

中药注射剂安全性问题分析及对策

冯宇飞, 吕邵娃, 王艳宏, 高岚, 董立财, 李永吉*
(黑龙江中医药大学药学院药剂学教研室, 哈尔滨 150040)

[摘要] 中药注射剂改变了中医中药传统的给药方式, 结合注射剂剂量准确、疗效迅速的剂型优点, 给临床使用中药带来了更广阔的前景。但是, 近年来在中药注射剂发挥治疗作用的同时, 由其引发的安全性问题引起了社会各界的广泛关注。作者查阅 20 余篇文献, 就近年来引发中药注射剂安全性问题的原因作以分析, 并提出解决中药注射剂安全性问题的应对策略, 以为中药注射剂的开发、生产及临床使用提供参考借鉴, 促进中药注射剂产业的健康和可持续发展。

[关键词] 中药注射剂; 安全性; 原因; 对策

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)09-0278-04

Analysis and Countermeasures about Safety of Injections of Traditional Chinese Medicine

FENG Yu-fei, LV Shao-wa, WANG Yan-hong, GAO Lan, DONG Li-cai, LI Yong-ji*
(Department of Pharmacy, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] The traditional delivery methods of Chinese medicine have been changed by the broad application traditional Chinese medicine injections. Combined with the accurate dose and rapid effect, the traditional Chinese medicine injections offered broad prospect for using Chinese medicine in the clinical. However, in recent years, while the traditional Chinese medicine injections play a therapeutic role, the safety problems caused by the traditional Chinese medicine injections have caused widespread concern in the community. In this article, the author analyzed the reasons of the safety problems of the traditional Chinese medicine injections, and proposed solutions and countermeasures to the safety problems of traditional Chinese medicine injections. The purpose is to provide valuable information and a reference for the development, production and safe application of traditional Chinese medicine injections in clinical, and to promote healthy and sustainable development of the traditional Chinese medicine injections industry.

[Key words] injection of traditional Chinese medicine; safety; reason; countermeasure

中药注射剂是指在中医药理论指导下, 采用现代科学技术与方法, 从中药、天然药物的单方或复方中提取有效物

质制成的可供注入体内的灭菌制剂以及供临床前配制溶液的无菌粉末或浓缩液^[1]。它克服了传统给药方式的起效迟、作用慢等诸多不足, 为临床治疗疾病提供了更多的选择。但由于中药注射剂多不是单一化学物质, 而且其给药途径与传统中药口服给药的途径不同, 因此, 会带来一些传统中药制剂所未曾有过的安全性问题。据统计, 目前中药注射剂约有 120 余种, 占中药制剂的比例不足 3%, 而中药注射剂的不良反应却占中药不良反应的 70%^[2], 尤其是中药注射剂致变态反应的现象屡有报道^[3-5], 而且有不断增加的趋势。由此可见, 中药注射剂的安全性问题较为突出。本文将分析中药注射剂安全性问题的原因并探讨解决其问题的应对策略, 旨在提高中药注射剂的安全性, 为中药注射剂在研发、生产和

[收稿日期] 20101207(002)

[基金项目] 黑龙江省科学技术攻关计划项目(20010101002-00); 黑龙江省教育厅科学技术研究项目(99512005)

[第一作者] 冯宇飞, 在读博士, 从事中药注射剂安全性研究, Tel:13796673687, E-mail: fuf-002@163.com

[通讯作者] *李永吉, 教授, 博士生导师, 博士学位, 从事经皮给药、中药注射剂及新药开发研究, E-mail: Liyong2009@163.com

临床使用等方面提供参考。

1 近年来中药注射剂引发的重大安全性事件回顾

2006年6月,国家药品不良反应监测中心共接到鱼腥草注射液不良反应报告5 488例,严重药品不良反应258例,死亡44人,鉴于鱼腥草注射液、新鱼腥草素钠注射液等7类含鱼腥草或新鱼腥草素钠的注射液在临床应用中出现严重不良反应,鱼腥草注射液被暂停销售使用。鱼腥草注射液经过人工提取时,受技术限制,难以达到纯制剂的要求,植物蛋白无法取尽,容易造成过敏反应^[6]。

