

2011—2016年北京中医药大学东方医院135例中药注射剂不良反应分析

巩颖¹, 顾媛媛¹, 华国栋^{1*}, 吴嘉瑞^{2*}

1. 北京中医药大学东方医院 药学部, 北京 100078

2. 北京中医药大学, 北京 100029

摘要: **目的** 了解北京中医药大学东方医院中药注射剂不良反应(ADR)发生情况, 掌握 ADR 发生特点, 为临床安全合理用药提供依据。**方法** 检索该院上报至国家药品不良反应监测系统、发生于 2011 年 6 月—2016 年 5 月的中药注射剂 ADR, 进行回顾分析。**结果** 18 种中药注射剂导致 135 例 ADR, 其中男性 50 例、女性 85 例; 主要为清热解毒类和活血化瘀类中药注射剂; 存在与中药注射剂、抗生素、生物制品等药物联用, 超剂量使用和配液不当等不合理用药; 临床表现以皮肤及其附件损害较多; 所有 ADR 患者均痊愈。**结论** 审慎合理用药, 规范临床使用操作, 开展临床再评价工作, 是降低中药注射剂 ADR 发生率、安全合理用药的关键。

关键词: 中药注射剂; 药品不良反应; 合理用药; 回顾分析

中图分类号: R994.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)10-1495-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.10.028

Retrospective analysis of 135 ADR cases of TCMI from 2011 to 2016 in Beijing University of Chinese Medicine Dongfang Hospital

GONG Ying¹, GU Yuan-yuan¹, HUA Guo-dong¹, WU Jia-rui²

1. Department of pharmaceutical, Beijing University of Chinese Medicine Dongfang Hospital, Beijing 100078, China

2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract: **Objective** To learn the adverse drug reaction (ADR) of traditional Chinese medicine injection (TCMI) in Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine (BUCM), to master the characteristics of the occurrences of ADR, and to provide basis for safe and rational clinical drug use. **Methods** Locating all the reported ADR cases by Dongfang Hospital of BUCM to national ADR monitoring system from June 2011 to May 2016, and make retrospective analysis of them. **Results** Eighteen kinds of TCMI that caused the total 135 ADR cases, 50 out of all the 135 instances were male patients, whilst the rest 85 instances were female patients; The main kinds of TCMI that caused ADR problems were TCMI for relieving heat and toxic material and TCMI for promoting blood circulation to remove blood stasis; TCMI was used jointly with antibiotics and biological product etc.; And the circumstances of ultra-dose and improper infusion allocation existed. The clinical manifestation included many skin lesion cases. All the patients suffered from ADR were cure. **Conclusion** Prudent and rational use of drugs, standardized clinical use procedure, and clinical re-evaluation are key aspects to lower the incidence rate of ADR of TCMI and to safe and rational use of drugs.

Key words: Traditional Chinese Medicine Injection (TCMI); adverse drug reaction (ADR); rational drug use; retrospective analysis

中药注射剂是传统医药理论与现代生产工艺相结合的中成药, 不仅保留了传统中药的治疗特点, 与其他剂型相比具有生物利用度高、作用迅速的特点, 在危急重症治疗方面发挥重要作用。伴随着中药注射剂使用日益增多, 其不良反应(ADR)

数量急剧增多, 安全性引起国内医药界广泛关注^[1]。

作为国家中医药管理局直管的“三级甲等”中医特色医院, 中药注射剂在北京中医药大学东方医院临床实践中发挥了重要作用, 满足了中医急救的用药需求, 尤其在突发脑病的救治中具有无可替代

收稿日期: 2017-06-12

基金项目: 国家自然科学基金面上项目“基于三维立体数据库和多维数据挖掘的中药注射剂致过敏反应关键影响因素研究”(81473547)

作者简介: 巩颖, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学、中药学。E-mail: dfyigong@126.com

