



中药注射剂不良反应的影响因素与发生机制分析

魏戌, 谢雁鸣*

(中国中医科学院 中医临床基础医学研究所, 北京 100700)

[摘要] 不良反应是中药注射剂安全性研究的重点,目前文献研究中不良反应的影响因素尚未明确,发生机制研究相对较少,合格药品和正常用法用量是不良反应判断的前提条件。患者年龄、性别、基础疾病、过敏体质或药物过敏史是常见的影响因素,而溶媒种类、药物浓度、药液配制后的存放时间、给药速度与临床常用药品的配伍禁忌是不良反应主要研究的影响因素。不良反应的发生机制需结合临床前研究、临床表现、药物流行病学试验结果来判断。为正确判断与研究不良反应,提出应明确中药注射剂不良事件/反应影响因素,完善中药注射剂药品说明书,重视中药注射剂不良反应发生机制,推进中药注射剂上市后安全性再评价。

[关键词] 中药注射剂;不良反应;影响因素;发生机制

中药注射剂作为中药的创新制剂,是中医药传统文化与现代中医药创新的重要成果,具有疗效迅速、作用可靠、能发挥急救作用的特点。中药注射剂主要有溶液型注射剂(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^[1],临床应用最广泛的为静脉滴注,也是不良反应最常见的给药途径。不良反应是中药注射剂安全性研究的重点,从文献报道来看,不良反应的影响因素尚未明确,发生机制研究相对较少。本文主要分析中药注射剂不良反应的影响因素与发生机制,为正确判断与研究不良反应提供依据。

1 中药注射剂不良反应判断的前提条件

根据《药品不良反应报告和监测管理办法》第63条药品不良反应的定义,中药注射剂不良反应是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的或意外的有害反应。中药注射剂不良反应主要包括副作用、毒性作用、后遗效应、变态反应、继发反应、特异性反应、药物依赖性、致癌、致突变、致畸作用等^[2-3]。

中药注射剂不良反应的判断必须基于2个基本条件,一是合格药品,排除了中药注射剂本身的质量问题,使用发生沉淀或者变质的中药注射剂后出现的不良事件不能用于判断不良反应;二是正常用法、用量,应严格遵循中药注射剂说明书,超适应症、超剂量以及给药途径、给药次数、疗程等不

符合说明书规定的使用应属临床不合理用药,不能成为不良反应的原因。国内文献报道的“中药注射剂不良反应的影响因素”,绝大多数应归属于“中药注射剂不良事件的影响因素”,不可混淆。

2 中药注射剂不良反应的影响因素

患者年龄、性别、基础疾病、过敏体质或药物过敏史是常见的影响因素,而稀释溶液的种类、药液配制后的存放时间、给药浓度、给药速度与临床常用药品的配伍禁忌是不良反应主要研究的影响因素^[4]。

2.1 年龄、性别、基础疾病 老年人生理机能减退,药物的耐受、代谢、排泄等功能随之降低;小儿为稚阴稚阳之体,发育尚未成熟,肝肾功能和神经系统的不完善均有可能导致不良反应的发生。孔翔瑜等^[5]对柴胡注射液的不不良反应或不良事件进行系统评价,研究发现儿童与老年人重型病例构成比高于其他年龄段,陈晓红^[6]总结266例葛根素注射液不良反应病例特点,在大于65岁的高龄人群中易于发生,与患者体质差异有关。国内有文献报道鱼腥草注射液^[7]、参麦注射液^[8]不良反应的女性患者比例明显高于男性,而双黄连注射剂^[9]、香丹注射液^[10]不良反应病例中男性比例多于女性。此外,原患疾病与不良反应的发生有关^[7-10],肝肾功能异常等患者也应慎重使用中药注射剂,使用疗程不宜过长,同时加强监测。

