

中药注射液临床不良反应的机制分析及预警理论研究思路探讨*

□李澎涛** 都文渊

(北京中医药大学 北京 100029)

摘要:本文在综合分析中药注射液临床不良反应发生的皮肤损害和休克报道文献的基础上,结合既往研究成果和当今相关学科理论进展,提出从过敏机制分析皮肤损害和从微循环损害病理过程,探讨中药注射液临床不良反应发生发展规律和病理机制,试图在发现机理的基础上,建立临床不良反应的预警方法,为中药注射液的安全应用提供理论与技术保证。

关键词:中药注射液 休克 皮肤损害 免疫 微循环

doi: 10.3969/j.issn.1674-3849.2010.06.031

中药注射剂临床不良反应已经成为中药现代化发展的巨大障碍。其中,过敏性皮肤损害是临床最常见的不良反应。而休克是最严重,甚至导致死亡的不良反应。不良反应报道例数较多的产品有清开灵注射液、双黄连注射液、丹参注射液、鱼腥草注射液、板蓝根注射液等 21 种,已成为中药注射液临床发展的重要制约因素^[1-2]。近年来,尽管生产企业和研究人员开展了系列的生产质量管理研究,并提高了产品的工艺水平^[3],但实质问题仍没有获得有效地解决。其重要的原因就是哪些物质引发了临床不良反应,其引起不良反应的病理生理机制与发展规律是什么?阐明这些问题,才有可能有目的地开展中药注射剂生产过程的质量控制,而且可据此提出预警条件,奠定中药注射剂临床不良反应预报研究的技术基础。

全面分析中药注射剂引发临床不良反应的临床特征,以及国内外关于休克和过敏性皮肤损害机制的研究,结合我们既往的工作结果,对中药注射剂研究现状分析和发展展望如下。

一、从质量控制出发的安全性生产措施并未能够有效避免中药注射剂不良反应的发生

一直以来,认为中药注射剂发生不良反应,特别是引起休克的原因,是中药注射剂质量不达标,也即中药静脉注射给药发生的休克等不良反应是由于生产工艺的提取、配置过程中,混杂物质未能获得有效控制而存在于注射液中所致。因此,各生产企业加大了制剂工艺过程的质量控制,特别是 2001 年后,几个主要的中药注射液生产企业实现了指纹图谱质量控制和生产全过程的标准化,但是,临床应用中仍有休克、皮肤损害等不良反应的发

收稿日期: 2010-11-19

修回日期: 2010-12-09

* 国家自然科学基金重大专项课题(90709052):中药注射剂有机酸类成分引发休克的机制以及预警条件的探索,负责人:李澎涛。

** 通讯作者:李澎涛,本刊学术副主编与编委,教授,博士生导师,主要研究方向:中药注射液安全性评价,Tel:010-84013206,E-mail:Lp-tao@263.net。

生。可见,注射液本身药物成分导致休克的因素当为重点研究的对象。

二、必须从新的视角审视不良反应发生的机制 才有望使中药注射剂不良反应获得有效的解决策略

传统的过敏反应机制不仅不能完整地解释皮肤损害现象,更难以对休克表现作出合理解释。对于中药注射剂引发休克,既往主要着眼于导致过敏反应的有害因素^[4]。应该说这与青霉素等许多化学及生物药的临床过敏反应先入为主理念的影响有关。诚然,中药注射剂临床发生的休克有属过敏性休克者,在相关机制研究中发现鞣质是致敏的主要因素,鞣质是一种多元酚化合物,从平均分子量(一般>1000)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^[5];其次是蛋白质、肽类进入体内,可刺激机体产生相应的抗体而造成过敏反应等。但是,从临床发生的休克案例来看,休克的发生可存在于首次用药、数日用药后和大量用药的过程中;即有迅速休克者,也有逐步衰竭后呈现休克死亡者,无规律可循^[6-7]。因此,单纯以过敏性休克概括中药注射剂不良反应具有一定的片面性。

