

· 新药研发论坛 ·

## 中药注射剂的相关问题的探讨及对策

林洪生, 张 英

(中国中医科学院广安门医院肿瘤科, 北京 100053)

**[摘要]** 文中系统阐述中药注射剂在使用中的不良反应及可能原因, 综述了中药注射剂的临床应用现状、存在的问题及改进途径。提出应尽可能有效地避免和减少不良反应的发生, 以确保临床用药安全、有效、经济, 以扬长取短, 发挥其不同于化学药的特殊功效。若能解决定向、定量、安全、稳定等方面的问题, 中药注射剂将具有良好的发展前途。

**[关键词]** 中药注射剂; 临床应用; 不良反应; 合理用药

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标志码]** C **[文章编号]** 1003-3734(2009)18-1701-04

### Approach and strategy for the problems related to Chinese herb injections

LIN Hong-sheng, ZHANG Ying

(Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

**[Abstract]** In this paper, the side effects and the possible causes of Chinese herb injections were systematically reviewed, the status, existing problems and the improvement pathways were discussed. It is indicated that we must to avoid or decrease the occurrence of adverse drug reaction (ADR) to ensure the safety, effectiveness, economy, and characteristics of Chinese herb injections in clinical application. If we resolve the problems in the directed, quantified, safety and stabilized aspects, Chinese herb injections will have a great future.

**[Key words]** Chinese herb injections, clinical application, adverse drug reaction, rational administration

中药注射剂系指在中医药理论指导下, 采用现代科技与方法, 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(包括肌肉、穴位、皮内、皮下、静脉以及其他组织或器官)的灭菌制剂以及供临床前配制溶液的无菌粉末或浓缩液。中药注射剂诞生已经 70 多年了, 因其药效迅速、作用可靠、生物利用度高等特点, 被广泛应用于各种疾病的治疗当中, 尤其在危重疾病急救及感染性疾病、心脑血管疾病、恶性肿瘤等疾病的治疗上具有一定的优势。现已成为现代中药剂型的重要发展方向之一。然而, 近年来, 随着中药注射剂在临床的广泛应用, 不良反应病例报道逐渐增多, 安全性问题越来越突出, 对用药者的健康和生命带来了危害, 在社会上造成了极大的反响。因此, 解决中药注射剂的安全性

问题极为迫切。

#### 1 中药注射剂不良反应的主要表现

##### 1.1 出现时间

中药注射剂出现不良反应的时间在 5 min ~ 12 d 不等, 大多数出现不良反应的患者都是在第一次静脉滴注中药注射剂半小时内即发生过敏性休克、过敏性哮喘、荨麻疹等不良反应。也有发生较晚的不良反应, 如: 在用药后葛根素引起的药物热通常在给药后 6~10 d 出现, 穿琥宁引起的血小板减少发生在用药后 1 周左右<sup>[1]</sup>。

##### 1.2 临床表现

中药注射剂不良反应可累及多组织、多器官、多系统, 严重者可造成死亡。主要表现有: ① 皮肤不良反应: 约占总不良反应的 22.21%, 临床表现以荨麻疹、斑丘疹、过敏性紫癜、皮肤瘙痒为主, 少数患者出现水泡及剥脱性皮炎, 或穿刺部位肿胀、疼痛、瘙痒、静脉炎等。② 过敏性休克: 占中药注射剂不

[作者简介] 林洪生, 女, 主任医师, 长期从事中西医结合肿瘤临床与实验研究工作, 联系电话: (010) 88001138, E-mail: lnhongsheng@sina.com

不良反应的 21.06%，主要表现为呼吸急促、口唇发绀、四肢厥冷、面色苍白、血压下降，甚至呼吸心跳骤停等，少数高龄患者并发肺水肿、肾功能衰竭，最终造成死亡。③ 不良反应发生率较高的还有呼吸系统、类过敏性休克、发热、消化系统（恶心、呕吐、腹痛），心血管系统（血压升高、心律失常、心衰、心悸、心绞痛、血压降低心慌、胸闷不适），神经系统（头痛、头晕、精神症状、寒战、出冷汗，视物模糊，烦躁不安）等。这些系统的不良反应发生率虽然不高，但损害较大，后果严重。例如可造成心肌损害、高血压危象、左心衰，中枢神经系统可导致全身抽搐、惊厥、脑水肿等，血液系统可致血小板减少、溶血性贫血，泌尿系统可导致血尿、肾绞痛、肾衰竭。

## 2 引起不良反应的主要因素

### 2.1 药物因素

**2.1.1 中药注射剂的成分复杂，有效成分及毒性成分不十分明确** 中药注射剂是从中药材中提取的，每种中药材中含很多不同类型的化学物质，多者可达 50 种以上，况且大部分中药注射剂是复方制剂，多由 10 种以上中药材组成，其化学成分远远多于单味制剂，成分更加复杂，其中有的是有效成分，有的可能是引发不良反应的物质。