2.2 过敏体质或药物过敏史 有过敏体质的患者或药物过敏史的患者接触药品时可出现局部或者全身的过敏反应,表现为皮疹、瘙痒、局部红肿、过敏性休克。念其滨等^[11]采用回顾性研究方法,进行1:2病例与对照匹配,通过logistic回归分析表明过敏史为危险因素,辨证论治准确程度为保护因素。黄艺等^[12]采用相同的设计与统计方法发现是否辨证论治、是否有药物过敏史或过敏体质、注射剂配液后放置时间、给药剂量大于推荐剂量、超疗程和每小时输入量大于250 mL

[稿件编号] 20120715047

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09502-030)“中药上市后评价关键技术研究”

[通信作者] *谢雁鸣,研究员,博士生导师,研究方向为中医临床评价方法研究, Tel: (010) 64014411-3302, E-mail: zhinanb2012@yahoo.com.cn

[作者简介] 魏戌,博士研究生,研究方向为中医临床试验设计与疗效评价方法学研究, Tel: 13488716557, E-mail: weixu.007@163.com



为独立危险因素。

2.3 溶媒种类、药物浓度、药液配制后的存放时间、滴速
溶媒种类、药液配制后的存放时间、浓度、滴速均为不良反应的影响因素,临床中应予以重视。文献报道以5%葡萄糖氯化钠注射液作为清开灵注射液的溶媒,发生重型不良反应/不良事件的构成比较高,据说明书推断,清开灵注射液与5%葡萄糖注射液、10%葡萄糖注射液、0.9%氯化钠注射液药物浓度高限分别为1:10,1:5,1:2.5^[13]。中药注射剂提倡现配现用,配制后存放注射剂时间过长pH会出现偏差。说明书中中药注射剂的输液速度应控制小于40滴/min,低速过快会使得药物局部浓度过高,而滴速过慢药物则会发生水解、氧化等情况。

2.4 联合用药 联合用药是指为了达到治疗目的采用的2种或者2种以上的药物同时或者先后使用。在药物联合使用前,应仔细阅读药品说明书或者文献,对于说明书或者文献中提及的药品配伍禁忌应高度警惕,如清开灵注射液存在配伍禁忌的药物有硫酸庆大霉素、青霉素类药物、肾上腺素、氨茶碱等^[13];双黄连注射剂与 β 内酰胺类、氨基苷类及喹诺酮类抗生素存在广泛配伍禁忌,不可盲目使用^[14]。

联合用药有3种常见情况:一是其他药物使用在前,后使用中药注射剂;二是先使用中药注射剂,后使用其他药物;三是同时使用。当先使用其他药物患者无不适反应,而后使用中药注射剂时出现不良事件,停用注射剂后临床症状、体征缓解或消失,提示病例的不良事件与中药注射剂有关。而当先使用中药注射剂,后使用其他药物时,应是密切关注30min内是否出现不良事件^[15]。药物交互使用时,说明书中多建议间隔6h以上。临床实际应用时中药注射剂常与其他注射剂同时使用,不恰当的联合用药因化学成分、药液pH等的变化可能使注射液中微粒数剧增,大量微粒沉积在毛细血管中而引起不良反应,故应尽量避免2种中药注射剂混用及中药注射剂、西药注射剂混用。

3 中药注射剂不良反应的发生机制

中药注射剂不良反应的发生机制比较复杂,主要可分为A型和B型不良反应。A型是由药品的药理作用增强所致,特点是可以预测,常与剂量有关,停药或减量后症状很快减轻或消失,发生率高,但死亡率低,通常包括副作用、毒性作用、后遗效应、继发反应等。B型是与正常药理作用完全无关的一种异常反应,一般很难预测,常规毒理学筛选不能发现,发生率极低,但死亡率高,包括特异质反应、药物过敏反应等^[16]。过敏反应是中药注射剂不良反应的常见类型,如果在普通剂量下发生、发生率又很低等特点来分析,推断其发生机制涉及B型不良反应,可能与该中药注射剂的免疫药理特性有关。中药注射剂成分复杂,当致敏因素作用于具有过敏体质的个体,就有可能诱导机体产生过敏反应,即不同系统的多种类型的变态反应,如文献报道鱼腥草注射液易引起速发型过敏反应,葛根素注射液易引起细胞毒型过敏反应。

