

## 活血化瘀类中药注射剂治疗缺血性脑卒中的不良反应分析及应对策略

王 赓, 张永莉, 刘 晓

天津市环湖医院, 天津 300350

**摘要:**目的 分析活血化瘀类中药注射剂在缺血性脑卒中患者临床使用中的不良反应(ADR)发生情况, 指导临床合理用药。方法 选择天津市环湖医院 2015 年 1 月—2020 年 4 月诊断为缺血性脑卒中应用活血化瘀类中药注射剂治疗后出现 ADR 的 71 例患者病历资料, 记录患者年龄、性别等情况, 分析 ADR 的分级、临床表现、涉及的具体中药注射剂的品种, 并进行危险因素和策略分析。结果 在发生 ADR 的患者中, 男性 44 例(61.97%), 多于女性 27 例(38.03%); 其中 $\geq 55$  岁的患者 ADR 发生率较高; 注射用红花黄色素 ADR 发生率最高, ADR 主要表现在皮肤系统及全身性损害包括寒战、高热等。结论 缺血性脑卒中患者使用活血化瘀类中药注射剂, 不仅要根据病情辨证施治, 根据患者个体化选择用药, 减少相同成分活血化瘀类中药注射剂的联用, 更要结合缺血性脑卒中患者联合用抗血小板药物的情况, 加强药物监测, 严格掌握药物的适应证及用药原则。

**关键词:** 中药注射剂; 活血化瘀; 缺血性脑卒中; 不良反应; 危险因素; 应对策略

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 5515(2021)02 - 0398 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.039

## Analysis and countermeasures of adverse drug reactions of traditional Chinese medicine injections for promoting blood circulation and removing blood stasis

WANG Qiao, ZHANG Yong-li, LIU Xiao

Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

**Abstract: Objective** To analyze the adverse drug reactions of traditional Chinese medicine injections in the clinical use of ischemic stroke patients, so as to guide the rational clinical use of drugs. **Methods** The medical records of 81 patients diagnosed with ischemic stroke who had ADR after treatment with traditional Chinese medicine injections for promoting blood circulation and removing blood stasis in Tianjin Huanhu Hospital from January 2015 to April 2020 were selected, the age and gender of the patients were recorded, classification, clinical manifestations and the varieties of traditional Chinese medicine injections involved in ADR were analyzed, and risk factors and strategies were analyzed. **Results** Among the patients with ADR, the number of males (44, 61.97%) were more than that of females (27, 38.03%). The incidence of ADR was higher in patients aged  $\geq 55$  years old. The incidence of ADR induced by safflower yellow for injection were the highest, mainly manifested in skin system, systemic damage including chills, high fever and so on. **Conclusion** The use of traditional Chinese medicine injections for activating blood circulation and removing blood stasis in patients with ischemic stroke should not only be based on syndrome differentiation and treatment, but also be individualized according to the patient's condition, so as to reduce the combined use of traditional Chinese medicine injections for activating blood circulation and removing blood stasis with the same composition. What's more, it should be combined with the situation of antiplatelet drugs in patients with ischemic stroke, strengthen drug monitoring, and strictly grasp the indications and medication principles of drugs.

**Key words:** traditional Chinese medicine injections; promoting blood circulation and removing blood stasis; ischemic stroke; adverse drug reactions; risk factors; countermeasures

脑血管疾病是目前危害人类身体健康的主要疾病之一, 是人类三大死亡因素之一。而缺血性脑卒中占脑血管疾病发病率的 80% 左右, 死亡率更是

高达 15%~25%, 已成为目前临床亟待解决的问题。中药注射剂是在中医理论的基础上, 应用现代科学技术从中药中提取出的有效成分, 制成可直接注入

收稿日期: 2020-08-04

作者简介: 王 赓, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: 349635570@qq.com

