

坤泰胶囊致不良反应的文献分析

谢建文¹, 程少璋², 刘永简¹, 戴卫波²

1. 四会市中医院, 广东 四会 526200

2. 中山市中医院, 广东 中山 528401

摘要: **目的** 对坤泰胶囊致不良反应(ADR)的文献进行调研, 为临床合理用药提供参考。**方法** 检索中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)及 PubMed 等数据库, 收集报道坤泰胶囊致不良反应的文献进行统计和分析。**结果** 共筛选出 56 篇文献, 涉及病例 2 140 例, 其中 ADR 病例 232 例; ADR 病例年龄集中在 46~55 岁; 用药 2 d 内出现 ADR 的例数最多; 原患疾病为更年期综合征者最多(153 例, 65.95%); 报道的 ADR 病例主要为单独使用坤泰胶囊产生的, 且单用药 156 例(67.24%), 联合用药 76 例(32.76%); ADR 累及器官或系统主要为消化系统(256 例次, 42.95%), 主要临床表现有胃肠道不适、腹胀、恶心、呕吐, 且未见严重 ADR 发生; 大部分发生 ADR 的患者未做任何处理, 部分产生 ADR 的患者主要处理方法为饭后服药或停药处理, 且处理后均好转。**结论** 目前未发现坤泰胶囊致严重的 ADR, 但仍需分析已经报道的 ADR 产生原因, 挖掘潜在的用药风险, 进一步加强对 ADR 的监测, 探索行之有效的应对措施。

关键词: 坤泰胶囊; 不良反应; 文献分析

中图分类号: R969.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)03-0691-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.054

Literature analysis of adverse reactions induced by Kuntai Capsules

XIE Jian-wen¹, CHENG Shao-zhang², LIU Yong-jian¹, DAI Wei-bo²

1. Sihui Hospital of Traditional Chinese Medicine, Sihui 526200, China

2. Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528401, China

Abstract: **Objective** To investigate the literature of adverse reactions (ADR) induced by Kuntai Capsules, so as to provide references for rational use of drugs. **Methods** Chinese Academic Journal (online), Wangfang Database, Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), and PubMed databases were retrieved, and the documents of ADR induced by Kuntai Capsules were analyzed and discussed. **Results** A total of 56 literatures with 2 140 cases were retrieved, including 232 cases of ADR. The ages of patients with ADR were mainly 46 — 55 years old. The most cases occurred in the medication in 2 d. The primary disease was mainly menopausal syndrome (153 cases, 65.95%). The reported ADR cases were mainly produced by using Kuntai Capsules alone (156 cases, 67.24%), and other cases were combined with other drugs (76 cases, 32.76%). ADR induced by Kuntai Capsules mainly occurred in digestive system (256 cases, 42.95%). The main clinical manifestations were gastrointestinal discomfort, bloating, nausea, and vomiting. And there was no serious ADR. Most ADR patients did not need treatment, and some patients with ADR had main treatment for taking drugs after meals or stopping treatment, and recovered after treatment. **Conclusion** At present, no serious ADR is found in Kuntai Capsules. The cause of reported ADR should be analyzed to tap the potential risk of medication, and the monitoring of ADR should be strengthened to explore effective countermeasures.

