

2015—2019年上海中医药大学附属曙光医院中药注射剂不良反应分析

姚亚敏, 常昕楠, 顾晨晨, 闻海妮, 刘力*

上海中医药大学附属曙光医院 临床药学科, 上海 200120

摘要:目的 探讨中药注射剂不良反应(ADR)的发生特点与规律,为中药注射剂的临床合理使用,及时预防与处理 ADR 提供参考。方法 收集上海中医药大学附属曙光医院 2015 年 1 月—2019 年 12 月报告国家不良反应监测系统的中药注射剂引起的 ADR 报告 206 例,运用回顾性分析方法进行统计分析。结果 206 例中药注射剂 ADR 报告共涉及 28 个品种,男性 88 例,女性 118 例,年龄>60 岁患者最多(62.62%);ADR 排名前 3 的注射剂分别是华蟾素注射液、刺五加注射液和复方苦参注射液,抗肿瘤类中药注射剂 ADR 发生率最高;用药 30 min 内即发生的 ADR 最多(23.79%),中药及 2 种以上中药联用致 ADR 占 35.44%,ADR 临床表现以累及皮肤及附件损害为常见(35.83%)。结论 中药注射剂 ADR 的发生可能与患者年龄、药品种类、联合用药等多种因素相关。沟通、反馈药品 ADR 发生特点和规律,有利于临床医生重视药品 ADR,确保患者合理安全用药。

关键词: 中药注射剂; 药品不良反应; 合理用药; 华蟾素注射液; 刺五加注射液; 复方苦参注射液

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)12-2655-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.12.036

Analysis on adverse drug reaction of traditional Chinese medicine injection in Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from 2015 to 2019

YAO Ya-min, CHANG Xin-nan, GU Chen-chen, WEN Hai-ni, LIU Li

Department of Clinical Pharmacy, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China

Abstract: Objective To explore the feature and regularity of adverse drug reactions (ADRs) caused by traditional Chinese medicine injection, so as to provide reference for the rational clinical use of traditional Chinese medicine injection and prevent adverse reactions as early as possible. **Methods** A retrospective analysis was performed on 206 traditional Chinese medicine injection cases with all ADR reports which were reported to the National Drug Adverse Reaction Monitoring System from January 2015 to December 2019. **Results** A total of 28 traditional Chinese medicine injection were involved among the 206 traditional Chinese medicine injection of ADR reports from Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, there were 88 males and 118 females, and the majority were patients aged over 60 years old (62.62%). The most of ADR occurred in Huachansu Injection, followed by Ciwujia Injection, and Compound Kushen Injection. The incidence of ADR induced by anti-tumor traditional Chinese medicine injection took the lead. The most ADRs occurred within 30 min, accounting for 23.79%. The ADR induced by the combination of two or above two traditional Chinese medicine injection accounted for 35.44%. Skins and accessories were the major clinical manifestations (35.83%). **Conclusion** The occurrence of traditional Chinese medicine injection ADR may be associated with age, classes of drugs, and the combinations of drugs. Communicate and feedback the regularity and characteristics of ADR, which is beneficial for clinicians to strengthen their vigilance against ADR and ensure rational medication and safety of patient.

Key words: traditional Chinese medicine injection; adverse drug reaction; rational use of drugs; Huachansu Injection; Ciwujia Injection; Compound Kushen Injection

收稿日期: 2021-07-13

基金项目: 上海市科学技术委员会科研项目(16DZ192010B)

作者简介: 姚亚敏, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: yym-210@163.com

*通信作者: 刘力, 女, 主任药师, 教授, 研究方向为中药临床药学。E-mail: liuli2750@163.com

中药注射剂是以中医药理论为指导,采用现代科学技术和方法,从中药或复方中药中提取有效物质制成的注射剂。与传统中药制剂相比,中药注射剂具有起效迅速、生物利用度高,便于急重症以及不便于口服的患者使用,在心脑血管、呼吸系统和肿瘤等疾病治疗领域应用广泛^[1]。近年来随着中药注射剂在临床的广泛应用,以及药监部门对药品不良反应(ADR)的监测力度的加大,中药注射剂的安全性越来越受到关注。