邓筱华^[17]分析了A型和B型不良反应的发生机制,前者包括药代动力学方面的因素(药物的吸收、分布、生物转化、排出)、影响体内的离子平衡、靶器官的敏感性增强,后者主要是由于药物因素和机体因素,药物因素包括有效成分的分解产物、添加剂、增溶剂、着色剂、赋形剂等,机体因素主要与患者的特异性遗传素质有关。刘婷等^[18]通过实验发现犬静脉注射0.5%聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯(吐温80)和含0.5%吐温80鱼腥草注射液后,均出现强烈的类过敏反应,而去吐温80鱼腥草注射液则不诱导类过敏反应,表明鱼腥草注射液的过敏反应与其助溶剂吐温80有关。王琴等^[19]采用体内外实验证明所用葛根素注射液未引起人红细胞体外溶血,而反复给药可致小鼠偶发溶血,但与剂量无关,其溶血发生机制与红细胞膜渗透脆性和流动性无关,与IgG型免疫应答有关。赵玉斌等^[20]综述发现双黄连注射液导致过敏性休克的个体差异与HLA基因多态性密切相关,提出以基因指纹学说为基础研究双黄连注射液重要致敏原易感基因,以明确其致过敏反应的基因位点。

针对常发生过敏反应的中药注射剂,不良反应发生机制除实验研究的证据之外,还可增加临床研究的证据支持。根据过敏反应发生的机制和临床特点,临床中应详细记录过敏反应的症状,并且在治疗前后设计免疫学指标,常用的免疫指标是IgE, IgG, IgC, IgM, IgA, I型速发型可测定肥大细胞脱颗粒率、嗜碱性细胞计数,II型细胞毒型可测定巨噬细胞、K细胞计数,III型免疫复合型可测定中性粒细胞、嗜碱性粒细胞计数。一旦发生不良事件后及时复查免疫学指标,结合临床前研究结果、发生过敏时的临床表现、药物流行病学试验结果来判断不良反应的发生机制。

4 讨论

4.1 明确中药注射剂不良事件/反应影响因素 中药注射剂不良事件的影响因素较多,既有药品本身的质量问题,又有临床不合理用药或者是错误用药等方面的因素,也包括中药注射剂发生不良反应的危险因素,但药品质量问题与临床不合理用药、错误用药等不能混淆为不良反应的影响因素。只有明确不良事件/不良反应的影响因素,才能更好的制定安全防范措施,提高用药安全。

不良反应发生率是反映中药注射剂安全性的关键指标,基于中药注射剂品种的使用量与不良反应发生数量来进行计算,而所搜集的影响因素资料直接决定不良反应因果关系的判断。文献评价结果显示^[21]中药注射剂不良事件/不良反应基本项目的报告很不全面,有很多相关的关键数据缺失,如年龄、性别、基础疾病、过敏史等影响因素,难以准确判断不良反应,无法获得不良反应发生率,鉴于此国内学者^[22]提出了中药不良反应/不良事件报告规范建议,把详实报告不良反应/不良事件看作临床医生的责任与义务。

4.2 完善中药注射剂药品说明书 中药注射剂不良反应的判断应基于药品说明书规定的用法、用量、用药配伍禁忌、注



意事项等方面,但是很多中药注射剂说明书欠规范,用法用量宽泛、用药配伍禁忌缺如,无法为临床医生提供正确的指导。当出现不良事件时,难以根据药品说明书进行不良反应的因果关系判断,因为是否超说明书使用是判断不良反应发生的前提条件之一,获得可靠循证医学证据时能及时修改药品说明书。以中药注射剂静脉注射为例,在剂量、溶媒、浓度、滴速、联合用药、禁忌人群、输液时室温均应有明确的提示,如注意事项中的联合用药,指导用语可见“联合使用其他药物时,应保持一定的时间间隔”,但是具体是多长的时间间隔仍未指出,临床应用时缺乏指导,而这些信息是临床安全、合理、规范用药的保障。

