

痰热清注射液不良反应的回顾性分析

王琳, 阎姝*

天津市南开医院, 天津 300100

摘要: **目的** 探讨痰热清注射液临床使用中不良反应(ADR)的特点及规律,以合理用药。**方法** 检索2003年5月—2013年5月中国主要科技文献数据库,对ADR资料进行回顾性分析,总结ADR的一般规律和特点。**结果** 获得文献48篇56例,其中男性占66.07%、女性占33.93%,男性ADR发生率高于女性;ADR在各年龄段均有分布,平均年龄(32.6 ± 24.9)岁;10岁以内儿童ADR发生率(35.71%)较高;用药30 min内出现的居多(71.43%);ADR造成多个系统-器官损害,类型为过敏反应(51.79%)和皮肤反应(30.36%);55例患者状态恢复正常、预后良好,死亡1例。稀释溶液、稀释浓度、给药速度等均与ADR相关。**结论** 根据适应症合理使用并加强ADR监测,确保用药安全有效。

关键词: 痰热清注射液;用药安全;不良反应;回顾分析

中图分类号: R286

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2014)04-0362-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.04.017

Retrospective analysis of adverse reaction of Tanreqing Injection

WANG Lin, YAN Shu

Tianjin Nankai Hospital, Tianjin, 300100, China

Abstract: **Objective** To explore the features of adverse drug reactions (ADRs) of Tanreqing Injection occurring in clinical use. **Methods** With the searching term of Tanreqing, download the original case report of its ADR from China main database from May, 2003 to May, 2013 to investigate the general rules and characteristics of ADR. **Results** In the 56 adverse reaction cases, the male accounted for 66.07%, as well as the female accounted for 33.93%, the incidence rate of adverse reactions was higher in males than that in females. The adverse reaction cases with an average age of (32.6 ± 24.9) years old, Cases of adverse reactions in all the age distribution; Ten-year-old children reported more incidences of adverse reactions than other ages, and accounted for 35.71% of the total proportion of adverse reactions. Most patients demonstrated ADRs within 30 min after using the drug, and accounted for 71.43% of the total number of cases. The main adverse reaction caused by Tanreqing Injection involved in multiple system-organ damage involved in which 29 cases and 17 cases were mainly reflected by allergic reactions and skin reactions. After the treatment of cases with corresponding measures, 55 patients recovered to normal, and only one case of death was reported. It showed that the incidence of adverse reactions was related to dilute solvents, dilute concentration, velocity of administration. **Conclusion** Strengthening the monitoring of adverse reactions and rational use of Tanreqing is necessary to ensure drug use safely and effectively.

Key words: Tanreqing Injection; drug safety; adverse reactions; retrospective analysis

中药注射剂是中医药文化的重要组成部分,是现代药物制剂技术与传统中医药相结合的产物。中药注射剂是我国独创的现代化中药新剂型,没有国际成熟的经验可鉴,其临床使用安全问题,受到越来越多的关注。中药注射液也因其成分多样且含量难以控制成为监管难点。

痰热清注射液为中药复方制剂,其主要成分为

黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘^[1],具有清热、解毒、化痰的功效^[2]。临床上主要用于风温肺热病属痰热阻肺证^[3],主要症状为发热、咳嗽、咯痰不爽、口渴、舌红、苔黄等。随着痰热清注射液临床应用日趋广泛,有关其不良反应(ADR)的报道也日益增多,且其ADR发生的类型也多种多样。本文对其ADR进行汇总分析,探讨其发生的一般

收稿日期: 2014-05-26

基金项目: 天津市中医药管理局中医、中西医结合科研课题(13050)

作者简介: 王琳,硕士研究生,主管药师,研究方向为中药学。Tel: (022)27435224 E-mail: linlinwelcomeyou@163.com

*通信作者 阎姝,主任药师,博士,研究方向为中药药理学。Tel: (022)27435066 E-mail: yjsktnkyy@126.com

规律和特点,提出合理用药的相应建议,为临床合理用药提供参考。

1 总体设计方案

运用药物流行病学方法和不良反应研究方法,制定纳入和排除标准,检索国内最大型的文献数据库,收集不良反应个案或典型案例报告,提取相关资料,合并不同研究数据,得到可靠研究结论,寻找痰热清注射液不良反应潜在规律,对其安全性进行评价。

