

浅谈中药注射剂目前存在的问题与对策

王英姿¹, 张兆旺², 孙秀梅²

(¹北京中医药大学, 北京 100102; ²山东中医药大学, 济南 250014)

摘要: 中药注射剂是我国独创的剂型, 在临床治疗中发挥了独特的作用, 但近年来由于质量问题或临床使用不科学, 中药注射剂出现较多不良反应的报道, 多个品种出现严重不良反应, 使中药注射剂如何发展成为学者大众最关注的话题之一。文章就当前中药注射剂发展存在的“瓶颈”问题: 物质基础与中医药理论、临床疗效与安全性、质量控制3个问题进行分析, 并讨论了解的对策, 为今后中药注射剂研究开发提供思路。

关键词: 中药注射剂; 物质基础与中医药理论; 临床疗效与安全性; 质量控制

Existing problems and countermeasures of traditional Chinese medicine injection

WANG Ying-zi¹, ZHANG Zhao-wang², SUN Xiu-mei²

(¹Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China; ²Shandong University of TCM, Jinan 250014, China)

Abstract: Traditional Chinese medicine (TCM) injection, which plays a unique role in the clinical treatment, is Chinese original dosage form. But in recent years due to its quality problems or unscientifically clinical use, some adverse reactions have reported, even several injections had serious adverse reactions. So how to develop TCM injection becomes one of the topics the public and scholars most concerned about. Therefore, the three “bottleneck” problems of TCM injection on the current development, which are the material basis and TCM theory, clinical efficacy and safety, and also quality control, were analyzed and discussed in the article. Then the countermeasures were proposed and provided ideas for future research and development of TCM injection.

Key words: TCM injection; Material basis and TCM theory; Clinical efficacy and safety; Quality control

中药注射剂是传统中药与现代制剂技术有机结合发展起来的现代中药剂型, 满足了中医临床急救用药的需要, 不仅改变了治疗急重病症“西医打头阵, 中医当陪衬”的局面, 而且在医疗实践中发挥了无可替代的作用。但是由于中药及其复方的化学成分复杂, 中药注射剂的制备工艺相对落后, 质量标准可控性差, 令人生畏的不良反应时有发生, 使其发展陷入了困境, 举步维艰。本文针对当前中药注射剂发展存在的“瓶颈”问题进行分析, 并探讨解决的对策, 使中药注射剂更好地发展, 造福人类。

中药注射剂的物质基础与中医药理论问题

1. 中药注射剂的物质基础问题 **中药注射剂的原料可分为3种类型: 有效成分、有效部位、总提取物。目前, 仍以总提取物为主。以有效成分或有效部位为原料的中药注射剂, 其质量比较容易控制, 也较稳定, 但仅占中药注射剂品种的18%, 且多为单味中药注射剂。**据统计, 目前经国家正式批准且仍在生产

使用的中药注射剂中, 单味药的品种占54.13%, 2味药的品种占14.68%, 3味药的品种占10.09%, 即中药注射剂约80%是由1-3味药制成的^[1]。由于中药复方化学成分复杂, 基础研究薄弱, 有效成分往往不明确, 为发挥其多成分、多靶点的综合效能, 目前多以总提取物为原料配制注射剂, 这给中药注射剂的研究与质量控制增加了很大的难度。

随着现代药理药效和化学分析技术的发展, 探讨中药及其复方的药效物质基础及其作用机制, 已成为当今中药现代化瞩目的焦点问题。针对部分疗效确切的中药或小复方, 从临床疗效和主治病症角度入手, 经离体和在体的动物药效学研究, 以及人体的临床验证, 探讨其药效物质基础及可能的作用原理, 可为中药注射剂的制备工艺和质量控制提供科学依据。双黄连粉针剂、生脉注射液等复方的拆方分析与药理学研究, 均取得了较好的研究结果, 这说明改进中药及其复方的提取分离方法、加强药效学与方

