

• 临床评价 •

儿科常用清热解毒类中药注射剂不良反应文献计量分析

李 梦, 张喜莲, 马 融, 戎 萍

天津中医药大学第一附属医院, 天津 300073

摘要: 采用回顾性文献计量分析的方法, 对 2007 年 1 月到 2012 年 5 月 CNKI 数据库中有关清热解毒类中药注射剂导致儿童不良反应 (ADR) 的文献进行统计分析。清热解毒类中药注射剂导致儿童 ADR 的发生率较高, 其中以清开灵和双黄连注射液表现尤为突出。儿童 ADR 类型以皮肤及其附件损害最为常见, 其次为全身反应, 再次为消化系统反应。导致儿童 ADR 的相关因素有小儿特殊的生理病理特点、中药注射剂的质量和制备工艺以及中药注射剂的临床不合理应用。从药品生产、国家监测和临床用药过程等方面提出减少儿童 ADR 的措施。

关键词: 中药注射剂; 不良反应; 文献分析

中图分类号: R994.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2012)06-0457-04

Bibliometric analysis on adverse drug reaction of traditional Chinese medicine injections with heat clearing and detoxicating in pediatrics

LI Meng, ZHANG Xi-lian, MA Rong, RONG Ping

The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China

Abstract: By retrospective bibliometric analysis, statistical analysis for the literature of adverse drug reaction (ADR) of traditional Chinese medicine (TCM) injections with the heat clearing and detoxicating in pediatrics based on the CNKI database from January 2007 to May 2012 was carried out. The TCM injections with the heat clearing and detoxicating result in the higher incidence of ADR in children, particularly Qingkailing and Shuanghuanglian Injections. The most common type of ADR in children is skin and its accessories damage, followed by the whole body reaction and the digestive system reaction. ADR in children relates to the pediatric special physiological and pathological characteristics, quality and preparation technology of TCM injections, and unreasonable clinical use of TCM injections. The measures to reduce ADR in the administration for the children have been put forward in pharmaceutical production, state monitoring, and clinical application process and other aspects.

Key words: traditional Chinese medicine injections; adverse drug reaction (ADR); literature analysis

中药注射剂是以中药材为原料, 经多道工序制成的灭菌制剂。特别是清热解毒类中药注射剂因其临床适用范围广, 具有广谱的抗炎、抗病毒作用, 在疾病治疗中能够发挥很好的作用, 因此在儿科多种系统疾病中广泛使用。但随着此类中药注射剂在临床上的广泛应用, 其不良反应 (ADR) 的报道也日渐增多, 为了促进临床合理、安全用药, 减少儿童 ADR 的发生, 本文对国内公开发行的医药专业期刊所报道的常用清热解毒类中药注射剂引起儿童 ADR 的文献进行计量统计, 并分析与儿童 ADR 有关的因素和提出相应的预防措施, 以供临床用药参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用中国知网 (CNKI) 文献数据库在线检索国内 2007 年 1 月到 2012 年 5 月公开发行的医药专业期刊上有关常用清热解毒类中药注射剂引起儿童 ADR 的文献, 设定“双黄连注射液/清开灵注射液/热毒宁注射液/炎琥宁注射液/穿琥宁注射液/痰热清注射液/鱼腥草注射液/不良反应/儿童/儿科/小儿”为关键词。排除标准: 文章重复; 信息不符、不全; 期刊库资料错误。“双黄连注射液/不良反应/儿科/儿童/小儿”共检索出 324 篇; “清开灵注射液/不良反应/儿科/儿童/小儿”共检索出 427 篇;

收稿日期: 2012-09-18

作者简介: 李 梦 (1989—), 女, 北京人, 硕士研究生。Tel: 13693633826 E-mail: xiaoshenkk86@hotmail.com

“热毒宁注射液/不良反应/儿科/儿童/小儿”共检索出 214 篇；“炎琥宁注射液/不良反应/儿科/儿童/小儿”共检索出 96 篇；“穿琥宁注射液/不良反应/儿科/儿童/小儿”共检索出 88 篇；“痰热清注射液/不良反应/儿科/儿童/小儿”共检索出 642 篇；“鱼腥草注射液/不良反应/儿科/儿童/小儿”共检索出 299 篇。经排除后最终纳入标准的相关文献共 126 篇。

1.2 收集方法

收集文献中清热解毒类中药注射剂导致儿童 ADR 的例数，并对出现儿童 ADR 的清热解毒类中药注射剂的具体篇数、例数、临床 ADR 症状进行归纳，计算其在总体样本中的比例，采用计量研究方法对收集的资料进行统计分析。

