

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

□黄芳华* (国家食品药品监督管理局药品审评中心 北京 100038)

摘要:中药注射剂的临床使用日趋广泛,在疾病的治疗中发挥了较好的作用,同时由其引起的不良反应也渐渐引起人们的注意。本文从中药注射剂的不良反应出发,评述了中药注射剂研发中值得注意的若干问题,主要从开发的立题依据、加强质量控制、注重非临床安全性评价和临床安全性评价等方面进行了讨论。

关键词:中药注射剂 不良反应 开发 安全性评价

近年来,中药注射剂的临床使用日趋广泛,在疾病的治疗中发挥了较好的作用。同时,由其引起的不良反应(Adverse Drug Reaction,ADR)也渐渐引起人们的注意。与普通的中药制剂相比,中药注射剂起效迅速、作用强,由于其直接进入血管、皮下或肌肉组织,且中药成分复杂,使用不合理等因素,使得中药注射液不良反应发生率较高。

目前中药注射剂品种(包括有效成分或有效部位制成的注射

剂、中药复方注射剂,还包括中药注射剂的改剂型品种)申报日益增多,以精神神经系统药物为例,2003年审评的初报品种中,就有将近1/5的品种为注射剂。在这种情况下,中药注射剂的安全性尤其令人关注。本文通过分析中药注射剂的不良反应及其原因,浅析中药注射剂的开发值得注意的若干问题。

一、中药注射剂不良反应概况

1. 中药注射剂不良反应特点

从文献分析,近年来关于中药注射剂不良反应的报道日渐增多,其原因包括:不良反应监测加强,注射剂使用日趋增多,但是也反映了中药注射剂的不良反应的广泛性。中药注射剂ADR反应的特点主要有^[1]:

(1) 不良反应的多发性和普遍性。

中国药典2000年版、卫生部颁标准(中药成方制剂1~20册、新药转正标准1、2册)共收录了72个中药注射剂,而且新的中

收稿日期:2004-02-07

* 联系人:黄芳华,从事中药新药的药理毒理审评工作,Tel: 68585566-449, E-mail: hfh2@sina.com。

[World Science and Technology / Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica] 9

药注射剂陆续批准上市。几乎所有的中药注射剂,如肌内注射的板蓝根、穿心莲、柴胡、双黄连、清开灵、茵栀黄、葛根素以及静脉滴注的复方丹参均出现过不良反应。其中,清热解毒和活血化瘀类的不良反应多于扶正补益类,这也可能与该类注射剂在临床中使用频率高所致。与口服制剂比,中药注射剂 ADR 发生的例次较口服制剂多且重。

(2) 不良反应临床表现的多样性。

中药注射剂不良反应常涉及多系统、多器官。报道较多的是心血管系统、血液系统、呼吸系统、消化系统、皮肤粘膜和神经系统损害。对 1999~2001 年 9 种常用中药注射剂不良反应报告 865 例统计,ADR 以过敏反应为最多^[2],另外,根据 369 例中药注射剂不良反应进行分析,ADR 累及了 8 个类型,主要是全身损害与局部及附件损害,分别占 44.44% 和 32.74%;其次是呼吸系统和消化系统的损害。值得注意的是中药注射剂的 ADR 主要是速发型。据统计,374 例 ADR 的发生时间,在用药后数秒钟至 60 分钟之内的有 256 例,占 70%^[3]。虽然大部分中药注射剂 ADR 发生时间短,且大部分仅是轻微的过敏反应,但严重不良反应亦占到相当的部分。如对 1985~2001 年间路路通注射液、穿琥宁注射液、清开灵注射液、脉络宁注射液的不良反应报道的 279 例统计,其中严重不良反应占 22.59%,可能导致病人死亡的占 1.85%。故

对中药注射剂的不良反应应给予足够的重视^[4]。

(3) 不良反应的不可预知性。

由于中药成分中过敏反应物质的不确定性及过敏种类众多无法通过预试验减少,因而中药注射剂的不良反应存在不可预知性。

(4) 中药注射剂批与批之间不良反应的差异性。

由于工艺技术条件和药材质量、制剂质量标准控制水平的制约,不同厂家、不同批次的中药注射液发生不良反应的类型可能不同,无法做出确切的结论。有些报道的中药注射剂的不良反应就与生产的批次有关。

