

中药注射剂的不良反应研究进展

谭乐俊^{1,2}, 王萌^{1*}, 朱彦^{1,2}

- (1. 天津中医药大学, 天津市现代重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地,
现代中药发现与制剂技术教育部工程研究中心, 天津 300193;
2. 天津国际生物医药联合研究院, 天津 300457)

[摘要] 中药注射剂是我国创新型的一类药物, 具有生物利用度高、作用迅速等特点。中药注射剂在临床上应用广泛, 在治疗心脑血管疾病、感染性疾病、恶性肿瘤等疾病时显示出突出的治疗效果。随着中药注射剂应用范围的扩大, 其不良反应的报道也日趋增多, 从而使得中药注射剂的安全性受到质疑。针对于此, 该文对近 5 年 100 余篇相关文章进行综述, 较为全面的总结了常见的中药注射剂不良反应类型、产生不良反应的原因及中药注射剂安全性评价中关于不良反应成因的主要研究方法, 为中药注射剂的临床合理应用提供详实可靠的数据支持。中药注射剂不良反应按涉及的器官系统和临床表现分类主要有过敏反应、呼吸系统损害、消化系统损害、心血管系统损害、泌尿系统损害等。从生产到使用的各环节中, 引起中药注射剂安全性问题的因素以原料因素、制剂因素、调剂使用过程因素为主。中药注射剂不良反应成因的研究方法有很多, 目前常用的流行病学研究方法包括描述性研究、分析性研究和实验性研究。该文通过对中药注射剂的不良反应研究进行系统梳理, 对其现状、成因及研究方法加以总结, 对中药注射剂临床安全合理使用具有一定指导意义。

[关键词] 中药注射剂; 不良反应; 联合用药; 安全性; 稳定性

中药注射剂(traditional Chinese medicine injections, TC-MIs) 是指饮片经提取、纯化制成的专供注入人体的溶液、乳状液及临用前配成溶液的无菌粉末或浓缩液的无菌制剂^[1]。中药注射剂不仅保留了中医药传统的治疗优势, 而且具备西药起效迅速的特点, 在临床上得到了广泛应用。1977 年版《中国药典》收载了 23 种中药注射剂。1985—1998 年共有双黄连粉针、康莱特注射液、香菇注射液等 11 个中药注射剂批准上市^[2]。由于 1999 年 SFDA 发布了《中药注射剂研究的技术要求》^[3], 2000 年 SFDA 又陆续颁发了《加强中药注射剂质量管理》和《中药注射剂质量管理》进一步加强中药注射剂监管力度, 获得新药证书的中药注射剂数量有所减少^[4]。故 2005 年版《中国药典》一部仅收载 4 种注射剂^[5], 为双黄连注射液、灯盏细辛注射液、清开灵注射液、止喘灵注射液^[6]。2010 年版《中国药典》没有增补。目前列入我国国家质量标准的中药注射剂共有 109 种^[7], 包括 59 个单味药和 50 个复方中药。按药理作用可以分清热解毒、活血化瘀、补益、抗肿瘤、祛风止痛等类别。由于中药注射剂突破了中

药传统的给药方式, 具有生物利用度高、疗效确切、作用迅速的特点, 所以其在临床上应用较为广泛。据统计, 中成药采购金额排前 20 位的品种里, 共有 16 种中药注射剂, 且前 5 名都是中药注射剂^[8]。现今全国有 400 多家企业生产已有批准文号的此 109 种中药注射剂, 年销售额超 200 亿元, 年使用量超过 4 亿人次^[9]。

然而, 随着中药注射剂在临床上的广泛应用, 关于中药注射剂安全性问题的报道逐渐增多。2001—2003 年, 77.2% 的中药不良反应是由中药注射剂引起的。2004—2007 年, 中药注射剂所引起的不良反应占中药不良反应的 80% 左右^[10]。2004—2012 年, 中药注射剂引起的不良反应事件影响逐步升级, 由此带来的药害事件引起了社会和舆论的普遍关注。截止 2004 年, 葛根素注射液引起 18 例急性血管内溶血现象; 2005 年, 莲必治注射液、穿琥宁注射液等引发严重不良反应, 被要求修改药品使用说明书以严格其使用标准以减少不良反应; 2006 年发生的鱼腥草过敏事件导致 10 余名患者死亡, 同年 7 月 SFDA 停止了 7 种鱼腥草系列注射液的使用^[11]; 2008 年, 茵栀黄注射液和刺五加注射液引起不良反应, 分别有 3 例和 1 例死亡^[12]; 2009 年发生双黄连注射液致死事件, 国家药监局撤销了人参茎叶总皂苷注射液和炎毒清注射液 2 个品种的药品标准; 2012 年 11 月 22 日, SFDA 发布公告拟淘汰穿山龙注射液、柴辛感冒注射液、肝净注射液、肝欣泰注射液、乌头注射液等 11 种中药注射剂^[13]。中药注射剂药害事件的连续涌现让人们们对中药注射剂的安全性产生了关注和质疑。有鉴于此, 本文重点对中药注射剂常见不良

[收稿日期] 2014-03-06

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81202850); 天津市高等学校创新团队培养计划项目(TD12-5031); 科技部国际合作项目(2013DFA31620)

[通信作者] * 王萌, 博士, 助理研究员, 研究方向为中药制剂分析研究工作, Tel: 13821079089, E-mail: mengwangr@163.com

[作者简介] 谭乐俊, 硕士研究生, E-mail: lejuntan0212@163.com

反应类型、引起不良反应的原因及中药安全性评价中不良反应成因的研究方法 3 个方面进行总结并加以分析,以期中药注射剂的临床合理应用和安全性提供参考。

1 中药注射剂的常见不良反应

中药注射剂分为注射液、注射用无菌粉末和注射用浓溶液。其给药途径分为肌肉注射、静脉注射、静脉滴注、局部病灶注射和穴位注射等。临床常用的中药注射剂主要有理血剂、祛痰剂、清热剂、补益剂、祛湿剂和开窍剂等。中药注射剂引起的不良反应具有多发性、普遍性,临床表现多样性,批

次间不良反应差异性大,不可预知和不确定性等特点^[14]。常见的不良反应主要有过敏反应、呼吸系统损害、消化系统损害、心血管系统损害、神经系统损害、泌尿系统损害、血液系统的损害、运动系统损害和用药局部反应等^[15]。

1.1 过敏反应

中药注射剂引发的过敏反应包括皮肤及附件损害和全身性反应,如皮疹、瘙痒、荨麻疹、皮炎、疱疹表皮松懈型药疹、口腔溃疡、过敏性休克、寒颤、发热等^[16]。中药注射剂引起过敏反应实例症状分析见表 1。