2 结果

2.1 引起儿童 ADR 的 7 种清热解毒类中药注射剂篇数统计

在 126 篇中，双黄连和清开灵注射液分别排在第一、第二位，与其他 5 种清热解毒类注射剂相比，涉及的篇数较多，较为突出；穿琥宁、鱼腥草、痰热清、热毒宁、炎琥宁注射液涉及的篇数较少，分布也较为均匀，见表 1。

2.2 7 种清热解毒类中药注射剂引起儿童 ADR 例数统计

7 种清热解毒类中药注射剂共引起儿童 ADR 4 128 例，其中男性 1 726 例，女性 1 072 例，不详 1 330 例，男性 > 女性，有一定的性别差异，这可能与男女生理体质差异有关。清开灵和双黄连注射液占总体的近 80%，是引起儿童 ADR 的最主要清热解毒类中药注射剂。其他 5 种注射剂共占 20%，分布频率较低。具体见表 2。

2.3 7 种清热解毒类中药注射剂引起儿童 ADR 涉及器官/系统

在清热解毒类中药注射剂引起的儿童 ADR 所涉及的器官/系统中，皮肤及附件损害的例数最多，其次为全身反应和消化系统，是儿童 ADR 的次要表现，其他所涉及的 ADR 的器官/系统占 6.66%~0.22%，所比例较少，分布也较平均。清开灵和双黄连注射液是主要引起儿童 ADR 的两种注射剂。具体见表 3。

3 讨论

3.1 清热解毒类中药注射剂引起儿童 ADR 的相关因素分析

3.1.1 小儿特殊的生理病理特点 祖国医学认为小

表 1 清热解毒类中药注射剂的 ADR 篇数统计

Table 1 Article numbers of ADR caused by TCM injections with heat clearing and detoxicating

中药注射剂种类	篇数统计/篇	构成比 / %
双黄连	36	28.57
清开灵	29	23.02
穿琥宁	16	12.70
鱼腥草	14	11.11
痰热清	13	10.32
热毒宁	11	8.73
炎琥宁	7	5.56

表 2 清热解毒类中药注射剂 ADR 的患者性别、例数统计

Table 2 Patient gender and cases of ADR caused by TCM injections with heat clearing and detoxicating

中药注射剂种类	性别			总例数 / 例	构成比 / %
	男	女	不详		
清开灵	886	493	664	2 043	49.49
双黄连	577	416	250	1 243	30.11
穿琥宁	149	95	96	340	8.24
鱼腥草	52	28	185	265	6.42
痰热清	15	9	60	84	2.03
炎琥宁	26	18	37	81	1.96
热毒宁	21	13	38	72	1.74
总计	1 726	1 072	1 330	4 128	100

儿体质为“稚阳未充，稚阴未长”、“阳常有余，阴常不足”，故病邪易从阳化火，在临床上小儿病症多表现为阳热实证，多选用辛凉清热解毒类药物治疗，由于使用频率较高，故清热解毒类中药注射剂引起儿童 ADR 的发生率也较高，同时清热解毒类中药注射剂易引起儿童 ADR，还与小儿特殊的生理病理特点密切相关。中医将小儿生理特点归纳为脏腑娇嫩、形气未充，生机蓬勃、发育迅速，说明小儿出生后，五脏六腑均娇嫩脆弱，形体结构、精血津液和气化功能都不够成熟和相对不足。西医认为儿童的肝肾功能未发育完善，酶系统尚未成熟，药物代谢、排泄能力差，对药物的耐受性差，易使药物超剂量而产生 ADR^[1]。而儿童年龄越小抵抗力越差，易患病，且对患儿普遍采用静脉滴注的给药方式，故在临床上小儿年龄越小越易发生 ADR。还有某些既往有其他药品过敏反应的小儿，使用中药注射剂后出现过敏反应的机率比较高，这可能同过敏性体质相关。需要注意的是在本次文献计量统计中，性不良反应发生率明显大于女性，这与男性和女性的

表3 清热解暑类中药注射剂 ADR 统计

Table 3 Statistics of ADR in TCM injections with heat clearing and detoxicating

中药注射剂种类	皮肤及附件损害	全身反应	消化系统	呼吸系统	一般反应	中枢神经系统	循环系统	血液系统	肝肾系统	其他	总例数/例	比例/%
清开灵	759	245	111	72	23	23	28	1	13		1 275	47.17
双黄连	484	153	223	87	49	24	17		5	7	1 049	38.80
穿琥宁	11	52	34	7	1	18	8	55	3	1	190	7.03
热毒宁	51	7	20	3	2		1		2		86	3.18
炎琥宁	12	4	14	6		1	6	5			48	1.78
鱼腥草	11		3	4	3	3	3		1	1	29	1.07
痰热清	13	5	2	1	1	2			2		26	0.96
总计	1 341	466	407	180	79	71	63	61	26	9	2 703	
比例/%	49.61	17.24	15.06	6.66	2.92	2.63	2.33	2.26	0.96	0.22		100

