

抗肿瘤中药注射剂的临床合理应用关键点及思考[△]

陈雯^{1*}, 王丽霞¹, 李连颖¹, 李杰^{2#} (1. 中国中医科学院广安门医院药学部, 北京 100053; 2. 中国中医科学院广安门医院肿瘤内科, 北京 100053)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0494-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.025

摘要 中药注射剂是传统中医药理论与现代生产工艺相结合的产物, 众多基础研究结果和临床资料证明, 联合中药注射剂进行抗肿瘤治疗, 可提高临床疗效, 降低放化疗毒性, 改善患者的生活质量。本文归纳和总结常用抗肿瘤中药注射剂不同品种的临床辨证、应用特点、应用注意要点与差异, 提出合理用药建议及药学监护方法, 以期为抗肿瘤中药注射剂的合理应用提供参考。

关键词 抗肿瘤; 中药注射剂; 合理用药

Key Points and Reflections of Rational Clinical Application of Anti-Tumor Traditional Chinese Medicine Injection[△]

CHEN Wen¹, WANG Lixia¹, LI Lianying¹, LI Jie² (1. Dept. of Pharmacy, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Dept. of Medical Oncology, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

ABSTRACT Traditional Chinese medicine injection is the combination of traditional Chinese medicine theory and modern production technology. Numerous basic research results and clinical data prove that the combination of traditional Chinese medicine injection for anti-tumor treatment can improve the clinical efficacy, reduce the radiotherapy toxicity and improve patients' quality of life. This paper summarizes the clinical syndrome differentiation, application characteristics, application points and differences of different varieties of commonly used anti-tumor traditional Chinese medicine injections, and proposes rational drug application suggestions and pharmaceutical care methods, so as to provide reference for the rational application of anti-tumor traditional Chinese medicine injections.

KEYWORDS Anti-tumor; Traditional Chinese medicine injection; Rational drug application

近年来, 恶性肿瘤的发病率和死亡率持续升高, 恶性肿瘤已成为我国居民致死的主要疾病病种^[1]。药物治疗是抗肿瘤治疗的重要组成部分, 西药从传统的细胞毒类药物到靶向治疗和免疫治疗药物, 各种新药的不断问世为肿瘤的治疗提供了更多的选择。各种化疗药临床疗效明确, 可在一定程度上提高患者生存率, 但也存在不良反应显著、可产生耐药性等问题, 影响了治疗效果^[2-3]。与西药相比, 中药对肿瘤细胞的直接杀伤作用稍弱, 但中医通过辨证施治, 气血阴阳整体调节, 可多靶点、多途径起效; 同时, 中医配合放化疗具有减毒增效的作用, 可促进患者术后康复、减少复发转移, 在提高患者生活质量及延长生存期等方面具有独特的优势^[4-5]。

中药注射剂是传统中医药理论与现代生产工艺相结合的

产物, 具有给药方便、起效迅速和药力较强的作用特点。肿瘤患者病情复杂, 单纯口服中药汤剂治疗力量不足, 且部分患者无法口服给药, 为加强抗肿瘤作用, 缓解患者症状, 可根据患者个体情况选择中药注射剂^[5]。众多基础研究和临床资料证实, 联合应用中药注射剂进行抗肿瘤治疗, 可提高临床疗效, 降低放化疗毒性, 改善患者的生活质量^[6-8]。本文就临床常用的抗肿瘤中药注射剂, 从传统中医治则、临床应用特点、使用注意事项和用药监护等角度进行梳理和总结, 以期为临床合理用药提供依据。

1 抗肿瘤中药注射剂分类与应用

抗肿瘤中药注射剂主要分为祛邪类、扶正类和扶正祛邪类。

祛邪类中药注射剂的主要成分具有明确的抗肿瘤作用, 药性较强或含有中药毒性成分, 主要用于肿瘤术后、放化疗后中医巩固治疗, 防治肿瘤术后复发或转移, 改善症状; 用于放化疗期间的中医加载治疗, 可以提高放化疗敏感性, 增强疗效。例如, 基础研究结果表明, 华蟾素注射液可通过诱导肿瘤