*通信作者 华国栋, 男, 主任药师, 研究方向为临床药学、药事管理。E-mail: zhaojhuagd@126.com

吴嘉瑞, 男, 博士, 教授, 研究方向为临床中药学。E-mail: exogamy@163.com

的地位^[2-3],但是其引起的 ADR 也不容忽视。对该院 2011 年—2016 年发生的中药注射剂 ADR 进行回顾性分析,从这些中药注射剂 ADR 的发生原因入手,探寻减少 ADR 的可行性措施,为临床安全合理用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索北京中医药大学东方医院信息系统,从上报至国家食品药品监督管理局药品评价中心的药品不良反应监测平台搜集到发生于 2011 年 6 月 1 日—2016 年 5 月 31 日的中药注射剂 ADR,共筛选出 18 种中药注射剂相关的 ADR 135 例。

1.2 方法

建立 135 例中药 ADR 病例的数据库,进行回顾性分析。整理患者性别、年龄、原发疾病、过敏史等,并参照《中药注射剂临床使用基本原则》^[4]中应注意的问题,分析发生 ADR 中药注射剂的实际用药剂量、配液种类、配液浓度、联合用药情况,并对 ADR 的临床表现、ADR 累及器官、预后等进行统计。应用 SPSS 17.0 统计软件对中药注射剂人群特点、药物类别、临床表现等进行多因素统计学分析。

2 结果

2.1 患者年龄与性别

135 例 ADR 病例中,男性患者 50 例(37.04%)、女性患者 85 例(62.96%),最小年龄 3 岁、最大年龄 99 岁,60 岁以上人群构成比 64.44%、30 岁以下人群构成比较低(仅为 5.93%),见表 1。

表 1 135 例 ADR 患者年龄分布及构成比

Table 1 Age and sex ratio in 135 cases of ADR

年龄组/岁	男		女		n/例	构成比/%
	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%		
≤10	1	0.74	1	0.74	2	1.48
10~20	2	1.48	2	1.48	4	2.96
20~30	0	0.00	2	1.48	2	1.48
30~40	5	3.70	4	2.96	9	6.67
40~50	4	2.96	7	5.19	11	8.15
50~60	6	4.44	14	10.37	20	14.81
60~70	8	5.93	19	14.07	27	20.00
70~80	18	13.33	24	17.78	42	31.11
>80	6	4.44	12	8.89	18	13.33
总计	50	37.04	85	62.96	135	100.00

2.2 注射剂品种分析

该院共使用 26 种注射剂,其中灯盏细辛注射液、鸦胆子油乳注射液、注射用丹参(冻干)、消痔灵注射液、参附注射液、注射用丹参多酚酸盐、艾迪注射液、脉络宁注射液等 8 种注射剂没有出现 ADR;18 种中药注射剂出现 ADR,其中 7 例同时使用了两种中药注射剂,发生 ADR 的注射剂见表 2。

表 2 发生 ADR 的中药注射剂

Table 2 ADR times of each TCMI

药品名称	n/例	构成比/%
红花注射液	1	0.70
醒脑静注射液	1	0.70
肾康注射液	1	0.70
康莱特注射液	1	0.70
复方苦参注射液	2	1.41
华蟾素注射液	2	1.41
参芪扶正注射液	2	1.41
丹红注射液	3	2.11
清开灵注射液	3	2.11
消癌平注射液	3	2.11
苦碟子注射液	5	3.52
注射用灯盏花素	9	6.34
生脉注射液	8	5.63
注射用血塞通(冻干)	9	6.34
注射用血栓通(冻干)	10	7.04
痰热清注射液	17	11.97
注射用双黄连(冻干)	25	17.61
舒血宁注射液	40	28.17
总计	142	100.00

2.3 与其他注射剂联用发生 ADR

中药注射剂在临床治疗中常与其他药品联合使用,如西药、中成药等^[5],也有两种中药注射剂联用^[6],以便取得更好的临床疗效。该院发生的 135 例中药注射剂 ADR 病例中存在大量的注射剂联用情况,并且有 7 例患者同时使用了两种中药注射剂,具体情况见表 3。