不同体质有很大关系，具体原因需要进一步探讨。

3.1.2 中药注射剂的质量和制备工艺 中药注射剂多为复方制剂，成分复杂。双黄连注射液是由金银花、黄芩、连翘制成的中药制剂；清开灵注射液是在安宫牛黄丸配伍基础上衍变而制成的，由胆酸、珍珠母、猪去氧胆酸、栀子、水牛角、板蓝根、黄芩苷、金银花等中草药组成，辅料为依地酸二钠、硫代硫酸钠、甘油^[2-3]；热毒宁注射液有效成分为青蒿、金银花、栀子^[4]；痰热清注射液由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘等中药制成^[5]；鱼腥草注射液是由鲜鱼腥草提取纯化、加工制成的灭菌水溶液，主要成分为甲基正壬酮、癸酰乙醛、月桂醛等挥发油^[6]；炎琥宁注射液是穿心莲内酯经酯化、脱水、成盐精制而成的脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯钾钠盐；穿琥宁是脱水穿心莲内酯琥珀酸半酯单钾盐，也是一种以穿心莲内酯为原料，经与琥珀酸酐等反应而制得的半合成药物^[7-8]。以上这7种中药注射剂都是清热解暑类的药物，所以在有效成分的组成和功效上比较相似，其中大多含有绿原酸和异绿原酸，这种物质虽具有抗病毒、抗菌作用，却也是一种高致敏的抗原物质，作为抗原进入机体可产生高致敏反应^[9]。水牛角提取物中含有的蛋白质在体内也会激发某些敏感抗体引起过敏，板蓝根会损伤骨髓细胞，栀子乙醇对肝脏有毒性^[10]。还有黄芩中的黄芩苷也是引起过敏反应的主要原因之一。此外，清热解暑类中药中含有的皂苷通过静脉给药容易导致 ADR^[11]。这些物质进入机体后，可成为抗原或半抗原，刺激机体产生相应抗体，从而引起不良反应。同时在制备工艺上，由于提取纯化过程中不能将一些杂质如植物蛋白、多肽、鞣质等完全除去，并添加一些赋形剂，更易引起过敏。还有注射剂中的一

些微粒对人体也会造成危害，微粒在体内无法正常代谢，易引起过敏反应、热原反应等 ADR。

3.1.3 中药注射剂的临床不合理应用 (1) 清热解暑类中药注射剂主要是由清热解暑类药物组成，在临床上的功能主治是清热解暑，用于阳热实证的治疗，因此临床上应遵循中医诊疗的基本原则——辨证论治，若妄投于风寒感冒、脾虚泄泻等虚寒证，则容易导致 ADR 的发生。(2) 静脉输液是现代儿科临床常用的给药途径，也是儿童发生 ADR 的主要原因。由于静脉输液将药物直接输入血液中，注射液的 pH 值、微粒、内毒素等都可能引发 ADR^[12]。(3) 在输液过程中使用的剂量和滴注速度是导致儿童 ADR 的又一原因，由于人们认为中药纯天然、无毒副作用而随意滥用或增加药物剂量，或是因各种原因或急于求成而加快输液滴注速度都会引起儿童的 ADR。因小儿机体发育不完全，对药物的消除慢、耐受性差，易产生蓄积中毒，所以药物剂量过大或滴注速度过快都易引起儿童 ADR。(4) 各种中药注射剂对溶媒或稀释液都有不同的要求，例如双黄连粉针与 0.9%氯化钠注射液、5%葡萄糖注射液配伍后不溶性微粒符合《中国药典》规定，而与 10%葡萄糖注射液、5%葡萄糖氯化钠注射液配伍后的不溶性微粒则超出《中国药典》规定。还有痰热清注射液说明书中注明以 5%葡萄糖注射液或 0.9%氯化钠注射液作为稀释液。据文献报道，痰热清注射液与 5%葡萄糖氯化钠注射液和 0.9%氯化钠注射液配伍后，不溶性微粒均超标，而与 5%葡萄糖注射液配伍后不溶性微粒符合规定^[13]。这些不溶性微粒沉积在毛细血管中可造成局部循环障碍，引起血管栓塞，产生静脉炎、肺栓塞、肉芽肿、类热原样反应等，成为 ADR 的诱因之一。(5) 中药注射剂的联合使

