

2004—2020 年复方丹参片不良反应/事件监测分析

卢鸽¹, 杨雪², 梁慧邛³

1. 许昌市食品药品检验检测中心 许昌市药品不良反应监测中心, 河南 许昌 461000

2. 河南省药品评价中心, 河南 郑州 450000

3. 许昌中医院, 河南 许昌 461001

摘要: **目的** 通过分析 2004—2020 年河南省药品不良反应监测平台收到的复方丹参片不良反应/事件报告, 探讨复方丹参片 ADR/ADE 发生的规律和特点, 为其临床安全用药提供参考。**方法** 采用回顾性分析方法, ADR/ADE 共纳入 1 561 例病例, 对患者的流行病学信息、发生 ADR/ADE 时间、累及系统、ADR/ADE 表现及转归进行综合分析。**结果** 复方丹参片 ADR/ADE 多发于中老年人群, 用药 1 d 内发生率较高, 转归情况良好, 常见累及系统损害为胃肠系统、皮肤及其附件系统和中枢及外周神经系统, 使用中可引起低钾血症及出血。**结论** 医疗机构在使用该药过程中, 要严格遵循说明书规范用药, 医嘱患者使用时应注意其不良反应情况, 以确保及早发现, 及时处理。

关键词: 复方丹参片; 不良反应; 安全用药; 不良事件; 累及系统

中图分类号: R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2022)05 - 1129 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.038

Monitoring and analysis of adverse reactions/events of Compound Danshen Tablets from 2004 to 2020

LU Ge¹, YANG Xue², LIANG Hui-zhi³

1. Xuchang Food and Drug Inspection and Testing Center, Xuchang Adverse drug Reaction Monitoring Center, Xuchang 461000, China

2. Center for Drug Reevaluation of Henan, Zhengzhou 450000, China

3. Xuchang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xuchang 461001, China

Abstract: Objective To analyze the ADR/ADE reports of Compound Danshen Tablets collected by Henan ADR monitoring platform from 2004 to 2020, and to explore the regularity and characteristics of the ADR/ADE of Compound Danshen Tablets. **Methods** 1 561 Cases were analyzed retrospectively, including the demographic information, the time of occurrence of ADR/ADE, the involved system, the performance and outcome of ADR/ADE. **Results** ADR/ADE of Compound Danshen Tablets is more common in middle-aged and elderly people, with a high incidence within 1 day of administration and good outcome. The commonly involved systemic damage is damage to gastrointestinal system, skin and its accessory system, central and peripheral nervous system, and can cause hypokalemia and bleeding during use. **Conclusion** In the process of using this drug, medical institutions should strictly follow the specification of drug use, and patients should pay attention to the adverse reactions when using it, so as to ensure early detection and timely treatment.

Key words: Compound Danshen Tablet; adverse reaction; safe medication; ADE; involved systemic

复方丹参片主要成分为丹参、三七和冰片。其中丹参味苦性寒, 化学成分主要有脂溶性的丹参酮类化合物和水溶性的酚酸类化合物; 三七微苦性温, 主要有效活性成分是皂苷及黄酮类化合物^[1-4]; 冰片味辛、苦, 微寒, 在体内可转化为有毒的樟脑,

临床使用不当可能存在一定的安全隐患^[5]。随着复方丹参片的临床应用进一步扩大, 有关其不良反应(ADR)报道也在增多。本研究通过回顾性分析 2004—2020 年河南省药品不良反应监测中心数据库中有关复方丹参片 ADR/不良事件(ADE)报告,

收稿日期: 2021-12-10

作者简介: 卢鸽(1984—), 女, 主管药师, 本科。E-mail: 389101763@qq.com

探讨复方丹参片 ADR/ADE 发生的规律和特点,为临床医师更安全、合理使用复方丹参片提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

