

中药注射剂研究现状与临床常见配伍不合理性分析

杨卫星¹ 胡律江² 郭慧玲³

(1 江西中医学院附属医院 南昌 330006; 2 江西中医学院 2008 级硕士研究生 南昌 330006;
3 江西中医学院药学院 南昌 330006)

关键词: 中药注射剂; 配伍; 分析; 综述

中图分类号: R 969.3

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2009)02-0092-03

中药注射剂是以中医药理论为指导,采用现代科学技术和方法,从中药或复方中药中提取有效物质制成的无菌制剂。中药注射剂具有作用迅速、疗效确切等特点,成为临床急症应用剂型。近年来,因鱼腥草注射液频繁地发生过敏性休克等严重不良反应,导致多例患者死亡。2006 年 6 月 1 日,国家食品药品监督管理局决定“在全国范围内暂停使用鱼腥草注射液等 7 个注射剂,暂停受理和审批鱼腥草注射液等 7 个注射剂各类注册申请”,从而引发了人们对中药注射剂安全性问题的疑虑^[1]。本文针对中药注射剂的研究现状与临床常见配伍不合理性进行分析探讨,目的在于对中药注射剂用药安全性问题引起重视。

1 中药注射剂研究现状分析

1.1 中药注射剂原料及处方组成的复杂性对产品质量的影响 2005 年 1~10 月,中药注射剂已覆盖我国 21 个省市的 1 400 多家医院,在中药采购金额最高的 20 个品种中,注射剂占 16 种,前 5 名均为注射剂^[2]。有的大型企业,中药注射剂的产量占产品总产量的一半以上,成为主导产品。强大的市场份额,被看好的发展前景,刺激着越来越多的生产企业步入中药注射剂的研制和开发,越来越多的传统中药被研制成中药注射剂。我国中药注射剂研制中突出的两种现象是复方制剂多、非药典法定品种作为原料使用多。中药注射剂的原料药味数越多,制备工艺难度就越大。而大量非药典法定品种原料的使用,其质量标准、化学成分、毒性大小等很少有参考资料和标准可依,这直接威胁着中药注射剂质量稳定性和使用的安全性。2005 年版中国药典收载了注射用双黄连、清开灵注射液等 4 个中药注射剂品种。目前有部颁标准的中药注射剂有 70 个品种^[3],有国家药品监督管理局批准文号的中药注射剂品种有 109 种,属于单味中药注射剂的有 59 种,属于复方制剂的有 50 种。复方制剂中,原料药 3 味以上的 34 种,超过 5 味的 16 种,超过 7 味的 6 种,而清热解毒注射液更是多达 12 味。59 种单味中药注射剂所涉及的 51 种原料中,非药典法定品种就占了 37%左右,多达 19 种,如雪上一枝蒿、毛冬青、人参茎叶、通关藤、鸡矢藤等。有的复方注射剂 6 味原料药中,就有 4 味属于非药典法定品种^[4]。包括欧盟诸

国在内的医药科技产业比较发达的西方国家,其植物药制剂一半都由单味药制成,即使复方制剂也多在 2~3 味,以不超过 5 味为基本要求。令人关注的是,当前一些难溶性的矿物质和富含异种蛋白的动物药以及树脂、树胶类药物也成为中药注射剂开发的热点,被当做原料而广泛使用^[5],如石膏、赤石脂、明矾等矿物质,蟾蜍、鹿茸、羚羊角、地龙、水牛角等动物药,乳香、没药等树脂、树胶类药物。

由此可见,在中药注射剂的研发中,中药注射剂的原料及药物组成是否合理,一些中药是否适合作为原料制成注射剂,这些问题都值得研究。

1.2 中药注射剂的制备工艺技术对产品质量的影响 目前,我国中药注射剂的制备工艺主要有:提取有效成分单体、提取有效部位、水提醇沉法、醇提水沉法、水蒸气蒸馏法、综合法等。在列入国家标准的 109 种中药注射剂中,提取有效成分单体的有 6 种,提取有效部位的有 14 种,采用水提醇沉法的有 35 种,醇提水沉法的有 9 种,水蒸气蒸馏法制备的有 11 种,综合法的有 19 种,工艺保密的有 12 种,其他方法的有 3 种。由此可见,提取工艺技术还相对较落后。由于传统工艺的普遍应用,直接影响到中药注射剂的质量稳定和使用安全。除去 6 个提取有效成分单体的品种和其他个别品种外,包括提取有效部位和综合法制备的绝大多数品种在内,难免混入较多杂质而导致成品所含成分很复杂。在制备过程中,由于普遍采用反复醇沉和活性炭处理,在除去一些杂质的同时,难免造成不少有效成分也被丢失,直接影响到产品的质量^[4]。