通讯作者: 王英姿, 北京市朝阳区望京中环南路6号北京中医药大学中药学院, 邮编: 100102, 电话: 010-84738615

E-mail: wangyzi@sina.com

药配伍规律的研究是提升中药注射剂水平的关键。

2. 中药注射剂的中医药理论问题 中药注射剂如何体现中医药理论指导是一个值得讨论的问题。

以总提取物或有效部位为原料配制中药注射剂,可以代表或基本代表原中药或复方的整体效能,适应于辨证审因、辨证用药的需要,能体现中医药防病治病的特色。例如,止喘灵注射剂由麻黄、洋金花、苦杏仁、连翘组成,采用水提醇沉法,以总提取物为原料配制注射剂,其功能为宣肺平喘、祛痰止咳。主治痰浊阻肺、肺失宣降所致的哮喘、咳嗽、胸闷、痰多;支气管哮喘、喘息性支气管炎见上述证候者^[2]。参附注射液由红参、附片组成,功能回阳救逆、益气固脱。主要用于阳气暴脱的厥脱症(感染性、失血性、失液性休克等);也可用于阳虚(气虚)所致的惊悸、怔忡、喘咳、胃疼、泄泻、痹症等。现代药理实验发现参附注射液有心肌保护和改善微循环功能,对肺缺血/再灌注保护、内毒素致肺损伤的保护、循环功能的稳定、增强机体非特异性抵抗力均有疗效^[3-4]。以单体有效成分为原料配制的中药注射剂,作用靶点比较明确集中,它同化学药注射剂一样,多用于治疗具体的疾病,以中医药理论指导用药是困难的。

中药注射剂的研制过程中,如何体现中医药理论的指导,使制成的注射剂有效、安全、稳定、可控是一个关键而困难的问题。应从课题的处方选择,提取、分离、精制工艺路线的设计,质量控制等方面全面考虑。

2.1 中药注射剂的处方选择 复方中药注射剂应按君、臣、佐、使的配伍理论组方;在传统“经方”、“验方”中,选择药味组成少、药效物质基本明确,且含量高、质量可控、安全性好、治疗急重证的处方,进行研制。如清开灵注射液是由“安宫牛黄丸”改制而成;生脉注射液是由“生脉饮”改制的;脉络宁注射液是由“四妙勇安汤”改制的。单方中药注射剂应在中医药理论指导下寻找其药效物质基础,以单体有效成分或有效部位制成中药注射剂^[5]。

由于注射给药改变了传统口服给药的途径,因此中药注射剂的用药剂量需要进行研究,同时要研究其在体内的药物动力学变化,才能为临床合理用药提供理论依据,以保障药物疗效,减少毒副作用。

2.2 中药注射剂的原料制备 中药注射剂的原料是中药或其复方经过提取、分离、精制而得到的半成品。该原料能反映原处方的功能与主治,代表或基本代表其活性物质基础,这是研究设计的关键。应在分析处方组成、各药味所含成分的理化性质和药

理作用的基础上,以与临床“证”相关的有效成分或有效部位含量作为工艺筛选研究的评价指标,进行原料制备工艺的研究。

中药注射剂的临床疗效与安全性问题

我国中药注射剂的品种主要集中在心脑血管类、抗肿瘤类、清热解毒类药物,尤以心脑血管类中药注射剂的应用增多明显^[6]。中药注射剂改变了中药传统的给药方式,为中药救治急重病人提供了新的给药途径。但是《中国药典》2005年版一部只收载止喘灵注射液、清开灵注射液、灯盏细辛注射液、注射用双黄连(冻干)。这是因为药品标准颁布的时间不同,中药注射剂的质量标准中不可避免地留下当年技术发展水平的烙印,因而水平参差不齐。多数中药注射剂临床疗效不稳定,有时还会出现令人生畏的安全性问题。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的70%以上^[7]。因此,中药注射剂的安全性一直是药品安全性评价中的一个热点问题^[8-9]。

1. 中药注射剂的临床疗效问题 影响中药注射剂疗效的因素很多,主要有以下几方面。

1.1 中药材品质 在投料前首先要了解药材来源并鉴定品种,建立相应的药材质量标准,如药材指纹图谱、有效成分(或有效部位)含量测定方法及限度,杂质限度检查等,以保证原药材质量稳定。

