品,避免由于厂家和批次的不同而导致不良反应的发生。临床使用时注意观察和检测药品的质量,发现变质药品立即销毁,防止不合格药品进入临床。

3.1.3 准确诊断、对症下药 临床诊断中,应注意询问患者过敏反应史,中药注射剂不良反应对有过敏反应史的患者发生率比无过敏反应史的高4~10倍,并且应对婴幼儿、孕妇、老年人等药物敏感人群的用药考虑个体化。医师、药师在给药前要熟悉药物,明确用药目的,结合患者既往病史、用药史和基本生理状况等,合理制定给药计划。

3.1.4 加强监护、处理及时 临床使用中药注射剂时,应加强患者的监护,对给药剂量和滴注速度进行控制,一旦发生过敏反应或其他不良反应必须立即停药、抢救并对症处理。加强临床监护是提高用药安全性的重要措施,也是收集临床信息的重要手段,并可以及时处理临床用药出现

的不良反应,减少由于药物因素而导致的不必要的损失。

3.1.5 规范用药、消除隐患 由于中药注射剂的特殊性,使用时应严格按照说明书规定的给药途径和适宜人群用药,任何超出说明书规定的用药范围都有潜在的危险。对于不同的病症按照药典和说明书上的要求规范使用,以消除隐患。

3.2 加强中药注射剂质量控制

3.2.1 制定统一的标准 质量管理部门应尽快统一中药注射剂的质量标准,从中药材的种植、采购到提取、纯化工艺;从药品有效成分、杂质含量的定性定量检测到药品的生产销售、临床应用的各个环节,都应注意提高中药注射剂的质量,保证用药安全。

3.2.2 建立完善的临床应用体系 医疗机构建立一套完整的临床用药检验、监管机制,严格把关,确保进入临床的中药注射剂为质量合格产品,确保患者在使用中药注射剂时得到严格的监控,发现问题及时处理,减少不良反应的发生。

3.2.3 企业注意质量把关 一些知名度好、质量信誉好的企业应起到模范带头作用,协助质量管理部门制定中药注射剂质量标准。在生产中,严格控制工艺流程,确保生产杂质少、纯度高、稳定、有效的产品。

3.3 发展中药注射剂安全性评价的研究

3.3.1 深化药物毒理学的研究 药物毒理学作为一门较年轻的学科,应当首先面向关系到国民生命健康安全及民族传统优势的中医药。随着中药注射剂不良反应报道的增多,中药注射剂安全性问题逐渐受到重视,因此,加深中药注射剂毒理学及中药毒理学分支的发展迫在眉睫。

3.3.2 建立完善的中药注射剂临床前安全评价体系 目前已经批准上市的123种中药注射剂中^[30-32],多数有不良反应的报道。但是我们可以看到,这些品种大多是我们临床常用的药品,对临床重、急症状的解救起到关键作用,因此,为了发展中药注射剂这一传统特色中药剂型,我们

应当加强其临床前安全性评价,建立完备的评价体系,努力减少临床不良反应的发生,为祖国传统医学的发展做出贡献。

3.3.3 建立快速的中药注射剂致敏原检测方法

临床发生的中药注射剂不良反应多数为过敏反应,而且出现不同厂家、不同批次的药品致敏性不同的情况,这说明中药注射剂的质量控制体系不够完善,也暗示着在有问题产品中必然存在未知的致敏原。因此,建立一套能够快速检测中药注射剂致敏原的方法不但可以减少过敏反应的发生、指导临床用药及对过敏反应的抢救,更主要的是可以制定中药注射剂杂质定性定量标准,对今后中药注射剂安全性问题给予根本性的解决,也为传统中药的发展和中药现代化的发展奠定坚实的基础。

4 展望

药物过敏反应和类过敏反应预测是国际性难题,目前我国食品药品监督管理局(SFDA)发布的《中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光过敏反应)研究的技术指导原则》对静脉注射剂I型过敏反应推荐使用主动全身过敏试验(active systemic anaphylaxis, ASA)和被动皮肤过敏试验(passive cutaneous anaphylaxis, PCA)^[1]。但是,大量的中药注射剂安全性评价的结果及临床中药注射剂致过敏的报道证明,目前这些方法对于中药注射剂的致敏性检测并不敏感,对潜在的致敏原不能有效地预测和监控。因此,急需改进和提高现有的临床前过敏试验评价方法,建立新的更加敏感的动物模型和过敏原检测技术^[2-6]。此外,中药注射剂的生产质量标准、临床上的使用规范等也有待完善。

