

作者和 164 位绘图人员 80 年的工作积累、45 年艰辛编撰才得以最终完成。这一著书规模在世界上也是十分罕见的。无疑从收载植物物种数量上,5 植物志6 满足作为/ 中药物种库0 的后台。

吴征镒院士在为5 中国蕨类植物和种子植物名称总汇6 一书作序时提到:/ 统一中国植物名称的原则,要把已出版的全国植物志、地方志、专著和论文中所有科、属、种名称,依 5 植物志6 为基础的精神予以统一名称0。王锦秀等^[5] 研究制定了/ 中国种子植物中文名命名法规刱议0,在该刱议总则中也要求依据5 植物志6 名称为基础的精神来统一植物名称。我国专家对于5 植物志6 数据质量的肯定,说明从数据规范的角度,5 植物志6 可以满足作为中药物种数据规范的标准。

5 植物志6 虽然收载数据量大,数据规范,反映我国的高等植物全貌,包含高等药用植物物种的基本状况,但5 植物志6 未收载藻类、菌类、地衣类等低等植物,因此未能反映低等植物中的中药物种。

3.3.2 5 中国中药资源志要6 作为权威物种数据的可行性分析:5 中国中药资源志要6 (1994 年,以下简称5 志要6)收编植物药 11 020 种,涵盖我国高等、低等药用植物。该书资源来源于 1983 年历时 5 年,4 万人参与的全国大规模的中药资源普查收集的第一手资料,又用了 5 年时间整理编写而成。该书较全面反映我国中药资源总体分布状况,该书虽出版于 1994 年,至今也是一本公认的具有较大实用价值和参考价值的工具书^[6]。谢宗万在评价5 中国中药资源丛书6 时指出:/ 植物学名准确是 5 志要6 一书的特点。0可见 5 志要6 从收载的数据量和数据质量上均符合作为建立/ 植物物种库0 数据源的标准。因此,可采用 5 志要6 中收载的低等植物部分数据,来弥补 5 植物志6 未收载藻类、菌类、地衣类等低等植物数据的不足。

3.4 规范原则:参考一些学者^[5,7] 的观点,制定如下中药物

种数据规范原则:

(1) 植物名称要实现/ 一物一名0。

(2) 与科属名称相关的植物种名优先保留,如百合科 *Lilium brownie* Fl El Brown ex Millellez 与豆科 *Crotalaria sessiliflora* Ll 同用/ 野百合0 作正名,前者保留用/ 野百合0,后者改用其他名称。

(3) 权威书刊上的名称优先保留,如最新版 5 中国药典6 数据优先的原则。

(4) 科、属界定以 5 植物志6 和 5 志要6 为标准。

(5) 在统一名称时,竭力避免另起新名,若需新拟名称,一般从原有异名中选一个尚未被其他植物应用的名称为正名,并避免使用/ 古、生、僻、拗0 等字。

4 结语

中药原植物物种是中医临床用药的物质基础,现代中药的 3 个基本标准))) 安全、有效和质量可控均与中药基原的原植物物种有关。中药材的生产是中药生产的第一环节,中药材品质的保障是中医药现代化、国际化的关键问题之一,应当引起中医药行业的高度重视。

参考文献:

- [1] 王忠状,胡晋红1 现代中药学 [M]1 上海:第二军医大学出版社,20061
- [2] 余友芹,谢宗万,施越华,等1 电脑检索全国中草药名鉴数据库的研制与应用 [J]1 中国中药杂志,1993,18(9): 562 5651
- [3] 李爱民,陈功锡1 被子植物主要分类系统简评 [J]1 怀化师专学报,1999,18(5): 672681
- [4] 范世明,黄泽豪1 对 2005 年版 5 中国药典6 的点修订建议 [J]1 海峡药学,2006,18(4): 272 2761
- [5] 王锦秀,汤彦承1 中国种子植物中文名命名法规刱议 [J]1 科技术语研究,2005,7(3): 612631
- [6] 中国药材公司编著1 中国中药资源志要 [M]1 北京:科学出版社,19941
- [7] 吴征镒,马其云1 中国蕨类植物和种子植物名称总汇 [M]1 青岛:青岛出版社,20031

