

中成药药品说明书中辅料的标识情况调查及安全性评价

摘要 目的: 了解中成药药品说明书中辅料的标明情况,对可能出现不良反应的辅料进行分析,提醒临床医师和公众多关注辅料问题。**方法:** 收集皖南医学院弋矶山医院 2018 年 6 月至 2019 年 6 月的门诊药房和住院药房中中成药的药品说明书,按类整理辅料标明情况并统计成表,计算比例。对临床患者用药时可能出现的不良反应的辅料的安全性进行分析。**结果:** 本院有 180 种中成药,标明有所用辅料成分的只有 55 种(30.56%);口服、注射、外用品种标注率分别为 38 种(21.11%)、12 种(6.67%)、5 种(2.78%)。丙二醇、聚山梨酯 80、乙醇、苯甲酸钠为具有潜在不良反应风险的药物。**结论:** 180 种说明书中有 125 种(69.44%)的辅料没有标注,应加强对中成药说明书的监督管理和完善,对由辅料引起的低概率不良反应事件多加关注,保证临床用药安全。

关键词: 中成药; 辅料; 不良反应; 药品说明书

Indication and safety analysis of excipients in the manual of Chinese patent medicine

ABSTRACT Objective: To grasp the indication and safety analysis of excipients in Chinese patent medicine instruction, and to provide reference for doctors and patients. **Methods:** To investigate the Chinese patent medicine instruction from the Yijishan hospital of Wannan Medical College, make statistics of the excipient and sort it out according to the category, analyze the safety of the excipient with the potential adverse reaction in clinical patients, and put forward the risk control suggestion. **Results:** There were 180 kinds of Chinese patent medicine in our hospital, and only 55 kinds (30.56%) were marked with the ingredients of the auxiliary materials used, while 38 kinds (21.11%), 12 kinds (6.67%) and 5 kinds were marked with oral, injection and external use (2.78%). Among them, propylene glycol, polysorbate 80, ethanol, sodium benzoate are drugs with potential adverse reaction risk. **Conclusion:** there are 125 kinds of excipients (69.44%) in 180 kinds of instructions are not marked, so we should strengthen the supervision and management of Chinese patent medicine instructions, pay more attention to the low probability adverse reaction events caused by excipients, and ensure the safety of clinical drug use.

Key words: Chinese patent medicine; Accessories; Adverse reactions; Drug description

中成药是以中药材为原料,在中医药发展理论指导下,以预防及治疗疾病的需要,按规定的处方和制剂工艺将其进行加工制成具有一定剂型的中药制品,是经国家药品质量监督企业管理部门批准的商品化的一类中药制剂^[1]。中成药具有疗效相对好、保存及储藏相对容易、性质相对稳定等中药不具有的优点。但是随着中成药使用率增高和成分逐渐复杂,其不良反应及安全性应得到更多关注。引发中成药不良反应的因素众多,但目前对药用辅料安全性及不良反应的重视程度不够。

药用辅料是除药物制剂之中活性物料或前体以外的附加物料的总称,惯性思维认为药用辅料无活性,剂量可大可小,其安全性和不良反应并没有得到企业或研究管理机构的重视。中成药辅料,也面临同样的问题。然而近几年,临床上一系列由于药用辅料所引起不良的应事件警示我们要重视药用辅料的安全性和其他活性药物的相互作用。为了更好的避免此类不良反应事件,本研究对某三甲医院的中成药的说明书中药用辅料的标识情况进行统计,并采用文献检索的方式对其进行安全性分析,以期能引起医药工作者的重视,提高合理用药水平。

1. 资料与方法

查阅皖南医学院弋矶山医院 2018 年 6 月至 2019 年 6 月的门诊药房和住院药房中中成药的药品说明书，将药品说明书依照《药品说明书与标签管理规定》把“不良反应”，“主要成分”及“禁忌症”进行统计。把与辅料有关信息录入 Excel 表格，对相关信息进行分类并分析，并参考相关文献资料对中成药中辅料的安全性进行合理性评价。

