

• 综述 •

黄芪注射液不良反应病例报告文献分析

付姝菲^{1,2}, 张俊华^{1,2}, 商洪才^{1,2}, 高秀梅^{2*}

1 天津中医药大学循证医学中心, 天津 300193

2 天津中医药大学中医药研究院, 天津 300193

摘要 **目的:** 探讨黄芪注射液不良反应发生状况及原因。**方法:** 广泛收集 2009 年 4 月以前发表的黄芪注射液不良反应病例报告。应用 Microsoft Excel 建立信息提取表, 分析数据。**结果:** 发表于 1995~2008 年的 83 篇报道黄芪注射液不良反应的文献纳入分析, 涉及出现各类型不良反应患者 190 例。82 例患者原发病不详, 其余 108 例患者的原发病涉及循环、消化、泌尿、呼吸、神经系统, 只有 6 例患者有相应的中医诊断。137 例患者过敏史未予报道。118 例注明黄芪注射液用量的病例中按说明书使用的仅为 60 例, 174 例未提及注射液的滴速。各类不良反应中过敏反应占 105 例, 以皮肤过敏反应居多, 所有病例经立即停药, 对症处理后均好转, 无死亡及严重后遗症。分析不良反应发生的原因主要涉及药物的生产、临床适应症的选择及用药的方式方法等方面。**结论:** 应进一步加强注射液生产全过程的质量控制, 辨证施药, 规范临床使用, 用药过程中加强监测, 从而减少或避免不良反应的发生。

关键词 黄芪注射液; 不良反应; 文献分析

中图分类号: R994.11

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2009) 01-0054-08

Analysis on case suffered from adverse reactions of Huangqi Injection

FU Shu-fei^{1,2}, ZHANG Jun-hua^{1,2}, SHANG Hong-cai^{1,2}, GAO Xiu-mei^{2*}

1 Evidence Based Medicine Centre, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2 Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract **Objective:** To investigate the incidence and the causes of the adverse reactions of Huangqi Injection. **Methods:** To collect the case reports on adverse reaction of Huangqi Injection published before April, 2009. To educe the information from the above data and set up extraction form used the Microsoft Excel and analysis of the data. **Results:** Eighty-three case reports on adverse reaction of Huangqi Injection published from 1995 to 2008 were analyzed. One hundred and ninety patients with various types of adverse reactions were involved. The primary diseases of 82 cases were unknown and the remaining 108 cases with the primary diseases of circulation, digestive, urinary, respiratory, and nervous systems. However, there were only six of the cases with the relative diagnosis of traditional Chinese medicine (TCM). The history of allergy was not mentioned in 137 cases. Only 60 of the 118 cases used the injection according to the specification on the dose. One hundred and seventy four cases did not mention the iv drip speed. Among various types of adverse reactions the skin reactions were very common. All the cases were recovery after immediate cessation of medication and

收稿日期: 2009-05-21

基金项目: 国家科技重大专项课题 (2008ZX09312)

作者简介: 付姝菲, 女, 满族, 硕士研究生在读, 主要从事心脑血管疾病中医药防治研究。E-mail: fushufei2006@yahoo.com.cn Tel: 13682076863

*通讯作者 高秀梅 E-mail: gaoxiumei@tjutc.edu.cn

corresponding treatment. There were no deaths and serious sequelae. The causes of adverse reactions mainly related to the production of the drugs, the choice of the clinical indication, and the ways of administration. **Conclusion:** The quality control of drug production should be improved. Also the drug application should be based on the theory of TCM. The monitoring of the injection application need to be further improved, which will reduce or avoid the occurrence of the adverse reactions.

Key words adverse reaction; huangqi Injection; literature analysis

黄芪注射液是从黄芪中提取的药用成分, 经过进一步提纯精制而成, 具有益气养元、扶正祛邪、养心通脉、健脾利湿等功效, 用于心气虚损, 血脉瘀阻、病毒性心肌炎、心功能不全及脾虚、肝炎等疾病, 其主要成分为黄芪甲苷^[1]。现代研究表明, 黄芪注射液对心肌细胞有明显的保护作用, 对心脏有正性肌力作用; 能扩张血管和冠脉; 还具有保肝、抗疲劳、抗缺氧、抗辐射作用; 能明显增强非特异性免疫功能, 具有体液免疫和细胞免疫的作用^[2]。

