

平消胶囊（片）的不良反应文献分析

李森辉¹, 戴卫波², 王珠强²

1. 佛山市第二人民医院, 广东 佛山 528000

2. 中山市中医院, 广东 中山 528401

摘要: **目的** 统计平消胶囊（片）致不良反应（ADR）的相关文献，为临床该制剂的安全应用提供参考。**方法** 检索在万方数字化期刊全文库、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊（网络版）、中国科学引文数据库、中文科技期刊全文数据库（维普）、读秀学术搜索数据库以及 Pubmed 数据库并筛选出涉及平消胶囊（片）ADR 的文献，统计分析所有服用平消胶囊（片）产生 ADR 的病例。**结果** 共检索并筛选得到平消胶囊（片）致 ADR 的相关文献 74 篇，相应 ADR 病例共计 1 168 例；产生 ADR 的患者年龄集中在 41~60 岁，总计 645 例，占总数的 55.22%；发生 ADR 的时间主要是在一周之内；产生 ADR 的患者就诊时诊断的疾病主要为乳腺增生等乳腺疾病、肺癌，分别占总病例的 31.16%、21.58%；累及的系统主要为消化系统和生殖系统，其次为免疫系统；发生 ADR 的患者中多数在服用平消胶囊（片）的同时还联合使用其他西药或中成药，其中联用频率最高的西药是氟尿嘧啶和顺铂，而联用频率较高的中成药是长春地辛和莲芪胶囊；大部分文献未说明服用平消胶囊（片）产生 ADR 应如何应对，而文献有报道的针对服用平消胶囊（片）产生 ADR 的应对措施主要是饭后服药或减少服药量，或是针对不良反应对症加服其他药物。**结论** 无论单独使用平消胶囊（片）还是联用其他药物均未见严重的不良反应，在不影响治疗效果的前提下可适当对症服用其他药物或是改变服药方式来缓解服用平消胶囊（片）所产生的 ADR，后期临床应用中仍应记录其他新出现的 ADR，为临床安全用药提供依据。

关键词: 平消胶囊；平消片；不良反应；文献分析

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)11-3064-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.11.065

Literature analysis of adverse reactions induced by Pingxiao Capsules or Pingxiao Tablets

LI Sen-hui¹, DAI Wei-bo², WANG Zhu-qiang²

1. Second People's Hospital of Foshan, Foshan 528000, China

2. Zhongshan Hospital of traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528401, China

Abstract: **Objective** To investigate the literature about adverse drug reaction (ADR) induced by Pingxiao Capsules or Pingxiao Tablets for rational clinical drug use. **Methods** Wangfang Database, China Biology Medicine disc, Chinese Academic Journal (online), Chinese Science Citation Database, Chinese Science, and Technology Journal Full-text Database (VIP), Duxiu Knowledge Search Database, and PubMed Database were retrieved, and related literatures about ADR induced by Pingxiao Capsules or Pingxiao Tablets were collected, summarized and analyzed. **Results** A total of 74 literatures related to adverse reactions (ADR) caused by Pingxiao Capsules or Pingxiao Tablets were searched and screened. The corresponding ADR cases totaled 1 168 cases. Most patients with ADR were 41 — 60 years old, a total of 645 cases, accounting for 55.22% of the total. ADR occurred mainly within a week. Patients with ADR were diagnosed with breast diseases such as breast hyperplasia and lung cancer, accounting for 31.16% and 21.58% of the total cases, respectively. The systems involved by ADR were mainly digestive and reproductive systems, followed by the immune system. Most of patients taking Pingxiao Capsules (Tablets) also used other western medicines or proprietary Chinese medicines in combination. Among them, western medicines with the highest frequency of combination were fluorouracil and cisplatin, while Chinese medicines with higher frequency of combination were vinorelbine and Lianqi Capsules. Most literatures did not explain how to handle ADR induced by taking Pingxiao Capsules (Tablets). However, there are reports in the literature that the countermeasures

收稿日期: 2018-05-07

作者简介: 李森辉, 男, 主管中药师, 主要从事医院药学研究。

for ADR were mainly taking medication after meals, reducing the dosage, or treating other drugs against adverse reactions. **Conclusion** No serious adverse reactions are found in Pingxiao Capsules (Tablets) alone or in combination with other drugs. They can be appropriately symptomatic to take other drugs or change the way of taking medicines to ease the effects without affecting the therapeutic effect. Other emerging ADR produced by Pingxiao Capsules (Tablets) in later clinical applications should be recorded, to provide evidence for clinical safe drug use.

