

由鱼腥草注射液停用引发的思考

★ 杨明 张霄潇 万娜 (现代中药制剂教育部重点实验室 南昌 330004)

摘要:通过对鱼腥草注射液停用后续效应的分析及其不良反应发生原因的探讨,揭示中医辨证论治和复方配伍在临床应用及中药新剂型开发中的重要意义。

关键词:鱼腥草注射液;辨证论治;复方配伍;中药新剂型

中图分类号:R 283.6 **文献标识码:**A

Thinking on the event of houttuynia injection

YANG Ming, ZHANG Xiao-xiao, WAN Na

Key Laboratory of Modern Preparation of TCM, Ministry of Education, Nanchang 330004, China

Abstract: Discovered the signification of syndrome differentiation of treatment and the compound compatibility in the clinic application and development of the new form of preparation of traditional Chinese medicine by researching the later effect of the forbidden of the use of houttuynia injection and the reason of ADR of houttuynia injection.

Key words: Houttuynia injection; Syndrome differentiation of treatment; Compound compatibility; The new form of preparation of Chinese herbal medicines

根据国家药品不良反应监测中心的监测,鱼腥草注射液等 7 个注射剂在临床应用中出现了过敏性休克、全身过敏反应、胸闷、心急、呼吸困难和重症药疹等严重不良反应,甚至有引起死亡的病例报告。为保障公众用药安全有效,防止意外用药事故或严重不良反应的重复发生,国家食品药品监督管理局(SFDA)依据《中华人民共和国药品管理法》和《中华人民共和国药品管理法实施条例》有关规定于 2006 年 6 月 1 日作出决定暂停使用和审批鱼腥草注射液等 7 个品种。该决定一公布,当即在行业内外引起了广泛关注。本文就将对停用的后续效应,鱼腥草注射液导致不良反应的原因,鱼腥草注射液停用引发的思考及停用背后所蕴涵的机遇等方面进行一些探讨。

1 停用的后续效应

1.1 正面效应 从 SFDA 目前收到的病例报告和文献资料分析表明,含鱼腥草的注射剂主要可引起

过敏性休克、全身过敏反应和呼吸困难等严重不良反应,甚至可引起死亡,存在较明确的关联性,且过敏性休克的病例报告来源和涉及企业、批号无明显集中现象,说明过敏反应可能是该类品种的共性问题。此公告的发布,从用药安全有效的角度看,避免了鱼腥草注射液过敏事件的再度发生,保证了用药安全。

其次,此次鱼腥草注射液问题是对国家在药品不良反应的监测管理方面的法规及监测体系的一种检验。表明,国家在药品不良反应的监测管理方面的法规正在逐渐完善,监测体系也初步形成。这次停用也将促进我国药品不良反应监测管理法规的完善,促进不良反应监测组织体系的形成,为以后不良反应监测管理奠定坚实的法律基础。

另外,鱼腥草注射液等 7 个品种的停用,必将对生产厂家及研发机构敲响警钟,迫使其在注射液的生产工艺、质量标准方面进行提高,从客观上带动整

作者简介:杨明(1962~),教授,现代中药制剂教育部重点实验室主任,博士生导师,从事中药新剂型与新技术研究。

个行业在生产、销售、研发及管理方面的发展,提高行业标准,提升整个行业的技术水平和综合竞争力。

1.2 负面效应 近年来国家大力投资建设 GAP 基地,规范中药原材料,已建成大量鱼腥草 GAP 基地,停用鱼腥草注射液会造成一定的经济损失和资源浪费。其次,中药注射剂在中成药中已占有一定比例,已成为制药企业研究开发的热点,停用鱼腥草注射液会对注射剂行业造成一些影响。

2 鱼腥草注射液临床不良反应原因分析

鱼腥草发生过敏反应的机理尚不完全清楚,但从现阶段研究看,原因主要有以下三方面。

2.1 鱼腥草本身成分的原因 鱼腥草注射液中的有效成分癸酰乙醛^[1]本身性质不稳定,在提取后容易发生聚合,这可能是其发生过敏反应的主要原因之一;其次,鱼腥草注射液所含的成分比较复杂,除主要成分癸酰乙醛外,还含有月桂醛、丁香烯、芳樟醇、癸酸、槲皮素、槲皮苷、芸香苷、绿原酸、棕榈酸、氯化钾等多种成分^[2],而这些成分在体内的吸收、分布、代谢等情况均不清楚,均有可能成为致敏成分,而引起不良反应。