体内发挥作用的灭菌制剂,方便患者使用,在临床上被广泛应用于治疗缺血性脑卒中,包括活血化瘀类、醒脑开窍类、其他功效的中药注射剂。但随着中药注射剂的广泛应用,临床不合理用药的情况也逐渐增多,导致药物的不良反应(ADR)发生率逐年上升。天津市环湖医院为脑系科专科医院,缺血性脑卒中患者众多,临床应用的中药注射剂有 17 个品种,20 个品规,其中活血化瘀类中药注射剂 11 个品种,作为抗血小板治疗的补充应用十分普遍,但部分医生无中医理论基础,对中药注射剂的使用原则及特点理解得不到位,所以临床应用中药注射剂常无法辨证施治,且存在用法用量不规范的情况。通过对本院近 5 年的活血化瘀类中药注射剂发生的 ADR 进行分析,找出本院使用该类药物出现 ADR 的原因,系统分析,为临床活血化瘀类中药注射剂的合理使用提供参考和依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 对象

收集本院 2015 年 1 月—2020 年 4 月上报国家不良反应监测中心的 105 例中药注射剂发生的 ADR 事件,涉及的患者中诊断为缺血性脑卒中应用活血化瘀类中药注射剂的有 71 例,其中男 44 例,女 27 例。

### 1.2 方法

收集 71 例诊断为缺血性脑卒中应用中药注射剂的 ADR 事件,回溯 ADR 报告对应的处方或医嘱。依据中医药理论、《中成药临床应用指导原则》(2010 年版)<sup>[1]</sup>、《中药注射剂临床使用基本原则》(2008 年版)<sup>[2]</sup>以及药品说明书等,按照患者性别、年龄、临床诊断、所涉药品、ADR 临床表现等项目建立数据库,将分类项目数据录入 Microsoft office Excel 2010 软件中进行数据整理。

纳入标准:适应症符合《中国脑血管病防治指南》中脑梗死的诊断标准<sup>[3]</sup>,且有影像学证据(脑 CT 或头颅 MRI)证实存在脑梗死病灶。中医辨证符合《中药新药临床研究指导原则》中痰瘀阻络证<sup>[4]</sup>,应用活血化瘀类中药注射剂的患者。

排除标准:使用的中药注射剂与治疗缺血性脑卒中无关;应用中草药提取出具有化学结构明确的有效成分的中药注射剂涉及的 ADR 事件。

## 2 结果

### 2.1 中药注射剂 ADR 报告总体情况

本院 2015 年 1 月—2020 年 4 月上报国家不良

反应监测中心 ADR 共 292 例,中药注射剂发生的 ADR 105 例,占全部 ADR 报告的 35.96%;中药注射剂新发 ADR 为 7 例,占 2.39%;其中诊断为缺血性脑卒中且给予活血化瘀类中药注射剂的 ADR 71 例,占 24.32%,ADR 上报主要来自于住院部及门、急诊;上报人以药师为主,护士及医生为辅。

### 2.2 活血化瘀类中药注射剂 ADR 具体内容

**2.2.1 ADR 与性别分布的关系** 71 例诊断为缺血性脑卒中应用活血化瘀类中药注射剂发生 ADR 的患者中男性 44 例(占比 61.97%),多于女性 27 例(占比 38.03%)。

**2.2.2 ADR 与年龄分布的关系** 不同年龄段都有活血化瘀类中药注射剂 ADR 发生,年龄分布在 38~93 岁,平均(64.83±12.03)岁,中位数 61 岁,由于本院属于脑系科专科医院,医院收治缺血性脑卒中的患者以中老年人为主,其中≥55 岁的患者 ADR 发生率较高,有 61 例(85.92%),其余 45~54 岁有 8 例(11.27%),38~44 岁有 2 例(2.82%)。

**2.2.3 ADR 的分级** 根据现行网上自愿呈报系统分类方法,对每个病例报告进行 ADR 分级,一般者 68 例(95.77%),严重者 1 例(1.41%),新发生 ADR 2 例(2.82%)。

**2.2.4 ADR 的临床表现** 具体表现有心悸、胸闷、皮疹、瘙痒、眼眶水肿、恶心呕吐等,有些 ADR 的发生同时合并几种临床表现。具体情况见表 1。

**2.2.5 发生 ADR 的活血化瘀类中药注射剂品种** 本院接诊的缺血性脑卒中患者较多,应用活血化瘀

表 1 71 例缺血性脑卒中患者应用活血化瘀类中药注射剂发生 ADR 的临床表现

Table 1 Clinical manifestations of ADR of traditional Chinese medicine injections for promoting blood circulation and removing blood stasis in 71 patients with ischemic stroke