Key words: Pingxiao Capsules; Pingxiao Tablets; ADR; literature analysis

平消胶囊(片)是由《金匱要略》中硝石矾石散衍化而来,目前有胶囊和片剂两种剂型,二者在《中国药典》中均有收载,具有活血化瘀、清热解毒、扶正补虚、软坚散结、消炎止痛、温经通络等功效,对热毒瘀结于内结所致的肿瘤患者具有增强免疫力,缓解症状,缩小瘤体,延长患者生存时间的作用^[1-3]。目前该制剂主要应用于恶性肿瘤的辅助治疗,如鼻咽癌、头颈部鳞癌、大肠癌、食管癌、膀胱癌、宫颈癌、肺癌、肝癌等,此外,亦可用于乳腺增生、子宫肌瘤的治疗^[3-5]。由于本品常用于恶性肿瘤的辅助治疗,使用频率较高,故其安全性应引起重视,《常用治疗肿瘤中药》^[3]中记载服用平消胶囊(片)的不良反应(ADR)主要有腹泻、恶心、头晕及药疹,一般停药后不良反应可消失。为了更深入了解服用平消胶囊(片)所致的 ADR,从而安全有效地用于临床治疗,本文对相关文献进行整理统计。

1 资料与方法

以“平消胶囊”和“平消片”为检索词在万方数字化期刊全文库、中国生物医学文献数据库、中国学术期刊(网络版)、中国科学引文数据库、中文科技期刊全文数据库(维普)、读秀学术搜索数据库以及 Pubmed 数据库进行检索。检索的文献发表时间范围为建库起至 2018 年 4 月,共检索到 615 篇文献,阅览文献,剔除平消胶囊(片)相应的基础医学研究、制剂及其质量标准研究及综述类型的相关文献,共得到 386 篇文献,最后从这 386 篇文献中筛选出 74 篇涉及平消胶囊(片)ADR 的文献。统计所有服用平消胶囊(片)产生 ADR 的病例,共计 1 168 例。

2 结果

2.1 文献发表年份分布

74 篇涉及平消胶囊(片)ADR 的文献均发表于 1995—2018 年,其中 1995—2000 年 23 篇,2001—2010 年 29 篇,2011—2018 年 22 篇。发表的涉及平消胶囊(片)ADR 的文献最多的年份是 2011 年,共计

7 篇。

2.2 发生 ADR 的年龄分布

1 168 例服用平消胶囊(片)产生 ADR 的患者中年龄最小的为 23 岁,年龄最大的为 77 岁,且集中在 41~50、51~60 岁,总计 645 例,约占总数的 55.22%,见表 1。

表 1 发生 ADR 患者的年龄分布

Table 1 Distribution of age of ADR patients

年龄/岁	n/例	构成比/%
≤30	117	10.02
31~40	187	16.01
41~50	348	29.79
51~60	297	25.43
61~70	156	13.36
>70	63	5.39
合计	1 168	100.00

2.3 发生 ADR 的时间分布

1 168 例服用平消胶囊(片)的患者发生 ADR 的时间主要是在一周之内,最快发生 ADR 的患者是服药后 45 min,主要为腹部不适及一些过敏反应。此外,亦有一些患者久服平消胶囊(片)产生 ADR,主要为月经紊乱或是肝肾功能异常。具体患者发生 ADR 的时间分布见表 2。

表 2 ADR 发生的时间分布

Table 2 Time distribution of adverse drug reaction

用药时间/d	n/例	构成比/%
≤3	268	22.95
3~6	322	27.57
7~10	138	11.82
11~14	113	9.67
15~18	73	6.25
19~21	60	5.14
>21	194	16.61
合计	1 168	100.00