Key words: Kuntai Capsules; adverse drug reaction; document analysis

坤泰胶囊源于东汉医圣张仲景《伤寒论》之黄连阿胶汤, 药物组成主要有熟地黄、黄连、白芍、黄芩、阿胶、茯苓等中药^[1]。坤泰胶囊具有滋阴清

热、安神除烦的功效, 主要用于绝经期前后诸证, 阴虚火旺者, 症见潮热面红、自汗盗汗, 心烦不宁, 失眠多梦, 头晕耳鸣, 腰膝酸软, 手足心热; 妇女

收稿日期: 2017-12-08

作者简介: 谢建文, 男, 主管药师, 研究方向为医院药学。Tel: (0760)88815106 E-mail: 652055212@qq.com

卵巢功能衰退更年期综合症见上述表现者^[2-4]。该药疗效与雌激素相仿,有最多的本土循证医学证据,是目前国家食品药品监督管理局批准的唯一能改善卵巢功能衰退的专利中成药。近年来,随着坤泰胶囊在临床上的应用病例不断增加,亦可见关于其不良反应(ADR)的报道,坤泰胶囊说明书 ADR 项亦修订为“偶见服药后腹胀,胃痛,可改为饭后服药或停药处理”,并强调“阳虚体质者忌用”。本文对坤泰胶囊致 ADR 的文献进行统计分析,为安全有效地使用坤泰胶囊提供参考。

1 资料与方法

以“坤泰胶囊”为检索词在中国学术期刊(网络版)、万方数字化期刊全文库、中文科技期刊全文数据库(维普)及 PubMed 数据库收录进行检索,检索时间为建库起至 2017 年 10 月,共检索到 221 篇文献,浏览题目及研究结果,排除动物药理实验、基础研究及文献综述等文献,共得到文献 153 篇。阅读全文排除与坤泰胶囊 ADR 无关或结果中未发现 ADR 的文献,筛选出 56 篇文献。这 56 篇均为病例研究,涉及病例 2 140 例,其中 ADR 病例 232 例。

2 结果

2.1 文献发表年份分布

筛选出的 56 篇文献发表的年份主要集中在 2013—2017 年,共计 45 篇,其余 11 篇均为 2012 年以前发表的,2000 年之前未见有关坤泰胶囊的期刊文献报道。

2.2 年龄分布

232 例药物不良反应中最小年龄为 20 岁,最大年龄 82 岁,药物不良反应集中在 46~55 岁,有 75 例,占 32.33%,其次为 36~45 岁患者 53 例,占 22.84%,见表 1。

2.3 ADR 发生的时间分布

232 例药物不良反应中,ADR 最快在服药后 15 min 出现,主要表现为胃肠道不适引起的恶心、呕吐。随着用药时间的增加,ADR 出现的比例有下降的趋势,用药时间 2 d 内(95 例)出现的 ADR 所占比例最大,为 40.95%,ADR 发生的时间分布见表 2。

2.4 原患疾病分布

坤泰胶囊致 ADR 的 232 例患者中,原患疾病为更年期综合征者最多,共 153 例,占 65.95%;其次为卵巢早衰,共 24 例,占 10.34%。原患疾病分布见表 3。

表 1 发生 ADR 患者的年龄分布

Table 1 Age distribution of patients with ADR

年龄/岁	n/例	构成比/%
≤25	6	2.59
26~35	28	12.07
36~45	53	22.84
46~55	75	32.33
56~65	42	18.10
66~75	17	7.33
>76	11	4.74
合计	232	100.00

表 2 ADR 发生的时间分布

Table 2 Time distribution of ADR

用药时间/d	n/例	构成比/%
≤2	95	40.95
2~5	42	18.10
6~9	32	13.79
10~13	18	7.76
14~17	10	4.31
>17	35	15.09
合计	232	100.00

表 3 发生 ADR 患者的原患疾病分布

Table 3 Primary diseases distribution of patients with ADR

原患疾病	n/例	构成比/%
更年期综合征	153	65.95
卵巢早衰	24	10.34
不孕症	18	7.76
子宫切除术后卵巢功能下降	16	6.90
高泌乳素血症	6	2.59
人流术后月经过少	6	2.59
抗精神类药物致月经失调	3	1.29
甲亢引起的失眠、月经减少	2	0.86
紧张型头痛	2	0.86
女性 II 型糖尿病患者性功能障碍	2	0.86
合计	232	100.00