关于中药注射剂研究开发及安全性问题的思考

刘春平,易智彪*

(康美药业股份有限公司,广东 普宁 515300)

摘 要:中药注射剂是我国独具特色的剂型,在临床治疗中发挥了独特的作用,但由于质量问题或临床使用不科学,几乎所有中药注射剂都出现过不良反应报道,多个品种出现严重不良反应,使中药注射剂安全性问题成为了民众最关注的话题之一。分析阐述了中药注射剂研究开发现状、临床使用及不良反应情况,并从我国政策法规、立项思路及安全性应对对策 3 个方面为今后中药注射剂研究开发提供思路。

关键词:中药注射剂;研究开发;安全性;思考

中图分类号: R285 53; R288

文献标识码: A

文章编号: 0252-2670(2009)0721162205

* 收稿日期: 200903219

作者简介: 刘春平(1978) ,男,江西万安人,制药工程师,经济师,主要从事药物制剂开发及应用工作。 Tel: (0663) 8358842
E2mail: webmaster669@126. com

中药注射剂是在中药传统制剂基础上发展起来的一种新剂型,是以中医理论为指导,采用现代化科学技术从单方或复方中药中提取、分离得到有效成分或部位,制成可肌肉注射、穴位或静脉给药的无菌制剂,包括无菌粉末和浓缩液。由于中药注射剂其药物直接进入肌肉或血液,无消化道吸收影响,故起效快,剂量准确,便于临床使用,尤其对急症患者的治疗更有利^[1]。但是,近年来随着中药注射剂越来越广泛的应用,产生的不良反应报道也随之增多。尤其是双黄连注射液、鱼腥草注射液、刺五加注射液等严重不良反应事件的发生,使中药注射剂安全性问题成为了民众最关注的话题之一。基于此背景,本文对中药注射剂现状及未来发展进行了探讨。

1 中药注射剂开发及临床使用情况

1.1 中药注射剂开发情况:在我国,中药注射剂最早出现在 1940 年,由一二九师制剂所试制成功的柴胡注射剂为国内首创,对流行性感冒效果显著^[2]。1954 年 12 月武汉制药厂对传统产品柴胡注射剂重新鉴定,投入大批生产,成为国内工业化生产的第 1 个中药注射剂品种。中药注射剂的出现为中药用于急症重症的治疗开辟了道路,为中药的发展开辟了新的广阔空间,也改变了人们对中医中药/只能治疗慢性病^[3]的传统认识。20 世纪 50 年代中期到 60 年代初期,上海等地研制出茵栀黄注射液、板蓝根注射液等 20 余个品种。20 世纪 70 年代以来,全国研制成功并应用于临床的中药注射剂品种较多。据统计,曾用于临床的中药注射剂达 1 400 多种,有资源报道的就达 700 余种,但大多停留在医院制剂阶段^[3]。当时除了 5 中国药典 6 收载外,各省市卫生部门不定期陆续制订了/中草药制剂规范 0/标准^[4],收载了大量的中药注射剂。

1977 年版 5 中国药典 6 曾收载了 23 种中药注射剂,如丹参注射液、盐酸川芎嗪注射液、银黄注射液、毛冬青注射液等。但 1985 年版和 1990 年版的 5 中国药典 6 则删除了所有中药注射剂。直到 1995 年版 5 中国药典 6 又开始收载,也只有止喘灵注射液 1 个品种,2000 年版 5 中国药典 6 又增加了双黄连(冻干)粉针。2005 年版 5 中国药典 6 收载了止喘灵注射液、注射用双黄连、清开灵注射液及灯盏细辛注射液 4 个品种。目前部颁标准的中药注射剂有 74 个品种,有国家食品药品监督管理局批准文号的中药注射剂品种 120 多种,生产厂家近 400 家,现拥有中药注射剂生产批文共 1 359 个,其中水针 1 328 个,输液 5 个,粉针 26 个。