表 1 中药注射剂引起过敏反应实例症状

Table 1 The symptoms of anaphylactic reaction aroused by TCMI

注射剂不良反应事例	不良反应总例	皮肤及附件损伤(例数 所占比例)	全身性反应(例数 所占比例)
灯盏细辛、热毒宁、舒血宁等注射液的 1001 份不良反应事件 ^[17]	1 001	皮疹、瘙痒、红肿、荨麻疹、局部水肿、血管神经性水肿、多形性红斑、潮红(556 44.09%)	寒颤、发热、全身无力发抖、出汗过敏性休克(182 14.43%)
理血剂、祛痰剂、清热剂、补益剂、祛湿剂和开窍剂等中药注射剂的不良反应 ^[18]	172	各型皮疹、皮肤瘙痒、面色潮红(64 34.04%)	寒颤、发热、全身不适(15 7.98%)
刺五加注射液 ^[19]	107	(27 25.0%)	过敏性休克、全身性过敏反应(54 49.0%)
脉络宁注射液 ^[20]	70	瘙痒、粟性样疹、湿疹皮炎样药疹、荨麻疹等(16 18.39%)	面色苍白、四肢厥冷、胸闷、气急、血压下降、休克等(29 33.33%)
丹红注射液 ^[21]	62	过敏反应共 48 例 皮疹、红斑、水肿性红、风团伴瘙痒等	过敏样休克、急性喉头水肿、支气管痉挛等
银杏叶注射液 ^[22]	51	皮疹、瘙痒、发热、皮肤发红、血管神经性水肿(20 39.2%)	过敏性休克(4 7.84%)
舒血宁注射液 ^[23]	27	丘疹、皮疹、瘙痒、皮肤潮红、躯干出现红斑疹(10 37.04%)	大汗、心悸、意识不清、血压下降、面色苍白、休克(4 14.81%)

研究者通过对 Beagle 犬的行为、血清的组胺水平、免疫球蛋白 IgE、IgG、IgM、嗜酸细胞阳离子蛋白和白细胞介素(IL)-4 水平等进行评价,研究清开灵注射液及其组分的过敏反应,结果显示清开灵注射液中的板蓝根、金银花、牛胆酸和栀子花等药材中均含有可能引起机体过敏反应的成分^[24]。过敏反应可能与中药注射剂中包含的活性成分及相关杂质种类多样、相互作用繁杂有关,如药材普遍含有的蛋白、多糖、多肽等大分子物质本身便可能具有免疫原性,从而诱导免疫反应^[25]。除药材因素外,药材辅料及有效成分不稳定性、易发生降解形成的杂质等,均可作为过敏原诱发过敏反应。

1.2 呼吸系统损害

中药注射剂引发的呼吸系统的损害主要包括哮喘、呼吸抑制、急性肺水肿等。通过对中药注射剂致药物不良反应类别的构成比分析发现,呼吸系统损害占第 2 位,特别是在老年病人中,因该人群生理机能下降且普遍伴有多种功能退行性病变,呼吸系统损伤更易发生^[26]。复方麝香注射液临床用于急性脑梗死、儿童重症病毒性脑炎、肺炎中毒性脑病、肝性脑病等。通过复方麝香注射液给药途径、剂量、合并用药、患者年龄性别、用药原因和过敏史等方面进行分析发现,29 例复方麝香注射液不良反应中呼吸系统的损害有 19 例,占

全部不良反应的 33.33%,为首要不良反应,其中呼吸困难构成比最高为 48.28%^[27]。痰热清注射液的不良反应也包括胸闷、呼吸困难等呼吸系统的损害,喜炎平注射液的异常毒性实验中也出现了动物呼吸急促症状^[28-29]。

1.3 消化系统损害

消化系统的损害也是中药注射剂常见不良反应之一。主要有消化道出血、恶心呕吐、腹痛腹泻、消化不良等。有研究者进行了注射用参麦冻干粉和参芪注射液长期毒性试验,药物高、中剂量组的动物肝、脾、肾等脏器系数明显增加,部分动物出现腹腔脏器粘连,其剂量相关性明显^[30]。此外,肝损害也是药物对消化系统的损害的常见症状之一。中药注射剂引起消化系统损害的实例症状分析见表 2。

1.4 心血管循环系统

中药注射剂对心血管循环系统损害的表现主要有心律失常、心功能衰竭、房颤、休克、血压变化、静脉炎、胸闷、脉搏细弱、早搏、III 度房室传导阻滞并休克,心肌缺血性改变等^[36]。舒血宁注射液可改善血液循环降低血液黏稠性,使缺血区血流量增加改善缺血性心脑血管疾病。对 27 例舒血宁注射液不良反应文献分析,其引起的心血管系统的不良反应为 5 例占 18.52%,且具有明显的年龄特征,多发生于老年人,究其原因可能与老年人心血管管壁硬化等有关^[23]。有

表 2 中药注射剂引起消化系统损害实例

Table 2 The cases of digestive system damage aroused by TCMI

注射剂 不良反应事件	不良反应 总例数	胃肠道不良反应 (例数, 所占比例)	肝损害 (例数, 所占比例)
1975—2001 年中药注射剂不良反应文献调查与分析 ^[31]	2 600	食欲不振、腹部疼痛、腹泻、恶心呕吐, 或消化道出血(240, 9.2%)	(14, 0.54%)
茵栀黄注射液 ^[32]	120	上腹不适、恶心呕吐、腹部绞痛(25, 20.83%)	少数
1989—2009 年双黄连注射液不良反应分析 ^[33]	1 013	腹痛、腹泻(52, 5.17%)	少数
2009—2010 年中山市人民医院 189 例中药注射剂 ADRs 报告分析 ^[34]	189	恶心、呕吐、食欲不振、腹痛、腹泻(87, 46.03%)	
162 例药物肝损害不良反应报告 ^[35] (抗肿瘤中药注射液)	162	恶心、呕吐、腹胀	上腹部不适、黄疸(18, 11.11%)

研究者对清开灵、双黄连、茵栀黄等中药注射剂所导致的心律失常进行了研究, 结果表明清开灵、茵栀黄和双黄连注射液可通过抑制左心肌细胞的 L 型钙离子通道和钠离子通道, 导致患者出现心动过缓等症^[37]。

1.5 泌尿系统

常见中药注射剂泌尿系统的损害主要有少尿、血尿、蛋白尿、肾功能异常、急性肾功能衰竭等。梁进权等对 1975—2001 年关于中药注射剂所引起的不良反应所公开发表的文献进行收集整理, 又对药物引起的泌尿系统损害报道进行分析发现, 在总共 2 600 例病例中, 其中双黄连注射液不良反应有 4 例血尿、1 例一次性无尿; 蝮蛇抗栓酶注射液引起少尿浮肿 2 例; 复方丹参注射液引起溶血尿毒综合征 1 例; 脉络宁注射液引起急性肾衰竭病例 2 例^[31]。孟祥英等也对近年来中药注射液不良反应的文献报道进行了归纳总结, 发现柴胡注射液、鱼腥草注射液、丹参注射液、血塞通注射液、葛根素和痰清热注射液等都具有泌尿系统不良反应^[15]。引发较大关注的清开灵注射液也可引起肾衰竭、肾功能异常、血尿、尿失禁等^[38]不良反应。

1.6 其他

中药注射液的不良反应还有神经系统损害、血液系统损害和用药局部反应等。神经系统损害主要表现为兴奋、烦躁、头痛、头晕、嗜睡, 甚至引起精神错乱等中枢神经过度兴奋的症状^[26]。唐进法等对 1990—2009 年的丹红注射液临床不良反应进行分析, 结果显示神经系统损害占 33.85%, 皮肤损害占 13.08%^[39]。血液系统的损害主要为溶血现象, 用药局部反应会出现注射部位红肿、过敏等。

