

血栓通注射剂的不良反应文献分析

曹艳, 运乃茹*

天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250

摘要: 目的 分析血栓通注射剂的不良反应, 为临床的安全合理用药提供参考。方法 以“血栓通”“不良反应”“不良事件”“Xueshuantong”“adverse reaction”“adverse event”为关键词检索 2005 年 1 月—2022 年 10 月中国知网、万方、维普数据库, 对血栓通注射剂引起的不良反应进行汇总、分析。结果 共纳入 35 篇文献, 1 551 例患者, 男女比例约 1:1, 60 岁以上人群居多 (69.95%), 心脑血管系统疾病患者的不良反应最多 (55.51%), 不良反应最常出现在用药 30 min 内 (37.96%), 常累及多个器官系统, 以皮肤、肌肉、骨骼系统损害最为常见 (56.54%)。结论 临床应用血栓通注射剂时要严格按照药品说明书来使用, 用药过程中除了重视血栓通注射剂引起的速发型过敏反应外, 还要关注迟发型过敏反应的可能。

关键词: 注射用血栓通 (冻干); 血栓通注射液; 不良反应; 心脑血管系统疾病

中图分类号: R286.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)12-2876-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.037

Literature analysis of adverse reactions of Xueshuantong injection

CAO Yan, YUN Nai-ru

Second Affiliated Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300250, China

Abstract: Objective To analyze the adverse reactions of Xueshuantong injection, to provide reference for safe and rational drug use in clinic. **Methods** Using “Xueshuantong”“adverse reaction”“Xueshuantong”“adverse reaction” and “adverse event” as key words, CNKI, Wanfang, and VIP database from January 2005 to October 2022 was searched. The adverse reactions caused by Xueshuantong Injection were summarized and analyzed. **Result** A total of 35 literatures were included, including 1 551 patients, with a male to female ratio of 1:1 (69.95%). Patients with cardiovascular and cerebrovascular diseases had the most adverse reactions (55.51%), and adverse reactions most often appeared within 30 min of medication (37.96%), often involving multiple organ systems. The damage of skin, muscle and bone system was the most common (56.54%). **Conclusion** The clinical application of Xueshuantong injection form should be strictly in accordance with the drug instructions. In the process of medication, attention should be paid to the rapid allergic reaction caused by Xueshuantong Injection, as well as the possibility of delayed allergic reaction.

Key words: Xueshuantong for injection (freeze-dried); Xueshuantong injection; adverse reactions; cardiovascular and cerebrovascular diseases

血栓通注射剂有注射用血栓通 (冻干) 和血栓通注射液 2 种, 其有效成分均为三七总皂苷, 具有活血祛瘀的功效, 用于各种瘀血阻络类疾病, 被广泛用于心血管内科、神经内科、眼科疾病等。天津中医药大学第二附属医院在临床工作中发现院内部分患者应用注射用血栓通 (冻干) 数天后出现皮疹、荨麻疹等皮肤不良反应, 且与其他活血化瘀类中药注射剂相比发生率偏高, 分析原因不排除有用药失误或药品滥用的情况。另外, 原

国家药品监督管理局在 2016 年和 2018 年 2 次分别对血栓通注射剂的说明书进行修订, 要求详细列出血栓通注射剂各系统的不良反应和注意事项如不良反应包括过敏性休克、加强用药监护等, 均提示要密切关注血栓通注射剂的不良反应。本研究对目前已报道的血栓通注射剂不良反应的相关文献进行统计分析, 明确主要不良反应的表现形式, 分析其发生原因, 加强用药监管, 以减少临床不良反应的发生。

收稿日期: 2022-07-11

作者简介: 曹艳, 女, 主管药师, 硕士, 研究方向为临床药学。E-mail: caoyan-1985@163.com

*通信作者: 运乃茹, 女, 主任药师, 本科, 研究方向为医院药学与药事管理。E-mail: yunnairu987@126.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

以“血栓通”“不良反应”“不良事件”“Xueshuantong”“adverse reaction”“adverse event”为关键词检索中国知网、万方、维普数据库，检索时间为 2005 年 1 月—2022 年 10 月。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准：纳入对象为人群或个人，纳入研究类型为与血栓通注射剂不良反应相关的临床试验、观察性研究等，且不良反应发生情况描述清楚的文献。排除标准：综述、基础研究、不良反应发生情况描述不清的文献、重复发表文献。