目前,中药注射剂的研发处在一个相对活跃的阶段,在原有研究的基础上,采用大孔树脂吸附、膜分离超滤、冷冻干燥等技术,使中药注射剂的质量和稳定性有了明显提高。制剂品种有溶液型注射剂、乳浊液、混悬液型注射剂和冻干粉针剂,给药途径有肌肉注射、穴位注射、静脉注射等。中药注射剂的制备则更加注重提取分离方法的改进,以提高注射剂中有效成分的量。由于中药注射剂在临床治疗中发挥了独特的作用,市场需求量逐渐加大,经济效益显著。因此,更多的生产企业投入到中药注射剂的研究开发之中。

1.2 中药注射剂的临床使用情况:据统计,2005 年中药销售排名前 10 位中,前 8 位都是注射剂。覆盖我国 21 个省市的 1 412 家医院的一项调查发现,2005 年 1~10 月,中成药采购金额最高的 20 个品种中,注射剂占了 16 个。中药注射剂作为我国独创的新剂型,具有生物利用度高、作用迅速等优点,能较好地发挥中药治疗急病重症的作用。目前中药注射剂已成为临床常用药,如丹参、生脉、参麦注射液是治疗心脑血管疾病常用药;康莱特注射液和艾迪注射液在治疗肿瘤方面发挥了较好作用;双黄连注射液是医院临床常用的抗病毒产品;清开灵注射液等更是被列入中医医院急诊必备中成药目录^[4]。

中药注射液临床上主要应用领域为心脑血管疾病、肿瘤、细菌和病毒感染、风湿。另外,还有作为西药申报和批准上市的植物药注射剂^[5]。主要分类有以下几种:

1.2.1 心脑血管类:心脑血管疾病主要涉及脑卒中、心肌梗死及合并休克、心律失常、冠心病、心绞痛等。目前常用的品种有香丹注射液、丹参注射液、生脉注射液、参麦注射液、血栓通注射液、血塞通注射液、冠心宁注射液等^[6]。

1.2.2 抗肿瘤类:中药注射剂对肿瘤的治疗侧重于抑制肿瘤生长和提高机体免疫力。目前常用的抗肿瘤品种有康莱特注射液、艾迪注射液、复方苦参注射液、康艾注射液等。肿瘤辅助用药有参芪扶正注射液、黄芪注射液、人参多糖注射液、香菇多糖注射液等。

1.2.3 抗菌、抗病毒类:具有清热解毒功效的中药注射剂多用于细菌和病毒感染,以及耐西药的细菌和病毒感染和不耐受抗生素的患者群体,如双黄连注射液、抗病毒注射液、莲必治注射液等。清热理肺剂常用的有双黄连注射液、痰热清注射液、银黄注射液等。清肝胆湿热剂常用的有茵栀黄注射液、苦黄注射液等。辛凉解表剂有柴胡注射液等。

1.2.4 抗风湿类:治疗风湿性关节炎的有复方风湿宁注射液、正清风痛宁注射液、丁公藤注射液、黄瑞香注射液、红茴香注射液等。

1.2.5 其他:除以上 4 大类外,中药注射剂在治疗皮肤病、肝病及营养补益等方面也显示出一定优势。如用于治疗痔疮的消痔灵注射液、矾藤痔注射液等;用于肝炎及肝炎辅助治疗的肝炎灵注射液、清肝注射液、穿琥宁注射液、苦参素注射液等;营养补益类的有鹿茸精注射液等。

