

不溶性微粒引发中药注射剂不良反应的原因及分析

刘文清, 王 玥*, 杜守颖*, 肖 瑶

北京中医药大学 中药学院, 北京 100102

摘 要: 中药注射剂因其疗效显著、作用靶点多等优势, 现已被广泛应用于临床, 而不溶性微粒是中药注射剂发生不良反应的重要因素之一, 探讨了不溶性微粒引起的危害和产生的原因, 并提出解决对策和相关建议, 以期为临床应用提供理论支持。

关键词: 中药注射剂; 不溶性微粒; 不良反应

中图分类号: R994.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)03-0575-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.038

Causes and analysis of adverse reactions of traditional chinese medicine injection induced by insoluble particles

LIU Wenqing, WANG Yue, DU Shouying, XIAO Yao

Beijing University of TCM, Beijing 100102, China

Abstract: Traditional Chinese medicine injection has been widely used in clinical practice because of its remarkable curative effect and many targets. Insoluble microparticles are one of the important factors for the adverse reactions of traditional Chinese medicine injections. Therefore, the hazards and causes of insoluble particles are discussed. And propose solutions and related recommendations, in order to provide theoretical support for clinical applications.

Key words: traditional Chinese medicine injection; insoluble microparticles; adverse reactions

中药注射剂多为复方制剂, 故成分较复杂, 易受浓度、pH 值等因素影响。临床使用过程中, 与其他药物配伍后容易发生性状改变、产生不溶性微粒等问题, 从而引发诸多不良反应。其中不溶性微粒是导致中药注射剂不良反应发生的重要因素之一。

1 不溶性微粒是中药注射剂产生不良反应的重要原因之一

注射剂与其他药物配伍后可发生氧化、缩合、水解等反应, 不溶性微粒的数量和形态会有不同程度的改变, 而不溶性微粒无选择性的进入机体, 可引起肉芽肿、肺水肿、静脉炎、热原反应、变态反应等, 还可沉积在肝、脾与骨髓中对人体造成危害。

姜姗等^[1]报道因不溶性微粒引起的输液反应占中药注射剂输液反应的 64%, 主要表现为发热、畏

寒、寒战、胸闷及皮肤过敏等热原样反应; 杨桂云等^[2]对 7 例热性惊厥患儿静脉推注安定出现热原样反应进行分析, 得出了不溶性微粒可导致热原样反应的结论, 且可引起静脉炎, 导致患者表现为肢体疼痛, 局部出现红疹、变色; 程正平^[3]证实了不溶性微粒可引起远端动脉闭塞, 部分小微粒被巨噬细胞吞噬、聚集, 形成肉芽肿, 导致肺动脉高压及呼吸衰竭。

2 不溶性微粒产生或增加的原因

2.1 溶媒选择不当引发不溶性微粒数量超标

市售中药注射液所含不溶性微粒的数量均在药典规定的范围内, 但加入某些溶媒后, 药液 pH 的改变、溶媒中的离子作用等均会引起药液中不溶性微粒数量的增加。

收稿日期: 2018-09-13

基金项目: 北京中医药大学校级科研项目(2017-JYB-JS-182); 北京中医药大学教育课题(XJZX17016); 北京中医药大学教育课题(XJZX17019)

第一作者: 刘文清, 女, 学士, 研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: angelaaa312312@163.com

*通信作者: 王 玥, 女, 北京人, 高级实验师, 硕士, 研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: angelaaa312312@163.com

杜守颖, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为中药新剂型与新技术。E-mail: dushouying@263.net

一般而言,中药注射剂选用葡萄糖溶液(GS)作为溶媒较为适宜。因中药注射剂大多数含有色素、蛋白质等高分子有机化合物,这些物质大都呈胶质状,混合在药液中。生理盐水和0.9%氯化钠作为溶剂可与其发生盐析作用,产生大量不溶性微粒,尤其是当溶液呈酸性时盐析作用表现更为明显。

朱立勤等^[4]的研究显示参麦注射液、丹参注射液的pH为4~6.5,偏酸性,与生理盐水配伍后会因盐析作用产生大量不溶性微粒,故应采用5%~10%葡萄糖溶液为溶媒;基于同一原因,丹红注射液也采用5%葡萄糖溶液作溶媒稀释后静滴^[5];其他偏酸性(pH4~6.5)的中药注射剂,如华蟾素、银杏叶等与0.9%氯化钠溶液也存在配伍禁忌^[6];注射用炎琥宁在选用葡萄糖为溶媒时,溶液的pH值为3.2~5.5,药物在此pH值区间内不易发生水解反应;改用氯化钠时,pH值为4.5~7.0,药物易水解继而产生沉淀;黄芪、血栓通注射液选用氯化钠为溶媒时,与葡萄糖相比,不溶性微粒数量明显增多。