1.3 统计方法

提取纳入文献中的有效信息，包含年龄、性别、原发疾病、用法用量、不良反应发生时间、不良反应临床表现等，采用 Excel 统计分析不良反应的发生情况和占比等。

2 结果

筛选出符合标准的文献 35 篇^[1-35]，共计 1 551 例患者发生不良反应。

2.1 患者性别和年龄分布

纳入 1 551 例患者中，男性 759 例（48.94%）、女性 792 例（51.06%），男女比例 1:1。年龄分布较广，18 岁以下人群及高龄老人均有使用，共计 762 例患者的年龄分布见表 1，其余患者具体年龄不详。

表 1 发生不良反应患者年龄分布

Table 1 Age distribution of patients with adverse reactions

年龄/岁	n/例	构成比/%
<18	24	3.15
18~60	205	26.90
>60	533	69.95

2.2 原发疾病

纳入患者中，原发疾病主要为心脑血管疾病（55.51%），共计 779 例患者明确记录了原发疾病，见表 2。

2.3 用法用量

纳入文献中，有 942 例（60.74%）患者的用药剂量在说明书推荐剂量范围内，有 399 例（25.72%）患者的用药剂量超过说明推荐剂量，其余 210 例（13.54%）患者的用药剂量未提及。患者使用血栓通注射剂的用法用量，绝大多数为 0.15~0.50 g/次，1 次/d 静脉滴注给药，共计 225 例患者的给药剂量分布见表 3，其余患者给药剂量不明确。

表 2 发生不良反应患者的原发疾病

Table 2 Primary diseases in patients with adverse reactions

原发疾病	n/例	构成比/%
心血管系统疾病	108	13.86
冠心病	85	10.91
高血压	28	3.59
动脉粥样硬化	2	0.26
心绞痛	1	0.13
高脂血症	3	0.39
缺血性心肌病	227	29.14
神经系统疾病	205	26.32
脑梗死	9	1.16
脑出血	1	0.13
脑供血不足	215	27.60
眼科疾病	9	1.16
其他疾病	21	2.70
糖尿病	160	20.54
骨折或外伤	42	5.39
放化疗辅助	25	3.21
颈腰椎病	19	2.44
眩晕	16	2.05
关节炎	16	2.05
慢性阻塞性肺疾病	12	1.54
肾结石	7	0.90
带状疱疹	6	0.77
耳鸣	1	0.13
脂肪肝	1	0.13
胰腺炎	1	0.13
面神经炎	1	0.13
肺感染	1	0.13
合计	779	100.00

表 3 发生不良反应患者的给药剂量

Table 3 Dosage for patients with adverse reactions

给药剂量/g	n/例	构成比/%
0.15	23	10.22
0.20	21	9.33
0.25	1	0.44
0.30	71	31.56
0.40	28	12.44
0.45	17	7.56
0.50	62	27.56
>0.50	2	0.89
合计	225	100.00

2.4 不良反应发生时间

有 851 例患者出现不良反应的时间有明确记录，发生时间最短在用药 1 min 后出现，最长在连续用药 25 d 后出现，有 10 例患者用药超过 14 d 后出现不良反应。整体来看，在用药 1 d 内，尤其是 30 min 内出现不良反应的概率最高，不良反应发生时间见表 4。

表 4 不良反应发生时间

Table 4 Occurrence time of adverse reactions

不良反应发生时间	n/例	构成比/%
<30 min	323	37.96
30 min~1 d	146	17.16
2~5 d	231	27.14
>5 d	151	17.74
合计	851	100.00