**2.1.2 中药注射剂自身含有多种可能的致敏成分** 中药注射剂中含有多种蛋白质、淀粉、鞣质、色素、黏液、树脂、挥发油等致敏成分，一旦入血，刺激机体产生抗体或致敏淋巴细胞，当再次接触该抗原即发生过敏反应。如双黄连注射液中所含的绿原酸和异绿原酸，不仅具有抗菌抗病毒作用，又是一种高致敏的抗原物质，作为抗原进入机体后可产生高致敏反应。

**2.1.3 中药注射剂中微粒** 中药注射剂中微粒大且多，与其他药物配伍后反应生成的某些聚合物致热原阈值提高，人体输入液体后产生热原样反应，易出现寒颤，发热现象。如复方丹参针用生理盐水或 5% 葡萄糖稀释，后者不溶性微粒明显增多，不符合药典对不溶性微粒的规定<sup>[2]</sup>。

**2.1.4 中药注射剂的工艺标准及质量保证** 中药注射剂在提取过程中提取工艺及设备的陈旧难以除尽杂质，原料的来源、添加剂等均可引起不良反应。还有中药注射剂在包装、运输、储存等各个方面质量的保证和监控恐怕也是引起不良反应的又一重要因素。

### 2.2 医源因素

除过药物本身的因素外，在临床上一些不合理

的中药注射剂的使用也是导致中药注射剂出现不良反应的主要原因：① 辨证论治原则的把握。每种药品都有一定的适应证，中药注射剂应按辨证施治的原则使用，否则容易发生不良反应。如双黄连注射液使用于外感风热、邪在肺卫、热毒内盛者，如果用于风寒感冒，则效果不佳。② 用法用量不符合药品说明书的使用方法和要求。给药浓度过高，速度过快，盲目超量用药等，均可增加不良反应的发生。③ 不合理配伍和使用方法。中药注射剂与其他药物配伍使用时，可能发生的反应难以预测。中药注射剂中某些成分易受溶液酸碱度的影响出现溶解度下降或产生集合物。有报道穿虎宁氯化钠液 100 mL 加克林霉素 0.5 g 静脉滴注时发现液体呈油状物，可见少量絮状物<sup>[3]</sup>。即使是中西药在输液时分段走，这些在血液里边可以停留几个小时的中药也会与此前或此后进入体内的西药发生反应，导致不可知的物质产生，所以，有可能中西药同时进行静脉输入，这是引起中药注射剂不良反应的一个重要原因。

### 2.3 患者因素

不同个体由于遗传基因、体内代谢酶、免疫系统及健康状况等差异，对药物反应也不尽相同。如有人对 3 414 例应用中药注射剂的病例进行回顾性分析发现，发生不良反应的儿童为 268 例，占儿童总数的 39.76%<sup>[4]</sup>。总的来讲，下面几种患者易于发生不良反应：① 过敏体质者。② 体质虚弱、肝肾功能障碍者。③ 婴幼儿、老年人。④ 用药时空腹、饥饿、精神紧张、过度疲倦者。

## 3 如何预防中药注射剂不良反应的发生

### 3.1 减少药源性因素

**3.1.1 工艺流程中质量的控制** 第一是原药材的质量控制。原药材应固定品种、固定产地及采收季节，同时建立药材的指纹图谱，尽量从源头上保证制剂质量的稳定性。第二是生产过程中在确保疗效的基础上应重点控制杂质的带入及微粒的产生。要有效除去杂质、热原，产品澄明度显著提高。第三是上控制中药注射剂中的微粒含量。静脉输液中不溶性微粒主要来自注射剂本身和复配过程两个方面，并且粉针剂的微粒数明显多于水针剂。因此，建议生产企业在产品的选择上最好生产输液成品（以减少复配过程），最好生产水针剂（以避免粉针剂溶解不全产生微粒），同时配备带有终端滤器的输液器具，这是防止输液微粒进入人体的最后一道防线。第四

是注重成品检查。中药注射剂除完成 2005 年版《中国药典》规定的 10 余项检查外, 还应将安全性检查放在突出位置, 如异常毒性、溶血、刺激性实验、过敏性实验等。特别是其中的过敏性实验值得各企业重视, 最好在实验中能找到使用的最佳浓度及过敏反应防治措施。只有这样, 才能达到中药注射剂质量的基本要求, 即“安全、有效、可控”。