2009年青海省大通回族土族自治县3名患者使用标识为黑龙江乌苏里江制药有限公司佳木斯分公司生产的双黄连注射液发生不良事件,并有1例死亡报告。经中国药品生物制品检定所检验,乌苏里江制药公司生产的双黄连注射液合格,没有质量问题。后经查,问题出在医院医生使用不当这个中间环节,临床医生不认真看说明书,将头孢曲松钠与双黄连注射液联合使用^[7]。

2008年卫生部召开紧急电视电话会议,通报了陕西省延安市志丹县医院因使用山西太行药业股份有限公司生产的茵栀黄注射液后,有4名新生儿发生不良反应,其中1名新生儿死亡。后经相关部门检测,该公司生产的茵栀黄注射液全部合格,没有质量问题^[8]。

2008年,国家食品药品监督管理局接到云南省食品药品监督管理局报告,云南省红河州6名患者使用了标示为黑龙江省完达山制药厂生产的2批刺五加注射液出现严重不良反应,其中有3例死亡。后查实完达山药业公司生产的刺五加注射液部分药品在流通环节被雨水浸泡,使药品受到细菌污染,后被更换包装标签并销售^[9]。

2 中药注射剂安全性问题产生的原因

2.1 由中药注射剂自身的特点所决定 因中药注射剂成分的复杂性,其中不乏有导致机体过敏的物质,如制剂中所含动植物蛋白、多肽、多糖等大分子物质、添加剂及在制备过程中和药物本身的氧化、还原、分解、聚合等形成的杂质均可形成完全抗原,直接刺激机体免疫系统产生免疫应答反应,导致机体发生过敏,如清开灵注射液中水牛角提取物含有的蛋白质在体内会激发某些敏感机体引起过敏^[10]。另外,某些物质也可能直接使机体的肥大细胞脱颗粒,导致类过敏反应的产生,如一些中药注射液中的助溶剂聚山梨酸酯(吐温-80)所致的类过敏反应^[11],研究发现,双黄连粉针未引起过敏试验动物体内IgE抗体的升高,而其肥大细胞脱颗粒释放的组胺、类胰蛋白酶等介质却显著升高,从而引起了类过敏症状的产生^[12]。另有一些小分子化学物质可作为半抗原,进入机体与蛋白质结合形成完全抗原也可致敏,如经研究证实双黄连、清开灵、鱼腥草、茵栀黄等品种的抗菌、抗病毒的有效成分绿原酸,具有半抗原性质,与人类血清蛋白的结合产物具有高度致敏活性^[13-14]。

2.2 制剂工艺水平和质量标准偏低 目前,中药注射剂在制备工艺上缺乏科学可靠的质量控制办法,许多中药注射剂

的制备工艺还比较落后,一般采用水醇法、醇水法、透析法等^[15],常因其不能适应各种处方中不同有效成分的需要,使杂质难以除去,而影响中药注射剂的质量。另外,中药注射剂的质量标准相对偏低,不少中药注射剂的鉴别项目专一性不强,具有国家标准的上百种中药注射剂中,质量标准参差不齐,大部分标准有待提高^[16]。目前对中药注射剂的质量控制,指纹图谱被诸多学者所推崇,我国目前已经建立了72种中药注射剂的指纹图谱,在中药注射剂质量控制方面取得了一定成果,但应用指纹图谱进行中药注射剂的质量评价要借鉴西医、西药的理论基础,考虑到中西医药理论基础的差别、中药注射剂具体品种不同及其本身的有效成分不确定等特点,利用指纹图谱来提升中药注射剂的质量标准还需要相关部门进一步完善和验证。