2.5 不良反应累及器官及临床表现

血栓通所致不良反应以多系统同时受损为主, 主要是皮肤、肌肉、骨骼系统损害, 其次为全身性损害, 见表 5。

3 讨论

3.1 不良反应与患者年龄、性别、原发疾病的关系

发生不良反应的患者中, 年龄超 60 岁的人群

表 5 不良反应累及器官及临床表现

Table 5 Organs and clinical manifestations of adverse reactions

累及系统	临床表现	不良反应例数/例	构成比/%
皮肤、肌肉、骨骼系统损害	皮疹、斑丘疹、麻疹、荨麻疹、丘疹、粒样红疹、疱疹、红斑、水泡、红斑剥脱性皮炎、皮温升高、瘙痒、刺痛、潮红、黏膜水肿、面部水肿、外周水肿、唇肿胀、关节痛、肌肉痛、肌张力增高、多汗	877	56.54
全身性损害	畏寒、寒战、高热、发热、面色苍白、口唇紫绀、脉搏细弱、意识不清、血压下降、大汗、全身不适、乏力、过敏样反应、过敏反应、药物热	258	16.63
呼吸和心血管系统损害	胸闷、气短、气喘、气促、呼吸困难、换气不足、咳嗽、咽痒、咽干、口干、肺源性心脏病、哮喘、双肺哮鸣音、湿啰音、心慌、心悸、胸痛、心绞痛、心率加快、心源性休克	187	12.57
神经系统损害	头晕、头痛、头胀、癫痫大发作、口周麻木、四肢麻痹、震颤、抽搐、烦躁不安、幻觉、嗜睡、失眠	156	10.06
消化系统损害	恶心、呕吐、烧心、反酸、厌食、腹胀、腹泻、腹痛、肠胃气胀、胃肠道出血、胃部不适、上腹不适、	140	9.03
眼睛及其附属器损害	发痒、肿胀、眼痛、流泪、视力模糊、视觉异常、结膜出血、结膜充血、眶周水肿、异物感	21	1.35
注射部位损害	注射部位疼痛、瘙痒、输液侧肢体浮肿	16	1.03
代谢相关损害	低血钾、脱水、低血糖	10	0.64
血液系统损害	白细胞减少、出血性紫癜、眼底出血、便潜血阳性	7	0.45
泌尿系统损害	排尿困难、排尿疼痛、肾损害	2	0.13
听觉、前庭及特殊感官损害	耳鸣	1	0.06

占比为 69.95%, 男女比例约 1:1, 年龄差异明显、性别差异不明显。结合患者的原发疾病, 心脑血管疾病占比 55.51%, 位居第 1, 考虑年龄差异与老年人群心脑血管疾病高发有关。

患者原发疾病除心脑血管疾病外, 还有糖尿病、骨折、四肢外伤、放化疗辅助、颈椎病、腰椎间盘突出、眩晕、关节炎、慢性阻塞性肺疾病、肾结石、带状疱疹、耳鸣、脂肪肝、胰腺炎、面神经炎、肺感染等^[9-18], 具体分析部分原发疾病如糖尿病、四肢外伤、头晕、颈椎病、腰椎间盘突出、耳鸣等可能存在瘀血阻络的情况, 尚可认为存在应用血栓通的指征, 但像关节炎、慢性阻塞性肺疾病、肾结石、带状疱疹、脂肪肝、胰腺炎、面神经炎、肺感染等的患者是否合并血瘀实属未知, 若属无指征用药则大大增加了药品不良反应发生的风险。中药注射剂的应用以辨证施治为依据, 加上说明书的

滞后性, 因此只要中医辨证为瘀血阻络, 血栓通注射剂的应用可不局限于说明书的适应症^[36], 但应杜绝滥用和无指征用药。

3.2 不良反应发生与用法用量的关系

血栓通注射剂在药品说明书中的用法用量为 70~500 mg/次, 用 5%或 10%葡萄糖注射液或氯化钠注射液 250~500 mL 稀释, 据此计算的药物浓度应为 0.14~2.00 mg/mL。有多篇涉及不良反应的文献报道了血栓通注射剂超剂量、超浓度使用的情况, 最大剂量为 750 mg/d^[4], 最大浓度为 7 mg/mL^[6]。由于血栓通注射液说明书的用法用量是 70~175 mg/次, 1~2 次/d, 故单次最大剂量为 175 mg、日最大剂量为 350 mg; 而注射用血栓通(冻干)说明书的用法用量是 250~500 mg/次, 1 次/d, 结合文献中列出的部分患者静脉滴注 200~400 mg/次, 临床医师可能认为血栓通注射液和注射用血栓通(冻

