

## 2013—2015年上海市嘉定区中心医院中药注射剂不良反应分析

李学庆<sup>1</sup>, 仇晓威<sup>1</sup>, 沈 婕<sup>1</sup>, 马维娜<sup>1</sup>, 索丽霞<sup>2\*</sup>

1. 上海市嘉定区中心医院 药剂科, 上海 201800

2. 上海市嘉定区中心医院 内分泌科, 上海 201800

**摘要:** **目的** 探讨上海市嘉定区中心医院中药注射剂致不良反应(ADR)发生的成因和特点, 为临床合理用药提供参考。**方法** 对2013—2015年上海市嘉定区中心医院临床上报的65例中药注射剂ADR报告进行统计分析。**结果** 65例ADR报告中, 女性比例略高于男性, 年龄主要集中在50~60岁; 无过敏史的患者49例, 构成比为75.38%; 最易引发ADR的药品为血栓通注射液、参麦注射液、骨肽注射液; 静脉滴注后1~7d发生ADR的例数最多; 以皮肤及附件损害、全身损伤较为多见, 所占构成比分别为61.54%、20.00%; 59例(90.77%)与其他药物联合用药。**结论** 临床应加强中药注射剂ADR的监测与上报工作, 以保障合理用药与患者安全。

**关键词:** 中药注射剂; 不良反应; 合理用药

**中图分类号:** R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)06-0909-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.042

## Analysis on adverse reactions of traditional Chinese medicine injections in Shanghai Jiading District Central Hospital during 2013 — 2015

LI Xue-qing<sup>1</sup>, QIU Xiao-wei<sup>1</sup>, SHEN Jie<sup>1</sup>, MA Wei-na<sup>1</sup>, SUO Li-xia<sup>2</sup>

1. Department of Pharmacy, Jiading District Central Hospitals, Shanghai 201800, China

2. Department of Endocrinology, Jiading District Central Hospitals, Shanghai 201800, China

**Abstract: Objective** To explore the causes and characteristics of adverse drug reactions (ADR) caused by traditional Chinese medicine injections in Shanghai Jiading District Central Hospital, and to provide reference for improving clinical rational drug use.

**Methods** ADR reports (65 cases) induced by traditional Chinese medicine injections in Shanghai Jiading District Central Hospital from 2013 to 2015 were analyzed statistically. **Results** Among ADR reports (65 cases), women with ADR induced by traditional Chinese medicine injections were more than men, and more were focused on 50 — 60 years old. There were 49 cases of patients without history of allergies, accounting for 75.38%. The drugs most easily triggering ADR were Xueshuantong Injection, Shenmai Injection, and Ossotide Injection. The most cases occurred during 1 — 7 d after the intravenous drip. The main ADR were skin and its appendages injury (61.54%) and systemic injury (20.00%). There were 59 cases (90.77%) of ADR caused by combination with other drugs. **Conclusion** More attention should be paid on the ADR monitoring and reporting of traditional Chinese medicine injections to promote clinical rational use and safe medication.

**Key words:** Chinese medicine injections; adverse drug reactions; rational drug use

随着中药注射剂的应用发展, 其药品不良反应(ADR)报告日渐增多, 其安全性也受到了社会广泛关注。国家食品药品监督管理总局(CFDA)于2008年12月24日发布的《中药注射剂临床使用基本原则》明确指出中药注射剂使用安全性及合理用

药问题。然而2009年后中药注射剂药品不良反应/事件文献报道数量进入高峰平台期。2010年又相继发布了《中成药临床应用指导原则》和《医院处方点评管理规范(试行)》规定, 但2015年CFDA公布数据表明中药注射剂安全问题日益严峻<sup>[1]</sup>, 中药

收稿日期: 2016-03-10

作者简介: 李学庆(1970—), 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学、中药研究与开发。E-mail: lixueqinglxq@163.com

\*通信作者 索丽霞(1971—), 女, 博士, 主任医师, 临床医学。Tel: (021)67073215 E-mail: Suolx2001@163.com

