

中药注射剂的研究进展

The research progress of Traditional Chinese Medicines injection

高颖¹, 郭鹏², 张静泽¹

(武警医学院: 1. 生药学教研室; 2. 药物化学教研室; 天津 300162)

关键词: 中药注射剂; 质量标准; 不良反应

【文章编号】 1008-5041(2009)03-0249-03 【中图分类号】 R961 【文献标识码】 B

中药注射剂是在中医药制剂基础上发展起来的新剂型, 其既保留了中医药特色, 又具有西药注射剂起效快等特点, 中药注射剂在临床治疗中已显现相当重要的作用。中药注射剂是当代中药剂型的突破性创新, 具有重要的学术意义和现实意义, 但它尚未进入成熟的发展阶段。中药注射剂主要有中药溶液型注射剂(含水针和静脉注射剂)、注射用粉针和冻干制品、注射用混悬剂和注射用乳剂。1977年版《中国药典》收录了23种中药注射剂, 但1985年版和1990年版的《中国药典》删除了所有的中药注射剂, 1995年又开始收录, 但仅有止喘灵注射液一个品种。2005年版增加了灯盏细辛注射液和清开灵注射液, 目前2005年版《中国药典》一部收录4种。中药注射剂的研发成为中药现代化的热点之一, 本文重点就近年来有关中药注射剂质量控制方面的研究进展作一简要综述。

1 中药注射剂的临床应用现状

中药注射剂发展速度较为缓慢, 目前在临床用药中占主导地位的中药产品属于中药西制类, 它们的剂型和生产工艺有别于传统中成药^[1]。据统计, 近年来中药注射剂临床用药最多的分别是参麦注射液、生脉注射液和舒血宁注射液; 排名前20位的产品中, 绝大部分是心脑血管类产品^[2]。目前已有国家标准的中药注射剂已达120多种, 主要的应用领域为心脑血管疾病、肿瘤、细菌和病毒感染; 另外, 还有作为西药申报和批准上市的植物药注射剂^[3]。

1.1 心脑血管类

心脑血管疾病主要涉及脑卒中、心肌梗死及合并休克、心律失常、冠心病、心绞痛等。目前使用频率较高的品种

有丹参注射液、川芎嗪注射液、生脉注射液、灯盏花素注射液、黄芪注射液、参脉注射液、参附注射液、葛根素注射液、刺五加注射液、脉络宁注射液、清开灵注射液、醒脑静注射液等。

1.2 抗肿瘤类

中药注射液对肿瘤的药效物质大多由两种以上的化学成分组成, 作用于人体具有多方位、多靶点的特点, 符合肿瘤多因素、多环节致病的机理。虽然直接抑瘤作用较化学合成药物为弱, 但由于具备毒副作用少、不易产生耐药性、综合抗肿瘤效应明显等优势, 临床应用较为普遍^[4]。目前, 临床上常用的抗肿瘤中药注射液有华蟾素注射液、康莱特注射液、鸦胆子油乳注射液、榄香烯注射液、爱迪注射液等。

1.3 清热解毒类

具有清热解毒功效的中药注射剂多用于抗细菌和病毒感染, 用于耐西药的细菌及病毒感染、不耐受抗生素的患者群体。如双黄连注射液、穿心莲注射液、鱼腥草注射液、山豆根注射液等。部分清热解毒类中药注射剂具有抗肿瘤功能。因此, 清热解毒类与抗肿瘤类难以截然划分。

1.4 其它

除以上三大类以外, 中药注射剂在治疗风湿、皮肤病等病种上也显示了一定的优势。如用于治疗风湿性关节炎的有黄瑞香、正清风痛宁、丁公藤、健骨注射液、红茴香注射液等, 以及用于痔疮的消痔灵注射液等。

2 中药注射剂临床应用中存在的问题

中药注射剂在临床上存在的最大问题就是不良反应, 以过敏反应和变态反应居多, 而且不良反应往往比较严重。中药的成分比较复杂, 制成注射剂质量难以控制, 因此临床上必须严格按照使用说明, 规范用药。

2.1 注射剂过度使用

在某些发达国家注射剂使用率控制在4%以下, 而我国

【基金项目】 武警医学院院级科研基金项目 (WY2005-12)

【收稿日期】 2008-10-20; 【修回日期】 2009-01-03

【作者简介】 高颖 (1977-), 女, 籍贯吉林长春, 博士在读, 讲师, 从事生药学及中药质量标准研究工作。

注射剂的临床使用处于自由状态。各级医疗机构使用率相差很大,北京地区三甲医院平均在 10% 左右,随着医院分类等级的下降,注射剂使用率则递增,在农村地区个别医院甚至 75.6% 的处方含注射用药^[5]。使用中药注射剂应严格控制使用剂量,超量使用是造成中药注射剂引起药源性疾病的原因之一,如高剂量使用丹参注射剂可致心动过缓及低血压休克。