1.3 中药注射剂所含成分的性质对产品稳定性的影响 药材中所含化学成分是影响中药注射剂稳定性的内在因素,在成分的效能上分为有效成分、无效成分。多种成分具有多种物理化学性质,而物理化学性质是影响注射剂稳定性的根本。如因溶解度过低造成在溶液中析出而混浊、沉淀;因其分子中富含双键造成在放置过程中氧化还原反应,使药液颜色加深、混浊、沉淀;因含环烯醚萜等类成分致放置过程中发生氧化聚合反应,还有分解、络合、中和等反应,均能造成其稳定性的下降^[6]。

1.4 中药注射剂的质量标准对产品的有效性、安全性的影响 由于不少处方成分过于繁杂,稳定而可

控的质量标准很难确定, 严重影响了疗效和安全性。现有的中药注射剂研发标准规定, 注射剂所含有效物质不低于总固体的 70%(静脉内使用的不低于 80%), 指标成分的总含量应不低于总团体量的 20%(静脉用不低于 25%); 这与国际上(包括我国)生物制剂的注射剂要求有效纯度必须达 98%, 且另外 2% 非有效成分或杂质也须弄明白是何成分相比, 其标准显然相去甚远。对于有效成分纯度不高、可控标准不够准确^[6], 且注射剂中其他成分又不甚了解的情况下, 较大量地批准生产注射剂型的复方中成药, 显然是不可取的^[7]。鱼腥草注射剂主要检测标准为甲基正壬酮的含量, 规定不少于 0.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 如此低的含量, 是否说明疗效或有关质量标准等问题值得怀疑。只规定了含量低限, 没有高限, 在目前的工艺条件下, 不同生产企业的产品质量差别很大^[8]。不同厂家不同批号的鱼腥草注射液, 其指标成分甲基正壬酮含量、不溶性微粒、pH 值、溶液颜色等均有较大差异。个别厂家产品中的甲基正壬酮含量很高, 如果甲基正壬酮含量过高, 是否会对人体造成有害作用, 目前未见研究报道^[9]。

首届中药注射剂研究论坛中有研究报告指出^[10]: “不同厂家生产的双黄连注射液, 其总成分含量相差最多在 3 倍以上。同一厂家不同批号的双黄连注射液, 其总成分含量相差 20%~30%, 而对于不做含量控制的双花的主要成分绿原酸的含量则相差几十倍。”由此可见, 原有的质量标准不能有效地控制产品质量。另一方面, 由于双黄连注射液为液体制剂, 放置一段时间后, 药液产生分子聚合, 从而产生不溶性微粒, 这是双黄连注射液发生过敏反应的重要原因之一。药品在液体环境中发生物理化学变化的几率相对较大, 放置一定时间就可能会产生变化, 双黄连注射剂又是以静脉输入作为唯一的给药途径, 这对于封闭敏感的人体血管来说极易引发血栓、过敏等严重不良反应。因此, 严格的质量标准及其可控性和稳定性是确保产品安全、有效的关键。

2 中药注射剂临床常见配伍不合理性分析

近年来, 中药注射剂在抗感染、抗肿瘤、心血管等领域的运用日益广泛, 临床常几种药物配伍使用以增加疗效。由于临床配伍用药的合理性缺乏全面的研究, 盲目配伍可导致不良反应增加。中药注射剂不良反应中单一用药 244 例, 占 45.02%; 中西合并用药 298 例, 占 54.98%^[11]。在使用双黄连注射剂的 4 382 份病历中^[10], 单独使用的仅占 1.03%, 有 82.79% 的双黄连使用者与西药抗生素合用。双黄连注射液单独使用疗效到底如何, 联合应用疗效又能提高多少? 没有具体数据可以说明, 反而增加了不良反应的发生频率。现就中药注射剂临床配伍常见的问题分析如下:

2.1 中药注射剂与输液配伍后易出现的问题 主要有微粒数量增加、含量降低、配伍后出现混浊沉淀现象等。(1) 微粒数量增加^[12]。实验研究表明^[13], 中药注射剂与输液配伍后直径在 2、5、10 μm 的不溶性微粒显著增加, 超出了药典的限量规定, 认为可能是中药注射剂成分复杂, 因 pH 值改变或氧化、缩合、水解等而析出微细沉淀。如刺五加注射液、参麦注射液与 5% 葡萄糖混合后, 混合液中 2~10 μm 微粒明显增加^[14]。(2) 含量降低。实验表明: 清开灵注射液与复方氯化钠混合后, 2h 内稳定, 4h 后紫外吸收明显降低^[15]。(3) 配伍后出现混浊、沉淀现象。穿琥宁注射液加入 10% 葡萄糖中, 静脉滴注过程中可出现混浊现象^[16]。实验表明是由于 10% 葡萄糖的 pH 过低, 穿琥宁在酸性环境中不稳定所致^[17]。