2.5 ADR 累及器官或系统及临床表现

232 例患者中,坤泰胶囊致 ADR 主要累及器官或系统为消化系统,256 例,占 42.95%;其次为生殖系统及乳房,见表 4。可见各个 ADR 累及器官或系统及临床表现可知未见坤泰胶囊致严重的 ADR 的报道,故而坤泰胶囊安全系数较高。

表4 ADR累及器官或系统及临床表现

Table 4 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官或系统	临床表现 (例次)	n/例	构成比/%
消化系统	胃肠道不适 (137)、腹胀 (58)、恶心 (45)、呕吐 (16)	256	42.95
生殖系统	阴道出血 (107)、阴道干涩 (16)、卵巢增大 (1)	124	20.81
神经系统	头痛 (38)、头晕 (17)、潮热 (15)、失眠 (16)、情绪波动 (1)	87	14.60
其他	乳房胀痛 (116)、乏力 (2)、水钠潴留 (2)、体质量增加 (1)、皮疹 (8)	129	21.64
合计		596	100.00

2.6 联合用药情况

232例患者中,单用药156例(67.24%),联合用药76例(32.76%),可见报道的ADR病例主要为单独使用坤泰胶囊产生的。在联合用药中以促性腺激素释放激素激动剂、戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片、雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片等西药居多,也有少数联用其他中成药,如知柏地黄丸。联合用药情况见表5。

2.7 ADR的转归

坤泰胶囊致ADR的232例患者中,73例(31.47%)患者未做任何处理,仍坚持治疗,常见的处理方式仍为饭后服药或停药处理,且症状均有好转。见表6。

表5 联合用药情况

Table 5 Drug combination

联用药物	n/例	构成比/%
促性腺激素释放激素激动剂	28	36.84
戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片	24	31.58
雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片	18	23.68
雌二醇环丙孕酮片+二甲双胍	3	0.04
替勃龙片	2	0.03
知柏地黄丸	1	0.01
合计	76	100.00

表6 ADR的转归情况

Table 6 Prognosis of ADR

处理及预后	n/例	构成比/%
未做任何处理,坚持治疗	73	31.47
改为饭后服药不良反应消失	25	10.78
停药处理不良反应消失	17	7.33
姜汤水送服,不良反应缓解	8	3.45
未详细说明	102	43.97
退出研究	7	3.02
合计	232	100.00

3 讨论

坤泰胶囊的药物组成主要有熟地黄、黄连、白芍、黄芩、阿胶、茯苓等中药。诸药合用能滋阴清热,安神除烦,益气养阴,疏肝解郁,显著改善自主神经功能失调症状^[1]。现代药理研究表明坤泰胶囊可以促进卵巢的生长,并通过调节卵泡凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax 的表达来抑制卵巢功能早衰^[5]。另有报道称^[6],坤泰胶囊可通过上调卵巢 Bcl-2 蛋白表达及下调 Bax 蛋白表达,抑制卵泡的凋亡,从而改善卵巢功能,亦能抑制子宫肌瘤的生长,调控雌激素、孕激素及其受体,抑制相关生长因子,促进细胞凋亡,抑制细胞增生可能是其机制之一^[7]。段燕康等^[8]在研究中发现坤泰胶囊能有效调节更年期雌鼠激素水平、改善其围绝经期综合征,但对无卵巢雌鼠内源性激素水平无影响。

3.1 年龄分布

发生药物不良反应的患者集中在46~55岁,分析原因可能是围绝经期综合征多发生于该年龄段的女性,从收集的文献资料上看,该年龄层就诊的患者也较多。此外,随年龄的增大,发生ADR的比例呈上升趋势,这可能是年轻的群体对药物的耐受性强所致。

3.2 ADR发生的时间

由表2可知ADR主要发生在服药早期,用药时间2d内出现的ADR所占比例最大,不排除机体早期对药物的应激反应。ADR最快在服药后15min出现的药物不良反应主要为胃肠道不适引起的恶心、呕吐。发生ADR时间大于两周的比例较小,主要不良反应为皮疹、卵巢增大及体质量增加。因此,服药2周内应加强不良反应的监测。