而对患有糖尿病等病症的特殊患者,需要变换溶媒。如舒血宁注射液就选用0.9%氯化钠溶液作为溶剂;丹红注射液、生脉注射液等中药注射液的说明书中规定,针对糖尿病患者可改用生理盐水为溶媒。

但若以避免患者出现血糖紊乱作为溶剂的首选原则,有时则会因盐析作用导致不溶性微粒数量剧增,造成潜在的危险^[7]。

2.2 药物配伍不当引发不溶性微粒数量超标

中药注射液有效成分十分复杂,与其他药物配伍后,容易引发化学反应,从而降低有效成分含量或加剧不溶性微粒的产生。例如双黄连注射液(及粉针)与林格试液配伍,不溶性微粒剧增,这可因钙离子与双黄连的某些成分反应产生不溶性物质所致。

冠心宁注射液系由丹参和川芎两味药提取、加工制成,并以聚山梨酯80、依地酸二钠、亚硫酸氢钠等作为附加剂,故与其他药物配伍时,发生化学变化的多样性和复杂性也随之增加,常出现药液颜色改变、不溶性微粒增加、浑浊等^[8]。

中药注射剂常与抗生素类药物联合使用治疗各类细菌感染。常因配伍不当引发安全性问题。何思陆等^[9]探讨了穿琥宁注射剂与常用药物配伍的稳定性,实验结果表明,穿琥宁注射剂与阿米卡星、庆大霉素、氧氟沙星等配伍后,均有沉淀生成,经分析得出pH值改变是造成沉淀的主要原因。

2.3 药液配制操作不当引发不溶性微粒数量超标

2.3.1 溶媒用量不足或药物浓度过大 多数中药注射剂不溶性微粒的数量与浓度成正比。如不同浓度的复方丹参注射液与10%葡萄糖配伍后,不溶性微粒数量变化较大,浓度愈低,不溶性微粒数量越低^[10]。

2.3.2 配液放置时间不符合要求 同一药物,粉针剂中不溶性微粒数量远高于水针剂,这可能与放置时间短,粉针剂的溶解不全有关。林玲等^[11]发现含皂苷类的中药注射剂(如注射用灯盏花、苦参注射液)配制后放置0 h时混合液中不溶性微粒数远高于药典标准。

2.3.3 操作不规范 如药品说明书要求药物溶于500 mL溶媒中使用,临床则可能未按规定浓度配药,选择溶解于250 mL的溶媒。

2.3.4 环境污染或贮藏运输条件不当 所用容器洁净度不符合规定、贮藏运输过程保存条件不当、临床配伍时操作及环境洁净度不符合要求、橡皮塞穿刺的次数较多及注射器、针头等污染,均会增加输液中的不溶性微粒数量。

2.4 制备工艺不同引发不溶性微粒数量超标

李响明等^[12]对比分析了不同厂家不同批次生产的冠心宁注射液,结果发现,不同企业的工艺流程基本相近,但由于药材产地不同、生产设备和工艺参数不一致等因素导致产品质量存在明显差异。另有实验结果表明^[13],即使同一批号的中药注射剂与不同厂家生产的药液配伍后,不溶性微粒数也存在较大差别,最高可达40倍。

3 意见与建议

3.1 临床应用环节

3.1.1 合理选择溶媒 中药注射剂选用溶媒时应综合考虑其理化性质、患者生理及病理情况等因素。当患者合并其他病症,尤其是合并糖尿病时,溶媒的选择则更为重要。

崔颖等^[14]在临床药学监护过程中,总结了常用中药注射液的适用溶媒:如只可选用葡萄糖为溶媒的注射液有参麦注射液、舒血宁注射液等;葡萄糖、生理盐水兼用的注射液有疏血通注射液、痰热清注射液等。

3.1.2 药物配伍需谨慎 例如复方苦参、灯盏花素等偏碱性的中药注射剂应避免与偏酸性的药物配伍,以免发生反应,降低疗效。中药注射液和抗菌药物配伍时,易出现药物稳定性变差的情况,尽可能避免联合应用。

