

# 中药注射剂中热原的污染途径及处理方法的探讨

谢志强, 梁卓, 李燕敏 (北京卫生职业学院, 北京 101101)

**摘要:** 为避免临床“热原反应”的发生, 中药注射剂在生产过程中必须杜绝热原污染。因此, 需了解热原的含义、组成、性质、污染途径及预防, 掌握去除热原的方法以及检查热原的方法, 这样方能控制注射剂中热原的出现, 达到提高注射剂成品质量的目的。

**关键词:** 中药注射剂; 不良反应; 热原; 细菌内毒素

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2019)12-1434-04  
doi:10.16153/j.1002-7777.2019.12.016

## On the Pollution Pathway of Pyrogen and Treatment Methods in Traditional Chinese Medicine Injection

Xie Zhiqiang, Liang Zhuo, Li Yanmin (Beijing Health Vocational College, Beijing 101101, China)

**Abstract:** In order to avoid the occurrence of clinical "pyrogen reaction", the pollution of pyrogens must be stopped during the production of traditional Chinese medicine injections. Therefore, it is necessary to understand the meanings, composition, nature, pollution pathway and prevention of pyrogens, and master the methods of removing and inspecting pyrogens so as to control the occurrence of pyrogens in injections and improve the quality of finished products of injections.

**Keywords:** traditional Chinese medicine injections; adverse reaction; pyrogen; bacterial endotoxin

中药传统剂型中没有注射剂, 中药注射剂的研制与发展是传统中药给药途径的重大突破, 是对中药剂型的补充与完善, 扩大了中药应用的范围。在中医药理论指导下, 以中药为原料, 经提取纯化而成的中药注射剂, 融合了注射剂独特的剂型优点, 适应了中医临床危急重症治疗用药的要求, 为更好地发挥中药疗效提供了有效手段, 受到医药学界广泛的关注。中药注射剂最早出现在20世纪30年代末, 由医务人员首创试制成功的柴胡注射剂, 对流行性感冒治疗效果良好, 受到患者的欢迎<sup>[1]</sup>。

但由于中药及其复方原料的成分比较复杂, 大多数中药注射剂采用水醇法或醇水法制备, 其药液中往往多种成分并存, 杂质难以除尽, 在中药注射剂种类增加和应用范围不断扩大的背景下, 应用过程中出现不良反应的情况也有所增加。

中药注射剂产生不良反应的原因, 一是药材的质量, 这是中药注射剂质量参差不齐的主要原因; 二是制剂的质量; 三是配伍因素; 四是患者的个体差异。由于中药注射剂的不良反应较多, 所以对中药注射剂进行安全性检查显得尤为重要。其中细菌内毒素(或热原)是最重要的检测项目, 凡是中药注射剂必须进行此项目的检测<sup>[2]</sup>。

静脉给药有其他给药方式所不可替代的优点, 特别是见效快, 适用于急重症的抢救及不能口服的患者, 但静脉给药易造成一定程度的组织损伤且药物会直接进入血液。因此, 对人体的损伤也迅速而严重<sup>[3]</sup>。有文献指出, 近年来中药中毒病例数量不断升高, 中药注射液引发的不良反应也时有报道<sup>[4]</sup>。一般临床用药出现不良反应时, 首先想到的就是药物的质量有问题, 其实这只是重要原因之

一,另外操作的不规范、输液器具的质量等也能引起各种不良反应,比如“热原反应”等,“热原反应”的主要原因就是注射液或输液器中污染的热原所引起的。

## 1 热原的含义与组成

热原(Pyrogens)是指能引起恒温动物体温异常升高的致热物质,广义的热原包括细菌性热原、内源性高分子热原、内源性低分子热原及化学性热原等,药剂学上的“热原”通常是指细菌性热原,是微生物的代谢产物或尸体,注射后能引起特殊的致热反应。大多数细菌和许多霉菌甚至病毒都能产生热原,致热能力最强的是革兰阴性杆菌的代谢产物<sup>[1]</sup>。

微生物代谢产物中内毒素是产生热原反应的最主要致热物质。内毒素是由磷脂、脂多糖和蛋白质所组成的复合物,存在于细菌的细胞膜与固体膜之间,其中脂多糖是内毒素的主要成分,具有特别强的致热活性。不同的菌种脂多糖的化学组成也有差异,一般脂多糖的分子量越大其致热作用也越强<sup>[1]</sup>。