ADR 表现	n/例	占比/%
皮肤及其附件损害	39	54.93
全身性损害(寒战、高热、眩晕、无力)	17	23.94
局部水肿(面部水肿、眼眶水肿、眼睑水肿)	9	12.68
消化系统损害(恶心呕吐)	4	5.63
呼吸系统损害(胸闷、憋气喘息)	3	4.23
血管损害和出血障碍(静脉炎、出血)	2	2.82
循环系统损害(高血压)	2	2.82
心血管系统(心律失常)	1	1.23

的中药注射剂较多, 不合理应用甚至滥用现象较多, 所以中药注射剂的发生 ADR 品种以活血化瘀类为主, 品种见表 2。

活血化瘀类中药注射剂发生 ADR 的临床表现主要以皮疹为主 (54.93%), 其次为输液反应 (寒战、发热等, 23.94%), 值得注意的是发生颜面部水肿的 ADR 高达 9 例 (12.68%), 注射用红花黄色素/红花黄色素氯化钠注射液 5 例 (表 3), 应引起临床重视。

表 2 71 例发生 ADR 的活血化瘀类中药注射剂品种  
Table 2 71 cases of ADR of traditional Chinese medicine injections for promoting blood circulation and removing blood stasis

药品名称	n/例	ADR 发生率/%
红花黄色素 (注射液+粉针剂)	16	22.54
血栓通 (粉针剂)	14	19.72
灯盏细辛注射液	10	14.08
注射用灯盏花素 (粉针剂)	8	11.27
银杏达莫注射液	7	9.86
注射用丹参多酚酸盐 (粉针剂)	6	8.45
疏血通注射液	4	5.63
舒血宁注射液/银杏叶提取物	3	4.23
川芎嗪注射液	2	2.82
丹红注射液	1	1.41

表 3 活血化瘀类中药注射剂发生颜面部水肿 ADR 的品种  
Table 3 ADR of facial edema caused by traditional Chinese medicine injections for promoting blood circulation and removing blood stasis

药品名称	n/例	发生率/%
红花黄色素 (注射液+粉针剂)	5	55.56
灯盏细辛注射液	2	22.22
血栓通 (粉针剂)	1	11.11
丹红注射液	1	11.11

### 2.2.6 活血化瘀类中药注射剂治疗缺血性脑卒中出现 ADR 的原因分析

活血化瘀类中药注射剂针对颅内缺血损伤的病理生理环节具有多种功效, 被广泛应用于缺血性脑卒中的治疗中, 入院后由于医生缺乏中医理论基础, 对拟用药物的寒热属性不明确, 只根据中药注射剂说明书中的西医诊断下医嘱, 并未对患者进行

辨证, 无法做到审因论治, 可能引起潜在的 ADR; 治疗过程中应用抗血小板药物, 与中药注射剂存在协同作用, 出血风险增加, 有些中药注射剂含有抗血小板作用的化学药成分如银杏达莫注射液含有双嘧达莫; 2 种活血化瘀类中药注射剂同时使用, 2 种药物成分出现叠加如丹红注射液与红花注射液联用 (2 种药物中均含有红花), 导致某种成分超量用药, 增加 ADR 发生风险; 中药注射剂本身为中药提取物, 成分复杂, 也受原料药材及制作工艺等限制, 中药注射剂本身的一致性及稳定性较化学药差。这 4 个方面是本院活血化瘀类中药注射剂出现 ADR 的主要原因。

### 3 讨论

中药注射剂目前临床作为治疗缺血性脑卒中的重要治疗手段, 被广泛应用, 目前随着中医药领域的发展, 中药注射剂的安全性及合理用药问题日益突出。由于中药注射剂成分复杂, 不同中药注射剂之间成分可能出现相互作用, 以及西医医生无法应用辨证理论根据病人的具体情况开具中药注射剂, 这就造成了目前中药注射液 ADR 多, 使用合理性欠佳现状。2019 年国家药品不良反应监测年度报告中指出, 涉及怀疑药品 163.5 万例次, 其中中药占 12.7%; 其中注射给药占 45.5%, 值得注意的是静脉注射给药占 98.5%<sup>[5]</sup>。中药注射剂 ADR 排名第 1 位的就是活血化瘀类药物。而中药注射剂作为缺血性脑卒中的一种重要治疗手段, 在临床应用十分广泛, 其中更是以活血化瘀类药物应用为首<sup>[5]</sup>。