2 中药注射剂安全问题概述

从 2001 年 11 月到 2008 年 11 月,国家药品不良反应监测中心共发布 17 期 5 药品不良反应信息通报 6,有 11 种中成药因发生不良反应被通报,其中中药注射剂就有 8 种,包括清开灵注射液、双黄连注射液、葛根素注射液、穿琥宁注射液、参麦注射液、鱼腥草注射液和莲必治注射液等。2005 年版 5 中国药典 6 收载的 4 个中药注射剂有 2 个通报了严重不良反应。文献统计显示,从 1993 年至 2005 年,共有 80 种中药注射剂发生 5 550 起严重不良反应,其中排名前 10 位的有清开灵、鱼腥草、复方丹参、丹参、穿琥宁、黄芪、葛根素、七叶皂苷钠、脉络宁、刺五加。

黄小萍对2006年国内公开出版的医药杂志报道的3 640例中药注射剂不良反应进行统计分析表明^[1]:中药注射剂不良反应发生率70%以上的前10个品种主要是用于治疗上呼吸道感染和心脑血管疾病的药品,不良反应达2 872例,说明中药注射剂的不良反应具有多发性及普遍性的特点。且儿童和60岁以上的老年患者不良反应发生率均较高,分别为20.88%和20.58%。我国列入国家标准的中药注射剂有120多种,不良反应几乎涉及目前在用的所有品种。由于中药注射剂的功能主治涉及面宽,其不良反应临床表现呈多样性,常累及多组织、多器官、多系统。

引起中药注射剂不良反应的主要原因有^[1]:(1)与患者的过敏体质有关。中药注射剂不良反应以过敏反应居多,一般认为药品过敏多见于过敏体质者,在全部不良反应者中约占25%。(2)与联合用药有关。黄小萍对3 640例数据分析表明:2种以上药品联合用药发生不良反应的有1 828例,占50.22%。中药注射剂本身多为复方配伍,含有的成分十分复杂,无论中药与中药配伍或中西药配伍,都可能发生药物相互作用,导致疗效降低、毒性增加和不良反应的发生,有的中药注射剂在与常用输液配伍后,可导致不溶性微粒增加,产生发热或过敏反应,或者由于pH值改变而影响成分的稳定。(3)与中药注射剂自身因素有关。中药注射剂中含有多种蛋白质、淀粉、鞣质、挥发油、色素等致敏成分,一旦进入血液,刺激机体,产生机体或致敏淋巴细胞,当再次接触该抗原即发生过敏反应。如绿原酸为抗菌、抗病毒的有效成分,但绿原酸也是半抗原物质,与人类血清蛋白的结合物有高度致敏活性。金银花、鱼腥草、茵陈等含有绿原酸。清开灵注射液含有水牛角提取物,内有蛋白质,也可能刺激机体产生相应的抗体引起过敏反应。中药注射剂本身的纯度、生产工艺及产品质量等因素均可导致不良反应。(4)与中药注射剂未辨证使用有关。临床使用应严格掌握适应症和应用原则。如双黄连注射液药性寒凉,不宜用于受凉后发热、咳嗽或虚寒、腹泻者;清开灵注射液适用于温邪入里,不宜用于表证恶寒、发热患者。

3 对我国中药注射剂研究开发及安全性问题的思考

3.1 政策法规方面的思考:随着中药注射剂不良反应的报道越来越多,其质量和安全性也引起了药政部门的关注。2000年4月,原国家药品监督管理局下发5关于加强中药注射剂管理有关事宜的通知⁶中规定:暂停中药注射剂的仿制审批;新药中药注射剂应固定药材产地,建立药材和制剂的指纹图谱标准;已批准生产中药注射剂的企业,应参照中药新药注射剂有关要求,提高质量标准。此项工作在2004年底完成,否则,将撤销其生产批准文号。2000年8月发布5中药注射剂指纹图谱研究的技术要求(暂行)⁶进一步规定:中药注射剂在固定中药材品种、产地和采收期的前提下,需制定中药材、有效部位或中间体、注射剂的指纹图谱;并对各种指纹图谱制定了详细的技术标准,如对中药材来源的规定;注射剂用中药材一般固定一个产地,如固定多个产地,需制定各产地中药材的指纹图谱。2002年12月1日起施行的

