

葛根素注射液的不良反应文献分析

霍利民, 刘 莹

天津中医药大学第二附属医院, 天津 300150

摘要: **目的** 分析葛根素注射液所致不良反应 (ADR) 的特点, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索中国学术期刊 (网络版)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、万方数字化期刊全文数据库、中文科技期刊全文数据库 (维普) 等数据库报道的葛根素注射液致 ADR 的文献, 并进行分析和讨论。**结果** 葛根素注射液所致 ADR 男性明显多于女性, 年龄多集中在 50 岁以上; 心血管系统疾病患者的 ADR 最多, 构成比为 53.6%; 绝大多数患者的给药剂量为 400、500 mg/d, 构成比分别为 47.55%、26.57%; 绝大多数患者 (117 例, 62.23%) 给药疗程为 14 d; 用药 0.5~24 h 的患者最多, 占 21.88%; ADR 累及器官/系统以变态反应较为多见, 构成比分别为 14.36%。**结论** 加强葛根素注射液 ADR 监测, 确保患者临床用药安全有效。

关键词: 葛根素注射液; 药品不良反应; 文献分析

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)06-1150-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.044

Document analysis on adverse drug reaction caused by Puerarin Injection

HUO Li-min, LIU Ying

Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300150, China

Abstract: Objective To analyze the characteristics of adverse drug reactions (ADR) induced by Puerarin Injection, and to provide references for rational use in clinic. **Methods** China Journal Full-text Database (CNKI), Chinese biomedical literature database (CBM), Wanfang Database, Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), etc were retrieved, and the documents of adverse drug reaction induced by Puerarin Injection were analyzed and discussed. **Results** Men with ADR induced by Puerarin Injection were more than women, and more were focused on above 50 years old. Patients with cardiovascular system diseases had the most ADR cases, and the constituent ratio was 53.6%. The administration dosages of most patients were 400 and 500 mg/d, respectively, accounting for 47.55% and 26.57%. Patients with course of treatment of 14 d had the highest ADR incidence. The most cases (21.88%) occurred in the medication 0.5 — 24 h. Organs/systems involved by ADR mainly were allergic reaction, accounting for 14.36%. **Conclusion** ADR of Puerarin Injection should be closely monitored in order to ensure the safety and efficiency of drug use in patients.

Key words: Puerarin Injection; adverse drug reaction; document analysis

葛根素注射液的有效成分葛根素系从豆科植物野葛或甘葛藤根中提取的一种异黄酮类单体, 化学名称为 8- β -D-吡喃葡萄糖-4,7-二羟基异黄酮苷酮, 能有效抑制 β 受体兴奋, 改善微循环, 降低全血黏度、抑制动脉硬化等多种药理活性^[1-2]。葛根素注射液目前临床用于治疗冠心病、心绞痛、心肌梗死, 视网膜动、静脉阻塞等多种疾病^[3]。然而随着葛根素注射液的广泛应用, 其引发的临床不良反应 (ADR) 病例多有报道, 安全性引起医药界的高度

重视。其中, 最严重的是溶血反应, 且发病急、进展快, 不及及时发现治疗极易致患者死亡, 严重威胁患者生命安全。本文就国内文献报道的葛根素注射液 ADR 的病例进行整理、统计与分析, 以期临床合理用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“葛根素注射液”、“不良反应”、“puerarin injection”、“adverse drug reaction”为检索词, 检索

收稿日期: 2017-02-23

作者简介: 霍利民, 工作于天津中医药大学第二附属医院。

中国学术期刊(网络版)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)等数据库,检索截止时间为 2017 年 1 月。

纳入标准:(1)使用葛根素注射液治疗发生 ADR 的对照研究、临床对照试验(随机与非随机对照试验)、病例报告(个案报告和系列病例报告)与横断面研究;(2)患者性别、年龄、原发疾病不限。