2.4 中药注射剂临床用药情况

药品说明书是临床合理用药的重要依据,但是中药注射剂说明书存在着主要成分不明,功能主治表述不清,用法用量不规范,不良反应、药理作用、配伍禁忌等不明确的现象^[7]。北京中医药大学东方

医院 135 例 ADR 病例中, 存在部分未按说明书用药的情况, 其中超剂量使用 7 例, 配液不当 55 例, 包括溶媒选择不当、配制浓度不当等, 见表 4。

2.5 ADR 累及系统器官

中药注射剂引发的 ADR 临床表现多样, 既与

药品相关, 也和患者的个体差异密切相关。主要包括典型输液反应与累及系统和器官, 其中典型输液反应 19 例 (占 14.07%), 涉及系统和器官的 ADR 以皮肤及其附件损伤的 116 例, 构成比最高 (44.44%), 见表 5。

表 3 发生 ADR 中药注射剂与其他注射剂联用情况

Table 3 Combination of TCMI with other injections for ADR

联用药品类别	联合用药 ADR 具体情况	n/例	构成比/%
中药注射剂	舒血宁与丹红、灯盏花素联用各 1 例; 舒血宁与血栓通联用 2 例; 苦参与康莱特联用 1 例; 灯盏花素与痰热清、生脉联用各 1 例。	7	5.19
抗生素注射剂	头孢呋辛、左氧氟沙星、头孢西丁、头孢唑肟、莫西沙星等	17	12.59
其他注射剂	白蛋白、羟乙基淀粉、天麻素、马来酸桂哌齐特、银杏叶提取物、银杏达莫等	20	14.81

表 4 发生 ADR 的中药注射剂未按说明书用药情况

Table 4 ADR of TCMI that not in accordance with the instructions

用药不当类型	用药不当具体情况		
	药品名称	说明书规定	实际用药
超剂量使用	复方苦参注射液	静脉滴注 12 mL/次	静脉滴注 15 mL/次
	注射用灯盏花素	静脉滴注 20~50 mg/次	静脉滴注 100 mg/次
	生脉注射液	静脉滴注 20~60 mL/次	静脉滴注 100 mL/次
溶媒选择不当	华蟾素注射液	用 5% 的葡萄糖注射液配制	用氯化钠注射液配制
	舒血宁注射液	用 5% 的葡萄糖注射液配制	用氯化钠注射液配制
配制浓度不当	生脉注射液	用 250~500 mL 溶媒配制	用 100 mL 溶媒配制
	注射用双黄连 (冻干)	用 500 mL 溶媒配制	用 250 mL 溶媒配制

表 5 不良反应累及系统器官分布情况和构成比

Table 5 Distribution of systemic organs of ADR

累及系统器官	主要临床表现	n/例	构成比/%
典型输液反应	寒战、高热、多汗	19	4.07
皮肤及附件	皮疹、瘙痒、局部红肿、注射部位疼痛	60	44.44
消化系统	恶心、呕吐、腹痛、肝功能异常、反酸、烧心	11	8.15
循环系统	输液性静脉炎、潮红、水肿、紫癜、心悸	23	17.04
呼吸系统	胸闷、憋气、呼吸困难	10	7.41
神经系统	四肢麻木感、脊柱僵直、头晕	12	8.89

2.6 ADR 预后与转归

发生 ADR 的 135 例患者全部痊愈, 其中 75 例患者立即停药, 未予治疗, 症状自动缓解消失; 60 例患者经过西替利嗪、氯雷他定、地塞米松、甲泼尼龙等药物相应的治疗后痊愈, 无死亡病例。

3 讨论

3.1 ADR 的人群特点及个体差异

我院发生中药注射剂 ADR 的患者集中在 60 岁

以上人群, 与我院就诊人群的年龄分布较为一致, 此类人群 ADR 占比偏高与用药基数大有密不可分的关系。40 岁以上的各年龄组中, 女性患者的 ADR 发生率略高于男性患者, 与文献报道的发生特点较为相似^[8], 可能与患者的个体差异、激素水平相关。

