

# 中药注射剂致热原样反应相关因素分析及对策

司继刚\*(淄博市中心医院药学部,山东淄博 255036)

中图分类号 R927.12 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)19-1812-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.19.29

**摘要** 目的:探讨中药注射剂导致热原样反应的影响因素,并提出对策。方法:对中药注射剂致热原样反应的文献资料进行汇总分析,寻找出热原样反应的发生规律。结果:中药注射剂致热原样反应的因素包括生产储存条件、配置环境、药物溶媒、药物配伍、配置后放置时间、输液器、滴注速度等。结论:不溶性微粒所致热原样反应是中药注射剂常见不良反应,但临床往往将其误为热原反应。地塞米松是对抗热原样反应的常用有效药物。临床使用一次性精密过滤输液器是减少中药注射剂热原样反应和不溶性微粒损害的有效措施。

**关键词** 中药注射剂;热原样反应;地塞米松;精密过滤输液器

随着中药注射剂在临床的广泛应用,其在心脑血管疾病、呼吸系统疾病及肿瘤治疗等方面显示出良好的疗效,发挥了重要作用。近年来,随着药品不良反应监测工作的广泛开展,中药注射剂不良反应的报道也不断增加。中药注射剂往往成分复杂,其所含中药品种数越多、成分越多,其输液反应发生率越高;同时,中药注射剂在与其他药物混合配伍时,易发生氧化、变色、生成沉淀等,从而增加药品不良反应的发生率<sup>[1]</sup>。中药注射剂常见输液反应包括:药物过敏反应、热原反应、热原样反应、菌污染反应等。因热原样反应与热原反应临床表现相似,故临床上常将热原样反应误为热原反应。从临床观察来看,热原样反应发生率要高于热原反应,但对热原样反应临床验证却较为少见,还有待进一步探讨其原因,以便多方面采取预防措施。

## 1 热原样反应特点

热原样反应系指静脉滴注过程中的不溶性非生物性微粒导致的人体发热现象,一般认为是超出了患者个体耐受的超量微粒引发热原样反应。大量不溶性微粒进入人体后,作用于人体内的巨噬细胞、中性粒细胞等,引起抗原作用,使之产生白细胞介素和肿瘤坏死因子等细胞因子,这些细胞因子作用于人体下丘脑的体温调节中枢,促使体温升高发热。患者会出现发热、寒战、血压下降、皮肤瘙痒等输液反应,严重者可出现呼吸困难、大汗淋漓、休克等临床异常体征,危及生命。姜姗等<sup>[2]</sup>报道不溶性微粒检查不合格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。短时间内输滴入大量不溶性微粒是引起热原样反应的常见因素<sup>[3]</sup>。

不溶性微粒是在静脉注射剂生产、储存或配置应用过程中所产生的微小颗粒物质,其粒径多在1~50 μm之间(粒径在50 μm以下时,肉眼不能发现)。微粒过量除引起热原样反应外,静脉滴注中微粒也可引起静脉炎,这是因为微粒多为不可代谢物质,粒径2~50 μm的微粒进入人体后,可随血液循环引起血管内壁刺激损伤使血管壁的正常形态发生改变,引起血

小板的黏附,导致静脉炎的产生。患者表现为肢体疼痛,局部出现红疹、血管局部变硬、变色。静脉滴注过程中微粒过量还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<sup>[4]</sup>。

## 2 中药注射剂微粒影响因素

### 2.1 生产条件

《中华人民共和国药典》[2010年版(一部)]规定:100 ml静脉滴注用注射液,1 ml中含10 μm及以上微粒不得超过12粒,含25 μm及以上微粒不得超过2粒<sup>[5]</sup>。由于中药注射剂的特殊性,成分复杂,又缺乏统一的质量控制标准,并且在提取工艺中,一些异性蛋白的沉淀及其杂质的残留是中药注射剂产生微粒的重要因素;生产厂家在生产过程中为了提高有效成分的溶解度、稳定性等会加入一些药剂辅料作为稳定剂和助溶剂,也成为微粒来源之一;中药注射剂一般都有颜色,会影响到微粒和澄明度的检查<sup>[6]</sup>。生产条件是影响中药注射剂质量的重要因素。