1.2 制备工艺 提取与精制是制备中药注射剂的关键。其原则是尽可能提出有效成分,尽量除去杂质。目前,中药注射剂提取与精制方法大多为水提醇沉法、醇提水沉法、蒸馏法等。生产工艺较落后,技术不完备,杂质去除不彻底,有效成分不明确,质量控制方法不完善。不同厂家生产的同一品种,甚至是同一厂家生产的不同批次的中药注射剂,有时也存在较大的批间差异。

1.3 成分溶解度 有些中药有效成分在水中的溶解度较小,不能保证注射剂中有足够的浓度,从而影响疗效的发挥。可通过加入增溶剂、助溶剂、混合溶剂,以及改变有效成分的分子结构等方法,提高相关成分的溶解度,以满足临床治疗的需要。如穿心莲内酯在水中不溶解,经加成反应制成亚硫酸氢钠穿心莲内酯,再配制莲必治注射液。

1.4 给药剂量 中药注射剂的方药需经提取、分离、纯化、精制等多道工序处理,有效成分保存率较低,而中药注射剂一般是肌肉注射,1次2-4mL,剂量较小,这可能是某些中药注射剂疗效不显著的主要原因。应从提取纯化工艺入手,采用新技术、新方法

提高中药注射剂中有效成分的含量,才能保证临床疗效的发挥。

2. 中药注射剂的安全性问题 中药注射剂在生产和应用中存在的一些问题是其临床不良反应发生的主要原因,这些问题从一定程度上限制了中药注射剂应用范围的扩大和临床疗效的提高。

2.1 澄明度不合格 澄明度是中药注射剂稳定性考核项目之一,也是评价其质量的重要指标。其产生的原因较多,但主要是由于中药成分复杂,生产过程中的杂质未除净,使中药注射剂在灭菌后或在贮藏过程中易产生混浊或沉淀。解决措施主要有保留小分子有效成分、采取热处理冷藏措施、调整注射液的pH值等。

2.2 鞣质检查不合格 鞣质是一类复杂的多元酚类化合物,其水溶液在放置后会氧化、聚合等反应而产生沉淀;并且能与蛋白质结合形成鞣酸蛋白,导致注射部位硬结疼痛坏死。目前一般认为,鞣质是引起中药注射剂发生浑浊、沉淀及注射后引起局部疼痛、红肿等的主要原因。因此,去除鞣质是中药注射剂临床应用有效安全的保证。目前常用的除鞣质的方法有明胶沉淀法、碱性醇沉淀法、聚酰胺吸附法、石灰乳硫酸法、醋酸铅盐沉淀法、超滤法、离子交换法、透析法等。

2.3 溶血、过敏、刺激性 中药注射剂由于所含成分较复杂,未知成分较多,临床使用有时会产生溶血、过敏、刺激性等安全性问题。

2.3.1 溶血 引起溶血现象的原因较多,主要有:

含皂苷类成分浓度过高,使细胞膜通透性改变,降低了膜表面张力而大量破裂,产生溶血现象,因此中药注射剂,尤其是供静脉注射用的中药注射液,必须作溶血实验。皂苷类成分,若是无效成分则应将其尽量除去,若为有效成分则应通过实验找出引起溶血的皂苷“临界浓度”,配液时低于该浓度。渗透压过低,可通过加入渗透压调节剂解决。也有些注射液含少量鞣质等杂质,或因酸碱性、附加剂等产生溶血现象。

2.3.2 过敏 过敏现象产生的原因主要是因为有些中药含有抗原或半抗原物质,如天花粉注射液中的天花粉蛋白,某些含有动物药材原料的中药注射剂中含有的蛋白质、生物大分子物质等。要解决过敏反应的问题,首先应找到致敏成分,在保证有效成分不受损失的情况下去除,尚若难以确认致敏成分,可考虑在原料、中间体、成品的质量标准中增加过敏试验项目,以保证其用药的安全性。