[△] 基金项目: 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项项目 (No. 2018YFC1707405)

* 副主任药师。研究方向: 临床药学、中药药理学。E-mail: gamwendy@163.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 恶性肿瘤的中西医结合治疗及相关研究。E-mail: drjieli2007@126.com

细胞凋亡、抑制肿瘤细胞的转移与侵袭、诱导自噬、调控肿瘤细胞微环境等途径起到抗肿瘤作用^[9];还可以通过上调肿瘤组织 CD3/CD4/CD8 淋巴细胞 POMC/ β -END/ μ -OR 相关信号通路,增加阿片受体的含量,提高痛阈值;通过抑制脊髓丝裂原活化蛋白激酶信号通路相关蛋白(c-Jun 氨基末端激酶、p38)活化,减少细胞因子释放,发挥缓解癌性疼痛的作用^[10]。复方苦参注射液是以苦参、白土苓为原料经提取加工精制而成的中药注射剂,不仅具有明确的抗肿瘤作用,对放射性肺损伤也有较好的防护作用,可减轻放射性肺损伤炎症反应及肺纤维化程度,其机制可能与调控上皮间质转化,干预 Notch 信号的表达等方面有关^[11-12]。

扶正类中药注射剂大多含有补益类中药,主要用于肿瘤围手术期的中医防护治疗,可促进术后机体功能恢复,缓解气虚乏力、食欲减退等症状;用于放化疗期间的中医防护治疗,可提高机体对放化疗的耐受力,减轻不良反应,缓解骨髓抑

制。恶性肿瘤的中医病因病机可概括为正不胜邪,癌瘤内生,随着病情进展,体内的正气耗损,邪气愈盛,导致病情难以控制,因此,益气扶正应贯穿肿瘤治疗始终^[13-14]。例如,参芪扶正注射液由党参和黄芪提取物组成,多项临床对照研究结果表明,参芪扶正注射液联合常规化疗不仅能提高肿瘤患者的客观缓解率和疾病控制率,同时能降低化疗后骨髓抑制发生率,改善化疗后 CD3⁺细胞和自然杀伤细胞水平,提高 CD4⁺/CD8⁺比值,增强患者机体细胞免疫功能,改善患者生活质量^[15-16]。

扶正祛邪类中药注射剂同时兼具扶正和祛邪作用,应根据具体品种的组方特点和患者的情况选用;用于放化疗完成后疾病稳定带瘤患者的中医维持治疗;不适合或不接受手术、放化疗、靶向治疗的患者,选择单纯中医治疗时也可应用抗肿瘤中药注射剂,或联合中药汤剂,起到增强机体免疫功能、控制肿瘤生长、延缓疾病进展的作用。