经国家食品药品监督管理局严格审批取得黄芪注射液生产批准文号的企业共有 14 家, 29 个“国药准字”文号^[3]。其中成都地奥集团生产的黄芪注射液自 1994 年上市以来, 一直居全国同类产品销售首位, 约占全国同类产品市场份额的 50 %, 仅 2005 一年的销售量就达到 6 035 万盒, 共 3.6 亿支^[4]。随着黄芪注射液临床研究的深入, 其临床适应症范围逐步扩大, 在全国的城乡医院已经得到了广泛推广。经过市场调查和数据统计有 76.5 % 的适用症患者使用黄芪注射液^[1]。

2000 年前后, 由于中药注射剂连续发生多起致患者严重副反应甚至死亡的事件, 中药注射剂的质量和安全性引起了医药界的广泛关注。2007 年 8 月 10 日国家食品药品监督管理局下发了《关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知》(国食药监办[2007]504 号)^[5], 其附件 2《部分中药注射剂高风险品种名单》中“国药准字 Z20054284”黄芪注射液被列于高风险品种。附件 3《部分有严重不良反应报告的注射剂品种名单》按 2006 年报告数降序排列, 黄芪注射剂列于中药品种的第 8 位。以上数据表明在关注黄芪注射液有效性的同时, 安

全性问题不容忽视。

引起中药注射剂临床不良反应有诸多方面的原因, 除外药物的成分、质量等问题, 临床使用不当, 包括与其他药物混用、超剂量使用、不按中医理论辨证使用等也是产生不良反应的主要因素^[6]。本文通过对黄芪注射液临床应用不良反应的文献报道进行分析, 以期临床安全合理用药提供信息, 从而减少或避免不良反应的发生。

1 资料与方法

1.1 文献纳入/排除标准

纳入黄芪注射液不良反应的相关病例报告。排除基础研究、综述、重复发表及内容雷同的文献。

1.2 文献检索与筛选

收集 2009 年 4 月以前发表的黄芪注射液不良反应的病例报告。检索包括 Pubmed、Cochrane Central Registered of Controlled Trials、EMBASE、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据资源系统。

根据文献纳入 / 排除标准制订检索策略。以中国生物医学文献数据库为例, 检索式见表 1; 英文数据库以 EMBASE 为例, 检索式见表 2。

通过阅读文题及摘要排除不符合纳入标准的文献, 部分有疑问的文献通过阅读全文确定取舍。

1.3 数据提取

应用 Microsoft Excel 建立黄芪注射液不良反应信息提取表。提取包括各研究的发表信息, 患者信息 (性别、年龄、过敏史、临床诊断等), 黄芪注射液的应用情况 (产地、批号、给药方式、用量、滴速等), 主要不良反应及治疗措施, 转归。

表 1 中国生物医学文献数据库检索式
Table 1 Search strategy for Chinese Biomedical Literature Database

序号	命中文献数	检索表达式	检索时间
2	71	(主题词==“黄芪△/AE/PO/TO”) and (\$缺省:黄芪注射液)	12:27:54
1	137	主题词==“黄芪△/AE/PO/TO”	12:26:40

表 2 EMBASE 数据库检索式
Table 2 Search strategy for EMBASE

No.	Query Results	Results	Date
#1.	huangqi OR milkvetch AND root OR radix AND astragali AND [humans]/lim	83	20 Apr 2009
#2.	adverse AND 'drug' /exp AND reaction	90 347	20 Apr 2009
#3.	#1 AND #2	7	20 Apr 2009

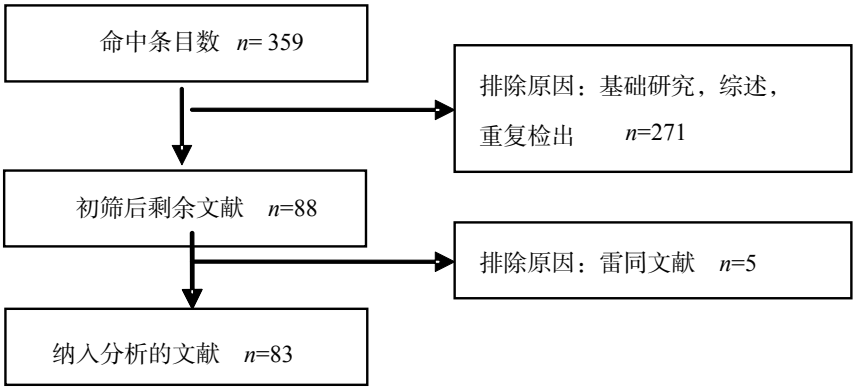


图 1 纳入文献筛选流程
Fig 1. Fluidogram for literature selection

2 主要研究结果

2.1 文献筛选结果

经检索共获得 359 个条目。阅读文题及摘要后，排除基础研究、综述、重复检出及内容雷同的文献，最终有 83 篇文献纳入分析。文献纳入的筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征