2.3.3 刺激性 刺激性包括局部刺激性、血管刺激性。其产生的原因除了因用药方法引起的机械性刺激外,主要有以下几个方面:杂质的存在。包括鞣质、蛋白质、树脂等,特别是鞣质可使注射局部产生肿痛或硬结;药液中钾离子浓度高,也会产生刺激性。应采取相应的方法除去杂质。有效成分本身。某些中药成分,如皂苷、蒽醌、酚类、有机酸等就有刺激性。应在确保疗效的前提下减少投料量,或加入止痛剂。药液渗透压过高。应尽可能使之成为等渗溶液。药液pH值不适宜。

2.4 辅料存在的问题 中药注射剂中往往需要加入一定的辅料作为增溶剂、pH调节剂等渗透剂、抗氧剂等。由于直接注射进入血液循环系统,中药注射剂中采用的辅料应具有更高的安全性,辅料的规范使用显得尤为重要。然而我国的注射用辅料,缺乏科学合理的选用原则与评价模式,其质量标准未能体现注射用要求,这给注射剂的质量和安全性带来了很大的隐患,导致因辅料选用不当而引起的临床不良反应频繁发生。

大多数中药注射剂中都加入聚山梨酯-80(吐温-80),以增加脂溶性成分的溶解度,改善澄明度。但是,有研究报道,静脉给药时不同品系犬对含聚山梨酯-80的注射制剂均异常敏感,即使较低剂量也可致犬出现严重的过敏反应^[10],临床上也有聚山梨酯-80肌注出现过敏现象的报道。因此,应针对我国药用辅料使用与管理现状与中药注射剂的特殊性,参考欧、美、日等国已有辅料标准和国际辅料管理制度,制定完善的辅料标准体系,特别是应制定注射用药用辅料标准,加强药用辅料对注射剂质量和安全性的影响研究。

中药注射剂的质量控制问题

1. 中药注射剂的质量检查 中药注射剂是以中药或其复方经过提取、分离、精制而得到的半成品为原料。由于中药材的来源、产地、采收季节、炮制加工等方面的差异,提取、分离、精制等工艺操作的影响,对原料的纯度、杂质的监控、稳定性研究等方面都增加了工作的复杂性和特殊性。因此,中药注射剂的质量控制,除了应作注射剂的常规检查外,还要根据制剂本身的特点,制订有关控制质量的检查项目和检查方法。随着现代科学技术的发展,历版《中国药典》对中药注射剂的质量要求逐渐严格。《中国药典》2005年版对中药注射剂的全检包括10多个检查项目,为中药注射剂的可控性提供了保障,为产品的安全性、有效性奠定了基础。

2. 中药注射剂质量控制关键 由于药品标准颁布的时间不同,中药注射剂的质量标准中不可避免地留下当年技术发展水平的烙印。除少量中药注射剂质量标准较完善外(《中国药典》2005年版只收载4种),大部分中药注射剂的质量标准还有待进一步提高。

2.1 含量测定方法与标准 测定中药注射剂中主要有效成分、有效部位含量,是中药注射剂质量的重要保证,不但能反映其制备工艺的稳定性与原料、辅料的真伪优劣,也为确保药品的有效性安全性起监控作用。目前,中药注射剂质量控制标准的含量测定还存在很多问题^[1],最主要表现为:测定方法落后,指标选择不当。某些中药注射剂,原料来源和功能主治均不相同,但含量测定的成分却相同。《中药成方制剂》收载的注射剂中,有9种注射剂都规定测定总黄酮成分,以芦丁计算含量,这些品种的总黄酮成分中不一定都含有芦丁,结构不同,分子量不同,最大吸收波长也不尽相同,难以达到控制产品质量的目的,应采用该品种本身含有的黄酮成分作对照品并计算含量。指标成分少,含量甚微。中药注射剂含量测定的指标成分很少,有75种注射剂只测1种成分,占68.81%,其中包括30种复方注射剂。如退热解毒注射液是由8种中药组成的复方,但只测定绿原酸含量。中药单方或复方注射剂化学成分组成复杂,产生的疗效往往不是某单一成分的作用结果,检测任何一种活性成分均不能体现其整体效能。其次,所测的指标成分含量甚微,对药品质量控制意义不大,如鱼腥草注射液甲基正壬酮含量为每mL不得少于0.8 μ g,含量甚微。

