

鱼腥草注射液再研究概述

□李连达* 张金艳 (中国中医科学院西苑医院实验研究中心 北京 100091)
孙伟伟 (北京中医药大学基础医学院 北京 100029)
(中国中医科学院西苑医院实验研究中心 北京 100091)
李贻奎 (中国中医科学院西苑医院实验研究中心 北京 100091)

摘要:针对中药注射剂出现严重不良反应的问题,本课题以鱼腥草注射液为研究对象,进行了4年多的实验及临床回顾性研究,以探寻其不良反应发生原因,分析其临床有效性及安全性,为进一步提高药品质量与安全性,恢复临床使用提供科学依据,为解决中药注射剂安全性的共性及个性问题提供参考。

关键词:中药注射剂 鱼腥草注射液 不良反应 实验研究 回顾性研究 综述

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.06.030

中药注射剂是将传统中医药理论与现代制剂工艺相结合而发展起来的中药新剂型,具有起效快、作用强的优点,又在一定程度上保留了中医药特色,因此在临床上得到了广泛应用。从1985年我国《药品管理法》颁布执行以来,经国家正式批准生产使用的中药注射剂已有134种^[1]。近20年来,随着现代科学技术的发展和应用,中药注射剂的研发和工艺优化得到了进一步发展,形成了一批受欢迎的中药注射剂品种,在一些急重症,尤其是病毒性感染,心血管疾病以及肿瘤等方面显示出了独特的优势。据统计,2005年^[2]我国中药销售额最高的前8位都是中药注射剂;我国21省市1412家医院,中药采购额最高的20个品种中,16个是中药注射剂,且前5位都是中药注射剂。中药注射剂在危重患者治疗及急救中有重要意义,不应忽视,不可替代。

然而近年来曝光的中药注射剂严重不良反应

事件,使整个中医药事业遭受了巨大冲击。由于目前临床使用的中药注射剂多数是20世纪80年代以前研制的品种,受当时的研发技术条件等多因素制约,中药注射剂存在很多问题没有解决,如成分复杂、生产工艺落后、质量标准要求低、及临床用药不合理、缺乏上市后再评价等等。据统计^[3],在1960~1993年的780篇报道3009例中药引起的药物不良反应(Adverse Drug Reaction, ADR)中,中药注射剂仅占6.3%;然而1990~1999年的460篇报道1291例中药不良反应中,中药注射剂高达55.62%。因此,对中药注射剂进行全面、系统的研究,解决安全性的共性及个性问题迫在眉睫。

鱼腥草注射液是20世纪70年代研制的清热解毒类中药注射剂,由鱼腥草鲜品经重蒸馏提取后加入适量增溶剂吐温80制成,主要成分为甲基正壬酮、癸酰乙醛、癸醛、月桂醛等,药理研究表明具有抗病毒、抗菌、抗炎、解热、镇咳,增强机体免疫力等多种功效,临床广泛用于呼吸系统、泌尿系统等感

收稿日期:2010-11-25

修回日期:2010-12-10

* 通讯作者:李连达,本刊学术顾问,中国工程院院士,博士生导师,主要研究方向:中药药理学, Tel:010-62874069, E-mail: lilianda1934@163.com。

染性疾病。经过 30 余年基础和临床的研究和应用,鱼腥草注射液因其良好的疗效及低耐药性,在临床上得到了广泛应用和认可,被称为“中药抗生素”。在我国抗击非典和禽流感等重大疾病的关键时刻,该药都被列入卫生部推荐用药名单中。然而 2006 年,鱼腥草注射液的安全性问题暴露出来。国家药品不良反应监测中心监测数据显示:含鱼腥草的 7 个注射剂品种,1988~2006 年发生不良反应病例 5000 多例,其中严重不良反应 222 例,死亡 35 例,引起的不良反应主要为过敏性休克、全身过敏反应和呼吸困难等。因此,2006 年 6 月 1 日,国家食品药品监督管理局发布紧急通告^[4],在全国范围内暂停使用和审批 7 类鱼腥草注射剂。在此之前,我国有近 200 家鱼腥草注射剂生产企业,年产量达 6 亿支,患者使用量达 1.8 亿人次。据不完全统计,此次叫停已导致大部分以鱼腥草注射剂产品为主的生产企业面临倒闭,数万名员工已经或正在面临失业,大量种植鱼腥草的农民将失去经济来源。鱼腥草的种植、加工、提取、成药等整个产业链的价值近百亿元损失。因此,对鱼腥草注射液不良反应的原因进行全面分析研究,改进工艺,消除其中有害成分,从而使其恢复使用是亟待解决的重大问题。

