

• 中医药发展园地 •

正确认识中药注射剂

李连达¹ 李贻奎¹ 孙伟伟^{1,2}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京市海淀区西苑操场 1 号, 100091; 2. 北京中医药大学 2008 级博士研究生)

[摘要] 分析了中药注射剂目前面临的主要问题, 提出要正确认识中药注射剂的发展和不良反应, 并对中药注射剂发展前景、提高中药注射剂质量与安全性的研究工作提出建议。

[关键词] 中药注射剂; 不良反应

随着我国中医药事业的发展, 中药注射剂的应用日益推广普及, 其不良反应也引起广泛关注。对于中药注射剂的优点、缺点, 如何改进、提高中药注射剂的质量及安全性, 以及今后的发展前景等问题, 存在较大争议。本文针对上述问题提出一些不成熟的看法, 以供参考。

1 中药注射剂的发展前景

中药注射剂起效快、作用强, 可用于危重患者治疗和抢救, 是口服药不可替代的, 其重要性不言而喻。国外现有药品中注射剂占 1/3, 每年约有 120 亿人次使用注射剂。我国中成药近万种, 注射剂 134 种, 约占 1.34%, 每年约有 3 亿人次使用中药注射剂, 说明无论中药或西药(化学药)都很重视注射剂的发展。

有人认为, 古人用中药只有口服、外用等方式, 从无注射剂, 现在发展中药注射剂是否有违古训、失去中药特点? 应当看到, 随着人类文明进步和科学技术的发展, 新的事物不断出现。无法设想, 在现代交通工具如此发达的今天, 人们会排斥汽车、飞机, 而选择古老的运输方式。中药注射剂的发展, 是治病救人的需要, 是科学发展的产物, 是中药进步的体现。对中药注射剂应该遵循科学的原则, 有条件、有选择、有目标地慎重发展, 不可一哄而上, 不可盲目滥用; 而另一方面也要慎重淘汰一些不良反应严重、疗效欠佳的品种。全盘否定或全部肯定的态度都是不科学的。

据国家食品药品监督管理局公布的数据^[1], 2009 年全国药品不良反应事件共 638 996 例, 其中西药(化学药)占 86.7%, 中药占 13.3%, 而在西药不良反应中注射剂占 61%, 中药不良反应中注射剂占 52%。这些数据说明中西药注射剂不良反应都比口服药严重, 西药不良反应比中药严重, 西药注射剂不良反应比中药注

射剂严重。因为不良反应而禁用中药注射剂的观点具有一定的片面性。

2 中药注射剂不良反应报告增多与药品质量的关系

中药注射剂不良反应报告日益增多有多方面原因: ①随着中医药事业发展和人民就医条件的改善, 用药人数大幅度增加, 发生不良反应的人数也必然相应增多; ②随着不良反应监测制度的完善, 误诊、漏诊、瞒报现象减少, 上报例数增多, 反映了真实情况; ③多种原因导致的临床用药不合理、不规范, 也是不良反应增多的一个原因; ④其他如不法奸商偷工减料、假冒伪劣药品等, 也是不良反应增多的原因之一。因此, 中药注射剂不良反应增多并非都是药品质量问题所致, 总体来讲, 近年中药注射剂的质量呈逐渐提高, 而不是下降。

另一个问题是统计方法有欠缺, 例如鱼腥草注射剂发生 35 例死亡, 震惊全国, 但经分析, 这是 15 年报告的死亡总例数, 平均每年约 2.5 例, 而每年约有 1 亿人次用药, 按每例用药 10 次, 则为 1000 万人用药, 其致死率应为 2.5/1000 万, 几乎低于所有西药注射剂。由于我们无法知道准确用药人数, 只能根据药品销售额估计, 无法准确计算出各种中药注射剂不良反应的发生率及致死率。根据不良反应例数进行评价, 不能真实反映药品不良反应的严重性, 例如甲、乙两种药都死亡 1 例, 似乎不良反应的严重性相同, 但甲药的用药人数为 1 万人, 则致死率为 1/10 000; 而乙药用药人数为 100 人, 则致死率为 1%, 两药不良反应的严重性相差 100 倍。所以, 必须准确测算出不良反应发生率和致死率, 才能准确判断和比较各种药品不良反应的严重性。

3 中药复杂成分与不良反应的关系

西药注射剂的成分单一, 结构明确, 纯度高, 杂质极少, 但不良反应远比中药注射剂严重。成分单一、纯度高的药品, 若有毒性或致敏性, 其不良反应更加严

重。有些中药即使成分多或尚未明确,如果不含有毒或致敏物质,也不一定会发生严重不良反应。当然药物研究机构应该加强药物化学成分的研究,尽最大努力去除可能导致发生不良反应的物质,最大限度地保证用药安全。

4 中药注射剂不良反应与患者体质的关系

中药注射剂最严重的不良反应主要是过敏反应,特别是过敏性休克或类过敏性休克,甚至可能死亡。任何过敏反应的发生,内因是基础,外因是条件,即患者的过敏体质是发生过敏反应的基础,而致敏物质则是诱发过敏反应的必备条件。两者缺一不可。因此,中药注射剂必须注重质量改进和提高,才能大幅度减轻不良反应,确保用药安全。不承认药品本身的问题,仅强调患者体质和个体差异,是某些药品企业推卸责任的片面提法。只有双管齐下,控制内因与外因两方面因素,才能收到预期效果。