3.1.3 溶媒及药物用量需适当 例如红花注射液超剂量使用,即使稀释,不溶性微粒数量仍超过药典规定,造成安全隐患。溶媒量首先要保证药物浓度在其安全范围内,溶媒量过少使药物浓度过高、不溶性微粒增加,除产生药物自身不良反应外,还增加了对血管或器官的刺激性^[15]。

3.1.4 配置环境洁净无菌 临床配液时,应在专用的无菌配液室进行,可采用超声脱气助溶等措施以减少不溶性微粒数量。医院可建立静脉药物配置中心,在洁净无菌环境中集中完成药物的混合配置,这一措施可以控制外源性微粒,防止输液污染^[16]。

3.1.5 规范配制操作 医护人员根据病人的用药时间计算合理的配液时间,对于有合并用药的患者,应合理安排药物的输入顺序。如注射用血栓通中不溶性微粒数量与放置时间呈正比,可优先给药。隔开容易产生沉淀等反应的药物,还可在两组输液间插入空白溶液冲洗输液管中的残留液。

医护人员应严格遵循《中药注射剂临床使用基本原则》,按照中药注射剂说明书推荐的溶媒及浓度给药^[17]。

3.1.6 配制后放置适当时间 配置后0 h药液的微粒数大都处于峰值,放置一段时间后则会降低,这与药物配制期间产生的气泡及药物尚未充分溶解有关,故在临床上要求所用药物现配现用欠合理。药物配置后需静置一段时间,待药物充分溶解后使用,可以提高输液安全性。根据微粒数越小越安全原则,大部分常用中药注射剂与输液配伍后1~2 h微粒数最小,因此在1~2 h内将药液输入人体最为合理^[18]。

刘向荣等^[19]研究发现含绿原酸的中药注射液宜在配液后6 h内使用;而赖正熬^[20]的实验结果显示临床使用康艾注射液时,应将其先在20℃下放置4 h左右,待其药物充分溶解后再给药。由此可见,不同类别的中药注射剂配制后所需放置时间不同,这有待进一步深入研究,并在说明书上补充标明。

3.1.7 使用精密过滤输液器 精密过滤输液器可对微粒进行精确分离,不产生药物吸附,滤过膜上无异物脱落,有效减少了不溶性微粒造成的输液反应,而普通输液器对15 μm以下微粒无明显去除效果^[21]。

3.1.8 加强安全观念,采取适当干预措施 医护人员应该加强安全用药的观念,开展针对药品理化性质、输液配伍变化等药学知识的学习与培训,规范

正规操作,杜绝因配伍、操作不当造成不溶性微粒增加的问题。巩颖等^[22]对中药注射剂的临床使用进行了为期半年的指导干预,溶媒选择的错误率由干预前8.78%下降到1.70%,中药注射剂与其他药物联用时不冲管、同瓶混用的现象干预前分别为34.01%和4.55%,干预后发生率均为零。

3.2 生产研制环节

生产企业应进一步加强工艺控制能力,精细化管理影响产品质量的关键参数;并注重不断创新,以保证产品质量的稳定可控。例如谢志军等^[23]在雪莲注射液的工艺优化研究中发现,采用W-UF-5型5万分子膜切向流超滤系统代替0.22 μm聚醚砜微孔膜筒式过滤器,可保证药品药效成分不降低的同时大幅降低不溶性微粒数量,为提高雪莲注射液的质量标准和改变给药途径提供了依据。

3.3 质量控制环节

药品监管部门应以临床实际情况为依托,以实验数据为参考,加强对中药注射剂的监督管理,使注射剂的检测标准更加贴近实际应用。

3.4 其他

3.4.1 推动中药注射剂皮试的研究 中药注射剂在临床使用前是否需要皮试一直存在争论,主要是因为其成分复杂,皮试出现假阳性或假阴性的机率较高。故在实际应用中,临床医生仍通过询问药物过敏史来选择中药注射剂,而非皮试,这极大的影响了安全用药。加强中药注射剂临用前皮试的研究,减少假阳性或假阴性的发生率,在一定程度上减少过敏反应的发生、保障用药安全,起到了十分积极的作用^[24]。

3.4.2 完善中药注射剂说明书 对中药注射剂的临床适用症、配伍禁忌、特殊注意事项等内容需要进行深入研究。建立“研发→生产→临床→研发”实时反馈机制,构建药品企业-医疗机构-政府部门“三位一体”立体监控体系^[25],针对临床应用出现的状况和遇到的问题及时调整、修改说明书。说明书应加入适用溶媒种类、适宜放置时间、输液限制时间、特殊操作等内容,还应扩充对不良反应,尤其是严重不良反应症状的描述^[26],为医务人员临床用药提供更多的理论依据和数据支持。