2 引起中药注射剂不良反应的原因

出现中药注射剂不良反应的原因很多, 如药效物质基础研究不完善、质量标准不严格、缺乏完整全面的临床前研究及临床研究评价、制备工艺过于简单、新药临床试验局限性、上市后再评价跟踪研究不足等。本文重点从中药注射剂的原料因素、制剂因素、调剂使用过程因素来具体分析引起中

药注射剂不良反应的原因。

2.1 原料因素

2.1.1 中药成分复杂性 中药注射剂通常是由多药材组成的复方, 每味中药成分也多样复杂, 部分中药药效物质基础还未明确。以张海霞等^[18]所统计的 20 种中药注射剂为例, 除 6 种由中药有效部位或成分制备外, 10 种中药注射剂均为 2 种以上药材提取、精制而得。仅以舒血宁注射液为例, 其包含有 1 609 余种成分^[40]; 银杏叶注射液含有 160 多种成分^[41]。另外中药材的质量受产地、采收季节影响很大, 因产地不同、生长环境不同、采摘时间不同、存放时间长短不同等, 导致同种药材的有效或有毒成分含量不同。原料药材质量参差不齐、缺乏严格质量控制, 其制备而成的中药注射剂, 容易出现安全性隐患。如参芪扶正注射液由人参、黄芪 2 味药材组成, 主治冠心病、肿瘤术后等, 白雪媛等^[42]对不同产地人参进行研究, 发现不同产地人参的总糖和还原糖含量、可溶性多糖含量存在一定差别, 由此再来制备制剂必然会导致质量明显差异。

注射剂组方药材的某些成分本身就有毒性, 如清开灵注射液中含有黄芩、水牛角等药物的提取物。苗明三等^[43]研究表明黄芩小剂量可引起大水疱样药疹, 肌内注射可出现低热和周身酸痛; 黄芩苷可引起发热, 白细胞计数骤降和过敏反应。双黄连、清开灵、鱼腥草、茵栀黄等品种均主要含有中药中抗菌、抗病毒的有效成分绿原酸。有研究表明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。大量的绿原酸会引起微循环血管内皮 ROS 产生增加, 使过氧化物酶、炎症因子和 NADPH 氧化酶的活性增加, 引起超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性下降, 最终因氧化应激与炎症损伤的多重作用, 导致微循环血管通透性增加, 引起组织充血水肿、结构破坏, 这就为含绿原酸的双黄连、清开灵、鱼腥草等中药注射剂的某些不良反应提供了很好的解释^[44]。处方组成除植物药材以外, 还包括水牛角、珍珠母(珍珠粉)、麝香、山羊角、水地龙(一种环节动物)、明矾、水蛭、没药(一种树脂)、斑蝥等动物或矿物药材, 其所含蛋白、

多肽类成分大多数具有致敏性,如清开灵注射剂中的水牛角提取物含有的蛋白质在体内会激发某些敏感抗体引起过敏。中药材中含有的蛋白质、多肽、多糖、鞣质、色素等大分子物质,在制备过程中难以彻底除去,均有可能成为潜在抗原,导致过敏反应发生,产生一系列安全性问题^[45]。

2.1.2 活性成分稳定性 影响中药活性成分稳定性的因素主要分为物理因素、化学因素两大类,包括温度、光线、空气中氧气、金属离子、湿度水分和包装材料等。中药注射剂中主要药效活性物质受到一个或者几个因素的影响,都可能发生氧化、缩合、水解等反应导致其降解形成杂质、有关物质,或者发生变质、发霉,从而产生过敏反应、呼吸系统损害、消化系统损害等不良反应。复方蛤青注射液和止喘灵注射液中都含有苦杏仁^[46],苦杏仁中含有氰苷,氰苷水解后可析出氢氰酸,能迅速与细胞线粒体中氧化型细胞色素酶的三价铁结合,阻止细胞的氧化反应,导致头痛、头晕、恶心、呕吐、胸闷气促等一系列不良反应^[47]。张克斌等^[48]通过研究丹参酮 II_A磺酸钠注射液不良反应,发现丹参酮 II_A磺酸钠注射液长时间的贮存可能产生沉淀,产生的微粒进入体内可导致过敏反应的发生。

2.2 制剂因素

2.2.1 制剂工艺 现阶段中药注射剂的制备工艺水平低下,多种中药注射剂品种的生产工艺标准化有待加强,其工艺技术的控制方面也具有波动性。不同的生产工艺所产出的制剂,其毒性成分和有效成分均存在一定差异。这些差异不仅影响到注射液的疗效,也可能导致不良反应的发生^[49]。王蓉蓉等^[50]对不同厂家灯盏花素注射液体外细胞毒性比较研究的结果表明由于生产条件不同、制剂处方等不同,其细胞毒性存在较大差别,毒性最小的灯盏花素注射液的无细胞毒性反应浓度为 $0.015\ 0\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,而毒性最大的灯盏花素注射液无细胞毒性反应浓度为 $0.005\ 6\ \text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。程芳等^[51]对目前 12 个厂家的双黄连注射剂进行了质量研究,不同厂家间的主要质量控制指标成分绿原酸和连翘苷含量差距较大;同一厂家不同批号注射液的绿原酸、连翘苷、黄芩苷含量也不同。现有中药注射剂部分常用制备工艺相对落后,如制备过程中蛋白质和鞣质去除不完全,易引起不良反应^[52],对不同厂家的复方丹参注射液的检查发现,个别厂家的产品有蛋白质残留,而鞣酸残留为较普遍现象^[53]。于风平等^[54]通过总结得出超滤技术能有效提高中药注射剂的澄清晰度,而且可减少聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯(吐温 80)的使用量,有效去除残留在中药注射剂中的大分子热原和过敏性物质,可提高其临床使用安全性。

中药注射剂质量控制水平低与其药效物质基础不明确有关,缺乏严格质量控制的药品难以保障使用的安全性。清开灵注射液由珍珠母、胆酸、栀子、水牛角等 8 味药组成,所含药效成分复杂,但目前药典中只以胆酸、栀子、黄芩苷、总氮量作为测定标准^[7],而研究表明其中所含的水牛角提取物

可能会激发敏感抗体引起过敏,然而相应指标的质量控制方法仍是空白。中药注射剂质量控制难度较大,建立严格、统一、全面的质量标准势在必行。针对于此,2007 年 12 月 SF-DA 规定新的中药注射剂“689”质量控制标准^[55]即总固体中结构明确成分的定量成分应不少于 60%;所测成分应大于总固体量的 80%;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%。保证中药注射剂安全有效质量可控,保障患者用药安全。

2.2.2 添加剂 在中药注射剂的生产过程中,为了优化有效成分的溶解性和稳定性等属性,制剂处方中常包含渗透压调节剂、pH 调节剂、助溶剂、稳定剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、乳化剂、冻干粉填充剂等辅料。目前常添加的注射剂辅料有吐温-80、羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)、聚氧乙烯蓖麻油(cremophor EL)、聚醚(poloxamer) 188 等。大量文献报道中药注射剂的安全隐患是由添加剂引起的。罗霞等^[56]通过观察含不同浓度吐温-80 的中药注射剂对 RBL-2H3 细胞脱颗粒的影响,探讨了中药注射剂所含吐温-80 与过敏反应的关系。发现吐温 80 可引起 RBL-2H3 细胞脱颗粒释放炎症介质;RBL-2H3 细胞组胺的释放量与中药注射剂中吐温-80 的含量有关,提示中药注射剂中所含的吐温-80 可能与过敏反应的发生有关。鱼腥草双蒸馏液无明显的毒副作用,主要致敏物质为增溶剂吐温-80。吐温-80 不仅具有致敏作用,还有溶血性、血管刺激性、肝毒性、外周神经毒性等^[57]不良反应。