83 篇文献均为中文，发表于 1995 – 2008 年的 56 种期刊上，共报道应用黄芪注射液出现不良反应的受试者 190 例。14 篇文献的作者来自于中医院。

图 2 为不同年份报道的黄芪注射液出现不良反应的文献数量，可见，2003、2004 年两年有关黄芪注射液不良反应的报道相对较多，两年共发表 25 篇，近三年的相关报道有下降的趋势。

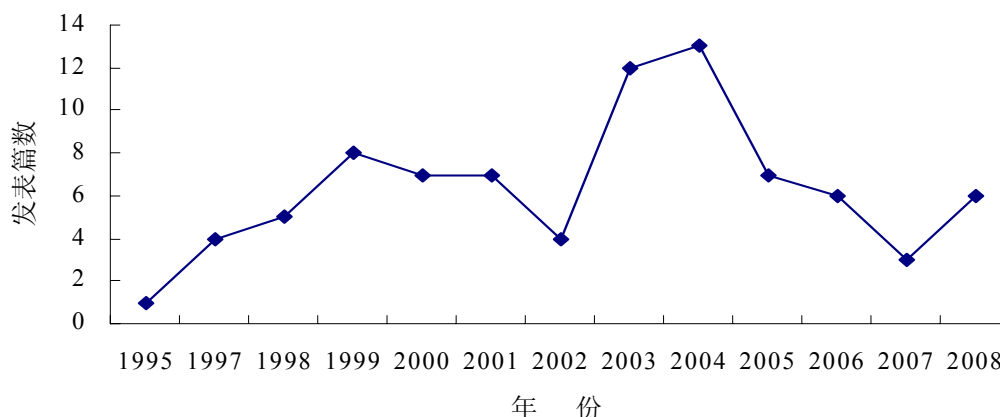


图 2 不同年份发表黄芪注射液不良反应文献数量

Fig 2. Number of adverse reactions reports for Huangqi Injection in different years

2.3 黄芪注射液产地、批号及使用情况

83 篇文献报道的 190 例患者中有 146 例 (76.8 %) 未明确所使用的黄芪注射液产地, 其余 44 例患者使用的黄芪注射液涉及到 5 个产地: 成都地奥九泓制药厂 (21 例); 黑龙江省珍宝岛制药有限公司 (13 例); 上海禾丰制药有限公司 (7 例); 上海福达制药有限公司 (2 例) 以及正大青春宝药业有限公司 (1 例)。

155 例 (81.6 %) 患者使用的黄芪注射液批号不详。

10 例出现不良反应的患者为黄芪注射液与其他药物混合使用 (同瓶静滴), 其中 7 例为与复方丹参注射液混合使用。22 例患者将其他药物与黄芪注射液联用, 其中 4 例患者在应用黄芪注射液前使用了易致敏的青霉素, 但药物输注的时间间隔不详。

2.4 出现不良反应者原发病及既往史

82 例患者原发病不详, 其余 108 例患者的原发病涉及循环、消化、泌尿、呼吸、神经系统, 只有 6 例 (3.2 %) 患者有相应的中医诊断。

10 例患者有不同的食物及药物过敏史, 43 例无过敏史, 其余 137 例 (72.1 %) 过敏史不详。

首次使用黄芪注射液即出现不良反应者 35 例, 重复或再次使用出现反应者 30 例, 其余患者使用情况不详。

2.5 出现不良反应者的性别与年龄

190 例出现不良反应的患者中, 男性 90 例 (47.4 %), 女性 92 例 (48.4 %), 未标明性别者 8 例。年龄最小的 12 个月, 最大的 90 岁。成年组 (18 ~ 59 岁) 及老年组 (≥ 60 岁) 不良反应发生率较高。各年龄段不良反应发生率及性别构成比见表 3。