5药品注册管理办法⁶(试行)中规定:申请已有国家标准的注射剂和原国家药品监督管理局规定的其他已有国家标准的中药、天然药物制剂注册,应当进行临床试验,病例数不少于100对。2004年2月,国家食品药品监督管理局制定的5提高国家药品标准行动计划⁶提出,从2004年开始,用3~5年的时间,实施提高国家药品标准的行动计划,对5中成药部颁标准(1~20册)⁶中的74个注射剂品种落实指纹图谱的标准提高工作。为促进中药、天然药物研制工作进一步规范、科学化和标准化,加强中药、天然药物注射剂的质量管理,2007年12月6日,国家食品药品监督管理局发布5中药、天然药物注射剂基本技术要求⁶(国食药监注[2007]743号文)及其实施细则,不但从安全性、有效性、必要性3个方面提高了研发中药注射剂的门槛,也为中药注射剂再评价提供了重要依据。

以上出台的各项政策法规表明,国家正在逐步对中药注射剂加大监管力度,以确保中药注射剂的质量稳定和临床用药安全,发挥中药注射剂的治疗优势。但中药注射剂是具有中国特色的独特剂型,由于研发及临床使用时间才几十年,在政策法规方面还需要一个不断完善的过程。作为中药注射剂研发机构或生产企业,在开发及生产中中药注射剂的过程中,不仅要满足上述医药法规对中药注射剂的一般要求,更应该创新思维,不拘于一般要求,以科学、合理、必要、安全、有效、可控¹⁰为基本原则,做好中药注射剂的全面性研究及安全性评价工作。

3.2 开发立项思路的思考:赫尔辛基宣言明确指出:/如果一个药不比已上市药品优越,不应该使其进入临床试验,否则是对受试人群的不公平¹⁰,故中药注射剂在开发过程中应充分研究说明其安全性、有效性和必要性,并保证其质量可控。

5中药、天然药物注射剂基本技术要求⁶明确指出:/中药、天然药物注射剂的处方(配伍及配比)及临床使用方法的确定,需要有相关的药理学及毒理学、药代动力学等研究结果的支持。同时,根据临床用药安全、有效、方便的原则,注射给药途径应该是解决口服等其他非注射给药途径不能有效发挥作用时的剂型选择。¹⁰因此,研究单位在中药注射剂开发立项时,应重点把握以下4个方面:

3.2.1 中药注射剂的开发立项应符合临床治疗和药物性质的需要。应该提供充分的依据说明注射给药优于其他非注射给药途径,应在有效性或安全性方面体现出明显优势。如某中药的有效成分口服给药难以吸收或易被肠道系统破坏而不稳定,在保证质量稳定、用药安全的情况下可以开发成中药注射剂。相反,若口服给药非常容易吸收,且血药浓度很快能达到治疗剂量,这样的中药没必要开发成中药注射剂,因为口服给药就能满足临床治疗需要,且口服制剂质量相对容易控制,用药相对更安全。

3.2.2 中药注射剂的开发立项应选择与已上市的同类品种相比在有效性或安全性等方面具有一定优势或特色的品种。如羟基喜树碱注射液在抗肿瘤方面取得良好的疗效,而南京思科药业有限公司研究开发的注射用羟基喜树碱脂质体通

过对肿瘤细胞的亲和性和延长药物的血浆半衰期等特点,提高了疗效,降低了不良反应。

3.2.3 中药注射剂的开发立项应首选单一有效成分,其次是有有效部位。大株红景天注射液,主要活性成分为红景天苷,具有活血化瘀的功效,临床上在治疗冠心病稳定型劳累性绞痛等方面取得了一定的疗效。但大株红景天注射液是有效部位制剂,其红景天苷质量分数在60%左右,含有大量的非主要活性成分酪醇,这就为大株红景天注射液的质量控制加大了难度,增加了其安全隐患。但红景天苷单一有效成分制剂,其红景天苷质量分数可达到90%以上,杂质相对较少,可以大大降低临床使用风险。对于有效成分或有效部位不明的中药不宜开发成注射剂。

