

文章编号: 1672-3384 (2006) -06-0014-05

关于中药注射剂安全性问题的思考

【作者】 张冰 吴嘉瑞

北京中医药大学 (北京 100102)

【中图分类号】 R28; R95

【文献标识码】 B

中药注射剂系指中药材经提取、纯化后制成的供注入人体的溶液、乳状液及供临用前配制成溶液的粉末或浓溶液的无菌制剂^[1]。它不仅保留了传统中药的治疗特点,而且起效快,作用迅速,在急危重症的治疗方面发挥着重要作用。近年来,中药注射剂不良反应的报道数量急剧增多,其安全性引起国内医药界的广泛关注。笔者从中药注射剂的应用沿革及现状,不良反应概况和对策思考3个方面对其安全性问题作一探讨。

1 应用沿革及现状

中药注射剂问世距今已60余年。1940年,八路军一二九师卫生队在十分艰苦的条件下,研制成功了我国也是世界上第一个中药注射剂—柴胡注射液。临床实践表明,其对流行性感冒等病症具有显著的治疗效果。中华人民共和国成立后,在党和人民政府的关心下,医药卫生事业蓬勃发展。1954年12月,湖北武汉制药厂对柴胡注射液进行了重新论证并批量生产,成为新中国工业化大批量生产的第一个中药注射剂品种。20世纪50年代中期到60年代初期,我国科研人员锐意进取,陆续研制成功了茵栀黄注射液、板蓝根注射液等20余个品种,为中药注射剂的进一步发展开辟了道路。70年代,全国研制成功并应用于临床的中药注射剂品种较多,除1977版《中国药典》收录的23个品种外,各省市卫生部门陆续制订了“中草药制剂规范”,收录了大量的中药注射剂。据统计^[2],当时有资料报道的中药注射剂达700余种,但绝大多数为医院自制制剂。20世纪80年代中期至90年代,中药注射剂迎来第二次开发热潮,1985年到1998年,共有11

个中药注射剂作为中药新药批准上市,如香菇多糖注射液、双黄连注射液、康莱特注射液、参芪扶正注射液等。同期,还有8个植物药注射剂作为西药新药申报和批准上市,包括葛根素注射液、黄芪注射液、紫杉醇注射液、灯盏花素注射液等。目前,国内已通过国家质量标准的中药注射剂达109种,这尚不包括以化学药品获得批准文号的品种,如葛根素注射剂、穿琥宁注射剂、莪术油注射剂和川芎嗪注射剂等。

中药注射剂的优势和特色是毋庸置疑的,其主要治疗领域是心脑血管疾病、肿瘤、细菌和病毒感染,而西药则在这些领域有一定的局限性。一些免疫性疾病,如胶原系统疾病、系统性红斑狼疮等病症也是中医较西医优势的领域,这些病西医多采用副作用较大的激素治疗,而中药注射剂通过调节人体免疫机能来治疗,副作用较小^[3]。此外,较之传统中药的丸、散、膏、汤等剂型,中药注射剂起效快、疗效确定,且不存在肝肠循环吸收的缺陷,特别适用于口服生物利用度不高的药物和不能接受口服给药的病人。

正是由于这些优势,中药注射剂销售量大,市场占有率较高。据报道^[4],2005年我国21个省市的1412家医院中,中成药采购金额排名前20位的品种里,中药注射剂占16种,且前五名均为中药注射剂。一些有识之士认为,中药注射剂是我国制药企业未来开拓国际市场颇具潜在优势的项目。此外,一些欧美企业和科研院所也正在纷纷开展中药注射剂的研究。可以说,作为我国的特色制剂形式,中药注射剂正在一步步走向世界。

2 不良反应概述

近年来, 中药注射剂不良反应的报道数量急剧增多, 其安全性已引起国内医药界的广泛关注。2005 年国家药品不良反应监测中心收到不良反应报告 17.3 万份, 其中中药注射剂引起的不良反应占中药不良反应总数 75%。国家公布的前十期《药品不良反应信息通报》涉及的中药注射剂品种达 8 种之多, 分别是清开灵注射液、双黄连注射液、葛根素注射液、穿琥宁注射液、鱼腥草注射液、参麦注射液、莪术油注射液和莲必治注射液, 占通报品种总数的 21%, 占通报中药品种总数的 66%。中药注射剂不良反应不仅数量多, 而且危害性大, 如莲必治注射液引起的急性肾功能衰竭, 葛根素注射液引起的急性血管内溶血以及鱼腥草、双黄连、清开灵注射液引起的过敏性休克等均具有较严重的临床表现和较高的死亡率。