2. 中药注射剂 ADR 的成因

根据报道的中药注射剂不良反应报告,其 ADR 的原因主要有以下几方面^[1,5,6]:

(1) 中药注射剂质量方面因素。

中药种类繁多,成分复杂,而且中药注射剂的制备工艺复杂,影响因素多,因而引起不良反应的情况特别复杂。如中药材中本身具有的毒性成分、大分子物质,中药注射剂中提纯过程中的杂质等均可能引起中药注射剂 ADR。以过敏反应为例,中药注射剂本身存在的可使机体过敏的物质很多,如动植物蛋白,多肽等大分子物质属于完全抗原,能直接使人致敏;有的是一些小分子化学物质半抗原,进入人体后需与人体蛋白质结合才能使人致敏,可引

起机体过敏的抗原物质称过敏原(或变应原),过敏原进入体内,可刺激机体产生相应的抗体或致敏淋巴细胞,使机体呈敏感状态,若相同的过敏原再进入体内,即可发生超敏反应,从而引起人体组织损伤或生理功能紊乱。

中药及其制剂成为过敏原,除药物本身成分外,其制剂中的添加剂、增溶剂、稳定剂、着色剂、赋形剂及在进行化学合成中产生的杂质和药物本身的氧化、还原、分解、聚合等所形成的杂质均能成为过敏原物质而致机体过敏,从而诱发各种类型的超敏反应。鞣质是致敏的主要原因,故中药注射剂中要求除去鞣质。中药注射剂中的不溶性微粒、制备、提纯过程的杂质的控制未达标准也是中药注射剂 ADR 发生的重要因素。

另外,注射剂内在质量不稳定也是导致疗效不稳定并影响安全性的因素,如贮存时间延长,注射剂发生分解、变质等。药材质量不稳定导致批间差异,工艺条件不一致导致同品种不同厂家不良反应差异,质量标准不完善,标准过低不能保证质量也是导致中药注射剂 ADR 的重要因素。

(2) 使用中的问题。

中药注射剂应严格按照说明书来使用。有些中药注射剂的 ADR 是由于使用不规范造成,如配伍不当、输液选择不当、加药方法不当、滴注速度过快、超大剂量使用、不注意辨证使用等。如对清开灵和穿琥宁与西药配伍进行研

究^[7],发现清开灵注射液与丁胺卡那霉素及 VitB6 配伍会有沉淀产生,穿琥宁注射液与庆大霉素、丁胺卡那霉素、环丙沙星、氧氟沙星配伍立即产生沉淀,这些沉淀不易引起临床注意,使用后容易造成患者输注部位血管堵塞,局部组织发炎,引起过敏,或对患者的心、肝、肾等器官造成损害,引起不良反应。

(3) 机体的差异性。

患者个体差异也是造成中药注射剂的 ADR 的因素之一,如超敏反应的发生,个体之间差异很大。有些过敏体质的人,能对很多抗原物质产生过敏、因而过敏发生与否,机体的反应性起着决定作用。

二、中药注射剂研发中值得注意的若干问题

1. 应重视立题依据

安全、有效、质量可控是药品必须具备的特性,这是研发单位首先应考虑的问题。目前,中药注射剂申报品种有明显的上升趋势,其中中药复方注射剂也较以前有明显增多,特别值得注意。

与其它剂型相比,中药注射剂存在着一些优点,但同时也存在着较大的风险。在《中药注射剂研究的技术要求》(1999 年国家药品监督管理局颁布)^[8]明确指出“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它给药途径者为原则”。因中药注射剂相对其他剂型而言,不良反应多而且重,若口服制剂或

其它剂型即能达到很好的治疗效果时,这时需考虑开发成注射剂的必要性。

首先,中药注射剂应拟用于急、重症。但如用于感冒药,市场上已有大量确认有效安全的药品,这时再开发一个用于普通感冒、而无特殊疗效,甚至仅是改善感冒症状的中药注射液,就显得毫无意义。

其次,与其他剂型比应有明显的优点。注射剂的优点是药效迅速作用可靠、适用于不宜口服的药物、适用于不能口服给药的病人(如不能吞咽或昏迷的患者)可以产生局部定位作用^[9]。若拟制成中药注射剂,应是适合或比较容易达到注射剂的要求者,如有效成分和有效部位更适合于制成注射剂,当然这并非指有效部位和有效成分就一定要做成注射剂,而是指其与中药复方比较而言更容易达到注射剂的要求。另外,口服生物利用度不高者,在药学可行的情况下,可考虑制成注射剂。

