

2015—2017 年河北省红花黄色素注射液与粉针剂的不良反应比较分析

刁 丽¹, 刘欣欣², 郭瑞锋², 刘红星³, 高春晓³, 郭莎莎³, 王淑梅¹

1. 沧州市人民医院 临床药理学室, 河北 沧州 061000

2. 河北省药品监测评价中心, 河北 石家庄 050000

3. 沧州市药品不良反应监测中心, 河北 沧州 061000

摘要: **目的** 分析红花黄色素注射液与粉针剂的不良反应特点, 为临床用药提供参考。**方法** 收集河北省药品监测评价中心收到的红花黄色素不良反应报告 620 例, 分析患者一般资料、不良反应发生时间和临床表现。**结果** 红花黄色素注射液导致不良反应的患者年龄低于粉针剂, 首次用药和 24~48 h 发生不良反应比例高于粉针剂。注射液引起的皮肤及附件损害和呼吸系统损害比例高于粉针剂, 而中枢及外周神经系统损害、胃肠系统损害、心率及心率紊乱比例均低于粉针剂。两种剂型比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 不同剂型红花黄色素所致不良反应不同, 需加强不良反应监测。

关键词: 红花黄色素; 注射液; 粉针剂; 不良反应

中图分类号: R969.3; R972 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)03-0858-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.03.061

Analysis on comparison on adverse reactions of Safflower Yellower Liquid-Injection and Powder-Injection in Hebei Province from 2015 to 2017

DIAO Li¹, LIU Xin-xin², GUO Rui-feng², LIU Hong-xing³, GAO Chun-xiao³, GUO Sha-sha³, WANG Shu-mei¹

1. Clinical Pharmaceutics Room, Changzhou People's Hospital, Changzhou 061000, China

2. Center for Drug Monitoring and Evaluation of Hebei, Shijiazhuang 050000, China

3. Changzhou Adverse Drug Reaction Monitoring Center, Changzhou 061000, China

Abstract: **Objective** To investigate the characteristics of adverse drug reactions (ADRs) caused by Safflower Yellower Injection and Safflower Yellower for injection in order to provide reference for safe drug use in clinical practice. **Methods** 620 Reports of adverse reactions induced by safflower yellower were collected from Center for Drug Monitoring and Evaluation of Hebei. The patient's general informations, occurrence time, and clinical manifestations of ADR were compared. **Results** The patients with adverse reactions caused by Safflower Yellow Injection were younger than those by Safflower Yellower for injection. The ADR ratio of first dose and 24 — 48 h after the first dose by Safflower Yellower Injection were higher than that by Safflower Yellower for injection. The ratio of skin and appendages disorders, respiratory system disorders caused by liquid-injection were higher than those by powder-injection but the ratio of central and peripheral nervous system disorders, gastro-intestinal system disorders, heart rate and rhythm disorders caused by liquid-injection were lower than those by powder-injection. **Conclusion** Safflower Yellower Liquid-Injection and Safflower Yellower for injection have some different adverse reactions. The monitoring of adverse reactions should be strengthened.

Key words: safflower yellower; liquid-injection; powder-injection; adverse drug reaction

红花黄色素是从红花中提取的多种水溶性查尔酮成分的混合物, 具有活血通经、祛瘀止痛之功效, 临床上用于治疗冠心病、心绞痛等疾病。随着近年来药理学研究的不断深入, 红花黄色素因具有抗血小板、改善血流动力学、降血脂、抗凝血、抗肿瘤等多种药理作用而被广泛用于心血管系统、脑血管

系统、泌尿系统、骨科系统等疾病的临床治疗中^[1-2]。但是随着红花黄色素在临床治疗中的应用范围和频率日益增加, 其相关的药品不良反应报道也逐渐增多并引起临床关注。目前市场上销售的红花黄色素注射剂主要有两种剂型, 即注射用红花黄色素(以下简称粉针剂)和红花黄色素氯化钠注射液(以下

收稿日期: 2018-09-25

作者简介: 刁 丽, 女, 研究方向为临床药学。E-mail: dlmeena@126.com

简称注射液)。李学林等^[3]对红花黄色素注射剂不良反应文献进行统计分析发现,红花黄色素氯化钠注射液致过敏性休克发生率显著高于注射用红花黄色素。因此本文对 2015—2017 年河北省 620 例红花黄色素注射液与粉针剂的不良反应进行比较分析,以供临床参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索河北省药品监测评价中心数据库,药品通用名称选择“红花黄色素”,药品类型选择“怀疑”,时间选择“2015 年 1 月—2017 年 12 月”,统计红花黄色素不良反应报告共 620 例作为研究对象。