本课题以鱼腥草注射液为研究对象,对其不良反应的原因进行了 4 年多的研究,以期找到其中的有害成分/致敏原,并对其致敏机制进行研究;进而提高药品质量与安全性,为恢复临床使用提供科学依据。

一、实验研究

1. 鱼腥草注射液致敏原的研究

对鱼腥草重蒸馏液和鱼腥草简单水提取物进行小鼠急性毒性的比较试验。结果表明鱼腥草重蒸馏液无毒、无致敏性,而鱼腥草简单水提取物则毒性明显,说明生产工艺不规范是鱼腥草注射液发生不良反应的原因之一。

采用 Beagle 犬类过敏试验方法对鱼腥草重蒸馏液和增溶剂吐温 80 进行比较。结果表明,鱼腥草注射液中的主要致敏物质是 1%吐温 80^[5]。

通过使用不同浓度的吐温 80 溶液与 RBL-2H3 细胞体外共孵育的方法,观察吐温 80 对 RBL-2H3 细胞的直接诱导脱颗粒作用,发现高浓度吐温 80 可以导致 RBL-2H3 细胞组胺和 β -氨基己糖苷酶

的释放率呈浓度依赖性增加;Annexin-V 荧光染色检测(流式细胞仪检测和荧光显微镜观察)发现吐温 80 可以导致 RBL-2H3 细胞膜磷脂酰丝氨酸外翻呈浓度依赖性增加;使用含钙与不含钙缓冲体系进行孵育,发现 β -氨基己糖苷酶释放率没有显著性差异。结果表明高浓度吐温 80 的致敏机制与其不依赖于 IgE 抗体和细胞外游离钙离子的情况下直接诱导肥大细胞脱颗粒、释放过敏性介质有关^[6]。

通过高浓度吐温 80 与健康人血清体外孵育、ELISA 方法测定反应体系中 SC5b-9 C4d、Bb 含量的方法,观察吐温 80 对人补体系统的激活作用及可能的激活途径。结果显示,高浓度吐温 80 可以激活人补体系统,该作用通过激活旁路途径实现^[7]。

2. 吐温 80 致敏作用和体外溶血作用的量效关系研究

通过豚鼠、BN 大鼠^[8]、比格犬、食蟹猴的致敏试验以及体外溶血性试验,观察吐温 80 致敏性和溶血性的量效关系。结果显示,吐温 80 的致敏作用和体外溶血作用存在明显的量效关系,降低吐温 80 的浓度和用量,可减少过敏和溶血性反应的发生率,并降低反应程度。

3. 鱼腥草注射液改进后的新制剂的安全性研究

采用食蟹猴的类过敏试验,观察国内两个厂家分别提供的、降低吐温 80 浓度的鱼腥草注射液新制剂。结果显示:雅安三九生产的含 0.25%或 0.3%吐温 80(南京威尔)的鱼腥草注射液及湖南正清生产的含 0.25%吐温 80(广州化学)的鱼腥草注射液,静脉滴注给食蟹猴,均未出现典型类过敏反应。

二、临床再评价的回顾性研究^[9]

我们收集 1994~2008 年 100 篇静脉用鱼腥草注射液大组病例的临床研究文献,进行临床有效性分析,主要治疗呼吸系统、泌尿系统、消化系统、心血管系统等疾病,共 8200 例,其中有效病例 7460 例,有效率为 90.98%。该结果表明,静脉用鱼腥草注射液疗效确切、起效快,具有重要临床应用价值。

收集 1999~2006 年 31 篇静脉用鱼腥草注射液临床研究并对安全性进行观察的大组病例报告,进行临床安全性分析,在 3881 例病例中,发生不良反应 40 例,不良反应发生率为 1.03%。该结果表明,静脉用鱼腥草注射液不良反应发生率较低。

收集 1992~2008 年 126 篇静脉用鱼腥草注射液不良反应的个案报道,共涉及不良反应 201 例(因无用药总人数,无法计算不良反应发生率)。其中过敏反应 123 例(过敏性休克 64 例),占不良反应的 61.19%;死亡 6 例(占不良反应的 2.99%)。对不良反应发生时间进行分析发现,0min~1d 内出现反应的有 198 例(占不良反应发生总例数的 98.5%),其中首次滴注鱼腥草注射液后 0~15min 内出现的有 179 例(占不良反应发生总例数的 89.1%),0~30min 内出现的有 192 例(占不良反应发生总例数的 95.5%)。这些数据表明,静脉用鱼腥草注射液的主要不良反应类型是急性类过敏反应。