4.3 重视中药注射剂不良反应发生机制 中药注射剂药效物质基础中的鞣质、蛋白质、肽类是致敏的主要因素,不良反应发生机制的研究主要是探讨哪些物质引发了不良反应,其引发不良反应的病理生理机制与发展规律是什么^[23]。从药物与机体两方面研究不良反应的发生机制,获得中药注射剂品种安全的用量和浓度范围、不良反应人群的生物学特征,从而为中药注射剂质量控制和安全性使用提供依据。

在分析中药注射剂品种不良反应发生机制时,虽然目前还缺乏药物流行病学研究结果的证实,但可根据临床前研究结果或者是药物研究的结果,以及不良反应/严重不良反应的表现与特点来进行判断。部分中药注射剂品种,不良反应的发生以过敏反应常见,如鱼腥草注射液、双黄连注射液等,在完成临床前药理、毒理实验后还需要进行过敏性实验,尤其是I型过敏反应研究。

4.4 推进中药注射剂上市后安全性再评价 近年来由于部分中药注射剂出现严重不良反应,中药注射剂的临床安全性问题亟待解决,需要进行上市后安全性再评价工作。SFDA于2009年下发了《中药注射剂安全性再评价工作方案》^[24]与《中药注射剂安全性再评价基本技术要求》^[4],旨在提高中药注射剂的安全性和质量可控性。中药注射剂安全性再评价包括药学研究、非临床研究、临床研究3方面,临床研究的技术方法^[25]通常采用药物流行病学和临床试验相结合的方式,重点是广泛收集人群使用中药注射剂预期和非预期的不良反应及其类型、发生率、严重程度、影响因素,以补充上市前研究资料的不足。推进开展中药注射剂上市后安全性再评价、监测,建立风险管理机制,也符合药品研发的基本规律。

[参考文献]

[1] 高颖,郭鹏,张静泽. 中药注射剂的研究进展[J]. 武警医学院学报,2009,18(3):249.
 [2] 刘润婵. 中药注射液剂不良反应初探[J]. 中华护理杂志,2010,8(12):3350.
 [3] 任德权,张伯礼. 中药注射剂临床应用指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:16.

[4] 国家食品药品监督管理局. 关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知[J]. 药物不良反应杂志,2009,11(5):353.
 [5] 孔翔瑜,郝园,吴泰相,等. 柴胡注射液不良反应或不良事件的系统评价[J]. 中西医结合学报,2010,8(12):1124.
 [6] 陈晓红. 266例葛根素注射液不良反应分析[J]. 中国药事,2010,24(2):203.
 [7] 楼丽君,郑方平. 167例鱼腥草不良反应分析[C]. 杭州:浙江省药品法规与临床药理学术研讨会,2006:131.
 [8] 黎颖然,潘泰先. 170例参麦注射液不良反应文献分析[J]. 中国药物警戒,2010,7(10):623.
 [9] 程光文,曾婧,毛宗福. 双黄连注射剂不良反应影响因素的logistic回归分析[J]. 中国现代应用药学,2010,27(10):948.
 [10] 赵伟,张永玲,郑林,等. 2067篇588例香丹注射液不良反应文献分析[J]. 河南中医,2011,31(3):298.
 [11] 念其滨,冯峰. 中药注射剂不良反应影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志,2010,30(19):1704.
 [12] 黄艺,何文. 中药注射剂不良反应影响因素研究[J]. 亚太传统医药,2011,7(7):186.
 [13] 郝园,孔翔瑜,吴泰相. 277篇1486例清开灵注射液不良反应/不良事件系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(2):162.
 [14] 张俊华,商洪才,郑文科,等. 双黄连注射剂与西药配伍研究的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(2):148.
 [15] 程民,蒋春海,黄萍. 1012例生脉注射液不良反应/事件分析[J]. 安徽医药,2011,15(2):250.
 [16] 王永炎,吕爱平,谢雁鸣. 中药上市后临床再评价关键技术[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:177.
 [17] 邓筱华. 药品不良反应发生机制分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2008,8(3):231.
 [18] 刘婷,赵雍,曹春雨,等. 鱼腥草注射液致敏类过敏反应的物质及其作用机制研究[J]. 中国中药杂志,2010,35(12):1603.
 [19] 王琴,杨洋,马强,等. 葛根素注射液致体内溶血反应及其机制研究[J]. 中华中医药杂志,2011,26(5):1114.
 [20] 赵玉斌,肖颖,谢雁鸣,等. 双黄连注射液过敏原研究进展及其重要致敏原的易感基因研究策略[J]. 中国中药杂志,2011,36(8):1106.
 [21] 卞兆祥,田皓瑶,高琳,等. 提高中药注射剂不良反应/不良事件文献报告质量[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(2):176.
 [22] 吴泰相,商洪才,卞兆祥,等. 中药不良反应/不良事件报告规范建议[J]. 中国循证医学杂志,2010,10(2):215.
 [23] 李澎涛,都文渊. 中药注射剂临床不良反应的机制分析及预警理论研究思路探讨[J]. 世界科学技术——中医药现代化,2010,12(6):994.
 [24] 国家食品药品监督管理局. 关于开展中药注射剂安全性再评价工作的通知[J]. 药物不良反应杂志,2009,11(1):44.
 [25] 张伯礼,翁维良. 中药不良反应与合理用药[M]. 北京:清华大学出版社,2007:68.