2.2 工艺方面的原因 首先,鱼腥草注射液存在大多中药注射液共同存在的问题,在提取过程中异性蛋白是否沉淀完全,以及其他杂质是否除尽;其次,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。生产厂家在生产过程中,为了提高有效成分的溶解度、稳定性等而加入一些辅料,而这些辅料缺乏严格的质量标准,各厂家使用辅料也不尽相同,并且这些辅料在体内的吸收、分布、代谢等情况均不清楚,这也是引起不良反应的重要原因之一。

2.3 使用方面的原因 鱼腥草注射液发生不良反应的原因,除与患者存在个体差异或机体免疫有关外,与鱼腥草注射液中某一成分或输液配伍后存在微粒数变化也有关系^[3];其次,滴速过快也是诱发鱼腥草注射液不良反应的一个重要因素^[4]。

3 鱼腥草注射液停用引发的思考

鱼腥草作为食物已有上千年的历史,作为药品最早收载于《别录》。作为食品和口服药品均未见文献记载其中毒现象,为什么鱼腥草注射液会屡次出现过敏事件呢?除了鱼腥草注射剂本身工艺问题,是否还有其他原因呢?

3.1 关于辨证论治的思考 鱼腥草为三白草科多年生草本植物蕺菜的全草^[5]。主产于长江流域及以南各省,性喜温暖湿润环境,尤宜池塘边生长。夏

秋间采集,洗净,晒干生用。性味辛、微寒,归肺经。具有清热解毒,消痈排脓,利尿通淋等功效。主要用于肺痈吐脓,肺热咳嗽,热毒疮痍以及湿热淋证。鱼腥草注射液具有清热、解毒、利湿的作用,临床可用于肺脓疡,痰热咳嗽,白带,尿路感染,痈疖。

但是,在现代临床上应用中,鱼腥草注射液作为价格低廉的中药抗菌素广泛应用于各类炎症,这是否违背了中医辨证论治的思想呢?这又是否是鱼腥草注射剂频繁发生过敏反应的原因之一呢?

中药是以天然药物为主要来源,在中医药理论指导下认识和应用的药物。鱼腥草的各类制剂,包括鱼腥草注射液均属中药的范畴,所以必须在中医药理论指导下用药,而中医理论的精髓就是辨证论治。从鱼腥草注射液发生不良反应的分布看,西医院过敏事件发生频率更高。分析原因:在大多西医院多数医务人员不了解中医,不理解辨证论治的精髓,对中医证候的理解,对中医的适用指征和停药指数的掌握都存在局限性,从而出现药不对证的现象^[6],导致不良反应的发生。例如,清开灵注射液既然属凉药,所治疾病应具有热症之特性;炎症疾病属热证,但热证有湿热、温热、暑热之分,不可混为一谈。脑血管病属中风范畴,中风亦有风、火、痰、瘀(郁)之分,临床应予详细辨证。炎症疾病或中风,如不具备热证特点,或为湿热表现,则应视为不符合清开灵注射液的适应证。

3.2 关于复方配伍的思考 从历代经典古方看,中药鱼腥草入汤剂均为复方配伍使用,而鱼腥草注射液为单方入药,且经过多步纯化、精制工艺,这是否违背了古方中复方配伍的原则呢?这是否又是鱼腥草注射剂频繁发生过敏反应的原因之一呢?

配伍是指有目的地按病情的需要和药性特点,有选择地将两种以上的药物配合使用。配伍后某些药物的毒性可能得到降低,例如:生姜和厚朴配伍,厚朴的毒性降低;生姜和半夏配伍,半夏的毒性降低;中药方剂三生饮中有三种毒性中药,但配伍后,毒副作用锐减。而鱼腥草注射液并未遵循复方配伍原则,由鱼腥草单味药经过多步纯化精制操作制得,且纯化精制过程中所除去的物质成分及其作用尚不完全清楚,是否将能与过敏源产生结抗的成分作为杂质除掉,导致过敏反应呢?值得研究。

随着中药剂型现代化程度越高,复方配伍思想日趋淡化,而对原辅料药的纯度要求越苛刻,但这种未知成分丧失也就越严重,临床使用的不可控现象和毒副作用也就逐渐显现出来,鱼腥草注射剂即典型例子。再如,关木通在古代医家长期的配伍使用

中均没有出现不良反应现象,而现在将关木通单味药做成现代制剂频繁出现不良反应,为什么呢?经研究证实是关木通中所含的马兜铃酸具有肾毒性,而配伍过程中马兜铃酸与其他成分发生反应产生新化合物,不会导致肾毒性。这是否是对复方配伍原则在临床应用以及现代中药制剂研制中的重要性的提示呢?