2 材料与方法

2.1 文献来源

中国期刊网全文数据库、重庆维普中文科技期刊全文数据库、万方数据库,2003年5月—2013年5月收录的相关文献资料。

2.2 文献搜集

2.2.1 文献检索 以“痰热清”为检索词,检索2003年5月—2013年5月报道的关于痰热清注射液不良反应的文献,下载原文。

2.2.2 纳入标准 详尽记录单个或10例以下使用痰热清注射液后发生ADR患者的基本情况,及ADR发生状况等无对照的非比较性研究。

2.2.3 排除标准 (1)合并使用其他药品无法判断不良反应因果关系者;(2)合并的某些疾病会表现为与痰热清注射液ADR类型一样的症状,而无法判断ADR因果关系者;(3)重复发表文献(仅保留报告内容详实或发表日期排在前面的文献);(4)缺失数据严重病例报道(性别、年龄、既往史、过敏

史、原患疾病、ADR临床表现、溶媒、给药途径、给药速度、给药剂量的有无合并用药、合并用药种类、发生时间、处理措施、预后情况中缺失7个以上数据)。

2.3 数据处理和统计分析

仔细阅读文献,相关信息输入Ecexl 2010工作表,经核对、更正后保存数据库。用SPSS17.0统计软件进行描述性统计,进行汇总分析,探讨ADR发生的一般规律和特点,组间比较采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 文献基本情况

经检索,收录中国期刊网全文和学位论文数据库(CNKI)2 516篇、重庆维普中文科技期刊全文数据库(VIP)2 468篇,万方中国学位、会议、期刊全文数据库2 574篇;共计7 558篇,进一步阅读原文,根据纳入排除标准最后纳入48篇进行回顾分析。收集到符合要求的研究文献48篇共56个病例(均获原文),所涉及的医药类学术期刊35种。其中4篇发表于2005年,2篇发表于2006年,2篇发表于2007年,3篇发表于2008年,8篇发表于2009年,7篇发表于2010年,10篇发表于2011年,11篇发表于2012年,1篇发表于2013年。

3.2 不良反应与性别和年龄

56例ADR报告中,男性占66.07%(37/56)、女性占33.93%(19/56);平均年龄(32.6 ± 24.9)岁,年龄分布在1岁4个月~82岁,其中 ≤ 2 岁(24个月)1例,不良反应病例不同性别在各年龄段均有分布。不同性别的年龄分布及构成情况见表1。

表1 不良反应人群不同性别的年龄分布及构成情况(%)

Table 1 Adverse reactions in different age groups of gender distribution and composition (%)

性别	年龄/岁								合计
	≤ 10	11~20	21~30	31~40	41~50	51~60	61~70	> 70	
男	14(37.84%)	2(5.41%)	2(5.41%)	5(13.51%)	6(16.22%)	3(8.11%)	2(5.41%)	3(8.11%)	37(66.07%)
女	6(31.58%)	1(5.26%)	0(0)	3(15.79%)	2(10.53%)	3(15.79%)	1(5.26%)	3(15.79%)	19(33.93%)
合计	20(35.71%)	3(5.36%)	2(3.57%)	8(14.29%)	8(14.29%)	6(10.71%)	3(5.36%)	6(10.71%)	56(100%)

结果经列联表 χ^2 检验, $\chi^2=3.452$ 、 $P=0.840$,不同性别的年龄构成无统计学差异。56例不良发应病例中男女比例为1.95:1,表明痰热清注射液ADR病例性别差异明显,男性ADR发生率高于女性。10岁以内儿童ADR发生率较高,占ADR总数的35.71%(20/56);其中1例为1岁4个月大的幼儿,痰热清注射液说明书中【禁忌】第四条清楚地要求“24个月以下婴幼儿禁用”,该例ADR的发生属于

药品使用不合理。

3.3 不良反应与过敏史

痰热清注射液所致的56例ADR病例报告中,无药物和食物过敏史者占53.57%(30/56),有药物过敏史者占1.79%(1/56),有食物过敏史者占1.79%(1/56),药物和食物过敏史者占1.79%(1/56),既往过敏史不详者1例,占1.79%,未提及药物和食物过敏史者占39.29%(22/56)。

结果标明使用痰热清注射液不良反应的发生与使用者有无过敏史没有明显相关性。

3.4 不良反应与原患疾病

对 56 例 ADR 病例进行原患疾病调查分析, 其中“肺部出现湿罗音”列入“肺感染”, “咽痛、咳嗽、发热、扁桃体炎”均列入“上呼吸道感染”, “急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作”均列为“支气管炎”。患者的原患疾病见表 2。