排除标准:(1)综述、个人观点、基础研究等;(2)未报道 ADR 病例数;(3)葛根素注射液与 ADR 因果关系不明确;(4)重复发表文献。

1.2 方法

利用文献计量学方法,参考《WHO 药品不良反应术语集》^[4]整理并统计 ADR 报告累及器官或系统、例次及构成比。

2 结果

共筛选出符合标准的 40 篇文章^[5-44],共计 2 355 例发生 ADR 的患者。

2.1 年龄与性别分布

共计 2 302 例患者有明确的性别,其中男 1 453 例,女 849 例,男女比例为 1.71。共计 347 例患者有详细年龄说明,年龄范围 9~84 岁,>50 岁的老年患者居多,见表 1。

表 1 发生 ADR 患者的年龄分布

年龄/岁	ADR 患者例数/例	构成比/%
0~14	4	1.15
15~39	4	1.15
40~49	13	3.75
50~59	104	29.97
60~69	130	37.46
70~79	79	22.77
≥80	13	3.75
合计	347	100.00

2.2 原患疾病的分布

共有 1 194 例患者有原患疾病,其中心血管系统疾病最多,共计 640 例(其中冠心病 249 例,高血压 208 例),构成比为 53.6%;神经系统疾病位居第 2 位,共计 430 例,构成比为 36.01%,见表 2。

2.3 给药剂量

共纳入 858 例 ADR 患者。其中绝大多数患者的给药剂量为 400、500 mg/d,构成比分别为

表 2 原发疾病的分布

原发疾病	例次/例	构成比/%
心血管系 冠心病	249	20.85
统疾病 高血压	208	17.42
心肌梗死	54	4.52
急性心力衰竭	41	3.43
不稳定型心绞痛	15	1.26
心绞痛	11	0.92
其他(心肌缺血改变、心脏扩大、心功能不全等)	62	5.19
合计	640	53.60
神经系统 脑梗死(急性脑梗死、缺血性	177	14.82
疾病 脑梗死)		
椎-基底动脉供血不足	49	4.10
眩晕(急诊眩晕、椎-基底动脉供血不足性眩晕等)	48	4.02
小脑萎缩	10	0.84
其他	146	12.23
合计	430	36.01
代谢系统 糖尿病	23	1.92
糖尿病周围神经病变	11	0.92
糖尿病肾病	2	0.17
高脂血症	9	0.75
甲状腺功能减退性心脏病	2	0.17
合计	47	3.94
其他 突发性耳聋	11	0.92
双耳神经性耳聋	1	0.08
骨折	23	1.93
儿童过敏性紫癜	3	0.25
酒精性肝炎	2	0.17
急性肾小球肾炎	1	0.08
其他	36	3.02
合计	1 194	100.00

47.55%、26.57%;共 34 例(3.97%)给药剂量>600 mg/d。见表 3。

2.4 给药疗程

共纳入 188 例患者,疗程最长 60 d,共计 6 例(老年急性冠脉综合征 3 例、甲状腺功能减退性心脏病 2 例、糖尿病周围神经病变 1 例);最短 1 d,共计 6 例,均为急性眩晕患者。绝大多数患者(117 例,62.23%)给药疗程为 14 d。见表 4。

表 3 给药剂量分布

Table 3 Distribution of administration dosage

给药剂量/(kg·d ⁻¹)	例数/例	构成比/%
>600	34	3.97
600	28	3.26
500	228	26.57
400	408	47.55
300	104	12.12
250	16	1.86
200	40	4.66
合计	858	100.00

表 4 给药疗程分布

Table 4 Distribution of course of treatment

疗程	原患疾病	例数/例	构成比/%
60 d	老年急性冠脉综合征	3	1.60
	甲状腺功能减退性心脏病	2	1.06
	糖尿病周围神经病变	1	0.53
	合计	6	3.19
42 d	缺血性视神经病变	11	5.85
40 d	糖尿病周围神经病变	3	1.60
30 d	急性脑梗死	1	0.53
	糖尿病周围神经病变	6	3.19
	合计	7	3.72
28 d	慢性心力衰竭	2	1.06
	原发性脑出血	27	14.36
	合计	29	15.43
24 d	急性前壁心肌梗死	1	0.53
15 d	心肌梗死	2	1.06
14 d	涉及多种原患疾病	117	62.23
10 d	不稳定型心绞痛	5	2.66
5 d	冠心病心绞痛	1	0.53
1 d	急诊眩晕	6	3.19
合计		188	100.00

