

- 为靶位从天然产物及其衍生物中筛选抗肿瘤化合物[J]. 中山大学学报, 2004, 43(3): 58-61.
- [13] 李运曼, 祝浩洁, 刘国卿. 紫草素对 DNA 拓扑异构酶活性的抑制作用和诱导人白血病 K562 细胞的凋亡[J]. 中国天然药物, 2003, 1(3): 165-168.
- [14] 汤涛, 蒙浚华, 陈陵陵, 等. 鸦胆子油乳具有多耐药逆转和拓扑异构酶抑制作用[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(5): 534-539.
- [15] 孙婉, 李敏, 魏少荫, 等. 以微管蛋白为靶的高通量药物筛选方法的建立与应用[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(21): 1828-1831.
- [16] Klein L E, Freeze B S, Smith A B, et al. The microtubule stabilizing agent discodermolide is a potent inducer of accelerated cell senescence[J]. *Cell Cycle*, 2005, 4(3): 501-507.
- [17] Huang G S, Lopez B, Freeze B S, et al. Potentiation of taxol efficacy and by discodermolide in ovarian carcinoma xenograft-bearing mice[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(1): 298-304.
- [18] Mooberry S L, Tien G, Hernandez A H, et al. Laulimalide and isolaulimalide, new paclitaxel-like microtubule stabilizing agents[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(3): 653-660.
- [19] Samel D, Deana D A, De Witte P. The effect of purified extract of *Fagopyrum esculentum* (backwheat) on protein kinases involved in signal transduction pathways[J]. *Planta Med*, 1996, 62(2): 106.
- [20] 李宝元, 深云燕, 王代树. 中药白龙片与 HMBA 对人胃癌不同周期细胞癌基因与抑癌基因表达调控的共性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(4): 286.
- [21] 于广梅, 郭继龙. 中药及其有效成分抑制肿瘤血管生长的研究近况[J]. 山东中医杂志, 2003, 22(11): 695.
- [22] 潘子民, 叶大风, 谢幸, 等. 人参皂苷 Rg₃ 对荷卵巢癌的严重联合免疫缺陷的抗肿瘤血管生成作用的研究[J]. 中华妇产科杂志, 2002, 37(4): 227-230.
- [23] 姜晓玲, 张良, 徐卓玉, 等. 薏苡仁注射液对血管生成的影响[J]. 肿瘤, 2000, 20(4): 313-314.
- [24] Curson D A, Ribeiro J M. Apoptosis and disease[J]. *Lancet*, 1993, 341(15): 1251-1254.
- [25] 贾彩云, 呼文亮, 徐瑞成, 等. 蟾蜍灵对 K562 细胞生长抑制及凋亡诱导作用[J]. 武警医学院学报, 2003, 12(4): 265-267.
- [26] 陈洁, 藤利荣, 郑克研, 等. 竹红菌甲素诱导人黑色素瘤 A375-S2 细胞凋亡的分子机制[J]. 中国药理学杂志, 2005, 40(6): 431-433.
- [27] 钱军, 秦叔达, 禾美兆, 等. 榄香烯乳对体外培养人肺癌细胞株超微结构的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 1997, 2(1): 49-51.
- [28] Chen Y Y, Chang H M. Antiproliferative and differentiating effects of polysaccharide fraction from *Fuling* (*Poria cocos*) on human leukemic U937 and HL-60 cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(5): 759-769.
- [29] 车文军, 李志裕, 尤启冬. 抗肿瘤药物新靶点与新药研究[J]. 药科学进展, 2007, 31(6): 247-253.

