

2009 年 8 月—2012 年 8 月武警上海市总队医院的中药注射剂致不良反应分析

吴广通, 张夏华, 米 丽

武警上海市总队医院 药剂科, 上海 201103

摘要: **目的** 探讨中药注射剂不良反应的发生率及其临床表现类型, 分析武警上海市总队医院中药注射剂发生不良反应的影响因素。**方法** 通过回顾性分析武警上海市总队医院 2009 年 8 月—2012 年 8 月发生中药注射剂不良反应的病历, 收集中药注射剂不良反应详细病案, 使用计量学方法对病案资料进行整理。**结果** 在病例中怀疑中药注射剂不良反应 117 例, 其中男性 58 例, 女性 59 例; 60 岁以上患者不良反应发生率最高, 为 48.72%, 且其治愈时间与其他各组相比显著延长 ($P < 0.05$); 不良反应发生在用药后 10~30 min 较多, 占 41.03%; 2 种以上药物联合应用时发生不良反应占 61.54%; 中药注射剂引发不良反应的主要表现为皮肤损害和心血管循环系统症状, 其中以皮肤损害比例最高, 达 55.56%, 循环系统症状占 23.93%。较严重的不良反应有过敏性休克、喉头水肿、呼吸困难等。造成中药注射剂不良反应构成比最高的为喜炎平注射液 69 例, 占 58.97%。**结论** 熟练掌握中药注射剂的不良反应, 积极应对不良反应, 有利于提高中药注射剂的合理使用水平, 提高临床疗效, 做到安全、合理用药。

关键词: 中药注射剂; 不良反应; 回顾性分析; 预防

中图分类号: R286.0 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)05-0787-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2013.05.035

Analysis on adverse drug reactions induced by Chinese materia medica injections during August, 2009—August, 2012 in Shanghai Armed Police Corps Hospital

WU Guang-tong, ZHANG Xia-hua, MI Li

Department of Pharmacy, Shanghai Armed Police Corps Hospital, Shanghai 201103, China

Abstract: **Objective** To evaluate the characteristics and patterns of adverse drug reaction (ADR) induced by Chinese materia medica injections (CMMI) in Shanghai Armed Police Corps Hospital. **Methods** Statistical data from August 2009 to August 2012 were analyzed. The categories of ADR induced by CMMI were statistically analyzed by systematic evaluation and retrospective analysis. **Results** Cases (117) of ADR were suspected CMMI, 58 male and 59 female patients; Elderly (>60 years) patients with a higher incidence of ADR, accounting for 48.72%, and the healing time compared with the younger patients was significantly longer ($P < 0.05$); ADR mostly occurred in 10—30 min after administration, accounting for 41.03%; Combination therapy accounted for 61.54% of ADR; Xiyanping injection had the highest ratio of ADR (69 cases), accounting for 58.97% of the total number of reported ADR. The major ADR were skin damage (55.56%) and circulatory system symptoms (23.93%). The bad responses such as allergic shock, laryngeal edema, and dyspnoea were severe, which were mainly caused by allergy. **Conclusion** It is useful to improve the level of rational usage of CMMI by mastering ADR of CMMI, so as to improve the clinical efficacy and safety and use the drugs rationally.

Key words: Chinese materia medica injections; adverse drug reactions; retrospective analysis; prevention

中药注射剂为中国所特有, 具备传统中药剂型不可替代的优点, 在临床上使用广泛, 具有独特的优势。但随着中药注射剂的药物品种增多、使用范围增广, 关于其不良反应也已屡有报道。如何合理地使用中药注射剂, 发挥其独特的治疗作用, 同时又减少不良反应的发生是一个亟待解决的问题。然

而, 检索国家 FDA 网站发现, 2012 年药品不良反应报告按照药品类别统计, 化学药占 81.6%、中药占 17.1%、生物制品占 1.3%。按照药品剂型统计, 注射剂占 56.7%, 口服制剂占 39.5%, 其他制剂占 3.8%。2012 年全国药品不良反应监测网络共收到中药注射剂报告 10.3 万例次, 同比增长 58.2%, 其中

