

含绿原酸的清热解毒类中药注射剂不良反应及其机理探讨

李钦, 张信岳, 陈国神^{*}(浙江省医学科学院, 杭州 310013)

摘要: 目的 对 3 种含绿原酸的清热解毒类中药注射剂不良反应进行探讨。方法 收集国内外公开发表的有关报道, 对其不良反应进行归纳、分析、总结。结果 3 种中药注射剂均含有绿原酸成分, 但是绿原酸是否为致敏原, 以及所引起的不良反应是过敏反应还是类过敏反应, 学术界尚存在不同的看法。结论 正确评价绿原酸在中药注射剂不良反应中的地位并予以合理使用, 以及进一步区分过敏反应和类过敏反应是目前亟待解决的问题。

关键词: 绿原酸; 双黄连注射剂; 清开灵注射剂; 鱼腥草注射液; 不良反应

中图分类号: R994.11

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2009)07-0555-04

Adverse Effect and Mechanism of Chlorogenic Acid in Clearing Heat and Detoxication Traditional Chinese Medicine Injections

作者简介: 李钦, 女, 硕士生, 研究实习员 Tel: (0571)88215600 E-mail: qindai_1981@sohu.com ^{*}通信作者: 陈国神, 男, 研究员
Tel: (0571) 88861093 E-mail: immtdscgs@163.com

中国现代应用药学杂志 2009 年 7 月第 26 卷第 7 期

Chin JMAP, 2009, July Vol.26 No.7

• 555 •

ABSTRACT:OBJECTIVE To discuss the adverse effect and mechanism of chlorogenic acid in three clearing heat and detoxication traditional Chinese medicine injections.**METHODS** Adverse effect and mechanism of chlorogenic acid were reviewed by collecting and summarizing the related reports in China and abroad.**RESULTS** All the three kinds of Chinese medicine injections contain chlorogenic acid, but there are different points of view on whether chlorogenic acid is the original sensitizer and whether it causes allergic reaction or anaphylactoid reaction.**CONCLUSION** It is important to evaluate adverse effect of chlorogenic acid in traditional Chinese medicine injections and distinguish the allergic reaction and anaphylactoid reaction.

KEY WORDS:Chlorogenic acid; Shuanghuanglian injection; Qingkailing injection; Houttuynia injection; adverse effect

中药注射剂是指以中医理论为指导,采用现代科学技术和方法,从中药或天然药物的单方或复方中提取的有效物质制成的,供注入体内的溶液、乳状液及供临用前配制溶液的粉末或浓溶液的灭菌制剂。随着临床中药注射剂应用的不断增多,中药注射剂品种的增加,随之而来的是相关不良反应(ADR)报告逐年增加。据统计,从1960—1993年780篇3009例中药不良反应报道中,因中药注射剂引起的仅占6.3%;1990—1999年460篇1291例中药不良反应报道中,因注射剂而引起的猛增到55.62%;2003—2005年80篇120例中药不良反应报道中,中药注射剂引起的不良反应更增至66.7%^[1]。以上数据充分说明中药注射剂存在严重的隐患。另据叶正良等统计报道,在1030例ADR中列入前三名的药物分别为双黄连注射液342例,占33.2%,清开灵注射液139例,占13.5%,鱼腥草注射液85例,占8.3%^[2],这3种注射液均属于清热解毒类中药注射剂。由于中药注射剂上市前缺乏足够的安全性评价与临床验证,很难预测大量应用于临床后的安全性,因此有必要对现有不良反应报道进行综合分析并探讨其共性机制。本文试图通过对上述3种清热解毒类中药注射剂的现有临床不良反应进行综合分析,寻找出一些共性的问题,并对其不良反应机制作一探讨。

1 3种清热解毒类中药注射剂不良反应分析

1.1 双黄连注射液

双黄连注射液是由金银花、黄芩、连翘提取物制成的中药制剂,主要成分为绿原酸、连翘酚、连翘苷、黄酮苷、黄芩苷等。临床所见不良反应类型包括皮疹、腹泻、腹痛、呕吐以及皮肤瘙痒、头晕、胸闷等,偶尔发生过过敏性休克。2001年11月,国家药品不良反应检测中心发布了第一批药品不良反应通报品种,其中包括双黄连注射液。双黄连引起的不良反应特点是:从开始注射到发生不良反应的时