中药注射剂因为生产工艺原因, 而含有大量的免疫原性物质, 如蛋白质、鞣制、不溶性微粒、大分子辅料等, 这些抗原性物质进入体内后会引发过

敏反应,从而导致 ADR 的发生。有研究表明,过敏体质患者发生药物过敏反应的概率是无药物过敏史患者的 4~10 倍,属于 ADR 的高危人群^[9]。

此外,ADR 的发生还与患者的健康状况和用药情况相关,如伴有可影响药物代谢的肝肾疾病,或服用此类药物可能会影响药物的体内代谢,增加 ADR 发生率^[10]。

3.2 药物因素导致 ADR

中药注射剂多在 20 世纪 80 年代前后研制,受当时科技水平限制,生产工艺导致其致敏性。中药注射剂原料来源于天然药物,有复杂的物质基础,很难达到化学药品注射剂那样精纯,其有效成分通常为混合物或大分子物质,还具有多组分多靶点的特点,因此中药注射剂引发的 ADR 多与中药注射剂本身的免疫原性有关。

我院发生 ADR 的中药注射剂主要为清热解毒类和活血化瘀类注射剂。以清热解毒类药物为例,如双黄连、清开灵、痰热清等注射剂,活性成分均含有绿原酸,但绿原酸还有半抗原性,与血清蛋白结合的产物具有高度致敏活性^[11]。葛根素是一种难溶于水的成分,在葛根素注射液生产中常添加助溶剂丙二醇,其引发的溶血过敏反应可能是由辅料丙二醇造成的^[12]。鱼腥草注射液是由鲜鱼腥草经水蒸气蒸馏 2 次而制成的中药注射液,蒸馏液中含有 50 多种成分^[13],且其有效成分之一鱼腥草素化学性质不稳定,极易发生聚合,也有研究显示鱼腥草注射液中的过敏原包括辅料聚山梨酯-80^[14]。

3.3 不合理用药导致 ADR

由于老年患者生理功能减退,往往同时合并多种疾病,需要多种药物联合治疗,中药注射剂在临床应用时不可避免的与其他药品联合使用。我院 135 例患者中存在 17 例与抗生素联用的情况,并且存在有与白蛋白等生物制剂联用的情况,增加了其 ADR 的发生^[15]。

《中药注射剂临床使用基本原则》提出后,我院中药注射剂已经杜绝与其他药物的混合配伍,在一定程度上降低了 ADR 的发生。由于很多中药注射剂研发时政策法规尚不健全,药物的有效性、安全性及临床定位等均缺乏研究数据支持,直接导致中药注射剂说明书存在缺陷^[16]。我院涉及的临床使用问题在一定程度上都与药品说明书内容不严谨相关,如上文所述,复方苦参注射液的规格为 5 mL/支,说明书的用量为 12 mL/次,说明书中的用量缺

少临床试验的根据,且给临床使用时的分剂量操作带来不便。

4 中药注射剂的使用建议

中药注射剂在临床治疗中对某些疾病具有合成药与口服药无法达到的疗效,特别是其在心脑血管病等急症、重症领域的作用不容忽视。中药注射剂的如果要走出国门,被各国患者接受,必须加强其基础研究和临床使用规范。

4.1 优化中药注射剂的生产工艺

目前,有些中药注射剂的生产工艺还较为落后,不同批次间的中药注射剂质量差异较大^[17]。随着注射剂生产技术的逐步提升,特别是针对稳定性差、不溶性微粒超标、辅料种类复杂等问题,中药注射剂生产工艺急需优化。严格控制中药注射剂的质量,保证品质的稳定性,才能在一定程度上降低中药注射剂的免疫原性,降低其 ADR 的发生率。