2.5 ADR 发生的时间分布

共纳入 384 例患者, 发生时间最短为首次用药后 1 min, 最长为用药 42 d 后。大部分患者在给药 ≤0.5 h、0.5~24 h、24 h~3 d 发生 ADR, 构成比分别为 17.71%、21.88%、18.49%。见表 5。

2.6 ADR 累及器官/系统

葛根素注射液所致单系统损害少见, 多系统同时受损为主, 以变态反应损害的发生率最高, 共有 230 例次, 占 14.36%。见表 6。

表 5 ADR 发生的时间分布

Table 5 Time distribution of ADR

ADR 发生时间	ADR 患者例数/例	构成比/%
≤0.5 h	68	17.71
0.5~24 h	84	21.88
24 h~3 d	71	18.49
3~5 d	68	17.71
5~7 d	33	8.59
7~10 d	10	2.60
>10 d	50	13.02
合计	384	100.00

表 6 ADR 累及器官、系统及主要临床表现

Table 6 Organ/system involved in ADR

累及的系统、器官	例数/例	构成比/%
变态反应	230	14.36
皮肤损害	155	9.68
溶血性贫血	127	7.93
药物热	186	11.61
心血管系统	93	5.81
肝、肾损害	95	5.93
血液系统	77	4.81
全身性系统	73	4.56
消化系统	44	2.75
神经系统损害	42	2.62
过敏性休克	40	2.50
免疫系统	37	2.31
呼吸系统损害	23	1.44
多器官损伤	7	0.44
其他	315	19.66
死亡	58	3.62
合计	1 602	100.00

2.7 ADR 的转归

共纳入 626 例患者。其中 58 例患者因溶血性贫血、弥漫性血管内凝血、过敏性休克、多脏器功能衰竭诱发心肌梗死, 心脏骤停抢救无效死亡。见表 7。

3 讨论

3.1 ADR 与年龄

3.1.1 儿童患者 葛根素注射液致 ADR 患者中, 有 3 例仅有 9 岁。查阅说明书, 其中大部分厂家在说明书中明确规定, 葛根素注射液在儿童用药的安全性和有效性尚未建立。部分厂家提出“葛根素虽然

表 7 ADR 的转归
Table 7 Prognosis of ADR

ADR 处理及预后	例数/例	构成比/%
未停药, 对症处理后症状消失、恢复正常、好转、减轻	212	33.87
停药后, 对症处理治疗后恢复正常、明显缓解、好转、减轻	280	44.73
停药后症状自行消失、减轻	76	12.14
死亡	58	9.27
合计	626	100.00

具有体内吸收快、分布快、消除快的特点, 但考虑到儿童的生理特点, 在剂量减少的情况下慎用”。建议临床医生严格参照说明书, 慎重选择正确的给药患者。

3.1.2 中老年患者 葛根素注射液的 ADR 主要发生在 50 岁以上中老年患者。分析其主要原因如下: (1) 葛根素注射液主要用于易患心脑血管系统疾病的老年人, 其用药频率大, ADR 几率相对也高。(2) 因人体在 50 岁左右自身器官逐渐衰老、免疫能力开始降低, 靶器官对药物的吸收、分布、代谢、排泄会出现上调或下调, 药效阈值变窄, CYP450 酶活性降低导致药物半衰期延长, 对药物的敏感性和耐受性异于青年, 更易发生药物蓄积发生 ADR。(3) 老年患者因患多种疾病同时联用多种药物, 很可能存在药物相互作用, 药品 ADR 增高。