3.3 原患疾病分布

由坤泰胶囊临床应用的文献调研可知,目前坤泰胶囊主要用于治疗妇科疾病,包括女性更年期综

合征, 主要症状有失眠与认知功能障碍、潮热、更年期心(表现为心慌、胸闷、血压波动、心前区疼痛、心律不齐等血管性痉挛症状)、老年性阴道炎、骨质疏松、高血压等; 卵巢早衰; 不孕症, 可用于促排卵、辅助治疗多囊卵巢综合症、改善卵巢储备功能、提高子宫内膜容受性从而促进受孕; 其他妇产科疾病, 如高泌乳素血症、子宫切除术后卵巢功能下降、人流术后月经过少等^[9-11]。此外, 亦有少数文献报道坤泰胶囊与其他药物联用, 用于治疗紧张型头痛、女性2型糖尿病患者性功能障碍、抗精神类药物致月经不调^[12-14]。而由表3可知, 服用坤泰胶囊的患者多患有更年期综合征。

3.4 ADR累及器官或系统及临床表现

从ADR累及器官或系统来看, 所占比例最大的是消化系统, 且以胃肠道不适为主, 亦可见腹胀、恶心、呕吐的症状, 可见坤泰胶囊含胃肠道刺激性成分, 可通过饭后用药减轻其对消化系统的影响。此外, 长期使用雌激素常引起生殖系统功能紊乱, 故坤泰胶囊联合雌激素类药时可见阴道出血、阴道干涩、卵巢增大、乳房胀痛等不良反应。

3.5 ADR发生的原因分析

文献中ADR发生频率较高的是消化系统的不适、乳房胀痛、阴道出血以及头晕头痛。坤泰胶囊说明书中标明, 服药后偶见腹胀、胃痛。可见坤泰胶囊较少见严重的ADR, 安全系数较高。分析发生ADR的原因, 可能存在以下可能的原因。

3.5.1 中药中含有刺激胃肠道的成分 中药成分十分复杂, 而多味中药组成的成方制剂成分更加复杂。如白芍中含有较多的鞣质, 鞣质对胃部黏膜有刺激作用, 故而可能出现胃肠道不适的ADR。黄连内的小檗碱具有抗菌作用。而这些抗菌物质对胃蛋白酶的活性具有不同程度的直接抑制作用, 小檗碱可使胃蛋白酶的消化活力降低58.4%^[15]。

3.5.2 中西药不合理的配伍 在文献调查中发现, 坤泰胶囊联合使用西药产生ADR的概率更高。坤泰胶囊常与激素类药物联用, 而激素类西药引起ADR的几率较高。此外, 黄连等含生物碱类的中药, 在胃肠道中有很强的抑菌作用, 可致肠道菌群发生变化。当与洋地黄类强心苷同服时, 可使一部分洋地黄类强心苷被细菌代谢减少, 血中强心苷的浓度升高, 易发生强心苷中毒。另有报道称, 可引起荨麻疹的常见药物(如青霉素、水杨酸盐、可待因、丙咪唑、血清制剂、类毒素、疫苗、促皮质素、巴

比妥类、氯霉素、酶制剂、灰黄霉素、胰岛素、阿片类等)使用的同时服用含苷类成分的熟地黄, 有可能加重引起皮肤疾病^[16-17]。

3.5.3 个体差异 有些患者存在过敏体质, 或同时患有其他疾病服用坤泰胶囊时, 亦可能造成ADR的发生。如维生素B₁缺乏的患者, 在治疗期间, 如长期合并服用含有大量鞣质的中药及其制剂时, 鞣质的吸附作用可以与维生素B₁永久性结合产生沉淀, 使维生素B₁不易在肠道被吸收利用, 不仅达不到治疗的效果, 反而可使脑组织和血液中的丙酮酸积存, 出现多发性神经炎、消化不良、食欲不振等一系列神经机能障碍症状^[18]。