上海中医药大学附属曙光医院是上海一所三级甲等全国示范综合性中医院,中药注射剂的使用较常见,用量较大,主要品种有补益类、活血类、清热类和抗肿瘤药等中药注射剂,临床常用的注射剂包括清热类的舒肝宁注射液、活血类的注射用血栓通和肾康注射液、抗肿瘤药艾迪注射液和复方苦参注射液,使用较多的科室是肝病科、肿瘤科、骨伤科等中医重点学科。近几年中药注射剂在临床的使用量逐年增加,其 ADR 报告数量也日渐增多。为了促进中药注射剂的合理使用,减少 ADR 的发生,本研究就 2015—2019 年上海中医药大学附属曙光医院中药注射剂 ADR 进行回顾性调查分析,旨在了解医院中药注射剂 ADR 发生的特点和规律,为加强药品安全监测,指导临床合理用药。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集上海中医药大学附属曙光医院 2015 年 1 月—2019 年 12 月报告国家药品不良反应监测系统的 ADR 报告,共提取到中药注射剂的 ADR 报告 206 例。

1.2 方法

采用回顾性分析方法,将病例中的信息逐一提取,包括对患者性别、年龄、过敏史、药品用法用量、联用药品、ADR 发生时间、临床表现、转归及分类。将所有信息录入 Excel 程序软件中,统计各指标占比,计算中药注射剂的 ADR 发生率,分析中药注射剂 ADR 的发生特点。

本研究中药注射剂的规定日剂量(DDD)参考《新编药理学》第 16 版推荐的成人常规日剂量高限值或药品说明书拟定。统计不同中药注射剂的用药频度(DDDs)。DDDs=药品的消耗总量/该药的 DDD 值,DDDs 具有加和性,药品的 DDDs 越大,表明使用率越高。不同类别中药注射剂 ADR 发生率=ADR 例数/该类中药注射剂 DDDs^[2-3]。

2 结果

2.1 年龄与性别

206 例患者年龄 23~96 岁,平均(63.3±14.9)岁,其中年龄≥61 岁有 129 例(62.62%),分布最多。病例中男性患者 88 例(42.72%),女性患者 118 例(57.28%),男女比 1:1.34,见表 1。

表 1 中药注射剂 ADR 患者的性别与年龄分布

Table 1 Gender and age distribution of patients with ADRs induced by Chinese medicine injection

年龄/岁	性别/例		合计/例	构成比/%
	男	女		
21~30	0	6	6	2.91
31~40	5	7	12	5.83
41~50	10	8	18	8.74
51~60	16	25	41	19.90
≥61	57	72	129	62.62
合计	88	118	206	
构成比/%	42.72	57.28		100

2.2 发生 ADR 的中药注射剂品种及分布

206 例 ADR 涉及的中药注射剂有 28 种,包括补益类、抗肿瘤药、活血类、清热类 4 大类中药注射剂。其中 ADR 构成比前 3 位的分别是华蟾素注射液、刺五加注射液、复方苦参注射液,见表 2。抗肿瘤类中药注射剂 ADR 发生率最高,其次是补益类中药注射剂,见表 3。

2.3 ADR 发生时间

根据中药注射剂所致 ADR 发生时间进行分类整理,206 例 ADR 病例中,最快在用药 5 min 立即发生,最慢是用药 11 d 后才出现,以用药后<30 min 发生最常见,共 49 例(23.79%),见表 4。

2.4 联合用药及 ADR 分级情况

206 例 ADR 中 2 种及以上中药注射剂联用 73 例,且导致 20 例新的一般 ADR;中西药注射剂联用(不包含联合使用抗菌药物)55 例,且导致 12 例新的一般 ADR,1 例严重 ADR,中药注射剂和抗菌药物注射剂联用 5 例,且导致 2 例新的一般 ADR,与抗菌药物联用的中药注射剂品种主要是热毒宁注射液(4 例)和苦黄注射液(1 例)。按照 ADR 级别可分为新的一般 ADR 53 例,新的严重 ADR 1 例,一般 ADR 150 例,严重 ADR 2 例。3 例严重不良反应涉及到的中药注射剂品种分别是刺五加注射液 2 例,复方苦参注射液 1 例,主要临床表现均为过敏性休克,都是在输液过程 5 min 内发生 ADR,立即停药后积极抗休克、抗过敏对症处理均痊愈,见表 5。

表 2 2015—2019 年 ADR 涉及的中药注射剂品种分布与数量
Table 2 Distribution and number of ADR induced by Chinese medicine injection from 2015 to 2019