## 2 热原的基本性质

热原主要具有水溶性、不挥发性、耐热性、滤过性,这样药液一旦被热原污染后,很不容易去除。水溶性:热原分子中因含有磷脂、脂多糖及蛋白质,所以能溶于水;不挥发性:热原本身不具有挥发性,但具有水溶性,在蒸馏时被未汽化的水滴带入蒸馏水中或溶媒、制剂中;耐热性:热原在121℃、30 min条件下仍能存在,但在180℃加热3 h或250℃加热30 min以上时可彻底破坏;滤过性:热原的体积小,约为1~50 μm,可通过除菌过滤器进入滤液中,但能被活性炭、石棉板滤器等吸附<sup>[5]</sup>。

此外,热原还具有其他性质:热原能被强酸、强碱、强氧化剂及机械力、超声波等破坏;热原带有正、负电荷,因此,可采用离子交换法去除热原;热原能与血管壁细胞的磷脂强力结合,在临床上使人体产生热原反应;干燥的热原提取物在较长时期内仍很稳定,就是热原水溶液保存几年也很少失活<sup>[6]</sup>。

## 3 中药注射剂污染热原的途径及预防

### 3.1 由溶剂带入<sup>[7-8]</sup>

这是注射剂出现热原的主要原因。因为注射

用水等溶剂制备不严格、蒸馏水器结构不合理或注射用水贮存时间过长等,均有可能使蒸馏水中带有热原,因此,注射剂的配制,要注意溶剂的质量,最好是新鲜制备的溶剂。

### 3.2 由原辅料带入

原辅料本身质量不佳、贮藏时间过长或包装不符合要求甚至破损,常会带入热原。有些以中药为原料的制剂,原料中带有大量微生物,要严格把好原料的质量关,制备过程中严格按照生产工艺规程进行,制备好的中间体,注意防止微生物污染,药材提取物的精制等工序应在洁净区进行。为保证产品质量,必要时在投料前可以做热原检查。

### 3.3 由容器具带入

注射剂制备时所用的用具、管道、装置、灌装注射剂的容器,在使用前如没有按规定严格清洗和灭菌,均易使药液污染而导致热原产生。因此,注射剂制备时,在相关工艺过程中涉及的用具、器皿、管道以及容器,均应按规定的操作规程做清洁或灭菌处理,符合要求后方可使用。

### 3.4 由制备过程带入

中药注射剂各个制备环节均有可能被热原污染,因此,在制备过程中,必须严格按GMP要求制定的岗位操作规程操作,在洁净度符合要求的环境中进行,整个制备过程在保证质量的前提下,时间越短越好,因为配好的液体长时间存放会滋生细菌。

### 3.5 灭菌不彻底或包装不严而产生热原

注射剂灌装后,必须及时进行严格灭菌,灭菌操作中,有可能因灭菌器装量过多或气压不足、灭菌时间不够或操作不严格等原因,使注射剂的灭菌不完全,致使微生物在药液中生长繁殖产生热原,另外注射剂还可因为包装不严在贮藏过程中被热原污染,因此,中药注射剂的各步生产操作必须严格按照要求进行。

### 3.6 由使用过程带入

有时注射剂本身不含热原,但使用后出现热原反应,这往往是由于注射器具的污染造成的不良后果。所以应杜绝使用不正规厂家生产的一次性注射用具。

## 4 除去注射剂中热原的方法

根据热原的基本性质和注射剂制备过程中可能被热原污染的途径,除去注射剂中的热原可以从

以下两个方面着手。

#### 4.1 除去药液或溶剂中热原的方法

##### 4.1.1 吸附法

中药注射剂大多数是20世纪七八十年代开始在临床使用,当时中药注射剂的除热原工艺基本上只用活性炭,而且很多注射剂活性炭处理至今都是不可缺少的关键工艺<sup>[9]</sup>。

活性炭具有吸附热原、脱色、助滤等作用,配制注射剂时常采用加入活性炭吸附热原。配制时可加入0.1%~0.5%(w/v)的活性炭,煮沸并搅拌15 min左右,可去除大部分热原。注射剂中加入活性炭后吸附热原,同时吸附注射剂中有效成分,生产过程中注射剂一旦被热原污染,活性炭的加入量即可根据注射剂中热原污染程度及其产品分子结构的不同酌情调整,并且需增加活性炭吸附热原时间、提高吸附热原温度,吸附后必须根据检验的产品含量考虑投料量,此种方法较为常用<sup>[5]</sup>。此外,也有活性炭与硅藻土配合应用者,吸附除去热原的效果良好。