5 吐温 80 与注射剂不良反应的关系

吐温 80 在国外主要用于外用药、口服药等,用于注射剂者不多,且控制在低浓度水平,尽管如此,仍有不良反应的报告。Coors 等^[2]认为,吐温 80 是一种可引发严重非免疫性类过敏反应的常用增溶剂。另有文献报道,以吐温 80 为增溶剂的依托泊苷注射液、多西紫杉醇注射液常可导致急性超敏反应^[3-4]。国内约有 30 多种中药注射剂用吐温 80,因其助溶效果好而得到广泛应用。但近年发现吐温 80 的急性毒性、溶血性及致敏性均不容忽视,用比格犬^[5-6]及猴^[7]等多种动物试验,均发现吐温 80 可诱发类过敏反应,甚至死亡。同时也发现吐温 80 的不良反应有明显的量效关系,浓度在 0.3% 以下是安全的,不会发生任何不良反应,但在高于 0.5% 时可有不良反应,达到 2% 时,可致死亡。因此,中药注射剂中加用吐温 80 助溶,浓度应严格控制在 0.25%~0.3%,最高限度应低于 0.5%,既可达到助溶目的,又可保证用药安全,防止严重不良反应发生。另一方面,今后也应努力寻找助溶效果好且安全的新助溶剂。

高浓度吐温 80 是导致中药注射剂不良反应的重要有害物质之一,但不是唯一的有害物质。134 种中药注射剂中约有 30 多种含有吐温 80,尚有近百种不含有吐温 80,两类中药注射剂都有一些品种发生不良反应,另有一些品种未出现不良反应;除吐温 80 外,还有一些内源性物质或外源性物质,例如原料药及其他辅料的外源性污染(细菌、霉菌、毒素、农药残留、重金属等),都可能成为有毒有害或致敏物质。因此,我们的研究工作不能局限于吐温 80 或某种可疑物质,而应更广

泛地防范一切可疑因素,尽可能清除各种有毒、有害及致敏物质,从多方面保证中药注射剂的质量与安全性。

6 结语

发展中药注射剂是治病救人的需要,是科学进步的产物,但又是问题复杂、难度大、风险大的研究课题,必须加强研究,提高药品质量与安全性,确保人民的需要和安全用药。全盘否定、全面禁用或全面肯定、掩盖药品缺陷、不重视研究与改进,都是不正确的。中西医药界及各有关学科应该团结合作,从民众的利益出发,从治病救人的需要出发,排除一切困难、阻力,加强研究、提高研究水平,尽快取得重大进展,确保用药安全。

参考文献

[1]国家食品药品监督管理局.2009 年国家药品不良反应监测年度报告[EB/OL].(2010-04-22).[2010-07-22].
http://www.sfd.gov.cn/WS01/CL0051/48201.html.
[2]Coors EA, Seybold H, Merk HF. Polysorbate 80 in medical products and nonimmunologic anaphylactoid reactions[J]. Ann Allergy Asthma Immunol. 2005, 95(6):593-599.
[3]Siderov J, Prasad P, De Boer R, et al. Safe administration of etoposide phosphate after hypersensitivity reaction to intravenous etoposide[J]. Br J Cancer, 2002, 86(1):12-13.
[4]van Tellingen O, Beijnen JH, Verweij J, et al. Rapid esterase-sensitive breakdown of polysorbate 80 and its impact on the plasma pharmacokinetics of docetaxel and metabolites in mice[J]. Clin Cancer Res, 1999, 5(10):2918-2924.
[5]刘燕梅,蒲旭峰,雷蕾,等.鱼腥草注射液静脉给药不良反应实验研究 I.犬静脉给药不良反应研究[J].中药药理与临床, 2007, 23(5):131-133.
[6]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[J].中国现代应用药学, 2009, 26(8):611-614.
[7]张美玉,李连达,李贻奎,等.鱼腥草注射液对食蟹猴类过敏实验研究[J].中药药理与临床, 2009, 25(6):55-57.

(收稿日期:2010-07-22;修回日期:2010-08-25)

[编辑:李春梅]

《当代中国创新型医疗名医》入编通知

为贯彻“医药人才队伍建设,建立高效的中医药学术思想和实践经验传承”的战略目标,我们拟编纂《当代中国创新型医疗名医》。现遴选入编者:凡从事医疗临床、教学、科研工作,德技双馨者,均可参选。参选者需提供本人医疗新经验、新技术、新成果等方面的论述及本人事迹材料 500~800 字(包括职称、职务、学术成就和学术地位等)。截稿日期:2011 年 1 月 18 日。请注明“创新精英”。

为研究、交流我国各地医务工作者的学术思想与临床经验,拟于 2011 年 4 月在南京召开“2011 年全国名中医临床经验学术研讨会”。征稿如下。名医学术思想研究与临床经验总结:名老中医、民间医生经验总结及医案、医话、经验方药介绍与整理;防治常见病、多发病、疑难病的新进展、新经验、新观点。截稿日期:2011 年 1 月 28 日。请注明“名医会”。

来稿经评审后,对符合要求的稿件作者将颁发“创新贡献奖”或“特色医疗名医”奖牌。以上文稿请挂号寄至:南京市鼓楼邮局 389 信箱,南京聚杰医药科技研究中心 汪文和收 邮编:210008。电子投稿:tg@huaxia120.com。电话:(025) 86054929、86054939。注:因编纂工作需要,常年诚聘主编、副主编,有意者请将简要履历寄至本中心,并注明“编审”字样。