注射剂安全问题已经成为医疗安全工作关注的焦点。上海市嘉定区中心医院是嘉定地区规模最大的综合医院,分析本院中药注射剂 ADR 成因及特点,减少中药注射剂 ADR 发生,是强化本地区中药注射剂安全管理,促进合理使用中药注射剂必要而紧迫的工作。本院作为区域大型的二级甲等综合医院,中药注射剂 ADR 数据也是中药注射剂研究及管理的参考资料。本文通过对中药注射剂安全性问题的探讨,强调对中药注射剂安全性的认识,以加强中药注射剂合理用药管理。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

2003 年 1 月—2015 年 12 月于上海市嘉定区中心医院门急诊、住院病房上报的中药注射剂 ADR 报告 65 例,男 31 例,女 34 例。其内容包含患者年龄、性别、病情、不良反应史,药品名称、剂量和不良反应的治疗,患者不良反应表现、年龄构成及过敏史、救治等多方面。

### 1.2 方法

分析 65 例患者的相关资料,包括患者的性别、年龄构成、ADR 发生数量排在前 10 种的中药注射剂类别及名称、药品不良反应发生时间、累及器官或系统临床表现、ADR 预后等进行统计分析,联合用药情况、ADR 因果关系判断根据原卫生部药品不良反应监测中心制订的标准进行<sup>[2]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 15.0 统计软件,计量资料以  $\chi^2$  表示;计数资料以百分率表示,两组间比较采用 *t* 检验。

## 2 结果

### 2.1 发生 ADR 患者性别和年龄分布

65 例中药注射剂 ADR 中,在性别上,男性 31 例,占 47.69%,女性 34 例,占 52.31%,女性比例略高于男性。从年龄结构上看,主要集中于 50~60 岁,共 15 例,构成比为 23.08%,见表 1。

### 2.2 既往过敏史

有明确过敏史的患者 4 例,占 6.15%,无过敏史的患者 49 例,构成比为 75.38%,不详者 11 例。

### 2.3 引发 ADR 前 10 位的药品分布

中药注射剂 ADR 涉及 26 个品种,排在前 10 位的主要为治疗心脑血管疾病、骨科患者、上呼吸道感染以及抗肿瘤的中药注射剂。引发 ADR 排在前 3 名的分别为血栓通注射液、参麦注射液、骨肽注射液。见表 2。

### 2.4 ADR 的发生时间

中药注射剂 ADR 发生时间差异较大,发生范围为在静脉滴注后 1 min~14 d。中药注射剂迟发性不良反应比例较大,静脉滴注后 1~7 d 发生 ADR 的例数最多,为 39 例,构成比为 60.00%,见表 3。

表 1 患者性别与年龄分布

Table 1 Distribution of genders and ages of patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
<20	0	1	1	1.54
20~30	3	4	7	10.77
30~40	2	6	8	12.31
40~50	8	1	9	13.85
50~60	5	10	15	23.08
60~70	7	1	8	12.31
70~80	3	5	8	12.31
>80	3	6	9	13.85
合计	31	34	65	100.00

表 2 引发 ADR 前 10 位的药品分布

Table 2 Distribution of drugs of top 10 induced ADR

药品名称	例数/例	构成比/%
血栓通注射液	13	20.00
参麦注射液	10	15.38
骨肽注射液	9	13.84
银杏达莫注射液	4	6.15
丹红注射液	4	6.15
丹参酮 II <sub>A</sub> 磺酸钠注射液	4	6.15
丹参注射液	2	6.15
参麦注射液	4	3.08
炎琥宁注射液	2	3.08
疏血通注射液	2	3.08

表 3 ADR 的发生时间分布

Table 3 Time distribution of ADR

发生时间	例数/例	构成比/%
≤5 min	3	4.62
5 min~1 h	5	7.69
1 h~1 d	10	15.38
1~7 d	39	60.00
> 7 d	8	12.31
合计	65	100.00