抗肿瘤中药注射剂的类别与应用见表 1。

表 1 抗肿瘤中药注射剂的类别与应用

类别	药品通用名	有效成分	功效主治	临床应用特点
祛邪类	华蟾素注射液	干蟾皮提取物	解毒、消肿、止痛	巩固治疗;加载治疗;单纯中医治疗等;缓解疼痛、恶性胸腔积液等症 ^[17]
	复方苦参注射液	苦参、白土苓	清热利湿,凉血解毒,散结止痛	巩固治疗;加载治疗;单纯中医治疗等;缓解出血、疼痛等症,防治放射性肺损伤 ^[18]
	通关藤注射液	通关藤浸膏	清热解毒,化痰软坚	巩固治疗;加载治疗;单纯中医治疗等;缓解咳嗽、气喘和腹痛等症
	鸦胆子油乳注射液	鸦胆子油	清热燥湿,解毒消瘰	巩固治疗;加载治疗;单纯中医治疗等
扶正类	榄香烯乳状注射液	β -榄香烯、 γ -榄香烯和 σ -榄香烯混合液	逐瘀利水	巩固治疗;加载治疗;单纯中医治疗等;缓解癌性胸腹水、脑转移等症
	参芪扶正注射液	党参、黄芪	益气扶正	围手术期、放化疗期间防护治疗;单纯中医治疗等;缓解气虚引起的神疲乏力、少气懒言和自汗眩暈;改善免疫功能
	猪苓多糖注射液	猪苓多糖	调节机体免疫功能	围手术期、放化疗期间防护治疗;单纯中医治疗等
	生脉注射液	红参、麦冬和五味子	益气养阴,复脉固脱	围手术期、放化疗期间防护治疗;缓解气阴两虚,心悸气短,自汗甚至脉虚欲脱的四肢厥冷、汗出、脉欲绝等症
	参麦注射液	红参、麦冬	益气固脱,养阴生津,生脉	围手术期、放化疗期间防护治疗;缓解气阴两虚,心悸气短,自汗等症
	扶正祛邪类	艾迪注射液	斑蝥、人参、黄芪和刺五加	清热解毒,消瘀散结
	康艾注射液	黄芪、人参和苦参	益气扶正,增强机体免疫功能	加载治疗;单纯中医治疗等
	康莱特注射液	注射用薏苡仁油	益气养阴、消瘀散结	加载治疗;单纯中医治疗等;缓解气阴两虚,脾虚湿困证,并有抗癌病质和止痛作用

注:榄香烯乳状注射液批准文号中的字母为“H”,即化学药品,但考虑其为中药温郁金中提取的抗肿瘤有效成分,故本文将其列入中药注射剂讨论

Note: the letter “H” in the approval number of elemene injection is the chemical drug, but considering that it is an antitumor active ingredient extracted from the Chinese medicine Wenyujin, it is included in the discussion of traditional Chinese medicine injection in this paper

2 抗肿瘤中药注射剂应用关键点

抗肿瘤中药注射剂的应用可延缓疾病进展,减轻患者的临床症状,但也存在一定的用药风险,尤其是对于老年、肝肾功能异常、有药物过敏史或多重用药情况的患者,应用中药注射剂时更要注意^[19]。根据《中药注射剂临床使用基本原则》和《中成药临床应用指导原则》,并结合临床实际情况,从药师角度提出以下建议:

(1) 选用抗肿瘤中药注射剂时应严格掌握适应证,应辨证用药。例如,参芪扶正注射液应辨证用于气虚证者,非气虚证患者用药后可能发生轻度出血,有内热者不建议使用,以免助热动血。同时,要注意不同中药注射剂的使用禁忌和注意事项。例如,康莱特注射液在患者脂肪代谢严重失调时(急性休克、急性胰腺炎、病理性高脂血症和脂性肾病变等患者)禁用;华蟾素注射液有一定的心脏毒性,对于有心脏基础疾病的患者应加强监护,定期监测心电图、心功能及心肌损伤标志物,应避免与剧烈兴奋心脏的药物配伍使用^[20];榄香烯乳状注射液对于高热、胸腹水合并感染的患者不可使用,其有效成分有一定

的活血作用,对血小板减少症或有进行性出血倾向者应慎用;鸦胆子油乳注射液有一定的毒性,有产生肝肾损伤的风险,应定期监测并注意用药疗程。

(2) 严格掌握用法、用量及疗程,不建议超剂量、超浓度、过快滴注和长期连续用药。中药注射剂成分复杂,提取过程中可能有淀粉、蛋白质等以胶态形式存在于药液中,当与溶剂配伍后发生氧化、聚合,或由于 pH 改变等,析出不溶性微粒^[21]。药品说明书建议的溶剂为经过试验的可行性溶剂,基于用药安全角度,不应使用其他溶剂。部分中药注射剂的药品说明书中溶剂选择葡萄糖注射液,从制剂学角度分析,葡萄糖注射液有一定黏性,药物成分不容易析出,而氯化钠注射液有一定的类似盐析的作用,使成分更容易析出。例如,华蟾素注射液、通关藤注射液和榄香烯乳状注射液均应选用葡萄糖注射液稀释。而鸦胆子油乳注射液的有效成分为油酸,葡萄糖具有多元醇和醛的性质,能与酸发生酯化反应,影响药物稳定性,增加药品不良反应发生风险^[22]。因此,鸦胆子油乳不宜用 5% 葡萄糖注射液为溶剂。同时,肿瘤科患者输液品种较多,输液配制时有医