用和药物配伍也是可能导致儿童 ADR 的重要相关因素。有报道, 穿琥宁注射液与硫酸阿米卡星、硫酸西索米星、硫酸妥布霉素这些酸性较强的氨基糖苷类抗生素配伍后有沉淀生成, 与维生素 B₆、盐酸克林霉素配伍后也发生了性状改变, 出现了混浊和沉淀^[14]。还有研究表明, 清开灵注射剂易与庆大霉素、卡那霉素、链霉素、维生素 B₆、环丙沙星等药物发生反应而产生混浊或沉淀, 产生不溶性微粒或使原有不溶性微粒增加^[15]。因此中药注射剂与抗生素等药配伍应用时可能因溶媒的改变、pH 值不一致等发生变化, 而使不良反应的发生机会增加。

3.2 减少儿童 ADR 的预防措施

3.2.1 药品生产及国家监管 保证其生产过程中质量、效力的稳定一致, 及时进行制备工艺的研究和技术改进, 提高现代提取和纯化新技术的水平, 加强毒理、药理方面的基础研究, 解决注射剂中的杂质残留、颗粒过大等问题。同时, 要积极开展药品 ADR 报告工作, 不断的完善药品说明书, 以引起临床医师的高度重视, 避免发生严重后果。国家应继续加强对中药注射剂的监管, 从各方面对其进行上市后的再评价, 及时找出产生问题的环节并解决问题, 减少引起质量问题和不良反应的不确定因素^[9]。

3.2.2 医护人员及用药过程方面 医师要有中医辨证观点, 病证结合, 对症合理使用清热解毒类中药注射剂; 用药前应详细询问患儿过敏史及病史, 有过敏史或过敏体质者谨慎用药; 在给药途径上应遵循“能口服不肌注, 能肌注不静滴”的原则, 在用药过程中从小剂量、慢滴注开始, 所用药液浓度、剂量、滴速等应因人而异个体化; 严格按照药品说明书使用溶媒或稀释液, 严格无菌操作过程, 做到注射液的现配现用, 尽量避免中药注射剂与其他药物的配伍使用, 若需联合用药, 在两种药品之间加入隔液; 整个输液过程中医护人员应密切观察, 尤其是首次滴注的患儿和在输液前 30 min 中, 发现异

常应及时停药, 并采取救治措施^[16]。

参考文献

- [1] 商玲. 儿科常见药物不良反应原因分析及护理对策 [J]. 中国医药指南, 2011, 9(30): 366-367.
- [2] 杨帆, 高天, 何燕, 等. 清开灵及双黄连注射液不良反应 90 例分析 [J]. 实用医院临床杂志, 2011, 8(1): 74-75.
- [3] 邹涛. 双黄连粉针不良反应 11 例分析 [J]. 临床医药实践, 2010, 19(6B): 729-730.
- [4] 张生美. 热毒宁注射液不良反应 27 例分析 [J]. 中国校医, 2010, 24(12): 953-954.
- [5] 朱丽萍, 蔡庆顺. 33 例痰热清注射液的不良反应文献分析 [J]. 中成药, 2010, 32(4): 654-656.
- [6] 龚永莉. 鱼腥草注射液的不良反应 [J]. 临床合理用药, 2009, 2(7): 46.
- [7] 唐雪生, 刘芳, 张先平. 穿琥宁注射液不良反应 134 例文献分析 [J]. 长江大学学报: 自科版-医学卷, 2007, 4(4): 382-383.
- [8] 屈雅丽. 炎琥宁注射液不良反应 41 例临床观察 [J]. 中外医疗, 2009, (6): 89.
- [9] 黄萍. 36 例患者应用双黄连注射液安全性分析 [J]. 安徽医药, 2009, 13(8): 989-991.
- [10] 查勇, 赵燕, 程蓉. 857 例清开灵注射液不良反应报告分析 [J]. 医学研究杂志, 2009, 38(4): 107-113.
- [11] 沈惠娜. 双黄连粉针剂儿童不良反应文献分析 [J]. 海峡药学, 2011, 23(11): 238-240.
- [12] 郭鹏飞, 赵平. 1019 例门诊静脉输液儿童药物不良反应报告分析 [J]. 儿科学杂志, 2012, 18(1): 31-33.
- [13] 胡泽富. 113 例痰热清不良反应文献分析 [J]. 中国临床药学杂志, 2009, 18(3): 179-180.
- [14] 李外, 魏宇宁. 穿琥宁注射液致过敏性休 63 例文献分析 [J]. 中国药房, 2011, 22(43): 4104-4106.
- [15] 王庆文, 李东, 冯志泓. 287 例清开灵注射液致不良反应文献分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(7): 652-654.
- [16] 高玉桥, 苏丹, 曾聪彦. 双黄连注射剂不良反应 58 例文献资料分析 [J]. 临床合理用药, 2010, 3(4): 71-72.