中药注射剂种类	药品名称	n/例	构成比/%
补益类	刺五加注射液	22	10.68
	参麦注射液	19	9.22
	参芪扶正注射液	11	5.34
	生脉注射液	6	2.91
	参附注射液	5	2.43
抗肿瘤药	喘可治注射液	2	0.97
	黄芪注射液	1	0.49
	注射用黄芪多糖	1	0.49
	华蟾素注射液	24	11.65
	复方苦参注射液	21	10.19
	康艾注射液	6	2.91
	艾迪注射液	4	1.94
	鸦胆子油乳注射液	1	0.49
	注射用血栓通	18	8.74
	丹红注射液	10	4.85
活血类	舒血宁注射液	7	3.40
	疏血通注射液	4	1.94
	注射用丹参多酚酸盐	3	1.46
	肾康注射液	2	0.97
	丹参注射液	2	0.97
	苦碟子注射液	2	0.97
	注射用灯盏花素	2	0.97
	苦黄注射液	17	8.25
	热毒宁注射液	7	3.40
	舒肝宁注射液	6	2.91
清热类	肝炎灵注射液	1	0.49
	喜炎平注射液	1	0.49
	痰热清注射液	1	0.49
	合计	206	100.00

表 3 2015—2019 年 ADR 涉及的中药注射剂类别分布及其发生率

Table 3 Categories distribution of ADR inducing by Chinese medicine injection and its ADR incidence during 2015 to 2019

类别	品种数/个	n/例	DDDs	ADR 发生率/ (例/DDDs)
抗肿瘤药	5	56	340 707.4	1.64×10^{-4}
补益类	8	67	453 571.9	1.48×10^{-4}
清热类	6	33	259 734.6	1.27×10^{-4}
活血类	9	50	658 810.2	7.60×10^{-5}
合计	28	206	1 712 824.2	1.20×10^{-4}

表 4 ADR 发生时间分布

Table 4 Distribution of occurrence time of ADRs

ADR 发生时间	n/例	构成比/%
<30 min	49	23.79
1~2 h	26	12.62
2~24 h	37	17.96
2~3 d	28	13.59
3~4 d	21	10.19
4~5 d	12	5.83
>5 d	33	16.02
合计	206	100.00

表 5 联合用药及 ADR 分级情况

Table 5 Combination and classification of ADRs

联合用药情况	n/例	构成比/%	新的一般ADR/例	新的严重ADR/例	一般ADR/例	严重ADR/例
单独用药	73	35.44	19	1	52	1
2种及以上中药注射剂联用	73	35.44	20	0	53	0
中西药注射剂联用（不包括联合使用抗菌药物）	55	26.70	12	0	42	1
中药注射剂+抗菌药物	5	2.43	2	0	3	0
合计	206	100.00	53	1	150	2

2.5 ADR 累及系统 - 器官及主要临床表现分布

206 例中药注射剂 ADR 报告累及 11 个系统 - 器官, 出现相关临床表现 321 次 (部分 ADR 涉及多个系统, 或者出现多种临床表现, 故总数>206), 主要集中在皮肤及附件系统损害、全身性损害、用药部位损害等。临床表现在瘙痒、皮疹、输注部位疼痛、寒战、恶心、头晕、胸闷、局部红肿中占比较大, 过敏性休克、呼吸困难、消化道出血等不良反应发生例次少, 但后果比较严重, 应引起足够的

重视, 见表 6。

2.6 中药注射剂不合理用药情况

在 206 例中药注射剂 ADR 报告中共计有 12 例 (5.83%) 报告存在不合理使用情况, 主要存在以下问题: 单次用药剂量过大 (6 例, 2.91%), 具体药品为肝炎灵注射液 1 例、舒血宁注射液 1 例、注射用灯盏花素 2 例、热毒宁注射液 2 例; 联合用药不适宜 (8 例, 3.88%), 具体问题为舒肝宁注射液和氯化钾注射液、喜炎平注射液和胰岛素注

