

注射用双黄连安全性问题研究近况^Δ

顾媛媛^{1*},李殿明²,石朗³,陈大忠^{1#}(1.黑龙江中医药大学中医药研究院,哈尔滨 150040;2.哈药集团中药二厂,哈尔滨 150040;3.黑龙江中医药大学附属第一医院,哈尔滨 150040)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)15-2156-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.15.52

摘要 目的:探讨注射用双黄连的过敏反应作用机制和影响因素,为临床的合理应用提供参考。方法:系统查阅文献,就近年来注射用双黄连不良反应的研究情况进行总结和综述。结果与结论:注射用双黄连具有较强的抗菌、抗病毒和免疫增强的作用,已广泛应用于临床,疗效肯定。而其诱发不良反应的相关报道也日趋增多,其中,以过敏反应(如皮疹、皮肤红斑、过敏性休克)发生率最高。故其安全性问题亟待重视,有关其不良反应的原因与机制及质量控制方法的研究有待进一步加强。此外,在使用过程中,需密切进行临床观察,一旦出现不良反应症状,应立即停药或采用相应的救治措施。

关键词 注射用双黄连;安全性;过敏反应;机制

注射用双黄连是由金银花、黄芩、连翘3味中药组成的中药注射剂,由银翘散(出自《温病条辨》)精简化裁而来^[1]。该药具有清热解毒、疏风解表、消肿止痛的功效,适用于外感所致之风热,热毒内盛,邪在肺卫,证见咳嗽、痰黄、咽红肿痛等症,临床上广泛应用于病毒性和细菌性急性上呼吸道感染、急性支气管炎、扁桃体炎、咽炎、泌尿系统感染等疾病的治疗。注射用双黄连是国内最早研制成功的中药类注射用无菌粉末制剂,该药克服了传统给药方式起效迟、作用缓慢等诸多不足,1992年12月国家中医药管理局将其指定为首批全国中医院急诊科必备中药制剂^[2]。由于注射用双黄连含有多种不同的化学成分,而且其改变了传统中药口服给药途径,故随着临床广泛应用,其不良反应(ADR)报道也逐年增加,尤以过敏反应事件较多。2001年双黄连注射液由于发生了严重的过敏反应并且导致多名患者死亡而首先被通报^[3],2009年再一次通报了双黄连注射液诱发过敏反应的风险。当前,注射用双黄连致过敏反应的机制尚不十分明确,因此,有必要对其进行系统研究。本文概述了注射用双黄连安全性问题的研究近况,旨在为更有效地利用和合理开发双黄连及相关中药注射剂提供有价值的依据和参考资料。

1 注射用双黄连致ADR的临床表现

目前,我国共有43种中成药剂型,而注射剂这一剂型所引起的ADR占75%^[4]。其中,过敏反应在中药注射剂所引起的严重ADR中所占比例最高,且反应类型多为速发型变态反应。

注射用双黄连ADR包括皮肤过敏反应、过敏性休克、血管神经性水肿、消化系统和神经系统病变,主要以I型超敏反应为主。其中,以一般ADR居多,如轻度的皮肤红斑、皮疹、瘙痒、发热、寒颤、腹痛、腹泻、恶心、呕吐、头痛、头晕、心悸等,严重ADR表现为呼吸系统损害(临床症状主要表现为呼吸急促、呼吸困难、支气管痉挛、喉水肿等)、全身性损害(临床症状主要表现为昏迷、抽搐、神志不清、重症皮疹等)、死亡等;致死原因为

过敏性休克,临床表现为肢体冰凉、低血压或过敏样反应^[5-7]。据相关部门统计,注射用双黄连所引起的多系统ADR中,以皮肤损害和全身性损害所占比例最高^[7]。

2 注射用双黄连致ADR的相关因素

2.1 制剂成分因素

2.1.1 注射用双黄连的主要活性成分 注射用双黄连是由金银花、黄芩、连翘3味中药组成,现代医学研究证实注射用双黄连的主要活性成分为绿原酸、黄芩苷、连翘苷、咖啡酸、黄芩素等,具有广谱抗菌、抗病毒作用。目前为止,已从注射用双黄连中分离得到黄酮类、有机酸类、环烯醚萜苷、皂苷等24种单体成分^[7]。2010年版《中国药典》规定以绿原酸、黄芩苷、连翘苷为其质量检测的指标成分。

