

2018—2020年常州市儿童医院中药注射剂不良反应报告分析

胡美绘¹, 张雯婷^{1,2*}

1. 常州市儿童医院 药学部, 江苏 常州 213003

2. 常州市儿童医院 儿科实验室, 江苏 常州 213003

摘要: **目的** 探讨常州市儿童医院2018—2020年中药注射剂引起药品不良反应(ADR)发生规律及特点, 为临床合理使用中药注射剂提供参考。**方法** 采用回顾性研究的方法, 对常州市儿童医院2018—2020年收集上报国家药品不良反应监测中心的98份中药注射剂ADR报告进行统计分析。**结果** 98例ADR报告中, 男性患儿58例(59.18%), 女性患儿40例(40.82%), 1~6岁年龄段患儿ADR构成比最高, 占86.7%。ADR涉及药物均为清热解毒类中药注射剂, 包括喜炎平注射液、热毒宁注射液和痰热清注射液, 分别占74.49%、23.47%、2.04%; 累及器官/系统以皮肤及其附件为主, 占95.92%; 不良反应发生时间主要集中在用药3d之内(55.10%)。ADR多为一般不良反应(98.99%), 且经治疗后大多痊愈。**结论** 临床医师和药师应重视儿童中药注射剂的合理使用, 加强ADR的监测和上报工作, 保证用药安全。

关键词: 中药注射剂; 药品不良反应; 合理用药; 儿科; 喜炎平注射液; 热毒宁注射液; 痰热清注射液

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)07-1499-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.07.033

Analysis on adverse drug reaction induced by traditional Chinese medicine injections in Changzhou Children's Hospital from 2018 to 2020

HU Mei-hui¹, ZHANG Wen-ting^{1,2}

1. Department of Pharmacy, Changzhou Children's Hospital, Changzhou 213003, China

2. Pediatric Laboratory, Changzhou Children's Hospital, Changzhou 213003, China

Abstract: Objective To analyze the occurrence and characteristics of adverse reactions (ADR) of traditional Chinese medicine (TCM) injections in Changzhou Children's Hospital from 2018 to 2020, and to provide reference for the rational use of TCM injections. **Methods** A retrospective study was used to make statistical analysis of 98 ADR reports of TCM injections collected and reported to the National Center for Adverse Drug Reaction from 2018 to 2020. **Results** Among the 98 cases of ADR reported, there were 58 males (59.18%) and 40 females (40.82%). The proportion of ADR in children aged 1—6 years was the highest, accounting for 86.7%. The drugs involved in ADR were antipyretic and detoxifying TCM injection, including Xiyanping Injection, Reduning Injection and Tanreqing Injection, accounting for 74.49%, 23.47%, and 2.04%, respectively. Skin and its accessory reactions were the most prominent in the involved organs/systems, accounting for 95.92%. The occurrence time of ADR was mainly within 3 d (55.10%). Most ADRs were mostly general adverse reactions (98.99%), and most of them were cured. **Conclusion** Clinicians and pharmacists should pay attention to the rational use of TCM injections for children, strengthen the monitoring and reporting of ADR, and ensure the safety of medication.

Key words: traditional Chinese medicine; adverse drug reaction; rational medication; pediatric; Xiyanping Injection; Reduning Injection; Tanreqing Injection

自20世纪40年代柴胡注射液成为首个中药注射剂研发成功以来, 目前我国使用的中药注射剂已

有132种^[1], 由于其起效快、剂量准确、活性较高、疗效确切, 在临床广泛用于治疗心脑血管疾病、抗

收稿日期: 2021-03-25

基金项目: 常州市第二十六批科技计划项目(CJ20189013)

作者简介: 胡美绘, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: humeihui163@163.com

*通信作者: 张雯婷, 女, 博士, 副主任药师, 助理研究员, 研究方向为药理学与药物代谢动力学。E-mail: saiukeita@163.com

肿瘤、细菌感染和病毒感染,成为现代药物治疗的重要组成部分。但中药注射剂的成分较复杂,引起的药品不良反应(ADR)报道也日益增多,根据国家食品药品监督管理局所公布的数据:2015年在中药不良反应/事件报告中,中药注射剂占51.3%;2016年在中药不良反应/事件报告中,中药注射剂占比达到53.7%^[2]。2009—2018年近10年国家药品不良反应监测年度报告分析也指出^[3],化学药的不良反应/事件发生的概率最高,其次为中药,而中药所涉及的不良反应中,注射剂的不良反应报告例数最多。