2.6 出现不良反应者黄芪注射液的用法与用量

黄芪注射液说明书注明每 1 mL 相当于原药材 2 g, 肌肉注射, 一次 2 ~ 4 mL, 一日 1 ~ 2 次。静脉滴注, 一次 10 ~ 20 mL, 一日一次。190 例出现不良反应的患者中 186 例 (97.9 %) 采用静脉滴注, 118 例注明黄芪注射液用量的病例中按说明书使用的仅为 60 例, 一次用量最多者达 100 mL。表 4 为不同给药方式及用量发生不良反应的患者构成比。另外, 只有 16 例提及了注射液的滴速, 20 ~ 60 滴/min, 其余病例均未提及。

2.7 溶媒应用情况

186 例静脉滴注的患者中除外 66 例使用溶媒不详, 96 例 (50.5 %) 应用的溶媒为 5 % 或 10 % 葡萄糖注射液。具体溶媒应用情况见表 5。

2.8 不良反应发生时间

149 例 (78.4 %) 患者的不良反应出现在黄芪注射液的应用过程中, 且用药 30 min 内出现不良反应者 94 例, 最短的 30 s 即出现视物不清、胸闷、气促、全身瘙痒。具体不良反应发生时间见表 6。

2.9 黄芪注射液不良反应类型及主要临床表现

黄芪注射液引起的不良反应中过敏反应 105 例 (55.3 %), 以皮肤过敏反应居多 (见表 7), 主要表现为皮疹、风团、全身瘙痒, 其次为过敏性休克

及热原反应。所有病例经立即停药, 对症处理均好转, 半数以上的患者不良反应最终消失时间在 1 d 之内, 无死亡及严重后遗症。

表 3 各年龄段不良反应发生率及性别构成比

Table 3. Incidence of adverse reactions in different ages and constituent ratio of gender

性别	各年龄段不良反应发生情况				合计 (%)
	<18 岁	18 ~ 59 岁	≥60 岁	不详	
男	2	45	32	11	90 (47.4%)
女	4	53	18	17	92 (48.4%)
不详		1		7	8 (4.2%)
合计 (%)	6 (3.2%)	99 (52.1%)	50 (26.3%)	35 (18.4%)	190 (100.0%)

表 4 不同给药方式及用量发生不良反应的患者构成比

Table 4. Constituent ratio of patients with different usage and dosage of the injection

给药方式	不同用量不良反应发生情况				合计 (%)
	≤20 mL	30 ~ 40 mL	≥50 mL	不详	
静脉滴注	60	52	6	68	186 (97.9%)
穴位注射	2				2 (1.1%)
肌肉注射	1				1 (0.5%)
静脉注射		1			1 (0.5%)
合计 (%)	63 (33.2%)	53 (27.9%)	6 (3.2%)	68 (35.8%)	190

表 5 不同溶媒应用的患者构成比

Table 5. Constituent ratio of patients applied with different solventa

溶媒种类	例数	构成比 / %
5 % 或 10 % 葡萄糖	96	50.5
氯化钠注射液	18	9.5
葡萄糖-氯化钠注射液	6	3.2
不详	66	34.7
无 (穴注、肌注或直接静注)	4	2.1

表 6 不同时间段发生不良反应的患者构成比

Table 6 Constituent ratio of patients with adverse reaction in different time periods

用药过程	不同用药时间不良反应发生情况					合计 (%)
	≤10 min	11 ~ 30 min	31 ~ 60 min	>60 min	不详	
用药中	63	31	8	2	45	149 (78.4%)
用药后	5	3		6	20	34 (17.9%)
不 详					7	7 (3.7%)
合 计						190 (100.0%)

3 讨论

黄芪注射液作为应用最广泛的中药注射剂之一，在应用过程中由于多种原因出现了不同类型的不良反应，根据研究数据（表 7），现将原因分析如下。

3.1 药物原因

中国科学院成都生物研究所国家天然药物工程技术研究中心采用正、反相硅胶柱色谱对成都地奥九泓制药厂所提供的黄芪注射液原液的化学成分进行了分离纯化和结构鉴定，从黄芪注射液原液

