

## 从“鱼腥草注射液事件”看中药注射剂不良反应产生的根源

曾聪彦\*, 梅全喜(广州中医药大学附属中山中医院, 中山市 528400)

中图分类号 R285 文献标识码 C 文章编号 1001-0408(2007)06-0401-03

**摘要** 目的: 探讨中药注射剂产生不良反应的根源, 为避免和解决中药注射剂不良反应的发生提供参考。方法: 从“鱼腥草注射液事件”出发, 分析目前我国中药注射剂研发、生产、使用中存在的问题及遭遇到的困难。结果与结论: 中药注射剂不良反应产生的原因是多方面的, 应当持客观公正的态度对待中药注射剂不良反应, 切不可轻易否定或封杀中药注射剂。

**关键词** 鱼腥草注射液; 事件; 根源; 不良反应

### Causes for Adverse Reactions of Traditional Chinese Medicine Injections: A Case Study of the “Houttuynia Cordata Injection Event”

Zeng Congyan, Mei Quanxi (Hospital of TCM of Zhongshan, Guangzhou University of TCM, Zhongshan 528400, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To examine the causes for adverse reactions induced by traditional Chinese medicine injections, and provide reference and solution for preventing such adverse reactions from occurring. METHODS: Problems and difficulties in the R&D, manufacture and use of traditional Chinese medicine injections were analyzed against the “Houttuynia Cordata Injection Event”. RESULTS & CONCLUSIONS: The causes for adverse reactions of traditional Chinese medicine injections vary from case to case. An objective and justifiable attitude should be taken towards such adverse reactions so that hasty decision on denying or banning traditional Chinese medicine injections can be avoided.

**KEY WORDS** Houttuynia cordata injection; Event; Causes; Adverse reactions

2006年6月, 国内许多媒体纷纷报道了鱼腥草注射液因存在不良反应而被国家食品药品监督管理局紧急暂停使用的事件, 在民众中引起了强烈的反响。霎时间, 对于中药注射剂“毒副作用”问题如“黑云压城城欲摧”, 大有谈中药注射剂色变之势, 北京有些大医院甚至全面封杀了中药注射剂。尽管国家食品药品监督管理局在事发3个月后(即2006年9月)发布了部分鱼腥草注射液(肌注类)解禁的通知, 但该事件给我们留下的教训是深刻的, 也给中药注射剂带来一定负面影响, 值得我们深刻反思。“是药三分毒”的说法古已有之, 中药注射剂也不例外。鱼腥草注射液事件的发生, 虽然给医药工作者或患者中掉以轻心的人敲响了警钟, 但也不能“谈虎色变”, 应当正确认识、理性对待, 决不能轻易否定或封杀中药注射剂。为此, 笔者从中药注射剂研发过程、生产过程到临床应用等方面存在问题作一探讨与分析, 旨在找寻致中药注射剂不良反应发生的各种因素, 为有效控制中药注射剂不良反应提供参考。

#### 1 中药注射剂研发时处方药物选择的误区

中药注射剂是我国特有的中药新剂型, 因“颇具开拓国际市场的潜在优势”, 现已成为业界人士关注的热点。国内许多企业都热衷于中药注射剂的研制和开发, 越来越多的传统中药被研制成中药注射剂。当前, 我国中药注射剂研制中突出的2种现象是复方制剂多、非药典法定品种作为原料使用多。据统计, 我国列入国家标准的中药注射剂有109种, 属于复方制剂的有50种。其中, 原料药3味以上的34种, 超过5味的16种, 超过7味的6种, 而清热解毒注射剂更是多达12味。59种单味中药注射剂所涉及的51种原料中, 非药典法定品种就占了37%左右, 多达19种, 如雪上一枝蒿、毛冬青、鸡矢藤等。有的复方注

射剂6味原料药中, 就有4味属于非药典法定品种。中药注射剂的原料药味数越多, 制备工艺难度就越大。而大量非药典法定品种原料的使用, 其质量标准、化学成分、毒性大小等少有参考资料和标准可依, 这就直接威胁着中药注射剂的质量稳定性和使用安全性, 增加了中药注射剂不良反应的发生机会。令人关注的是, 当前一些难溶性的矿物质和富含异种蛋白的动物药以及树脂、树胶类药物也成为中药注射剂开发的热点, 被当作原料而广泛使用。如石膏、蟾蜍、鹿茸、羚羊角、乳香等药物, 这些药物能否成为注射剂的原料很值得研究。