另有研究发现 β -环糊精(β -CD) 静脉给药后会产生肾毒性和溶血性等不良反应^[58]。 β -CD 先引起肾小管远端空泡样病变,在表皮细胞内会出现巨大溶酶体和结晶体,进而出现细胞器的显著性变化,如高尔基体和滑面内质网基底部细胞出现细胞间紧密连接的不可逆断裂,从而直接导致肾功能的减退产生肾毒性^[59]。黎洪珊^[60]研究发现 β -CD 的溶血原因是其可溶解细胞膜成分导致红细胞膜凹陷,高浓度时可使膜破裂,重要成分如磷脂、胆甾醇及蛋白质溶出。在 β -环糊精基础上进行结构修饰的羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD),主要作为制剂中增溶剂、吸收促进剂及稳定剂,被认为较为安全^[58]。但最近研究发现其在注射剂中的应用仍出现安全性的问题。魏农农等^[61]通过观察为期 2 年的大鼠静脉注射 HP- β -CD 致癌实验发现胰腺腺泡细胞过度增生和癌变。国外学者研究发现大剂量 HP- β -CD 静脉给药后可导致肾毒性, Gould 等认为可能是血中的胆固醇和 HP- β -CD 形成稳定的复合物,游离胆固醇在尿中含量过少,从而使胆固醇酯和胆固醇聚集在膀胱和肾盂中导致肾脏病变^[62]。Rajewski^[63]试验研究发现人体血中 HP- β -CD 的质量分数约为 6% 时会产生较弱的溶血作用。张震等^[64]也认为虽然 HP- β -CD 作为一种增溶型辅料效果很好,但应该慎重其在注射剂中的使用。常用的注射剂增溶辅料多为经验使用,缺乏充足的安全性评价研究资料,其造成的不良反应又多是在临床使用过程中发现的,通常已经对患者机体造成一定伤害^[65]。除增溶剂外,其

他多种辅料也易引起不良反应,如 pH 调节剂枸橼酸,它能与血液或血浆中的钙离子结合,成为难解离的枸橼酸钙,血液中钙离子减少,从而产生抗凝作用^[66]。常用抗氧化剂亚硫酸盐能延长部分活化凝血活酶和凝血酶原时间,而且浓度极低的亚硫酸氢钠就具有完全阻碍尿激酶溶解纤维蛋白的作用^[67]。以上现象都提示在中药注射剂中添加剂的使用需要更加谨慎,在安全性评价资料不健全的前提下应进一步严格其使用种类及用量。

2.2.3 其他方面 制剂因素中包装材料及生产过程洁净度不合格,也易导致中药注射剂中引入异物、纤维等未滤除的物质,静脉注射时会引起刺激性炎症、微血管堵塞等炎症^[13]。

2.3 调剂使用过程因素

2.3.1 输液剂基质(溶媒)因素 中药注射剂的组成复杂,某些成分的稳定性相对也差,溶于输液基质时易出现浑浊,产生微粒等现象,为减少不良反应的发生,在输液时应该按照药物的理化特点来选择溶媒的种类^[68]。目前临床常用的溶媒有 5%、10% 葡萄糖溶液、0.9% 氯化钠溶液等。氯化钠是一种无机盐,为极性较强的电解质,易由注射剂溶液 pH 变化或发生离子作用和盐析作用等引发不良反应^[69]。有些中药注射剂如参麦、复方丹参、华蟾素等 pH 为 4~6.5,偏酸性,与 0.9% 氯化钠配伍后会产生不溶性微粒易引起不良反应,建议使用 5% 或 10% 的葡萄糖溶液稀释后注射^[70]。银杏达莫注射液、注射用香菇多糖、艾迪注射液的说明书上推荐使用 0.9% 氯化钠溶液或 5%、10% 葡萄糖溶液为溶媒^[71]。但有研究显示,这 3 种药物以氯化钠为溶媒时会产生大于 10 μm 和 25 μm 的微粒,不溶性微粒沉积在毛细血管中,会引起血管栓塞,产生静脉炎,并引起过敏等不良反应^[72]。另有研究者^[73]对 8 种常用中药静脉注射液配成输液经一次性过滤器过滤稀释后大于 10 μm 的微粒增加情况进行了考察,结果 8 种中药注射液的原药微粒检查均是合格的,但稀释后微粒却大幅增加。可能是药品中添加的某些助溶或促稳辅料,在稀释后其溶解度发生变化,或是发生水解或氧化反应而造成的。还有学者对黄芪注射液、香丹注射液、甘利欣注射液和双黄连注射液与溶媒配伍进行了分析^[74],发现黄芪注射液与输液基质进行配合使用时,使用时间须控制于 1 d 之内;香丹注射液不能与葡萄糖氯化钠注射液配伍使用;甘利欣注射液与各输液基质配伍使用时,其溶液在 6 h 内稳定可在临床配伍使用;双黄连注射液配伍使用的 5%~10% 葡萄糖注射液的酸碱值应至少不低于 4.0^[72]。

2.3.2 配伍因素 目前,列入国家质量标准的中药注射剂有 109 种,复方制剂有 50 种(45.87%),其中原料药有 3 味或超过 3 味的有 34 种(31.12%),如清热解毒注射液有 12 味原料药^[75]。可见中药注射剂成分复杂,在自身药效物质基础尚不明确的前提下,不遵循中医配伍治则,贸然与其他种类的配伍使用时易发生浑浊、沉淀、变色、微粒增加或

产生气泡等现象,不良反应发生率明显提高。常用中药注射剂与各类抗菌药物配伍稳定性的研究结果提示其联用后稳定性均受较大影响,不建议联合使用^[76]。莜术油葡萄糖注射液和各类抗菌药配伍后稳定性较差。穿琥宁和抗菌药合用如硫酸阿米卡星和硫酸西索米星等会存在浑浊沉淀现象,与头孢唑啉钠配伍会有絮状沉淀出现,稳定性明显发生改变。有学者通过物理特性、化学成分、药物代谢、安全性方面对双黄连注射液与各类西药注射液的联合用药稳定性进行分析,不建议双黄连注射液与 31 个西药注射剂合用^[77]。通过对 189 例中药注射剂不良反应报告的分析,林艳发现单一用药发生的不良反应例数只有 50 例,占 15.87%,而其他案例都涉及两种或两种以上联合用药^[34]。在 885 例静脉滴注中药注射剂引发不良反应的资料中,50 例中合并用药产生的不良反应超过 70%,而且有近 10% 患者死亡^[78]。在列入国家标准的 109 种中药注射剂中由 3 味原料药(包括 3 味)以上组成的品种占 31.12%^[75],多味中药所含化学成分通常已超过百种,在其药效物质基础尚不明确情况下进行配伍所产生的风险可想而知,建议应尽量避免。并应在使用中药注射剂过程中注意溶媒种类、调剂时间,与其他药物用药时间间隔等问题。