2.结果

2.1 说明书中辅料的标明情况

本院药房共有 180 种中成药，180 份说明书中只有 55 份（30.56%）的“主要成分”中提到辅料。将中成药按剂型分类整理辅料标明情况见表 1。

表 1 各剂型药品说明书中辅料标明情况

剂型	数量	构成比 (%)	标明辅料情况的剂型种类	标明辅料的剂型占比情况 (%)
口服剂型	138	76.66	38	27.54
注射剂型	27	15.00	12	44.44
外用剂型	15	8.33	5	33.33
合计	180	100.00	55	30.56

2.2 中成药中辅料品种

统计的中成药辅料品种有 51 种，其中包括丙二醇，明胶，聚山梨酯 80，维生素 C，糊精，苯甲酸钠，乙醇等。180 种中成药中有 14 种中成药中含有糊精，是标明辅料最多的，其次为淀粉为 11 个，各个辅料以及相应的数量见图 1。

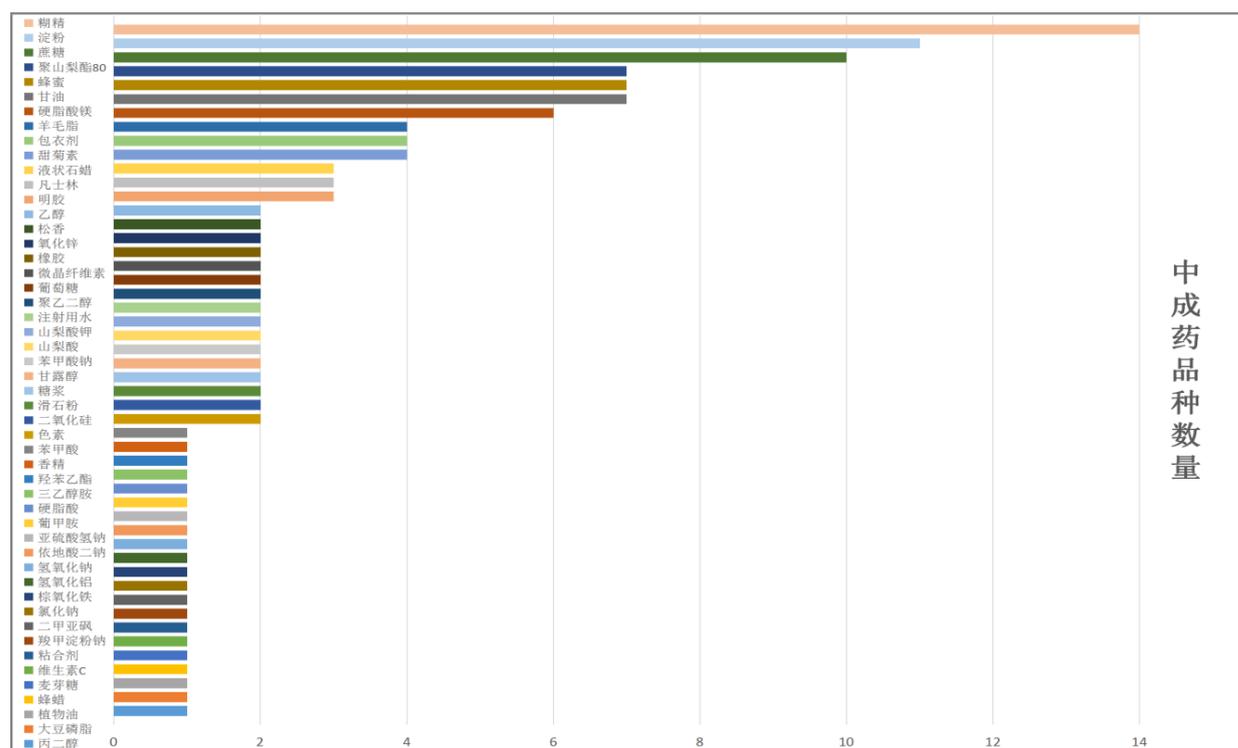


图 1 辅料及相应的品种数量

2.3 中成药中可能出现风险的辅料品种

把 51 种辅料名、“中成药”、“不良反应”，等作为关键词文献检索，查询到相关文献。其中丙二醇会引起乳酸中毒、肾毒性、血栓性静脉炎等风险^[5-7]；聚山梨酯 80 具有致敏