2.2 中、西药注射剂配伍应用的不合理性及原因分析 近年来, 临床中、西药联合使用现象较为普遍, 但由于不合理的应用常常导致不良反应的发生, 主要表现有: (1) pH 值的影响。中药注射剂成分复杂, pH 值过高或过低均能使某些成分的溶解度降低或溶胶状态被破坏而析出沉淀; 生物碱、皂甙、氨基酸等成分也可能因 pH 值的改变发生氧化、水解、缩合等反应出现混浊、沉淀、变色或产生气泡等现象, 则药物不能使用^[18]。(2) 含抗原性物质成分的影响。中药注射剂中有些成分如蛋白质、生物大分子等具有抗原性或半抗原性, 在与其他药物相互作用后或在它们代谢过程中, 也可产生抗原性物质, 这些物质与机体作用后就可能引起过敏反应, 严重者可危及生命, 过敏体质或有药物过敏史者和年老体弱的患者在应用中药注射剂时须特别注意^[19]。(3) 热原的影响。各种注射液中均存在一定量的热原, 中药注射剂用量一般较大, 在与其他西药注射剂或输液配伍后, 易造成热原量的叠加超过药典规定的限量^[11]。(4) 与抗生素配伍后对稳定性的影响。据报道^[20], 鱼腥草注射液与丁胺卡那、硫酸西索米星、头孢唑啉钠、头孢拉定 4 种抗生素配伍后, pH 值波动范围大于 10%, 与青霉素、氨苄青霉素、庆大霉素、丁胺卡那霉素、头孢唑啉钠、红霉素、克林霉素等 7 种药物配伍后, 在 4h 内吸收度变化值大于 10%, 说明与这些药物配伍后稳定性欠佳。资料表明, 清开灵注射液与青霉素配伍应用也有不良反应, 去掉青霉素则没有不良反应^[21]; 双黄连与氨苄青霉素混合后颜色变深^[22]。(5) 与其他药物配伍的不良影响。有研究报道, 复方丹参注射液与维生素 B₆、普萘洛尔、甲氧氯普胺、卡那霉素、小诺米星、庆大霉素、培氟沙星、甲氧胺、回苏灵、阿拉明配伍后可产生沉淀^[23]; 与细胞色素 C 配伍颜色加深, 甚至产生混浊^[24]; 与盐酸川芎嗪注射液直接配伍产生黄棕色絮状沉淀^[25]; 与环丙沙星配伍产生棕色絮状沉淀物等^[26]。因此, 对临床

中西药的配伍,特别是注射用药时需谨慎。

综上所述,中药注射剂的研究开发技术、质量标准的提高及临床的合理应用与 ADR(药物不良反应)有着密切的关系。中药注射剂本身含有多种成分,各组分之间的相互作用不清,其中某些成分容易受酸碱度变化的影响出现溶解度下降或产生聚合物出现沉淀。若与西药配伍不当,易出现 pH 改变、色泽加深、发生沉淀等,中药注射剂与西药之间存在着配伍禁忌,这应当引起高度重视。为此,提高中药注射剂的质量标准,建立一套中药注射剂配伍宜忌的评价方法,并对中药注射剂与其他药物配伍用药进行完善的安全性评价是用药安全的保障。

参考文献

[1]国家食品药品监督管理局.关于暂停使用和审批鱼腥草注射液等 7 个注射剂的通告[S].国食药监安 20061218 号.2006-06-01
[2]陆进,康永和,朱立平,等.关注中药注射剂安全问题[J].中日友好医院学报,2007,21(3):183-184
[3]中华人民共和国药典委员会.中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂(WS3-B-3264-98)[S].第十七册.1998.170
[4]王振中,刘涛,凌娅.中药注射剂安全性问题的探讨[J].药物警戒,2006,3(4):229
[5]刘静,黄祥,王玉荣.542 例中药注射剂不良反应分析[J].中国医院用药评价与分析,2005,5(5):307
[6]卢红梅,梁逸曾,伍贤进,等.分别用鲜草与干草生产的鱼腥草注射液指纹图谱对比研究[J].分析化学,2006,34(6):814
[7]林佳,徐丽珍,李琰,等.不同产地丹参酮 II 的含量比较[J].中国中药杂志,2002,27(2):153
[8]赖闻玲.鱼腥草注射液化学成分研究[J].赣南师范学院学报,2005,26(3):48
[9]崔刚,李淑芳,常明,等.五厂家鱼腥草注射液质量评价[J].中国医院

(上接第 77 页)内侧骨壁,于骨壁处造一直径约 1.0cm 骨孔,在泪道探针指示下沿骨孔前壁切开泪囊,将泪囊黏膜后翻与鼻丘黏骨膜瓣相贴后银夹固定,最后行鼻腔填塞。