中药注射剂不良反应的发生原因及预防对策

李丽香, 李水福*

(浙江松阳县中医院, 浙江 松阳 323400; 浙江丽水市药检所, 浙江 丽水 323000)

摘要:近年来,随着传统中医药使用的日益增多,中药注射剂广泛应用于临床,并取得了较好疗效。但中药注射剂所引起的不良反应也越来越多,其中以发热反应最常见,其次有疼痛反应、消化道反应、血液系统损害、心血管系统损害、神经精神症状等,较严重的不良反应有过敏性休克、喉头水肿、呼吸困难等。主要原因是药物本身因素、制剂生产及质量控制、临床应用、医务人员操作、病人体质、个体差异等方面。主要的预防对策为:加强中药注射剂的质量监控,规范进货渠道;规范中药注射液生产工艺;注意辨证施治,合理用药;注意药物配伍禁忌;严格执行医嘱及查对制度;严格控制药物剂量及给药速度等。

关键词:中药注射剂;不良反应;预防对策

中图分类号: R283; R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2009)04-附 4-03

近年来,随着传统中医药使用的日益增多,中药注射剂广泛应用于临床,并取得了较好疗效。但中药注射剂所引起的不良反应也越来越多,应引起医护人员的高度重视。笔者通过总结 2003 年 1 月—2007 年 12 月本院 60 例因中药注射剂所致不良反应的患者资料,分析不良反应的发生原因,并对其提出相应的预防对策。

1 临床资料

不良反应病例 60 例,其中男 34 例,女 26 例,年龄 8~82 岁,平均年龄 53.6 岁。引起不良反应的药物:鱼腥草注射液 15 例,清开灵注射液 13 例,双黄连注射液 11 例,参麦注射液 7 例,复方丹参注射液 5 例,刺五加注射液 4 例,茵栀黄注射液 3 例,葛根素注射液 2 例。60 例患者不良反应均排除本身疾病及其他药物因素,发生疼痛反应 3 例,发热反应 35

例,过敏反应 12 例,消化道反应 4 例,血液系统损害 2 例,心血管系统损害 3 例,神经精神症状 1 例。

2 不良反应发生原因

2.1 疼痛反应:(1)与输液速度有关,滴速快,输入体内药液积聚于局部,刺激感增强,从而感觉疼痛剧烈。(2)与选择的血管管径粗细有关,血管管径愈细,输入体内药液扩散愈慢,容易造成药液在局部聚积而刺激感增强,患者感觉疼痛厉害^[1]。如由刺五加注射液静脉输注引起的疼痛,临床表现为静脉输注 5~15 min 后注射局部出现红肿、胀痛或针刺样疼痛(未发现渗漏),疼痛伴随整个注射过程,拔针后逐渐消失,其中 1 例患者因擅自调快滴注速度导致疼痛加剧;1 例因老年患者长期静脉输液导致周围血管变细,弹性减弱,药物滴入后局部刺激增强,导致疼痛反应。

2.2 发热反应:出现此种不良反应的主要原因:(1)药品生产未严格执行无菌操作,输液过程有污染,输液皮管、注射器有致热原^[2]。(2)与临床应用时未遵循“辨证论治”的原则有关,医院的一些西医师由于不太懂得这个原则,用药往往是“辨病施治”,这种违背中医辨证原则的用药也增加了发热反应的发生机率^[3]。(3)与中药注射剂内在质量的不稳定性有关,中药注射剂大多由复方组成,且提取工艺繁杂,制备过程中混杂了微量杂质,存放过程中质量发生变化,使用过程中与常用输液配伍导致不溶性微粒增加等因素都可导致发热反应的发生^[4]。如鱼腥草注射液、清开灵注射液、双黄连注射液、参麦注射液、复方丹参注射液、刺五加注射液、茵栀黄注射液均加入 5% 葡萄糖静脉输注引起发热,临床表现为静脉输注 20~40 min 后病人出现寒战、高热,伴有不同程度的心慌、心悸、烦躁不安等。其中原因(1)所致 16 例,原因(2)所致 8 例,原因(3)所致 11。