中药注射剂发生休克的反应具有多样性,血管性因素导致血流动力障碍多于过敏反应。但是,从已经发生的休克反应及抢救结果来看,多数案例并没有像青霉素过敏休克的抢救那样成功。主要是因为其发生常常隐匿,呈渐进加重过程,出现休克征象时循环已近衰竭,并呈现大循环障碍与微循环异常不协调甚至矛盾的血流动力障碍。综合分析显示,这是一种以微血管损害为起源的血流动力障碍,进而发生休克的病理生理过程。

三、中药注射剂药效成分在不良反应发生上的作用要进行科学分析和高度重视

从临床发生不良反应的病理过程分析,无论是快速发生的荨麻疹、皮肤红斑,还是缓慢发生的猩红热样药疹、紫癜型药疹,均表现出了过敏反应的特性,属于抗原—抗体反应或抗原—淋巴细胞反应。一般认为,能够成为抗原的物质首先就是动物蛋白、多肽等大分子物质类的完全抗原,其进入人体内能直接使人体致敏^[8-9]。其次是半抗原,半抗原为小分子化学物质,进入人体后必须先与某些大分子物质如蛋

白质等作为载体相结合,才能形成半抗原—载体复合物,引起机体对该种药物的特异性免疫反应^[10]。作为中药注射剂,虽然其中多为低分子量化合物,但从发生皮肤损害的几率来看,以含有蛋白和多肽等大分子物质的注射剂发生皮肤损害反应的为多。我们对清开灵注射液的药效物质基础研究中,证实胆酸和水牛角、板蓝根中的蛋白及小分子肽类能够成为抗原或半抗原物质而造成过敏反应。因此,探讨中药注射剂引发皮肤损害首先以蛋白类物质引发过敏反应的机制研究入手。

发挥治疗效应的药物组分具有在一定条件下引发血流动力障碍而致休克的倾向。我们在国家“973”项目——“方剂关键科学问题的基础研究”中,通过化学与药理学密切结合,从细胞和整体动物多个层次,以及多种动物的比较分析,对清开灵注射液的药效物质基础与作用原理的基础研究获得了大量有价值的信息,与清开灵注射液临床不良反应密切相关的药效物质获得了明确。其中,金银花中以绿原酸为核心的有机酸部分属于清开灵注射液的药效组分,在阻抑炎症反应上具有突出的效应,但其对血管内皮细胞的影响进而导致血流动力障碍又可引发休克病理生理过程。其他在临床发生休克不良反应的中药注射液如双黄连粉针、鱼腥草注射液、正清风痛宁注射液、穿琥宁注射液等等均含有较大量的有机酸类物质。因此,研究该类物质引发休克的量—时—害规律,从而制定安全的用量和浓度范围,并明晰可靠的预警条件,是该类注射液“毒性物质”基础研究服务于生产与临床实践的关键科学问题,具有重要的现实意义和经济价值。

四、完全祛除中药注射剂中的具有引发不良反应的药物成分不是理想的解决问题的办法

将具有引起过敏倾向的蛋白和肽类物质完全从注射液中清除掉,可能是解决中药注射液过敏反应的最有效办法。但事实上,这样做是不理想的。原因一是我们不知道哪类蛋白和肽类导致过敏,在什么情况下如何引发过敏,而且很多中药的蛋白和肽类物质是具有重要药效的物质,如去掉胆酸和水牛角则清开灵注射液的退热效应会大大降低,故一味追求去除这些物质的做法缺乏科学依据;原因二是工艺问题,蛋白和肽类不仅是动物药,很多植物药也有很高含量,工艺上分离去除不仅有难度而且可能损

