

脉络宁注射液致不良反应的文献分析

解晓帅, 穆殿平*

天津市第一中心医院, 天津 300192

摘要: **目的** 评价脉络宁注射液在临床使用的安全性, 挖掘可能造成脉络宁注射液不良反应的相关因素, 为今后临床安全使用提供警示和参考。**方法** 在中国知网、万方数据库、维普数据库中以“脉络宁注射液”“注射用脉络宁”“797 注射液”“脉络宁”“不良反应”“不良事件”“用药错误”“高警示药品”“过敏性休克”为关键词检索脉络宁注射液所致不良反应的文献, 并进行整理和分析。**结果** 共筛选出文献 131 篇, 189 个案例。结果表明, 脉络宁注射液致不良反应多发生于 45~74 岁患者, 以免疫系统和呼吸系统占多数 (75.6%), 脉络宁注射液不良反应以速发型为主, 主要出现在用药 15 min 以内, 发生不良反应的严重程度与脉络宁的使用剂量无显著相关性。**结论:** 脉络宁注射液在临床使用时应严格把握适应证及使用方法, 用药前仔细询问患者过敏史, 加强用药监测。

关键词: 脉络宁注射液; 不良反应; 免疫系统; 呼吸系统; 过敏性休克

中图分类号: R914 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)12-2881-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.12.038

Literature analysis of adverse reactions caused by Mailuoning Injection

XIE Xiao-shuai, MU Dian-ping

Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

Abstract: **Objective** To evaluate the safety of Mailuoning Injection in clinical use, and explore the related factors that may cause adverse reactions of Mailuoning Injection, so as to provide warning and reference for future clinical safe use. **Method** Literature on adverse reactions caused by Mailuoning Injection was retrieved from CNKI, Wanfang, and VIP database with the key words “Mailuoning Injection” “Mailuoning for injection” “797 Injection” “Mailuoning” “adverse reactions” “adverse events” “medication errors” “high-warning drugs” “anaphylactic shock” as keywords, and then sorted and analyzed. **Result** A total of 131 literatures and 189 cases were selected. The results showed that the adverse reactions caused by Mailuoning Injection mostly occurred in patients aged 45 — 74 years, and the immune system and respiratory system accounted for the majority (75.6%). Adverse reactions of Mailuoning Injection were mainly rapid onset, which mainly occurred within 15 min of administration. The severity of adverse reactions had no significant correlation with the dosage of Mailuoning Injection. **Conclusion** In the clinical use of Mailuoning Injection, the indications and the method of use should be strictly grasped, the patient’s allergy history should be carefully asked before medication, and the medication monitoring should be strengthened.

Key words: Mailuoning Injection; adverse reaction; immune system; respiratory system; anaphylactic shock

脉络宁注射液是全国首批中医医院急诊科室必备中成药以及国家中药保护品种^[1-2], 由牛膝、玄参、石斛、金银花等药物经提取制成的复方注射剂, 属活血类注射液, 具有清热养阴、活血化瘀功效。其中牛膝通经活血、引血下行为君药, 玄参滋阴清热凉血, 辅助君药散结消肿为臣药。石斛养阴清热生津, 与玄参相伍, 加强滋养阴液之效为佐药。金

银花既能清脏腑之热, 又能治络中风火, 且其性轻清, 通达表里及四肢经隧, 故列为使药。4 药合用起到活血祛瘀、滋阴清热的功效^[3], 临床应用表明脉络宁注射液有明显的扩张血管、改善微循环、增加血流量及抗凝血和溶栓的作用, 可有效地保护缺血引起的脑损伤^[4], 且静脉滴注脉络宁注射液可明显减少缺血性心脑血管疾病的发生和再发率^[5]。本

收稿日期: 2022-07-12

基金项目: 中国医药教育协会孙思邈中医药科研专项课题 (药教协授字【2016】第 164-8 号)

作者简介: 解晓帅, 女, 硕士, 主管药师。E-mail: hxxiexiaoshuai@163.com

*通信作者: 穆殿平, 女, 主任药师。E-mail: ping_md0208@163.com

研究通过文献分析,对脉络宁注射液的安全性进行评价,分析造成脉络宁注射液不良反应的相关因素,为今后临床安全使用提供警示和参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

分别在中国知网、万方数据库、维普数据库中以“脉络宁注射液”“注射用脉络宁”“797 注射液”“脉络宁”“不良反应”“不良事件”“用药错误”“高警示药品”“过敏性休克”作为主题词进行检索,检索自 1985 年 6 月脉络宁注射液批准上市起至 2022 年 10 月的所有与脉络宁注射液不良反应有关的文献,进行整理和分析。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准为脉络宁注射液的不良反应报道。排除标准为综述性文献;不良反应报道一次信息缺失项目较多的文献,包括案例总结性的文献;研究对象为动物的文献;重复报道的案例。

1.3 研究内容和方法

结合生产企业提供的信息(药品说明书),汇总文献中涉及的可能与脉络宁注射液发生不良反应有关的所有因素,包括患者性别、年龄、过敏史、用药原因(适应证)、不良反应类型、发生的时间、具体临床表现等项目列出录入 Excel 表格,将录入的信息进行整理。