3.2.4 不宜搞大复方的中药注射剂,组方以1~3味中药为宜,最多不宜超过5~6味。因为不同的药味有效成分或有效部位不同,且提取方法及质量控制手段也不同,若做成复方,将大大增加质量控制难度和开发风险。

3.3 安全性问题应对策略的思考:为了提高中药注射剂产品的安全性,在研究开发过程中研发单位应成立风险管理组织,实施中药注射剂风险管理计划,采用科学的风险控制机制和方法对产品从药材基源鉴定、研究开发、采购管理、生产管理、质量控制、临床使用、不良反应监测及安全性评价等全过程进行控制,使产品风险最小化。因此,在研究开发及临床使用过程中,应重点把握以下几个方面的问题:

3.3.1 科学的组方:关键是要以中医药理论为基础,合理的遣方组药、准确的辨证论治。按照依症随方的中医理论,首先应精确定位新药适用于/病0与/症0的范畴,依症随方即是要对症遣药,力求简方。/病重药轻0则易加重病程,延误治疗;/病轻药重0则伤及无辜,徒增无宜^[7]。

3.3.2 稳定的原、辅料:中药注射剂的原料应选择有法定标准的有效成分、有效部位、提取物、饮片或药材等,若原料无法定标准或法定标准偏低应制订或完善原料标准。药材一般应固定品种、药用部位、产地、加工方法、采收期等,炮制入药的应确定炮制方法。辅料应选择有注射用法定标准的辅料,若使用未经国家食品药品监督管理局按注射途径批准生产或进口的辅料,一般应按新辅料与制剂一并申请注册。

3.3.3 先进合理的制备工艺:采用新方法、新技术或新设备来改进中药注射剂的制备工艺,如超声提取法、超临界流体萃取法、加压逆流提取法、超滤法、高速离心分离法、离子交换法、树脂交换法等,以及喷雾干燥、沸腾干燥、冷冻干燥等干燥技术和多种形式的多效蒸发设备、渗滤2薄膜蒸发连续提取器、逆流离心萃取器等设备。制法项应明确各工艺步骤及技术参数,明确所用辅料的种类、规格及用量等。

天津天士力首次提出/中药提取生产质量管理规范(GEP)0概念,GEP过程涉及提取、浓缩、色谱、萃取、结晶、滤过和干燥等单元操作。每个单元操作过程对中药最终质量的影响都至关重要,当提取的有效成分(部位)是热敏性物料时,即使是浓缩过程,对中药影响亦相当显著,因此制订严格的GEP规则,对稳定和提高中药的疗效无疑是非常重要的。

3.3.4 严格的质量标准:中药注射剂的开发要从基础研究入手,注重中药化学物质基础的研究,利用遗传组学、蛋白质组学、代谢组学的研究成果,加强不良反应发生机制的研究^[8]。中药注射剂成分应相对清楚,需对总固体物进行系统的化学成分分析,有效成分制剂单一成分的质量分数应不低于90%,多成分制剂中结构明确成分质量分数应不低于60%。不仅有效成分要清楚,而且其他非有效成分也要基本清楚。要注重质量标准的提高和完善,结合产品的安全性、有效性和均一性,进行相应的质量控制方法研究,如从生物活性检定的角度开展中药注射剂不良反应与质量波动早期预警方法的研究,建立/基于常规检查2化学分析2生物评价序贯检测的质量控制方法与模式0^[9]。不能忽视对蛋白质、鞣质、树脂等致敏成分检查项标准的研究。中药注射剂所用原、辅料、中间体均应分别研究建立指纹图谱,包括指纹图谱的相关性研究等。

3.3.5 科学的临床指导:有调查显示,现在临床上80%以上的中成药是由西医医生而不是掌握中医理论的中医医生开出的,这导致当前中药的应用十分不合理,特别是中药注射剂与西药或其他中成药的联合使用太多。因此,要充分做好临床使用指导工作,具体工作可包括规范药品使用说明书、编写科学的临床使用指导手册、做好科学的产品学术推广及临床医师用药培训等。

