

刍议中药注射剂不良反应的原因及防治*

□叶祖光** (中国中医科学院 北京 100070)

张广平 (中药复方新药开发国家工程研究中心 北京 100075)

刘新义 (中国药科大学 南京 210009)

摘要:本文分析了中药注射剂产生不良反应的原因,其中包括原料药材、注射剂化学组成的复杂性、临床上的合理应用等因素。针对其产生不良反应的原因,从加强监管、生产的质量控制和中药注射剂基础研究等角度探讨了中药注射剂不良反应,尤其是过敏反应的防治措施,为解决中药注射剂的安全性问题提供参考。

关键词:中药 注射剂 不良反应 过敏反应

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.06.029

中药注射剂是从单味药或复方中提取有效物质制成的可供注入人体内的灭菌制剂。它是在中医药现代化过程中,根据临床治疗的需要而发展的一种新的中药制剂。中药注射剂起效快、作用强,在治疗临床急症、重症方面具有举足轻重的作用,尤其在心脑血管系统疾病、感染性疾病、恶性肿瘤等疾病的治疗上更具有优势。然而,近年来随着中药注射剂在临床的广泛应用,中药注射剂安全性问题频频发生,从2006年的“鱼腥草注射剂事件”到2008年的“刺五加注射剂事件”、“茵栀黄注射剂事件”,再到最近发生的“双黄连注射剂事件”,中药注射剂的不良反应问题引起了社会广泛的关注,并陷入信任危机。本文分析不良反应的发生原因,对可能的防治策略进行重点讨论。

一、中药注射剂不良反应的成因

1. 历史原因

收稿日期: 2010-11-30

修回日期: 2010-12-08

* 科学技术部国家重点基础研究发展计划("973"计划)(2009CB522800): 确有疗效的有毒中药科学应用关键问题的基础研究,负责人:叶祖光。

** 通讯作者:叶祖光,本刊编委,首席研究员,主要研究方向:中药药理毒理学, E-mail: yezuguang@sina.com。

中药注射剂的研究始于20世纪30年代,自1954年国内工业化生产的第一个中药注射剂—柴胡注射液以来,中药注射剂得到了快速发展,到20世纪80年代中药注射剂已达100多种。1985年以后,对这些已经上市的中药注射剂进行整顿提高后被国家法定标准收载的中药注射剂有72种;经药监部门审批的新药上市及地标整顿以后列入国家标准的中药注射剂105种。由于历史原因,其中许多老产品生产工艺简单。据统计,列入国家标准已知工艺的97种品种中,六成以上的制备工艺都是采用水煎醇沉等传统提取方法^[1]。另外质量标准较低,多数中药注射剂质量标准不完善,只能对于某些成分进行定性定量,而对其他成分缺乏质控指标,其中有8种没有含量测定^[2]。总之,这些老产品大多没有经过系统的药学、药效和安全性研究和严格的审批,故大多存在着工艺落后、质量标准较低、功能主治不规范、注射给药途径选择欠合理等问题,故其安全性存在较大的隐患。

2. 原料与制剂的原因

(1) 药材原因。

中药材质量受产地、采收季节、土质、气候等种植条件的影响,不同产地或基源的同一药材成分差别很大。一些企业用于投料的中药材基原和产地不固定,生产工艺参数过于笼统,造成不同厂家同一品种甚至同一厂家不同批次之间质量波动较大^[3]。中药成分复杂,有的中药材本身就含有毒性成分;有的则含有大分子物质属于完全抗原,能直接使人致敏;有的含有属于半抗原的小分子化学物质,进入人体后与人体蛋白质结合易使人致敏。如果对中药材或原料的化学物质基础研究不够、知之甚少,那么在中药注射剂制备工艺中很难将这些有害物质去除干净,以此为原料的中药注射剂的安全性必然受到影响^[4]。