间,最短仅几秒钟,最长的在首次使用后的2周以后发生。首次使用的85%发生者似无致敏过程^[3]。

1.2 清开灵注射液

清开灵注射液是第一期《药品不良反应信息通报》中的一种^[4],源自古方“安宫牛黄丸”,主要成分为牛黄,水牛角,珍珠粉,黄芩,橘核,金银花,板蓝根等。临床所见的主要不良反应为过敏反应(占35.66%),主要表现为皮疹、丘疹、风团瘙痒、荨麻疹样药疹、药物热伴畏寒、过敏性休克并致死亡;其次为消化系统反应(占32.87%)^[5],有人认为在使用清开灵注射液时,有无过敏史不是不良反应会否发生的判断标准,但有过敏史者所发生的不良反应较严重^[6]。

1.3 鱼腥草注射液

鱼腥草注射液曾是国内广泛使用的一种中药制剂,其过敏反应报道逐年增加,严重者可致过敏性休克。主要不良反应:①过敏反应:主要表现为胸闷、憋气、气喘;紫癜、关节疼痛、皮肤瘙痒、大片红斑等;②消化系统反应:主要表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻;③呼吸系统反应:主要表现为咳嗽、气促、呼吸困难或急性肺水肿、喉水肿;④心血管系统反应:胸闷、心悸、血压异常等;⑤皮肤损害:主要表现为过敏性红斑、紫癜、斑丘疹等皮疹、皮炎;⑥其他反应:脉管炎^[7]。

2 绿原酸的致敏性及其机理

通过上述3种清热解毒类中药注射剂的不良反应分析发现,首先与这些制剂较高的临床应用率是相关的;其次,它们都含有绿原酸(Chlorogenic acid, CA)可疑致敏成分。这些注射液引起的不良反应是否与CA有关,现作以下分析。

2.1 绿原酸概况

CA是植物体在有氧呼吸过程中经莽草酸途径产生的一种苯丙素类次生代谢化合物,在植物界广泛分布,有抗菌和抗病毒等活性。尤其在金银花、

忍冬藤、茵陈、鱼腥草、栀子等清热解毒类中药中含量较高,通常将其作为有效成分的定性或定量指标。CA 是植物次生代谢产物,在植物中广泛分布,从蕨类植物到高等双子叶植物均有报道^[8]。CA 极性较大,有一定的水溶性,因而在非清热解毒、抗菌抗病毒类注射剂中,制剂工艺中不将 CA 去除。如刺五加注射剂以黄酮类成分为主,但原药材中含 CA,成品中也有可能含有 CA^[9]。

2.2 绿原酸致敏性研究概况

2.2.1 关于绿原酸是否是致敏原的争论 长期以来,学术界关于绿原酸是否会引起不良反应存在截然相反的两种观点。Freedman 等对已知的咖啡中的酚类化合物进行了系统的评价,认为绿咖啡豆的水提取液高度致敏,可疑化合物注入已知对绿咖啡过敏的 10 个工人的皮肤中,只有绿原酸产生了阳性反应。交叉中和试验则表明,绿咖啡的抗体可被 CA 中和,试验者认为该结果提示 CA 可能是绿咖啡中的主要过敏原^[10]。因 CA 广泛存在于多种植物中,Freedman 等对其他含 CA 的植物蓖麻子和橙子进行了研究发现,蓖麻子有致敏性,如呼吸道症状、荨麻疹等。有报道称对于咖啡粉尘过敏的患者对蓖麻油也产生皮内阳性反应,对蓖麻油和绿咖啡过敏的大部分患者,对橙子也产生阳性的皮内反应。通过纸层析和红外色谱分析方法进行研究,认为 CA 也是蓖麻油和橙子中的组分,CA 可与蓖麻油和橙子水提取得到完全的交叉中和反应^[11]。对于口服 CA 常不引起过敏而静注或吸入引起过敏的现象,经过研究表明,志愿者或家兔口服给予含 CA 的浓黑咖啡,血中未检出 CA,但家兔静注给药血中则可检出 CA。由此推测 CA 哺乳动物胃肠道给药不能直接到达循环血,可能在肠中破坏或转化^[12]。对 CA 的过敏性进一步研究,家兔以 CA-弗氏佐剂联合物致敏表现出明显的抗体形成,而仅以 CA(不与弗氏佐剂结合)不产生抗体,对致敏的家兔进行皮内试验,可见 Arthus 型反应。ASA 试验则表明致敏家兔心内注射绿原酸攻击产生不平静、极度呼吸困难直到死亡,PCA 试验(心内注射药物进行攻击)则表明当抗血清稀释度为 1:10、1:100、1:1 000 时产生反应,稀释度为 1:5 000、1:10 000 不产生反应^[13]。