#### 3.1 所有中药注射剂都存在的影响安全性的因素

**3.1.1 中药注射剂药物因素** 中药注射剂多由复方成分组成, 成分含量不确定, 化学成分不确定, 而且一些成分本身就含有一定毒性<sup>[6-7]</sup>; 中药材在加工过程中本身质量及加工工艺流程因素均会对最终中药注射剂的质量的一致性及稳定性造成影响<sup>[8-10]</sup>。

**3.1.2 患者个体化因素** 由于患者年龄、性别、缺血性脑卒中的严重程度不同, 尤其是在遗传、新陈代谢等方面也存在很多差异, 对药物在体内吸收代谢以及分布都会有所不同, 特别是缺血性脑卒中好发有基础疾病的患者如三高 (血脂异常、高血糖、高血压) 及老年人, 机体的抵抗力及肝肾功能都有不同程度的衰竭, 很容易使正常剂量下的中药注射剂从代谢到排泄过程均有减慢, 从而引起药物蓄积, 且老年人靶器官敏感度增加也会导致药效增强, 更容易发生药物中毒和过敏反应。

**3.1.3 中药注射剂使用方法不当** 因中药注射剂常无明确疗程及低速要求,临床上常有医生为了追求临床效果长疗程使用中药注射剂,甚至贯穿整个治疗周期;同时由于没有明确的配伍要求,常常出现与其他药物配伍的情况,中药注射剂成分无法确定,与配伍药物是否出现物理或化学反应,无法甄别,有些甚至产生肉眼无法观察到的细微变化,所以在应用中药注射剂过程中应严格遵守《中成药临床应用指导原则》<sup>[1]</sup>,中药注射剂与其他药物联合应用,尽可能选择不同给药途径,不宜共用一条通路,严禁混合配伍。

### 3.2 活血化瘀类中药注射剂在治疗缺血性脑卒中方面影响安全性的因素

**3.2.1 未辨证地诊断缺血性脑卒中的类型随意应用活血化瘀类中药注射剂** 缺血性脑卒中根据中医辨证理论,以阴阳辨证分型,结合患者具体表现有热象者归入阳类证,无热象者归入阴类证。在阴阳类证基础上,根据有无阴虚、气虚进一步划分阳类证虚实及阴类证虚实。再根据活血化瘀类中药注射剂的成分,按照中医理论,温凉寒热,补泻宜通等,分为适应临床阴阳辨证分型的几种类型。而临床上很多医生中医理论不足,没有根据患者的病情,个体化的对缺血性脑卒中进行分析,应用活血化瘀类中药也是只关注适应症中是否有缺血性脑卒中的诊断,而未从成分入手个体化地开具活血化瘀类中药注射剂,如疏血通含有水蛭成分,为破血药物,并不适用于所有的缺血性脑卒中患者。

**3.2.2 两种或多种活血化瘀类中药注射剂联合应用** 临床上常出现两种或多种中药注射剂联合应用治疗缺血性脑卒中的情况,以活血化瘀类药物联用为主,成分相同或相近的活血化瘀类中药注射剂,虽然成分不同,功效上也不完全相同,如丹红注射液及香丹注射液药物组成中均含有丹参,联用过程中虽然每种中药注射剂都在正常剂量下,但可能导致其中某一成分使用量加大,极有可能超出发挥治疗作用的安全剂量,引起超出预期的 ADR 的发生<sup>[11]</sup>。

**3.2.3 抗血小板治疗与活血化瘀药物共同应用** 诊断为缺血性脑卒中的病人依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》<sup>[12]</sup>在应用抗血小板药物(阿司匹林或氯吡格雷)治疗时,首先中药成分不明确,是否存在与抗血小板药物联用产生药物不良相互

作用甚至禁忌的情况;其次活血化瘀类中药注射剂中的有效成分不明确,是否会与抗血小板药物产生协同作用,药理作用叠加,药效升高,导致缺血性脑卒中患者的出血风险,目前已有文献指出血栓通注射剂因主要成分为三七总皂苷,可抑制血小板聚集,有延长凝血时间的作用<sup>[13]</sup>。