不良反应的严重程度:根据不良反应产生的后果分为重度、中度和轻度不良反应。判断标准如为重度不良反应:造成患者损害,需住院或延长住院时间 7 d 以上或造成患者系统或器官永久性损害,以及对生命有危险,如窒息、休克、昏迷、紫绀等需急救的症状或死亡;中度不良反应:造成患者短暂损害,不需要住院或延长住院时间,需要治疗或干预,易恢复;轻度不良反应:有轻微的不良症状,停药后很快好转,无需特殊处理或治疗^[6]。

2 结果

2.1 检索结果

经筛选的一次文献的个案报道并经查重后,共检索出 131 篇脉络宁注射液不良反应个案报道的文献,共计 189 例个案。

2.2 文献整理与统计分析

2.2.1 患者性别与年龄段分布 检索到的 189 例患者中,年龄最小的 9 岁,最大的 86 岁,有性别、年龄记载的 178 例病案中有男性 96 例,平均年龄为(56.1±15.4)岁,女性 82 例,平均年龄(54.2±13.5)

岁,男性和女性患者的平均年龄差异无显著性。189 例不良反应中,见表 1。

表 1 患者性别、年龄分布情况

Table 1 Gender and age distribution of patients

年龄/岁	n/例		合计/例	构成比/%
	男	女		
≤44	24	15	39	21.1
45~59	23	37	60	32.4
60~74	43	26	69	37.3
75~89	6	4	10	5.41

2.2.2 原发疾病及过敏史情况 在有明确原发疾病诊断结果的 180 例患者中,符合说明书适应症的 154 例(85.5%),包括血栓形成性疾病 89 例(49.4%),其中使用最多的为脑血栓患者(65 例);动脉硬化性疾病 41 例(22.8%),其中以冠心病(20 例)患者最多;用于活血化瘀 24 例(13.3%)。超说明书适应症用药的 26 例(14.5%),包括颈椎病或腰椎间盘突出 10 例,单纯糖尿病 5 例,免疫系统疾病 5 例,低血压 3 例,突发性耳聋耳鸣 3 例。

189 例患者中,食物药物过敏史不详的 124 例(65.6%),其余 65 例中,否认食物药物过敏史的 47 例,有过敏史的 18 例。脉络宁注射液说明书中明确规定有过敏史者禁用,而 65.6%的患者在使用脉络宁注射液前,医务人员并没有询问患者对食物、药物的过敏情况。

2.2.3 不良反应的严重程度 189 例脉络宁注射液不良反应中,重度不良反应 51 例(27.0%),其中死亡 3 例(1.59%);中度不良反应 71 例(37.6%);轻度不良反应 67 例(35.4%)。

2.2.4 不良反应发生类型及分布 脉络宁注射液不良反应累及人体多个系统、器官,189 例不良反应中涉及免疫、消化、心血管、神经、血液、呼吸、泌尿等多个系统^[7],免疫系统所占的比例最高 101 例(54.6%),其中过敏性休克 42 例(22.7%);其次为呼吸系统 42 例(22.2%),见表 2。

考虑到脉络宁注射液不良反应主要分布在免疫系统和呼吸系统,进一步将不同年龄段中的免疫系统和呼吸系统构成情况列表,见表 3,发现 75~89 岁组发生呼吸系统不良反应患者例数与其他各年龄组存在显著差异($P<0.05$)。

2.2.5 不同剂量不良反应类型及严重程度 将有脉络宁注射液用量记载的 173 例分为 3 个剂量组,并将其中不良反应的严重程度列表,见表 4。

表 2 脉络宁注射液不良反应类型及分布

Table 2 Types and distribution of adverse reactions of Mailuoning injection

系统分布	累及器官及主要临床表现	n/例	构成比/%
免疫系统	皮疹、皮肤瘙痒、药物热、过敏性休克	101	53.4
呼吸系统	喘憋、呼吸困难、发绀	42	22.2
泌尿系统	腰酸、腰痛、肾损害、血尿、肾衰	14	7.41
心血管系统	胸闷、心慌、面色苍白、心率加快	14	7.41
消化系统	恶心、呕吐、腹泻、便血、肝损害	7	3.70
神经系统	头晕、头痛、震颤、全身频发抖动、抽搐	6	3.17
骨骼系统	关节痛、手指脚趾关节肿痛	3	1.59
血液系统	皮下出血、茶色尿	2	1.06

表 3 不同年龄段免疫系统和呼吸系统不良反应构成情况

Table 3 Adverse reactions of immune system and respiratory system in different age groups

年龄/岁	n/例	不良反应/例 (构成比/%)	
		免疫系统	呼吸系统
≤44	39	21 (53.8)	10 (25.6)
45~59	60	28 (46.7)	15 (25.0)
60~74	69	43 (62.3)	15 (21.7)
75~89	10	5 (50.0)	0 (0) *
合计	178	97 (54.5)	40 (22.5)