害其他药效物质的存在,而降低药效增加成本。静脉给药中很多现代药物如蛋白和氨基酸类制剂成为临床重要的营养支持方法,所以说,并不是蛋白和肽类不能静脉给药。目前的关键科学问题是,无论是来源于植物还是动物的蛋白和肽类,它们导致过敏反应的类属、途径以及和机体生理病理状态、个体反应性的关系是什么?在一个复方配伍后过敏反应是否发生了改变等等。

五、控制药物构成中的组分配伍比例和“有害物质”的作用浓度可有效地避免不良反应的发生

清开灵注射液中的绿原酸等有机酸成分,除金银花外,还存在于栀子中,但在去除金银花后该类成分大幅度减少的情况下,经过再配伍的量效筛选后,保持和提高了药效但休克不良反应等毒性获得消除。并且,以含有绿原酸等有机酸类成分的栀子为君药的通络救脑注射液的开发临床试验显示了优良的安全性,基础研究的多次大样本重复实验未出现可发生休克的病理生理学表现。但是,这些导致休克发生的药效物质产生不良反应的最低血液浓度、最短应用时间,以及导致休克病理生理过程的机制是什么,尚未清楚。我们正在开展的工作中,以当今多个中药注射液中均含有的有机酸类成分对象,采用细胞生物学、药理毒理学等方法,利用组织化学、免疫组织化学、酶联免疫、免疫印迹和基因分析等技术,在血小板、白细胞、内皮细胞和血管平滑肌等多个环节,从培养离体细胞和整体动物实验互相印证的角度,初步阐明了有机酸类成分引发休克的量—时—毒关系,为含有该类成分的中药注射剂的研制和内控标准的制定提供基础数据,并可提出建立中药注射剂不良反应预测方法的预警条件。

六、现代免疫机制的研究为中药注射剂蛋白质类物质导致皮肤损害的机制分析和预警方法理论研究提供了可行的思路与技术手段

现代免疫学的研究中,对于皮肤过敏性损害的病理生理过程和相关机制有较为深刻和明确的结论。肥大细胞是分布在皮肤组织中的重要细胞成分,其激活的途径可以是细胞表面 IgE 抗体 Fc 段与 FcεRI 相结合后,当 IgE 抗体同再次入侵的特异性过敏原结合后产生脱颗粒;还可以是多肽类等物质直接引起肥大细胞脱颗粒^[4]。从而释放多种炎症介质和

细胞因子,引起血管通透性增加、白细胞浸润和激活,组织破坏、结缔组织增生和重塑等,形成皮肤损害。同时,肥大细胞释放的物质还促进了树突状细胞的分化成熟。因此,认为 IgE 是重要的始动因素,其为致敏原刺激 B 淋巴细胞所产生。作为最上游的始动因素还有与药物过敏有关的 T 淋巴细胞,主要是 CD₄⁺和 CD₈⁺表型^[12],在药物诱导的迟缓型皮肤反应中涉及了以皮肤为原宿地的 T 淋巴细胞群,药物斑丘疹皮肤中表达了浸润到表皮间的 T 淋巴细胞主要为此 2 种表型,并产生炎症细胞因子^[13-14];而且,药物皮肤反应病人的外周淋巴细胞表达高水平的皮肤淋巴细胞相关抗原——CLA,作为嗜酸性粒细胞主要分化因子的 IL-5 也高表达^[15-16],这些均可引起皮肤基底细胞层损伤。另外还发现,药物的淋巴细胞致敏还与机体不同的病理生理状态有关,其中,肝微粒体氧化酶系统能够改变敏感程度。这些规律性的认识为我们的研究设计展示了一个良好的切入点。