3.3 关于中药新剂型研究的思考 鱼腥草以传统汤剂形式服用从未出现过任何中毒、过敏现象,而鱼腥草注射液经纯化、精制和成型等一系列操作制得,反而屡次发生不良反应,这是否对中药新剂型研究提出了一些思考?

随着现代科技手段的应用以及新工艺、新设备、新技术的出现,有力促进了中药剂型改革,使得西药的一些成熟剂型在中成药上也有广泛的运用,如软胶囊、肠溶片、泡腾片、气雾剂、雾化液、滴鼻剂、注射剂等。而是否中药就真的适合这些新剂型呢?值得深思。

中药讲求“方从法出,以法统方,剂依法制”,剂是理法方药的综合载体,因此,中药必须要以中医药理论为指导,以治疗大法为核心进行剂型设计。而鱼腥草制成注射剂,是否遵循了中医理论的指导思想,依据了治疗大法的基本原则呢?值得探讨。其次,中药本身的特性也决定了不适合一些现代剂型。例如,气雾剂是西药现在应用比较成熟的一种剂型,其具有直接作用于病变部位,药物分散均匀,吸收速度快,药性稳定,剂量和毒副作用小等优点。但载药量低,成型工艺难也是气雾剂的缺点。作为化学药,其主要成分多为单体,制成气雾剂在载药量和成型工艺上的困难就显得不是很突出。而作为中药多为复方,即使是单味药成分也众多,且各成分所起的具体作用及其机理也不完全清楚。所以,在保证气雾剂成型的情况下所进行的精制过程就有可能将药效成分损失掉,而降低治疗效果或达不到治疗效果,甚至导致不良反应。

因此,在选择中药新剂型上应该慎重,除了考虑该剂型的临床优势外,还应考虑方、证、剂间的适宜性。

4 鱼腥草注射液停用背后蕴涵的机遇

鱼腥草注射液的停用,使得全国近 200 家鱼腥草注射液生产厂家不得不暂时退出该市场的竞争,届时将出现几亿元的市场空缺,如果时机把握及时,市场切入得当,必将造就抗病毒类注射液市场又一霸主。

另一方面,对鱼腥草注射液生产厂家和研发机构也意味着莫大的机遇,只要提高研发能力,贯彻中医药理论指导思想,合理解释鱼腥草注射液的谱效关系^[7],确定合理稳定且具有生产可重复性的最优工艺,详细列出各种不良反应^[8]等将有利于企业争取自主知识产权,鱼腥草注射液重新获批上市也将指日可待。

5 结语

鱼腥草注射液的停用除反映出我国制药行业在制备技术上的缺陷外,也反映出了当前中药及中药制剂在研发和临床应用过程中严重缺乏中医药理论的指导。因此,笔者认为在以后中药及中药制剂的研发和临床应用过程,应把中医药基础理论提升到一个高度,切实落实到中药研发和临床应用中,注重中医辨证论治、复方配伍等原则并以此来考虑中药的提取方式、药品剂型、剂量大小和临床应用等问题,不脱离中医的治疗原则和要求,不发生废医存药的倾向,体现中药剂型改革的优越性和必要性。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准·中药成方制剂[S]. 第十七册, 1998. 170
- [2] 蔡永敏, 任玉让, 等. 最新中药药理与临床应用[M]. 北京: 华夏出版社, 1999. 92
- [3] 陈晶, 侯景航, 王建国. 鱼腥草注射液配伍输液的微粒观察[J]. 西北药学杂志, 2000, 15(6): 282
- [4] 王小仙. 静滴鱼腥草注射液致不良反应 20 例报道[J]. 中国中药杂志, 2002, 27(4): 312~313
- [5] 李家实, 贾敏如, 万德光, 等. 中药鉴定学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000. 255
- [6] 高利. 从清开灵注射液的不良反应谈辩证使用中药注射剂[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(2): 116
- [7] 丁琛, 傅舰军. 谁来破解中药“黑匣子”[J]. 财经窗, 2003, 12: 64
- [8] 朱蓓. 对中药注射剂说明书内容的思考[J]. 药房管理, 2005, (12): 83

(收稿日期: 2006-11-16)

欢 迎 投 稿 ! 欢 迎 订 阅 !