表 6 ADR 累及系统 - 器官及主要临床表现

Table 6 ADR involved system and organs and its major clinical manifestations

累及系统 - 器官	n/例	构成比/%	临床表现 (例)
皮肤及附件损害	115	35.83	瘙痒 (57)、皮疹 (45)、皮肤潮红 (6)、多汗 (5)、痤疮 (1)、疱疹样皮炎 (1)
全身性损害	44	13.71	寒战 (21)、发热 (13)、过敏性休克 (3)、面部水肿 (3)、苍白 (1)、畏寒 (1)、唇肿胀 (1)、眼睑水肿 (1)
用药部位损害	42	13.08	输注部位疼痛 (25)、局部红肿 (14)、静脉炎 (3)
胃肠系统损害	38	11.84	恶心 (18)、胃不适 (9)、呕吐 (7)、腹泻 (2)、便秘 (1)、腹痛 (1)
神经和精神系统损害	35	10.90	头晕 (17)、头痛 (5)、局部麻木 (5)、刺痛 (2)、头胀 (2)、四肢颤抖 (2)、抽搐 (1)、局部皮肤变冷 (1)
心血管系统损害	28	8.72	胸闷 (14)、心慌 (7)、心悸 (4)、心动过速 (1)、血压升高 (1)、静脉炎 (1)
呼吸系统损害	8	2.49	气促 (4)、气喘 (3)、呼吸困难 (1)
血液系统损害	5	1.56	上消化道出血 (2)、鼻衄 (2)、牙龈出血 (1)
骨骼肌肉系统损害	4	1.25	肩背部疼痛 (4)
视觉损害	1	0.31	结膜充血 (1)
代谢和营养障碍	1	0.31	血糖升高 (1)
合计	321	100.00	

若同一病例同时有 2 个或 2 个以上临床表现分别计算

At the same time, 2 or more than 2 clinical manifestations were calculated

射液 2 个组合同瓶输注 2 例, 热毒宁注射液分别和左氧氟沙星注射液以及哌拉西林他唑巴坦注射液等抗菌药物、苦黄注射液和环丙沙星注射液联合使用 6 例。

3 讨论

3.1 性别和年龄

研究结果发现, 中药注射剂 ADR 发生率随年龄增加而升高, 这与相关文献的研究结论一致^[4]。60 岁以上老年患者是中药注射剂 ADR 的易发人群, 出现这种分布特点, 一方面因为 60 岁以上患者心血管疾病、恶性肿瘤等患病率等升高, 使用各类中药注射剂的人数随之升高; 另一方面因为老年患者基础疾病多联合用药的概率也增高, 并且肝肾功能减退导致药物代谢减缓, 用药周期长, 均会导致发生 ADR 的风险增加。在性别上, 女性患者 ADR 发生率 (57.28%) 略高于男性 (42.72%), 与国内文献报道一致^[1, 5]。

3.2 ADR 与药物种类的关系

206 例中药注射剂 ADR 主要为补益类、抗肿瘤药、活血类和清热类的中药注射剂, 涉及 28 个

品种, ADR 构成比排名前 3 的注射剂分别是华蟾素注射液、刺五加注射液和复方苦参注射液, 这可能与临床肿瘤科、心血管科和肾病科大量使用这些药物相关。抗肿瘤类中药注射剂 ADR 发生率最高, 其原因可能为肿瘤患者免疫功能差, 且联合用药多, 易发生 ADR。

3.3 ADR 发生时间统计

ADR 发生时间方面, 112 例患者用药后 24 h 内发生 ADR, 特别是输液 30 min 内, 容易发生速发型变态反应, 因此在用药初期, 医护人员及患者应密切观察患者用药反应, 如发现异常, 应立即停药并采取相应措施。而 94 例患者 ADR 事件发生在用药 24 h 后, 部分患者甚至在连续用药 11 d 后才发生, 提示中药注射剂有一定的潜伏期, 在用药过程中要注意迟发型 ADR 的发生, 临床医护人员对连续多次用药后的患者的用药过程也应密切注意。

3.4 ADR 联用药品分析

联合用药方面, 2 种及以上中药注射剂联用和中西药注射剂联用 ADR 发生率均达到了 30%

以上, 中药有“十八反”“十九畏”的说法, 即在中药的使用过程中会产生药物之间的配伍禁忌, 导致原有药效下降或消失, 甚至产生新的毒副作用。而在中药与西药的联合使用时同样会发生配伍禁忌, 本研究中热毒宁注射液与青霉素类、氟喹诺酮类等抗菌药物联用的有5例ADR, 苦黄注射液与喹诺酮类药物联用1例发生ADR。有文献报道热毒宁、苦黄注射液与这些抗菌药物配伍时会产生浑浊或沉淀^[6]。因此, 临床使用中药注射剂应谨慎联合用药, 如确需联合使用其他药物, 应考虑使用的时间间隔, 合理安排输液顺序, 在连续给药时可用相应的溶媒冲洗过渡, 以减少药物的相互作用或配伍禁忌。