### 2.2 储存条件

中药注射剂往往因其成分复杂,制备工艺不同,在提取、精制过程中,一些色素、鞣酸、淀粉、蛋白质等成分以胶体形式存在于药液中,并在运输、储存过程中常因温度、光线等条件改变,以胶体形式存在的物质容易沉淀出来而产生微粒。尤其是一些光敏药物经光线照射后会产生杂质,从而引发不良反应<sup>[7]</sup>。中药注射剂应严格按照药品说明书的要求储存养护,一般情况下应做到阴凉避光保存。中药注射剂随着储存时间的延长,其稳定性会下降,微粒数会增加,临床在购进使用中药注射剂时对有效期管理应引起重视。

### 2.3 配置环境条件

由于病房、治疗室是开放式的环境,空气中含有大量细菌、尘埃等微粒,静脉滴注配置时易造成微粒和微生物污染药液。静脉用药集中配置是在全封闭万级洁净环境下、局部百级洁净层流操作台上进行的,因此静脉用药配置中心的建立对于保证中药注射剂的配置质量有重要作用<sup>[8]</sup>。

### 2.4 药物溶媒

中药注射剂配伍后不溶性微粒数明显增加,其原因是中

\* 药师,硕士。研究方向:医院药事管理和临床药学。E-mail: sjg1019@163.com

药注射剂的一些成分如色素、鞣酸、蛋白等以胶体形式存在于药液中,在固定pH内各有效成分维持在一个平衡状态。药物与静脉注射液配伍后发生氧化、聚合,也可能有一些生物碱、皂苷在配伍后发生pH的改变而析出,导致不溶性微粒大大增加。中药注射剂使用前应认真阅读药品说明书,严格按照说明书中规定的溶媒和浓度进行稀释。临床实际工作中,在一定程度上存在着中药注射剂溶媒选择不当及配置浓度过高的问题。部份中药注射剂说明书要求只能使用5%葡萄糖注射液溶解,其原因可能是某些中药成分在0.9%氯化钠注射液或含有缓冲液的注射液中由于盐析作用而析出沉淀,使微粒增加。江波等<sup>[9]</sup>报道,丹红注射液、痰热清注射液和生脉注射液分别稀释于0.9%氯化钠注射液和5%葡萄糖注射液中,随溶媒选择不同,其配置液中不溶性微粒数量有显著性差异。

## 2.5 药物配伍

随着新品种的不断增多,临床上出现药物相互作用的概率也相应增加,药物相互作用又分为体内药物相互作用和体外药物相互作用,后者一般是指注射剂体外配伍出现的理化配伍禁忌。

**2.5.1 输液瓶内药物配伍禁忌** 中药注射剂原则上单独调配和使用,不建议与其他药物在输液瓶中配伍,特别是中药注射剂与西药配伍,往往会导致中药注射剂稳定性下降,有时会出现理化配伍禁忌,如配伍后出现混合液溶解度发生改变、对注射液有效成分有影响或pH发生变化致有效成分溶解度降低,析出沉淀,从而导致微粒增加<sup>[10]</sup>。范雪芬<sup>[11]</sup>报道,阿洛西林与磷酸川芎嗪配伍会产生白色混浊乳浊液,原因为阿洛西林钠注射液提高了磷酸川芎嗪的pH,导致川芎嗪析出,形成沉淀。

**2.5.2 序贯滴注致输液管内药物配伍禁忌** 当序贯滴注的两组输液药物成分存在配伍禁忌时,两组液体在输液管中相遇时可能会发生意想不到的反应,如产生沉淀、气泡及出现颜色变化等,影响药物疗效,甚至产生严重药品不良反应,从而引发医患纠纷<sup>[12]</sup>。由于配伍变化,在输液管中瞬间生成大量细小的微粒,短时间内大量微粒迅速通过输液管终端过滤器,引起患者出现热原样输液反应。

另外,临床上由于液体控制或患者病情需要,有时会将某些药物直接加入莫非氏壶内,其与正在静脉滴注的药物在莫非氏壶内混合,如果存在配合禁忌,药物浓度高,更容易产生变化、浑浊、沉淀等情况,临床给药时也应高度注意。

## 2.6 配置后放置时间

中药注射剂所含成分比较复杂,各个厂家的生产工艺也不尽相同,存在的问题主要表现为所含杂质较多、澄明度和稳定性不理想。中药注射剂配置完毕后随着放置时间的增加,其pH也会发生改变,各成分的稳定性会受到影响,各种大小的微粒也有所增加。因此,中药注射剂应严格按照药品说明书规定的溶媒配置,做到随用随配,尽可能缩短药物配置后放置时间,配好的药液在4h内用完<sup>[13]</sup>。