中药复方注射剂,因方中药味多,即使一味药中亦含多种成分,存在着很多不稳定的因素,笔者认为不应鼓励中药复方注射剂的开发。即使要进行开发,也尽可能精简处方,尽可能减少各种影响因素。

中药注射剂不应盲目开发,在立题时一定要明确开发的目,认识到其风险性,对利弊进行充分权衡。新药的开发应达到经济效益与社会效益的统一,不能

仅因追求经济效益,而大量进行中药注射剂的开发。

2. 加强质量控制

质量可控是中药注射剂安全、有效的前提条件、基本保证。因而,在中药注射剂的开发过程中应注意质量控制,加强从药材、提取、分离、纯化、制剂全程的控制。

药材的质量直接关系到注射剂是否合格,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。因此应从源头上着手,尽可能使投料的药材质量稳定,缩小批与批之间的差异。实施 GAP 是提高药材质量的重要举措之一。在提取分离纯化过程中,应尽可能除去可能引起不良反应的杂质(如鞣质),去除不溶性微粒等。一个全面的质量标准对于保证中药注射剂的质量有着至关重要的作用。

目前,已对上市中药注射剂进行指纹图谱的研究工作,对新的中药注射剂将指纹图谱列为必需项。虽然指纹图谱有其局限性,但对于中药注射剂质量控制有重要的作用。另外,它还可能用于寻找不良反应发生的原因,如有些不良反应仅发生在某些批次之间,说明这些批次有容易发生不良反应的因素存在。这时可考虑采用指纹图谱对发生 ADR 与不发生 ADR 的不同批次进行药学对比,找出其间的差异,即可能是发生不良反应的部分。若能在工艺过程中除去这些物质,则可能

会显著降低 ADR 发生率。

3. 注重非临床安全性评价

因中药注射剂 ADR 发生的广泛性, 中药注射剂的安全性评价日益受到重视。因受传统观念中药低毒的影响, 有些人对中药毒性反应不甚重视, 使得非临床安全性评价未得到重视, 试验时目的不明或试验设计不合理、观察不细, 均使得非临床安全性信息不充足, 中药注射剂的研发中同样存在这种现象。首先应明确, 中药数千年来基本上是以汤剂用于临床, 另有丸剂、散剂等, 现将其作成注射剂, 给药途径发生了重大的改变; 而且, 在中药注射剂的工艺过程中, 通过大孔树脂、柱层析等技术对成分进行了富集, 在工艺过程中, 加入了其他许多影响因素。这两方面均使得中药注射剂与传统意义上的中药有明显的不同, 故基本无可参考的安全性资料。

国家一直很重视中药注射剂的安全性评价。根据《药品注册管理办法》(试行), 安全性试验应执行 GLP, 新的 GLP 已于 2003 年 9 月 1 日实施, 在中药安全性评价中应严格执行 GLP, 以规范、科学的安全性评价为临床研究和临床安全用药提供信息。与口服制剂相比, 中药注射剂的要求较高, 作为新的中药注射剂, 申报时在非临床安全性评价方面要求提供一般药理学、急性毒性、长期毒性、制剂安全性试验资料, 而且长期毒性需进行二种动物(包括啮齿类和非啮齿类)的研究。试验应合

理设计, 试验过程中应全面、细致观察, 获取充足的安全性信息, 根据药物各自的特点必要时还应深入研究。笔者从审评的品种观察, 中药注射剂的毒性比一般的口服制剂明显, 通常急性毒性试验可求出 LD_{50} , 而且长期毒性试验亦可表现出一定的毒性。这时, 应根据安全性试验结果和有效性试验结果进行综合分析, 权衡利弊, 得出是否能过渡到临床的结论, 并提醒在临床过程中应注意的问题。

根据中药注射剂 ADR 的特点, 应加强其安全性的研究, 尤其是过敏反应。变态反应尤其是 I 型变态反应是中药注射剂 ADR 重要方面。因而与化学药注射剂不同的是, 在《中药注射剂研究的技术要求》(附件一: 有关安全性试验项目及要求)中特别说明了, 中药注射剂除进行全身主动过敏试验外, 还应进行被动皮肤过敏试验。同时, 还应根据药物的作用特点选择其它过敏反应的试验方法。但根据目前申报资料, 大部分未进行被动皮肤过敏反应或进行了该试验但试验方法不合格。其它的过敏试验则几乎不曾见过, 这也是目前中药新药开发缺乏研究性的表现之一。