(2) 中药注射剂本身固有的问题。

中药注射剂内在的质量问题是导致中药注射剂不良反应发生最为主要的原因。现有的中药注射剂绝大多数是混合提取物,其中许多成分不清、药理作用不明,哪些是有效成分?哪些是毒性成分?尤其是哪些是过敏原物质?当前大多数中药注射剂并不完全清楚,这使得中药注射剂质量标准和安全性及有害物质的质控标准不完善。在不少中药注射剂中常含有少量的色素、鞣质、蛋白质等杂质,它们会以胶体形式存在于药液中,进入机体后可能会作为半抗原与血浆蛋白结合成全抗原,引起过敏反应。此外,有一些注射剂中含有难溶性成分,因而其中添加增溶剂、稳定剂等添加剂,这些辅料也是造成注射剂不良反应的原因之一,如中药注射剂常用的增溶剂吐温80可以造成溶血和过敏反应^[5]。中药注射剂成分复杂,易受环境变化的影响,稳定性较差,在不适当的贮存或运输条件下,易发生解聚或聚合反应,影响中药注射剂的质量和安全性。近期发生的鱼腥草注射剂事件、刺五加注射剂事件、茵栀黄注射剂事件和双黄连注射剂事件,经调研证实,或是某些批次产品的助溶剂出现问题,或是因药品运输造成了中药注射剂内在质量不稳定,导致了疗效不稳定并影响其临床应用的安全性^[6]。还有一种情况应当格外关注:若干中药有效成分本身就可以引起过敏反应,例如有人报道双黄连注射剂中的绿原酸^[7-8]、穿心莲注射液中的穿心莲内酯^[9-10]均是注射液中的有效成分,但也可能是导致过敏反应的过敏原。如果引起中药注射剂过敏反应的有害物质与其有效物质是两类不同的化学

实体,我们就设法发现、确定之,然后尽量去除有害物质而保留有效成分;但如果有害物质和有效成分是同一个化学实体,这对企业、学者和管理人员均是个极大的挑战。

3. 临床上不合理的使用

中药注射剂在临床应用中常常需要稀释,或者与其他药物联合应用,中药注射剂成分复杂,在稀释或与其他药物联用时,由于成分间相互作用,可能引起溶液 pH 值发生变化,从而降低某些成分的溶解度或破坏溶胶状态析出沉淀,或因发生氧化、水解、缩合等化学反应而出现浑浊、沉淀、变色、产生气泡等现象,这样由于与其它药物配伍时发生化学反应产生有害物质而造成不良反应的发生。有研究发现:有些中药注射剂与其它溶液配伍后,其中不溶性微粒的数目和粒径大大增加^[11-12],甚至应用不同的稀释液(生理盐水和葡萄糖溶液)也会对中药注射剂的质量产生影响。活血化瘀的灯盏花素与氨基糖苷类药物反应会产生沉淀,清开灵注射液与青霉素注射液有配伍禁忌,还不宜与维生素 B₁、维生素 B₆ 联合用药,与庆大霉素也不能配伍使用^[13]。穿琥宁注射液与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^[14]。

除了上述原因之外,中药注射剂在应用过程中操作不规范,未按照说明书的要求严格操作;稀释剂量选择不当;使用不规范,滴注速度过快(尤其对小孩和老年人);超大剂量使用;没有辨证施治等也可导致不良反应的发生^[15]。

4. 机体因素

不同的个体在种族、性别、年龄、体质、病理状况,尤其是在遗传、新陈代谢、体内代谢酶及免疫系统等方面存在差异,因而对药物产生不同的反应。例如我国两广地区的一些人群先天性 G6PD 缺乏,此类人群抗氧化功能不全,对具有氧化作用的药物容易产生急性溶血反应^[16]。此外,老年人、体弱者、儿童或肝肾功能不全的患者,因其药物耐受性较差,使用中药注射剂的过程中极易发生不良反应^[17]。