中药注射剂在确定含量测定成分的药味时,要以中医药理论为指导,根据方中功能主治,选择多指标、多成分制定含量测定项目(首选处方中的主药、贵重药、毒剧药),采用科学的方法建立主要有效成分的含量测定项目,并制定出合理的含量限度指标,以保证临床用药的安全性和有效性。

2.2 中药注射剂指纹图谱 中药注射剂指纹图谱首先是指通过对原药材、中间体(半成品,注射剂原料)以及注射剂的指纹图谱的研究,建立系统的指纹图谱检验方法和相应的指标控制参数,达到指纹图谱的可操作、可控、稳定和量化的目的,同时力求说清楚中药注射剂中的基础成分。在得到相对完备的中药指纹图谱后,应进行指纹图谱特征和药效相关性的研究,指纹图谱既要体现出化学成分的变化(种类、个数和含量),又要体现药效的变化(药效实验或临床效果),并建立数量相关性^[12]。

国家食品药品监督管理局于2000年8月颁布了《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求》,并于2004年全面执行,这一举措的目的是从整体上提高中药注射剂的质量控制水平。2007年8月颁布的《中药、天然药物注射剂基本技术要求》中规定,原料(药材、饮片、提取物、有效部位等)、中间体、制剂均应分别研究建立指纹图谱。且应进行原料、中间体、制剂指纹图谱的相关性研究,指纹图谱的研究应全面反映注射剂所含成分的信息,必要时应建立多张指纹图谱。经质量研究明确结构的成分,应当在指纹图谱中得到体现,一般不低于已明确成分的90%,对于不能体现的成分应有充分合理的理由。指纹图谱的评价可采用相对峰面积、相对保留时间、非共有峰面积或者相似度等指标进行评价。同时,也可根据产品特点增加特征峰比例等指标及指纹特征描述,并规定非共有峰数及相对峰面积。

总之要保证中药注射剂的质量和疗效,需要严格控制药材原辅料质量,严格控制生产环节,加强基础研究,使其成分基本清楚,保证均一稳定;从稳定性研究角度,保证产品质量的稳定,保证中药注射剂的质量和患者使用的安全有效。

参 考 文 献

- [1] 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
ZHOU Chao-fan, XU Zhi-ling, LIN Yu-hua. Discussion of TCM injection from the composition. China Journal of Chinese Materia Medica, 2006, 31(11): 950-952
- [2] 国家药典委员会.中国药典.北京:化学工业出版社,2005:371
National Pharmacopoeia Committee. China Pharmacopoeia. First subdivision. Beijing: Chemical Industry Press, 2005: 371
- [3] 郑亚兵,马胜林,周卫民,等.参附注射液抗Lewis肺癌小鼠癌性恶液质的实验研究.中华中医药杂志,2009,24(3):380-382
ZHENG Ya-bing, MA Sheng-lin, ZHOU Wei-min, et al. Study on effect of Shenfu Injection on Lewis lung cancer mice with carcinemia. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2009, 24(3): 380-382
- [4] 江荣林,雷澍,王灵聪,等.参附注射液对重度脓毒症患者组织氧代谢的影响.中华中医药杂志,2009,24(7):965-967
JIANG Rong-lin, LEI Peng, WANG Ling-cong, et al. Effect of Shenfu Injection on tissue oxygen metabolism in patients with severe sepsis. China Journal of TCM and Pharmacy, 2009, 24(7): 965-967
- [5] 张丽芝,瞿光喜.中药注射剂的研究与应用.传统医药,2007,16(24):62-63
ZHANG Li-zhi, ZHAI Guang-xi. Study and application of TCM injection. China Pharmaceuticals, 2007, 16(24): 62-63
- [6] 张丽芝,瞿光喜.中药注射剂的发展现状.中华实用中西医杂