**3.2.4 说明书中 ADR 介绍不详** 目前国内中药制剂因上市后研究的欠缺,说明书中 ADR 一项的介绍很不详细,常常失去对临床的指导意义。以参麦注射液为例,多数生产厂家说明书标示的 ADR 主要为“偶见变态反应”或“以变态反应和输液反应为主”,对于其他临床 ADR 的描述欠缺,无法做到在使用前指导医生结合患者病情规避 ADR 的发生<sup>[14]</sup>。

### 3.3 应对策略

**3.3.1 规范中药注射剂的生产规范** 在药品生产过程中,应严格遵循 GMP 原则,加强基础研究,确定关键工艺参数;建立中间体内控质量标准,加强工艺验证,提高药品质量稳定性<sup>[15-16]</sup>。制订出统一的国家标准,从而保证中药注射剂的质量稳定和安全、有效,减少 ADR 的发生<sup>[16]</sup>。

**3.3.2 规范临床诊疗、用法用量及配伍** 制定系统的缺血性脑卒中的决策树及在缺血性脑卒中中使用活血化瘀类中药注射剂的临床路径,根据患者的临床表现辨证施治,结合患者化学药使用情况,个体化地制定活血化瘀类中药注射剂治疗方案。临床上应仔细阅读药品说明书,充分了解药物性质及成分,选择合适的溶媒,尽量避免药物联用时直接配伍;2种药物注射间隔应采用生理盐水间隔等措施;成分叠加的2种活血化瘀类中药注射剂避免联用,减少 ADR 的发生。

**3.3.3 加强中药注射剂的上市后评价** 通过有针对性地对某种药物临床 ADR 的监测,提供一定的数据支持以及参考标准,通过上市后评价修改说明书,有助于及早预知 ADR,对于高风险的病人提前预判,避免 ADR 的发生,积极推动中药注射剂说明书的及时更新。

综上所述,活血化瘀类中药注射剂在缺血性脑卒中患者的治疗中应用非常广泛,品种多,具有较好的治疗效果,但同时引发的 ADR 涉及到诸多方面,是复杂的系统工程,要引起高度关注。药师与脑系科医师一起建立具有临床指导意义的缺血性脑卒中中药注射剂临床用药路径,指导无中医基础的西医准确、合理地在治疗中应用中药注射剂。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 中成药临床应用指导原则 [S]. 2010
- [2] 中药注射剂临床使用基本原则 [S]. 2008.
- [3] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑血管病防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 392.
- [5] 国家药品监督管理局药品评价中心, 国家药品不良反应监测中心. 国家药品不良反应监测年度报告 (2019 年) [R]. [2020-04-10]. [http://www.cdr-adr.org.cn/tzgg\\_home/202004/t20200410\\_47300.html](http://www.cdr-adr.org.cn/tzgg_home/202004/t20200410_47300.html).
- [6] 孙 婧. 中药临床应用的安全性问题及应对策略 [J], 中国处方药, 2016, 14(9): 38.
- [7] 胡 骅, 刘珍妮, 谢海棠, 等. 中药注射剂不良反应及其发生原因分析 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(14): 108-111.
- [8] 朱春丽, 汪平莉. 中药注射剂不良反应的临床分析 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(12): 3377-3378.
- [9] 刘丽利. 中药注射剂致不良反应的原因及应对措施 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(6): 858-861.
- [10] 刘文清, 王 玥, 杜守颖, 等. 不溶性微粒引发中药注射剂不良反应的原因及分析 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(3): 575-578.
- [11] 左 文, 李 江, 李 婷. 某院活血化瘀类中药注射剂不合理联用情况与分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(21): 2193-2196.
- [12] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [13] 谭 建. 血栓通注射液治疗冠心病心绞痛的疗效及其对血小板活化功能的影响 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(16): 42-43.
- [14] 韦晓瑜. 影响已上市中药品种安全性的生产工艺因素及其监管建议 [J]. 世界中医药, 2015, 10(1): 123-125.
- [15] 杨远卓, 潘文梅. 中药注射剂不良反应的原因及其预防措施 [J]. 新疆中医药, 2012, 30(2): 53-56.
- [16] 褚延斌, 苏小琴, 李德坤, 等. 中药注射剂质量控制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(3): 345-353.

**[责任编辑 刘东博]**