对于中老年患者选择最小有效剂量, 减少药物种类, 尽量选择有双重疗效的药物, 以减少 ADR 的发生。

3.2 ADR 与性别

发生 ADR 的男性患者 1 453 例, 明显高于女性 849 例。可能因素为心脑血管疾病多发于男性, 用药率高, 男性前列腺素含量高且对葛根素较敏感。因此, 临床用药时应充分考虑患者自身情况, 个体化给药。

3.3 ADR 与给药剂量和疗程

葛根素注射液使用剂量过多疗程过长可致 ADR 发生比例增加。查阅文献发现连续用药超过 10 d(总药量超过 5 g)开始发热, 若总药量超过 6 g, 发热比例明显增高。

药品说明书中明确规定, 葛根素注射液静脉滴注, 0.4~0.6 g/次, 1 次/d。而研究发现 34 例高于 600 mg, 属于超说明书用药, 可能也是导致 ADR

发生的原因之一。

本研究中 6 例 ADR 患者疗程达 60 d; ADR 发生时间最长者为用药 42 d 后。不同厂家生产的药品质量不同, 同一厂家不同批次生产的药品也可因纯度、杂质含量不同, 致敏几率也不同。疗程过长很难保证同一厂家批号, 提示尽量减少给药疗程, 并注意观察患者用药后的各个时间段的临床反应。此外, 药品生产企业增强对防范药品安全性隐患的高度责任意识, 对葛根素杂质、溶剂系统选择等进行严格技术要求, 加强内在质量控制。

3.4 ADR 与联合用药

收集到的 ADR 病例中 3 例合并使用了有可能致溶血反应的头孢菌素类药物(如头孢哌酮舒巴坦、头孢呋辛)等, 这种用药配伍禁忌的教训应当汲取。尽量避免使用有类似不良反应的药物, 防止不良反应的叠加, 以免导致更严重的不良反应和机体不可逆转的损伤。

此外, 葛根素对人肝微粒体反应体系中 CYP1A2 和 CYP2D6 酶活性均有较明显的抑制作用, 且抑制作用随葛根素浓度的增高而增强。临床慎重联用经两酶代谢的药物。

3.5 ADR 累及器官、系统

葛根素注射液所致单系统损害少见, 多系统同时受损为主; 虽有一定发生率和危害性, 多数经及时治疗后患者均能恢复正常, 对原患疾病并无明显影响。本研究葛根素注射液致 58 例死亡患者中, 时间最短为给药 1 min, 最长为用药第 10 天; 13 例血液免疫学检查, 均见 IgM 型抗葛根素抗体; 15 例曾有 1 次或多次葛根素注射液的药史, 但未出现 ADR, 此次出现急性溶血性贫血; 16 例未能及时识别诊断, 失去抢救最佳时机病情恶化死亡。

溶血反应是葛根素注射液具有标志性特点的 ADR 类型, 应引起充分关注。葛根素致溶血反应机制为药物致溶血机制中的三重复合物学说, 其特异性抗体是引发溶血反应的主要病理学基础。本研究中 1 例患者在第 1 次用药无 ADR, 于次年 4 月和 7 月两次用药, 均在给药第 3 天出现尿色加深等症状, 8 月再次用药 2 h 出现严重的溶血反应。临床应用时要注意询问患者用药过敏史, 杜绝在患者已经出现明显 ADR 停药后再次强行用药。

急性溶血反应的首发症状可能不十分典型, 输注过程中密切观察病情变化, 定期监测血尿常规等指标, 建立葛根素临床使用的监测指标和引起溶血

反应的诊断标准,以便早期发现溶血反应并尽早经血液免疫学 AGT 实验。一旦不适,首先警惕此反应并尽快结合实验室检查结果作出诊断,采取正确的救治措施。此外,严禁与头孢菌素类等易引起溶血反应的药品联用。