2.4 平消胶囊（片）的临床应用分布

1 168 例服用平消胶囊（片）产生 ADR 的患者就诊时诊断的疾病主要为乳腺增生等乳腺疾病、肺癌，分别占总病例的 31.16%、21.58%，见表 3。由表 3 可知服用平消胶囊（片）的患者绝大多数为癌症患者，少数为非癌症患者。

2.5 ADR 累及器官或系统及临床表现

1 168 例服用平消胶囊（片）的患者发生 ADR 所累及的系统主要为消化系统和生殖系统，构成比分别为 69.38%、10.28%，其次为免疫系统。此外，还有一些 ADR 涉及多个系统，主要为肝肾功能异常及某些器官部位的疼痛。ADR 累及器官或系统及临床表现见表 4。

2.6 平消胶囊（片）的用药情况

1 168 例发生 ADR 的患者中单用平消胶囊（片）610 例，占 32.45%；多数在服用平消胶囊（片）的同时还联合使用其他西药或中成药，平消胶囊（片）更多时候是联合西药用于癌症的治疗，联合应用西药的有 1 063 例，构成比为 56.54%，其中，联用频率最高的西药是氟尿嘧啶和顺铂，这两种西药亦为临床常用的化疗药物。此外，联用频率较高的中成

药是长春地辛和莲芪胶囊，平消胶囊（片）的用药情况见表 5。

表 3 发生 ADR 患者的原患疾病分布

Table 3 Distribution of primary diseases of ADR patients

原患疾病	n/例	构成比/%
乳腺增生等乳腺疾病	364	31.16
肺癌	252	21.58
胃癌	141	12.07
食管癌	129	11.04
直肠癌、大肠癌	53	4.54
宫颈癌、子宫肌瘤、卵巢癌	19	1.63
鼻咽癌	113	9.67
良性甲状腺结节、甲状腺肿、甲状腺癌	45	3.85
肝癌	23	1.97
其他癌症（胶质瘤、脂肪瘤、胰腺癌、胸腺瘤）	12	1.03
恶性胸水	10	0.86
2 型糖尿病	5	0.43
银屑病	2	0.17
合计	1 168	100.00

表 4 ADR 累及器官或系统及临床表现

Table 4 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官或系统	临床表现（例）	n/例	构成比/%
消化系统	腹痛、腹胀、腹泻等胃肠道不适（513）；恶心、食欲下降、呕吐（411）；便秘、大便干燥（41）；嗝气、呃逆（34）	999	69.38
生殖系统	月经紊乱（135）；白带增多（13）	148	10.28
免疫系统	皮疹、皮肤瘙痒、皮肤黏膜反应等变态反应（58）；口腔黏膜炎、口腔溃疡（42）；发热、面部潮红（28）	128	8.89
神经系统	头晕、头痛（30）；视力下降（1）；耳鸣（1）；肌颤（1）	33	2.29
心血管系统	心悸、心慌或心电图异常（14）；贫血（2）；血压升高（1）	17	1.18
多系统	肝肾功能异常（42）；咽干、咽痛（41）；乏力（25）；胸痛（5）；关节痛（1）；腰痛（1）	115	7.99
合计		1 440	100.00

2.7 转归情况

大部分文献未说明服用平消胶囊（片）产生 ADR 应如何应对，而文献有报道的针对服用平消胶囊（片）产生 ADR 的应对措施主要是饭后服药或减少服药量（28.08%），或是针对不良反应对症加服其他药物，如加服一些维生素、抗组胺药、胃药、止吐剂等。此外，极少部分患者通过停药来缓解不良反应。见表 6。

3 讨论

3.1 组方分析

平消胶囊（片）由郁金、五灵脂、白矾、马钱子粉、硝石、仙鹤草、干漆（制）、麸炒枳壳这 8 味中药制成。方中郁金辛苦微寒，活血破瘀，行气止痛，为君药。五灵脂与干漆配伍，破瘀散结，行血止痛，加之枳壳行气止痛，使得君药活血行气之功增强，故此 3 味共为臣药。白矾酸咸而寒，清热