表 2 原患疾病情况
Table 2 Original disease

原患疾病	n/例	占比/%
上呼吸道感染	29	51.79
支气管炎	8	14.28
支气管肺炎	5	8.93
肺炎	4	7.14
肺部感染	4	7.14
右肺下肿物	1	1.79
右下肺癌术后	1	1.79
术后化痰	1	1.79
全身多处刀刺伤术后化痰	1	1.79
发热待查	1	1.79
慢性阻塞性肺病急性发作	1	1.79
合计	56	100

统计显示应用该药的病例以治疗呼吸系统感染为主, 与痰热清注射液的适应症一致; 但多数没有中医辨证, 仅 1 例有中医辨证诊断。

3.5 不良反应与给药方案

3.5.1 给药途径及稀释溶媒 56 例 ADR 中 55 例以静脉滴注方式给药, 1 例未提及给药方式; 以 5% 葡萄糖注射液为稀释溶媒的 40 例, 以 10% 葡萄糖注射液为溶媒的 1 例, 0.9% 氯化钠注射液为溶媒的 11 例, 未提及稀释溶媒的 4 例, 详见表 3。

痰热清注射液说明书规定“本品加入 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液”。病例中仅 1 例使用 10% 葡萄糖注射液为稀释溶媒, 其他病例稀释溶媒与痰热清注射液的说明书要求相一致。由痰热清注射液说明书得知其药液稀释倍数不低于 1:10 (药液: 溶媒), 病例中 4 例稀释倍数低于规定。

3.5.2 给药剂量及给药速度 其中滴速 ≤ 60 滴/min 的病例 22 例, 占 ADR 病例总数 39.29% (22/56); 3 例 > 60 滴/min, 占 5.36% (3/56); 未提及滴速的 31 例, 占 55.36% (31/56)。

表 3 稀释溶媒的品种与用量

Table 3 Variety and amount of dilution solvent

溶媒品种	溶媒用量	n/例	占比/%
5%葡萄糖注射液	50 mL	1	1.79
	100 mL	9	16.07
	150 mL	3	5.36
	200 mL	1	1.79
	250 mL	13	23.21
	500 mL	11	19.64
	未提及	2	3.57
10%葡萄糖注射液	150 mL	1	1.79
0.9%氯化钠注射液	100 mL	2	3.57
	250 mL	8	14.29
	未提及	1	1.79
未提及		4	7.14
合计		56	100

痰热清注射液说明书规定“控制滴速每分钟 30~60 滴”。ADR 病例中有 3 例 > 60 滴/min, 超出规定滴速。

用药剂量: 每次用量 ≤ 10 mL 者 19 例, 占 ADR 病例总数的 33.93% (19/56); 用量为 20 mL 者 30 例, 占 53.57% (30/56); > 20 mL 者 3 例, 占 5.36% (3/56); 未提及用量者 4 例, 占 7.14% (4/56), 详见表 4。

表 4 痰热清注射液的给药剂量

Table 4 Dose of Tanreqing Injection

给药剂量/ mL	n/例	占比/%
4	1	1.79
5	2	3.57
7	1	1.79
7.5	1	1.79
8.5	1	1.79
10	13	23.21
20	30	53.57
30	1	1.79
40	2	3.57
未提及	4	7.14
合计	56	100

3.5.3 联合用药 在 56 例 ADR 病例中有 2 例提及, 当联合用药时, 分别用 0.9% 氯化钠注射液、5% 葡萄糖注射液 20 mL 清洗输液管后, 静滴痰热清注射液, 随即发生 ADR; 1 例为痰热清注射液 5 mL 加

入更昔洛韦 500 mg + 5%葡萄糖注射液 250 mL 的静脉滴注液中出现心、肾功能异常。

3.6 不良反应发生情况

3.6.1 ADR 临床表现 痰热清注射液所致主要 ADR 类型及临床表现累及多个系统 - 器官损害, 主要体现为过敏反应 29 例, 占 ADR 病例总数的 51.79% (29/56) 和皮肤反应 17 例, 占 30.36% (17/56), 其中 1 例兼有心、肾两项功能异常的不良反应, 具体情况见表 5。