收稿日期: 2013-06-18

作者简介: 吴广通, 副主任药师, 硕士, 主要从事临床药学工作。Tel: (021)51724377 E-mail: zw@pubsci.com

严重报告 5 500 余例次, 同比增长 37.2%。2012 年中药注射剂不良反应占比中药不良反应已超过 70%, 相比 2010 年的 50% 提升十分明显。

随着中药注射剂品种的开发和临床应用增多, 中药注射剂使用的安全性问题越来越受到药品监督管理部门和临床医务人员的关注, 如何保障临床使用的安全性是一个重要的研究课题^[1-2]。为减少中药注射剂的药物不良反应 (adverse drug reaction, ADR), 保证其临床应用安全有效, 对武警上海市总队医院药剂科 2009 年 8 月—2012 年 8 月间 117 例中药注射剂的 ADR 进行回顾性分析, 旨在为临床准确、合理、安全应用中药注射剂提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2009 年 8 月—2012 年 8 月共收到武警上海市总队医院门诊输液室、急诊观察室、住院病房上报的中药注射剂不良反应报告 117 例。

1.2 方法

对 117 份中药注射剂不良反应报告病例中患者的性别、年龄、药品不良反应发生时间、涉及药品类别和名称、累及器官/系统、临床表现及临床治愈时间等进行总结分析。

本研究对所有不良反应病例按照药物不良反应类别进行分类, 中药不良反应的判断等根据卫生部发布的《药品不良反应报告和检测管理办法》中制订的标准进行^[3]。其中, 对药品不良反应的定义是: 合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关或者意外的有害反应。一般分为两种类型: 一种是指药品药理作用的加强和延长; 另一种是在具体病人身上发生, 很难预测的不良反应。严重的药品 ADR 可威胁患者生命甚至造成死亡。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件, 结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料比较用 χ^2 分析和 t 检验, 计数资料以百分率表示, 比较用 t 检验。

2. 结果

2.1 患者年龄、性别分布

117 份病历, 其中男性 58 例, 女性 59 例, 男女比例差异无统计学意义; 所有 ADR 发生人群中, 60 岁以上患者发生率最高, 达 48.72%, 其次为 10 岁以下患者, 为 26.50%; 年龄 60 岁以上患者治愈时间与其他各组患者相比明显延长, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 患者性别与年龄分布

Table 1 Distribution of genders and ages

年龄/岁	男性/例	女性/例	合计/例	比例/%	治愈时间/d
<10	14	17	31	26.50	4.5±1.6
10~20	4	4	8	6.84	5.4±3.1
20~40	5	4	9	7.69	3.5±2.2
40~60	7	5	12	10.26	5.8±4.9
>60	28	29	57	48.72	11.5±3.2*
总计	58	59	117	100.00	—

与其他各组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 患者 ADR 发生时间分布

117 例中药注射剂不良反应中, 药品不良反应发生时间在患者用药 10~30 min 者 48 例, 比例最高, 达 41.03%, 其次为 30~60 min 者 21 例, 比例为 17.95%, 见表 2。

表 2 ADR 发生时间分布

Table 2 Time distribution of ADR

时间分布	例数/例	构成比/%
<10 min	7	5.98
10~30 min	48	41.03
30~60 min	21	17.95
1~12 h	12	10.26
12~24 h	9	7.69
>24 h	20	17.09

2.3 既往不良反应发生情况及合并用药情况

117 例中药注射剂不良反应中, 既往有家族或个人过敏史者 9 例, 占总数的 7.69%。

2 种以上药物联合应用时发生 ADR 者 72 例, 占 61.54%, 表明合并用药可增加中药注射剂不良反应的发生率。中药与中药配伍或中西药配伍, 都可能增加不良反应的发生率。有的中药注射剂在与常用输液配伍后, 也可产生发热或过敏等不良反应。

2.4 累及器官/系统及临床表现

不良反应临床表现类型主要为皮肤及其附件损害, 以皮疹、瘙痒等常见的药疹症状为主要表现, 占 55.56%。其次为循环系统损害, 占 23.93%, 主要包括各类心慌心悸、胸闷和心电图紊乱等。其中, 以皮肤损害短期 (3 d 内) 治愈率最低, 占 38.46%, 而消化系统短期治愈率最高为 100%。较严重的不良反应有过敏性休克、喉头水肿、呼吸困难等, 主要原因是由变态反应所致。见表 3。