师采用减少葡萄糖注射液和氯化钠注射液用量的方法控制患者总入量,考虑到药物浓度过大,会增加药物的刺激性和不稳定性,故不建议采用。部分静脉刺激性较大的品种,如榄香烯注射液、华蟾素注射液,建议使用深静脉或中心静脉输注;艾迪注射液含有微量斑蝥素,外周静脉给药时对注射部位静脉有一定刺激,可在静脉滴注前后给予2%利多卡因5 mL加入0.9%氯化钠注射液100 mL静脉滴注或用清热解毒类中药外敷预防。

(3) 严禁混合配伍,谨慎联合用药。中药注射剂不可与其他药品混合配伍使用。应谨慎联合用药,确需联合使用其他药品时,要注意与中药注射剂的间隔时间及药物相互作用问题。一般认为,祛邪类与扶正类中药注射剂可适当联合应用,但不建议2种功效相近的中药注射剂联合应用,如2种祛邪类中药注射剂合用,可能攻伐太过,耗伤正气,也会增加不良反应发生风险。同时,联合用药时,为避免药物序贯使用过程中在输液管内混合发生反应,建议用前后两药均相容的溶剂作为间隔液,冲洗输液管道,建议水溶性中药注射剂使用冲管液的用量至少应达到40~50 mL^[23]。

(4) 应注意中药注射剂与其他中成药联合应用的合理性。例如,艾迪注射液与复方斑蝥胶囊均含有毒性中药斑蝥,不建

议重复用药;参芪扶正注射液、参一胶囊和贞芪扶正颗粒的药物成分有重叠,功效相近,不建议重复用药。

(5) 用药前应仔细询问患者药物、食物过敏史情况,对于过敏体质者、老人、儿童、肝肾功能异常、一般状态较差、联合用药较多以及初次使用中药注射剂的患者,应慎重使用,并加强药学监护。特别是开始给药的30 min内,应减慢滴注速度,发现异常,立即停药。

3 抗肿瘤中药注射剂的药学监护要点

药学监护是临床药师的主要工作内容之一,也是保证临床用药安全的有效手段^[24]。根据药品说明书、临床指南、诊疗规范和药物典籍,建立了临床常用抗肿瘤中药注射剂的药学监护内容,按给药的时间顺序分为给药前、给药时、给药后和患者教育等4个监护单元,规范了不同时间段的监护项目、具体指标和应对措施。以榄香烯乳状注射液的药学监护内容为例,见表2。在药学查房中实施监护计划,监测患者是否按照医嘱用药,观察并询问患者有无漏服药品,有无自行使用治疗方案外的药物,有无自行调整静脉用药的滴注速度等;同时,注意对中药注射剂不良反应的监测,追问患者有无自觉不良反应症状,监测给药前后的肝肾功能变化。