1.2 观察指标

采用 Microsoft Excel 2010 软件对 620 例不良反应报告涉及的患者性别、年龄、红花黄色素剂型、品规、不良反应发生时间、累及系统或器官及临床表现等情况进行统计。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 11.5 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 患者的性别、年龄比较

620 例不良反应报告中男性 312 例,女性 308 例。其中注射液组男性 118 例,女性 109 例,平均

年龄 (57.82 ± 15.91) 岁;粉针剂组男性 194 例,女性 199 例,平均年龄 (60.56 ± 15.71) 岁。两种剂型的患者平均年龄比较具有统计学差异 ($P < 0.05$),见表 1。

患者发生不良反应的年龄段主要集中于 41~80 岁,其中注射液 41~60 岁不良反应构成比最高,而粉针剂 61~80 岁不良反应构成比最高。两种剂型不良反应构成比比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 用药品种和剂型

620 例不良反应报告中,涉及 2 个药品生产厂家和 2 种剂型。红花黄色素氯化钠注射液的不不良反应报告有 227 例,构成比 36.6%;注射用红花黄色素的不不良反应报告有 393 例,构成比 63.4%。见表 3。

表 1 两种剂型涉及患者的性别、年龄比较

Table 1 Comparison on Gender and age statistics of patients involved two dosage forms

剂型	性别/例		平均年龄/岁
	男	女	
注射液	118	109	57.82 ± 15.91
粉针剂	194	199	$60.56 \pm 15.71^*$
合计	312	308	55.55 ± 15.83

与注射液比较: $*P < 0.05$

$*P < 0.05$ vs injection

表 2 不同年龄段患者不良反应比较

Table 2 Comparison on adverse reaction in patients with different age groups

年龄/岁	注射液		粉针剂		总例数	
	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%
<20	3	1.32	7	1.78	10	1.61
21~40	29	12.78	34	8.65	63	10.16
41~60	93	40.97	122	31.04*	215	34.68
61~80	85	37.44	194	49.36*	279	45.00
>80	17	7.49	36	9.16	53	8.55
合计	227	100.00	393	100.00	620	100.00

与注射液比较: $*P < 0.05$

$*P < 0.05$ vs injection

表 3 用药品种和剂型

Table 3 Variety and dosage form

剂型	药品品种	报告数量/例	构成比/%
注射液	红花黄色素氯化钠注射液	227	36.6
粉针剂	注射用红花黄色素	393	63.4
合计		620	100.0

2.3 不良反应发生时间比较

用药 48 h 以上发生的不良反应时间最短为 3 d,最长 28 d,平均 7.19 d。注射液首次用药和 24~48 h 的不良反比例分别为 64.76%、13.22%,均高于粉针剂,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两种剂型不良反应发生时间比较见表 4。

表 4 两种剂型不良反应发生时间比较

Table 4 Comparison on occurrence time of adverse reactions between two dosage forms

不良反应发生时间	注射液		粉针剂	
	n/例	构成比/%	n/例	构成比/%
首次用药	147	64.76	191	48.60*
24~48 h	30	13.21	93	23.66*
>48 h	50	22.03	109	27.74

与注射液比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs injection

2.3 不良反应累及系统或器官及临床表现

依据《世界卫生组织药品不良反应术语集》^[4]对两种剂型不良反应累及系统或器官及临床表现进行统计。两种剂型不良反应均以皮肤及附件损害占居首位。注射液引起的皮肤及附件损害和呼吸系统损害比例高于粉针剂,而中枢及外周神经系统损害、胃肠系统损害、心率及心率紊乱比例均低于粉针剂,差异有统计学意义($P<0.05$)。两种剂型不良反应累及系统或器官及临床表现见表 5。

表 5 两种剂型不良反应累及系统或器官及临床表现

Table 5 System or organ and clinical manifestations involved by adverse reactions between two dosage forms