##### 4.1.2 离子交换法

溶液中的热原也可以被离子交换树脂所吸附,用离子交换树脂吸附可除去水中的热原,并用于大生产。离子交换树脂除去热原的原理,是由于热原物质大分子上含有磷酸根与羧酸根,带有负电荷,因而可以被碱性阴离子交换树脂吸附。已有成功应用的报道,用301型弱碱性阴离子交换树脂10%与122型弱酸性阳离子交换树脂8%能成功地除去丙种胎盘球蛋白注射液中的热原<sup>[6]</sup>。

##### 4.1.3 凝胶滤过法

也称分子筛滤过法,是利用凝胶物质作为滤过介质,当溶液通过凝胶柱时,分子量较小的成分渗入到凝胶颗粒内部而被阻滞,分子量较大的成分则沿凝胶颗粒间隙随溶剂流出。制备的注射剂,其药物分子量明显大于热原分子时,可用此法除去热原。国内有用乙氨基聚糖凝胶(分子筛)成功制备无热原去离子水的报道<sup>[6]</sup>。

##### 4.1.4 超滤法

超滤膜除热原在中药注射剂中的应用日益受到重视。超滤是利用热原的可滤过性,选用截留分子量小于热原孔径的膜去除热原,在此过程中,无相变化、无需加热,能最大程度地保留有效成分<sup>[10]</sup>。

一般要控制超滤薄膜的孔径在50 nm以下,而

且在操作时要严格注意过滤时的温度与压力。

##### 4.1.5 其他

微波也可用于密闭容器内液体药物的灭菌,同时也能破坏其中热原,但药物须对微波的照射稳定。用反渗透法通过三醋酸纤维膜除去热原,是近几年发展起来的有实用价值的新方法。

#### 4.2 生产过程中使用的容器或用具的处理

在生产中药静脉注射剂的过程中会使用到许多玻璃容器、玻璃安瓿和其他用具,这些玻璃容器和用具都有可能成为污染源。

##### 4.2.1 酸碱法

酸、碱等破坏热原的最低有效浓度分别为0.04 mol·L<sup>-1</sup>和0.06 mol·L<sup>-1</sup>,而过氧化氢钝化细菌内毒素的最低浓度为5.30 mol·L<sup>-1</sup>,由于浓度太高,不宜用于输液等制剂生产的管道<sup>[11]</sup>。而对于耐酸碱的玻璃容器、瓷器或塑料制品,用强酸强碱溶液处理,可有效地破坏热原,常用的酸碱液为重铬酸钾硫酸洗液、硝酸硫酸洗液或稀氢氧化钠溶液。

##### 4.2.2 高温法

对于耐高温的容器或用具,如注射用针筒及其他玻璃器皿,经洗涤干燥后烘干需在180℃加热3 h或250℃加热30 min以上,热原方可被破坏<sup>[12]</sup>。

### 5 热原与细菌内毒素的检查方法

热原是由蛋白质与磷脂多糖组成的高分子复合物,因菌种不同而有一定差异,至今尚未找到热原的含量测定方法,仍然采用生物检测方法,检测热原的方法主要是“热原检查法”及“细菌内毒素检查法”。目前,美国Endosafe公司已推出“体外热原试验检测法”,其中包括了革兰氏阳性热原对照。这种体外热原试验方法一旦被药典收载,可能会克服药品、生物制品热原检查中出现的一些弊端。使热原检查法的研究又向前推进一步,因此,可以说热原检查法经历了三个发展阶段:家兔热原检查法,鲎试验细菌内毒素检查法和免疫法测定细胞因子体外热原检查法<sup>[13]</sup>。

#### 5.1 热原检查法

热原检查法系将一定剂量的供试品,静脉注入家兔体内,在规定时间内,观察家兔体温升高的情况,以判定供试品中所含热原的限度是否符合规定的一种方法,也称“家兔致热试验法”。其优点是:可检测除放射性注射剂以外的任何注射剂,在规定时间内观察家兔的体温变化,相应反应了热原

质引起哺乳类动物的体温反应过程<sup>[14]</sup>。

## 5.2 细菌内毒素检查法

细菌内毒素检查法系利用鲎试剂来检测或量化由革兰阴性菌产生的细菌内毒素，以判断供试品中细菌内毒素的限量是否符合规定的一种方法，也称“鲎试剂法”。它是用鲎血细胞溶解物与微量细菌内毒素产生凝集反应为基础的。鲎试剂法迅速、经济、所需样品量少，操作过程工作量小，每天可进行大量样品检测，且其精密度和灵敏度较好，试验的重复性也较好。但不能对部分无法排除干扰因素的注射剂进行检测。