二、预防措施和对策

1. 加大监管力度,提高研发和审批技术标准

中药注射剂安全性问题早已经引起药监部门

重视。国家药品监督管理局在 1999 年发布的《中药注射剂研究技术要求》，提高了中药注射剂的研发和审批的技术水平。随后针对中药注射剂不良反应发生较多的问题，为了加强中药注射剂的质量管理，于 2000 年颁发了《关于加强中药注册管理有关事宜的通知》(国药管注[2000]157 号)。通知中规定：暂停中药注射剂的仿制审批，并要求新药中药注射剂应固定药材产地，建立药材和制剂的指纹图谱标准。随后印发《中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)》的通知(国药管注[2000]348 号)。在 2007 年又颁布了《中药、天然药物注射剂基本技术要求》(国食药监注[2007]743 号)。该要求对中药注射剂研发及审批提出了更严格的技术要求。该文件明确要求提供充分的研究资料说明注射给药优于口服给药途径的科学依据，并要求在有效性或安全性方面与同类品种比较具有明显优势；同时强制性要求中药注射剂原料(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。取消净药材入药的中药注射剂，相应的以净药材为原料的注射剂质控标准(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%)也随之取消。中药注射剂保留了有效部位入药，其有效组分应 $\geq 80\%$ ，这 $\geq 80\%$ 有效组分中有 90%成分在其指纹图谱中能够指认，而且其中 60%指纹峰的化学结构要清楚。这就是大家简称的中药注射剂质控标准“6、8、9”。在新的技术要求的指导下，中药注射剂的研发首先要明确注射用药这种给药途径选择的合理性，而且要用实验数据证明，该药品注射给药要明显优于口服等其他给药途径；其次适应症应该是急症、重症。除了上述之外，还应该提供同类注射剂品种的比较研究，体现出该注射剂的优势和特色。如果注射剂为中药复方，则应该提供配伍合理性的依据。在这种情况下，不能简单的应用中医药方剂配伍理论来说明其多药配伍应用的合理性，而是用药理学实验证明“A+B+C……”联合用药的科学性，只有通过和各个单味平行比较实验，证明了配伍后具有增效或/和减毒或/和互补等作用，才具备有配伍的合理性依据。同时再次强调了中药注射剂的非临床安全性评价实验需要在 SFDA 认证的 GLP 中心进行。上述基本规定仅是在申报临床批件的临床前研究的技术要求。在中药注射剂临床研究中还要求和阳性对照药进行比较(非劣性比较甚至

优效性比较)，证明受试药是否具有明显的优势和特色，否则就有可能失去上市的价值。在药学方面，除了上述“6、8、9”质量控制标准之外，还需要对有效部位之外的那 $\leq 20\%$ 部分进行化学研究，明确其化学组成。

在提升中药注射剂新药研发和审批技术要求的同时，药监部门还启动了对已上市中药注射剂的整顿、提高和再注册工作。目前批准上市的中药注射剂大概分两类：一是经过系统的临床前和临床研究并通过药审中心严格审批上市的；二是在 1985 年我国开始对药品实施注册管理以前上市的中药注射剂，本着“先整顿后提高”的准则，对这些老品种进行了整顿和清理，并列入“部颁标准”的中药范畴。这些老品种缺乏系统的研究和严格的审批，故大多存在着功能主治不规范、工艺落后、质量标准较低、注射给药途径选择欠妥等问题。药监局 2007 年颁布了对此类品种“整顿提高”的文件，开始启动“标准提高”工作，从改进工艺、提高质控标准，到规范功能主治全面提升老品种的质量标准，而且尽可能地达到或者接近现行的中药注射剂技术要求标准。

除了上述老品种之外，还有以前曾经经过药审中心审批而上市的注射剂，虽然这些中药注射剂之前进行了系统研究工作，并经过了药监部门的技术把关而批准上市的，但按照现在的技术要求，这些品种也存在着这样或者那样的问题。为了全面铲除中药注射剂的安全隐患，药品食品监督管理局于 2009 年启动了中药注射剂安全性再评价工作，为规范和指导中药注射剂安全性再评价工作，国家食品药品监督管理局于 2010 年 9 月印发了中药注射剂安全性再评价指导原则，其中包括 7 个具体要求的附件，该指导原则从非临床药理学、临床研究、生产工艺、质量控制、临床研究以及风险控制、风险效益评估和风险管理七个方面提出了具体的技术要求。该技术指导根据现有的技术要求提高了研究和质控标准，同时又根据历史遗留的具体情况而区别对待。该文件在多次征求了社会各界，尤其是生产企业的意见基础上几易其稿而成，因此具有科学性和可操作性。