性，肝毒性、外周神经毒性等风险性^[8]；乙醇会引起溶血和双硫仑样反应^[7]；苯甲酸钠会引起儿童多动症^[14]为中成药中可能出现风险的代表性辅料品种。本院中成药中含这些代表性辅料的药品品种见表 2。

表 2 具有可能性出现风险的辅料的中成药种类、给药途径和比例

辅料	药品名	给药途径	占全部中成药品种比例 (%)
丙二醇	痰热清口服液	静脉注射 (1)	0.56
聚山梨酯 80	银杏达莫注射液、参麦注射液、参附注射液、醒脑静注射液、生脉注射液、冠心宁注射液、蓝芩口服液	静脉注射 (6)、口服 (1)	3.89
乙醇	苏黄止咳胶囊、归脾片	口服 (2)	1.11
苯甲酸钠	康复新液、蓝芩口服液	口服 (2)、外用 (1)	1.11

2.4 说明书中与辅料相关的表述项

仔细阅读标明具体辅料的中成药的说明书中“禁忌症”、“不良反应”项目，51 种辅料中只有 6 种 (11.76%) 药品的说明书中有标注关于辅料的禁忌，主要为聚山梨酯 80 和丙二醇两种辅料，详见表 3。

表 3 说明书中与辅料相关的表述项

药品名	相关辅料	说明书中表述项
痰热清口服液	丙二醇	禁忌症 (对成分中所列辅料过敏者禁用)
参麦注射液	聚山梨酯 80	禁忌症 (对成分中所列辅料过敏者禁用)
参附注射液	聚山梨酯 80	禁忌症 (对成分中所列辅料过敏者禁用)
醒脑静注射液	聚山梨酯 80	禁忌症 (对成分中所列辅料过敏者禁用)
生脉注射液	聚山梨酯 80	禁忌症 (对成分中所列辅料过敏者禁用)
冠心宁注射液	聚山梨酯 80	禁忌症 (对成分中所列辅料过敏者禁用)

3 讨论

药品说明书作为载明药品的重要信息的法定文件，是医务人员选用药品的法定指南，是患者了解药品的重要途径。《药品说明书和标签管理规定》^[2]要求药品说明书应当列出全部活性成份或者组方中的全部中药药味，注射剂和非处方药还应当列出所用的全部辅料名称。《中成药非处方药说明书规范细则》^[3]要求除《中药品种保护条例》第十三条规定的情形外，必须列出全部处方组成和辅料。分析本院整理的数据库，本院的有 180 种中成药，注明辅料成分的只有 55 种（30.56%），仅有 12 种（6.67%）的注射剂类的说明书中注明辅料，可见厂商对于中成药药品说明书中辅料的关注度不高。由于目前中成药的使用面越来越广泛，中成药不良反应发生率不断上升^[4]，尽管由辅料引起的不良反应事件发生率较低，却可能引起心、肺、眼、等多个器官及系统受损，重者危及生命^[5]。笔者通过文献检索得到在中成药制剂中丙二醇、聚山梨酯 80、乙醇、苯甲酸钠为临床用药时有可能存在不良反应事件风险或导致不良反应事件发生的辅料，笔者列举了发生不良反应较多的几种辅料，以期理性分析探讨。

丙二醇通常作为难溶药物的辅料和溶媒，被广泛应用于外用，口服，注射剂中。它在临床上会引发多种不良反应，如渗透压增高，乳酸中毒，溶血，心脏毒性反应，接触性皮炎等多种可能存在的危险性^[6]。我院在用的痰热清注射液中以辅料丙二醇为溶剂，此药输注过快会引起血栓性静脉炎，呼吸衰竭，低血压，癫痫发作^[7]。若添加在外用制剂中，大量的丙二醇会引发皮肤炎症导致破皮损伤。而此时皮肤表面残留的丙二醇会被皮肤吸收进入血液，吸收入血的丙二醇会被肝脏吸收代谢为乳酸，使血液中血清高度渗透发生乳酸中毒的危险。含丙二醇的制剂如果使用周期较长会产生丙二醇蓄积，而丙二醇浓度对血清肌酐浓度有较大影响导致肾毒性。应对新生儿的丙二醇蓄积多加关注，丙二醇在新生儿体内的半衰期为 16h，成年人的只有 5h，当新生儿烧伤时使用的消毒药品若含有大量丙二醇会引起昏迷^[5]。