中药注射剂的研发, 也需要体现中医辨证施治的特色和优势, 然而, 在由中药处方开发成中药注射剂的过程中, 不可避免地会淡化辨证论治的特色。中医学辨证论治的特点是中医用药具有高度的针对性和灵活性, 处方可随证加减。但是这种特点很难在中药注射剂上得到体现, 这主要是由于中药注射剂的产业化决定了其组成必须是固定的, 难以随证加减。此外, 在新药研发中, 通常少有完全保留原方药味的。这主要有以下两方面的原因: 第一, 现在的中医临床多用古代的小方、精方加几味药使用或者几个方剂复合使用, 有些疾病病机复杂, 药味势必“多多益善”, 因此很可能导致功能近似的药被重复选用。所以为了控制中药注射剂的质量, 研发人员就务必要简化原方。第二, 在实际操作中, 为了适应工业化大生产, 优化制备工艺和控制质量都难免造成原方药味的加减。但值得注意的是, 目前在中药注射剂产业化生产中, 组方确定的全过程少有与原方进行药效及安全性对比的探讨。这种中药注射剂在组方、研发过程与原处方产生了不少偏差, 而这种偏差是否会对中成药的安全性带来影响也无从考究<sup>[1]</sup>。所以, 建议应加强中药注射剂研发源头上组方的研究, 从而为开发出安全、有效的中药注射剂打下坚实的基础。

\* 副主任中药师。研究方向: 医院药学。电话: 0760-8815106。E-mail: zcy1xh@163.com

## 2 中药注射剂上市前临床试验的局限

中药处方的最大优势就是来源于临床实践。既然在开发为中药注射剂的过程中原方发生一些变化是不可避免的,那么通过上市前临床试验的筛选可以及时地发现由此可能产生的不良反应。然而,由于目前中药新药临床试验固有的局限性,给临床筛选带来了相当大的困难。在我国,中药注射剂上市前的临床试验存在较大局限性,主要表现为临床试验病例量较小、试验过程短,使得观察期相应较短、受试者的选择面窄、用药条件控制相对严格等,这些都使得许多药品发生的不良反应难以被察觉;即使发现了,对其了解程度也远不够深入<sup>[1]</sup>。国家食品药品监督管理局也承认我国中药新药上市前试验研究不足,如我国药品上市前的临床过敏试验仅 500 例,而外国一些发达国家做到 4 000~5 000 例,是我们的 10 倍左右。在中药注射剂上市之后,面对的是用药病例数增加、患者和疾病呈多样化等情况,一些隐藏着的不良反应将会因不可控因素(如年龄差异、性别差异、体质差异、用药方法和用药剂量的因素、药物间相互作用的因素等)的影响骤然增加而逐渐显现。因此,笔者呼吁切实加强中药注射剂上市前临床试验研究,增加试验病例数,以真正达到通过上市前临床试验研究筛选出安全、有效的中药注射剂的目的。

## 3 中药注射剂质量标准的偏低

目前执行的鱼腥草注射液的质量标准是 1998 年修订后的质量标准,只能对 1 种成分进行控制,而鱼腥草注射液中含有多种成分,因此该标准不能更好地控制该产品的质量。纵观其它中药注射剂的质量标准,除哮喘注射液和注射用双黄连(冻干)等 4 种中药注射剂被 2005 年版《中国药典》收载外,其余少数被卫生部药品标准收载,绝大部分还只是停留在一些地方省市药品标准,且相当一部分中药注射剂对反映其产品在质量的重要指标——主要有效成分的含量也未作规定,其水平还停留在 20 世纪 70 年代<sup>[2]</sup>。虽然目前进行了地标升国标的工作,但补充内容所做的研究工作尤其是安全性方面的工作极为有限。由于相关基础研究工作的滞后,在我国最新出台的《药品注册管理办法》中也仅规定,中药、天然药物注射剂的主要成分应当基本清楚。为提高中药注射剂的质量标准,国家食品药品监督管理局早在几年前制定了中药注射剂实行指纹图谱标准管理的计划,但由于种种原因,该计划一直进行得并不理想。