作为主要活性成分之一的绿原酸,是由咖啡酸和奎尼酸缩合而成的缩酚酸,是经莽草酸途径合成的一种苯丙素类化合物。最早的关于绿原酸致过敏反应的报道是Freedman SO等^[8]发现咖啡工人对绿咖啡有皮肤过敏反应现象,并认为致敏原是绿原酸。有学者经研究证实,绿原酸本身就具有半抗原特性,与人的血清蛋白结合后具有高致敏性。绿原酸通过与蛋白质上的氨基结合后形成免疫原性复合物,从而产生致敏作用,但其致敏作用可以被乙二胺阻断,究其原因可能是由于乙二胺与绿原酸的结合阻断了蛋白质上的氨基与绿原酸结合^[9-10]。

注射用双黄连中的另一指标性成分黄芩苷也会产生致敏作用,原因是黄芩苷分子结构中含有3个邻位的酚羟基,由于受其所形成空间结构的影响,其性质也极其不稳定,黄芩苷分子结构上的酚羟基容易被氧化成为相应的醌类衍生物,从而引发机体过敏反应^[11];张旗等^[7]报道,有学者通过薄层色谱法研究注射用双黄连各工艺产品的成分时发现,其所含的黄芩苷也会引发过敏反应。曾姣丽等^[12]采用酶联免疫双抗夹心法、酶联免疫指纹图谱法检测注射用双黄连中黄芩苷的致敏性,结果证明了黄芩苷为其中的致敏原。

此外,连翘中含有三萜皂苷类成分,如连翘苷,在静脉给药后易发生呼吸系统、血液系统、循环系统等ADR,且其与血液接触后会产生溶血作用,这也是注射用双黄连诱发过敏反应的一个因素^[13]。

2.1.2 杂质 注射用双黄连为中药复方制剂,由于药材来源、产地、采收、加工等不同,所含的中药化学成分也有较大差异,

^Δ 基金项目:国家科技重大专项课题——重大新药创制(No.2011ZX09201-201-15);黑龙江省应用技术与开发计划项目(No.GC13C109)

* 助理研究员。研究方向:中药药效物质基础研究。电话:0451-87266836。E-mail:yuanwas@163.com

通信作者:研究员,硕士生导师。研究方向:中药现代给药系统。电话:0451-87266836。E-mail:cdz89@163.com

故导致不同批次间的ADR也有所不同。而由于其所含化学成分复杂,在各药材提取、精制、和制剂成型等工艺过程中可能会含有未能完全除尽的成分,如少量的鞣质、树脂、色素、淀粉和蛋白质等,这些杂质就有可能作为抗原或半抗原在静脉注射时引发ADR^[14]。同时,注射用双黄连加入输液中也可造成不溶性微粒数增加而引起过敏反应、热原样反应^[15],如氧化、聚合反应或pH的变化等原因。另外,注射用双黄连在生产过程中采用加入活性炭的工艺吸附少量细菌内毒素,但活性炭可能无法除尽高滴度的内毒素,由此也会引起ADR^[16]。

2.1.3 赋形剂 注射用双黄连中的致敏物质,除药物活性成分和杂质外,所用赋形剂(常用的包括助溶剂、增溶剂、着色剂、抗氧剂、抗氧增效剂、pH调节剂、渗透压调节剂等)也可能成为致敏原而引发过敏反应。研究表明,中药注射剂ADR与其所含辅料有关,有学者就发现不同厂家生产的鱼腥草注射剂中吐温80含量相差较大,而该成分具有显著的致敏作用^[17]。

2.2 制剂的生产工艺和质量标准因素

中药注射剂的质量标准相对较低,且质量控制难度较大,大多缺乏科学和有效的质量控制手段。注射用双黄连含有多种化学成分,成分的化学结构也较为复杂,且由于原药材来源、产地不同,不同厂家生产的制剂质量也有较大差异,故不同厂家生产的注射用双黄连所产生的ADR也会有所不同。因此,目前的首要任务是应严格制定中药注射剂的相关质量标准,使其逐步完善并统一,以实现标准化,严格控制生产工艺流程;同时,按照《中药、天然药物注射剂的基本技术要求》进行工艺生产,严格中药注射剂的新药审批程序,加强对原药材的认证管理工作,对具体的中药注射剂制定相应的标准化工艺流程^[18]。目前,采用指纹图谱对中药注射剂进行质量控制的方法已被业内认可,我国药品监督管理部门也明文要求对中药注射剂的质量控制实施指纹图谱管理,并已经取得了一定成果,但应用指纹图谱进行中药注射剂质量评价的工作还需要相关部门进一步完善和验证^[19]。