2 手术配合

2.1 术前准备 该手术是新开展的内镜微创手术,特别是在基层医院,患者对此缺乏了解,难免存在不同程度的情绪波动,出现紧张、焦虑、恐惧等心理。手术前 1d,手术室护士随访患者,了解患者的心理状态,向患者介绍手术室的环境设备、麻醉方式以及此手术的先进性和安全性,并介绍手术成功的病例,使患者减轻不良情绪,以良好心态接受手术。

2.2 器械物品准备 电视监视系统一套、冷光源、鼻内窥镜 0° 和 30° 及配套设备、动力系统的手柄线、刀头等。普通器械、特殊器械、动力系统的手柄线及敷料用高压蒸汽灭菌,刀头、内镜及冷光源用 2%戊二醛溶液浸泡 10h 以上。术前先接好电源,调试仪器,检查整机是否正常运转。

2.3 巡回护士配合 患者入手术室后常规查对,用 20 号套管针在下肢建立静脉通路后,协助麻醉医师行气管插管全麻。麻醉成功后,患者取仰卧位,安装好各种仪器,使之处于功能状态。加强巡视,密切观

药学杂志,2004,24(12):784

[10]吴晔,任经天,颜敏,等.六省市 2001~2002 年双黄连注射剂的临床使用情况调查[J].中国药物警戒,2004,1(2):21
[11]李孝东,袁建华.中药注射剂配伍应用中的注意事项[J].时珍国医国药,2002,2(5):318-319
[12]李新旺.十二种中药注射液与输液配伍前后不溶性微粒的测定[J].中原医刊,2002,29(7):44
[13]何建平,应国辉,方国英.5 种中药注射剂与输液配伍的不溶性微粒考察[J].中国药房,2001,12(10):630
[14]吕强,李静,罗勇,等.28 种中药注射剂不溶性微粒的研究[J].中国药房,1998,9(6):252
[15]刘凤林.清开灵注射液与输液配伍的稳定性考察[J].中国中药杂志,1998,23(6):35
[16]陈雅珠,王琼芬.注射用穿琥宁与 12 种药物的配伍稳定性考察[J].中国药房,2000,11(5):229
[17]殷立新,刘秀菊,胡永福,等.穿琥宁与 24 种药物配伍的稳定性考察[J].中国现代应用药学杂志,1999,16(1):55
[18]黄晓丹,郑义民.影响注射剂澄明度因素的探讨[J].中药材,2001,10(10):755
[19]黄宝秀,巍春敏,秦焕梅.常用中药注射剂配伍变化[J].基层中药杂志,2002,16(3):60
[20]朱孔亨,刘全峰.常用抗生素注射液与鱼腥草注射液的配伍考察[J].中国药业,2004,13(7):4
[21]任相成.清开灵与青霉素联合静滴致不良反应 6 例[J].中级医刊,1995,30(7):45
[22]张玉光,牛均忠,李玉红.双黄连注射剂与 7 种药物在输液中配伍的稳定性研究[J].首都医药,1999,6(9):27
[23]张翠莲,张伟琪,杨秀斌,等.复方丹参注射液的质量考察[J].中国药学杂志,2003,38(1):56
[24]史亦丽.复方丹参注射液的质量考核研究[J].中国药学杂志,2002,37(4):300
[25]赵永新,徐乃焕,吴碧桃.常用中药注射液与其他针剂的配伍[J].中国医院药学杂志,2001,21(9):550
[26]全金凤.复方丹参注射液应忌与环丙沙星配伍[J].实用医药杂志,2002,19(4):286

(收稿日期:2008-11-18)

察病情变化,及时调节输液速度,观察血压、血氧饱和度的变化。

3 讨论

3.1 器械管理 手术器械和电视监视系统均属贵重仪器,因此在使用时应轻拿轻放,谨防碰撞、摔落。浸泡消毒时,光源导线不能受压、弯折,以免折断,使用时避免强行扭曲。手术器械用后要认真清洗干净,刀头清洗时一定要用棉签按不同的刀头弧度小心擦拭,以免磨损刀头,手柄线的头端在手术结束时在温开水中继续空转几次后再用棉签擦拭,不能直接用水清洗,将器械拆卸开,特别要注意各个关节的清洁,用后擦干上油以防生锈。安放时应清点所有零件,检查是否良好,功能是否正常。器械需专人保管,使用前后要检查登记。

3.2 护理配合 手术使用的仪器设备多,手术室护士平时要加强理论知识的学习和操作的培训,并由专人负责。巡回护士严格执行操作规程,熟练掌握仪器的使用方法和性能,熟悉手术步骤和配合技巧,掌握动力系统的安装和使用方法,根据台上的需要调整转速。手术中密切观察病情变化,确保手术顺利进行。

(收稿日期:2009-01-21)