表 3 ADR 累及器官/系统及临床表现

Table 3 Organ/system involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例数/例	比例/%	3 d 治愈率/%	临床表现
皮肤及其附件	65	55.56	38.46	斑丘疹、荨麻疹、药疹、注射部位瘙痒、脓肿
循环系统	28	23.93	71.43	心慌心悸、胸闷、心电图紊乱
过敏样反应	6	5.13	66.67	全身性过敏症状、过敏性休克
呼吸系统	7	5.98	75.00	呼吸困难、气促、咳嗽、喉头水肿
神经系统	5	4.27	80.00	头痛头晕、精神烦躁
消化系统	9	7.69	100.00	恶心呕吐、腹痛腹泻
代谢和营养障碍	1	0.85	34.71	低血糖反应、水肿、多汗
肌肉骨骼系统	3	2.56	14.68	关节痛
全身性	11	9.40	10.24	全身不适、发热、恶心、呕吐、寒战
其他	2	1.71	35.65	口唇麻木、手足麻木、双眼睑水肿

2.5 发生不良反应较高的品种

在 117 例病例中,共涉及到 11 种中药注射剂,前 5 个品种分别为喜炎平注射液 69 例 (58.97%)、生脉注射液 12 例 (10.26%)、疏血通注射液 10 例 (8.55%)、痰热清注射液 8 例 (6.84%)、参芪扶正注射液 5 例 (4.27%)。

3 讨论

3.1 中药注射剂 ADR 性别、年龄分析

中老年患者出现不良反应的几率较大,主要集中在 60 岁以上人群。老年人的机体免疫功能逐渐降低,且各系统 (尤其是中枢神经系统) 的药物敏感性均有所增高,药动学的体内改变,可使血药浓度保持较高水平,即使小剂量服药也可导致严重不良反应的发生。因此,对老年患者临床用药应当更加小心谨慎,必要时应进行药物血药浓度监测。

3.2 给药时间与中药注射剂 ADR 的相关性

117 例中药注射剂引起不良反应的发生时间呈多样性,从首次给药后 10 min 以内到 24 h 后都有发生。发生时间与不良反应临床表现也有一定的相关性,如发热、过敏性反应多发生在给药后 30 min,而高血压、溶血反应、肌肉骨骼系统损害多发生在给药 24 h 后。中药注射液易发生过敏反应,建议医护人员在用药前应详细询问患者的过敏史,过敏体质者慎用或者禁用,老人、儿童、肝肾功能异常等特殊人群和初次使用中药注射剂的患者应慎重使用,使用过程中应加强监测。用药过程注意缓慢滴注,特别是开始 30 min 内要密切监护用药反应,如发现异常应立即停止用药并采取积极的救治措施。

3.3 患者药物不良反应史和药物联用情况与 ADR 的相关性

117 例 ADR 报告中,既往发生过药物不良反应的患者有 9 例,占 7.69%。因此,在使用中药注射剂前应详细询问患者药物不良反应及过敏史情况,以减少和防止 ADR 的发生。

2 种以上药物联合应用时发生 ADR 者 72 例,占 61.54%,提示中药注射剂和其他药物联合应用时可增加不良反应的发生率,因此,在用药时应特别注意患者联合用药的情况。

3.4 ADR 临床表现特点

中药注射剂含杂质较多,其引发的不良反应临床表现多样、轻重不一,主要包括过敏反应、消化道反应、输液反应等多种临床症状^[4-7]。本研究中发现,皮肤及其附件损害在在中药注射剂不良反应中较为常见,表现为斑丘疹、荨麻疹、药疹、注射部位瘙痒、脓肿等;且其 ADR 发生后短期的临床治疗效果不佳。其次为循环系统受累较多,主要表现为心慌心悸、胸闷、心电图紊乱,但多数患者经停药、对症等治疗后迅速好转治愈。《中国药典》将中药注射剂定义为将中药材进行提取、纯化后制成的可注入人体内的溶液、乳状液,或是溶液粉末等。而中药药剂学理论中将其定义为以中医药理论为指导,使用现代科学技术,从中药中提取出有效物质,然后制成的注射剂。与多数研究一样^[8-13],本研究同样显示中药注射剂 ADR 临床表现类型复杂,因此推测在中药注射剂中各种添加剂成分和杂质可能是其不良反应产生的多样性和多种临床表现的重要原因。