细菌内毒素检查法与家兔热原检查法相比具有灵敏、快速、简便易行、重现性好、结果准确等优点，目前，细菌内毒素检查法已广泛应用于西药、生物制品。但同时也应该指出，细菌内毒素检查是一个复杂的酶促反应过程，其检查工艺中的细微变化都可能引发众多干扰因素，因而根据中药制剂成分复杂、影响因素多的特点，注射剂一般还是采用传统的家兔热原检查法。对一些具有解毒降温作用的药物，因会干扰家兔的生理活性，引起体温下降，用家兔法检测不准，还是应考虑用细菌内毒素检查法。

## 5.3 免疫法测定细胞因子体外热原检查法

1989年Poole S等发表了用特殊的放射免疫分析测定白细胞介素-1，测定水平可达 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$ <sup>[13]</sup>。在欧洲提出了“一个新的热原试验”（A New Pyrogen Test）的概念，它的方法是用健康人的全血与供试品同时保温，如果供试品已被热原污染，保温体系中就会存在细胞因子，然后以酶联免疫法测定。此方法正处于讨论和积极研究中。

## 6 小结

中药注射剂作为高风险品种，其质量、有效性、安全性和质量标准仍需不断完善和提高。近年，赵燕等<sup>[15]</sup>的研究文献中对一百多个中药注射剂的现有标准进行了归纳整理并提出了完善质量标准的有效建议，对于目前以及今后的中药注射剂生产和质量评价无疑都是宝贵的借鉴与参考材料。

注射剂无热原是确保注射剂质量和使用安全的条件，由于中药及其复方原料具有一定的复杂性，中药注射剂在生产过程以及使用过程中，其原料、辅料、溶媒、容器具等由于各种原因均有可能被细菌污染，从而使得中药注射剂更容易产生热原

而危害人类健康，故对中药注射剂的质量要求更加严格，必须严格按照相关药品生产管理规范及质量检验标准进行控制方可出厂。

## 参考文献：

- [1] 张兆旺. 中药药剂学[M]. 北京：中国中医药出版社，2003：231-236.
- [2] 范能全，彭兰. 中药注射剂细菌内毒素检查方法的探讨[J]. 中国药师，2009，12（9）：1219-1221.
- [3] 刘杰. 中药注射剂的不良反应原因与防范措施[J]. 中国现代药物应用，2010，4（10）：93-94.
- [4] 杨晓玲，李爱民. 中药注射剂的不良反应影响因素探讨[J]. 时珍国医国药，2006，17（8）：1590-1591.
- [5] 郭丽霞，石晓霞. 对注射剂中热原污染的探讨[J]. 海峡药学，2005，17（5）：27-29.
- [6] 岳振华，崔茂杰. 关于注射剂热原控制的探讨[J]. 齐鲁药事，2012，31（9）：548-549.
- [7] 刘春兰. 浅谈中药注射剂生产过程中热原的产生与处理[J]. 黑龙江医药，2011，24（4）：568-570.
- [8] 李奉勤，史冬霞，薛彦朝，等. 中药注射剂生产过程中热原的防止与处理[J]. 中国现代中药，2006，8（12）：31-32.
- [9] 李文春，孙永慧，崔仁海，等. 中药注射剂工艺中活性炭除热原效果评价[J]. 中国中医药信息杂志，2014，21（2）：80-82.
- [10] 杨艳，王文正，何葆华. 超滤技术在中药注射剂中的应用研究进展[J]. 化学与生物工程，2010，27（12）：5-7.
- [11] 徐英宏，唐守林，刘雅茹. 酸碱和氧化剂对热原破坏与钝化作用的实验观察[J]. 辽宁药物与临床，1999，2（4）：32-33.
- [12] 郭绮，陈彪. 注射剂的热原及其控制方法简述[J]. 中国药业制剂技术，2008，17（20）：41-43.
- [13] 夏振民，刘大英. 发展中的热原检查法[J]. 中国药事，2003，17（1）：48-49.
- [14] 黄捷，王炳，崔志伟. 细菌内毒素检查法与热原检查法[J]. 科技资讯，2006，4：159.
- [15] 赵燕，石上梅，王旭，等. 中药注射剂国家药品标准提高及进展情况分析[J]. 中国药事，2017，31（8）：861-876.

（收稿日期 2019年4月17日 编辑 邹宇玲）