2.3 物质基础及体内药代动力学尚未完全清楚 中药注射剂成分复杂,明确其作用物质基础是对其进行深入研究的前提,目前,人们对一部分中药注射剂在体内的吸收、分布、代谢、排泄规律还没有科学的证据,加之其成分的复杂性,更使其药动力学的干扰因素增多,因而对其药动力学研究不能等同于西药,尤其是曾报道有与给药速度和给药剂量相关的类过敏反应发生的中药注射剂品种,而要加强中药注射剂的作用物质基础以及致类过敏反应的物质基础研究,明确药效物质基础与类过敏物质基础,从而为中药注射剂的药代动力学及各成分之间的相互作用的深入研究提供依据。另外,应重视中药注射剂中重要成分或主要药效成分的代谢研究,以明确其代谢产物是否可以引起过敏反应,从而对过敏反应发生的机理的认识提供重要信息。

2.4 临床用药缺乏合理性 用药剂量、给药速度、辩证施治、配伍禁忌和药物相互作用是中药注射剂临床用药合理性的重要方面。任何药物的毒性反应都与剂量有关,中药注射剂也不例外,超剂量使用将会增加不良反应的发生。另有研究表明,临床给药过程中药品浓度过大或给药速度过快,均可能导致头晕、疼痛、刺激性皮炎等不良反应发生。另外,目前部分大型综合医院中95%的中药注射剂处方由西医医生所开,这些对中医药理论知识缺乏的临床医生在应用中药注射剂时,在适应症的选择上缺少辩证论治,导致其不良反应的增加^[16]。此外,临床上常将中药注射剂与西药配伍应用,以达到中西药联用的协同增效作用,但如果配伍不当则容易引起注射液颜色改变等物理、化学反应,如多种氨基苷类抗生素与双黄连注射液两种药物直接接触而产生沉淀^[17-18],应加强对中药注射剂临床合理用药方面的研究,减少其不良反应的发生率。

3 提高中药注射剂安全性的对策

由于目前的中药注射剂多复方制剂,很多中药注射剂的有效成分尚不明确,给中药注射剂生产及质量控制带来很大困难。因此,如何降低中药注射剂的不良反应,确保临床安全用药已成为中药注射剂研究的核心问题。

3.1 筛选过敏原,提高中药注射剂安全性 面对中药注射

剂所引发的不良反应这一安全性问题,我们应对中药注射剂临床前安全性评价予以高度重视。首先,寻找过敏原是降低中药注射剂不良反应的首要问题。在中药注射剂临床使用过程中所引发的变态反应包括 I-IV 型变态反应^[19],目前,对中药注射剂的变态反应评价方法主要集中在被动皮肤过敏试验(PCA)和主动全身过敏试验(ASA),其他的过敏试验方法则几乎不曾见过,这是目前中药注射剂新药开发缺乏研究性的表现之一。由此可以推想,如果在临床前安全性评价过程中应用 I-IV 型变态反应的实验进行评价,通过建立简单、灵敏的致敏原和有害物质的检测方法,筛选主要致敏原、次要致敏原、可能致敏原和辅助致敏物质以及其他有害物质,有针对性的设计合理的工艺路线,定可以将这些有害物质或成分去除或将其限量在安全范围内,如本课题组在 PCA 试验的基础上通过考察试验中各影响因素,建立了灵敏、可靠的中药注射剂过敏性检测方法--改良 PCA,并将其应用于双黄连粉针的过敏性检测。其次,临床前安全性评价中动物模型的选择是关键问题,一般认为豚鼠是进行过敏性试验的最敏感动物,但因其与人类存在较大种属差异,不能完全反映人体情况,即临床前注射剂安全性评价中过敏反应的高阴性率与临床中存在的高阳性率存在很大的差异,相关性较差。但就目前而言,这种由变态反应的种属差异所造成的对药物临床毒副作用预测的偏差依然是一个世界范围内所面临的共同问题,目前尚无理想的方法。因此,要解决这一问题,现实办法是尽可能地做多方面的探索性研究,不仅有利于探索新方法,尚可提供更多毒副作用信息,使临床安全性预测的可靠性提高。