## 2.5 ADR 累及系统/器官与临床表现

累及系统/器官分类共计 12 项, 有的 ADR 同时

累及多个系统/器官; 以皮肤及附件损害、全身损伤较为多见, 所占构成比分别为 61.54%、20.00%。见表 4。

表 4 ADR 累及系统/器官与临床表现

Table 4 System/organs involved in ADR and clinical manifestations

累及系统/器官	临床表现	例数/例	构成比/%
皮肤及附件	皮疹、荨麻疹、斑丘疹、湿疹加重、皮肤发红、瘙痒	40	61.54
全身	寒战、发热	13	20.00
用药部位	用药部位疼痛、瘙痒、水肿	3	4.70
心血管系统	心悸	1	1.50
中枢及外周神经系统	头晕、头痛、肢体麻木	1	1.50
血小板、出血和凝血障碍	紫癜、静脉炎	1	1.50
肝胆系统	肝功能异常	1	1.50
呼吸系统	憋气胸闷、哮喘、过敏性炎症	2	3.08
交感、副交感神经系统	高血压、心悸、尿潴留	1	1.50
消化系统	恶心、胀气、腹痛	2	3.08
泌尿系统	血尿	0	0.00
视觉	视觉异常	0	0.00

## 2.6 ADR 的分级及预后

共发生中药注射剂不良反应 65 例, 均为一般 ADR, 没有严重不良反应病例上报。ADR 发生后, 均立即停药, 给予相应治疗, 由于及时采取救治措施, 无死亡病例发生, 痊愈 43 例 (66.15%), 好转 22 例 (33.85%)。

## 2.7 伴有合并用药的情况

中药注射剂临床单独使用的较少, 多与溶媒及其他药物联合使用。本次调查中 65 例均与溶媒联用; 59 例 (90.77%) 与其他药物联合用药, 其中 15 例 (23.17%) 联合中药注射剂使用, 44 例 (67.96%) 联合化学药注射剂使用。

## 3 讨论

### 3.1 ADR 的发生与患者人群、病种、用药有关

**3.1.1 ADR 的发生与患者人群有关** 由表 1 可知, 本院中药注射剂 ADR 主要集中于 50~60 岁人群, 女性略高于男性, 中老年比例较高, 未成年人用中药注射剂较少, 小于 20 岁的人群, 占中药注射剂 ADR 发生比率仅为 1.54%。这可能由于 50~60 岁患者使用中药注射剂数量大, 而导致不良反应数量相对较多。80 岁以上年龄段的 ADR 发生率也相对较高, 提示老年患者是不良反应发生的高危人群, 本院应加强对 50~60、80 岁以上年龄段人群的用药监护。

**3.1.2 ADR 的发生与病种分布有关** 本院引发 ADR 前 10 名的中药注射剂中活血类有 6 种, 补益类有 3 种, 清热类有 1 种。活血类、补益类、清热类中药注射剂在临床上使用最为广泛, 涉及的用药患者数目很大, 患者的病种、体质状况也是产生不良反应的重要因素。2014 年 CFDA 公布中药注射剂 ADR 排名前 5 位的品种分别是清开灵注射液、参麦注射液、血塞通注射液、血栓通注射液和丹参注射液<sup>[1]</sup>。本院排在前 3 位的分别为血栓通注射液、参麦注射液、骨肽注射液。本院药品不良反应报告病种, 内科用药、骨伤科用药排在前两位, 与 CFDA 统计相同, 前 3 名中有两种含有人参皂苷类成分。

2016 年 1 月 5 日, CFDA 针对血栓通品种发布了 2016 年第 2 号文件, 特别提出血塞通注射液和血栓通注射液说明书修订要求, 从不良反应、禁忌、注意事项 3 个方面对说明书进行补充。特别指出对人参和三七过敏者禁用; 对本品过敏者禁用; 出血性疾病急性期禁用<sup>[3]</sup>。

**3.1.3 ADR 的发生与用药方法有关** 在本院的不良反应报告中发现, 即使同一药物根据说明书用药, 不同的用法之间, 不良反应发生也存在明显的差异。根据血栓通说明书的用药方法, 本院上报的 ADR 报告中血栓通注射液用法为 450 mg/次, 500 mL 生理盐水稀释, 1 次/d; 然而 150~250 mg/次, 250 mL