2004 年 1 月 1 日—2020 年 12 月 31 日河南省药品不良反应监测平台数据库中有关复方丹参片的 ADR/ADE 报告。

1.2 统计分析

对收集的复方丹参片的 ADR/ADE 报告作分类统计,包括 ADR/ADE 发生患者的人口学信息、ADR 发生时间、累及系统、表现、不良反应转归等。

2 结果

2.1 患者年龄与性别分布

1 561 例报告中,男性 901 例,女性 660 例,男女比例 1.37:1,男性略高于女性;3 例报告年龄不详,年龄小于 20 岁的报告数量占 0.45%;年龄大于 50 岁的报告数量占 64.18%,见表 1。

表 1 复方丹参片患者年龄与性别分布

Table 1 Age and gender distribution of patients with Compound Danshen Tablets

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	占比/%
≤20	2	5	7	0.45
21~30	28	19	47	3.01
31~40	89	61	150	9.61
41~50	227	125	352	22.55
51~60	281	212	493	31.58
61~70	194	144	338	21.65
>70	79	92	171	10.95
不详	1	2	3	0.19
合计	901	660	1 561	100.00

2.2 ADR/ADE 发生时间

1 561 例 ADR/ADE 报告中,18 例发生时间不详,其余 1 543 例发生在用药 1 h 内的有 389 例,占 25.21%,发生在用药 1 h~1 d 内的有 721 例,占 46.73%,二者累计占 71.94%,见表 2。

2.3 累及系统-器官及 ADR/ADE 表现

1 561 例报告中,共涉及不良反应 1 749 例次,累及系统-器官前 3 位是胃肠系统损害(68.67%)、皮肤及其附件损害(10.86%)和中枢及外周神经系统损害(8.23%)。主要 ADR/ADE 表现为恶心、呕吐、腹痛、皮疹、头晕、腹泻、肠胃不适、瘙痒、头痛等,见表 3。

2.4 ADR/ADE 转归

1 561 例报告中,痊愈 897 例(57.46%),好转

表 2 ADR/ADE 发生时间分布

Table 2 Time distribution of ADR/ADE occurrence

ADR/ADE 发生时间	n/例	占比/%
≤1 h	389	25.21
1 h~1 d	721	46.73
2~5 d	351	22.75
6~30 d	64	4.15
31~365 d	16	1.04
>365 d	2	0.13
合计	1 543	100.00

663 例(42.47%),不详 1 例(0.06%),见表 4。

3 讨论

3.1 ADR/ADE 人口学特点

从患者基本情况来看,男性患者略高于女性;年龄分布在 50 岁以上报告最多,占比达 64.18%。复方丹参片具有扩张冠状动脉,改善心肌缺氧之功效,可改善心脑血管急性症状,可抑制血小板凝集,调节血脂,临床多用于冠心病、改善微循环、心绞痛等心脑血管疾病^[6-7],发生群体集中在中老年人群,可能与此类人群基础疾病较多,合并用药机会增加且胃肠道功能低下有关。

3.2 ADR/ADE 发生时间

用药 1 d 内发生 ADR/ADE 的报告累计占 71.94%,30 d 以上仍有 18 例报告,占 1.17%。复方丹参片为中成药制剂,患者口服周期较长,其中冰片和丹参味苦性寒,长期服用会有耗气伤血的表现,所以 ADR/ADE 在用药初期发生率较高,但长期用药仍有发生不良反应的可能。

3.3 胃肠道系统损害

恶心、呕吐、腹痛、腹泻、胃肠不适 ADR/ADE 共计 960 例次,占胃肠系统损害 79.93%,导致胃肠道不良反应的可能原因:一是与主要成分冰片和丹参有关,二者均为性寒药物,长时间用药会有腹泻、腹痛等不良反应发生,也有文献报道^[8]含有冰片的丹参制剂会对胃黏膜造成一定程度的刺激与损伤;二是与用药人群有关,复方丹参片用药人群多为中老年患者,胃肠功能下降,原患疾病较多;三是与联合用药有关,患者多心脑血管慢性疾病,联合用药多,用药时间久,均加大对胃肠道刺激。

3.4 皮肤及其附件损害

皮疹、瘙痒、斑丘疹、荨麻疹 ADR/ADE 共计 177 例次,占皮肤及其附件损害 93.16%,导致过敏反应的可能原因一是与复方丹参中三七中的活性成分有关,有文献报道三七总皂苷制剂所致的 ADR