2.3.3 临床辨证论治 中药注射剂是以中医药理论为指导的,所以在临床用药时应该遵循辨证论治的原则。林晓兰通过对 99 例清开灵注射液不良反应进行中医辨证分析发现 99 例中只有 29 例符合用药适应症。清开灵注射液用于实热证、症见高热、上呼吸道感染、急慢性肝炎及脑血栓等,但许多西医凡是发热就开清开灵,所以就增加了其不必要的不良反应发生率^[79]。采用参麦注射液治疗高血压,在使用过程中有出现心律不齐甚至血压升高的不良反应。研究发现参麦虽对血压有双向调节作用,但临床辨证其禁用于肝阳上亢或痰浊壅塞的高血压患者,否则极易发生以上不良反应症状^[80]。另外清热解毒类和活血化瘀类注射液,其中的中药成分多偏寒凉,所以对脾胃虚寒的患者使用,会导致阳气受损,脾胃气机升降失调从而导致一系列胃肠道不良反应^[36]。部分学者建议,在中药注射液使用过程中应避免中药西药化使用,违背中医辨证论治原则的用药必然会增加不良反应的发生。

2.3.4 给药剂量及给药速度 研究表明中药注射剂引发的过敏反应理论上与给药剂量关系不大,但血细胞中白细胞的破坏、内生致热源(EP)的释放等与血液中药物的浓度有紧密联系^[45]。李悦等^[81]研究发现活血化淤类注射剂超剂量使用会引起凝血酶原增加和出血。另外给药速度过快时,某些药物也易于引起静脉炎等不良反应。所以医护人员应根据给药类型和患者的具体情况调节滴注速度。

2.3.5 其他方面 在用药方面引发不良反应的因素还有药物误用滥用,及对患者个体差异不明等因素。张立宏等^[82]采取巢式病例对照研究方法,研究痰清热注射液导致静脉炎

的相关危险因素,最终确定痰清热注射液发生此不良反应与输注时间及留置针留置时间有很大相关性。在临床诊断治疗中应该提倡个体化治疗,医生应对患者的个体因素如过敏史、家族史和用药史等充分考虑制定个体化治疗方案,如对于参麦注射液临床不良反应报道的统计 246 例不良反应事件里有 36 例(14.63%)患者有过敏史^[83]。

临床医生在使用中药注射剂时应严格注意给药途径,正确掌握用药疗程、用量,重视中医理论的学习,注重辨证论治,尽量减少药物间联合应用;患者也该提高自我防范意识,及时提供过敏史情况,输液过程中不得擅自改变滴速等。

3 中药注射剂 ADR 成因的流行病学研究方法

中药注射剂具有成分复杂多样、部分成分稳定性差等特点,当前药效物质基础研究仍不完善,为了提高中药注射剂的安全性,不仅需要加强中药注射剂从生产到使用各环节的管理和对临床医师的安全性培训,引入先进的符合中药注射剂安全性评价特点的中药注射剂 ADR 成因研究方法迫在眉睫。选择合适的 ADR 成因研究方法有助于发现并解决上市中药注射剂存在的安全性问题。

药物流行病学是应用流行病学的原理和方法,研究人群中药物的利用及其效应的一门应用科学^[84],是近些年来由临床药理学与流行病学 2 个学科相互渗透、延伸而发展起来的新的医学研究领域。药物流行病学所应用的理论主要是流行病学关于疾病分布的理论,多病因论和因果关系推断的理论。确定不良事件的原因离不开流行病学病因论,尤其多病因论的指导^[85]。药物流行病学的研究方法是药物上市后安全性研究的主要手段,中药注射剂 ADR 成因的流行病学研究方法主要包括描述性研究、分析性研究、实验性研究等。

3.1 描述性研究

描述性研究是通过疾病和健康状况在时间、地点、人群方面的基本分布特征的描述,为发生药物 ADR 提供线索或建立病因假设,为早期采取措施提供依据^[86]。描述性研究是流行病学研究的基础步骤,主要内容有个例调查、病例报告、现状调查、医院集中监测等。通过病例报告介绍中药注射剂 ADR 及其表现,从而可能是识别一种疾病或暴露于某种因素或药物的不良反应的第一个线索。杨怡沙等^[87]通过病理报告提示莲必治注射液与急性肾衰竭这种较为罕见 ADR 存在关系。李学林等采用集中监测法研究丹红注射液不良反应发生率,分析结果能客观的反应临床使用的情況^[88]。朱玲琦等采用医院集中检测方法,集中收取医院内使用参麦注射剂的患者的临床资料和相关不良事件的资料,对参麦注射剂 ADR 因果关系进行判断。分析结果可为临床用药提供参考^[89]。

3.2 分析性研究

分析性研究又叫分析流行病学,是对所假设的病因或流行因素进一步在选择的人群中探找疾病发生的条件和规律,

验证所提出的假设^[90]。分析性研究包括病例对照研究(回顾性研究)、队列研究(前瞻性研究)和分析性研究新方法(如巢式病例对照研究)等。病例对照研究是最常用的分析流行病学的方法,陈颖等^[91]用匹配病例对照研究分析了儿童使用双黄连注射液后发生 ADR 的危险因素,他们将某三级甲等医院一段时间内使用双黄连注射液的儿童患者为调查对象,采用 1:2 匹配病例对照,选取 9 项候选危险因素进行调查分析,发现合并用药总数是儿童使用双黄连注射液发生不良反应的危险因素。队列研究用于在不良反应研究中,追踪观察服药组与未服药组某种疾病(即不良反应)的发生情况,以判断药物与不良反应之间的关联。邓培媛等用队列研究法研究葛根素注射液的不反应,利用北京不良反应监测网络,对观察期内 32 家医疗机构使用过葛根素注射液的患者进行系统观察,以同期使用丹参注射液的患者做为对照组,研究不良反应的发生类型、发生率等,从而可以较为快速明敏的发现中药注射剂不良反应^[92]。

巢式病例对照研究(nested case-control study, NCCS)是目前较为合于此类研究的药物流行病学方法之一,是将传统的病例对照研究和队列研究要素组合后形成的一种研究方法,即在对一个事先确定好的队列进行随访观察的基础上,再应用病例对照研究(主要是匹配病例对照研究)的设计思路进行研究分析^[93]。应用巢式病例对照研究的原因之一是它只需收集那些被选为 NCCS 所需要研究对象,而不是全部队列的完整资料,可在很大程度上减少人力物力,另外 NCCS 研究中的病例组和对照组来自于同一个队列,其 2 组数据间均衡性和可比较性较全队列数据好^[94]。王连心等^[95]用回顾性巢式病例对照研究方法在医院信息系统中研究参麦注射液疑似过敏因素,令使用参麦注射液前和使用期间均未使用过地塞米松等抗过敏药,但在停用 24 h 内使用抗过敏药者作为过敏组,同时将开始使用参麦注射液后,未使用过抗过敏药的,停用时间大于 7 d 的患者为对照组,然后从 HIS(医院信息系统)整个研究队列的资料中抽取上述 2 组病例的相关信息(如年龄、性别、入院病情、过敏史、溶媒、用药剂量及合并用药等)作为分析内容。对过敏组和对照组进行均衡性检验,对技术资料进行卡方检验,发现患者过敏史、溶媒、联合用药可能是导致过敏反应发生的可疑因素。李春晓等^[96]用回顾性巢式病例对照研究设计对丹红注射液安全性再评价,选择河南中医学院第一附属医院参与丹红注射液不良反应集中监测的 8 452 例住院患者的调查资料作为研究队列,发生不良反应的患者资料作为病例组,并按照成组设计的方法和个体匹配的方法照 1:4 配比分别选择对照组(病例组 52 例和对照组 208 例),估计不良反应发生的相关影响因素。研究发现其不良反应的相关影响因素与用药人群相关性较强,有个人过敏史的人群和女性用药临床应给予特别关注。灯盏细辛注射液临床不良反应主要为过敏反应,杨薇等基于现有 HIS 数据采用巢式病例对照设计,对灯盏细辛注射