表5 平消胶囊(片)的用药情况

Table 5 Drug use of Pingxiao Capsules (Tablets)

用药情况	n/例	构成比/%	用药情况	n/例	构成比/%
单用平消胶囊(片)	610	32.45	盐酸思丹丙酮	5	0.27
联合应用西药	1 063	56.54	异环磷酰胺	5	0.27
氟尿嘧啶	247	13.14	培美曲塞	5	0.27
顺铂	207	11.01	二甲双胍	5	0.27
丝裂霉素	94	5.00	米非司酮	4	0.21
阿霉素	92	4.89	尿嘧啶替加氟片	3	0.16
亚叶酸钙	84	4.47	溴吡斯的明	2	0.11
三苯氧胺	53	2.82	其他	7	0.37
司莫司汀	51	2.71	联用中成药	207	11.01
奥沙利铂	38	2.02	长春地辛	47	2.50
维生素E	35	1.86	莲芪胶囊	40	2.13
环磷酰胺	26	1.38	多西紫杉醇	16	0.85
盐酸吉西他滨	25	1.33	羟基喜树碱	15	0.80
吉非替尼	22	1.17	足叶乙苷	15	0.80
依托泊苷	15	0.80	长春新碱	10	0.53
卡铂	13	0.69	紫杉醇	7	0.37
平阳霉素	10	0.53	华蟾素	6	0.32
A群链球菌	10	0.53	长春瑞滨	4	0.21
托瑞米芬	8	0.43	天仙胶囊	4	0.21
甲氨蝶呤	6	0.32	独一味胶囊	2	0.11
地塞米松	6	0.32	血府逐瘀胶囊	2	0.11
甲氧氯普胺	6	0.32	其他	7	0.37
来曲唑	6	0.32	合计	1 880	100.00

表6 转归情况
Table 6 Prognosis

处理及预后	n/例	构成比/%
饭后服药或减少服药量, 不良反应缓解	328	28.08
忽略不良反应, 继续服药	186	15.92
针对不良反应对症加服其他药物, 不良反应缓解	172	14.73
停止服用平消胶囊(片), 不良反应缓解	12	1.03
多吃水果蔬菜	1	0.09
未详细说明	469	40.15
合计	1 168	100.00

化痰, 解毒止痛; 硝石解毒消肿, 攻坚破积, 可除五脏积热; 马钱子具有粉散结消肿、散血热、通络止痛之功; 仙鹤草可补虚、清热凉血、收敛止血, 具扶正祛邪之功, 此4味药共为佐药, 在活血化瘀

同时兼顾解毒散结。诸药合用, 共奏活血化瘀、软坚散结、消肿止痛, 清热解毒、扶正补虚、消炎通络之功^[6-7]。现代药理学研究表明平消胶囊(片)可抑制肿瘤相关蛋白表达及肿瘤血管生成, 促进癌细胞凋亡, 调节肿瘤基因信号转到和机体免疫功能^[8-9]。平消胶囊(片)可单独应用来治疗恶性肿瘤, 改善生活质量, 亦常结合放疗, 增加其敏感性, 或联用化疗药物, 增效减毒^[10]。

3.2 患者年龄分布

1 168例服用平消胶囊(片)产生ADR的患者年龄集中在41~60岁, 约占总数的55.22%, 分析原因可能是中老年人的体质较差所致, 此外, 也可能是患病群体年龄层的分布原因所致。

3.3 ADR发生的时间

1 168例服用平消胶囊(片)的患者发生ADR的时间主要是在一周之内, 主要为腹部不适及一些

过敏反应,可见患者主要是产生一些急性的 ADR,此外亦有不少患者服药3周以上出现 ADR,可见亦存在久服平消胶囊(片)蓄积中毒的情况^[11],如一些患者久服平消胶囊(片)出现月经紊乱或是肝肾功能异常。