表 3 累及系统 - 器官及不良反应表现

Table 3 Systems involved - organs and adverse reactions

累及系统	ADR/ADE 表现 (例次)	例次	占比/%
胃肠系统损害	恶心 (474)、呕吐 (240)、腹痛 (90)、腹泻 (79)、胃肠不适 (77)、 口干 (43)、腹胀 (26)、胃肠道反应 (24)、腹部不适 (22)、胃肠 胀气 (22)、烧心 (22)、胃肠功能紊乱 (19)、胃食管反流 (18)、 胃酸过多 (11)、胃炎 (9)、便秘 (7)、食欲不振 (5)、呃逆 (5)、 消化不良 (3)、舌病 (3)、食管炎 (1) 牙痛 (1)	1 201	68.67
皮肤及其附件损害	皮疹 (93)、瘙痒 (72)、斑丘疹 (7)、荨麻疹 (5)、皮肤潮红 (3)、 皮肤变色 (2)、红斑疹 (2)、唇肿胀 (1)、黄褐斑 (1)、局部皮肤 反应 (1)、口腔溃疡 (1)、口腔疱疹 (1)、皮肤发热 (1)	190	10.86
中枢及外周神经系统损害	头晕 (93)、头痛 (42)、嗜睡 (7)、头晕加重 (1)、眩晕感 (1)	144	8.23
全身性损害	不适 (32)、乏力 (28)、腹部胀大 (7)、疼痛 (7)、发热 (5)、过敏 样反应 (3)、全身无力 (2)、胸痛 (2)、苍白 (1)、发冷 (1)、水 肿 (1)、寒战 (1)、疲劳 (1)、眶周水肿 (1)、畏寒 (1)、上火 (1)	94	5.37
心率及心律紊乱	心悸 (17)、心慌 (6)、心动过缓 (3)、脉搏加快 (1)	27	1.54
呼吸系统损害	咳嗽 (7)、憋气 (6)、呼吸困难 (5)、气短 (2)、哮喘 (1)、咽痛 (1)、 声音嘶哑 (1)、咽炎 (1)	24	1.37
心外血管损害	潮红 (19)、毛细血管扩张 (1)	20	1.14
心肌、心内膜、心包及瓣膜损害	胸闷 (14)、心绞痛 (2)、胸闷加重 (1)、胸部不适 (1)	18	1.03
神经紊乱	厌食 (5)、烦躁 (3)、精神障碍 (1)	9	0.51
代谢和营养障碍	口渴 (5)	5	0.29
泌尿系统损害	面部水肿 (2)、血尿 (1)、尿液异常 (1)	4	0.23
心血管系统一般损害	外周水肿 (3)	3	0.17
视觉损害	眼异常 (2)、幻视 (1)	3	0.17
用药部位损害	局部麻木 (2)	2	0.11
血小板和出血, 凝血障碍	紫癜 (2)	2	0.11
肌肉骨骼系统损害	肌肉痛 (1)	1	0.06
女性生殖系统损害	阴道出血 (1)	1	0.06
其他特殊感觉功能损害	口腔异味 (1)	1	0.06
总计		1 749	100.00

表 4 转归情况

Table 4 Outcomes

ADR/ADE 转归	n/例	占比/%
痊愈	897	57.46
好转	663	42.47
不详	1	0.06
合计	1 561	100.00

以皮肤反应为主, 大部分属于类过敏反应, 且男性多于女性, 一般认为类过敏的发生可能与致敏物质直接刺激肥大细胞释放组胺等炎性介质有关^[9]; 二

是患者的体质差异, 过敏反应的发生与自身体质有关, 与普通人相比较, 过敏体质人群更易发生 ADR。

3.5 中枢及外周神经系统损害

头晕、头痛 ADR/ADE 报告共计 135 例次, 占中枢及外周神经系统损害 93.75%, 复方丹参主要用于瘀血痹阻型冠状动脉硬化性心病, 具有抗血栓形成、抗氧化、扩张冠状动脉等作用^[10]。服药患者出现中枢神经系统损害的原因可能与其扩张脑血管有关, 且服用此类药物的患者大多为心脑血管系统疾病患者, 与扩冠脉或降压药联合应用的比较多, 这一情况可能会增加中枢神经系统损害类 ADR 的

