

## 2011—2017年南京市第一医院治疗脑梗死中药注射剂的不良反应分析

黄巧玲<sup>1,2</sup>, 潘希丁<sup>2</sup>

1. 中国药科大学, 江苏 南京 211198

2. 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院), 江苏 南京 210006

**摘要:** **目的** 分析南京市第一医院神经内科脑梗死患者使用中药注射剂的不良反应发生规律及特点, 为中药注射剂的合理使用提供参考依据。**方法** 采用回顾性分析方法, 筛选符合要求的不良反应报告, 记录相关信息, 结合指南和文献进行分析。**结果** 符合要求的报告有 204 份, 不良反应发生特点为涉及药品共有 12 种, 分为 3 大类, 其中活血化瘀类占比最大(85.5%); 有 51.5% 存在药品联用情况; 男性居多(61.8%), 高峰年龄段为 60~70 岁(25.0%); 不良反应多在用药第 1 天(72.1%) 出现; 皮肤及其附件损害最多(29.6%), 其次为神经系统损害(23.5%) 和心血管系统损害(13.6%)。**结论** 应加强中药注射剂不良反应监测工作, 促进临床安全用药。

**关键词:** 中药注射剂; 脑梗死; 不良反应; 合理用药

**中图分类号:** R913 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)09-2446-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.063

## Analysis on adverse reactions of traditional Chinese medicine injection in treatment of cerebral infarction in Nanjing First Hospital from 2011 to 2017

HUANG Qiao-ling<sup>1,2</sup>, PAN Xi-ding<sup>2</sup>

1. China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2. Department of Pharmacy, the Affiliated Nanjing Hospital of Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, China

**Abstract: Objective** To analyze the laws and characteristics of the Adverse Drug Reaction (ADR) of traditional Chinese medicine injection in treatment of cerebral infarction in Nanjing First Hospital, and to provide a reference for rational drug use of traditional Chinese medicine injection. **Methods** A retrospective study was conducted on the ADR reports. The related information was recorded. Then the data according to related guidelines and documents were analyzed. **Results** A total of 204 ADR reports were included according to inclusion criteria. There were 12 kinds of traditional Chinese medicine injections that could be divided into three categories, and the blood-activating and stasis-resolving type made up the largest percentage (85.5%) of the injections. There were 51.5% reports of drug combination use. ADR mostly occurred in the male patients (61.8%) and 60 — 70 years old (25.0%). 72.1% of ADR appeared after the first time use of medicine. Most of the damage was the skin and accessories (29.6%), followed by nervous system (23.5%) and cardiovascular system (13.6%). **Conclusion** ADR monitoring of traditional Chinese medicine injection should be strengthened to promote the safety of drug use.

**Key words:** cerebral infarction; traditional Chinese medicine injection; adverse drug reaction; rational drug use

近年来我国脑血管疾病发生率不断升高, 其中缺血性脑卒中患者临床上最为常见, 占卒中患者的 60%~80%<sup>[1-2]</sup>。南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)神经内科为国家卫生健康委员会脑卒中防治高级卒中中心, 国家卫生健康委员会脑卒中

筛查与防治基地, 缺血性卒中年收治量和病例数较多。目前中西医结合治疗脑血管病的情况较为常见, 在中药注射剂的使用上, 缺血性卒中患者以活血化瘀类、通窍醒脑类为主, 作为溶栓、血管内介入和抗血小板治疗的辅助治疗, 成为神经内科缺血性卒

收稿日期: 2018-03-21

作者简介: 黄巧玲, 女, 本科, 研究方向为临床药学。E-mail: 992876880@qq.com

\*通信作者 潘希丁, 女, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: henghecao@163.com

中的常规治疗方案之一<sup>[3]</sup>。而大多中药注射剂药品说明书上的内容不完善、药学数据不明确,无法保证安全合理用药。近年来,中药注射剂不良反应(ADR)时有发生,愈发引起人们的关注。本研究对南京市第一医院 2011—2017 年神经内科收治患者使用中药注射剂发生的不良反应进行描述性分析,为中药注射剂的安全合理使用提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