干)的有效成分均为三七总皂苷,因此血栓通注射液的剂量也可参考注射用血栓通(冻干)的剂量,进而出现大量超剂量用药情况^[5]。

血栓通注射剂一般连续给药不超过15 d,停药1~3 d后可进行第2疗程。郑水莲等^[4]分析了48例注射用血栓通的不良反应发现,发生时间最长在连续用药25 d后;陶婍娜等^[10]发现血栓通最长的用药疗程为29 d,其中发生不良反应的患者的用药时间最长为18 d,均提示临床存在超疗程用药的情况。

总体来说,建议临床医师严格按照说明书的用法用量用药,严禁超剂量、超浓度、超疗程使用,以减少不良反应的发生。

3.3 不良反应发生与药物因素、个体差异的关系

对于血栓通注射剂发生不良反应的药物因素和个体差异,多篇文献已形成共识^[8, 37-39]。药物因素主要考虑是与有效成分三七总皂苷的刺激性、制备过程中杂质的残留和部分辅料如助溶剂的加入、存放过程中的不稳定性有关。另外,不同个体对药物的吸收、分布、排泄、代谢存在一定的差异,尤其是老年人、肝肾功能异常者,这类人群对药物的敏感性和应变能力都有改变,不良反应发生的风险大大增加。

3.4 不良反应的防范

在用药前,要了解患者的现病史和既往史,结合患者的症状和既往疾病严格辨证选药;此外,还要详细询问过敏史,对过敏体质者慎用,对血栓通注射剂过敏者禁用;对于特殊人群,儿童、老年人可根据患者情况适当减量,孕妇、肝肾功能异常者慎用;严格按照说明书选择溶媒及其用量,严禁超浓度给药。在用药过程中,严格控制滴速,可以采取先慢后快的方式,起始10~15滴/min,如无不适应可逐渐增加滴速,但最多不超过60滴/min^[40];密切观察用药反应,尤其是初始用药30 min内,发现异常立即停药,采用积极救治措施;与其他药物连续输注时,注意冲管,避免药物在输液器内发生变化。在连续用药一段时间后,若出现药物相关不良反应,要分析血栓通注射剂的可能性,以免加重不良反应,为后续药物治疗方案提供指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王琳. 注射用血栓通致不良反应13例分析[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(1): 86-87.
- [2] 张湛. 注射用血栓通与注射用血栓通临床安全性比较

研究[J]. 中医药导报, 2018, 24(7): 44-46.

- [3] 赵媛媛. 血栓通注射液致不良反应1例[J]. 中国药师, 2015, 18(10): 1776-1777.
- [4] 郑水莲, 俞佳. 我院48例血栓通冻干粉所致不良反应分析[J]. 中国药业, 2012, 21(14): 90-92.
- [5] 闫舒, 梅阳, 甘戈, 等. 507例血栓通注射液ADR/ADE报告分析[J]. 海峡药学, 2019, 31(3): 269-272.
- [6] 孟俊华, 晋敏, 王磊. 血栓通致全身严重皮疹一例的护理[J]. 中国药物应用与监测, 2005(3): 62.
- [7] 李友勋. 血栓通致过敏性休克1例[J]. 中国现代应用药学, 2008(4): 364.
- [8] 王怡鑫, 蒋刚, 蔡红, 等. 我院及成都地区血栓通注射液不良反应分析[J]. 中成药, 2017, 39(3): 660-664.
- [9] 陈艳, 李艳, 于佳, 等. 血栓通冻干粉56例不良反应分析[J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39(3): 67-69.
- [10] 陶婍娜, 张越, 张四喜, 等. 注射用血栓通(冻干)上市后医院临床应用与不良反应集中监测[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(4): 268-271.
- [11] 叶宗鉴. 注射用血栓通致不良反应88例分析[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(7): 154-155.
- [12] 尹梅兰. 血栓通针剂不良反应报告分析[J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(28): 80-81.
- [13] 杜红艳, 刘欣. 注射用血栓通不良反应特点分析及临床用药建议[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(8): 1324-1326.
- [14] 刘文文, 李丽. 注射用血栓通(冻干)临床应用中药不良反应发生的特点分析及对临床用药的参考研究[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(25): 127-129.
- [15] 宋媛媛, 李姮. 注射用血栓通临床应用的主动监测与合理性分析[J]. 中国当代医药, 2022, 29(27): 130-133.
- [16] 张晓艳. 注射用血栓通致迟发型过敏反应伴呼吸困难1例[J]. 海峡药学, 2018, 30(2): 276-277.
- [17] 易爱玲, 段瑞华. 注射用血栓通过敏反应1例[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(8): 1136.
- [18] 赵培, 米翠兰, 宫凯敏, 等. 注射用血栓通致过敏性休克1例[J]. 中国药物警戒, 2019, 16(11): 701-702.
- [19] 徐琨, 王雯. 注射用血栓通致重症多形红斑药疹的诊疗分析[J]. 中国乡村医药, 2017, 24(23): 44-45.
- [20] 黄卫, 林剑萍. 我院23例注射用血栓通不良反应回顾性分析[J]. 中医药导报, 2013, 19(6): 87-88.
- [21] 彭昊帅, 李广辉, 张文兴. 血栓通致不良反应病例分析及发生机制探讨[J]. 中国药业, 2017, 26(7): 78-82.
- [22] 黎艳东. 注射用血栓通致不良反应的临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(1): 17-18.
- [23] 黄国平. 注射用血栓通不良反应6例分析[J]. 药物流行病学杂志, 2009, 18(6): 439-440.
- [24] 和慧秋. 注射用血栓通临床不良反应28例分析[J]. 中国民族民间医药, 2014, 23(18): 43.