## 2.7 滴注速度

热原样反应是由不溶性微粒、非生物性微粒导致的,是微

粒在人体循环系统中累加到人体阈值时发生的应激反应。当连续滴入微粒的数量超过人体毛细血管拦截、滤过、黏附微粒的能力时,热原样反应将不可避免地发生。控制好滴速是减少中药注射剂不良反应的一项措施。临床上,使用中药注射剂滴速一般控制在成人30~60滴/min,儿童20~40滴/min为宜。中药注射剂的不良反应大多发生在注射开始的30~60min,药师要向医生、护士和患者宣传合理用药知识,提醒护士在静脉滴注开始时滴速应较为缓慢,在患者逐渐适应且无不耐受现象时,可将滴注速度适当提高<sup>[14]</sup>。

## 3 讨论

### 3.1 中药注射剂单独调配使用

中药注射剂在生产、储存和配置环节应严格保证药品的质量,同时在临床使用上应严格遵守《中药注射剂临床使用基本原则》,按照药品说明书推荐剂量、调配要求、给药速度、疗程使用药品。不超剂量、过快滴注和长期连续用药。中药注射剂单独配置,在联合其他药品时,应谨慎考虑间隔时间以及药物相互作用等问题。吴青佩<sup>[15]</sup>报道一患者进行丹参多酚酸盐静脉滴注后,序贯滴注盐酸左氧氟沙星注射液时,输液管内出现白色浑浊。两种存在配伍禁忌的液体序贯滴注时,在滴注第一瓶液体结束时应使用少量(约20ml)0.9%的氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液冲管,也可更换输液管,以免两药在输液管内相遇发生理化反应<sup>[16]</sup>。同时,在中药注射剂静脉滴注过程中,不应直接经过莫非氏管添加其他药物,如果临床特别需要,则需先用相同的注射用溶媒进行冲管3min,才可加入其他药物。

### 3.2 热原样反应的药物治疗

减少中药注射剂微粒,要从生产、储存、调配和临床使用等各个环节来控制。一旦患者出现发热、寒战、胸闷等热原样反应,应立即停止静脉滴注,及时吸氧,并静脉注射地塞米松5mg,密切观察病情,采取其他对症处理措施<sup>[17]</sup>,一般情况下,输液反应1h左右会缓解,预后良好。同时,医护人员应做好患者及家属的解释工作,避免产生医患纠纷。刘建芳<sup>[18]</sup>报道山莨菪碱治疗输液反应20例,将山莨菪碱10mg加入0.9%氯化钠注射液或5%~10%葡萄糖注射液中,缓慢静脉注射,起效迅速,20例患者寒战等症状均在用药后30min内消失。输液反应引起的寒战、发热,使皮肤血管进一步收缩,肌肉颤动,机体代谢增加,山莨菪碱能解除血管平滑肌的过度痉挛和收缩,改善微循环,消除组织缺氧,抑制皮肤冷感受器,从而抑制寒战反应。

### 3.3 使用一次性精密过滤输液器

赵晓风等<sup>[19]</sup>报道,对所在医院33例出现输液反应(寒战、发热等)的患者进行输液残留液热原和不溶性微粒检测,发现静脉滴注残留液不溶性微粒不合格率为63.3%,热原不合格率6.2%,同批号原包装大输液热原和不溶性微粒检测均符合规定;同批号空白输液器热原检测符合规定。临床输液配伍后多种因素所致不溶性微粒超标而引起的输液热原样反应已成为输液反应的主要原因之一。目前广泛使用的普通输液器的

终端滤器不能完全有效过滤 10 μm 的微粒,对于 5 μm 以下的微粒滤除率较低<sup>[20]</sup>。人体内的毛细血管直径平均为 7~9 μm,最小的为 4 μm。如果经常静脉滴注,药液中直径超过 4 μm 的微粒就会蓄积在心、肝、肺、脑、肾、肌肉、皮肤等毛细血管中,直接造成毛细血管堵塞,引起局部供血不足、组织缺氧而导致水肿和炎症。较小的微粒可能被巨噬细胞吞食,致使巨噬细胞增大,形成肉芽肿。这些变化可在全身组织,尤其是肺脏中发生。严重者甚至发生急性肺栓塞、猝死等严重的不良反应。国内普通输液器过滤介质的孔径大多为 (15 ± 5) μm,对直径 6~10 μm 的微粒几乎没有截留作用,一次性精密过滤输液器分为 2.0、3.0、5.0 μm 等规格,能有效滤除微粒,为静脉滴注安全提供了一定保障。因此,静脉滴注中药注射剂使用一次性精密过滤输液器可有效滤除各种不溶性微粒,是减少热原样反应和微粒损害的有效措施<sup>[21]</sup>。

### 参考文献

[1] 赵萌,乔宝安,何建伟.浅谈中药注射剂的合理使用[J].陕西中医,2013,34(5):607.  
[2] 姜姗,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.  
[3] 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.  
[4] 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(5):1476.  
[5] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:附录58.  
[6] 王辉珠.简议常用中药注射剂的不良反应[J].中医临床研究,2013,5(6):114.  
[7] 李瑞林,孙会仙,赵尚清.中药注射剂不良反应防范措施[J].中国医药,2011,6(10):1260.