儿童群体处于特殊的生理阶段,其脏器尚不成熟,而中药中所含的大量活性成分需要经肝脏的代谢和肾脏的消除,因此,多种中药成分的代谢和消除在儿童体内将会减缓,致使药物耐受性降低、药物蓄积、不良反应发生增多^[4]。目前中药注射剂在儿童群体中应用广泛,为了促进儿童中药注射剂的临床合理使用,减少ADR的发生,本研究对常州市儿童医院2018—2020年使用中药注射剂所引发的ADR进行调查分析,对不良反应的临床表现、累及的器官和系统、不良反应的发生时间、患儿的性别年龄特征等进行汇总和分析,为临床实际用药安全提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料

通过国家药品不良反应监测系统(<http://www.adrs.org.cn>),将常州市儿童医院2018—2020年上报的中药注射剂引起的ADR病例进行汇总与筛选,共收集有关中药注射剂引起ADR报告98例,涉及中药注射液3种,分别为喜炎平注射剂、热毒宁注射剂和痰热清注射剂。

1.2 方法

回顾性分析98例中药注射剂致ADR患儿的年龄、性别、药品种类、临床诊断、累及系统/器官、临床表现、联合用药情况、ADR类型、严重程度及转归情况,不合理用药情况等,利用Excel和GraphPad Prism 8.0进行数据分析,计算不良反应发生的频次以及构成比等参数。

2 结果

2.1 发生ADR患儿的性别、年龄分布

98例中药注射剂引起ADR的患儿中,男58例(59.18%),女40例(40.82%),男女比例为1.45:1。患儿年龄最大12岁,年龄最小7个月,平均年

龄(3.55 ± 2.43)岁。ADR发生的主要年龄段集中在1~6岁,该年龄段患儿发生ADR的例数占全年龄段ADR总数的86.7%,且在该特定年龄段中,男性患儿出现ADR的概率高于女性患儿。具体见图1。

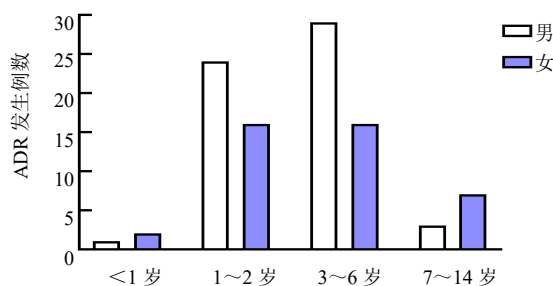


图1 各年龄段和性别的患儿ADR发生的例数

Fig. 1 The cases of ADR in children of different age and Genders

2.2 ADR涉及的中药注射剂品种

98例ADR涉及喜炎平注射剂、热毒宁注射剂和痰热清注射剂3种中药注射剂;其中喜炎平注射液引起的ADR例数最多,占74.49%;其次为热毒宁注射液,占23.47%。具体见表1。

2.3 诊断分布

上述3种中药注射剂在临床上均可用于呼吸道感染、手足口病等感染性疾病,本研究回顾性分析ADR,与上呼吸道感染相关的例数最多,共59例(60.20%),其次为支气管炎14例(14.29%)、肺炎12例(12.24%)、手足口病9例(9.18%)。具体见表2。

表1 ADR涉及中药注射剂品种

Table 1 The ADR involves variety of traditional Chinese medicine injections

药品种类	发生ADR例数	构成比/%
喜炎平注射液	73	74.49
热毒宁注射液	23	23.47
痰热清注射液	2	2.04

表2 ADR涉及临床诊断分布

Table 2 The ADR involves distribution of clinical diagnosis

临床诊断	发生ADR例数	构成比/%
上呼吸道感染	59	60.20
支气管炎	14	14.29
肺炎	12	12.24
手足口病	9	9.18
其他	4	4.08

2.4 ADR 严重程度、累及器官/系统及临床表现

98 例中药注射剂引起 ADR 的患儿中, 临床症状主要为皮疹和瘙痒, 共计 89 例(90.82%), 其他 ADR 包括眼部水肿 5 例(5.10%)、全身过敏样反应 2 例

(2.04%)、干咳 1 例(1.02%)以及溶血性贫血 1 例(1.02%)。其中 97 例为一般 ADR, 仅有 1 例(溶血性贫血)为严重 ADR, 临床表现为剧烈腹痛、口唇苍白并出现全身花纹、突发昏迷、血尿。具体见表 3。

表 3 ADR 累及的器官及主要临床表现

Table 3 The ADR involves organs and main clinical manifestations

ADR 累及器官/系统	主要临床表现	总例数	构成比/%	引起 ADR 的药品
皮肤及其附件	皮疹、瘙痒(89 例); 眼睑和眶周水肿(5 例)	94	95.92	喜炎平注射剂、热毒宁注射剂、痰热清注射剂
全身性损害	过敏样反应: 紫绀苍白(2 例)	2	2.04	喜炎平注射剂
循环系统	溶血性贫血(1 例)	1	1.02	痰热清注射剂
呼吸系统	干咳(1 例)	1	1.02	喜炎平注射剂