液疑似过敏反应病例相关影响因素进行分析,发现患者入院病情、使用维生素 B₆注射液或注射用氨溴索可能为使用灯盏细辛注射液发生类过敏反应的危险因素^[97]。张立宏等^[82]用来自中国中医科学院广安门医院呼吸科自 2010 年 1 月至 2011 年 12 月 2 年内输注痰热清的病人作为样本,将发生静脉炎者与未发生者根据性别、年龄按 1:2 比例进行匹配。采取巢式病例对照研究方法,采用优势比与条件 Logistic 回归方法,最终确定痰热清注射液导致静脉炎与输注时间及留置针留置时间有很大相关性。

3.3 实验性研究

实验性研究是指为了确定试验药品的疗效与安全性,在人体进行药品的系统性研究,以证实或揭示试验药品的治疗作用、ADR 及药品在体内的吸收、分布、代谢和排泄等^[98]。它包括随机临床试验、非随机同期对照试验、自身前后对照试验、交叉对照试验和序贯实验等,其中随机临床试验是较常用的临床试验。有研究者对丹参注射液与抗血栓的西药联用对急性冠脉综合征患者的出血风险进行研究,患者给予抗血栓西药,在此基础上治疗组联用丹参注射液,对照组联用马来酸桂哌齐特,经过实验研究发现实验组的药物联用在治疗急性冠脉综合征时具有一定的安全性^[99]。

安全性和有效性是药物应用的前提和目的。中药注射剂以其在特定疾病治疗中出色的疗效而在临床中广泛使用,随之而来的是近年来越发引人关注的对其安全性的研究和探讨。为全面提高中药注射剂的安全性、有效性和质量可控性,国家食品药品监督管理局 2007 年颁布了《中药、天然药物注射剂的基本技术要求》和《中药注射剂安全性再评价工作方案》;2009 年国家局下发了《关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知》^[100]全面开展生产及质量控制环节的风险排查,切实控制中药注射剂安全隐患,组织综合评价,保证中药注射剂安全有效质量可控;2010 年国家局公布了关于中药注射剂安全性再评价的 7 个技术指导原则^[101]并在 2011 年公布了《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》^[102]规范和指导中药注射剂安全性再评价。一系列法规的颁布表现出国家药监局等部门对保证人民用药安全的决心,对质量控制、生产工艺、临床反应监测等方面的进一步严格规定,也在极大程度上提高了中药注射剂的安全性研究技术水平。尽管中药注射剂不良反应仍有发生,然而,面对中药注射剂不良反应,应本着实事求是的科学态度,将用药风险降到最低。故在不断完善药品上市前后的安全评价和监督力度的趋势下,深入开展中药注射剂的药效物质基础研究,加强制剂工艺研究及严格添加剂加入指标等;有关部门研究人员应积极引入先进的符合中药注射剂安全性评价特点的研究方法;医护人员在使用过程中须注意注射剂溶媒、配伍及使用间隔等风险防范措施^[103-104];药品生产企业应提高生产工艺水平和质量控制水平,在研发、生产、销售、储存、使用等过程中提高科技水平,相信中药注射剂的质量会逐步得到完

善,其安全性系数有望极大程度提高^[105]。在确保中药注射剂治疗优势的基础上,严格保证其用药安全性,是不断深化中药现代化和产业化研究进程,加速中医药现代化和标准化发展的重要途径。

[参考文献]

- [1] 崔福德. 药剂学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004.
- [2] 张冰,吴嘉瑞. 关于中药注射剂安全性问题的思考[J]. 临床药物治疗杂志,2006,4(6):14.
- [3] 卞兆祥,商洪才,吴泰相,等. 中药注射剂不良反应/不良事件的反思[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(2):116.
- [4] 唐勇胜. 常用静脉滴注药物的理化配伍禁忌[J]. 海峡药学,2008,20(7):35.
- [5] 高颖,郭鹏,张静泽. 中药注射剂的研究进展[J]. 武警医学院学报,2009,18(3):249.
- [6] 中国药典. 一部[S]. 2005.
- [7] 中国药典. 一部[S]. 2010.
- [8] 程芳. 注射用双黄连类过敏反应及其机制研究[D]. 济南:山东大学,2009.
- [9] 周昕,顾希钧. 中药注射剂批准情况与不良反应[J]. 上海医药,2009,30(8):363.
- [10] Ji K, Chen J, Li M, et al. Comments on serious anaphylaxis caused by nine Chinese herbal injections used to treat common colds and upper respiratory tract infections[J]. Regul Toxicol Pharmacol,2009,55(2):134.
- [11] 国家食品药品监督管理局. 关于鱼腥草注射液等 7 个注射剂有关处理决定的通知[2006]461 号[S]. 2006.
- [12] 刘国锋. 中药注射剂面临新版基药目录考验[N]. 中国证券报,2012-06-27.
- [13] 赵保胜,李春娜,范冰冰,等. 中药注射剂安全性研究现状及对策[J]. 临床药物治疗杂志,2013(5):4.
- [14] 高建萍,云学英,徐天宇. 中药注射剂的不良反应及安全性探讨[C]. 海口:中药与天然药高峰论坛暨第十二届全国中药和天然药物学术研讨会,2012.
- [15] 孟祥英. 中药注射剂的不良反应及其研究进展[J]. 中国保健营养,2012,22(4):599.
- [16] 周隆参. 中药注射剂不良反应分析[J]. 中国社区医师,2012,14(6):225.
- [17] 张开礼,徐玉红,吴斌,等. 1001 份中药注射剂不良反应报告/事件分析[J]. 中国药业,2013,22(15):70.
- [18] 张海霞. 172 例中药注射剂不良反应分析与原因探讨[J]. 中华中医药杂志,2013,28(2):367.
- [19] 孙源,卜一珊. 刺五加注射液不良反应文献分析[J]. 天津药学,2006,18(4):63.
- [20] 陈爱群,贾晋生,李莉. 70 例络宁注射液不良反应文献分析[J]. 药物不良反应杂志,2003,5(3):162.
- [21] 栾潇潇,冯端浩,于莹莹. 62 例丹红注射液不良反应文献分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2011,11(9):840.
- [22] 易丹,何映周,于禄. 26 例银杏叶注射液不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒,2009,6(7):411.