中分离纯化出 14 个化合物，经波谱分析鉴定了它们的结构。其中 6 个为异黄酮类化合物，6 个为黄芪皂苷类化合物，1 个紫檀烷化合物，1 个异黄酮化合物^[7]。可见黄芪注射液化学成分较为复杂，加之各厂家制备工艺不同，有效成分的提取和杂质的去除存在差异。另外，同一厂家不同批次间也有较大差异，生产过程中原料、生产条件等因素均会影响注射液的质量。在运输及贮藏的过程中可能发生氧化、聚合、水解等情况亦会产生致敏物质。所以，黄芪注射液的生产及质量控制方面仍需加强。

表 7 不良反应的类型及主要临床表现

Table 7 Types of adverse reactions and the major clinical symptoms

不良反应类型	例数	构成比 / %	主要临床表现
过敏反应	105	55.3	
皮肤过敏反应	65	34.2	皮疹，瘙痒
过敏性休克	36	19.0	呼吸困难，肢冷汗出，血压急剧下降，意识丧失等
呼吸道过敏反应	2	1.1	速发性哮喘
其他过敏反应	2	1.1	喉头水肿，迟发性静脉炎
热原反应	24	12.6	寒战，高热
循环系统	20	10.5	心悸，胸闷，面色苍白
呼吸系统	16	8.4	呼吸困难，气促，呛咳
消化系统	15	7.9	腹痛，腹泻，恶心，呕吐
血液系统	1	0.5	溶血性贫血
神经系统	1	0.5	剧烈头痛，头晕
泌尿系统	1	0.5	全身肿胀，无尿
其他	7	3.7	肝肾损害，肌痛症，腰部剧痛，手指肿胀，感染，等。

3.2 人群差异

出现不良反应的患者中性别无明显差异，老年人及儿童占一定的比例，这两个人群体质特殊，影

响药物吸收及代谢，容易出现不良反应。另外，不同患者因个体差异对同一种药物的耐受性不同，过敏体质者发生不良反应的几率远远高于常人，结合

本研究有 137 例患者的过敏史未予报道,说明临床上对患者过敏史的关注不够,提示临床医生在用药前应积极询问患者的过敏史,对于有黄芪注射液过敏史者应禁用,对于其他药物过敏者应慎用或在严密监测下使用,从而减少不良反应的发生。

3.3 临床适应症的判断

中药必须在中医理论指导下,在辨证的基础上才能取得良好的疗效,从而避免误用产生的不良后果。从抽样调查的结果看,目前的现状是综合性医院中 95 %的中药注射剂是由西医大夫使用,中医医院中也有 80 %的中药注射剂由西医大夫使用。不熟悉中医理论的西医大夫使用中药注射剂很容易发生对病不对证的情况^[8]。本研究中纳入的 83 篇文献只有 14 篇文献的作者来源于中医院,6 例患者有中医诊断,其余使用黄芪注射液的患者临床诊断是否符合黄芪注射液的适应症尚不明确。

3.4 药物的使用问题

10 例出现不良反应的患者为黄芪注射液与其他药物混合使用。中药注射剂成分复杂,几种药物混合后容易产生聚合物,析出沉淀甚或反应后生成有害物质,导致不良反应的发生。另有 22 例出现不良反应的患者为黄芪注射液与其他药物联用,但具体输注时间间隔均未明确,由此可能造成假象,不能完全确定不良反应的产生对象。

黄芪注射液的应用剂量在各厂家的使用说明书中基本一致,静脉滴注,一次 10~20 mL;肌肉注射,一次 2~4 mL。118 例注明黄芪注射液用量的病例中按说明书使用的仅 60 例,一次用量最多者达 100 mL,这种超剂量使用不能不说是发生不良

反应的重要因素。

注射剂滴速没有受到重视,190 例出现不良反应的患者中只有 16 例报告了注射液的滴速。滴速过快,除了可引起心、肾衰竭、肺水肿外,还可导致药物的血药浓度升高过快,单位时间内进入人体内的内毒素量有可能超过阈值,对体质虚弱或敏感患者,特别是对婴幼儿、年老体弱和过敏体质病人就有可能引起输液反应,因此滴速问题不容忽视。

4 展望

2008 年 12 月 24 日国家食品药品监督管理局发布了《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知》(卫医政发〔2008〕71 号),附件《中药注射剂临床使用基本原则》^[9]提出了 7 项中药注射剂在使用过程中必须遵守的基本原则,针对以上讨论中提出的问题给出明确的规定:辨证施药,严格掌握功能主治。严格掌握用法用量及疗程。严禁混合配伍,谨慎联合用药。用药前应仔细询问过敏史,对过敏体质者应慎用。对老人、儿童、肝肾功能异常患者等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用,加强监测。用药过程中,应密切观察用药反应,特别是开始 30 min。发现异常,立即停药,采用积极救治措施,救治患者。