涉及系统或器官	临床表现	注射液		粉针剂	
		n/例	构成比/%	n/例	构成比/%
皮肤及其附件损害	皮疹、瘙痒、红斑疹、荨麻疹、面部潮红、嘴唇肿胀、眼睑肿胀、眼睑瘙痒、外阴瘙痒、阴囊水肿、足踝部肿胀、皮肤出血点、花斑性皮肤、皮肤烧灼感、皮肤脱落	129	45.42	190	36.19*
呼吸系统损害	咽部疼痛、咽喉肿胀、喉头水肿、咽水肿、鼻塞、流涕、喷嚏、咳嗽、憋气、胸闷、呼吸困难、哮喘加重、咳血	56	19.72	44	8.38*
中枢及外周神经系统损害	头痛、头晕、头胀、嗜睡、口唇麻木、四肢麻木、手指抽搐、手震颤、全身肌肉震颤、感觉异常、肌张力增高	27	9.51	71	13.52*
全身性损害	过敏性休克、过敏样反应、寒战、发热、多汗、乏力、四肢厥冷、周身红肿	27	9.51	59	11.24
胃肠系统损害	咽下困难、胃痛、腹痛、牙龈肿痛、恶心、呕吐、胃肠道出血、便潜血	12	4.23	71	13.52*
心率及心律紊乱	心悸、心慌、心律失常	15	5.28	53	10.10*
用药部位损害	注射部位红肿、疼痛、皮疹、瘙痒	7	2.46	23	4.38
其他	高血压、声音嘶哑、口干、尿频、尿急、烦躁、哭泣、兴奋、耳鸣、耳聋、巩膜充血、结膜充血、视物模糊、转氨酶升高、颈椎强直、腰背痛	11	3.87	14	2.67
合计		284	100.00	525	100.00

与注射液比较: * $P<0.05$ * $P<0.05$ vs injection

3 讨论

近年来随着中药注射剂在临床广泛应用,中药注射剂的安全问题也日益引起临床关注。国家食品药品监督管理总局发布的国家药品不良反应监测年度报告显示,2017 年共收到中成药报告 10.1 万例次,占有药品不良反应的 16.1%。因此对中药注射剂的安全性进行评价至关重要。中药注射剂不良反应的发生主要与药材成分与质量、制备工艺、质量标准、辅料、溶媒、个体差异等因素有关,因此不同剂型、不同厂家、不同批次的药品发生的不良反应也具有较大差异^[5]。

本研究结果表明,红花黄色素注射液与粉针剂在患者性别方面没有统计差异,但在患者年龄、不良反应发生时间、累及系统或器官及临床表现等方面均存在显著差异。

3.1 年龄分析

红花黄色素的总体不良反应高发年龄在 40~80 岁,这部分人群心脑血管疾病高发,红花黄色素应用较为普遍。其中粉针剂的患者平均年龄和不良反应构成比均高于注射液,考虑与患者年龄增大导致肝肾功能呈生理性降低因而不良反应发生率高有关。

3.2 不良反应发生时间分析

研究表明 54.52%红花黄色素不良反应发生在首次用药时。据文献报道 53.5%中成药不良反应发生于用药 60 min 以内^[6], 这与中药注射剂本身成分与给药途径有关。同时注射剂药物吸收速度较口服和外用制剂快, 给药后血药浓度即刻达到峰值, 因此往往给药后 30 min 内容易发生过敏性变态反应。因此建议临床用药后 30 min 内密切观察患者有无不适症状。注射液首次用药不良反应发生率高于粉针剂, 同时导致的皮肤及附件系统损害发生率也高于粉针剂, 两者存在正相关。

3.3 累及系统或器官及临床表现分析

红花黄色素注射液不良反应前 3 位主要为皮肤及附件损害、呼吸系统损害、中枢及外周神经系统损害和全身性损害。而粉针剂不良反应前 3 位主要为皮肤及附件损害、中枢及外周神经系统损害、胃肠系统损害。两者不良反应临床表现存在显著差异 ($P < 0.05$)。两种剂型不良反应临床表现存在差异的原因可能有以下几个因素:

(1) 制剂提取、纯化等工艺不同导致两种剂型成分及杂质含量不同。中药注射剂是由中药材中提取的中药成分, 往往是多种成分的混合物, 同时含有无机杂质和蛋白质、多糖、肽类等有机杂质, 进入机体后刺激人体免疫系统产生抗体或致敏的淋巴细胞, 从而导致变态反应。红花黄色素注射剂是从红花中提取的多种水溶性成分混合物, 包含红花黄色素 A、羟基红花黄色素 A、槲皮素、山柰酚、山柰酚-3-葡萄糖苷等, 不同厂家、不同剂型的有效成分含量存在差异^[7], 所以变态反应发生比例也不相同。