- [23] 蔡志琴,周福永,章灵兮. 27 例舒血宁注射液不良反应文献分析[J]. 中国药业 2013 22(1): 29.
- [24] Wang Z, Wang D, Sui Y, et al. Experimental study on anaphylaxis of Qingkailing injection and its components on Beagle dogs [J]. J Trad Chin Med 2012 32(4): 641.
- [25] 章海风,翟成凯,郑艳泽. 中药注射剂致敏反应的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志 2010(10): 204.
- [26] 施志红,樊洪中,岳德永. 中药注射剂致药物不良反应类别的构成比分析[J]. 药学服务与研究 2013 13(1): 54.
- [27] 刘国华 杨苏芳 袁洪. 29 例复方麝香注射液不良反应文献分析[J]. 中国医院药学杂志 2013 33(13): 1112.
- [28] 朱碧君,徐鸣,刘波. 喜炎平注射液安全性评价[J]. 科技广场 2010 11(10): 73.
- [29] 刘玉根,桂雨根. 痰热清注射液的临床应用及不良反应[J]. 中国民族民间医药杂志 2010 19(9): 30.
- [30] 马仁强,王红星,陈健文. 中药注射剂长期毒性试验研究问题探讨[J]. 中药药理与临床 2004 20(5): 45.
- [31] 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[J]. 中国医院药学杂志 2003 23(8): 486.
- [32] 陈军,魏俊婷,陈辉扬. 120 例茵栀黄注射液不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒 2006 3(3): 168.
- [33] Wang L, Cheng L, Yuan Q, et al. Adverse drug reactions of Shuanghuanglian injection: a systematic review of public literatures [J]. J Evid Based Med 2010 3(1): 18.
- [34] 林艳. 189 例中药注射剂不良反应报告分析[J]. 赣南医学院学报 2013 33(3): 399.
- [35] 朱磊,黄萍,李颖. 162 例药物性肝损害不良反应/事件报告分析[J]. 中国药物警戒 2013 10(7): 415.
- [36] 吴国琳,张力,余国友. 中药注射剂发生不良反应常见原因分析及防范对策[J]. 中国中西医结合杂志 2008 28(12): 1137.
- [37] Chen L, Titch T, Luo Z, et al. Confirmation of a proarrhythmic risk underlying the clinical use of common Chinese herbal intravenous injections [J]. J Ethnopharmacol 2012 142(3): 829.
- [38] 李彩霞,王英姿,周海燕,等. 生产工艺对清开灵注射液不良反应的影响[J]. 临床药物治疗杂志 2013 11(5): 46.
- [39] 唐进法,李学林. 丹红注射液不良反应的文献研究[J]. 中国药房 2011 22(3): 261.
- [40] 李荣,蒋英蓝,曾敬怀,等. 中药注射剂发生不良反应的相关性研究进展[J]. 中成药 2013 35(5): 1059.
- [41] 刘士趁. 银杏叶提取物的成分及药理作用研究评析[J]. 实用中医内科杂志 2008 7(22): 85.
- [42] 白雪媛,赵雨,刘海龙,等. 不同产地人参中的总糖、还原糖和可溶性多糖含量的比较研究[J]. 中国现代应用药学, 2012, 1(29): 39.
- [43] 苗明三,朱飞鹏,朱平生. 实用中药毒理学[M]. 上海: 第二军医大学出版社 2007.
- [44] Du W Y, Chang C, Zhang Y, et al. High-dose chlorogenic acid induces inflammation reactions and oxidative stress injury in rats without implication of mast cell degranulation [J]. J Ethnopharmacol 2013 147(1): 74.
- [45] 吴嘉瑞. 基于文献数据库和传统药物警戒思想的中药注射剂安全性研究[D]. 北京: 北京中医药大学 2007.
- [46] 罗沛,钟振国. 中药毒理学研究进展[J]. 现代医药卫生, 2008 24(2): 222.
- [47] 胡志祥,肖金莲. 含毒中药毒理分析[J]. 时珍国医国药, 1999 10(2): 96.
- [48] 张克斌. 丹参酮 II_A 磺酸钠注射液引起不良反应原因分析[J]. 中国药师 2011 14(9): 1357.
- [49] 赵丽. 中药注射剂临床应用安全分析[J]. 中国食品药品监管 2008(4): 41.
- [50] 王蓉蓉,李文莉,田洪 等. 不同来源灯盏花素注射液体外细胞毒性比较研究[J]. 药物分析杂志 2010(11): 48.
- [51] 程芳,刘兆平. 中药注射剂安全性评价与关键技术的研究[J]. 中国中药杂志 2009 34(8): 1052.
- [52] 江波,侯世祥,孙毅毅. 含丹参中药注射液鞣质检查新方法[J]. 中成药 2000 22(3): 192.
- [53] 史亦丽,李美英,朱倩 等. 复方丹参注射液的质量考核研究[J]. 中国药学杂志 2002 37(4): 300.
- [54] 于风平,代秀梅. 超滤技术对中药注射剂安全性和有效成分影响的研究进展[J]. 中国药房 2013 24(31): 2972.
- [55] 国家食品药品监督管理局. 中药注射剂“689”质控标准[S]. 2007.
- [56] 罗霞,王青,周联,等. 中药注射剂所含吐温-80 与过敏反应关系的研究[J]. 药物不良反应杂志 2010(3): 160.
- [57] 张美玉. 静脉用鱼腥草注射液致敏性评价和比较药理学研究[D]. 北京: 中国中医科学院 2010.
- [58] 李志雄,孙兆林,徐德生. 羟丙基- β -环糊精在中药制剂中的应用概况[J]. 时珍国医国药 2013 24(5): 1227.
- [59] 王晖. 羟丙基-磺丁基- β -环糊精对肾脏的生物效应研究[D]. 南京: 南京师范大学 2011.
- [60] 黎洪珊,王培玉. β -环糊精衍生物的研究进展及在药剂学上的应用[J]. 中国药学杂志 1999 34(4): 220.
- [61] 魏农农. 羟丙基- β -环糊精作为静脉制剂的增溶剂需要考虑的问题 [EB/OL]. 2005-04-21. <http://www.cde.org.cn/dzkw.do?method=largePage&id=1410>.
- [62] Gould S, Scott R C. 2-Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HP- β -CD): a toxicology review [J]. Food Chem Toxicol 2005 43(10): 1451.
- [63] Rajewski R A, Traiger G, Bresnahan J, et al. Preliminary safety evaluation of parenterally administered sulfoalkyl ether β cyclodextrin derivatives [J]. J Pharm Sci 1995 84(8): 927.
- [64] 张震. 注射剂中辅料选择应注意的几个问题 [EB/OL]. 2005-05-04. http://wenku.baidu.com/link?url=4bFuRq2eTMrK43fle754M7RdeIDOaFflyCbkytZBzNiFOimkY8ctsInkn14LK-WJZDe4JtRosDdhZczgYtp2Gd5b5appK4yXG__CWzryR-sK.
- [65] 张海霞. 172 例中药注射剂不良反应分析与原因探讨[J]. 中华中医药杂志 2013 28(2): 367.
- [66] 敬松. 注射剂附加剂潜在的不良反应[N]. 中国医药报,