2.5 ADR 发生时间

本研究中中药注射剂引起 ADR 的发生时间主要集中在用药 3 d 之内(55.10%), 而用药超过 7 d 发生 ADR 的构成比仅占 6.12%, 具体见表 4。

2.6 联合用药

98 例中药注射剂引起 ADR 患儿中, 一联用药引起 ADR 18 例, 二联用药引起 ADR 76 例, 三联用药引起 ADR 4 例; 与中药注射剂联合用药的主要药品种类为抗菌药物、糖皮质激素以及脂溶性维生素。具体见表 5。

表 4 用药后不同时间段出现 ADR 的例数

Table 4 The cases of ADR in different time periods after medication

ADR 发生于用药后的时间	例数	构成比/%
≤3 d	54	55.10
4~6 d	38	38.78
≥7 d	6	6.12

表 5 联合用药 ADR 发生情况

Table 5 The cases of ADR in combination medication

联用情况	例数	构成比/%
一联用药	18	18.37
二联用药	76	77.55
三联用药	4	4.08

2.7 ADR 严重程度及转归

本研究的 98 例患儿发生 ADR 时, 均及时给予停药及对症处理; 仅 1 例严重 ADR 患儿经甲泼尼

龙、阿托品进行对症治疗后苏醒, 并转院治疗, 结果不详; 其余经对症治疗后均痊愈。

3 讨论

3.1 中药注射剂引起 ADR 的原因

中药注射剂引起 ADR 的原因较为复杂, 主要原因包括: (1) 中药本身成分复杂; (2) 药品生产质量相关的因素; (3) 药物临床的不合理使用; (4) 患者的生理病理因素等。

首先, 中药中所含的天然活性成分种类多、结构复杂, 主要为鞣质、蛋白质、多肽、寡糖、多糖等^[5]。其中蛋白质同时具有免疫原性和免疫反应性, 可刺激机体产生特异性免疫应答或结合于致敏淋巴细胞导致组织变态应答和功能障碍; 鞣质可与蛋白结合为鞣酸蛋白, 引发局部红肿、疼痛、坏死并引发静脉炎。一些中药品种本身药理活性和毒性比较强, 其制成注射剂后在体内快速发挥作用同时产生 ADR, 如鱼腥草注射剂和双黄连注射剂中含有的超分子物质具有显著的免疫毒性, 易于诱发过敏反应^[6]。

其次, ADR 的发生与中药注射液的生产质量密切相关。中药材的产地、生长气候、采收时节等自然条件可影响中药材所含活性成分的种类、含量, 继而影响最终产品的生物学效应。除原料外, 中药注射剂的制备中辅料的选择也会影响中药注射剂 ADR 的发生机率。如丙二醇常作为助溶剂和增溶剂添加于中药注射剂, 它可引起静脉炎、溶血、血浆渗透压改变以及心血管毒性; 聚乙二醇-12-硬脂酸是注射剂中常用的非离子性增溶剂, 与同类药用辅料相比, 它更易引起肌肉损伤和溶血性毒副作用^[7]。此外, 中药注射剂的生产过程中有效成分的提取、

纯化和浓缩等工艺均可影响中药注射剂的质量继而影响 ADR 发生率。

再次, 中药注射剂的临床不合理使用也是引起 ADR 的因素。中药注射剂中所含的活性成分较复杂, 容易受到溶媒酸碱度、极性以及浓度的影响, 因此, 当中药注射剂溶于不恰当的溶媒时, 可能造成外观性状的变化或产生不溶性微粒, 而造成 ADR^[8-9]。有研究数据显示^[10], 当热毒宁注射液溶解于葡萄糖注射液时, 可因后者的 pH 值较低析出较大粒径的不溶性颗粒。部分中药注射剂的首选溶媒比较单一, 如茵栀黄注射液、舒肝宁注射液适宜用 10% 葡萄糖注射液作为溶媒, 而血必净注射液、复方苦参注射液则适宜用 0.9% 氯化钠注射液作为溶剂。其他因素如给药途径不合理、滴注速率过快、剂量过大、超说明书用药、不合理的药物联用、未遵循中医辨证论治基本原则的不合理应用等情况也使患者易于发生 ADR。如葛根注射液中含有丰富的葛根素, 导致其在临床使用的过程中易于发生急性血管内溶血, 严重者甚至出现死亡, 若将葛根注射液与头孢菌素联合用药, 可因头孢菌素类药物本身可作为半抗原引起溶血反应而导致急性血管内溶血, ADR 的发生率进一步增加^[11]。