3.2 提升、完善工艺水平和质量标准 选择和完善中药注射剂的制备工艺,最大的困难就是有效成分不完全清楚,因此,对中药注射剂有效成分的提取精制以及制备工艺的优化组合尚离不开对其有作用物质基础的深入研究。另外,我们要对药材与辅料进行优选,并加强中药注射剂制备工艺及工艺过程的控制,按照《中药天然药物注射剂的基本技术要求》进行生产,生产企业在生产过程中应严格执行 GMP。质量标准是药品不可或缺的重要指标,由于中药的化学成分极其复杂,加上原料药材、生产工艺存在许多不稳定因素,给严格制定质量标准带来很大困难。选用高效液相色谱等分析方法对中药注射剂的主要成分进行定量测定,如不符合要求,则应进一步完善质量标准。在此基础上,引进适合中药注射剂的指纹图谱控制项目,提高质量标准,增加可控指标,提高产品使用稳定性和安全性指标。

3.3 提高临床用药的合理性 临床合理用药是保证中药注射剂安全性的最后一个环节,也是非常重要的一个环节,首先,进行广泛的配伍实验筛查,采用不溶性微粒、pH 及含量测定等实验方法和手段对多种常用药物进行配伍实验,如经本课题组对双黄连粉针与多种药物配伍研究发现,双黄连粉针与头孢呋辛钠粉针配伍后,溶液立即出现混浊,放置出现白色沉淀,溶液的微粒数明显增多。原因是配伍后溶液 pH

升高,药物的溶解度降低,有沉淀析出;双黄连粉针与碳酸氢钠注射液配伍溶液颜色即刻变成黄色,且溶液的 pH 略微上升,含量明显下降,所以不宜配伍。因黄芩苷溶于碱水及氨水之后,水解产物是酮类化合物而显黄色,且黄芩苷在碳酸氢钠弱碱性溶液中,于是 pH 略有上升。而替硝唑葡萄糖注射液、葡萄糖酸钙注射液、盐酸肾上腺素注射液、西咪替丁注射液、硫酸镁注射液、甲磺酸帕珠沙星氯化钠注射液分别与双黄连粉针配伍后在 6 h 内外观无改变,pH 无显著变化,吸收峰及吸收曲线,含量未发生显著改变,因此在 0.9% 氯化钠溶液中可以配伍使用。其次积极开展体现中医药特色的中药注射剂的多中心流行病学调查研究,对那些已发生严重不良反应的病例进行回顾性分析,从中找出规律,确定该注射剂的适应症和禁忌症,近几年我国已经开展了一些中药注射剂的流行病学研究,如国家药品不良反应监测中心开展的“双黄连注射剂的安全性研究”,北京市药品不良反应监测中心组织开展的“葛根素注射液安全性评价研究”和温州医学院开展的“葛根素注射剂与不明原因短期发热相关性的流行病学研究”等。这些研究各具特色,为以上品种的安全性再评价提供了宝贵信息,但未能体现中医药特色。笔者认为应设计体现中医辨证特色的流行病学调查表,选择《药品不良反应信息通报》中重点通报的中药注射剂品种为研究对象,开展多中心、前瞻性流行病学研究,并结合中医辨证理论,对研究结果进行探讨,如探讨热证、寒证患者使用清热解毒类中药注射剂不良反应发生率是否有显著性差异等研究,从而为深入揭示中药注射剂不良反应的发生原因提供科学依据。第三,使用中药注射剂之前,要询问病人有无过敏史,并做皮试,对老人、儿童、肝肾功能异常患者等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用,加强用药监护。第四,应严格按说明书推荐剂量使用,切不可随意加大剂量,中药注射剂要依据注射剂本身的酸碱性等特点来选择适宜的溶媒稀释,尽量单独使用中药注射剂。

3.4 开发中药注射剂的皮试诊断试剂 鉴于目前中药注射剂存在的安全性问题和隐患,为减少中药注射剂的过敏反应,提高患者临床用药的安全性,研究中药注射剂过敏原诊断技术,提高过敏体质病人的检出率和脱敏应急方法,开发中药注射剂过敏诊断试剂无疑是一种切实可行的方法,如翁维良^[20]等采用皮试的方法对黄芪多糖粉针等 4 种中药注射剂进行了过敏性检测,结果表明皮试对减少上述 4 种中药注射剂用药后过敏反应有一定意义,可作为临床减少不良反应的措施之一。这为安全合理用药提供了一种行之有效的方法,但是目前临床多是询问过敏史并加强输液观察,并不对常用中药注射剂进行皮肤过敏试验,因此若在筛选出中药注射剂致敏成分后,科学地将其致敏成分制成过敏诊断试剂,有望成为解决中药注射剂的不良反应的有效措施。