- 2001-05-29(7).
- [67] 王丽霞. 注射剂附加剂及其安全性[J]. 广州: 第六届中国药学会学术年会, 2006.
- [68] 石浩强, 许倍铭, 葛覃. 正确选择溶媒与中药注射剂安全使用[J]. 南昌: 中国临床药理学学术年会暨第九届临床药师论坛, 2013.
- [69] 李克剑, 刘洋. 几种中药注射剂与溶媒配伍稳定性的研究进展[J]. 当代医学, 2013, 19(26): 19.
- [70] Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al. Concealed renal failure and adverse drug reactions in older patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005, 60(9): 1147.
- [71] 石浩强, 许倍铭, 葛覃. 从溶媒的选择谈安全使用中药注射剂[J]. 中国药房, 2012, 23(43): 4125.
- [72] 张晓君, 陈芳. 部分中药注射剂的临床配伍使用[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(2): 111.
- [73] 谭晓安, 肖克岳, 贺书武. 8 种常用中药静脉注射液微粒情况考察[J]. 中南药学, 2007, 5(1): 47.
- [74] 石海宁, 张小继. 中药注射剂与其他药物配伍应用的稳定性分析[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(20): 49.
- [75] 周超凡, 徐植灵, 林育华. 应当重视中药注射剂上市后再评价[J]. 中国药物警戒, 2006, 3(3): 129.
- [76] 王相美, 纪丽娜. 常用中药注射剂与各类抗菌药物配伍稳定性研究[J]. 中国卫生产业, 2012, 9(27): 87.
- [77] Zhang L, Hu J, Xiao L, et al. Adverse drug reactions of Shenmai injection: a systematic review[J]. J Evid Based Med, 2010, 3(3): 177.
- [78] 桂启富, 叶薇. 中药静注药物临床输注不良反应分析[J]. 中国药事, 2001, 15(6): 414.
- [79] 林晓兰, 张维, 郭景仙. 38 种常用中药注射液与 8 种输液配伍的稳定性分析[J]. 中国药理学杂志, 2007(19): 1516.
- [80] 唐春燕, 曾立威, 董静, 等. 301 例清开灵注射液不良反应/事件分析[J]. 中国药物警戒, 2009, 6(8): 478.
- [81] 李悦, 宋立莹, 刘世坤. 5 种活血化瘀中药注射液在脑梗死治疗中的应用调查[J]. 中国药师, 2012, 15(1): 92.
- [82] 张立宏, 芮婷, 李家珍, 等. 痰热清注射液所致静脉炎危险因素巢式病例对照研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1148.
- [83] Zhang L, Hu J, Xiao L, et al. Adverse drug reactions of Shenmai injection: a systematic review[J]. J Evid Based Med, 2010, 3(3): 177.
- [84] 辛华雯, 杜文民, 郑荣远, 等. 药物流行病学研究进展[J]. 药物流行病学杂志, 2011, 20(1): 1.
- [85] 詹思延. 药物流行病学理论和方法的发展[J]. 北京大学学报: 医学版, 2013, 45(3): 343.
- [86] 智勇刚, 潘蕾羽, 匡丽萍. 药物流行病学方法在中药注射剂上市后安全性研究中的应用[J]. 中国药房, 2010(16): 1463.
- [87] 杨怡莎, 朱蕴秋. 莲必治致急性肾功能衰竭 20 例的治疗[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2002, 23(11): 1251.
- [88] 李学林, 唐进法, 孟菲, 等. 丹红注射液上市后安全性 4 种评价方法的比较[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2786.
- [89] 朱玲琦, 周昕, 杜蕾, 等. 我院参麦注射液应用情况及不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2013, 10(2): 111.
- [90] 郑国民. 药物流行病学研究方法——分析性研究[J]. 药学实践杂志, 2003, 21(5): 313.
- [91] 陈颖, 毛宗福, 任经天. 双黄连注射剂儿童不良反应病例对照研究[J]. 药物流行病学杂志, 2007, 16(3): 158.
- [92] 邓培媛, 李群娜, 朱玉珍, 等. 葛根素注射剂不良反应及其影响因素分析[J]. 药物流行病学杂志, 2005, 14(1): 14.
- [93] 黄平, 俞守义. 巢式病例对照研究[J]. 继续医学教育, 2006, 20(31): 75.
- [94] 肖颖, 赵玉斌, 谢雁鸣. 巢式病例对照研究在中药注射剂上市后安全性研究中的应用[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2796.
- [95] 王连心, 唐浩, 谢雁鸣, 等. 巢式病例对照研究在 HIS 真实世界参麦注射液疑似过敏因素分析中的应用[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3019.
- [96] 李春晓, 唐进法, 孟菲, 等. 基于巢式病例对照方法的丹红注射液安全性再评价研究[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(18): 2735.
- [97] 杨薇, 程豪, 谢雁鸣, 等. 灯盏细辛注射液疑似类过敏反应病例相关影响因素分析——巢式病例对照研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3024.
- [98] 李颖, 高家荣, 李翔, 等. 药物流行病学在中药上市后安全性研究中的应用[J]. 中国药房, 2013, 24(47): 4490.
- [99] 李昊娟, 农一兵, 林谦. 丹参注射液联合抗血栓药对 58 例急性冠脉综合征患者出血风险研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(10): 1112.
- [100] 国家食品药品监督管理总局. 2009 关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知[2009]28 号[EB]. 2009.
- [101] 国家食品药品监督管理总局. 2010 关于印发中药注射剂安全性再评价生产工艺评价等 7 个技术指导原则的通知[2010]95 号[EB]. 2010.
- [102] 国家食品药品监督管理总局. 关于做好 2011 年中药注射剂安全性再评价工作的通知[2011]170 号[EB]. 2011.
- [103] 谢升阳, 倪阳. 多学科协作下的合理用药监管干预模式实践[J]. 中国现代应用药学, 2013, 30(6): 690.
- [104] 郑造乾, 黄萍, 袁雍, 等. PDCA 循环在医院处方持续质量改进中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(1): 79.
- [105] 董建平. 中药注射剂产生不良反应的原因分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6(30): 122.

Research progress of adverse reactions of traditional Chinese medicine injections

TAN Le-jun^{1,2} , WANG Meng^{1*} , ZHU Yan^{1,2}

(1. *Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine , Tianjin University of Traditional Chinese Medicine , Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique , Tianjin 300193 , China;*
2. *Tianjin International Joint Academy of Biotechnology and Medicine , Tianjin 300457 , China*)

[Abstract] Traditional Chinese medicine injections (TCMI) originated in china , which was fast-acting with high bioavailability. TCMI is applied widely in clinic since it plays an important role for therapy severe and acute disease , such as cardiovascular diseases (CVD) , infectious diseases , malignancy , and etc. However , the adverse reactions reported of TCMI are increasing in recent years. For this , the review summarized systematically the reports and researches of adverse drug reactions (ADRs) of TCMI according to about 100 literatures in the nearly five years. The ADR of TCMI mainly includes allergic reaction , respiratory damage , digestive system damage , cardiovascular system damage and urinary system damage , and etc. The main causes are relative with complexity , uncertainty and instability of the drug material. Influence of excipients , pharmaceutical technologies , drug combination and application method was also discussed. There are many methods on adverse reactions of TCMI , including descriptive studies , analytical epidemiology and experimental studies. This article provided necessary information for reasonable application of TCMI in clinical practice.

[Key words] traditional chinese medicine injections (TCMI) ; adverse reactions (ADRs) ; drug combination; safety; stability

doi: 10. 4268 / cjcm20142002

[责任编辑 马超一]