与其他年龄段组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs other age groups

表 4 不同剂量组不良反应严重程度构成情况

Table 4 Composition of severity of adverse reactions in different dose groups

剂量/mL	n/例	不良反应/例 (构成比/%)		
		重度	中度	轻度
10	10	2 (20.0)	4 (40.0)	4 (40.0)
20	149	43 (28.9)	58 (38.9)	48 (32.2)
>20	14	1 (7.1)	7 (50.0)	6 (42.9)

2.2.6 不良反应发生时间的分布 涉及脉络宁注射液的 189 例病案中有 177 例具体记载了不良反应发生的时间,最短的在用药 30 s 后出现,最长的为用药 12 d 后出现不良反应。用药 15 min 以内发生不良反应最多,占比 65.50%,见表 5。

表 5 不良反应发生时间分布

Table 5 Time distribution of adverse reactions

发生时间	不良反应	
	n/例	构成比/%
≤15 min	116	65.50
15~60 min	19	10.70
1~24 h	3	1.69
1~3 d	17	9.61
>3 d	22	12.40
合计	177	100.00

3 讨论

3.1 脉络宁注射液使用情况

189 例病案中,男性患者略多于女性患者^[8]。脉络宁注射液不良反应发生年龄主要集中在 45~74 岁,这可能是因为血栓性疾病和动脉硬化性疾病的患者中老年居多,因此用药的机会增多,且中老年患者机体功能衰退导致。

脉络宁注射液存在超说明书适应症用药的情况 (14.5%),脉络宁注射液对说明书规定以外的疾病的治疗中,收益是否大于风险尚需进一步的临床实验研究证实,因此临床使用该药时应严格控制适应症,对脉络宁注射液说明书规定的适应症以外的患者应谨慎选用^[9]。此外,脉络宁注射液的功能主治中包括养阴清热、活血化瘀,这需要临床在中医理论的指导下辨证施治,避免中药的西药化使用。说明书中还明确规定了过敏体质者禁用,但是 189 例病案中,仅有 65 例 (34.4%) 的患者在使用该药前医务人员询问了患者的食物药物过敏史,医务人员并没有了解其余患者身体状况或询问过敏史。脉络宁注射液说明书规定用量为 10~20 mL,对于 >20 mL 的用量缺乏临床试验数据的验证,暂不推荐。脉络宁注射液不良反应涉及人体多个系统,其中以免疫系统 (过敏性休克、皮疹) 和呼吸系统 (喘憋、呼吸困难) 占多数 (75.6%)。

3.2 脉络宁注射液不良反应的发生时间

脉络宁注射液不良反应发生的时间可在用药后 0.5 min~12 d,但主要出现在用药 15 min 以内 (65.50%),说明脉络宁注射液不良反应以速发型为主,医务人员在给患者输液的前 15 min 应更加密切观察用药反应,以便在患者发生不良反应时能及时有效的救治。连续用药后 (≥2 次) 亦有发生不良反应的情况,不能忽视。

综上所述,患者使用脉络宁注射液前应仔细询

问患者食物药物过敏史,对于过敏体质的患者应避免使用该药;严格把握脉络宁注射液的适应症;尽量选择说明书规定的溶媒输注;脉络宁注射液发生过敏性休克和呼吸系统方面的不良反应较多,使用时应特别关注患者是否有面色苍白、血压是否有急剧下降、是否有气短、发绀、呼吸困难等症状,一旦出现上述情况应高度怀疑是由脉络宁注射液药物引起的不良反应,立即停药处理,以免发生过敏性休克、死亡等更加严重的后果;脉络宁注射液不良反应的发生时间主要集中在输液开始时 15 min 以内,医护人员在给患者输注脉络宁注射液时,初始的 15 min 内更应着重观察不良反应的发生情况,严密监护。除非必要,最好避免短期内脉络宁注射液与胞磷胆碱注射液序贯使用,使用时应密切注意患者反应。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 张惠,李祥,徐向阳,等.脉络宁注射液化学成分及质

量控制研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2008(11): 134-135.

[2] 聂林峰,黄佳云,何成华,等.膜技术富集脉络宁注射液生产废水中小分子药效成分的工艺优化研究 [J]. 中草药, 2019, 50(8): 1804-1810, 1817.

[3] 贝光明,曾红儒.脉络宁注射液对急性脑梗死患者血液流变学的作用及疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006(6): 373-374.

[4] 王海波.脉络宁注射液临床应用进展 [J]. 医药导报, 2013, 32(10): 1333-1336.

[5] 于锋,金亦涛,綦春玉,等.脉络宁注射液药理学研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2002(12): 920-924.

[6] 孙定人. 药物不良反应 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 37.

[7] 王秀琴,闫荟,孙世光. 高警示药品管理学 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2017.

[8] 李文武,夏旭东,张惠霞. 962 例脉络宁注射液 ADR/ADE 报告分析 [J]. 中国药房, 2010, 21(24): 2263-2265.

[9] 何萍,李峰杰,李连达,等. 发展中药注射剂是治病救人的需要 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(6): 1011-1014.

[责任编辑 高源]