2.2 不合理的联合用药

中药注射剂加入输液中静脉滴注或与其它药物配伍现象在临床日益增多,注射剂联合用药可减少注射的次数,减轻患者的痛苦,简化医疗和护理工作的操作。有时还可增加药物的协同作用。但是中药注射液由于成分复杂,在与其他药物联合应用时,可能发生配伍变化,使不良反应的发生率增高。中药注射剂合理用药发生配伍禁忌呈混浊、沉淀、变色、或产生气泡等现象,主要原因为混合后 pH 值发生改变。中药注射剂加入到常用输液中后检查表明,不溶性微粒显著增加,超过药典规定的限度,这种不溶性的微粒易产生静脉炎、静脉栓塞等不良反应^[6]。

3 中药注射剂的质量控制

为保证中药注射剂临床用药的安全,减少不良反应的发生,除了临床上要严格按照药品说明用药外,还必须加强中药注射剂的质量控制体系的完善。

3.1 中药材的选择

中药材是中药注射剂的原料,其质量优劣直接影响到中药注射剂的质量,是导致中药注射剂不良反应发生的因素之一。因此,中药注射剂不良反应的发生与中药材的质量存在一定的相关性。首先,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,存放时间长短等,其药物有效成分含量和毒性也不同。不同的产地、不同的采收季节和加工炮制是否按规范操作,将直接影响中药材的质量。如鱼腥草注射液,鱼腥草注射液的质量标准规定原料药材要用鲜鱼腥草,这就要求药材从采收到提取之间的时间严格控制,如果这个环节没有把好关,则可能造成药材发霉、变质,而带来微生物及其毒素等污染,由此可能导致严重的不良反应^[7]。卢红梅等^[8]采用 GC-MS 分析了 21 个厂家的鱼腥草注射液指纹图谱,结果发现,采用干草和鲜草生产的注射液的指纹图谱之间存在差异。其次,中药材的品种极其复杂,由于各个地方用药的习惯不同,有“同名异物”的现象,使用导致混乱,引起了一些不良后果。同一药材在不同的资料记载中,有的出现了差异,如金钱草在《中华人民共和国药典》中为报春花科植物过路黄的干燥全草^[9],而在《中药大词典》中为唇形科植物活血丹的全草^[10]。所以制备中药注射剂时

必须注重中药材的来源,选择制备注射剂的中药材要根据药典和部颁标准,要选择同科、同属、同种的动物和植物药材才能得到比较一致的疗效。

3.2 制备工艺的选择

中药注射剂的制备工艺是否合理直接影响到中药注射剂的安全性,中药注射剂的原料化学成分很复杂,有效成分往往不够清楚,这是设计制备工艺的难点。生产厂家在生产过程中往往加入一些助溶剂、稳定剂等,这些附加剂进入人体后,也可能会与机体产生反应,生成有害物质。谭晓安等^[11]对 8 种常用中药静脉注射液微粒情况进行了考察,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稳定的成分,在稀释后使药物的溶解性发生变化,或是稀释后发生了水解或氧化反应而导致微粒增加。在提取制备工艺中,一些异性蛋白的沉淀及其他杂质是否完全除去,同时,中药注射剂一般都有颜色,影响了澄明度的检查,这些都可引发不良反应的发生。如银杏制剂,因含有致过敏的银杏酸,带有不良反应的报道,通过改进工艺除掉了该成分,则变得更加安全有效^[12]。某些中药注射剂在制备过程中没有将蛋白质和鞣质完全去除,也极易引起不良反应。鞣质是一种多元酚化合物,从平均分子量及结构看,进入机体后极有可能作为半抗原与血浆蛋白的氨基结合成更大分子的复合物,引起机体的变态反应。鞣质的化学性质活泼,其水溶液放置后会发生氧化和聚合作用生成沉淀,影响制剂的稳定性,并且能与组织蛋白结合导致不良反应的发生^[13]。影响复方丹参注射液安全性的一个重要因素就是蛋白和鞣酸残留,对不同厂家的复方丹参注射液的检查发现,有个别厂家的产品有蛋白质残留,而鞣酸残留却是较普遍的现象^[14]。

3.3 中药注射液标准体系的建立

2002 年国家药品监督管理局颁布《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)》以来,中药指纹图谱的研究成为我国中药研究和产业界的热点。中药成分复杂,以少数指标性成分控制产品质量不能体现中药的整体性,指纹图谱可以对中药进行整体的质量控制,可从整体上反应内在成分的情况,进一步规范中药注射剂的制备过程,有可能最大化的获得药品质量的信息。谢正安等^[15]对不同厂家生产的清开灵注射液进行了指纹图谱研究,用中药指纹图谱相似度计算软件进行计算,结果表明不同厂家清开灵注射液的指纹图谱基本一致,可以利用指纹图谱对其进行质量控制。游松等^[16]以芦丁为内标物,采用 HPLC 法分析银杏黄酮苷,建立了银杏叶药材、中间体及其注射剂中间体的指纹图谱。夏晶等^[17]应用 HPLC 色谱法建立了生脉注射液