2.1 不良反应类型

中药注射剂引发的不良反应临床表现多样, 涉及人体各个系统, 包括消化系统、血液系统、循环系统等。就临床表现而言, 以全身性过敏反应最为多见。有文献对 1975~2002 年国内期刊有关中药注射剂不良反应报道进行了统计, 并依据临床表现分类如下, 见表 1^[5]。

2.2 涉及品种

中药注射剂不良反应涉及品种广泛, 其中以清热解毒类注射剂最多, 如清开灵注射液、双黄连注射液、穿琥宁注射液、莲必治注射液、鱼腥草注射

表 1 中药注射剂不良反应临床分类

系统分类	例数	构成比 (%)
过敏反应	892	34.3
药疹	71	2.6
过敏性休克	659	25.3
神经系统	107	4.1
消化系统	266	10.2
肝胆损害	116	4.4
泌尿系统	47	5.6
循环系统	7	0.3
血液系统	242	9.2
呼吸系统	11	0.4
内分泌系统	18	0.7
其他	64	2.3

注: 表中过敏反应是指出现全身性过敏症状, 包括药疹、头晕、心慌等一系列症状, 但未达到过敏性休克的程度; 药疹指仅出现各种皮疹而没有全身的过敏症状。

液均为《药品不良反应信息通报》中通报品种, 具体见表 2。

2.3 不良反应发生原因分析

2.3.1 与患者体质有关 中药注射剂不良反应中过敏反应比例较高, 其发生机制是^[6]: 具有抗原性的药物进入人体后, 刺激机体合成特异性 IgE, 并与肥大细胞和嗜碱性粒细胞等细胞表面的特异性受体结合。当药物再次进入人体时, 即可与肥大细胞、嗜碱性粒细胞表面的 IgE 结合, 损伤肥大细胞、嗜碱性粒细胞, 使之脱颗粒, 释放出过敏活性介质, 如组胺、5-羟色胺、激肽等, 进而作用于靶细胞, 导致过敏反应的发生。统计显示, 过敏体质的患者发生过敏反应的几率较无过敏史的患者高出 4~10 倍, 属于不良反应高危人群, 用药时应当特别注

表 2 中药注射剂不良反应涉及品种

临床作用	药物品种
清热解毒类	清开灵注射液、双黄连注射液、穿琥宁注射液、莲必治注射液、鱼腥草注射液、柴胡注射液、克毒清注射液、蒿甲醚注射液、银黄注射液、板蓝根注射液、射干抗病毒注射液、复方大青叶注射液、半边莲注射液、鱼金注射液、抗腮腺炎注射液、鸦胆子油乳注射液
活血化瘀类	葛根素注射液、复方丹参注射液、丹参注射液、红花注射液、川芎嗪注射液、刺五加注射液、灯盏花素注射液、七叶皂苷注射液、血栓通注射液、血塞通注射液、冠心宁注射液、莪术油注射液
补益类	黄芪注射液、参麦注射液、补骨脂注射液、鹿茸精注射液
抗肿瘤类	香菇多糖注射液、蟾酥注射液
保肝类	茵栀黄注射液、肝炎灵注射液、苦参注射液
祛风止痛类	祖师麻注射液、正清风痛灵注射液、肿节风注射液

意。此外，不良反应的发生还与患者的身体状况有关，如伴发其他疾病，特别是肝肾疾病，可能影响药物的代谢，降低患者对药物的耐受能力，增加不良反应发生的可能性。

2.3.2 与注射剂所含成分和大分子杂质有关 某些中药注射剂不良反应的发生与所含有效成分相关，如双黄连、清开灵、鱼腥草、茵栀黄等品种均含有绿原酸，这是这些药物抗菌、抗病毒的有效成分。而研究证实，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。又如清开灵注射液中含有黄芩、水牛角等药物的提取物，而黄芩所含成分黄芩苷对人体有致敏作用，水牛角提取物含有的蛋白质在体内也会激发某些敏感抗体引起过敏。另外，由于中药成分复杂，加之中药注射剂提取工艺有待提高和完善，其中可能会存留某些大分子物质甚至杂质，如蛋白质、淀粉、鞣质、挥发油等，这些物质进入机体后，可成为抗原或半抗原，刺激机体产生相应抗体，从而引起过敏反应。

2.3.3 与临床辨证有关 中医治病讲究辨证施治，采用现代制剂方法研制的中药注射剂仍保留了传统中药的特点，因此临床应用时亦应遵循辨证论治的原则。而有调查显示，双黄连、清开灵、穿琥宁等常用中药注射剂大部分在西医院使用，西医师往往不是辨证施治而是“辨病施治”，例如清开灵本应用于热证发热却被误用于寒证发热，这种违背中医辨证原则的用药增加了不良反应发生的可能性。另有学者认为^[7]，双黄连、清开灵、穿琥宁等清热解毒类中药注射液具有阴寒药性，用于表证有遏制阳气之弊，故表证患者，无论表寒、表热或表里同病，均不宜使用，否则也会增加不良反应发生的几率。