发生。也有文献研究利用生物信息学技术,从分子机制角度对丹参制剂进行探索发现,差异基因结果显示丹参制剂干预 MCF7 细胞时,对神经配体-受体信号通路显示调节作用,该通路的异常可能是导致丹参制剂神经系统 ADR 的潜在安全风险^[11]。

3.6 乏力、无力、腹胀等缺钾表现

涉及乏力、无力、腹胀等共计 56 例次,有文献报道^[12],长期服用复方丹参片可引起低钾血症,其机理可能与丹参对肾功能的影响有关,复方丹参可明显改善肾功能,但当远端肾小管液流量增加、流速加快时,能有效刺激肾小管皮质分泌钾离子,而尿中排出的钾大部分是远端肾小管及集合管所分泌。所以长期服用丹参可能引起钾离子缺失。

3.7 出血

复方丹参片中的中药成分丹参和三七均有活血化瘀作用^[13],有文献报道^[14],复方丹参引发出血的主要原因是该药具有抗血小板聚集作用,临床上优于小剂量阿司匹林,多种伴随药物可干扰复方丹参滴丸的抗凝效果。

4 结论

复方丹参片 ADR/ADE 常见累及胃肠系统、皮肤及其附件系统和中枢及外周神经系统,使用中可引起低钾血症及出血,不良反应因素可能与药品药理活性、原材选择、生产工艺、储存稳定性、联合用药、生理因素等有关,医疗机构在使用该药过程中,要严格遵循说明书规范用药,医嘱中老年人群在使用时应注意胃肠等不良反应情况的发生,注意与阿司匹林、氯吡格雷等抗血小板凝集药物联用可增加出血风险,长期使用的患者应补充含钾食物,若出现腹胀、乏力等表现,请及时就医。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐倩,郭征兵. 复方丹参制剂的有效成分及临床药理分析 [J]. 基层医学论坛, 2015, 19(31): 4418-4419.
- [2] 程芬,吴勇. 浅析复方丹参制剂的合理成分和药理作用 [J]. 中外女性健康研究, 2016(14): 53.
- [3] 赵全如,谢晓燕. 丹参的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 广东化工, 2021, 48(1): 57-59.
- [4] 万新焕,王瑜亮,周长征,等. 丹参化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2020, 51(3): 788-798.
- [5] 路艳丽,耿兴超,汪巨峰,等. 冰片的安全性评价研究现状 [J]. 中国新药杂志, 2016, 25(6): 645-649.
- [6] 王金辉. 复方丹参片预防社区心脑血管病的临床观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(14): 104.
- [7] 陈赛. 复方丹参片药理作用及临床应用研究进展 [J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(7): 30.
- [8] 任安琦,贺彦婷,陈美钰,等. 含冰片丹参制剂对胃黏膜损伤作用的影响 [J]. 中成药, 2019, 41(12): 3017-3022.
- [9] 俞婷婷,李杰,赵佳伟,等. 三七总皂苷制剂致类过敏反应的相关机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(14): 2732-2736.
- [10] 李玥. 浅谈复方丹参方的组成及药理药效研究 [J]. 药品评价, 2020, 17(4): 25-26.
- [11] 王笑,林志健,张冰,等. 丹参制剂辅助治疗乳腺癌的安全风险预警研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(5): 414-422.
- [12] 吴晓青,王桂清,孟昭刚. 长期服用复方丹参片对血钾的影响 [J]. 中国老年学杂志, 1998(1): 53-54.
- [13] 单晓晓,洪帮振,刘洁,等. 丹参化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5496-5511.
- [14] 李伟珍. 复方丹参滴丸引发出血 3 例的临床观察 [J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(16): 92.

[责任编辑 高源]