3.3.6 应开展安全性和有效性的再评价工作:中药注射剂不良反应以发生率最高的过敏反应最为突出,但目前中药注射剂过敏反应评价方法尚不完善和存在诸多缺陷,因此应建立适合中药注射剂的过敏反应非临床评价方法^[10]。开辟不良反应反馈通道,及时发布有关信息,促进和指导医生合理用药。同时组织专家进行中药材的基础研究,根据不良反应发生机制,制定出合理可行的应急措施;增强注射剂安全性宣传的力度并扩大宣传范围,提高药品不良反应报告的自觉性。

4 结语

中药注射剂在急症、重症治疗方面具有独特优势,在市场经济时代已表现出很强的生命力。开发中药注射剂不仅能满足临床的需要,同时也是中药产业发展和中药现代化的方向之一。面对中药注射剂的安全信任危机,我们应该深思,不要让中药注射剂这个中国医药行业独有的剂型、现代化的成果毁于一旦,更不要因为不良反应问题毁了人们对中药注射剂的信任。因此,应采用先进的科学方法和为人类健康负责的谨慎态度,建立产品风险管理机制,开发必要、安全、高效、可控的现代中药注射剂。

参考文献:

- [1] 黄小萍 3640例中药注射剂不良反应反应分析[J] 现代医药卫生, 2007, 23(22): 346123462
- [2] 郭曙刚 中药注射剂的发展状况及开发策略[J] 中国制药信息, 2003, 19(4): 18222
- [3] 周超凡, 林育华1 慎重使用中药注射剂[J] 药物警戒, 2006, 2(4): 202203
- [4] 高素强, 胡咏川1 中药注射剂的应用现状与上市后再评价[J] 中国中药杂志, 2007, 32(13): 13701372

- [5] 张丽芝¹ 中药注射剂的发展现状 [J]¹ 中华实用中西医杂志, 2007, 20(17): 154721548
- [6] 朱永宏, 李认书¹ 心脑血管类中药注射剂品种分析 [J]¹ 中草药, 2007, 38(10): 附 2 附 8
- [7] 来宾文¹ 把好中药注射剂安全四道关 [J]¹ 临床药物治疗杂志, 2006, 4(6): 2729
- [8] 叶正良¹ 中药注射剂安全性研究的思考 [J]¹ 毒理学杂志, 2007, 21(4): 292297
- [9] 张 倩, 金 城, 肖小河, 等¹ 中药注射剂不良反应与质量波动早期预警方法的商建 [J]¹ 中草药, 2009, 40(3): 332340
- [10] 张玉生, 史艳秋, 王建华, 等¹ 中药注射剂过敏反应非临床评价方法 [J]¹ 中草药, 2009, 40(2): 312315

康莱特注射液的药理作用与临床评价

魏智勇, 韩旭鹤*

(天津市传染病医院, 天津市肝病研究所, 天津 300192)

摘 要: 康莱特注射液的主要成分为薏苡仁油, 具有明显的抑瘤作用、免疫功能增强作用和镇痛作用。收集和查找文献资料, 从药理作用、临床研究、药物不良反应等几个方面评价康莱特注射液。为其临床应用和进一步研发提供参考。

关键词: 康莱特注射液; 临床研究; 不良反应

中图分类号: R285 **文献标识码:** A **文章编号:** 025322670(2009)02116203

康莱特注射液主要成分是从薏苡仁中提取的薏苡油, 是抗肿瘤制剂, 具有诱导肿瘤细胞凋亡, 阻滞肿瘤细胞有丝分裂, 杀伤癌细胞及提高免疫功能的作用, 同时可减轻放疗、化疗的毒副作用^[1], 缓解疼痛, 稳定病情, 抗癌症恶液质, 提高癌症患者的生活质量, 并在预防肿瘤的复发、转移中具有重要的意义。并已于 2004 年在美国正式进入 Ⅱ 期临床试验阶段, 包括对乳腺癌和前列腺癌的治疗^[2]。