聚山梨酯 80（Tween-80，吐温 80）经常被用来作难溶药物的增溶剂，分散剂，乳化剂等，是非离子型表面活性剂，增溶和消除注射液的乳光使药液澄清是它的主要作用。该药局部和肌注时容易发生过敏反应和溶血，导致其过敏的主要机制是聚山梨酯 80 的不饱和脂肪酸的氧化降解产物刺激肥大细胞脱颗粒释放过敏介质和聚山梨酯 80 在体内水解产生油酸，促进体内组胺释放^[8]。查阅国家不良反应中心数据库，过敏反应是中药注射剂的主要不良反应事件，且经过统计，聚山梨酯 80 导致的不良反应事件较多，但在其说明书不良反应中并未标注，建议生产厂家能够严格标注此类辅料成分。查阅文献得知，聚山梨酯 80 还可引起肝毒性、抑制 P 糖蛋白活性，引起外周神经毒性等^[9]。于风平^[10]等通过总结得出超滤技术能有效提高中药注射剂的澄清晰度，而且可减少聚山梨酯 80 的使用量，有效去除残留于中药注射剂中的大分子热原和过敏性物质，可提高其临床使用安全性。

乙醇是中药制剂中常见的辅料，是一种半极性的有机溶剂，溶解作用强大，可以用来防腐和消毒。口服和外用制剂大部分由乙醇制成酊剂和酞剂，在中药注射剂中乙醇作为溶媒作用在有难溶药物的注射剂中。有研究发现，乙醇与作用与神经系统的药物同时使用时往往会产生累积效果^[11]。乙醇与作用于心血管系统的药物，抗炎药和止痛药等多种药物同时使用可产生抑制或促进其活性的作用^[12]。乙醇作为辅料引起最多的不良反应事件为双硫仑样反应，但目前机制不明，该院含有乙醇为辅料的中成药为苏黄止咳胶囊和归脾片，故在使用这些药物时尤其要警惕双硫仑样反应。除双硫仑样反应之外，乙醇在肌注和皮下注射时会使患者有灼烧感和强烈的疼痛感，当乙醇注射浓度在 11% 以上时，可急剧发生溶血反应，所以在静脉注射时需要格外注意乙醇的浓度^[7]。

苯甲酸钠（SB）又称为安息香酸钠，是一种广谱抑菌物质，多以 3% 的浓度作为口服

液体制剂的防腐剂。有研究标明^[13]，苯甲酸钠可提高药物的溶解度增加药物的吸收，且其助溶效果比聚山梨酯 80 和乙醇要优秀。以前公众以为苯甲酸钠为无毒药品，而最近几年有研究表明，它可引起人体组织及其器官损伤，严重者可导致癌症。还有研究标明该物质能导致儿童多动症^[14]。苯甲酸钠过量摄入会对人体造成危害，且长期使用有累积效应，故应控制苯甲酸钠的使用量^[15]。有些国家如日本已经下令停产苯甲酸钠，并对它的使用有严格限制^[16]。该院以苯甲酸钠为辅料的中成药有康复新液和蓝芩口服液，建议临床医生在为患者开药时谨慎用于有多动症的儿童。

中药制剂在我国的制药行业当中占据相当重要的地位，中药制剂中的辅料可保证药物成功到达药物治疗处^[17]。根据表 3 统计结果可知，中成药中含有丙二醇、聚山梨酯 80、乙醇、苯甲酸钠为辅料的分别占 0.56%、3.89%、1.11%、1.11%，所占比例并不高，结合表 2-4，在标注含有辅料的中成药说明书中，只有 6 种药品在说明书的“禁忌症”中进行了表述。目前的中成药说明书中仅列出全部或部分药味，对有助于患者了解药物的不良反应，注意事项，禁忌等一般都很少写清楚，常常会带来用药隐患。对所添加的辅料很少标注，辅料大部分情况下是安全的作为药物中的惰性成分，但有些不良反应事件确实是因为辅料所引起的。且在国内关于此类的报道较少，使辅料所引起的不良反应事件不被公众所重视甚至被掩盖。