三、讨论

鱼腥草注射液不良反应发生的原因有两方面,一方面是药品本身的问题,而另一方面则是临床不合理用药,例如盲目扩大适应症,大剂量、高浓度给药,特别是中西药注射剂混合应用等,都是诱发严重不良反应的诱因。因此严格控制合理用药,十分重要。

鱼腥草注射液致敏原的研究:高浓度吐温 80 是鱼腥草注射液的主要致敏物质;其过敏类型多属于类过敏反应。生产工艺不规范也是鱼腥草注射液发生不良反应的原因之一;鱼腥草重蒸馏液使用安全,而简单水提物不宜用于注射液的生产。高浓度吐温 80 的致敏机制是不依赖于 IgE 抗体和细胞外游离钙离子的情况下直接诱导肥大细胞脱颗粒、释放过敏性介质;吐温 80 可以激活人补体系统,该作用通过旁路途径实现;吐温 80 的致敏作用和溶血作用存在明显的量效关系:吐温 80 浓度为 5%、2% 和 1% 时,可致明显类过敏反应甚至死亡;0.5% 时,部分动物出现轻度可疑反应;低于 0.3%~0.25% 时,则无明显不良反应。结果表明,低浓度吐温 80 是安全的;鱼腥草注射液改进后的新制剂:含 0.25% 或 0.3% 吐温 80 对比格犬和食蟹猴均无明显致敏作用

及其他不良反应,其安全性显著提高。

静脉用鱼腥草注射液临床疗效确切、作用显著、起效快、不良反应发生率较低,其不良反应类型以急性类过敏反应为主。因此,静脉用鱼腥草注射液二次研究与再评价的重点应以安全性评价为主,特别是对急性类过敏反应进行有针对性的重点研究。

在鱼腥草注射液再研究与临床再评价基础上,在提高药品质量与安全性的基础上,在修改说明书、严格控制临床合理用药的基础上,建议有条件、有选择的恢复部分药厂产品的临床应用,成熟一个恢复一个。切忌一哄而上,所有药厂全部恢复生产与应用,凡是未经再研究与再评价工作,未能提高药品质量与安全性,未达到安全用药标准者,目前均不应恢复生产与应用,应防止多家生产,质量失控的混乱状态发生。

参考文献

- 1 张东风,要科学审慎的对待中药注射剂. 中国中医药报, 2009-03-13 (3).
- 2 吴嘉瑞, 张冰. 基于病案时对照分析的中药注射剂致过敏性休克流行病学特点研究. 2008, 19(5):404-407.
- 3 WANG Z Z, LIU T, LING Y. Discussion on the safety of traditional Chinese medicine injections. Chin J Pharmacovigilance, 2006, 3 (4): 229-231.
- 4 国食药监安 [2006]218 号 [EB/OL]. <http://www.sfda.gov.cn/WWS01/CL0087/14804.html>, 2006-06-01/2010-10-18.
- 5 张美玉, 李贻奎, 张嘉, 等. 鱼腥草注射液过敏及类过敏实验研究. 中国现代应用药学, 2009, 26(8):611-614.
- 6 张嘉, 李澎, 李贻奎, 等. 吐温 80 诱导 RBL-2H3 细胞脱颗粒作用研究. 现代免疫学, 2009, 29(3):240-245.
- 7 张嘉, 李贻奎, 李连达, 等. 补体系统激活再吐温 80 导致类过敏反应中的作用. 毒理学杂志, 2009, 23(6):457-459.
- 8 张嘉, 李连达, 李贻奎, 等. 鱼腥草重蒸馏液与两种增溶剂配伍后的致敏性比较. 毒理学杂志, 2009, 23(1):47-49.
- 9 李连达, 张金艳, 何萍, 等. 静脉用鱼腥草注射液临床研究. 科技导报, 2010, 28(16):36-47.

Overview of the Rediscovery of Houttuynia Cordata Injection

Li Lianda, Zhang Jinyan, Sun Weiwei, Li Yikui

(Experimental Research Center, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract: To solve the severe drug adverse reactions of TCM injections, we researched *Houttuynia cordata* injection as an example, through experimental studies and clinical retrospective studies which were carried out over 4 years, we tried to search the reasons of adverse reactions and analyzed its clinical efficacy and safety. The ultimate goal is to elevate quality and safety of drugs, provide scientific facts and solve the commonness and personality problems of TCM injections.

Keywords: TCM injection, *Houttuynia cordata* injection, Adverse reaction, Empirical study, Retrospective study, Overview

(责任编辑:张志华 李沙沙,责任译审:叶祖光)