1 药理作用

1.1 诱导肿瘤细胞凋亡: 恶性肿瘤的发生和发展是细胞的过度繁殖和细胞凋亡受到抑制的过程。目前已证实中药诱导细胞凋亡是其抗癌作用机制之一, 促进肿瘤细胞凋亡开创了恶性肿瘤治疗的一种新手段、新途径^[3]。李瑛等^[4]研究表明, 诱导肿瘤凋亡与促进肿瘤坏死同为康莱特抑瘤的机制, 提示不同肿瘤其凋亡规律亦不同, 为康莱特的临床应用提供了理论依据。康莱特注射液对人肺腺癌细胞株 A549 细胞的诱导凋亡作用不明显, 以促进细胞坏死和生长抑制为主, 而对人早幼粒细胞性白血病细胞株 H1260 细胞的诱导凋亡作用则比较明显。即使同一细胞系, 不同剂量康莱特注射液所致的细胞死亡方式也不同。如小剂量康莱特注射液可诱导 H1260 细胞凋亡, 10 L/ mL 时凋亡率最高, 而大剂量(100 L/ mL) 则表现为促进肿瘤细胞坏死。康莱特注射液通过作用于肿瘤细胞的 G2+ M 期, 防止其进入 Go、G 期, 诱导肿瘤细胞凋亡。

1.2 抑制肿瘤原发灶生长与癌转移灶的形成: 黄挺等^[5]通过接种 W256 癌肉瘤建立大鼠肝癌转移模型, 观察康莱特注射液与肝动脉结扎法对大鼠荷瘤脾质量与肝癌转移灶的抑制效果, 并测定其对瘤组织内基质金属蛋白酶(MMP21) 及

肝细胞生长因子(HGF) 表达的影响, 探讨中西医结合防治肝癌转移的新途径。结果显示康莱特注射液可显著抑制肿瘤原发灶生长与肝癌转移灶的形成, 抑制肿瘤细胞 MMP21 表达是其抗肝癌转移的重要机制。

1.3 对机体免疫功能的影响: 骨髓抑制及免疫功能降低是化学抗肿瘤药物的主要副作用之一。张爱琴等^[6]通过测定小鼠外周血中 TNF2A、IL21、IL26 的活性, 探讨康莱特注射液在抗肿瘤的同时对机体免疫功能的影响。结果表明康莱特注射液在杀灭肿瘤细胞的同时, 对机体的免疫器官及免疫功能具有保护作用。

1.4 抑制肿瘤细胞增殖: 梁铁军等^[7]通过实验发现, 康莱特对肝癌细胞 HepG2 增殖有明显的抑制作用, 其抑制作用具有时间、剂量依赖关系, 其机制是通过抑制下游 cyclin D1、cyclin E 表达阻止细胞进入 S 期。

1.5 镇痛作用: 谭煌英等^[8]对康莱特注射液的镇痛作用及其作用机制的研究表明, 其具有镇痛作用, 并能对疼痛相关细胞因子产生影响。

2 临床研究

2.1 联合介入治疗原发性肝癌和原发性肺癌: 经动脉导管介入化疗是近年发展较快的治疗恶性肿瘤手段, 但由于化疗药物不良反应大, 患者往往不能耐受大剂量化疗药物的治疗而延误治疗时机, 导致疗效降低。介入治疗是目前肝癌、肺癌治疗的新的的重要手段之一。由浙江省中医院等单位共同进行的/ 康莱特注射液联合介入治疗原发性肝癌和原发性肺癌0 的 Ⅱ 期临床研究, 对 198 例原发性肝癌患者随机对照观察发现, 化疗+ 康莱特注射液介入治疗肝癌有效率可达 69.23%, 而单独介入化疗有效率只有 38.23%。康莱特注

* 收稿日期: 20020214