参考文献

- [1] 姜 珊,倪 健.中药注射液不溶性微粒的研究现状与再认识[J].中国药师,2009,12(10):1465-1468.
- [2] 杨桂云,宋 光,李国防,等.7例热性惊厥患儿静脉推注安定出现热原样反应的原因分析及对策[J].护理实践

- 与研究, 2011, 8(22): 34-35.
- [3] 程正平, 万长秀, 林玲, 等. 10种中药注射液与两种常用溶媒配伍后不溶性微粒的观察 [J]. 护理研究, 2013, 27(15): 1476-1478.
- [4] 朱立勤, 徐彦贵, 王屏, 等. 中药注射剂不良反应发生的原因分析 [J]. 中国药房, 2007(3): 215-218.
- [5] 钱萍. 中药注射剂溶媒选择统计分析 [J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(9): 1316-1318.
- [6] 李江, 刘治中, 王丽霞, 等. 临床安全使用中药注射剂应注意的几个方面 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(7): 982-984.
- [7] 李文华. 住院患者 203 例中药注射剂溶媒使用情况调查 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(26): 116-117.
- [8] 张广求. 处方分析 [N]. 中国医药报, 2015-06-24(006).
- [9] 何思陆. 穿琥宁注射剂与其他药物配伍的稳定性 [J]. 中外医疗, 2008(33): 74-75.
- [10] 毕小婷, 温悦, 孟德胜. 141 例中药注射剂不合理使用分析 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(3): 143-146.
- [11] 林玲, 万长秀. 7 种常用中药注射剂与 0.9% 氯化钠配伍的稳定性研究 [J]. 护理学杂志, 2013, 28(15): 48-50.
- [12] 李响明, 冯玉康, 赵玉欣, 等. 不同厂家冠心宁注射液质量研究 [J]. 现代中医药, 2016, 36(2): 71-74.
- [13] 黄佳, 史卫忠, 邢轶华, 等. 6 种常用中药注射剂与不同厂家输液配伍的不溶性微粒变化 [J]. 吉林中医药, 2009, 29(8): 715-716.
- [14] 崔颖, 米云. 中药注射剂临床合理应用中的药学监护 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(1): 83-85.
- [15] 樊莉, 李婉姝, 何国浓. 我院住院医嘱中药注射剂点评分析 [J]. 中国乡村医药, 2017, 24(23): 41-42.
- [16] 叶超雄. 静配中心规范化管理对降低中药注射剂不良反应发生率的作用分析 [J]. 北方药学, 2018, 15(1): 164-165.
- [17] 廖小娟, 尹桃, 李逃明, 等. 中药注射剂超说明书用药与不良反应的关系探讨 [J]. 药物流行病学杂志, 2018, 27(2): 104-108.
- [18] 程正平, 万长秀, 吕霞, 等. 10 种常用中药注射剂输液配伍后的稳定性研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2013, 15(3): 26-29.
- [19] 刘向荣, 赵宝玲, 刘立民. 3 种含绿原酸的中药注射液的输液配置稳定性研究 [J]. 江西医药, 2012, 47(7): 623-624.
- [20] 赖正熬. 放置时间及温度对康艾注射液稳定性研究 [J]. 四川中医, 2015, 33(11): 86-88.
- [21] 郑雪. 4 种常用中药注射液不同浓度对不溶性微粒的影响 [J]. 中国药师, 2017, 20(2): 374-376.
- [22] 巩颖, 顾媛媛, 华国栋, 等. 2011-2016 年北京中医药大学东方医院 135 例中药注射剂不良反应分析 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(10): 1495-1499.
- [23] 谢志军, 魏鸿雁, 贾晓光, 等. 切向流超滤系统纯化雪莲注射液的工艺优化研究 [J]. 中成药, 2013, 35(1): 183-184.
- [24] 魏戌, 谢雁鸣, 王永炎. 皮试试验与中药注射剂上市后临床安全性再评价 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2877-2879.
- [25] 张玉娟, 王群, 孙世光. 中药注射剂临床上市后再评价研究模式思考 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2230-2232.
- [26] 刘洋, 肖隆灏, 刘莘然, 等. 从《药品不良反应信息通报》分析中药注射剂 ADR [J]. 天津中医药大学学报, 2018, 37(2): 92-95.