从南京市第一医院 2011—2017 年收集的 ADR 原始记录中筛选神经内科门急诊和住院患者中使用中药注射剂的 ADR 报告。数据采集遵循真实、准确、完整、及时的原则,保证数据的可溯源性。

### 1.2 方法

采用回顾性研究方法,排除诊断不明和关键指标(患者基本信息、不良反应发生时间、用药时间、不良反应过程描述)缺少的 ADR 报告。根据《常见不良反应事件评价标准(CETCAE)》4.0 版及《药品不良反应报告表填写说明》制定评价标准。建立数据表格,录入年龄、性别、怀疑药品、并用药品、ADR 类型、累及器官/系统等信息进行描述性分析。结合中国知网、万方、PubMed 数据库检索到的相关文献及指南,探究神经内科患者使用中药注射剂的 ADR 发生规律及特点<sup>[4-5]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 筛选结果和关联性评价

南京市第一医院 2011—2017 年的 ADR 原始记录共有 1 986 份,筛选出符合要求的神内科脑梗死患者报告共 204 份。收集的报告中,肯定 26 例,占 12.7%。很可能 143 例,占 70.1%。可能 21 例,占 10.3%,待评价 14 例,占 6.9%。

### 2.2 致 ADR 的中药注射剂分布

致 ADR 的中药注射剂共有 12 种,可按照中药学角度分为 3 大类:活血化瘀类、益气养阴类和通窍醒脑类。其中活血化瘀类所致 ADR 占比最大(85.5%),其次为通窍醒脑类(8.4%)。出现 ADR 最多的药品是注射用丹参,45 例(18.1%);其次为丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠注射液,有 42 例(16.9%)。见表 1。

### 2.3 药品联用情况

药品联用情况指报告的不良反应病例中,患者除了使用可疑药品,还合并使用了其他药品。联用报告共 114 例(51.5%),其中除可疑药品外,同时联用另外 1 种药品的有 105 例,占有联用药品的 92.1%,

而同时联用另外两种药品的为 9 例(7.9%)。见表 2。

表 1 致 ADR 的中药注射剂分布

Table 1 Distribution of traditional Chinese medicine injection causing ADR

类别	药名	n/例	构成比/%
活血化瘀类	注射用丹参	45	18.1
	注射用血栓通	27	10.8
	丹参酮 II <sub>A</sub> 磺酸钠注射液	42	16.9
	舒血宁注射液	27	10.8
	注射用灯盏花素	15	6.0
	注射用血塞通	27	10.8
	参芎葡萄糖注射液	3	1.2
	疏血通注射液	6	2.4
	注射用红花黄色素	3	1.2
	注射用葛根素	18	7.2
	合计	213	85.5
益气养阴类	生脉注射液	15	6.0
通窍醒脑类	醒脑静注射液	21	8.4
总计		249	100.0

表 2 药品联用情况分布

Table 2 Distribution of drug combination

联用其他药品数	药品名称	n/例	构成比/%
1 种	中药注射剂类	26	22.8
	注射用丹参	13	11.4
	疏血通注射液	5	4.4
	注射用血栓通	5	4.4
	舒血宁注射液	3	2.6
	化学药注射剂类	79	69.3
	依达拉奉注射液	12	10.5
	奥扎格雷钠注射液	11	9.6
	吡拉西坦注射液	8	7.0
	注射用长春西汀	6	5.3
	马来酸桂哌齐特注射液	4	3.5
	托拉塞米注射液	2	1.8
	氢化泼尼松注射液	1	0.9
	不详	35	30.7
合计	105	92.1	
2 种	注射用葛根素+阿司匹林	2	1.8
	依达拉奉注射液+奥扎格雷钠注射液	2	1.8
	醒脑静注射液+吡拉西坦注射液	2	1.8
	不详	3	2.6
	合计	9	7.9
总计		114	100.0

### 2.4 患者年龄与性别分布

男性患者 126 例 (61.8%)，女性患者 78 例 (38.2%)，男性居多，男女比例为 1.6 : 1。发生 ADR 的高峰年龄段为 60~70 岁 (25.0%)，高峰年龄段以上的患者发生率高于高峰年龄段以下的患者；最大年龄为 98 岁，最小年龄为 38 岁。具体性别及年龄段分布情况见表 3。