因中药注射剂的复杂性, 试验时应充分地考虑多种因素, 合理设计。通常临床用药途径为静脉注射, 当进行大鼠长期毒性试验时, 由于给药周期长, 大鼠静注有困难时, 认为可用其他适宜的途径代替。常规情况下大部分试

验采用了腹腔注射, 但在几个中药注射剂品种中大鼠长毒试验采用了腹腔注射给药, 结果出现了明显的腹腔刺激性, 在这种情况下难以判断已观察到的毒性反应是腹腔刺激性所带来的还是药物本身的毒性, 这时应分析这种腹腔刺激性是否制剂不合格所带来的, 还是供试品本身不适宜腹腔注射。若是前者, 应查找制剂方面的原因, 调整制剂因素, 消除刺激性; 若是后者, 则应换用其它给药途径如静脉注射来进行大鼠长毒试验, 以发现药物真实的毒性。

非临床安全性评价是中药注射剂申报不可缺少的一部分, 但我们应明确其价值, 它可为临床研究和应用提供了安全性信息。但同时也有它的局限性, 如种属差异性、动物数有限等, 无法模拟出临床的千变万化的情况。故不能因现进行的急毒、长毒、过敏试验为阴性, 就简单地认为安全性有保障。事实上, 中药注射剂临床前制剂安全性试验结果为阴性, 而实际使用时出现阳性的情况并不少见。也有在临床中已发现过敏反应, 但用这批已致敏的样品进行豚鼠过敏试验, 却未得出阳性结果。这种临床的阳性与动物试验的阴性的情况值得思索。我们期待着有更灵敏的试验来预测临床用药的安全性。

4. 注重监测临床用药安全性, 注意不良反应的发生

在临床研究期间和临床应用期间应密切监控 ADR 的发生, 一旦发生 ADR, 立即停药, 采用相应

救治措施,以防发生严重后果。若该药在临床上拟或很有可能与其它药物配伍使用时,建议进行临床联合用药的研究。

在临床用药时应严格按说明书内容执行,不可随意更改用法,尽量不要与其它制剂同时输注,并加强上市后安全性的评价,一旦发现与药物有关的ADR应及时报道,并及时寻找原因。

目前,尚缺乏对上市后药物安全性和有效性的系统、规范的监测,目前文献中所报道的不良反应大部分是个案,故实际上中药注射剂的不良反应可能比现在报道的更严重。

无论中药注射剂ADR发生在临床前还是临床时,均应对不良反应进行深入的研究。药学、药理毒理、临床三方面是有机结合,而能截然分开,如在临床时发现不良反应,可回到非临床安全性和药理学分析方面,进行相关试验以分析ADR发生的原因。

5. 其他问题

与其它剂型相似,中药注射剂亦存在着同名异方、同方异名的现象。如血塞通注射液和血栓通注射液,两者都是三七总皂苷制成的注射液,但来源不同(前者由三七芦头提取而来,而后者由三七主根提取而来),含量测定项也有所不同,而在临床上却常常同样使用,两者究竟有何不同,建议加强相关研究。

目前中药注射剂改剂型品种日趋增多,如小针、大输液、冻干粉针之间互改,工艺路线发生了

明显的变化,这时应对临床前和临床的安全性和有效性进行系统的研究。即使表面上工艺不作改变,也要考虑药材、制剂过程中的不同所带来的影响,也需对安全性和有效性进行研究。值得注意的是,改剂型立题时应考虑临床上是否确实需要此剂型,不能为增加剂型而增加剂型。

另外,大量的改剂型可能造成不同厂家生产同一品种,但不同厂家生产的品种之间无论从提取工艺上、质量控制上均存在着差异性,在临床上却因名称相同而同样使用,所带来的管理问题亦值得考虑。

关于中药注射剂的仿制问题,虽然新的注册管理办法实施后,允许仿制,但是也不应盲目仿制。我们认为仿制中药注射剂应对该品种的安全性、有效性及质量可控制性等有更全面的认识。一般情况下,安全、有效是中药注射剂仿制的前提,具有较高比例或较严重不良反应的品种,对于被国家不良反应监测中心通报具有明显不良反应的品种,应采取慎重态度。