3.5.4 其他原因 其他可能的原因还有长期服药引起蓄积中毒; 超剂量使用; 药不对症; 中药合用; 饮食禁忌。

3.6 处理方式及建议

坤泰胶囊作为围绝经期综合征常用中成药, 疗效确切。为了更好发挥其疗效, 减少ADR的发生, 医疗机构需注意以下几点: (1) 需谨慎开具处方, 对症下药; (2) 注意中西药配伍使用的禁忌及配伍其他中药或中成药的合理性; (3) 认真核实患者的过敏史及患病史, 询问患者服药情况; (4) 药量合理; (5) 可考虑配伍一些增效减毒的药物; (6) 嘱咐患者尽量饭后服药, 从而减轻胃肠道的ADR; (7) 若出现严重的不良反应应立即停止用药就医。总而言之, 使用坤泰胶囊虽有少数ADR发生, 但仍需谨慎处理。

参考文献

- [1] 王小云, 杨洪艳. 绝经前后诸证: 专病专科中医古今证治通览丛书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 270-275.
- [2] 李学林, 崔 瑛, 曹俊岭. 实用临床中药学(中成药部分) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 927-928.
- [3] 梁 策, 高 慧, 刘玉兰, 等. 坤泰胶囊改善卵巢早衰的毒理及临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(4): 673-676.
- [4] 李木子. 坤泰胶囊对女性子宫切除术后围绝经期症状的影响 [J]. 中草药, 2014, 45(17): 2522-2524.
- [5] 潘文华, 吴新安, 陈慧慧, 等. 坤泰胶囊对卵泡凋亡相关蛋白 Bcl-2/Bax 的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(6): 519-521.
- [6] 耿利华, 谈 勇. 坤泰胶囊对卵巢储备功能下降大鼠卵巢凋亡调控蛋白 Bcl-2, Bax 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(8): 138-143.

- [7] 刘笑梅, 张 蕾, 陈桂玲, 等. 坤泰胶囊对雌激素、孕激素联合诱发子宫肌瘤大鼠激素水平及相关生长因子的影响 [J]. 中医杂志, 2017, 58(11): 960-965.
- [8] 段燕康, 李 芳, 李进东, 等. 坤泰胶囊对更年期雌激素水平及围绝经期综合征的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(6): 432-435.
- [9] 杨 蔚. 坤泰胶囊治疗妇科疾病的临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2015, 38(4): 453-458.
- [10] Krause M S, Nakajima S T. Hormonal and nonhormonal treatment of vasomotor symptoms [J]. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015, 42(1): 163-179.
- [11] 高 慧, 徐文君, 李 杨, 等. 坤泰胶囊治疗卵巢早衰的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(8): 1309-1312.
- [12] 杨雪英, 郭足森, 赖燕蔚, 等. 坤泰胶囊联合氟哌噻吨美利曲辛治疗紧张型头痛临床研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2013, 13(9): 12-13.
- [13] 李志杰, 韩世愈, 史 焱, 等. 坤泰胶囊治疗女性II型糖尿病患者性功能障碍的临床研究 [J]. 中国性科学, 2014, 23(10): 64-66.
- [14] 李美花, 吕 伟. 坤泰胶囊辅助治疗抗精神类药物致月经不凋案 1 则 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(2): 135-136.
- [15] 秦 娟. 黄连素与其它药物合用的相互作用 [J]. 基层医学论坛, 2004, 8(11): 1054-1054.
- [16] 朱建华. 中西药物相互作用 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 285, 318, 596-705.
- [17] 张俊龙. 临床中西药物配伍手册 [M]. 北京: 科学出版社, 2002: 116-117, 164-179, 224-225.
- [18] 刘俊田. 中西药相互作用与配伍禁忌 [M]. 西安: 陕西科学技术出版社, 2000: 54-56, 69-78, 114-117.