4 临床用药建议

重视患者个体差异,用药前仔细询问患者是否为过敏体质、是否有药物过敏史、药品不良反应史等;简化药物治疗方案,尽量避免不必要的联合用药,如使用时,注意药品配伍禁忌,避免两种药物直接接触;加强药物制剂质量控制,注意观察色泽及有无沉淀,如有结晶,置于温水中结晶溶解后方可使用;参照药品说明书给予正确的用法、用量,控制滴速为 40~60 滴/min;严格控制疗程,避免超剂量用药;密切观察患者病情变化,定期监测血、尿常规,肝、肾功能等各项生化指标,一旦出现尿色加深、肌痛、贫血、尿潜血阳性等症状,应警惕溶血性贫血的发生,立即停药并采取相应救治措施,以免延误抢救时机。

参考文献

- [1] 璩珉,江培.葛根素药理作用研究进展[J].黑龙江医药,2014,27(1):85.
- [2] 汪群红,章灵芝,徐文伟,等.葛根素的药理作用与不良反应分析[J].中华中医药学刊,2015,33(5):1185-1187.
- [3] 罗均林,王彦莉,李永强.葛根素注射液联合盐酸法舒地尔治疗缺血性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(4):445-448.
- [4] 国家食品药品监督管理局药品评价中心. WHO 药品不良反应术语集[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [5] 仲红.葛根素注射液联合美托洛尔治疗急性心力衰竭的临床近期疗效分析[J].临床医学研究与实践,2016,1(3):60.
- [6] 于才.异丙嗪联合葛根素治疗急诊眩晕的疗效及安全性分析[J].中医临床研究,2016,8(12):45-46.
- [7] 娄尚,丁丽慧.葛根素联合复方樟柳碱注射液治疗缺血性视神经病变分析[J].江西医药,2016,51(11):1252-1254.
- [8] 苏露煜.葛根素联合山莨菪碱注射液治疗椎-基底动脉供血不足性眩晕 50 例[J].河南中医,2015,35(2):351-353.
- [9] 张景秀,孙相国,徐本福.葛根素治疗儿童过敏性紫癜的疗效观察及对免疫功能的影响[J].河北医药,2016,38(1):91-93.
- [10] 雷龙生.葛根素注射液+美托洛尔在急性心力衰竭患者治疗中的近期疗效与安全性[J].中国实用医药,2015,10(19):145-147.
- [11] 张兵.葛根素注射液联合依达拉奉治疗脑梗死的临床研究[J].中国医药科学,2016,6(12):26-29.
- [12] 赵志丹.葛根素注射液联合左西孟旦治疗慢性充血性心力衰竭的疗效观察[J].现代药物与临床,2016,31(8):1173-1176.
- [13] 何雪珍.葛根素联合低分子肝素钠治疗短暂性脑缺血发作的临床观察[J].临床合理用药杂志,2014,7(8):45-46.
- [14] 赵勇,徐文华,陈继东,等.葛根素注射液治疗糖尿病周围神经病变的 Meta 分析[J].中成药,2014,36(12):2657-2661.
- [15] 胡锐,雷洁,刘继平.葛根素注射液联用甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变 Meta 分析[J].中国老年学杂志,2014(16):4445-4447.
- [16] 李冰慧.葛根素联合利多卡因治疗突发性耳聋 49 例(53 耳)疗效观察[J].临床合理用药杂志,2014,7(8A):40-41.
- [17] 胡松华,马康,刘静雅.葛根素注射液与复方丹参注射液治疗冠心病心绞痛有效性与安全性的 Meta 分析[J].河北中医药学报,2015,30(1):50-55.
- [18] 李文格,张华.葛根素注射液与复方丹参注射液治疗冠心病心绞痛的疗效比较[J].西北药学杂志,2007,22(1):35-36.
- [19] 康倩,余正.葛根素与复方丹参注射液治疗急性脑梗死疗效对比的 Meta 分析[J].中国药物评价,2013,30(2):97-99.
- [20] 胡锐,雷洁,赵勤,等.葛根素注射液治疗急性脑梗死的 Meta 分析[J].中药药理与临床,2012,28(3):111-113.
- [21] 杨云花.葛根素注射液治疗糖尿病周围神经病变用药效果评估分析[J].中国实用医药,2016,11(1):158-159.
- [22] 姬会春,刘庆德,王洪旗,等.葛根素联合复方甘草酸单铵 S 治疗酒精性肝炎的疗效探讨[J].临床肝胆病杂志,2014,30(10):1067-1070.
- [23] 陈弼沧,吴秋英,王丽英,等.葛根素注射液治疗糖尿病周围神经病变的 Meta 分析[J].福建中医药,2005,36(1):32-34.
- [24] 连宝涛,徐景利,郭震浪,等.葛根素注射液联合西药常规治疗心力衰竭疗效的 Meta 分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(4):189-194.
- [25] 董富宏.葛根素注射液辅助治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对血液流变学的影响[J].实用临床医药杂志,2015,19(17):114-115.
- [26] 苏露煜.葛根素联合山莨菪碱注射液治疗椎-基底动脉供血不足性眩晕 50 例[J].河南中医,2015,35(2):