3.4 临床应用情况

从文献调研的情况来看,平消胶囊(片)主要用于乳腺增生等乳腺疾病治疗、各种恶性肿瘤的辅助治疗,少数亦可用于恶性胸水、2型糖尿病及银屑病的辅助治疗。

3.5 ADR累及系统及处理方式

1 168例服用平消胶囊(片)的患者发生 ADR 主要累及消化系统及生殖系统,前者应是服药后引起消化道刺激引起,多数患者可以耐受,一般均可坚持服药,对于适应能力弱的患者多采取饭后服药或减少服药量的措施来缓解不良反应,ADR较严重的患者可停药或加服一些保护消化系统的药物。而 ADR 的患者中累及生殖系统的病例较多,主要表现为月经紊乱及白带增多,分析原因可能为发生 ADR 的患者主要为患有乳腺增生等乳腺疾病的女性有关。此外,服用平消胶囊(片)的患者发生 ADR 累及免疫系统的患者亦较多,严重时可加服抗组织胺的药物或停药。

3.6 ADR发生的原因分析

结合文献分析,服用平消胶囊(片)而发生 ADR 可能的原因有如下几点:(1)肿瘤患者多邪盛正虚,对药物耐受力差,易发生 ADR。(2)平消胶囊(片)由多种中药组成,每种中药的成分又十分复杂,鞣质等成分容易刺激消化道引起相应 ADR。(3)组方中有马钱子和干漆这样毒性较大的中药,服用不当亦容易发生 ADR,如文献报道误服马钱子的不良反应有烦躁不安、血压升高、头晕、头痛、恶心、胃烧灼感、咽下困难、胸部胀闷、肌颤、心悸、腰痛等,服用平消胶囊(片)发生的 ADR 中亦有如上表现^[12]。此外,马钱子亦有典型的肾毒性反应,可致肾小管上皮细胞因缺血、缺氧而发生坏死,由此

可知,上述患者产生 ADR 与马钱子和干漆中的毒性成分有关。(4)不合理配伍引起 ADR。如将平消胶囊(片)与 大黄蛰虫丸 联合使用结果产生 ADR,分析原因可能是 大黄蛰虫丸 中也含有干漆成分,两药联合应用可能使得毒性药超量^[12]。(5)其他原因:药不对症、患者为过敏体质、久服药物蓄积中毒、使用剂量不合理、饮食禁忌。

3.7 临床用药建议

在使用含有马钱子这类药物制剂时应注意使用剂量和疗程,不宜超量服、久服。应询问患者过敏史,避免变态反应发生。由于马钱子具有肾毒性,故而肾功能不全的患者应谨慎使用平消胶囊(片)。注意配伍禁忌、饮食禁忌,对症下药。

参考文献

- [1] 杨国旺. 肿瘤病中医证治丛书: 大肠癌中医证治 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 252-253.
- [2] 中国药典 [S]. 2015: 772-773.
- [3] 谢东浩, 武谦虎. 常用治疗肿瘤中药 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 383-385.
- [4] 《临床路径治疗药物释义》专家组. 临床路径治疗药物释义: 肿瘤疾病分册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2015: 426.
- [5] 危丽华. 平消胶囊联合米非司酮治疗子宫肌瘤的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 303-307.
- [6] 谢子龙. 药店店员基础训练手册 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2013: 411.
- [7] 孙世光, 闫 荟. 新编医院药学管理与实践 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2013: 374.
- [8] 王 娟, 岳正刚, 董明芝, 等. 平消胶囊的抗肿瘤作用及其机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4658-4663.
- [9] 杨军英, 程体娟, 马建秀. 平消片对荷瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2001, 17(2): 32-33.
- [10] 刘 非, 刘 健. 平消胶囊治疗恶性肿瘤研究概况 [J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(1): 142-143.
- [11] 张玉敏, 段志文, 李海山, 等. 平消片对大鼠的长期毒性研究 [J]. 沈阳医学院学报, 2002, 4(2): 71-74.
- [12] 陈新彤. 平消胶囊引起不良反应 8 例分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(6): 101-102.