2. 鼓励进行过程质量控制

除了提高中药注射剂标准之外，中药行业正在积极开展中药注射剂生产过程的“过程质量控制”^[18]。包括加强对从原材料到成品的质量控制，其中尤其

特别鼓励和强调的是生产全过程的质量控制。利用在线检测技术对中药注射剂生产过程实施实时监测,从而保证产品批-批的一致性。美国FDA于2004年就颁布了药品生产在线监测的指导原则。目前我国许多中药注射剂生产企业已经或正在采用在线检测技术(Process Analytic Technology, PAT)^[19]进行全过程质量控制。所谓全过程质量控制并不是对生产过程的每个细节都要逐个进行监测,而是指对生产过程中的关键环节(Key Steps)进行监测,其中包括物理参数(温度、压力、水量等)和化学指标(中药注射剂中的有效成分或有毒成分)的检测。化学指标的在线检测目前多采用近红外检测技术。过程质量控制需要工艺(确定需要监测的关键步骤)、分析化学(建立质控的数学模型)以及制药装备(安装检测器、近红外仪、以及计算机自控系统等设备)等多学科的专家密切配合。中药注射剂全过程质量控制技术的推广和普及,将会大幅度提升中药注射剂安全性,从而使药监部门批准的质控标准能够落实到生产实践中,从而保证产品的质量,减少不良事件的发生。

3. 加强中药注射剂基础研究

(1) 加强免疫毒理学的研究。

关于中药注射剂不良反应大致有两个75%:中药注射剂约占全部中药不良反应的75%,而中药注射剂过敏反应约占注射剂不良反应75%。由此可见,中药注射剂过敏反应及其免疫毒性应当成为当前攻关的重点和热点。变态反应、免疫毒性一直是毒理学领域中的薄弱环节。目前预测中药注射剂是否会产生过敏反应主要依靠临床前动物过敏试验来评价,主要是豚鼠过敏试验和大鼠被动皮肤过敏试验。但是现行的实验方法学对于评价中药注射剂的人用致敏性并不敏感,假阴性率过高。往往是临床前的致敏反应性评价结果是阴性,但是在临床上却导致较多的过敏反应病例,这是个国际上共同存在的难题,急需研究建立更为敏感和可靠的评价方法,以提高临床前的不良反应的预测水平,保证用药安全^[20]。因此,结合中药注射剂过敏反应,积极开展免疫毒性的基础研究及其方法学研究,这不仅具有学术价值,而且还有实际应用价值。

加强过敏原物质的筛查研究,中药注射剂主要的不良反应是过敏反应,而找出致敏原是解决过敏问题的关键因素。过敏原又可分为已知过敏原和未知过敏原。引起中药注射剂过敏反应过敏原到底是

已知的,还是未知的?目前有关中药注射剂致敏原的研究虽然取得一些进展,但仍然不尽如人意,也无可靠的中药致敏原快速筛选的手段和方法。如果找不到致敏原,就无法根据致敏原建立相应的质控标准或针对性采取规避措施。而致敏原的研究需要药理学和药理学紧密合作方可取得成功。首先是对中药注射剂的化学组成进行“全信息”的研究,不仅研究其有效组分,而且还要研究那些非有效部分,其中包括那些辅料;其次对这些成分逐一进行毒理学的筛查,尤其是进行过敏反应的试验研究;一旦发现致敏原物质,就要改进生产工艺设法去除之,同时建立相应的检测方法和质量控制标准。

(2) 类过敏反应。

根据中药注射剂的不良反应事件的调研和分析,其中一部分病例似乎不是过敏反应而是一种“类过敏反应”,因为过敏反应一个重要特点是首次接触药物并不发生反应,而是再次药物攻击时才发生过敏反应^[21-22]。但一些中药注射剂却首次注射使用就发生严重的不良反应。一些学者正在深入研究这种类过敏反应,随着类过敏反应研究的不断进展,将会有助于全面地防治中药注射剂的不良反应。无论是过敏反应,还是类过敏反应或其他不良反应,我们不仅要重视实验室研究,而且要大力加强临床研究,尤其是当出现不良反应病例时,除了治疗抢救之外,还要即时对该病例进行全面检查和研究,这是最宝贵的第一手资料。希望管理部门制定中药注射剂不良反应应急方案,在发病的第一时间组织有关专家到达现场,和事发医院的医务人员共同抢救以及深入分析和研究,必要时在征得患者同意并备有各种抢救措施条件下,对患者进行中药注射剂再次攻击的研究,从而进一步的明确不良反应的性质。日本确定小柴胡汤可以引起间质性肺炎的一个重要依据就是让患者再次服用小柴胡汤^[23]。

总之,造成中药注射剂不良反应发生的原因多种多样,既有药物发生不良反应事件的共性问题,也有中药注射剂特有的问题。例如保管、运输而导致的产品质量问题以及在临床应用过程中未能规范合理使用等属于共性问题,可以通过加强管理等措施杜绝之;而中药注射剂一些较独特的问题:过敏及类过敏反应、致敏原、多成分中药注射剂的质量控制标准的建立等则需要化大力气进行研究。只有这样,才能确保中药注射剂合理、安全使用。