表2 榄香烯乳状注射液的药学监护要点

Tab 2 Pharmaceutical care of elemene injection

项目	药学监护内容
给药前	(1) 禁忌:高热、胸腹水合并感染的患者禁用。(2) 用法、用量:静脉滴注,1次4~6支,1日1次,2~3周为1个疗程;恶性胸腹水治疗,一般2~4支/m ² ,抽出胸腹水后,胸腔内或腹腔内注射,1周1~2次或遵医嘱。(3) 配制要求:5%葡萄糖注射液
给药时	(1) 注意事项:①对血小板减少症,或有进行性出血倾向者应慎用;②部分患者初次用药后,可有轻微发热,多在38℃以下,于给药之前30 min口服泼尼松或解热镇痛药可预防或减轻发热;③腔内注射时可致少数患者疼痛,使用前应根据患者的具体情况使用局部麻醉药,可减轻或缓解疼痛,使患者能够耐受;④单独应用,禁忌与其他药品混合配伍使用;⑤药液出现浑浊、沉淀、变色和结晶等药物性状改变以及瓶身有漏气、裂纹等现象时,不得使用。(2) 急性反应:开始给药的30 min内应密切关注,发现局部皮肤红肿热痛或腹部疼痛等局部刺激反应,或胸闷气急、面色发绀、心悸、呼吸困难和全身大汗淋漓等过敏反应时,应立即停药
给药后	(1) 皮肤及其附件损害:皮肤发红、紫绀、瘙痒和注射部位疼痛等;(2) 呼吸系统损害:胸闷气急、胸部疼痛、呼吸困难、端坐呼吸、咳嗽和双肺湿性啰音等;(3) 心血管系统损害:心慌、血压下降、口唇青紫、苍白出汗和发热等;(4) 消化系统损害:恶心、呕吐、肝功能异常、小便失禁、腹痛和消化道出血等;(5) 中枢神经系统损害:头晕、烦躁和意识模糊等;(6) 其他:静脉炎、过敏反应、寒战和抽搐等
患者教育	(1) 可能出现局部皮肤红肿热痛(可使用清热解毒类中药外敷);(2) 可能出现皮疹、皮肤潮红和瘙痒(可使用抗过敏药物);(3) 可能出现轻微发热(可提前口服解热镇痛药预防);(4) 若进行胸腔、腹腔注射,可能出现不同程度的急性胸腹痛,请及时告知医师;(5) 有如下症状:胸闷、气短、呼吸困难、颈面部潮红和大汗淋漓等,请及时告知医师;(6) 出院后定期复查血常规和肝肾功能等相关实验室指标

4 小结

近年来,中医药已成为我国恶性肿瘤治疗的重要组成部分,中药注射剂由于不良反应较化学药小、不易产生耐药性和综合治疗效果相对明显等优势,在临床上得到了广泛应用^[25-26]。同时,众多基础研究和临床资料证明,联合应用中药注射剂进行抗肿瘤治疗,可提高临床疗效,降低化疗毒性,改善患者的生活质量^[6-8,27-28]。

抗肿瘤中药注射剂一般由多种药效成分组成,作用于人体具有多途径、多靶点的特点,符合肿瘤多因素、多环节致病的机制;不同品种,具有扶正、祛邪或扶正祛邪并重等不同药理药效特点,适用于不同阶段的抗肿瘤治疗。临床使用过程中,医师、药师应熟练掌握中药注射剂的组成成分、功效特点、禁用慎用、溶剂要求、滴注速度及不良反应处理方法等,合理使用中药注射剂,保证临床用药安全。同时,应加大中药注射剂有效性、安全性方面的临床研究,进行大样本、多中心的随机对照研究,为临床应用提供更具说服力的证据。

参考文献

- [1] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] ZHITOMIRSKY B, ASSARAF Y G. Lysosomes as mediators of drug resistance in cancer[J]. Drug Resist Updat, 2016, 24: 23-33.
- [3] WU Q, YANG Z P, NIE Y Z, et al. Multi-drug resistance in cancer chemotherapeutics: mechanisms and Lab approaches [J]. Cancer Lett, 2014, 347(2): 159-166.
- [4] 顾海, 张宗明, 王明艳, 等. 从肿瘤的治疗看中西医结合之路[J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(9): 1872-1874.
- [5] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 99-102.
- [6] YANG M, ZHU S J, SHEN C, et al. Clinical application of Chinese herbal injection for cancer care: evidence-mapping of the systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 666368.

(下转第503页)