(2) 两种剂型稳定性不同。张增第等^[8]研究显示中药注射液引发的药品不良反应高于粉针剂。红花黄色素中羟基红花黄色素 A 是其主要活性成分, 但稳定性差, 温度、湿度、光照等均会影响其稳定性。研究表明将红花提取物制成溶液型制剂, 温度、光照对羟基红花黄色素 A 稳定性影响更为明显, 而将提取物制成固体冻干制剂, 在密闭条件下, 温度、湿度、光照对羟基红花黄色素 A 稳定性影响明显减小^[9-10]。因此红花黄色素粉针剂相比注射液更加稳定, 这也是粉针剂引起过敏性变态反应比例小于注射液的一方面原因。

(3) 两种剂型所含辅料不同。中药注射剂中所添加的增溶剂、助溶剂、稳定剂等增加药物溶解性

和稳定性的同时也会引发不良反应。红花黄色素粉针剂的神经系统损害高于注射液, 考虑除剂型中杂质等影响外可能与粉针剂中所含的辅料甘露醇有关。甘露醇既可作为临床治疗用药, 也被广泛用于药用制剂的赋形剂及固体、液体的稀释剂^[11]。甘露醇可使血浆渗透压升高, 促使细胞内液转移至细胞外液, 减轻局部组织水肿, 同时也会引起头晕、头痛等神经系统不良反应, 据报道甘露醇所引起的不良反应中神经系统损害占约 32.09%^[12]。

(4) 两种剂型给药剂量不同。药品说明书规定, 注射用红花黄色素用法用量为每次 1 支 (150 mg/支), 每日 1 次; 而红花黄色素氯化钠注射液用法用量为每次 1 瓶 (100 mL/瓶, 含红花总黄酮 80 mg), 每日 1 次。给药剂量存在差异, 对于与剂量相关的不良反应发生频次会产生一定的影响。

在统计红花黄色素不良反应病例时发现, 许多病例存在超适应症用药、超疗程用药、多种中药联合使用等不合理用药现象。不合理用药是引起药物不良反应的重要隐患^[13]。因此临床应用红花黄色素应严格按照说明书的适应症、用法用量及疗程合理使用, 遵循用药品种少而精的原则^[14], 尽量避免联合用药。

参考文献

- [1] 唐红, 鲁道旺, 杨詹詹, 等. 羟基红花黄色素 A 的药理学研究进展 [J]. 广州化工, 2017, 45(14): 20-22.
- [2] 张国强, 张杰, 夏阳, 等. 红花黄色素的研究进展 [J]. 世界临床药物, 2015, 36(7): 491-494.
- [3] 李学林, 崔冠楠, 崔瑛. 红花黄色素注射剂不良反应文献分析 [J]. 中国药房, 2015, 26(6): 732-734.
- [4] 国家药品不良反应监测中心. WHO 药品不良反应术语集 [J]. 中国药物警戒, 2007, 4(4): 250.
- [5] 郝翠, 刘逢芹. 中药注射剂不良反应的研究进展 [J]. 药学研究, 2017, 36(6): 369-372.
- [6] 管玫, 陈泽莲, 潘晓鸥, 等. 中成药药物不良反应的临床特征及发生的相关因素分析 [J]. 中国药房, 2004, 15(7): 428-430.
- [7] 张林, 杜守颖, 陆洋, 等. 红花注射制剂有效成分含量测定与 HPLC 指纹图谱的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3528-3533.
- [8] 张增第, 江川, 黄玉芳, 等. 中药注射剂应用于心血管疾病患者的不良反应分析 [J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(12): 49-50.
- [9] 裴彩云, 赵韶华, 郑亚杰, 等. HPLC 内标法在羟基红花黄色素 A 稳定性研究中的应用 [J]. 时珍国医国药,

- 2012, 23(3): 765-767.
- [10] 张国霞, 王维波, 陈德道, 等. 红花中羟基红花黄色素 A 的加速稳定性研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 86-88.
- [11] 王莹, 马瑶. 常见药用辅料引起的不良反应案例概述 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(23): 380-382.
- [12] 张歆, 秦文明, 翟淑越. 137 例甘露醇注射液不良反应分析 [J]. 中国药物警戒, 2016, 13(6): 364-367.
- [13] 伍晓霞, 刘俊. 红花黄色素注射剂不良反应及相关文献复习 [J]. 临床合理用药, 2016, 9(5): 113-114.
- [14] 邵飞. 中药针剂联用不良反应分析 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(24): 158-159.