### 2.5 ADR 发生时间分布

ADR 出现最快的时间为 2 min，出现最晚的时间为 7 d。患者第 1 天即首次用药出现反应有 147 例 (72.1%)，其中 30 min 内出现的有 36 例 (17.6%)。2~5 d 出现的有 24 例 (11.8%)。6~11 d 内出现的有 3 例 (1.5%)。时间不详的有 30 例 (14.7%)。

### 2.6 ADR 累及的器官/系统及主要临床表现

皮肤及其附件损害最常见，构成比为 29.3%；其次为神经系统损害和心血管系统损害，构成比分别为 23.2%、14.6%，见表 4。

### 2.7 ADR 的分布类型和预后

筛选出的 204 份报告中，一般的不良反应占多数，有 129 例 (63.24%)，其次为新的不良反应 66 例 (4.41%)。严重的不良反应有 9 例 (4.41%)。经

表 3 发生 ADR 的患者年龄与性别分布

Table 3 Age and sex distribution in patients with ADR

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
<50	6	3	9	4.4
50~60	12	3	15	7.4
60~70	24	27	51	25.0
70~80	24	15	39	19.1
80~90	18	21	39	19.1
≥90	6	3	9	4.4
不详	36	6	42	20.6
合计/例	126	78	204	
构成比/%	61.8	38.2	100.0	

表 4 ADR 累及器官/系统及临床表现

Table 4 Organs and systems involved in ADR & clinical manifestation

ADR 累及器官/系统	主要临床表现 (例)	n/例	构成比/%
皮肤及其附件	瘙痒症 (12)、皮疹 (26)、荨麻疹 (7)、红斑 (18)、丘疹 (2)、口唇水肿 (2)、眼睑水肿 (5)	72	29.3
呼吸系统	咳嗽 (4)、咽喉部出血 (2)	6	2.4
消化系统	恶心 (12)、呕吐 (5)、腹胀 (7)、消化道出血 (1)、便血 (2)	27	11.0
神经系统	头晕 (25)、头痛 (9)、失眠 (12)、烦躁不安 (6)、意识模糊 (5)	57	23.2
心血管系统	胸闷 (18)、胸痛 (8)、心悸 (6)、心慌 (3)、血压升高 (1)	36	14.6
全身性	过敏反应 (5)、寒战颤抖 (3)、发热 (3)、昏迷 (1)	12	4.9
其他	癫痫 (1)、手脚麻木 (5)、静脉炎 (15)、虚汗 (2)、耳鸣 (2)、其他 (11)	36	14.6
合计		246	100.0

停药等对症治疗后，大部分患者的转归为治愈 (63 例, 30.9%) 和好转 (111 例, 54.4%)，无患者出现后遗症，报告中 ADR 对原疾病的影响皆为不明显。

### 2.8 ADR 报告中的用药合理性分析

不合理用药共计 13 例 (5.9%)。适应症不合理表现为活血化瘀类药物未辩证区分心血管病和脑血管病适应症，如后循环缺血使用丹参注射液。溶媒不合理表现为溶媒选择错误和溶媒剂量偏低，如注射用灯盏花素使用 100 mL 溶媒未按说明书使用至少 250 mL 溶媒。此结果提示，应加强临床合理用药。具体不合理情况见表 5。

表 5 中药注射剂不合理用药

Table 5 Irrational drug use of Chinese medicine injection

不合理用药类型	n/例	构成比/%
适应症不合理	2	0.98
单次超剂量	2	0.98
溶媒品种选择不当	3	1.47
溶媒量不够	4	1.96
类似药理作用的药品联用	1	0.49
合计	13	5.90

### 3 讨论

#### 3.1 ADR 与中药注射剂种类及联用情况

本文中涉及了 14 种中药注射剂,活血化瘀类药品的种类最多,有 10 种,致 ADR 的报告中占比最大(85.5%),这可能与活血化瘀类药在缺血性卒中应用范围和频次更多相关<sup>[6]</sup>。1 例丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠注射液所致消化道出血,其原因可能是丹参酮 II<sub>A</sub> 为钙离子拮抗剂,具有抗血小板聚集作用,有研究显示老年高血压患者服用钙离子拮抗剂后消化道出血的风险增加<sup>[7]</sup>。