综上所述,面对中药注射剂临床使用的安全性这一严重问题以及目前相关基础研究和评价方法等方面所存在的薄弱环节,我们在研究中除应充分重视中药注射剂质量可控性

方面的研究之外,同时应尽可能地运用多种实验方法,从可能发生不良反应的多个环节和角度进行系统、全面的安全性综合研究,从而为临床提供客观、可靠、完整的临床前安全性评价资料,这是当前亟待解决的现实问题。此外,在临床用药时,要严格把握中药注射剂的用法用量、密切监测给药后患者的反应等,以便在发生不良反应时对其发生的原因进行可靠的分析判断。

[参考文献]

- [1] 徐莲英. 中药制药工艺技术解析[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:101.
- [2] 谢金洲. 药品不良反应与监测[M]. 中国医药科技出版社,2004:194.
- [3] 蔡庆群,席萍,丁群斌. 临床常用9种中药注射剂不良反应分析[J]. 广东药学,2003,13(2):47.
- [4] 蒋三员,罗治华,张健民,等. 369例中药注射剂不良反应分析[J]. 蛇志,2002,14(3):15.
- [5] 梁进权,王宁生. 国内医药学期刊报道的中药不良反应分析[J]. 中国中药新药,2000,25(1):56.
- [6] 薛寒,傅强,谢敬东. 中药注射剂不良事件引发的监管对策思考[J]. 中国医药导刊,2009,11(4):33.
- [7] 中国经济网. 五药企人大代表对双黄连注射液等事件“坐堂会诊”[EB/OL]. <http://www.ce.cn/ztpd/xwzt/09lh/zhuangao/200903/10/t20090310-18446784.shtml>.
- [8] 2008年度中国十大健康新闻事件[EB/OL]. <http://health.people.com.cn/GB/26466/126084/138290/8591437.html>.
- [9] 卫生部、国家食品药品监督管理局通报“刺五加注射液”不良事件调查进展[EB/OL]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0051/33255.html>.
- [10] 彭建家. 中药注射剂引起不良反应的原因分析[J]. 中国民康医学,2008,20(15):1770.
- [11] 何永亮,易勇,王红星,等. 含吐温-80中药注射液对犬致敏的研究[J]. 中国药理与临床,2005,21(1):55.
- [12] 程芳. 注射用双黄连类过敏及其机制研究[D]. 济南:山东大学,2009.
- [13] 李钦,张信岳,陈国神. 含绿原酸的清热解毒类中药注射剂不良反应及其机理探讨[J]. 中国现代应用药学杂志,2009,26(7):555.
- [14] 张启云,张卓辉,张增珠. 双黄连注射剂中半抗原物质ELISA检测方法研究[J]. 江西中医学院学报,2009,21(1):39.
- [15] 刘玉东,李艳凯. 中药注射剂制备工艺研究进展[J]. 中外健康文摘,2007(11):115.
- [16] 井中旭,冯宇飞,董秀华. 中药注射剂安全性问题探讨[J]. 中医药信息,2009,26(6):140.
- [17] 游志红. 双黄连粉针剂与临床常用抗生素针剂配伍的可行性考察[J]. 中国中医药信息杂志,2002,9(2):40.
- [18] 李建凯,殷淑英. 青霉素G与中药注射剂配伍研究[J]. 中国药师,2001,4(2):139.
- [19] 王雅贤,于晓红. 医学微生物学与免疫学[M]. 哈尔滨:黑龙江科技出版社,2000:112.
- [20] 翁维良,林洪生,高蕊. 4种中药注射剂皮肤过敏试验方法与意义的探讨[J]. 中国中药杂志,2007,32(24):2649.

[责任编辑 邹晓翠]