Influencing factor and mechanism analysis of adverse drug reaction in traditional Chinese medicine injection

WEI Xu, XIE Yan-ming*

(Institute of Basic Clinical Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Adverse drug reaction (ADR) is the key contents in traditional Chinese medicine (TCM) injection safety research. However, influencing factors of ADR is not clearly, mechanism research is relatively rare, which are to be found in the literature to date. Qualified drugs and normal usage and dosage are the premise condition of ADR judgment. Age, sex, basic diseases, allergic constitution or drug allergy history are common factors. Kinds of solvent, drug concentration, storage time after liquid drug preparation, dripping speed, incompatibility of TCM injection and clinical commonly used medicine are the major ADR research factors. Adverse events mechanism should be synthetically judged by pre-clinical research, clinical manifestation, drug epidemiological trials results. In order to judge and study ADR correctly, It should be acquainted with TCM injection adverse events or ADR influencing factors, improve injection specification, and pay attention to the ADR mechanism, promote post-marketed reevaluation of safety in TCM injection.

[Key words] traditional Chinese medicine injection; adverse drug reaction; influencing factor; mechanism

doi:10.4268/cjcm20121820

[责任编辑 陈玲]

中药注射剂临床使用及操作技术规范

中药注射剂的不规范使用导致不良事件的发生已屡见不鲜,为了保障广大人民的用药安全,同时积极响应国家出台的相关法律法规,2011 年国家出版的《中华人民共和国国民经济和社会发展第十二个五年规划纲要》特别指出要“加强中药资源保护、研究开发和合理利用,推进质量认证和标准建设。医疗保障政策和基本药物政策要鼓励中医药服务的提供和使用。”对中医药事业的发展提出了更高的要求,其中对中药注射剂的安全性也更加重视,因此中药注射剂临床使用及操作技术规范的出台势在必行。本项目组承担国家科技部“重大新药创制”科技重大专项“中药上市后再评价关键技术研究”,将中药注射剂的上市后安全性研究作为一项重要研究内容。制定中药注射剂临床使用和操作技术规范,建立中药注射剂临床使用路径,对于不良事件的发生给予预案和处理方法,并且在中药注射剂的运输和存放进行规范,以减少不良事件的发生,强化安全监测预警,建立药品安全监管长效机制,确保中药注射剂的用药安全,利国利民,在研究过程中形成了 50 余个技术规范,包括:中药上市后相关文献评价技术规范(5 个),中药上市后临床研究设计方案规范(6 个),中药上市后药物安全性监测与风险管理相关规范(16 个),基于 HIS 真实世界数据仓库中药上市后再评价操作规范(4 个),中药上市后临床研究相关操作规范(6 个),中成药临床合理使用规范(4 个),中药注射剂临床相关应用规范(14 个)。