2.3 机体因素

由于每个患者的体质、年龄、性别、病理状况等方面存在个体差异,使其对药物产生的反应也是不同的。特别是老年患者、体质虚弱患者、儿童或肝肾功能不全的患者,对药物中某些成分的耐受性较差,对药物的代谢和排泄能力降低,所以ADR多见而且比较严重,更易发生中毒和过敏反应。而注射用双黄连的ADR亦与个人过敏体质有关,在临床上其ADR多见于过敏反应、头晕、胸闷及胃肠道反应等,未出现明显的心、肝、肾脏毒性,且ADR多有个体差异。因此,在临床应用注射用双黄连时,特别是在首次用药前,应详细询问患者的疾病史及有无过敏史^[20]。有过敏史的患者要慎用注射用双黄连,以避免ADR的发生。

3 讨论

目前,对注射用双黄连ADR的相关基础研究和质量评价方法等方面都存在不足,ADR的产生除与上述因素有关之外,还与临床不合理用药等诸多因素有关。其安全性问题已经在一定程度上限制了其发展与应用。因此,今后研究中不但要加强对注射用双黄连的质量控制研究,而且要尽可能地运用多种试验方法,着重研究注射用双黄连产生ADR的原因和致过敏反应机制,临床上通过有效手段减少和避免其ADR的发生。此外,在临床用药时,医师要严格把握用药的剂量和速

度,密切监测给药后患者的情况,以便在发生ADR时进行可靠的分析判断并及时采取救治措施。总之,为减少注射用双黄连等中药注射剂过敏反应的发生,保证其临床疗效,应从多个环节和角度进行系统全面的安全性综合研究,建立高效、快速、国际认可的活性成分质量控制体系,从而为临床提供客观、可靠、完整的临床前和上市后安全性评价资料。

参考文献

- [1] 董文刚. 甘议双黄连制剂研究及其临床应用[J]. 中国民族民间医药, 2010(6):144.
- [2] 宫涛, 刘阳, 张伯礼. 310例双黄连注射剂不良反应分析[J]. 天津中医学院学报, 2003, 22(1):49.
- [3] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. 药品不良反应信息通报: 第1期[S]. 2001-11.
- [4] 郭姗姗. 适合评价中药注射液过敏反应的动物模型研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2011.
- [5] 李丽. 注射用双黄连的临床应用与不良反应[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(2):157.
- [6] 李东, 方世平. 注射用双黄连不良反应的流行病学特点及对策[J]. 药物研究, 2000, 9(9):19.
- [7] 张旗, 崔秀荣, 马海波, 等. 双黄连冻干粉针剂不良反应的研究进展[J]. 世界中医药, 2013, 8(3):357.
- [8] Freedman SO, Krupey J, Sehon AH, et al. Antigenic properties of chlorogenic acid[J]. *Allergy and Clinical Immunology*, 1964, 35(2):97.
- [9] Bariana DS, Krupey J, Scarpati LM, et al. Chlorogenic acid: further evidence for its antigenic and allergenic activity[J]. *Nature*, 1965, 207(5 002):1 155.
- [10] 李钦, 张信岳, 陈国神. 含绿原酸的清热解暑类中药注射剂不良反应及其机理探讨[J]. 中国现代应用药学杂志, 2009, 26(7):555.
- [11] 金梅. 31例清开灵注射液不良反应分析[J]. 中国药业, 2003, 12(7):80.
- [12] 曾姣丽, 贺福元, 唐昱, 等. 双黄连注射剂中黄芩苷致敏原性的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(1):102.
- [13] 王柏婧. 中药注射剂不良反应的因素及预防策略[J]. 中国实用医药, 2010, 5(2):219.
- [14] 李颖, 贺光玉. 双黄连注射液不良反应及其探讨[J]. 甘肃中医学院学报, 1998, 15(S1):82.
- [15] 贾海侠. 浅析中药注射剂不良反应的发生原因[J]. 赤峰学院学报, 2011, 27(2):88.
- [16] 李静, 岳淑梅, 李健, 等. 文本挖掘注射用双黄连不良反应的相关因素[J]. 中国药事, 2013, 27(11):1 213.
- [17] 刘玉东, 李艳凯. 中药注射剂制备工艺研究进展[J]. 中外健康文摘, 2007(11):115.
- [18] 丁玉峰. 中药注射剂引起的变态反应及其影响因素[J]. 华中医学杂志, 2007, 31(4):244.
- [19] 冯宇飞, 吕邵姝, 王艳宏, 等. 中药注射剂安全性问题分析及对策[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(9):278.
- [20] 刘红宇, 廖建萍, 刘绍贵. 常用中药注射剂不良反应及其成因、对策分析[J]. 药事组织, 2011, 20(16):53.

(收稿日期:2014-09-17 修回日期:2015-04-07)

(编辑:周 箫)