可以认为,以上述理论与方法为依托,以当今临床常用的发生皮肤损害反应的中药注射液中含有的蛋白和肽类成分为研究对象,按照动物来源和植物来源两大类,并分别出分子量不同范围,开展来源于动物和人的免疫细胞的过敏反应筛选,同时,结合过敏性皮肤损害动物模型的制作原理,进一步分析筛选出的蛋白或肽类引发皮肤过敏性损害的机制。在此基础上,采集曾发生中药注射剂皮肤损害的患者的白细胞,进行致敏效应观察,并分析其基因表型的特征性。通过上述工作,阐明中药蛋白质类成分导致过敏性皮肤损害反应机制,进而提出建立以淋巴细胞为载体的中药注射液过敏的个体应用预警方法,是解决中药注射液应用预防过敏性皮肤损害的有效途径。

参考文献

- 1 鲁仲平. 中药注射剂不良反应统计分析. 中国药物警戒, 2009, (12): 729-732.
- 2 曾聪彦, 梅全喜. 11 种常用中药注射剂不良反应文献调查与分析. 今日药学, 2009, 19(12): 30-34.
- 3 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.
- 4 孙燕燕. 中药注射剂致过敏性休克综合报道. 河北医药, 2005, 27(3): 231-233.
- 5 郑林, 王永林, 王爱民, 等. 注射用复方荛蕤冻干粉针除鞣质工艺研究. 中国中药杂志, 2007, 32(17): 1811-1813.
- 6 洪月懿. 中药注射液致过敏性休克综述. 实用中医杂志, 2006, 22

- (5):321~332.
- 7 邵晓慧, 赵晓义, 李静. 五种中药注射液 199 例不良反应文献分析. 山东中医药大学学报, 2005, 29(5):367~368.
 - 8 Williams CMM, Galli SL. The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. J Allergy Clin Immunol, 2000, 105:847.
 - 9 Bradding P. The role of the mast cell in asthma: a reassessment. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2003, 3:45.
 - 10 Yawalkar N, Egli F, Hari Y, et al. Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions. J Clin Exp Allergy, 2000, 30 (6): 847~855.
 - 11 李涛, 何韶衡. 肥大细胞与树突状细胞的相互作用. 上海免疫学杂志, 2003, 23:340.
 - 12 Teraki Y, Shiohara T. IFN-gamma-producing effector CD₈⁺ T cells and L-10-producing regulatory CD₄⁺ T cells in fixed drug eruption. J Allergy Clin Immunol, 2003, 112(3):609~615.
 - 13 耿稚江译. 药物过敏反应的机制. 国外医学情报, 1999, 29(2):36~38.
 - 14 Schnyder B. T cell mediated cytotoxicity against keratinocytes in Sulphamethoxazole induced skin reaction. Clin Exp Allergy, 1998, 28: 1412.
 - 15 Von Greysz S. Interaction of Subpharmide derivatives with the TCR of Sulphamethoxazole specific Inman $\alpha\beta$ + T cell clones. J Immunol, 1999, 162:595.
 - 16 Mizukawa Y, Yamazaki Y, Teraki Y, et al. Direct evidence for interferon-gamma production by effectormemory-type intraepidermal T cells residing at an effector site of immunopathology in fixed drug eruption. Pathol, 2002, 161:1337~1347.

Analysis on Occurrence Mechanism of the Clinically Significant Adverse Effects of TCM Injections and Proposing Thoughts and Methods on the Future Study of Early-warning Theories

Li Pengtao, Du Wenyan

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract: Based on the comprehensive analysis of the clinically significant adverse effects, such as skin lesions and shock, of traditional Chinese medicine injections (TCMI) from the reported literature together with the research results formerly and the current relevant theory, the author proposes that through analyzing allergy-induced skin lesions and pathological process of microcirculation dysfunction to study the regularity of origination and development and the pathological mechanisms of the clinical adverse effects of TCMI. On the base of discovering the mechanisms, the author tries to establish an early warning method for the clinical adverse effects of TCMI and it will provide the theory and technical assurance base for security application of TCMI.

Keywords: Traditional Chinese Medicine Injections (TCMI), Shock, Skin lesions, Immunity, Microcirculation

(责任编辑: 张志华 李沙沙, 责任译审: 叶祖光)