3.5 发生 ADR 的中药注射剂品种分布

本次所调研的 117 例中药注射剂 ADR 中, 主要集中在具有清热解毒、益气养阴功效, 与化学药物联用可发挥增加疗效、提高患者免疫功能作用等品种。发生率前 5 个品种不良反应达 104 例次, 说明中药注射剂发生 ADR 具有多发性和普遍性的特点。

4 结语

中药注射剂的成分和加工工艺还是存在一些问题, 为了更好地促进中药注射剂的药品质量, 药品生产企业要加强研究, 改善中药注射剂的生产工艺, 新技术新工艺在中药注射剂的研究与生产中的突破, 提高中药注射剂的生产水平及技术含量, 同时要要对中药注射剂进行上市后安全性有效性处方组成功能主治等内容的再评价。

临床治疗中医师应当严格按照药品说明书上的用法用量, 按照规定的浓度配液, 不要随意加大剂量。中药注射剂不宜与西药同时使用, 以免两者之间容易发生配伍禁忌, 产生不良反应^[14-18]。同时, 在使用过程中, 密切观察患者的反应, 加强用药监护和应急抢救准备。

综上所述, 严格审批中药注射剂以及其新药的质量标准, 完善国家药品注册制度, 加强安全监管, 建立完善的药物的不良反应监测制度, 才能从根源上解决中药注射剂的不良反应问题。

参考文献

- [1] 卞兆祥, 商洪才, 吴泰相, 等. 中药注射剂不良反应/不良事件的反思 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 116-121.
- [2] 梁 燕. 中药注射剂在临床合理应用的分析 [J]. 江苏医药, 2011(12): 1478-1479.
- [3] 药品不良反应报告和检测管理办法 [EB/OL]. (2011-05-04). [2013-06-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/>

CL0053/62621.html

- [4] 林 强, 张 纾. 270 例喜炎平注射液不良反应/事件病例报告的分析 [J]. 中国药物警戒, 2012, 9(12): 751-754.
- [5] 舒祝明, 王建平. 中药注射剂的不良反应与我院安全用药对策 [J]. 中国药业, 2011, 20(18): 52-55.
- [6] 董立财, 王艳宏, 吕邵娃, 等. 中药注射剂致敏物质筛选方法 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 237-239.
- [7] 刘志强. 中药注射剂的不良反应 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(30): 196-197.
- [8] 瞿艳红. 114 例中药注射剂药品不良反应报告分析 [J]. 中国药业, 2012, 21(17): 49-50.
- [9] 孙世光, 孙晓迪, 闫 荟, 等. 医院高危中药注射剂管理及目录筛选的探讨与研究 [J]. 中国医药, 2012, 7(8): 1050-1052.
- [10] 孟祥英. 中药注射剂的不良反应及其研究进展 [J]. 中国保健营养, 2012, 22(4): 599-600.
- [11] 朱丽莎, 杨思芸, 屈马静等. 153 例药品不良反应报告的分析 [J]. 重庆医学, 2012, 41(7): 707-709.
- [12] 高 利. 从中药注射剂的不良反应看其使用时的辨证论治 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(2): 67-68.
- [13] 于栋伟, 顾琴华, 卢恒清, 等. 中药注射剂临床安全使用的管理规范 [J]. 医药导报, 2012, 31(7): 962-965.
- [14] 苏广珠, 贺 坤. 中药注射剂的不良反应及预防对策 [J]. 中医临床研究, 2012, 04(15): 104-105.
- [15] 孙凤娟. 280 例中药注射剂不良反应分析 [J]. 北京中医, 2012, 31(6): 464-465.
- [16] 柴有新. 浅谈中药注射剂的不良反应与合理使用 [J]. 健康必读: 中旬刊, 2012, 11(8): 109-110.
- [17] 马 卉. 几种常用中药注射剂不良反应及防治 [J]. 世界中医药, 2011, 6(6): 532-533.
- [18] 郭旭辉, 张 娜, 李林森. 中药注射剂不良反应原因分析及对策 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(3): 216-219.