**3.1.2 应用时须注意的事项** 用药前认真检查药品, 如果出现浑浊、沉淀、变色、漏气等问题不得使用, 在配液时应注意药液配制的顺序、加药方法, 尤其是粉针剂应注意先将药物充分溶解后, 再加入输液中。

**3.1.3 出现不良反应药物的处理及上报** 一旦出现不良反应, 必须严格保存样品, 并通过医院的监管部门与厂家或主管部门及时联系, 尽量找出发生不良反应的原因所在。

### 3.2 减少医源性因素

**3.2.1 遵循中医理论应用中药注射剂** 据统计, 大约 95% 的中药注射剂是由西医医师在使用, 那么, 如何教会这些西医医师正确用中药就显得格外重要。中药注射剂的应用必须遵循中医的辨证论治原则, 如鱼腥草性凉, 能清热解毒、消痈排脓, 适用于痰热咳喘、痈肿疮毒等证, 但不适用于寒性病证; 清开灵注射液虽为治疗热病的有效方剂, 但只适用于温邪入里所致的高热烦躁和小儿痰热惊厥等, 而恶寒、发热患者不宜应用。

**3.2.2 注意用法用量, 避免联合用药, 严格按照药品说明书的规定使用** 由于中药注射剂的成分复杂, 应尽量避免多种药品混合使用, 保证药品的疗效, 减少不良反应的发生。中药注射剂应尽量稀释后使用, 初次使用滴速不宜过快, 并注意密切观察。

**3.2.3 严格控制用药剂量, 不要随意加大单位体积溶酶中药物浓度** 因稀释后的中药注射液中的微粒数随药物的浓度增加而增加, 应选用药品说明书中推荐的输液。应单独静滴, 不应与其他药物配伍使用, 以免药物相互作用而降低疗效或产生毒副作用。

**3.2.4 加强护理** 根据药物的药理性质合理安排输液顺序, 互相反应的药液在使用中应间隔, 或用生理盐水冲管。严格控制滴注速度, 滴注过快, 会导致药物局部浓度过高, 可使不溶性颗粒在毛细管内聚积, 堵塞而导致头晕、疼痛、刺激性皮炎等。滴注过慢, 中药注射剂容易发生水解、氧化、变色、pH 值改变而导致不良反应的发生。

**3.3 减少患者因素** 用药前医务人员应仔细询问过敏史, 对过敏性体质的病人应慎用或禁用, 使用过程中应密切观察用药反应, 以便早期发现, 及时处理, 避免出现严重的过敏反应。对于儿童, 由于其抵抗力比不上成人, 也更容易出现不良反应, 故使用时应该慎之又慎。

## 4 正确看待中药注射剂

尽管中药注射剂在使用中出现了很多不良反应, 它本身也存在很多需要解决的问题, 但笔者认为, 作为一件新生事物, 注射剂是中药剂型上的改革, 是中医药发展进步的体现, 它的重要性是确实一定程度上提高了临床疗效。作为中药现代化的一个尝试和探索, 它的地位是应当被充分肯定的。

### 4.1 中药注射剂的价值和地位应予以肯定

实践是检验真理的惟一标准, 中药的疗效毋庸置疑, 几千年的医疗实践是最好的证明。中药除口服外, 又增加注射剂, 是因其疗效能够提高。在这些年的临床应用中, 以肿瘤、危急重症以及心脑血管病为例, 中药注射剂在缓解病情、改善症状等方面的临床疗效是有目共睹的。所以中药注射剂从 20 世纪 30~40 年代的柴胡注射液等数种发展到现在的百余种, 也从另外一方面证明了它的生命力。而任何新药的上市, 不管事前做得多么完善, 总会有潜在的不良反应风险存在, 中药注射剂也不例外, 不能由此否定它的价值和地位。

### 4.2 中药注射剂剂型的创新有一定的学术意义

长久以来, 如何进行中药现代化, 如何改良中药剂型一直是摆在中西医学者们面前的一个重大课题。注射剂是人类用药的一大进步: 注射剂生物利用度高、不受消化道影响、起效快、药力强, 故为世人称道, 也是当代世界药品的主要用法。青蒿素的发明曾引起世界关注, 正如有学者指出, 迄今为止我国发明的真正有世界影响力药品只有两种, 其中之一就是青蒿素。它原本是中药, 但它的使用也是注射剂。中药注射剂可以说是中药现代化的一个成功作品, 研发中药注射剂不能说是中药现代化的惟一出路, 但它确实是中药现代化的一个成果。中医学是自然科学, 同时也承载着中华五千年文明, 但它有些古老, 需要现代化。任何有价值的东西都会被保留, 但随着科学的发展和时代的进步, 都会不断因社会的需求而修饰得更为完美。在没有人能指出一条比研发中药注射剂更好的途径来推动中药现代化的背景下, 中药注射剂是一条可以探索和实施

的途径。

### 4.3 中药注射剂能推动中医理论和经验的发展

从中药饮片的功能主治与所制注射剂功能主治的对比中可以看出, 中医药理论和经验对中药注射剂的研发有指导作用, 这是主流。但从另一方面看, 中药注射剂的不断创新发展也能推动中医药理论和经验发展, 两者起到相互促进的作用。