- [25] 张雷. 19例注射用血栓通(冻干)不良反应分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(9): 98.
- [26] 容敏婷, 陈小欣, 陈惠. 6例注射用血栓通(冻干)严重不良反应报告分析 [J]. 中药与临床, 2020, 11(5): 40-43.
- [27] 王乐芳. 注射用血栓通药品不良反应报告分析 [J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(10): 80.
- [28] 樊洁婷, 朱艳秋, 宁晓辉, 等. 1例注射用血栓通致过敏性休克患者的护理 [J]. 当代护士: 中旬刊, 2019, 26(6): 157-158.
- [29] 邓秀坤, 叶玲, 伍秀梅, 等. 2例血栓通过敏的护理 [J]. 当代护士: 中旬刊, 2014(5): 154-155.
- [30] 许晶盈, 蔺爽, 车燧. 临床药师对血栓通注射液的用药监测 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(24): 28-29.
- [31] 孙科, 刘建军. 血栓通静脉滴注出现过敏性休克 1例 [J]. 临床荟萃, 2011, 26(10): 844.
- [32] 黄际薇, 马丽丽. 注射用血栓通致不良反应 1例 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(5): 718.
- [33] 李红. 注射用血栓通致过敏反应 1例 [J]. 中国药师, 2012, 15(12): 1770.
- [34] 陈瑞云, 姚苗苗, 李建新, 等. 注射用血栓通过敏性休克 1例 [J]. 临床合理用药杂志, 2013, 6(20): 48.
- [35] 魏婷, 何忠芳, 陈军, 等. 注射用血栓通冻干粉致严重腹泻 1例 [J/OL]. 医药导报: 1-5. [2022-11-24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1293.r.20220830.1102.004.html>
- [36] 刘效栓, 肖正国, 刘军刚, 等. 甘肃省中医院注射用血栓通临床合理用药分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(6): 125-128.
- [37] 王陈翔, 周子晔, 叶其蓁. 57例血栓通注射液所致不良反应分析 [J]. 药学实践杂志, 2009, 27(4): 313-314.
- [38] 周福永, 蔡志琴, 胡金芝. 血栓通注射剂致不良反应76例文献分析 [J]. 中国药房, 2014, 25(36): 3431-3433.
- [39] 司徒绮仪, 刘秋菊, 刘国栋. 血栓通注射液不良反应文献分析及原因探讨 [J]. 海峡药学, 2011, 23(3): 194-195.
- [40] 朱丽萍, 蔡庆顺. 血栓通注射液不良反应分析及防治 [J]. 中成药, 2009, 31(12): 1922-1924.

[责任编辑 高源]