在质量标准尚不能完全控制其内在的诸多成分的前提下,首先,质量标准中的安全性药理试验就应当担当起为不良反应把关的重任。但是,现行中药注射剂质量标准的安全性药理试验中的热原、溶血、异常毒性,均不能反映致敏原。异常毒性试验只是一次性注射一定剂量的药并观察一段时间,不能反映药物的致敏性。所以,对于免皮试的、处方复杂的中药注射剂,将动物致敏试验列入质量标准是十分必要的。其次,政府有关部门应该对已有不良反应报告的品种进行调查,组织力量复核有关实验,澄清事实,对确实存在问题的应从速采取相应措施。如果致敏原属于纯度不够带进的杂质,或是降解、聚合产物,必须从生产工艺上保证除去已知致敏物质,从质量标准上对已知致敏物质作限量检查,并考核该药物的稳定性与已知致敏物质的关系。

## 4 中药注射剂生产工艺的落后

制造工艺落后也是导致中药注射剂产生不良反应的因素之一。从中药注射剂制备工艺调查中发现,我国目前中药注射剂的制备工艺大约不到 10 类,这些工艺主要有:提取有效成分单体、提取有效部位、水煎醇沉法、醇提水沉法、水蒸气蒸馏法、综合法等。其中,采用提取有效成分单体的有 6 种,占 5.50%;

提取有效部位的有 14 种,占 12.84%;水煎醇沉法有 35 种,占 32.11%;醇提水沉法有 9 种,占 8.26%;水蒸气蒸馏法有 11 种,占 10.09%;综合法有 19 种,占 17.3%。除去 12 个保密品种工艺不得而知外,其余 97 个品种中,很少有新方法、新技术、新工艺的应用。根据上述统计数据可知,当前中药注射剂的制备工艺大部分都停留在 20 世纪 70 年代的水煎醇沉法水平,由于此方法存在许多不完善的地方,如对药材水煎煮时间、次数及醇沉时乙醇浓度等研究不够,常影响成品的内在质量<sup>[3]</sup>。

老工艺的普遍应用,直接带来的是注射剂中的杂质残留、微粒过大,进而影响到中药注射剂的质量稳定和使用安全。而微孔滤膜技术、超滤等现代先进的技术如果能在中药注射剂生产中推广,将能解决注射剂中的杂质残留、微粒过大的问题,从而大大提高中药注射剂的质量。但按照国家的有关规定,生产厂家要进行工艺改进,就必须重新申报,中药注射剂的药理、毒理、临床试验等相关研究就要重新进行,而在销售价格上国家并没有鼓励政策。于是生产厂家为了节约成本,就不愿意对其制备工艺进行改进,还是按照几十年前的工艺进行生产。笔者认为,国家应该制定相应的措施鼓励生产厂家进行制备工艺研究和技术改进、提高,只有这样,中药注射剂的安全性才能迈上一个新台阶。

## 5 中药注射剂临床使用的不规范

中药注射剂虽然不像中药处方一样具有随证加减的灵活性,但每种中药注射剂都有其针对性较强的功能主治,决不可滥用。作为中药注射剂,在临床应用时也不能离开中医诊疗的基本原则——辨证论治,只有对患者疾病作出正确的中医辨证后,才能安全合理地使用该药,并使其药效得到完全发挥,毒副作用降至最低限度<sup>[4]</sup>。然而在临床上,“发烧用清开灵针,感染用双黄连粉针,心血管病用香丹针(复方丹参注射液)”,这是医生包括中医和西医圈内形成的不成文的法则。西医医师往往是依据药品说明书使用中药注射剂,而说明书上陈述的多为实验研究及药理学研究内容,功能主治或适应证内容也几乎都是西医病名,缺乏中医证的描述。这样的状况让那些想要坚持辨证论治思想的中医教师们一筹莫展,只能是凭借对组方药物的了解与经验来用药。对此,笔者认为应正确使用中药注射剂,认真区分中医学与西医学上的一些概念:一要严格区别中医学中的功能与西药的药理作用的概念,有人将中医的热证与西医的感染性炎症等同而论,但在临床上,这个等号并不完全成立,套用化学药研究模式的中药药理作用与客观层次的中药功能是有区别的。二是要严格区分中医学中“主治”与西药适应证的概念,混淆概念将直接导致临床用药失误。众所周知,西药的适应证是由其化学结构决定的,而中药的作用取决于药性。饮片如此,中成药如此,中药注射剂也不例外,其本身属什么药性,一般情况下,在药品说明书上是看不出来的,不了解中药,其结果必然是盲目使用。然而现今许多临床医师在应用中药注射剂时,由于缺乏对中医辨证论治的足够重视及认识,所以在适应证的选择上就少了辨证论治,而多了“望文生义”,从而在临床上滥用中药注射剂,直接导致其不良反应的增加<sup>[2]</sup>。