### 4.4 不能过分夸大中药注射剂的优点

在中药注射剂不良反应危机接连发生之前, 除中药无毒的说法外, 还有过分夸大其优点的倾向值得关注。其一是把创新药物的研究几乎全部寄托在中医药上, 认为中药注射剂具有开发世界药品市场的潜力本没有错, 但是如果让中医药承担研发创新药物的“全部希望”, 则是把中药注射剂放在不适当的地位。其二是说中药注射剂有靶向作用。正如有学者指出药物的靶向作用是世界医药界正在研究的一个领域, 现在中药注射剂所含化学成分尚不清楚就把靶向作用加在中药注射剂身上是否言之过早。过急、过早、过大的期盼, 反而会对中药注射剂造成负面影响。

### 5 由中药注射剂安全性问题引发的科研思考

科学研究是解决一切问题的基础。关于中药注射剂不良反应的解决方法, 同样也不能离开科学研究。如果科研跟不上, 仅仅靠着行政措施, 靠着一些权宜之计, 短时间可以, 要彻底解决问题, 还必须依靠科研的力量。目前在中药注射剂方面, 亟待解决的科研问题有以下几种。

#### 5.1 加强临床前基础研究

中药注射剂总体上基础研究薄弱, 对其中的药效物质、致敏物质、作用靶点和作用机理等方面的研究还很不够, 制剂工艺更有待进一步提高和优化, 制剂质量控制水平也有待进一步提高。对于有些药物, 必要时要根据新的国家药监局关于新药研发的标准规范重新进行临床前有关的实验研究。如我国目前新修订的新药含量测定要求是: 以净药材为组成的注射剂所测定的指标总含量应不低于总固体量的 20%, 静脉注射不低于 25%。这对于解决中药制剂成分清楚、疗效确切、安全可靠的要求是一个良好的开端。

#### 5.2 中药注射剂正确的临床使用方法的研究

临床工作包括两方面。第一方面是流行病学调查。对于已经发生严重不良反应甚至死亡的病例, 必须进行回顾性分析, 从里面找到规律, 确定这类药

的适应证、禁忌证以及使用注意事项。合理的剂量、疗程、浓度、给药速度等都要控制。第二方面工作就是建立临床过敏试验的研究。考察皮肤过敏试验或其他的过敏试验方法能否预测患者可能出现的过敏反应, 进一步防止过敏性反应特别是过敏性休克的发生。第三如何应用中药注射剂的研究。中药注射剂如何在临床上安全使用, 使用剂量、方式、适应证、禁忌证、配伍、可能出现的不良反应、毒副反应, 以及出现不良反应及毒副反应的处理措施等等。只有从科学研究的角度能给上述问题比较明确的界定, 那么就可以使临床应用有据可依, 可以极大地降低不良反应的发生。

#### 5.3 中药注射剂的发展需要更多的支持鼓励和帮助

笔者没有更多的研究开发中药注射剂的制剂、工艺等方面的知识与经验, 但作为一个中医临床工作人员深深体会到中药注射剂给患者带来的益处, 无论是疗效还是用药途径都给有相应需要的患者提供了又一条治疗途径。因此中药注射剂需要的是改进、提高和支持, 而不是封杀。希望更多的领导、专家, 相关的工作人员给予足够的支持与帮助。

总之, 随着现代制药技术及设备的更新与发展, 中药注射剂的临床应用越来越广泛。尤其是静脉输液给药, 充分发挥了中药多靶点作用的特点, 并且药效迅速、生物利用度高、不良反应较小, 已成为中药急救治疗的理想方法。如何在充分发挥中药注射剂自身优势的前提下减少甚至杜绝不良反应的发生是事关中药注射剂发展前途, 乃至整个中医药现代化进程的一个重大课题。这个工作量很大, 难度也很大, 需要国家和企业人力、物力的大量投入。相信只有在政府、科研、临床、企业等多方面的不懈努力才能确保中药注射剂的安全。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] 郭海平, 刘军艳, 杨本明, 等. 10种中药注射剂不良反应文献分析 [ J ]. 中国药物应用与监测, 2007, 4(2): 57-59
- [ 2 ] 吴雪梅, 钟智. 中草药针剂与输液配伍的不溶性微粒考察 [ J ]. 中国医院药学杂志, 1999, 19(2): 81-83
- [ 3 ] 陈雅珠, 王玉芬. 注射用穿琥宁与 12种药物的配伍稳定性考察 [ J ]. 中国药房, 2000, 11(5): 229-230.
- [ 4 ] 张惠霞, 陈建玉, 宋成. 3414例中药注射剂不良反应分析. 药物警戒, 2006, 3(4): 232-235.

编辑: 王宇梅 接受日期: 2009-08-24