中药注射剂是我国制药产业开拓未来国际市场独具优势的项目之一,解决中药注射剂的安全性,改善生产工艺,使之与国际标准接轨既是我们面临的一个问题,也是一个关系中药注射剂生存与发展的挑战。如果我国的中药注射剂能够达到欧盟等发达国家植物药注射剂的研制和生产标

准,即有效纯度达98%,非有效成分也能明确,药物不良反应得到有效控制,我国中药注射剂必能成为具有中国自主知识产权和中国特色的国际产品。

【参考文献】

- [1] 《中药、天然药物免疫毒性(过敏性、光过敏反应)研究的技术指导原则》. 2005, 3
- [2] 何永亮, 易勇, 王红星, 等. 含吐温-80中药注射液对犬致过敏的研究. 中药药理与临床, 2005, 21(1): 55-56
- [3] 刘燕梅, 蒲旭峰, 雷蕾, 等. 鱼腥草注射液静脉给药不良反应实验研究II. 豚鼠过敏反应研究. 中药药理与临床, 2008, 24(2): 61-63
- [4] 雷蕾, 蒲旭峰, 杨奎, 等. 鱼腥草注射液静脉给药不良反应的实验研究I. 犬静脉给药不良反应研究. 中药药理与临床, 2007, 23(5): 131-133
- [5] 王红星. 用Beagle犬观察中药注射剂过敏反应体会. 中药药理与临床 2002, 18(2): 8
- [6] 张嘉, 李怡奎, 李连达, 等. 鱼腥草蒸馏液与3种增溶剂配伍后对Beagle犬的致敏性. 中国新药杂志, 2008, 17(17): 1494-1498
- [7] 王立军, 周学琴. 我院405例药品不良反应报告分析. 中国药房, 2007, 18(2): 137-138
- [8] 李荔, 杨静. 我院456例药物不良反应分析. 中国新药杂志, 2005, 1(5): 642-644
- [9] 温泽淮, 温泽淮, 庾慧, 等. 中药注射剂不良反应监测的初步报告. 中药新药与临床药理, 2003, 17(4): 278-281
- [10] 杨华, 赵艳娇, 耿凤英等. 838例中药注射剂不良反应分析. 实用药物与临床, 2007, 10(4): 228-229
- [11] 郑彦云, 陆平平, 吴志红, 等. 84例中药注射液不良反应及相关因素分析. 广东药学, 2003, 13(4): 53-55
- [12] 梁进权, 邹元平, 邓响潮. 中药注射剂不良反应的文献调查与分析. 中国医院药学杂志, 2003, 23(8): 486-488
- [13] 郭海平, 刘军艳, 杨本明, 等. 10种中药注射剂不良反应文献分析. 中国药物应用与监测, 2007, 2(2): 57-59
- [14] 张敏, 刘梅, 孔伟, 等. 169例药物不良反应报告分析. 中国新药杂志, 2006, 15(5): 387-390
- [15] 石亚萍, 灯盏花素注射液致不良反应2例. 中成药, 2002, 9, 24(9): 730
- [16] 潘东扬, 汤秋华. 灯盏细辛注射液55例不良反应分析. 海峡药学, 2005, 17(6): 187-189

(下接第62页)

素而导致低血糖或昏迷^[11-12]。加拿大卫生部已经收到了错误解读正在接受艾考糊精腹膜透析患者的血糖值的报告。

为此，加拿大卫生部提出以下建议：

请仔细阅读产品使用说明、标签或咨询生产商，从而识别哪些检测系统容易受到糖类物质（如麦芽糖、半乳糖和木糖）的干扰。

请在医院使用具有葡萄糖专一性的检测系统。

当非葡萄糖专一性血糖仪得出的数据与患者的临床情况不符时，请考虑进行血浆葡萄糖化验。

加拿大卫生部将继续关注这一问题，并及时更新信息。

【参考文献】

- [1] Gaines AR, Ross Pierce L, Patricia A. Bernhardt. Fatal Iatrogenic Hypoglycemia: Falsely Elevated Blood Glucose Readings with a Point-of-Care Meter Due to a Maltose-Containing Intravenous Immune Globulin Product.
- [2] Adverse Event Report in FDA - MAUDE; Roche Accu - Chek Comfort Curve Test Strips.
- [3] Kroll HR, Maher TR. Significant hypoglycaemia secondary to icodextrin peritoneal dialysis in a diabetic patient. *Anesth Analg*. 2007, 104: 1473-1474
- [4] Nienhuis WA, Bruijns RH, Vastenburg G, Wouters RS. Hypogly-