此外,还有受经济利益的诱惑,部分医务人员存在对中药注射剂滥用的情况。目前,中药注射剂的价格普遍比同类口服中成药价格高,利润空间较大,加之每个品种的生产厂家多,受经济利益的驱使,有不少厂家、经销商常采用给医务人员开单提成的不正当竞争行为来促销产品,用得越多,收费越多,利润越高,提成越多。这种做法在一定程度上助长了中药注射剂的滥用,一些不该用的中药注射剂也用到了患者身上。此外,有的医务人员为对付医疗纠纷举证倒置,采用“西药打头阵、中药作陪衬”

中西药全用的做法,也给不良反应埋下了祸根<sup>[5]</sup>。

除了“中药西用”和“利益驱使”因素之外,还存在临床使用中的其他一些影响因素,如药物配伍不当、超大剂量使用、滴注速度、加药方法不当、患者的过敏体质因素等。这些临床用药因素也可导致不良反应的发生。由于中药注射剂的成分复杂,与其它药物的配伍研究尚不够全面,如与其它药物(包括输液)配伍不当,会产生一系列变化,包括溶液的pH改变、澄明度变化、絮状物或沉淀出现、颜色改变及药效的协同和拮抗作用,进而影响药效,甚至产生不良反应。如复方丹参注射液与氧氟沙星、环丙沙星、甲磺酸培氟沙星、氟哌酸等喹诺酮类药物配伍时,会立即出现浑浊,有时有絮状沉淀,有时析出结晶等;而复方丹参注射液与右旋糖酐-40葡萄糖注射液配伍,在6h内溶液的pH值、颜色、澄明度以及原儿茶醛和右旋糖酐-40的含量无明显变化,且配伍后溶液的微粒数也都在药典规定的范围内;但由于低分子右旋糖酐为血容量扩充剂,具有轻度抗凝作用,而丹参也具有活血化淤作用,可使组织细胞和肥大细胞增加,两者合用,组织中细胞外液的水分引入血管内,肥大细胞释放了组织胺、5-羟色胺等化学递质,这些递质均可致平滑肌痉挛,血管通透性增加,进而导致复方丹参注射液配伍低分子右旋糖酐引起过敏反应的报道时有发生。因此,临床应用中药注射剂时应尽量单独使用,不宜与其它药物在同一容器中混合使用。此次“鱼腥草注射液事件”中报道的222例严重不良反应病例中,就有绝大部分病例有与其它药物在同一容器中混合应用史。另外,受“中药安全无毒副作用”思想的影响,临床中常出现随意加大中药注射剂用量的情况。有文献统计显示,近年来报道的41例黄芪注射液所致不良反应中有19例的临床1次使用量超出说明书规定的最高剂量,几乎占总病例数的一半<sup>[6]</sup>。这种随意加大剂量的做法,必将增加不良反应的发生。因此,笔者呼吁应严格遵守说明书的规定剂量来使用,特别那些对该药耐受性差的老年人及小孩,建议其用量应逐渐由小剂量开始慢慢增加,切不可首次就大剂量使用。除以上重点提到的2点用药因素外,其他如滴注速度、加药方法不当等因素也是目前临床用药时急需研究和规范的工作。故切实规范临床使用中药注射剂中的每一个环节,真正做到辨证论治、对症下药、规范用药,是避免或减少不良反应发生的重要措施。