生理盐水稀释, 1~2 次/d, 却没有不良反应报告。本院血栓通注射液不良反应高发, 明显与 450 mg/次给药方式有关。山东淄博中医院 2014 年文献报道也发现相同问题, 并指出注射用血栓通每日剂量用到 450 mg, 或超剂量、超疗程用药易导致药物蓄积, 增加不良反应。浓度的增加影响微粒增多, 也会刺激血管引发不良反应<sup>[4]</sup>。可见, 血栓通注射剂说明书中的给药方法, 还有必要进一步深入研究, 以便在说明书中对用法、用量进行严谨的指示说明。由于个体差异, 每个人对药物敏感性及代谢水平不同, 而本院使用血栓通注射液时, 不同年龄、体质量、性别患者的用法、用量几乎没有差异, 说明临床对个体用药认识不足, 辨证论治水平有待改进。

**3.1.4 ADR 的临床表现及预后** 中药注射剂在根据说明书合理用药时发生的 ADR, 多为一般的不良反应。本院上报的中药注射剂 ADR 均为一般不良反应, 发病时间为 1 min~14 d, 以皮肤及其附件损害最多, 患者发生 ADR 后, 均立即停用可疑药物后, 并给予相应治疗, 患者均好转, 没有出现重大伤亡事件, 说明在合理使用中药注射剂时只要注意用药监护, 及时救治, 大部分不良反应预后良好, 合理使用中药注射剂, 安全性是有保障的, 但限于认知及技术水平, 是否存在远期的隐性不良反应尚无法判断, 隐蔽性的远期不良反应及可能存在认识的不足也需要引起重视。

## 3.2 中药注射剂发生 ADR 的影响因素

**3.2.1 质量是中药注射剂 ADR 的最根本因素** 中药注射剂的有效成分、杂质、表面活性剂、溶媒等内溶物及其稳定性与中药注射剂的质量密切相关, 大部分中药注射剂不是单一成分, 因原材料的质量、技术工艺等差异, 甚至同一药厂的不同批次药品质量都不一致, 尤其是生产管理与产品质量控制技术缺陷, 常导致杂质过多、稳定性差等问题; 还有对中药注射剂安全性认识不足, 而质量标准低, 导致注射液质量低; 低质量的中药注射剂曾经引起严重不良反应事件, 中药注射剂的质量标准需要不断完善。提高中药注射剂质量是减少中药注射剂 ADR 发生的首要工作<sup>[5]</sup>。

《中国药典》是体现国家医药产业发展水平的重要法典, 其对中药注射剂的质量标准不断完善, 促进了中药注射剂的质量提高。通过国家政策、开展中药注射剂安全性注册登记研究, 逐渐建立“大品种”, 淘汰“小品种”, 是引导中药注射剂健康理性

发展, 提高质量的有效措施。

**3.2.2 流通、应用环节可影响中药注射剂质量** 储存、调配、药物配伍应用、溶媒选择不合理因素会影响中药注射剂的稳定性, 导致质量下降, 主要集中在不溶性微粒超标、澄明度及颜色变化、pH 值改变、有效成分量下降, 杂质超标、出现配伍禁忌等方面<sup>[6]</sup>。很多中药注射剂的稳定性问题是临床医护人员在使用过程根据冲配后药液性状改变或患者产生的不良反应进行判断发现的, 临床回馈的信息促进药厂提高药品质量, 但由于医药科技发展的局限性, 导致药品安全认知的局限。

在应用环节中, 静脉配置中心的建立及有效干预进一步促进了医院中药注射剂的合理用药。在静脉配置中心集中调配中药注射剂, 由专职药师审核处方、保障用药合理性, 对中药注射液的配伍应用把关, 发现问题及时与临床医师沟通, 采用多层审核、控制环境、无菌操作等方式保证调配药品质量, 可有效减少不良事件的发生<sup>[7]</sup>。

## 3.3 中药注射剂 ADR 预防措施及建议

**3.3.1 积极防治、有效监管可促进中药注射剂的合理应用** 在用药前, 了解病史、向患者宣教有关中药注射剂用药安全的知识; 根据每种中药注射剂的用药指征来制订合理的应用方案, 所有患者用药前需认真询问其过敏史, 对过敏体质者慎用, 对于特殊人群(包括老人、儿童、肝肾功能不全者等)可酌情减量、尽量避免不必要的联合用药, 与此同时告知患者注意饮食禁忌; 在中药注射剂的治疗过程中, 尤其是初始半小时, 需严密观察患者的反应, 如发现异常, 及时救治, 加强特殊人群的用药监护, 注意观察患者用药反应, 如有不良反应, 及时通知医师前来诊治; 用药后, 应嘱咐患者及陪护注意自身病情的变化, 如出现 ADR, 应及时采取有效措施予以解决, 避免出现严重的后果。