[8] 龙丽琼.静脉用药集中调配的研究进展[J].现代医学,2012,40(1):121.  
[9] 江波,陆瑾,徐俊,等.不同加药方法对3种中药注射剂配伍后不溶性微粒的影响[J].护理研究,2013,27(2):331.  
[10] 冯瑞敏.中药注射液中出现配伍变化的原因分析[J].中国实用医药,2012,7(14):144.  
[11] 范雪芬.不同溶媒对阿洛西林钠与磷酸川芎嗪配伍的影响[J].中国现代医生,2011,49(5):59.  
[12] 蒋俊杰.注射剂序贯滴注时的用药安全分析[J].中国实用医药,2013,8(2):245.  
[13] 陈明芳.介绍一种简单易行判断药物是否有配伍禁忌的方法[J].中华现代护理杂志,2012,18(29):3576.  
[14] 李荣,蒋英蓝,曾敬怀,等.中药注射剂发生不良反应的相关性研究进展[J].中成药,2013,35(5):1059.  
[15] 吴青佩.注射用丹参酚酸盐与盐酸左氧氟沙星注射液存在配伍禁忌[J].护理实践与研究,2012,19(9):103.  
[16] 侯桂萍.浅谈中药注射剂在使用过程中的注意事项[J].医学信息,2013,26(1):263.  
[17] 韩枫.注射用炎琥宁致热原样反应1例[J].中国药物警戒,2012,9(2):126.  
[18] 刘建芳.山萘萆碱治疗输液反应20例临床疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2008,11(4):105.  
[19] 赵晓风,吴良友,彭尧,等.33例输液反应残留液的监测分析[J].中国药师,2010,13(11):1681.  
[20] 康玉斌,邱俏檬,杨丽丽,等.中药输液微粒的来源、不良反应及预防措施的研究进展[J].护理研究,2010,24(10):2643.  
[21] 张峻梓,王海涛,田庆丰.一次性使用输液器用药液过滤器滤膜滤除率研究[J].中国医疗器械信息,2009,15(6):34.

(收稿日期:2013-09-03 修回日期:2014-03-25)

## 国家卫生和计划生育委员会办公厅关于2013年白内障复明手术信息报告情况的通报

**本刊讯** 自2009年7月1日起,原卫生部在全国范围内统一启用了“白内障复明手术信息报告系统”(以下简称“白内障信息系统”),有利于更全面掌握我国白内障复明手术开展情况,提高我国百万人口白内障复明手术率(CSR)。

截至2013年底,全国共有5644所眼科医疗机构在“白内障信息系统”注册,当年共报送白内障复明手术120.8万例。2013年,白内障复明手术报送例数较往年有较大增长,但是仍然存在部分医疗机构漏报、误报手术信息的问题。为进一步推动此项工作,现将2013年各省(区、市)白内障复明手术信息报送情况通报如下并提出有关工作要求。

一、报送手术例数最多的5个省、市是广东省、山东省、江苏省、四川省和上海市。CSR最高的5个省、市是上海市、北京市、天津市、海南省和江苏省。上述省、市的白内障复明手术

信息报送例数和CSR排名已连续多年位居全国前列,在此予以表扬。

二、对2013年累计报送手术例数最多的中山大学中山眼科中心、首都医科大学附属北京同仁医院和温州医学院附属眼视光医院等20家医院予以表扬。所有开展白内障复明手术的医疗机构要向受表扬的医院学习,进一步提高认识,履行职责,做好白内障复明手术信息报送等防盲治盲工作。请有关省级卫生计生行政部门、学协会以适当方式对受表扬的医院予以奖励。

我委将继续定期通报各省(区、市)白内障复明手术信息报送情况。各省级卫生计生行政部门,特别是CSR排名靠后的省级卫生计生行政部门要采取综合措施,进一步加强督促管理,切实做好本辖区的白内障复明手术信息报送工作。