## 6 中药注射剂上市后安全性再评价的不足

在“鱼腥草注射液事件”发生之前,其实,鱼腥草注射液已上市且在临床上使用了30多个春秋。然而,直到最近几年我们才关注其不良反应,并直到事件发生后国家有关部门及生产企业才开始启动该药的安全性再评价工作。由此可见,中药注射剂上市后的确存在安全性再评价不足的现状。同其它药品一样,中药注射剂上市前所做的动物实验和临床试验,限于动物种属、受试人群、观察病种、用药情况等因素,很难准确预测日后大量用于临床的安全性,因此需要对其上市后的安全性进行再评价。只有再评价,才可及时找出产生问题的环节并修正问题,这样,引起质量问题和不良反应的不确定因素就可减少。我国自1988年以来就开展了药品不良反应监测工作,几经努力,也取得不少成绩。近几年来,随着中药注射剂在临床广泛应用,其不良反应也在数量上增幅较大、品种也较多,国家药品不良反应监测中心就曾先后通报了清开灵、双黄连、葛根素、穿琥宁、参麦、鱼腥草、莲必治等注射剂的不良反应,并对葛根素注射剂的说明书作了修订。特别是此次“鱼腥草注射液事件”发生之后,相关企业立即配合国家食品药品监督管理局积极参与鱼腥草注射液的安全性鉴定和再评价工作,经有关专家对其药效

学研究、药理毒理研究、临床研究、生产控制进行认真分析评价后,国家食品药品监督管理局终于在事发后3个月发布了“关于鱼腥草注射液等7个注射剂有关处理决定的通知”,宣布鱼腥草注射液的部分品种可重新恢复使用,并对其说明书作了修订。在此次事件中有关各方反应之迅速,决定之快,是前所未有的,表明我国药品上市后的再评价工作正逐步走向成熟。但由于我国的药品不良反应监测起步晚、基础薄弱,药品上市后再评价工作在我国只能算是初级阶段,还存在许多不规范和不完善的地方。由于宣传、培训不普及和不到位,药品生产和经营企业、医疗与预防保健机构的人员还没有充分认识到不良反应的危害及监测的必要性,一些医务人员常常将不良反应误认为是医疗事故或个体差异而不愿意主动报告,一些药品生产和经营企业也将不良反应误认为是药品质量事故而不愿意主动报告。作为药品不良反应报告主体的制药企业,还没有认识到监测药品不良反应的重要作用而未尽到应尽的义务。因此,建议生产、经营、使用中药注射剂的企业、医疗机构应该严格按照国家有关部门制定的药品不良反应监测的要求,及时、准确地反映中药注射剂在使用过程中出现的不良反应情况,以便给有关部门对药品进行再评价提供参考。

## 7 结语

通过对中药注射剂从研制到生产、使用等一系列环节存在问题的分析可知,中药注射剂致不良反应的原因是极为复杂的,不仅有药物本身缺陷的客观原因,也有临床使用不规范等人为的主观因素。因而,将中药注射剂不良反应的责任全部归咎于注射剂本身,进而怀疑、否定中药注射剂的做法是非常不理智的。在中药注射剂出现之前,不少西药也曾有明显的不良反应,但只要改进生产工艺及说明书,增加禁忌证及使用注意事项后照样可使用至今。像当年青霉素试用于人类时,并没有因为它的过敏反应致多人死亡而否定它的作用,只是要求做皮试后,现仍在临床中广泛应用。其实,任何事物都具有两面性,中药注射剂也不例外,既有促进健康的正面效应——疗效,也有妨害健康的负面效应——不良反应,任何否认或夸大中药注射剂的疗效或不良反应的做法也都是不正确的。我们应该持科学理性的态度来看待中药注射剂,决不能因噎废食,而应从以上叙述的几个方面加强研究与完善。对于只有几十年历史的中药注射剂,在研制、生产和使用中难免会出现这样或那样的问题,但我们有理由相信,随着科技的进步、法规的完善、使用经验的丰富,中药注射剂必将会为人类的健康起到应有的作用,其不良反应也将会得到有效的控制。

## 参考文献

- [1] 睿文. 中成药不良反应谁之错[N]. 中国中医药报, 2003, 4, 30.
- [2] 梅全喜, 曾聪彦. 由“鱼腥草注射液紧急停用事件”引发的思考[J]. 中国药房, 2006, 17(15): 1124.
- [3] 曾聪彦, 欧秀玲, 张瑜. 浅谈影响中药注射液内在质量的主要因素[J]. 江西中医药, 2003, 34(6): 108.
- [4] 曾聪彦. 参麦注射液不良反应40例分析[J]. 中南药学, 2004, 2(6): 370.
- [5] 张东风. 使用中药注射剂: 需慎之又慎[N]. 中国中医药报, 2005, 11, 9.
- [6] 曾聪彦, 梅全喜, 吴惠妃, 等. 黄芪注射液致41例不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2005, 16(4): 293.

(收稿日期: 2006-11-08 修回日期: 2006-11-28)