本院的 ADR 报告单, 60%以上都是由医护人员发现并上报; 《2014 年国家药品不良反应监测年度报告》按照报告人职业统计, 医生报告占 53.8%; 药师报告占 27.3%; 护士报告占 14.0%。说明护理工作及时救治不良反应患者、有效减轻不良反应继发危害方面发挥了重要作用; 同时, 在填报 ADR 报告单, 促进合理用药工作中也成绩斐然。医、护、药专业人员密切配合对保障中药注射剂安全应用非常重要<sup>[8-9]</sup>。

**3.3.2 有效监管是安全使用中药注射剂的保障** 由

于认知的不足, 技术落后, 责任心缺失把关不严, 一些低劣的中药注射剂品种曾经产生了严重的药害事件, 虽然进行了整改, 但这种干预还存在滞后性和被动性的缺陷。中药注射剂出现的各种问题与监管职能不足有关, 不合理用药情况也时有发生, 各种不合理因素需要及时发现并更正<sup>[10]</sup>。

加强中药注射剂的管理, 认真学习《中药注射剂临床应用指导指南》<sup>[11]</sup>以及卫生部的有关文件, 按照安全、有效、经济、合理的原则使用中药注射剂, 定期对中药注射剂临床应用进行处方点评分析、针对发现的问题, 提出改进措施, 可不断提高用药水平。国家已经明确提出去除以药养医等趋利的弊端, 应该健全和落实各项制度, 严加监管中药注射剂的合理使用, 以科学、严谨的态度来推动中药注射剂的发展。

综上所述, 上海市嘉定区中心医院 2013—2015 年中药注射剂不良反应数据可能由于临床漏报等原因不够完善, 也不能排除存在隐性药物 ADR, 因缺乏认识而没有上报, 但 65 例 ADR 报告数据分析已经反映出本院中药注射剂的 ADR 情况。CFDA 提出了血栓通注射剂说明书补充方案, 但对用药剂量、方法等问题未提及, 也应该在后续工作中研究补充, 通过分析其发生原因, 并为血栓通注射液后继安全应用提供参考, 进一步加强以血栓通注射液为代表的中药注射剂合理用药工作。本研究也指出本院存在中药注射剂用药不合理等问题, 并提出了改进意见, 再次强调对中药注射剂加强安全性的认识, 合理使用中药注射剂。

#### 参考文献

- [1] 中国食品药品监督管理局. 2014 年国家药品不良反应监测年度报告 [OL]. (2014-05-17) [2016-03-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/124407.html>.
- [2] 药品不良反应监测和管理办法 [S]. 2011: 6-7.
- [3] 国家食品药品监督管理总局. 关于修订血栓通注射剂和血栓通注射剂说明书的公告 (2016 年第 2 号) [EB/OL]. (2016-01-10) [2016-03-10]. <http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/124407.html>.
- [4] 刘若训, 张海英. 住院部活血化癥类中药注射剂不合理应用情况的调查及探析 [J]. 中国当代医药, 2014, 21(18): 134-135, 139.
- [5] 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.
- [6] 刘辰翔, 谭乐俊, 王萌, 等. 中药注射剂配伍稳定性的研究进展 [J/OL]. (2014-06-20) [2016-03-10]. <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20150206.1312.013.html>.
- [7] 喻娟. 静脉配置中心对中药注射剂合理使用的影晌 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2014, 22(2): 121-122.
- [8] 崔颖, 米云. 中药注射剂临床合理应用中的药学监护 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(1): 83-85.
- [9] 孙舒. 临床中药注射剂安全使用的护理研究 [J]. 中国处方药, 2015, 13(2): 134-135.
- [10] 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.
- [11] 任德权, 张伯礼. 中药注射剂临床应用指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 68-79.