3.6.2 ADR 发生时间 首次使用痰热清注射液即

发生 ADR 的病例占病例总数的 76.79% (43/56), 43 例全部发生在用药过程中; 连续使用痰热清注射液发生 ADR 的病例占病例总数的 23.21% (13/56), 其中发生在用药过程中的 10 例, 发生在用药之后的有 3 例。

56 例 ADR 病例中, 用药过程中发生 ADR 的共 53 例, 占病例总数的 94.64% (53/56); 最早 ADR 发生时间为用药 2 min 后即出现, 有 2 例; 用药 30 min 内出现 ADR 者居多, 有 40 例, 占病例总数的 71.43% (40/56); ADR 发生在用药后的有 3 例。

表 5 痰热清注射液所致主要不良反应累及的器官和临床表现

Table 5 Adverse reaction involving organs and clinical manifestation induced by Tangreqing Injection

涉及器官或系统	n/例	主要临床表现
过敏反应	29	发热寒战、发冷、出汗、面部口唇及四肢青紫、四肢发凉、面色潮红、烦躁不安、神志不清、意识丧失、口唇肿大、眼睑水肿、双眼刺痛感, 视物模糊、面部苍白、呼吸困难、呼吸急促、喉头痰鸣、喉头水肿、声音嘶哑、过敏性休克
皮肤系统	17	皮肤红斑瘙痒、药疹、荨麻疹
消化系统损害	1	恶心、呕吐、腹部不适、便意
心脑血管系统损害	4	胸闷、心律失常、心慌、心悸、头痛、头晕
泌尿系统	2	无尿、血尿
神经系统	4	四肢抖动、手脚麻木、乏力、体温下降、反应迟钝

3.6.3 预后 在出现 ADR 病例中, 53 例发生 ADR 时立即停药; 3 例减速、观察, 未见改善则随即停药。56 例病例中, 2 例未进行治疗、处理即自行缓解; 54 例采取相应措施进行治疗。全部病例中, 55 例患者状态恢复正常、预后良好; 死亡 1 例。

本次纳入研究的文献中, 过敏反应、皮肤反应依次排在痰热清注射液 ADR 的前 2 位, 56 例病例中过敏反应 29 例、占病例总数的 51.79% (29/56), 皮肤反应 17 例、占 30.36% (17/56); 静脉滴注痰热清注射液发生的 ADR 多出现在首次用药过程中, 且潜伏期较短, 用药 30 min 内出现 ADR 者居多, 以速发型为主; 全部 ADR 病例中, 55 例患者经相应措施治疗, 状态恢复正常、预后良好; 1 例死亡。

4 讨论

痰热清注射液以黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花和连翘为主要成分, 是由上海凯宝药业股份有限公司生产的一种中药抗感染药物, 属于国家二类新药。随着其临床应用的日趋广泛, ADR 发生率也日渐升高。使用痰热清注射液引起的 ADR 很可能与其所含成分复杂性及中药材提取技术不够成熟, 提纯精度低相关。此外, 痰热清注射液发生 ADR 的

因素还包括: 患者的个体因素, 给药方案 (诊断、用法用量、浓度、滴速)、联合用药等。痰热清注射液所致主要 ADR 类型及临床表现累及多个系统 - 器官损害, 主要体现为过敏和皮肤系统损害。

4.1 患者个体因素

不同性别的年龄构成无统计学差异 ($P > 0.05$), 男 ADR 发生率高于女性; 10 岁以内儿童 ADR 发生率较高。小儿是一个具有特殊生理、心理特点的年龄阶段, 年龄不同其在解剖、生理、病理等方面也有明显的差异, 许多脏器、神经系统发育尚不完善, 对许多药物极为敏感, 故儿童在使用痰热清注射液时需要更加警惕, 用药过程密切观察, 避免严重 ADR 的发生。

痰热清注射液 ADR 的发生与过敏史无明显相关性, 但使用前仍应详细询问患者既往用药史及过敏史, 并在使用期间密切观察患者的体征, 如出现 ADR 应立即停药严重者进行相应治疗, 以防加重。

4.2 给药方案

应用病例以治疗上呼吸道感染为主, 与其适应症相一致, 其中仅有 1 例有中医辨证诊断。中医诊断和治疗疾病讲究辨证施治, 强调整体观念, 临床

中应根据病情的具体表现,全面考虑,不能孤立的用一个症状而概括全面。临床应用时,西医师大多缺乏系统的中医理论的学习与实践,在使用中药治疗疾病时往往没有遵循辨证施治这一原则,难免造成用药不当、用药不对症而发生不良反应。