3.5 严重药品不良反应(SADR)分析

引发SADR的是刺五加注射液和复方苦参注射液, 临床表现主要为过敏性休克, 且均发生在用药5 min之内, 刺五加注射液过敏性休克的ADR已有大量相关文献数据报道^[7-8], 药品说明书也警示医务人员需要重视刺五加引起的过敏性休克。但是复方苦参注射液说明书中的不良反应项还未收录过敏性休克, 文献报道虽有但样本量不大^[9], 临床使用该药时建议用药前仔细询问患者的ADR史, 加强临床监测, 一旦出现征兆立即抢救。

3.6 ADR累及系统-器官及临床表现

中药注射剂的ADR表现多样, 累及皮肤及附件损害最多, 临床表现主要为瘙痒、皮疹、皮肤潮红。可能原因: (1) 中药注射剂成分复杂, 含有的某些植物蛋白、多糖等大分子具有完全抗原性, 容易引起过敏反应。一些小分子化合物如绿原酸、鞣酸等, 可与体内蛋白质结合形成抗原而致敏^[10]。(2) 皮疹等过敏反应较为直观, 容易被发现, 所以上报率也较高。全身性损害、用药部位损害、胃肠系统损害、神经系统损害也有涉及, 大多数ADR临床表现较轻且可逆, 及时停药和对症处理是预后良好的关键。

3.7 中药注射剂不合理使用分析

中药注射剂不合理使用的问题主要是单次用药剂量过大和联合用药不适宜(5.83%)。如肝炎灵注射液, 说明书规定肌内注射, 2 mL/次, 1~2次/d, 医生直接改成4 mL/次, 1次/d, 超正常剂量使用可能加重不良反应症状。同时由于中药注射剂成分复杂, 喜炎平输液中加入氯化钾注射液可能会使输液的pH值和渗透压改变, 热毒宁注射液与左氧氟沙

星注射液联合使用会产生沉淀, 均会引起药物不良反应的发生。因此中药注射剂的使用要严格掌握用法用量及疗程, 遵守中药注射剂单独使用原则, 禁止与其他药品混合配伍使用。

4 结语

中药注射剂ADR的发生可能与患者年龄、中药注射剂品种、不合理用药等多种因素相关。对年龄>60岁的老年患者, ADR发生率较高, 特别是有过敏性休克ADR的中药注射剂的患者, 以及联合用药的患者, 临床应高度重视, 加强监测, 密切关注患者皮肤及附件和用药部位的损害, 警惕胃肠系统和神经系统损害。

中药注射剂作为我国独特的医疗资源在临床疗效方面值得肯定, 但其安全性必须引起重视, 需要采用系统方法减少整体风险和增加获益: (1) 按照《中药注射剂临床使用基本原则》严格掌握适应症、剂量、溶媒、滴注速度、禁忌症, 尽量避免联合用药。(2) 临床应用中药注射液时在用药全过程中严密观察, 重点关注中老年患者及肝肾疾病患者, 一旦发现, 立即采取相应措施。(3) 定期分析总结ADR发生特点和规律, 及时向临床医生反馈药品警戒信息, 加强医护人员对中药注射剂ADR的认识和警觉。(4) 开展循证中药注射剂上市后再研究及再评价, 以高质量证据确保用药安全。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 胡楠, 许建平, 杨能, 等. 76例中药注射剂致不良反应[J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(5): 676-678.
- [2] 邹豪, 邵元福, 朱才娟, 等. 医院药品DDD数排序分析的原理及利用[J]. 中国药房, 1996, 7(5): 215-217.
- [3] 孙国平, 王海飞. 668例药品不良反应报告[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(3): 409-411.
- [4] 薛春苗, 曹俊岭, 毛柳英, 等. 基于医院数据库的中药注射剂致药品不良反应发生特点分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(3): 305-307.
- [5] 张向红. 某院135例中药注射剂不良反应的汇总分析与相关原因探讨[J]. 中国处方药, 2016, 14(10): 42-44.
- [6] 李建萍, 郭建明, 段金彪, 等. 中药注射剂常见联合用药类型及其配伍禁忌文献研究[J]. 中国药物警戒,

- 2014, 11(7): 432-438.
- [7] 文计福, 曾令贵. 593 例刺五加注射液不良反应分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18(6): 414-416.
- [8] 胡 晶, 商洪才, 李 晶, 等. 944 篇 521 例刺五加注射液不良反应文献分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 182-188.
- [9] 赵业清, 徐传新. 我院 20 例复方苦参注射液不良反应报告分析 [J]. 中国药业, 2015, 24(2): 56-56, 57.
- [10] 彭国平, 李存玉. 中药注射剂安全性的分析与思考 [J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(6): 744-751.

【责任编辑 高 源】