2.3 过敏反应:(1)与患者个体差异有关,不同个体由于遗传基因的差异,体内代谢酶及免疫系统的差异,对药物的反应也不同,过敏体质患者在正常剂量或小于正常剂量的情况下即可发生严重的过敏反应甚至死亡^[5]。(2)与药物中所含的有效成分有关^[6],如输注含有绿原酸有效成分的注射剂的患者发生过敏反应,绿原酸具有半抗原性质,与人类血清蛋白的结合产物有高度的致敏活性^[7]。(3)与制备工艺有关,由于目前制备工艺相对滞后,在中药注射剂制备过程中可能会存留某些大分子物质甚至杂质,这些物质进入机体后,可成为抗原或半抗原,刺激机体产生抗体,从而引起过敏反应^[8]。如鱼腥草注射液、双黄连注射液加入 5% GS 静脉输注引起过敏反应,休克均发生于首次用药 2~4 min 内,临床表现为呼吸急促、口唇紫绀、大汗淋漓、四肢厥冷、面色苍白、血压下降,甚至呼吸心跳骤停等。

2.4 消化道反应:出现此种不良反应的主要原因可能与病人年龄、体质、是否处于空腹状态有关。老年患者由于体质虚弱,胃肠调节机制减弱,输入药物出现恶心、呕吐等症状;空腹状态输入药液,病人胃肠道空虚,刺激胃液分泌,引起肠蠕动加快,导致病人出现腹痛、腹泻等状况。如 4 例患者中因鱼腥草注射液引起不良反应 2 例,参脉注射液引起不良反应 2 例,上述针剂均加入 5% GS 静脉输注,临床表现为静脉输注 30~45 min 后病人出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等^[9]。

2.5 血液系统损害:出现此种不良反应的主要原因为药物致溶血机制中的三重复合物学说^[10]。如小分子的葛根素输入人体内以后,通过与组织细胞膜形成一种异己的新抗原,刺激机体的免疫系统,使敏感型个体产生相应的药物性抗体。当体内再次出现新抗原,抗体就和新抗原形成抗原抗体复合物,同时活化补体,造成细胞损伤,即细胞-药物性抗原、药物性抗体补体的三重复合物。葛根素注射液系纯中药制剂,有效成分为 4,7-二羟基-8-β-D-葡萄糖异黄酮,临床上主要用于冠心病、心肌梗死、心绞痛和脑血管循环障碍等心脑血管疾病的治疗。由葛根素针剂加入 5% GS 静脉输注 2~4 h 后出现溶血、白细胞减少、血小板减少、球结膜出血

等^[10]。葛根素引起的溶血反应为Ⅰ型变态反应,其特异性抗体是引起溶血反应的主要病理基础^[11]。

2.6 心血管系统损害:出现此种不良反应的主要原因与临床用药配伍有关。如配伍不当、加药方法不妥,在配制液体时,常用加过其他药物的注射器抽取中药注射液,或在静滴过程中换另一种药物时,由于滴管内还存在其他药物而发生配伍变化及 pH 值发生改变,引起不溶性微粒增加,药物产生浑浊或沉淀,使用后容易造成患者输注部位血管堵塞,引起心血管系统的损害^[12]。如双黄连注射液、参麦注射液、复方丹参注射液,均加入 5% GS 静脉输注 35~50 min 后,病人表现为心绞痛、心律失常、心肌损伤、血压骤升或骤降、循环衰竭等。

2.7 神经精神症状:出现此种不良反应的主要原因可能与患者原发病(脑血管疾病)有关。中枢神经系统疾病患者在使用中药注射液后更易发生中枢神经系统的不良反应,可能由于发生中枢神经系统疾病时血脑屏障的通透性增强,进入中枢神经系统的药液增多所致^[13]。如 1 例脑梗塞患者静脉滴注清开灵注射液 30 mL 加 500 mL 10% 葡萄糖液,1 天 1 次,第 3 天病人出现幻觉、烦躁、谵语等精神症状,停用清开灵,上述症状减轻直至消失^[14]。

3 预防对策

3.1 疼痛预防:静脉输注时应尽量控制滴速小于 2~3 mL/min,并尽量选择管径较粗的血管穿刺,滴速慢,血管管径粗,减少了单位时间内药物在局部的积聚,从而减少刺激,减轻疼痛。