药品生产企业需加强中药注射剂生产全过程的质量管理和检验,严格从出口把关确保中药注射剂生产质量。

秉承中医理论,发挥中药注射剂优势,从药物生产、临床适应症的选择、用药的方式方法等方面入手,减少或避免不良反应的发生。

参考文献:

- [1] 黑龙江省珍宝岛制药有限公司. 黄芪注射液[EB/OL]. (2007-03-01) [2009-03-22]. <http://dbpub.cnki.net/grid20/unis/Detail.aspx?DBName=SNAD&FileName=SNAD000001149148&QueryID=18&CurRec=5>
- [2] 付铁军,及元乔,何民. 黄芪注射液的产业化开发和研究[EB/OL]. (2006-05-22) [2009-03-25]. <http://dbpub.cnki.net/grid20/unis/Detail.aspx?DBName=SNAD&FileName=SNAD0000000094267&QueryID=18&CurRec=1>

- [3] 国家食品药品监督管理局. “国药产品”,关键字“黄芪注射液”的内容列表[EB/OL]. [2009-03-25]. <http://app1.sfda.gov.cn/datasearch/face3/base.jsp>
- [4] 成都地奥制药集团有限公司. 黄芪注射液的产业化开发和研究[EB/OL]. (2006-05-22) [2009-03-25]. <http://www.sckjcg.gov.cn/root/root/cgex/viewKjcg.jsp?kjcgDjh=9512006Y0226>
- [5] 国食药监办. 关于开展注射剂类药品生产工艺和处方核查工作的通知. 国家食品药品监督管理局, 2007.

- [6] 王 琼, 杨 岚. 中药注射剂走向主流[N]. 医药经济报, 2005-06-27 (07) [EB/OL]. 北京大学第三医院, (2008-01-22)[2009-03-25]. <http://www.bysy.edu.cn/waiwangks/20080123/12640.asp>
- [7] 窦 辉, 付铁军, 张 帆, 等. 黄芪注射液的化学成分 [J]. 天然产物研究与开发, 2002, 14 (6) :14-17. [9] 卫医政发. 关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知. 国家食品药品监督管理局, 2008.
- [8] 杨毅恒, 翟所迪. 中药注射剂使用不当的六种情况

《现代药物与临床》2010 年征订启事

《现代药物与临床》是由中国药学会与天津药物研究院共同主办的国家级药学科技学术期刊, 国内连续出版物号 CN12-1407/R, 国际连续出版物号 ISSN1674-5515, 并被 CNKI 中国期刊全文数据库、中国核心期刊 (遴选) 数据库等刊载。《现代药物与临床》杂志密切关注生物医药、化学药和现代中药领域的新成果, 将药物研究与临床用药结合起来, 为广大读者服务。

办刊宗旨: 以报道国内外药物研究的新进展与新技术, 以及药物在临床应用方面的最新动态为主要内容, 以科学性、实用性为导向, 为新药研发、生产人员, 以及临床医生与药剂师合理用药提供有益的参考。栏目包括: “专论”、“综述与编译”、“未来药物”、“实验研究”、“临床研究”、“药事管理与知识产权”、“药物经济学”和“市场信息”等。读者对象: 大专院校、科研院所、制药企业、医院、药品监督管理部门从事药物生产、研究、应用与管理的各级人员, 以及各级医师、药师等。

《现代药物与临床》为双月刊, 国内外公开发行人。每册定价 15 元, 全年 90 元。本刊自办发行, 请直接与编辑部联系订阅。欢迎广大作者踊跃投稿, 欢迎广大读者订阅, 欢迎与中外制药企业合作, 宣传推广、刊登广告 (包括处方药品广告)。

《现代药物与临床》编辑部

地 址: 天津市南开区鞍山西道 308 号

邮 编: 300193

电 话: (022) 23006823

传 真: (022) 27381305

网 址: www.tjipr.com

电子信箱: modernpharm@163.com

开户银行: 兴业银行天津南开支行

帐 号: 441140100100081504

户 名: 天津中草药杂志社