2.3.4 与给药剂量相关 中药注射剂引发的不良反应以过敏反应为主，虽然理论上过敏反应的发生与给药剂量关系不大，但药物引起的抗体滴度变化、内生致热源释放、血细胞破坏等，仍与血液中药物浓度密切相关。因此，剂量过大可能是中药注射剂引发不良反应的原因之一。临床使用中药注射剂

时，医护人员应特别注意控制给药剂量，2次/d静滴给药，避免高浓度一次性静脉给药，滴速宜控制在40滴/min以内。儿童应用时，则应按成人剂量折算法、年龄计算法或体表面积计算法求得其准确使用剂量。

2.3.5 与合并用药有关 研究表明，某些中药注射剂与其他药物配伍后可产生浑浊、沉淀、变色等现象。如双黄连注射剂与庆大霉素、丁胺卡那霉素、诺氟沙星、环丙沙星、氧氟沙星、卡那霉素、链霉素、红霉素配伍时会产生沉淀，清开灵注射剂与庆大霉素、卡那霉素、链霉素、维生素B₆、环丙沙星等多种药物发生反应而产生混浊或沉淀，亦可与稀释所用的溶媒如葡萄糖、生理盐水等产生不溶性微粒或使原有不溶性微粒增加。临床应用中如对中药注射剂相关配伍禁忌不加以注意，易引起不良反应发生。

2.3.6 与药品贮藏及输液操作有关 由于中药成分复杂，提纯工艺有待提高，某些中药注射剂性质不稳定，在贮藏过程中会产生浑浊甚至沉淀。医护人员在取药时，如不注意观察，立即给患者输入，极易引起有害反应。另外，某些输液操作也可能增加不良反应发生的概率，如即使医生处方中药物用量不大，但护士实施输液时将滴速调得过快，单位时间内药物进入患者体内量过多，会增加不良反应发生的可能性。

3 对策与思考

3.1 研制方面

3.1.1 审慎立项 由于中药注射剂的不良反应严重且多发，因此，其立项应特别审慎。首先要严格遵循《中药注射剂研究的技术要求》中所制定的“中药注射剂的研制应根据临床急重症等用药需要及疗效明显优于其他给药途径”的原则。如开发某种中药注射剂仅是用于一般病症的治疗且市场上已有疗效确切的口服药物，则这项开发的意义值得商榷。其次，中药注射剂的开发，应本着组方宜简不宜繁的原则。目前，我国列入国家标准的109种中药注射剂中，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。从制剂学角度分析, 组方中药物越多, 成分越复杂, 其质量可控性也越差。这无疑增加了不良反应发生的可能性。

3.1.2 提高质量 质量可控是中药注射剂安全、有效的前提条件和基本保证。因此, 加强对药材、提取、分离、纯化、制剂全程的控制至关重要。首先, 中药材来源广泛、质量不一, 批与批之间的差异性是导致中药注射剂质量不稳定的因素之一。因此应从源头着手, 严格执行 GAP, 尽可能使投料药材质量稳定, 缩小批与批之间的差异^[8]。另外, 应特别注意参照遵守《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求》和《关于加强中药注册管理有关事宜的通知》中的相关规定, 并积极引入超滤、冷冻干燥等新技术^[10], 提高中药注射剂质量。

3.1.3 注重上市前安全性评价 上市前安全性评价是药物安全性评价的重要组成部分, 也是保证患者用药安全的第一道屏障。中药注射剂研制中应严格执行 GLP 和 GCP, 按《新药审批办法》及其补充规定申报一般药理学、急性毒性、长期毒性、制剂安全性等试验资料。除此以外, 还应根据中药注射剂不良反应中过敏反应比例高的特点, 进行全身主动过敏试验和被动皮肤过敏试验, 并根据具体药物的作用特点选择适宜的过敏试验方法。

3.1.4 加强辅料的安全性研究 研究表明, 某些中药注射剂的不良反应可能与其辅料相关, 如莲必治注射剂的辅料亚硫酸盐可引起过敏性哮喘样反应, 口服剂量的亚硫酸氢钠还可引起胃黏膜增生。穿琥宁和炎琥宁注射剂的辅料琥珀酸酐可引起小鼠死亡、上呼吸道发炎和胃损伤。因此应加强辅料的安全性和辅料与不良反应发生相关性的研究。

3.2 使用方面

3.2.1 增强预防意识 医护人员应在用药前仔细询问患者是否为过敏体质及是否有药物过敏史, 必要时可通过皮肤试验对过敏体质患者进行筛选, 对有明确过敏史或肝肾功能不全患者, 应慎用中药注射剂。中药注射剂引起不良反应多发生在首次用药 30min 内。因此, 医护人员应在首次给药 30min 内