三、结 语

自20世纪90年代以来,国外已将药源性疾病视为一种新的流行病。临床上新药日新月异,以中药为原料利用现代科学技术制成的各类中药制剂已在临床广泛应用,中药应用的安全性问题已引起世界各国的关注。中医药要真正走向世界,一定要以科学的态

度,实事求是的精神研究中药的不良反应,这也是从更高的一个层次认识和发展中药。

我们一定要以理性的态度来进行中药注射剂的研究,不可盲目开发。必须加强其毒理学研究,以科学的方法客观地反映药物的安全性,对其毒副作用作认真的分析研究和总结,尽快采取措施预防和减少中药不良反应的发生。

参考文献

- 1 韩丽萍,张延军,赵树进. 中药注射剂不良反应的特点及成因. 中国医院药学杂志, 2002, 22(11), 705~706.
- 2 蔡庆群,席萍,丁群彬等. 临床常用9种中药注射剂不良反应分析. 广东药学, 2003, 13(2): 47~49.
- 3 蒋三员,罗治华,张健民. 369例中药注射剂不良反应分析. 蛇志, 2002, 14(3): 15~17.
- 4 高志瑞,韩冬,徐峰等. 中药注射剂的不良反应. 中国新医药, 2003, 2(7), 62~64.
- 5 徐丽华. 中药注射剂不良反应因素分析. 时珍国医国药, 2002, 13(8), 8.
- 6 张淑云. 中药注射剂质量问题浅议. 山东中医杂志, 2002, 21(8), 498.
- 7 罗春阳. 中药注射剂配伍变化研究. 中国药房, 2001, 12(2), 120~121.
- 8 中药注射剂研究的技术要求. 国家药品监督管理局, 1999年颁布.
- 9 奚念朱主编. 药剂学(第3版). 北京:人民卫生出版社, 1994, 164~165.

(责任编辑:刘维杰 郭静)

欢迎投稿
欢迎订阅

ENGLISH ABSTRACTS

Concept of Species and Its Role and Significance in Study of Chinese Medicines

Zhang Tiejun and Wang Wenyan

(Tianjing Institute of Materia Medica, Tianjing 300193)

Gao Shanlin

(Institute of Traditional Chinese Medicine, China University of Materia Medica, Nanjing 210009)

Gao Wenyuan

(School of Drug Science and Technology, Tianjing University, Tianjing 300072)

The concept of species in TCM original is the basic concept and nuclear content of medicinal materials with biological origin and also the fundamental factor which has impact on the safety and effectiveness of Chinese medicines as well as the stability of their quality. This article deeply explores and analyzes the concept of species, discusses some ways and biological essence of the intraspecific variation of Chinese medicinal materials, expounds views and methods concerning species in the study of TCM, points out the important role and significance of species or strains in the safety, effectiveness and stability of Chinese medicines, and finally puts forward views on species and countermeasures for making use of biological diversity.

Key Words: species, intraspecific variation, study and utilization, improved variety

Briefly Analyzing Some Problems in Research and Development of TCM Injections from Untoward Effects of Them

Huang Fanghua

(Center for Drug Evaluation, State Food and Drug Administration, Beijing 100083)

In recent years TCM injections have been widely used in clinical treatment day by day and played a considerable role in the treatment of diseases. Nevertheless people's attention is gradually aroused as to their untoward effects. Starting from the untoward effects of TCM injections this article comments on some problems which are worth attention in the research and development of such injections, for instance, the great attention paid to the basis of selecting development projects, the strengthening of quality control and the emphasis laid on the assessment of non-clinical and clinical safety.

Key Words: TCM injection, untoward effect, assessment of safety

Establishment and Assessment of Ischemia Stroke Sequela Model

Wang Xinlu and Wang Zhonglin (Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014)

Objective : To establish ischemia stroke sequela model of rats so as to simulate the process of human stroke.
Method To make a MCAO model by the method of electrocaogulation and dynamically observe the functional integral of the fine motors of the rats' limbs according to the criteria of BWT score after 3 days of MCAO, synchronously survey the change of pathomorphology in brain tissues and monitor the expression and the apoptosis of neurocytes of GAP-43, P48