- 志,2007,20(17):1547-1548
- ZHANG Li-zhi,ZHAI Guang-xi.Development status of TCM injection.Chinese Journal of the Practical Chinese with Modern Medicine,2007,20(17):1547-1548
- [7] 张冰,吴嘉瑞.关于中药注射剂安全性问题的思考.临床药物治疗杂志,2006,4(6):14-18
- ZHANG Bing,WU Jia-rui.Thinking things about safety of injection from traditional Chinese medicine.Clinical Medication Journal, 2006, 4(6):14-18
- [8] 屈建.中药注射剂的安全性评价.中国医院药学杂志,2009,16(2):93-98
- QU Jian. Safety evaluation of TCM injection.Chinese Journal of Hospital Pharmacy,2009,16(2):93-98
- [9] 程芳,刘兆平.中药注射剂安全性评价与关键技术的研究.中国中药杂志,2009,34(8):1052-1054
- CHENG Fang,LIU Zhao-ping.Safety evaluation of TCM injection and study of related key technology. China Journal of Chinese Materia Medica, 2009,34(8):1052-1054
- [10] 王红星.用Beagle犬观察中药注射剂过敏反应的体会.中药药理与临床,2002,18(2):8
- WANG Hong-xing.Experience of observation on Beagle dogs' allergic reaction to TCM injection.Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica,2002,18(2):8
- [11] 周超凡,徐植灵,林育华.从含量测定看中药注射剂.中国中药杂志,2006,31(19):1652-1655
- ZHOU Chao-fan,XU Zhi-ling,LIN Yu-hua.Discussion of TCM injection from assaying. China Journal of Chinese Materia Medica, 2006,31(19):1652-1655
- [12] 曹进,饶毅,沈群,等.中药注射剂指纹图谱分析.世界科学技术-中药现代化,2001,3(4):20-23
- CAO Jin,RAO Yi,SHEN Qun,et al.Analysis of TCM Injection Fingerprinting. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2001, 3(4):20-23
- (收稿日期:2009年6月29日)

第十二届中国科协年会22会场“中医药在重大公共卫生事件中的地位和作用论坛”征文通知

由中国科协、福建省人民政府共同主办的第十二届中国科协年会将于2010年11月1-3日在福州市举办。由中华中医药学会、福建中医药大学承办,福州伟达中医肿瘤医院协办的“中医药在重大公共卫生事件中的地位和作用论坛”为第22分会场。这将是中医药科技服务于重大公共卫生问题的最新研究成果交流的峰会,也将是中医药科学家学术交流的盛会,届时将有国家领导人和各领域科技领袖出席。现征集大会论文,凡经审稿录用的论文将同时刊登在第十二届中国科协年会《论文集》。征文要求通知如下:

一、征文内容 中医药在防治重大传染性疾病中的应用,特别是防治甲型H1N1流感、艾滋病、抗击非典等重大公共卫生事件中的作用和成果; 中医药在防治重大慢性疾病中的应用,特别是心脑血管疾病、恶性肿瘤、糖尿病及重大心理疾患和行为问题的三级预防成果; 其他相关内容。

二、征文要求 论文所反映的信息和学术成果须是2007-2010年完成的;年会论文集只收录未曾发表的论文,第一作者每人限投一篇论文,且每篇论文只能投一个分会场,一稿多投将被取消收录资格。论文请勿涉及保密内容,请作者确保论文内容的真实性和客观性,文责自负。请自留底稿,论文入选与否,均不退还来稿。本届年会论文集收录的文章可另投其他学术期刊发表。为扩大年会学术成果影响,拟将论文集向有关论文收藏机构和检索机构推荐。凡未向年会作特殊声明者,视为已同意授权推荐。格式要求详见www.cacm.org.cn,请务必严格按照要求执行。

论文投送截止日期为2010年7月1日(以当地邮戳为准),请同时提供论文打印稿、报名表、本人近期一寸免冠照片(jpg格式)及三项内容电子版,并通过第十二届中国科协年会网络平台(<http://2010.cast.org.cn>)注册个人信息、提交论文。

三、联系方式 联系地址:北京市朝阳区樱花园东街甲4号,邮编:100029,E-mail:jlb204@126.com,联系人:李劲松,于宏伟,(010)64271946,64210760(传真);庄乾竹,康宁,(010)84257895,64214947(传真)。