对 CA 致敏性持反方观点的主要为 Layton 研究小组。他们在猴身上进行试验,2 只猴子在蓖麻子过敏患者血清被动致敏部位,以 1%浓度 CA 进行攻

击或以 5%绿咖啡提取固形物溶液进行攻击,均未产生反应,随后注入蓖麻子蛋白则产生明显反应。豚鼠 PCA 反应试验显示,对 CA、绿咖啡或脱敏的蓖麻油饮食未产生反应,而以蓖麻油子蛋白和大荨麻蛋白攻击可在豚鼠身上立即引起阳性反应。Layton 等认为被动转移蓖麻子抗体血清的部位缺乏对 CA 和绿咖啡的反应,提示 CA 不是蓖麻子过敏的重要因素^[14]。他们对绿咖啡的过敏性进行了研究,认为对蓖麻子蛋白在 1:100 000 稀释度下临床皮肤划痕试验阳性结果患者身上,只在 2/9 对 1:100 稀释度的绿咖啡提取物表现出强的阳性反应,而对 1:100 的重结晶的 CA 均未产生明显的皮肤反应;将敏感患者血清被动转移至猴,对于 CCDCA(通过 200 管反向逆流制备而来)或 MSCA(通过 CA 的无水甲醇可溶部分制备而来)无反应,而对粗 CA 样品有反应^[15]。进一步采用化学分析方法 NMR 等进行成分分析,认为 CCDCA 即 CA,因此认为 CA 不是过敏原。采用法国和加拿大患者抗血清被动转移的 P-K 试验,对任何 CA 样品的可扩散者不产生反应,但是从 CA 中分离而来的不扩散性的污染物对绿咖啡过敏者的 P-K 试验可产生过敏,因此认为纯 CA 和绿咖啡中的扩散性物质不是过敏原,导致过敏者过敏是 CA 中分离而来的不扩散性的污染物^[16]。通过以上试验 Layton 等认为真正致敏原是高分子物质^[17]。

2.2.2 关于绿原酸引起的是否是类过敏反应的争论 对于 CA 引起的是过敏反应还是类过敏反应科学家们也持有不同的观点。目前公认的过敏反应的发生过程为:外源性或内源性变应原刺激机体单核吞噬系统(淋巴结、肝、脾等)而引起浆细胞反应,产生特异性反应素——IgE, IgE 分子附着于肥大细胞或嗜碱粒细胞的 IgE 受体,使机体处于致敏状态,当机体再次接触同种变应原时,附着于肥大细胞的 IgE 与特异性变应原桥联,激发相关细胞释放过敏介质,从而触发整个过敏反应。目前关于 CA 引起过敏反应有两种观点,一种观点认为:CA 是一种半抗原,本身就是一种常见的致敏物质。用含有 CA 的中药材制成的中药注射剂自然会有致敏的特点。其致敏作用是通过 CA 与蛋白质上的氨基酸结合,因此它引起的实际上是 IgE 介导的过敏反应。另一种观点认为,含 CA 的中药注射剂引起过敏反应的报道中,多数为首次用药即发生过敏,即没有致敏过程,且与每次使用剂量、浓度显著相关,故可能不是严格意义上的过敏反应,而应该称为类过

敏反应。类过敏反应(Anaphylactoid Reaction)是指无免疫系统参与的,由化学性或药理性介导的,首次用药即表现出与过敏反应相似症状的临床反应,它系药物直接刺激肥大细胞和嗜碱粒细胞而释放大量的组胺,由此产生过敏反应样症状。

但无论是过敏反应或类过敏反应其主要介导物质是组胺,症状表现往往与组胺浓度有关:组胺浓度小于或等于 $1\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 无症状; $1\sim 2\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 仅有皮肤反应;大于 $3\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 出现全身反应;大于 $100\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 出现严重全身反应,主要表现为心血管及呼吸系统症状(过敏性休克)^[18]。

3 小结

综上,CA可能是引起不良反应的因素之一,可以简单的将其归为药物因素。除此之外引起中药注射剂不良反应的因素还有很多,可概括为使用因素、药物因素、个体因素3方面。①使用因素:中药注射剂应用不当也是其产生不良反应的重要原因。目前,临床联合用药的现象比较普遍,引起pH值的改变,使得注射剂不溶性微粒增多,可能造成不良反应。②药物因素:国家药典执行委员周超凡指出,中药成分复杂、处方不合理是中药注射剂不良反应的主要因素。如牛黄、水牛角,其蛋白质等大分子极可能成为抗原或半抗原而引起过敏反应;金银花的有效成分CA可能是高致敏物质,关于这一点在之前已有阐述。中药注射剂的致敏原,除药物本身成分和致敏杂质外,注射剂中的添加剂、增溶剂、稳定剂、着色剂、稀释剂等均可能成为过敏原而使人体过敏。例如,一些表面活性剂就具有致敏性^[19]。③个体因素:不同个体对药物的敏感性不同。老年人和儿童对药物的代谢能力差,易发生不良反应。用药时,若患者空腹、精神状态差也易诱发不良反应^[20]。如果说CA是致敏原,那么它引起的究竟是过敏反应还是类过敏反应还有待实验的进一步证明。