- 351-353.
- [27] 徐平, 周玉峰. 葛根素治疗急性脑梗死的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(20): 58-59.
- [28] 孔志. 葛根素注射液联合丁苯酞软胶囊治疗脑梗死的临床疗效 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(8c): 16-23.
- [29] 卢翔. 葛根素辅助治疗不稳定型心绞痛的疗效观察 [J]. 江西医药, 2016, 51(4): 343-344.
- [30] 蔡丽娟, 黄绮菲. 灯盏花注射剂和葛根素注射剂不良反应分析 [J]. 今日药学, 2008, 18(6): 60-62.
- [31] 薛世萍, 杨丽霞, 郑慧. 19例葛根素注射液不良反应重症病例分析 [J]. 西部中医药, 2012, 25(4): 46-49.
- [32] 陈晓红, 田德蕾, 魏丽荣. 葛根素注射液不良反应文献分析与探讨 [J]. 实用药物与临床, 2010, 13(4): 293-295.
- [33] 汪群红, 章灵芝, 徐文伟, 等. 葛根素的药理作用与不良反应分析 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(5): 1185-1187.
- [34] 孙晶. 葛根素不良反应50例文献分析 [J]. 黑龙江医药, 2009, 22(3): 385-386.
- [35] 王国团, 卫莉莉, 袁涛. 葛根素注射液的不良反应综述 [J]. 新疆中医药, 2008, 26(1): 70-72.
- [36] 王丹, 杨德勤, 杨德文. 葛根素注射液的临床不良反应分析 [J]. 医学信息, 2010, 23(5): 1456-1457.
- [37] 李德明, 范义凤. 葛根素注射液不良反应及其相关因素 [J]. 中国医药导报, 2010, 7(12): 217-218.
- [38] 唐扬检. 葛根素注射液致药物不良反应分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(10A): 110, 121.
- [39] 张丽慧. 注射用葛根素致发热回顾性调查 [J]. 赣南医学院学报, 2012, 2(1): 94-95.
- [40] 孔凡玲. 简析葛根素注射液致药物性皮炎6例 [J]. 中外医疗, 2010, 29(3): 107.
- [41] 孙跃伟. 葛根素注射液的不良反应 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(6): 19-20.
- [42] 魏艳芳, 宋丽梅. 葛根素注射剂不良反应原因探讨 [J]. 中国民康医学, 2013, 25(1): 86.
- [43] 许焱, 史振伟. 葛根素致急性肾衰竭1例与发病机制探讨 [J]. 医药导报, 2012, 31(4): 535-536.
- [44] 肖清, 王欣, 赵明明. 葛根素致变态反应1例 [J]. 人民军医, 2014, 57(3): 242.