参考文献

- 1 衣冉, 屈建, 王凤山. 中药注射剂安全性评价体系研究. 安徽医药, 2009, 13(6):581-585.
- 2 周超凡, 徐植灵. 从含量测定看中药注射剂. 中国中药杂志, 2006, 31(19):1652-1655.
- 3 孙玉刚, 付小平. 加强中药注射剂质量管理的伦理学思考. 医学与社会, 2010, 23(5):56.
- 4 李振旭, 李振宇, 赵润琴, 等. 从研发、生产环节浅析中药注射剂不良反应及对策. 中医药信息, 2010, 27(2):120.
- 5 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. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3):160.
- 6 王号飞. 中药注射剂不良反应的原因及预防. 中医药管理杂志, 2010, 18(6):532-533.
- 7 刘屏. 中药注射剂的过敏反应亟待进行科学系统研究. 中国药物应用与监测, 2010, 7(2):66-69.
- 8 李瑾翡, 黎旸, 陈琪, 等. 注射用双黄连的免疫毒性研究. 中药新药与临床药理, 2008, 19(3):172-174.
- 9 刘新娥, 刘素云. 穿琥宁注射液致过敏反应概况. 实用中医药杂志, 2004, 20(3):397.
- 10 董芳, 刘光增. 喜炎平注射液致变态反应 1 例. 中国实用乡村医生杂志, 2008, 15(7):15.
- 11 张以媚, 林春蓉. 4 种中药注射剂在不同输液中的不溶性微粒和 pH 值的测定. 海峡药学, 2010, 22(7):26-29.
- 12 祁琳, 杨常敏, 张丽香. 12 种中药注射剂与输液配伍的不溶性微粒考察. 内蒙古中医药, 2010, 9:91.
- 13 于宏. 药物联用对中药注射剂的影响. 中国实用医药, 2009, 32(4):190-191.
- 14 张佩英. 中药注射剂不良反应的原因分析及防范措施. 中医临床研究, 2010, 8(2):95.
- 15 丁爱茹. 中药注射剂临床应用中存在问题及对策. 海峡药学, 2008, 20(8):161.
- 16 常富兴, 汤林华. 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症的研究进展. 国际医学寄生虫病杂志, 2007, 34(3):128-131.
- 17 万英, 张涛. 谈老年人安全合理用药. 实用心脑血管病杂志, 2009, 17(1):49.
- 18 吴长辉. 浅谈药品生产的过程质量控制. 海峡药学, 2007, 19(3):111-113.
- 19 胡钢亮, 吕秀阳, 程柯, 等. 近红外光谱在线检测技术在中药领域中的应用展望. 中国中药杂志, 2003, 12(28):1117-1119.
- 20 梁爱华, 李连达. 中药注射剂的现状和问题. 中国中药杂志, 2007, 32(11):1118-1120.
- 21 程芳, 史艳秋, 秦慧迪, 等. 药物类过敏反应生物标志物探究. 生命的化学, 2008, 6(28):795-798.
- 22 张玉梅. 警惕中药注射剂的类过敏反应. 中国社区医师(医学专业), 2009, 23:23.
- 23 筑山邦规, 田坂佳千, 中岛正光, 等. 小柴胡汤による薬剤性肺炎の 1 例. 日本胸部疾患学杂志, 1989, 27(12):1556.

Reasons Causing Adverse Drug Reaction of TCM Injection and Its Prevention and Treatment

Ye Zuguang¹, Zhang Guangping², Liu Xinyi³

(1. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. National Engineering Research Center for R&D of TCM Multi-ingredient Drugs, Beijing 100075, China;

3. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: The reasons ranging from raw material quality and complex of chemical composition to producing process and proper use in clinical practice, which were reported to cause adverse drug reactions (ADR) of TCM injection, were explored. And based on the possible causes above mentioned, some measures to prevent and treat ADR of TCM injection, especially hypersensitive reaction, were discussed, including strict-management, in-process quality control in production, and basic research on chemical entity of antigen contained in the injection.

Keywords: Traditional Chinese medicine, Injection, Adverse drug reaction, Hypersensitivity reaction

(责任编辑:张志华 李沙沙, 责任译审:叶祖光)