的指纹图谱,各成分得到了较好的分离,标准指纹图谱由 20 个特征峰组成。王怡君等^[18]利用毛细管气相色谱法对鸦胆子油乳注射液中的油酸进行分析,建立鸦胆子油乳注射液指纹图谱,确定 4 个色谱峰作为特征指纹峰,并对鸦胆子油乳注射液中的主要成分油酸进行了测定。由于原料药材的不稳定,仪器的不统一等诸多因素,现阶段中药注射剂的指纹图谱标准在实施中可能会出现诸多问题,如何消除仪器、色谱条件的差异,使指纹图谱真正反映药品的内在质量情况,是指纹图谱能否实施的关键^[19]。中药注射剂指纹图谱的建立是一项繁杂的系统工作,也是建立中药注射剂质量标准的核心。

4 结 语

中药注射剂具有生物利用度高,起效快等优点,在治疗心脑血管疾病、肿瘤、细菌和病毒感染等方面有其独特的治疗优势,临床上有广泛的应用。但中药注射剂与传统意义上的中药不同,在给药途径,不良反应等方面有别于传统的中药,其不良反应往往累计多系统、多器官,发生迅速,反应严重。为了充分发挥中药注射剂的特色疗效,需要从安全性、有效性、处方的合理性及工艺制造等方面对中药注射剂进行上市后的再评价。开发中药注射剂不仅能满足临床的需要,同时也是中药产业发展和中药现代化的方向之一,在中医药理论指导下,对中药注射剂进行进一步的研究开发,具有广阔的市场前景。

【参考文献】

[1] 谢升阳,姜丽丽. 中草药注射液的临床应用分析[J]. 医药导报, 2003, 22(10): 728- 729.
[2] 李霖,于芝颖,李玉珍,等. 2003- 2005 年中药注射剂使用情况分析[J]. 中国药事, 2007, 21(6): 433- 435.
[3] 张丽芝,翟光喜. 中药注射剂的发展现状[J]. 中华实用中西医杂志, 2007, 20(17): 1547- 1548.

[4] 何 岚,蔡宇,徐月红,等. 中药注射液抗肿瘤作用机理的研究进展[J]. 中成药, 2004, 26(10): 846- 848.
[5] 魏晓,魏品康. 常用抗肿瘤中药注射液临床运用评价[J]. 中华实用中西医杂志, 2004, 16(14): 2131- 2133.
[6] 于淑敏,丁月芳,夏斌. 中药及其制剂不良反应的评价[J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(3): 76- 77.
[7] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准· 中药成方制剂(WS3- B- 3264- 98)[S]. 第 17 册, 1998: 170.
[8] 卢红梅,梁逸曾,伍贤进,等. 分别用鲜草与干草生产的鱼腥草注射液指纹图谱对比研究[J]. 分析化学, 2006, 34(6): 814.
[9] 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 152.
[10] 中药大辞典(上册)[S]. 上海: 上海科学技术出版社, 1993: 1399.
[11] 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- 50.
[12] 丁水平,杜光,方淑贤. 对中药不良反应的思考[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(8): 505- 506.
[13] 江波,侯世祥,孙毅毅. 含丹参中药注射液鞣质检查新方法[J]. 药物不良反应杂志, 2001, 3(2): 92- 93.
[14] 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- 302.
[15] 谢正安,姚金成,赵绪元,等. 不同厂家清开灵注射液指纹图谱研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(6): 1233- 1235.
[16] 游松,王亮,蒋雅红,等. 银杏叶注射剂指纹图谱的研究[J]. 中草药, 2002, 33(3): 216- 218.
[17] 夏 晶,王钢力,季 申,等. 生脉注射液 HPLC 指纹图谱的研究[J]. 中成药, 2006, 28(8): 1093- 1095.
[18] 王怡君,徐韵梅. 鸦胆子油乳注射液 GC 指纹图谱研究[J]. 中成药, 2006, 28(8): 1095- 1097.
[19] 王 旭,王国荣. 中药注射剂指纹图谱研究的现状和分析[J]. 中国药品标准, 2005, 6(4): 48- 50.

(责任编辑:段姚尧)

关于医学符号的使用

统计学符号不论用哪种字母,也不论大写或小写一律都用斜体。要注意区分拉丁字母和希腊字母。例如均数的符号是字母 \bar{x} , 卡方的符号是希腊字母 χ^2 。自由度的符号是希腊文“ ν ”,不是拉丁文“ V ”。样本的相关系数是英文“ r ”,不能误为希腊文“ γ ”。

化学元素及核素在医学写作时一般多采用符号,都是拉丁字母正体大写。离子态是在右上角用数字加“-”或“+”表示。例如 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 P^{3-} 等等,不采用 Na^+ 、 Ca^{++} 、 P^{+++} 表示。核素的核子素(质量数)应写在元素符号的左上角,例如: ^{131}I 、 ^{32}P 。表示激发状态的 m 写在右上角,例如: ^{99m}Tc 、 ^{133m}In 。在科技论文和专著中不应写核素的中文名称,即不能写成 ^{131}I 碘、 ^{133m}In 、 P^{32} 、 Tc^{99m} 。

(本刊编辑部)