中药注射剂滴注过快,会导致药物局部浓度过高,可使不溶性颗粒在毛细血管内聚积、堵塞而导致头晕、疼痛、刺激性皮炎等;滴注过慢,容易发生水解、氧化、变色、pH 值改变而导致 ADR 的发生^[1]。因此,临床上使用痰热清注射液时应严格控制输注速度(儿童以 30~40 滴/min 为宜,成年人以 30~60 滴/min 为宜),并选择适当的溶媒(5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液)以合理的浓度进行配比。

中药注射剂应单独使用,禁与其他药品混合配伍使用。谨慎联合用药,如确需联合使用其他药品时,应谨慎考虑与中药注射剂的间隔时间以及药物相互作用等问题。目前临床配伍用药的合理性缺乏全面的研究,同时也缺乏一套完善的评价程序和方法,随意更换溶媒及盲目配伍可导致不良反应增。有关研究表明^[4-6],在中药注射剂的使用过程中溶媒的选择和稀释浓度至关重要,应引起相应关注。

4.3 不良反应的发生时间

静脉滴注痰热清注射液发生的 ADR 多出现在首次用药过程中,痰热清注射液 ADR 的潜伏期较短,且用药 30 min 内出现者居多,以速发型为主。

5 结语

5.1 痰热清注射液发生不良反应的机制

痰热清注射液是由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘等中药经现代制备工艺制成的静脉注射液。其组分金银花主要成分为绿原酸和异绿原酸等,而绿原酸具有变应原作用,可引起变态反应^[7];熊胆粉、山羊角含动植物蛋白质,其为生物大分子物质,易作为半抗原-抗原引起过敏反应^[8]。其次,中药材提取技术不够成熟,提纯精度低,其提取物在加工提纯过程中混有大分子杂质,这种大分子物质作为一种抗原进入机体,刺激机体产生相应抗体发生抗原抗体反应,而出现一系列过敏反应症状^[9]。另外,中药注射剂有效成分较复杂,在贮存、运输

过程中未按照规定执行,也可引起理化性质的改变,从而导致 ADR 的发生。

5.2 避免及减少不良反应的措施

痰热清注射液临床使用中出现的 ADR 病例提示,在使用时需要加强管理,需要注意以下几个方面,以减少 ADR 的发生。第一,用药前仔细询问患者是否有过敏史,尽量排除有过敏史的患者使用;第二,严格按说明书使用,掌握禁忌证、用法用量及疗程,长期使用的每疗程间应有一定的间隔时间;第三,严禁混合配伍,谨慎联合用药;第四,加强用药监护,用药过程中医护人员要加强巡视,特别是开始用药后的 30 min,而不应只是在首次使用的 30 min,密切观察用药反应,发现异常,立即停药,采取相应救治措施,密切观察患者生命体征等病情变化。

参考文献

- [1] 梁 创, 张晓凤, 唐 渊. 痰热清联合丙种球蛋白治疗小儿病毒性脑炎临床观察 [J]. 中国医学工程, 2012, 20(9): 110-111.
- [2] 张 丽, 方 芳, 李百强, 等. 333 例儿童临床使用痰热清注射液的安全性分析 [J]. 中国药房, 2014, 25(7): 651-653.
- [3] 符子艺, 刘小虹, 任吉祥, 等. 痰热清注射液治疗慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭的 Meta 分析 [J]. 中草药, 2014, 45(6): 889-894.
- [4] 杨丽丽, 康玉斌. 配置后的 8 种中药注射液在不同温度及放置时间下的微粒变化 [J]. 护士进修杂志, 2010, 25(23): 2117-2118.
- [5] 高 蕊, 翁维良, 李 睿. 中药注射剂合理应用的原则和方法 [J]. 中国执业药师, 2012, 9(12): 5-8.
- [6] 石浩强, 许倍铭, 葛 覃. 从溶媒的选择谈安全使用中药注射剂 [J]. 中国药房, 2012, 23(43): 1547-1548.
- [7] 李 钦, 张信岳, 陈国神. 含绿原酸的清热解毒类中药注射剂不良反应及其机理探讨 [J]. 中国现代应用药学, 2009, 26(7): 555-558.
- [8] 于水清. 中药注射剂的不良反应原因分析 [J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(13): 189-191.
- [9] 王庆峰, 杜舒婷. 痰热清致重症多形红斑型药疹 1 例 [J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(7): 1668-1668.