如何正确评价CA在中药注射剂不良反应中的地位并予以合理使用,尚有待进行系统的实验研究,弄清CA是否为致敏原,以及CA引起的究竟是过敏反应还是类过敏反应,从而对临床合理用药进行指导。

REFERENCES

- [1] WANG Z Z, LIU T, LING Y. Discussion on the safety of traditional Chinese medicine injections [J]. Chin J Pharmacovigilance (中国药物警戒), 2006, 3(4): 229-231.
- [2] YE Z L, ZHOU D Z, YUE H S. Thinking on the safety of Traditional Chinese Medicine injections [J]. Toxicol (毒理学杂

志), 2007, 21(4): 296-297.

- [3] FANG S P, WANG Y P, YAN L, et al. Ten years analysis of Shuang Huang Lian injections' adverse reaction [J]. Chin J Pharmacoepidemiology (药物流行病学杂志), 2005, 14(3): 148-151.
- [4] National Center for ADR Monitoring, China. Drug Adverse Effect communications(I)(药品不良反应信息通报第一期) [J]. 2001.
- [5] CAI H D. Analysis the cause of adverse reaction of Qingkailing injections [J]. Adverse Drug Reac J (药物不良反应杂志), 1999, 1(2): 92-97.
- [6] LI D, WANG D G. Study on the adverse reactions of Qingkailing injections for 15 year [J]. China Pharm (中国药业), 2002, 11(12): 23-24.
- [7] HAN C H, LIANG Y D. An analysis of adverse effects of Houttuynia Injection in 155 cases [J]. Chin J Pharmacoepidemiol (药物流行病学杂志), 2004, 13(5): 243-244.
- [8] YIN J. Traditional Chinese medicine's modern studies and clinical applications(I) [M]. Beijing: Xue Yuan Press, 1993: 175.
- [9] ZHANG A L, MA Q, GAO J M, et al. Studies on bioactivities of chlorogenic acid and its analogues [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2001, 32(2): 173-176.
- [10] FREEDMAN S O, KRUEY J, SEHON A H. Chlorogenic acid: an allergen in green coffee bean [J]. Nature, 1961, 192 (4799): 241-243.
- [11] FREEDMAN S O, SIDDIQI A I, KRUEY J H, et al. Identification of a simple chemical compound (chlorogenic acid) as an allergen in plant materials causing human atopic disease [J]. Am J Med Sci, 1962, 244(5): 548-555.
- [12] FREEDMAN S O. Loss of allergenicity of chlorogenic acid in the gastrointestinal tract [J]. J Allergy Clin Immunol, 1964, 35: 108-116.
- [13] FREEDMAN S O. Antigenic properties of chlorogenic acid [J]. J Allergy Clin Immunol. 1964, 35: 97-107.
- [14] LAYTON L L, PANZANI R, GREENE F C. Castor bean allergy as cross-reactive hypersensitivity to the spurge (Euphorbiaceae): absence of reaction to chlorogenic acid in primary allergy to Castor beans [J]. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1963, 23: 225-238.
- [15] LAYTON L L, GREENE F C, PANZANI R. Allergy to green coffee: failure of patients allergic to green coffee to react to Chlorogenic acid, roasted coffee, or orange [J]. J Allergy Clin Immunol. 1965, 36: 84-91.
- [16] LAYTON L L, Panzani R, Corse J W. Nondiffusible allergenic contaminant isolated from samples of chlorogenic acid causing allergic reactions: pure chlorogenic acid not an allergen [J]. J Allergy, 1966, 38(5): 268-275.
- [17] LAYTON L L, Panzani R, Cortese T A. Coffee-reaginic human sera tested in human volunteers and macaque monkeys. Absence of reactions to chlorogenic acid [J]. Int Arch Allergy Appl Immunol 1968, 33(5): 417-427.
- [18] TIAN Y K. Anaphylactic reaction and anaphylactoid reaction during the anesthesia [J]. J Pract Train Med (实用医学进修杂志), 2004, 32(3): 129-134.
- [19] DING Y F. Allergic reaction and influencing factor which induced by traditional Chinese medicine injections [J]. Cent China Med J (华中医杂志), 2007, 31(4): 244-246.
- [20] LIN M X, AN C P. Study on the adverse reaction of traditional Chinese medicine injection [J]. China's Naturopathy (中国民间疗法), 2007, 15(1): 3-4.

收稿日期: 2008-05-28