本研究 ADR 报告中有 51.5% 存在联合用药情况。主要联用药物包括其他中药注射剂及神经内科常用化学药注射剂,未见联用抗生素的报告。联用药物的报告中存在同类中药注射剂联用情况,这可能是导致 ADR 发生的原因。在联合用药的情况中,中药注射剂联用化学药注射剂所致的 ADR 较多(57.9%),原因可能是同一静脉通路连续输注,药物化学成分、药液 pH 值等发生变化使注射液中微粒数增加,从而引发 ADR,如注射用灯盏花素药品说明书中有指出本品与 pH 值较低的溶液联用时,可使有效成分析出,故不得与 pH 值低于 4.2 的输液或药品合用。提示临床工作者应慎重选用中药注射剂,尽量减少药物种类,注意配伍禁忌,避免相似药理作用的药品重复使用的现象,并关注相互作用,同时,调换不同注射剂输液时使用生理盐水冲管<sup>[8-9]</sup>。

#### 3.2 ADR 与患者因素及出现时间

在本研究纳入的 204 份 ADR 报告中,男女比例为 1.6:1,其原因可能与原发疾病的男女发病率差别有关,我国男性的缺血性脑卒中发病率和就诊人数高于女性导致 ADR 发生率也高于女性<sup>[10]</sup>。而年龄也为不可干预的危险因素之一,卒中的发病率随着年龄增加,高年龄段的 ADR 发生率较高。另一方面,老年患者对药物的敏感性和耐受性改变;机体功能衰弱,肝肾的代谢排泄功能减退,导致药物易在体内蓄积或产生毒性代谢产物。同时,老年人基础疾病多,用药复杂,易产生药物相互作用;这些因素都使得老年患者发生 ADR 的几率增高<sup>[11]</sup>。提示临床应针对老年患者进行个体化治疗,合理选用药物,以减少 ADR 的发生。

ADR 可出现在治疗过程的各个时间段,但多数患者(72.1%)首次用药即发生 ADR,其中包括了 9 例严重 ADR,国内多篇文献<sup>[12-13]</sup>中提到中药注射

剂的 ADR 易发生在用药 30 min 内,因此临床上医护人员应重点观察首次用药患者的反应,一旦出现不适情况立即采取应对措施。

#### 3.3 ADR 的类型特点与临床表现

本研究中一般 ADR 有 129 例,新的 ADR 有 66 例,严重 ADR 有 9 例。有一部分 ADR 虽在药品说明书中未写明,但在国内外文献中有所提及,提示中药注射剂药品说明书内容更新滞后,且部分内容缺少或尚不明确,应及时更新并完善说明书。中药注射剂成分复杂,ADR 常累及多个器官和(或)系统。其中皮肤及其附件损害最多,其次为神经系统及心血管系统。可能有以下几点原因:(1)神经系统和心血管系统损害较多可能与药物作用部位相关,卒中患者使用的中药注射剂大部分具有扩血管作用或改善微循环作用,部分具有脑保护作用;(2)皮肤及其附件损害的临床表现易于观察和发现;(3)中药注射剂含有多种致敏成分,而过敏反应的临床表现多为皮疹、瘙痒心慌、心悸等。