鉴于此，建议：（1）建立与辅料相关的质量标准，采取有效方法加强对新辅料上市前的安全评估，使辅料的不良反应危险降到最小。对于已经上市的辅料，通知药品生产厂家将成分，不良反应和临床应用注意事项在说明书中列出。（2）国家药品监督管理部门应该按照《中成药非处方药说明书规范细则》、《中药、天然药物处方药说明书撰写指导原则》、《中药、天然药物处方药说明书内容书写要求》等相关规定对说明书的内容和格式定期检查 and 实时调整，使中成药说明书更加完整严谨。（3）目前的不良反应报告表并不适合中成药的中医辨证用药的特点，使公众无法客观评价中成药的不良反应，建议药品监督管理部门建立符合中成药的不良反应病例报告表，规范并提高不良反应报告质量。（4）加强指导医务人员了解学习中成药相关知识，中药师加强对不良反应事件信息的搜集上报和随访。

参考文献

- [1]国家食品药品监督管理局执业药师资格认证中心.中药学专业知识.1.2016[M].中国医药科技出版社, 2016-01-01.
- [2]国家食品药品监督管理局.药品说明书和标签管理规定[S]. 2006-06-01.
- [3]国家食品药品监督管理局.中成药非处方药说明书规范细则[S]. 2006-10-20.
- [4]张娟, 侯东彬, 王登峰, 等.武汉市中成药致新的/严重的不良反应 245 例报告分析[J].中国药房, 2015, (23): 3231-3235.
- [5]郑策.关注制剂中辅料的不良反应[J].继续医学教育, 2006, 20(28): 10-14.
- [6]吕秋军, 曹萍.药用辅料的不良反应及其安全管理[J].药物不良反应杂志, 2010, 12(6): 410-414.
- [7]高英杰.中药注射剂常用辅料的作用与安全性分析[J].中国医院用药评价与分析, 2014, (7): 640-641, 642.
- [8]吴毅, 金少鸿.药用辅料吐温 80 的药剂药动学及分析方法研究进展[J].中国药事, 2008, 22(8): 717-720.
- [9]Eschaliere A, Lavarenne J, Burtin C, *et al.* Study of histamine release induced by acute administration of antitumor agents in dogs[J].Cancer Chemother Pharmacol, 1988, 21(3): 246-250.

- [10]于风平, 代秀梅.超滤技术对中药注射剂安全性和有效成分影响的研究进展[J].中国药房, 2013, 24(31): 2972.
- [11]GUDIN JA, Mogali S, JONES JD, *et al.*Risks,management,and monitoring of combination opioid,benzodiazepines,and/or alcohol use[J].Postgraduate Med, 2013, 125(4): 115-130.
- [12]张楠, 赵侠, 周颖, 等.乙醇与药物相互作用的研究现状[J].中国临床药理学杂志, 2017, 33(4): 381-384.
- [13]杨诗雨.药物制剂用苯甲酸及苯甲酸钠影响研究[J].临床医药文献电子杂志, 2019, 6(72): 183, 189.
- [14]McCann D, Barrett A, Cooper A, *et al.*Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial[J].Lancet, 2017, 370(9598): 1560-1567.
- [15]魏文芝, 王天学, 张敏娟.HPLC法同时测定复方磷酸可待因口服溶液中3种有效成分及2种防腐剂的含量[J].中国药房, 2018, 29(18): 2501-2504.
- [16]Yu L, Xiang B.Two-dimensional near-IR correlation spectroscopy study the interaction of protein and famotidine in acidic pH region[J]. Spectrochim Acta Mol Biomol Spectrosc, 2008, 69(2): 599-603.
- [17]郑光义, 郝春阳.浅谈药厂药用辅料在中药制剂的应用[J].科学与财富, 2019, (5): 129.