此外, 不同患者的性别、年龄、肝肾功能等生理参数均有所不同, 导致药物的体内处置过程(吸收、分布、代谢、排泄)和药理学响应均有差异。一般来讲, 儿童尤其是新生儿和婴幼儿由于脏器发育不健全、生理屏障如血脑屏障功能尚不完善、血浆蛋白结合能力较差、肝脏的代谢解毒能力较弱、肾脏的排泄能力也不如成年人强, 因此药物在体内容易发生蓄积从而引发 ADR^[12]。由于儿童群体原患病多为呼吸系统感染, 是清热类注射剂的适应症, 因此儿童群体中清热类中药制剂被广泛使用。但此类制剂包括双黄连注射液、热毒宁注射液、茵栀黄注射液以及清开灵注射液中均含有天然活性成分绿原酸, 它是一种半抗原类物质, 具有致敏性, 易于诱发 ADR。据报道, 清热类中药注射剂在儿童中引起 ADR 的例数占有年龄段总 ADR 数的比例达 88.94%, 值得引起充分重视^[13]。本研究中, 发现在最易发生 ADR 的 6 岁以下年龄段儿童中, 男性患儿使用中药注射剂造成 ADR 的风险大于女性患儿, 提示性别可能会影响 ADR 发生率。此外, 由于生物学差异, 即不同个体对相同剂量的药物会产生不

同的机体响应这一现象的存在, 高敏人群在使用中药注射剂后, 注射剂中的免疫原性的物质可导致其发生过敏等 ADR, 其中一些过敏病例可相当严重, 甚至致命。

3.2 中药注射剂的合理使用

中药注射剂使用广泛、种类繁多且临床应用范围还在不断扩大, 但不能忽视其引起的 ADR, 尤其在儿科领域, 许多中药制剂药品说明书上均未规定儿童用量说明, 临床在用药过程中超适应症、超剂量用药现象较普遍^[4]。故建议在临床使用过程中遵循药品说明书及《中药注射剂临床使用基本原则》^[14]。在中药注射剂的临床使用中, 应遵循中医辨证施治的理论原则, 将辨证与辨病相结合, 精确掌握中药注射剂的适应症; 合理选择中药注射剂的溶媒、给药剂量和滴注速度; 避免不适宜或不必要的配伍和联合用药, 或采用间隔给药的方法降低 ADR 发生率; 对易于发生 ADR 的中药注射剂品种实行密切、全面的药学监护, 首次使用时详细询问患者 ADR 史和相关家族史, 做好用药反应的观察记录, 当 ADR 发生时及时处理, 并做好监测上报工作, 多管齐下, 减少中药注射剂相关 ADR, 确保患儿用药的安全性和有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵燕, 石上梅, 王旭, 等. 中药注射剂国家药品标准提高及进展情况分析 [J]. 中国药事, 2017, 31(8): 861-876.
- [2] 邹凤丹, 李永林, 纪亚明, 等. 中药注射剂不良反应/事件回顾性分析 [J]. 中成药, 2021, 43(1): 285-288.
- [3] 王丹, 任经天, 董铎, 等. 药品不良反应监测年度报告十年趋势分析 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(5): 276-283.
- [4] 李瑞宏, 沈立茹, 张古英, 等. 某儿童医院 132 例中药注射剂不良反应报告分析 [J]. 中国药业, 2019, 28(11): 120-123.
- [5] 沈斌, 周月红. 127 例中药注射剂不良反应分析及原因探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 428-431.
- [6] 贺福元, 邓凯文, 周逸群, 等. 中药注射剂(类)致敏反应的超分子作用分析与研究方法探讨 [J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(9): 3-9.
- [7] 张海燕, 齐云, 廖永红, 等. 注射剂常用增溶性药用辅料的安全与增溶研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 1-4.
- [8] 刘梅霞, 赵小燕. 我院 133 例中药注射剂不良反应报

- 告分析 [J]. 药学研究, 2019, 38(9): 555-558.
- [9] 王珂欣, 高 丽, 秦雪梅, 等. 中药注射剂色差与安全性研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2219-2223.
- [10] 石浩强, 许倍铭, 葛 覃. 从溶媒的选择谈安全使用中药注射剂[J]. 中国药房, 2012, 23(43): 4125 -4126.
- [11] 王 琴, 徐晓玉. 葛根素注射剂致溶血的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(10): 1402-1405.
- [12] 李秀燕, 苗秋丽, 范 浩, 等. 我院儿童住院患者中药注射剂超说明书用药情况分析 [J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(6): 42-45.
- [13] 邹元平, 林 宇, 邢 珂, 等. 中药注射剂致儿童不良反应情况分析 [J]. 中医药导报, 2012(5): 13-15.
- [14] 中药注射剂临床使用基本原则 [S]. 卫医政发[2008]71 号.

【责任编辑 刘东博】