4.2 开展中药注射剂上市后再评价工作

在这些发生 ADR 的中药注射剂中,很多品种没有经过严格的临床试验,当时法规的不健全导致了中药注射剂缺乏系统的临床研究,上市后再评工作是中药注射剂的现实需要,以弥补研发过程中临床证明缺乏的不足^[18]。需要通过中药上市后再评价工作,给中药注射剂制定合理的临床用法用量,进一步考察其适应症,研究其药理作用的机制、禁忌症等,进而全面修订药品说明书,使其能真正成为临床规范使用中药注射剂的依据。

4.3 临床规范使用中药注射剂

我院在中药注射剂临床使用过程中,应增强个体化用药意识,谨慎联合用药。并且继续秉承优良传统,积极鼓励临床药师对中药注射剂进行重点用药监护^[19]。通过临床药师的介入,严格按照《中药注射剂临床使用基本原则》用药,从多方面解决问题,促进中药注射剂在临床中安全、有效地使用。

参考文献

- [1] 吴嘉瑞,张冰,高鹏. 2007—2008 国内期刊中药注射剂不良反应回顾性研究 [J]. 中国执业药师, 2009, 6(10): 13-15.
- [2] 张慧慧,张丽,牛焕敏,等. 灯盏细辛制剂在脑血管病治疗中的应用 [J]. 吉林中医药, 2016, 36(9): 941-944.
- [3] 薛斐然,华国栋,张彦丽,等. 苦碟子注射液联合奥扎格雷钠注射液治疗脑梗死有效性的系统评价[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1797-1800.
- [4] 卫生部,国家食品药品监督管理局,国家中医药管理

- 局. 中药注射剂临床使用基本原则 [S]. 2008.
- [5] 茆红霞, 金灵青, 刘双春. 硫酸氨基葡萄糖联合参麦注射液治疗膝骨性关节炎的疗效研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2017, 2(5): 560-564.
- [6] 李 威, 任建素, 倪晖君. 丹红注射液联合参麦注射液辅助治疗气阴两虚型慢性心力衰竭 45 例临床观察[J]. 中医杂志, 2015, 56(22): 1942-1946.
- [7] 孟 菲, 李学林. 中药注射剂说明书存在问题及分析 [J]. 中国药房, 2011, 22(27): 2587-2589.
- [8] 白 琳, 杨恒毅, 刘 芳. 等. 我院 145 例中药不良反应报告分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(6): 560-562.
- [9] 黄 艳. 中药注射剂静脉滴注所致不良反应的原因及预防措施 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(8): 178-179.
- [10] 梅全喜, 曹俊岭. 中药临床药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 258-260.
- [11] 张 冰, 吴嘉瑞. 关于中药注射剂安全性问题的思考 [J]. 临床药物治疗杂志, 2006, 4(6): 14-18.
- [12] 邢希旺, 李永吉, 冯宇飞, 等. 中药注射剂致敏性与生产工艺相关性探讨 [J]. 中医药信息, 2012, 29(6): 52-54.
- [13] 张东风. 鱼腥草事件带给我们的思考 [J]. 中国中医药报, 2006, 2(6): 21.
- [14] 安 丹, 陈 聪, 廖 雪, 等. 鱼腥草注射液中过敏原成分 [J]. 沈阳药科大学学报, 2011, 28(4): 305-309.
- [15] 龙丽萍, 周于禄, 阳国平. 309 例老年人严重药品不良反应报告分析 [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(1): 26-30.
- [16] 商洪才, 张伯礼, 李幼平. 上市后中成药再评价临床定位的原则和方法——基于循证医学的理念 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(9): 887-891.
- [17] 尚春成, 郭冬梅. 2011—2014 年我国中药注射剂不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(8): 1046-1050.
- [18] 王 昕, 苏 霞, 于 杰, 等. 中药上市后再评价的临床定位与若干思考 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(20): 2893-2897.
- [19] 华国栋, 巩 颖, 张彦丽, 等. 临床药师开展苦碟子注射液药学监测情况及分析 [J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(11): 1039-1040.