caemic coma due to falsely elevated glucose values in a patient with diabetes mellitus and peritoneal dialysis. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006, 150: 1574-1576

- [5] Riley SG, Chess J, Donovan KL, and Williams JD. Spurious hyperglycaemia and icodextrin in peritoneal dialysis fluid. *BMJ*, 2003, 327: 608-609
- [6] Wens R, Taminne M, Devriendt J, Collart F, Broeders N, Meestrez F, Germanos H, Dratwa M. A previously undescribed side effect of icodextrin: overestimation of glycemia by glucose analyzer. *Perit Dial Int*, 1998, 18: 603-609
- [7] Slim S, Griffiths MJ, Gama R. Icodextrin - still a cause for concern with blood glucose monitoring in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with diabetes. *Ann Clin Biochem*, 2007, 44: 196-197
- [8] Octagam Monograph. Octapharma Canada Inc.
- [9] Cangene Corporation. HepaGamB: Hepatitis B Immune Globulin [Human] Injection with Conditions.
- [10] Baxter; Extraneal (Icodextrin) Peritoneal Dialysis Solution.
- [11] Kannan S, Rowland CH, Hockings GI, Tauchmann PM. Intragam can interfere with blood glucose monitoring. *MJA*, 2004, 180 (5): 251-252
- [12] Souza SP, Castro MCR, Rodriques RA, Passos RH, Ianhez LE. False hyperglycaemia induced by polyvalent immunoglobulin [letter]. *Transplantation*, 2005, 80 (4): 542-543

（资料来源：国家食品药品监督管理局药品评价中心、国家药品不良反应监测中心）

（上接第22页）

- [17] 董立，叶鑫，沈莉莉，等。《中国中药杂志》1996-2004年药物不良反应报道综合分析。安徽医药，2006，10（10）：792-793
- [18] 王越，吴抒艺，徐厚明，等。中药注射剂不良反应报告和信号检测分析。药物警戒，2007，11，（4）：335-337，347
- [19] 陆进，朱立平。关注中药注射剂的安全使用。临床药物治疗杂志，2008，6（2）：29-31，35
- [20] 李连达，李贻奎，张金艳。中药注射剂安全性研究的关键问题。河南中医，2008，28（1）：1-3
- [21] 梁爱华，李连达。中药注射剂的现状和问题。中国中药杂志，2007，32（11）：1118-1120
- [22] 周超凡，徐植灵，林育华。从药物组成看中中药注射剂。中国中药杂志，2006，31（11）：950-952
- [23] 王玉，刘晓红。中药注射剂不良反应浅析。中国药学杂志，2007，42（8）：633-635

- [24] 邱水生，严国鸿。常见中药注射剂不良反应表现及原因探讨。海峡药学，2007，19（9）：114-116
- [25] 邱卫真。常用中草药注射剂不良反应成因及临床表现。中国药业，2007，16（8）：64
- [26] 王爱青，柳洪波。丹参注射液的配伍禁忌。中华中西医杂志，2007，5，（6）：84-85
- [27] 孙彩华，姜丽丽。丹红注射液的不良反应及防治措施。海峡药学，2006，18（6）：181-182
- [28] 江兮春。常用抗病毒中药注射剂的不良反应及对策。山东医药，2007，47（16）：35
- [29] 谢世昌。中药注射剂指纹图谱标准及试行标准管理的意义和要求（摘要）。中国药品标准，2000，1（4）：15-22
- [30] 国家药典委员会。《中华人民共和国药典（第一版）》2005版。化学工业出版社
- [31] 《中国的药品安全监管状况》（白皮书）。北京，2008，7
- [32] 赵新先。中药注射剂学。广州，广东科技出版社，2003：1