#### 3.4 ADR 与药物因素

《不良反应监察指南》中提出,药品发生不良反应的原因可分为两种,一是机体方面的原因,二是药物方面的原因<sup>[14]</sup>。其药物方面的因素分析如下:(1)成分复杂。中药注射剂多为中药材提取液或多种中药材的混合液,除主要成分外还包括其他具有药理作用的物质及辅料,常含生物大分子,可刺激机体免疫应答,发生过敏反应。(2)中药材的质量。中药材的质量受多种因素影响,包括气候、产地、季节、炮制工艺、贮藏方式等,这些因素都可导致中药材的药理性质及毒性物质的量发生变化,也导致了药性不稳定。(3)剂型。中药提取药制成注射剂提升了中药材有效成分的利用率,使其定量给药、快速起效,提高疗效。然而同时也能够使致敏物质直接进入血液循环,使 ADR 发生率增加,如口服不致敏的药物制备成注射剂后在体内可能成为致敏源。提示临床上应按照《中药注射剂临床使用基本原则》应用中药注射剂,即能口服给药的,不选用注射给药;能肌内注射给药的,不选用静脉注射或滴注给药;必须选用静脉注射或滴注给药的应加强监测。(4)注射剂的提纯。中药提取液常有的鞣质、蛋白质、肽类等多种杂质,都是致敏的重要因素。本研究显示,提取为单体的丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠注射液的 ADR 发生率位于第 2 位,提示在提纯工艺的基础上,中药注射剂仍存在可导致 ADR 的其他原因<sup>[15-16]</sup>。

基于以上可能的 ADR 发生机制, 中药注射剂的临床合理应用显得尤为重要, 应严格遵循说明书。在适应症方面, 应运用中医理论对症使用, 以规范中药注射剂使用范围。在溶媒方面应严格按照说明书的溶媒选择和剂量, 以达到溶解度减少沉淀等输液不良事件的发生。

中药注射剂所致的 ADR 具有多发性、普遍性、临床表现多样、种类不确定性、批次间差异性、不可预知性等。降低中药注射剂的 ADR 从以下两个方面: 一为中药注射剂的生产; 二为中药注射剂的使用。相关部门应加快制定中药注射剂质量评价标准及风险评估标准, 及时更新并完善说明书内容, 以指导临床合理用药; 临床上应严格按照中医的辨证施治理论、《中药注射剂临床使用基本原则》及药品说明书等使用中药注射剂, 同时临床药师应运用自身专业技能, 确保中药注射剂应用的安全性、有效性和合理性。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [2] 高一鹭, 王文志. 脑血管病流行病学研究进展 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 337-340.
- [3] 罗晓媛, 黎伟贤, 袁进, 等. 中药注射剂在脑梗死患者中的应用分析 [J]. 海南医学, 2013, 24(2): 261-262.
- [4] 杨华, 魏晶, 王嘉亿, 等. 药品不良反应/事件报告评价方法研究 [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(10): 581-584.
- [5] 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第81号) [S]. 2011.
- [6] 梁磊, 吴新荣, 罗晓媛, 等. 神经内科住院患者中药注射剂处方分析 300 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(2): 151-154.
- [7] 戴庆棠. 老年高血压病人服用钙拮抗剂可增加消化道出血的危险 [J]. 解放军医药杂志, 1997, 9(1): 78-79.
- [8] 谢雁鸣, 黎明全, 张允岭, 等. 中药注射剂临床合理使用技术规范(征求意见稿) [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 2930-2931.
- [9] 中药注射剂临床使用基本原则. 中华人民共和国卫生部, 国家食品药品监督管理局, 国家中医药管理局联合下发卫医政发[2008]71号文《关于进一步加强中药注射剂生产和临床使用管理的通知》[S]. 2008.
- [10] 刘新峰, 徐格林, van Melle G, 等. 急性缺血性与出血性卒中危险因素的对比较研究 [J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(7): 421-425.
- [11] 江佳, 刘俊. 老年患者发生药品不良反应的相关因素分析 [J]. 中国医院用药与评价分析, 2013, 13(1): 70-72.
- [12] 张慧影, 罗璨, 徐华娥, 等. 6 种中药注射剂在脑梗死治疗中的不良反应文献分析 [J]. 药物流行病学杂志, 2012, 21(7): 346-348.
- [13] 吴广通, 张夏华, 米丽. 2009 年 8 月—2012 年 8 月武警上海市总队医院的中药注射剂致不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(5): 787-790.
- [14] 高东宸, 张丽雅. 药物不良反应监察指南 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1996: 3-6.
- [15] 尚春成, 郭冬梅. 2011—2014 年我国中药注射剂不良反应分析 [J]. 现代药物与临床, 2015, 30(8): 1046-1050.
- [16] 袁强, 王莉, 成岚, 等. 国家基本药品目录(2004 年版) 33 种中药注射剂不良反应/不良事件文献分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2010, 10(2): 132-139.