对患者进行严密监护, 若患者出现皮肤瘙痒、胸闷、恶心等轻度症状, 应立即停药并给予及时治疗。此外, 中药注射剂不良反应亦可能发生在静滴结束后数分钟, 所以建议患者用药后留观 30min, 以防不测。鉴于某些品种的中药注射剂会引起肝肾和血液系统损害, 长期使用中药注射剂的患者, 应定期检查肝肾功能和血细胞计数, 以便早发现, 早治疗。

3.2.2 合理安全用药 建议医护人员使用注射液时从小剂量、低浓度、慢滴速开始用药, 待机体适应后, 再逐步增加剂量、滴速。推荐成人使用 5%~10% 葡萄糖注射液 250~500mL 为配液, 滴速控制在 30~40 滴/min; 小儿使用剂量应根据体重比例换算, 滴速控制在 15~20 滴/min。此外, 医护人员应尽量减少、避免不必要的联合用药, 特别是本品说明书中提及的配伍禁忌以及已被报道配伍同用可引起严重不良反应的药物。如必须使用时, 应严格遵守操作规范, 避免两种药物直接接触。

3.3 上市后再评价

3.3.1 开展体现中医药特色的多中心流行病学研究

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“葛根素注射液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。

3.3.2 应用数据挖掘方法进行深层次数据分析研究

目前,我国中药注射剂不良反应报告的利用度不高,缺乏科学、深入的分析与评价,往往仅是对不良反应病案信息进行简单的归类论述(如计算各临床表现的构成比和各年龄段、性别构成比等),缺少具有统计学意义的有价值的知识发现。之所以出现这样的现象,从技术层面分析,其根本原因在于缺乏先进的数据分析手段。因此,引入数据挖掘技术(如神经网络、贝叶斯网络、决策树算法和Apriori算法等)对中药注射剂不良反应数据库进行深入挖掘,对更高效的发现不良反应信号和探索不良反应发生规律具有重要意义。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典 2005 年版一部.北京:化学工业出版社,附录十三
- [2] 赵新先.中药注射剂学.第 1 版.广东:广东科技出版社,2000: 4
- [3] 陈永康.中药行业投资策略报告.建桥证券网: www.chinacbs.com
- [4] 周超凡.应当高度重视中药注射剂上市后依法再评价.2006 年北京执业药师培训教材(内部发行),2006: 95
- [5] 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): 487
- [6] 张冰,徐刚.中药不良反应概论.北京:北京大学医学出版社,2005: 47, 62.
- [7] 周超凡.中药注射剂不良反应的警示.中国药物警戒,2005,2(2): 65.
- [8] 黄芳华.从中药注射剂的不良反应浅析中药注射剂研发中的若干问题.世界科学技术-中医药现代化,2004,6(3): 11
- [9] 吴嘉瑞,张冰,董铎,等.穿心莲注射剂不良反应文献分析.中国药物警戒,2005,2(4): 197-200
- [10] 叶时英,李认书,黄水雅.中药注射剂发展现状及开发思路探讨.中国中医药信息杂志,2004,11(9): 832

文章编号: 1672-3384 (2006) -06-0018-04

中药指纹图谱研究现状浅析

【作者】 段天璇 马长华 韩祥
北京中医药大学中药学院 (北京 100102)

【中图分类号】 R284.1

【文献标识码】 B

国家食品药品监督管理局 2000 年 8 月 15 日公布的《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)》^[1](以下简称“要求”)指出:中药材指纹图谱系指中药材经适当处理后,采用一定的分析手段,得到的能够标示该中药材特性的共有峰的图谱。《中药指纹图谱研究技术》^[2]中对中药指纹图谱的定义是:运用现代分析技术对中药化学信息以图像的方式进行表征并加以描述。现代分析技术包括光谱、波谱、色谱、核磁共振、X 射线衍射及各种技术联用,中药化学信息则是具有模糊性、不完全性的已知活性或非活性成分及未知成分所给出的信号。而描述体现在直观的罗列、比较进而计算和分

析等不同的层次。谢培山^[3]指出,中药指纹图谱是借助于波谱或色谱技术获得的中药(主要是植物药)次生代谢化学成分的光谱图或色谱图。在应用中强调两点,第一:多个成分以相对稳定的比例关系及位置顺序相互制约的完整的色谱或综合的光谱特征,即指纹图谱的整体性特征和在共同特征的基础上个体之间又互有差异的模糊性特征;第二:在考虑化学指纹图谱与药效的关系时,应该从色谱的整体特征考虑“谱效关系”,而不应陷入形而上学,将色谱的各个峰拆开来机械地一对一地进行“峰效结合”。这些都为我们理解和实践中药指纹图谱提供了重要依据。国家药典委员会公布的《中药注射