3.2 发热预防:(1)严格遵循无菌操作规程,严格执行查对制度,用药时应采用现配现用的方法,并认真检查药物,如出现浑浊、沉淀、变色、漏气等问题,不得使用。(2)辨证施治,合理用药。中医应用中药治病,要求对症下药,因人因地、因时制宜,严格掌握适应证、禁忌证、剂量、疗程,坚持中病即止,防止长期用药,根据患者的病情来合理使用药品,防止药物误用、滥用。(3)加强中药注射剂的质量监控,规范进货渠道,严格控制药品质量,按照中药注射剂的储藏、运输、保管、使用的环境条件和温湿度要求进行储藏、运输、保管和使用,并定期进行质量检查,把好药品质量关,确保患者用药安全,减少中药注射剂不良反应发生。

3.3 过敏反应预防:(1)首次使用中药注射液时,应在用药前仔细询问患者的用药史、过敏史,有药物过敏史者,应慎重用药。在静脉滴注的初始 30 min 内,应加强监护,一旦出现皮疹、瘙痒、颜面充血,特别是心悸、胸闷、呼吸困难、咳嗽等应立即停药,及时给予脱敏治疗。(2)规范中药注射液生产工艺。制定国家统一的中药注射液生产规范,制定中药注射液生产工艺标准,使中药注射液的生产有标准可循。明确制剂中的有效成分,优化有效成分的分离纯化工艺,减少制剂中的非有效成分的量,使制剂达到较高的纯度,有利于制剂的稳定。

3.4 消化道反应预防:输液前仔细了解患者的机体状况、是否为空腹,及所患疾病的严重程度和对药物的耐受程度,输

液过程应加强观察,一旦出现不良反应及时对症处理。

3.5 血液系统损害的预防:葛根素引起的溶血反应已证实为免疫性溶血,在临床应用时应注意详细询问患者的变态反应史;选择合适的剂量,尽量避免与有类似溶血反应的药物联用;使用过程中应密切观察患者病情的变化及尿色的改变;定期监测 HB、RBC、网织红细胞、尿常规等常规指标;发现溶血反应的病例,及时停药和积极对症治疗,避免严重或死亡病例的发生。

3.6 心血管系统损害的预防:重视配伍禁忌,尽量减少与其他药物的配伍应用,配药注射器也不应混用,若中药注射剂必须和其他药品使用同一根输液皮管,在输注中药注射液前后必须用足够的注射用水或生理盐水冲洗皮管。

3.7 神经精神系统反应的预防:在用药过程中注意观察患者神志、意识,是否出现神经精神症状,如发现情况及时处理。

4 结语

中医药以其独特的“辨证论治”理论体系,得到了医学界的普遍认同。中药注射剂代表着中药制剂的发展方向,更是备受关注。目前中药注射剂产量大、研发势头强劲,但问题不断,其不良反应的发生已严重危及患者的健康和生命安全。本文通过对中药注射剂存在的问题,进行客观的分析,应采取积极而有效的预防措施,以减少中药注射剂不良反应

的发生,提高患者用药的安全性。

参考文献:

- [1] 周桂元,张合会. 静脉输注刺五加局部致痛原因分析及护理对策护理[J]. 护理学杂志, 2007, 11(22): 51.
- [2] 战伟. 中药注射剂引起不良反应原因分析与对策[J]. 中医药临床杂志, 2005, 6(18): 239-240.
- [3] 王玉荣,刘静,黄祥. 100例中药注射剂不良反应分析[J]. 药物不良反应杂志, 2004, 6(1): 50.
- [4] 林红. 中药注射剂引起不良反应的因素浅析[J]. 中药研究与信息, 2005, 7(10): 21-22.
- [5] 白乐溪. 中药注射剂不良反应的原因分析及对策[J]. 海峡药学, 2006, 18(4): 221-223.
- [6] 杜国安,付志荣,陈世明,等. 中药注射剂不良反应的原因及预防对策[J]. 时珍国医药, 2005, 9(3): 1001.
- [7] 杨晓. 重视中药不良反应,合理使用中药注射剂[J]. 深圳中西医结合杂志, 2007, 2(17): 51-52.
- [8] 赖宇红,陈浩梭,高锦明. 绿原酸及其类似物与生物活性[J]. 中草药, 2001, (2): 173.
- [9] 李文武,姚敏. 中药注射剂引起不良反应的因素浅析[J]. 现代医药卫生, 2007, 2(3): 5680-5681.
- [10] Richard L G, Foerster J, Lukens J, et al. Wintrobe's Clinical Hematology [M]. Baltimore Philadelphia: Williams & Wilkins a Waverly Company, 1998.
- [11] 余翠琴,程亚军,陈方亮. 葛根素注射液致溶血反应33例文献分析[J]. 医药导报, 2007, 26(3): 320-321.
- [12] 赵永新,徐乃焕,呈碧桃. 常用中药注射剂与其他针剂的配伍[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 2(9): 550-551.
- [13] 杨官成. 清开灵致精神症状3例[J]. 中国医院药学杂志, 1997, 17(11): 521.
- [14] 许丽桂. 中药注射剂不良反应的观察[J]. 中华医学实践杂志, 2005, 11(4): 10-17.

《Chinese Herbal Medicine》第一届编委会在京召开

2009年2月28日,《Chinese Herbal Medicine》杂志(《中草药》英文版)第一届编辑委员会在北京中国医学科学院药用植物研究所顺利召开。

本次会议是在《Chinese Herbal Medicine》杂志正式创刊之前,由《Chinese Herbal Medicine》杂志两个主办单位——天津药物研究院和中国医学科学院药用植物研究所精心筹备和组织召开的。会议得到了国内知名专家的积极响应和支持,出席本次会议的专家有:肖培根、刘昌孝、陈可冀、李连达、邹健强、汤立达、陈士林、吴春福、杨宝峰、王峥涛、孔令义、叶祖光、吕爱平、罗国安、庾石山、谭仁祥、聂荣海、彭勇、陈常青。

会议由天津药物研究院院长、《中草药》杂志主编汤立达研究员主持,汤院长首先代表两个主办单位和《Chinese Herbal Medicine》杂志编辑部对与会专家的大力支持表示感谢,并简单介绍了本刊的主办和主管单位等;然后由《Chinese Herbal Medicine》杂志编辑部主任、《中草药》杂志执行主编陈常青研究员介绍了《Chinese Herbal Medicine》杂志的筹备情况;会议的核心内容是由《Chinese Herbal Medicine》杂志主编、中国工程院院士肖培根教授主持讨论办刊宗旨、性质、定位、栏目设置等内容;最后由中国医学科学院药用植物研究所所长陈士林研究员代表主办单位及编辑部对会议进行了总结和展望。

会议详细讨论了本刊的性质、内容定位、栏目设置、拟邀请的国际编委、组稿与分工、国际版权等问题,与会专家踊跃发言,为本刊提供了很多具有建设性和可操作性的意见和建议。会议确定了《Chinese Herbal Medicine》杂志以创新为办刊方针,目标是迅速进入国际知名检索系统SCI等。本刊将以推动中医药的国际化 and 现代化为己任,并以中医药的国际化 and 现代化带动世界传统医药的国际化 and 现代化。相信在《Chinese Herbal Medicine》杂志编委会的精心策划下,在各位编委的大力支持下,在两个主办单位的通力合作下,本刊的既定目标一定能够实现!

作为国内第一份中药专业的英文期刊,《Chinese Herbal Medicine》杂志热忱欢迎广大作者踊跃投稿,欢迎广大读者积极订阅!

《Chinese Herbal Medicine》杂志编辑部

天津编辑部

联系人:陈常青,袁永兵

地址:天津市南开区鞍山西道308号,300193 E-mail: tjchm@126.com

Fax: 022-23006821 Tel: 022-23006821, 27474913

北京编辑部

联系人:彭勇,丹阳 地址:北京市海淀区马连洼北路151号,100193

E-mail: bjchm@implad.ac.cn Fax: 010-62894462 Tel: 010-62818235