

## 南京医科大学附属南京儿童医院 104 例热毒宁注射液致不良反应报告分析

王 绚, 张 永, 王珊珊, 许 静\*

南京医科大学附属南京儿童医院, 江苏 南京 210008

**摘要:** **目的** 探讨热毒宁注射液导致儿童不良反应(ADR)的一般规律及特点, 促进临床合理用药。**方法** 对南京医科大学附属南京儿童医院 2012 年 1 月—2015 年 12 月使用热毒宁注射液致 104 例 ADR 患者的性别、年龄、原患疾病、给药剂量、ADR 发生时间、联合用药情况、ADR 累及器官/系统及临床表现、转归等进行回顾性分析。**结果** 男性患儿发生 ADR 的比例相对较高, 占 55.77%; 以单次给药剂量 10 mL 发生率最高, 占 35.24%; ADR 出现时间多数在用药初期, 用药 30 min 内发生的占 66.34%; 临床表现以皮肤及附件损害(38.89%)、全身性损害(30.15%)为主, 经停药及对症治疗后均预后良好。**结论** 儿童是热毒宁注射液 ADR 的高发群体, 临床使用应辨证施治、规范用药, 加强用药监测, 密切防范不良反应的发生。

**关键词:** 热毒宁注射液; 不良反应; 用药安全; 儿童用药

中图分类号: R969.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2016)06-1066-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.06.032

## Analysis on 104 cases of adverse drug reaction induced by Reduning Injection in Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University

WANG Xuan, ZHANG Yong, WANG Shan-shan, XU Jing

Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

**Abstract: Objective** To investigate the adverse drug reaction (ADR) induced by Reduning Injection occurred in children and to provide guidance for clinical rational drug use. **Methods** The age, sex, original illness, single dose, time of ADR occurrence, combinations, ADR involved organs or systems, clinical manifestations, and outcomes of 104 cases induced by Reduning Injection from January 2012 to December 2015 in Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University were statistically analyzed. **Results** The ADR of Reduning Injection commonly occur in children, with boys majority (55.77%), 35.24% cases were given the single dose of 10 mL, and about 66.34% cases occurred within 30 min after administration. Clinical symptoms were mainly with skin and its appendages and the whole system damage was accounting for 38.89% and 30.15% respectively. All were recovered by timely treatment. **Conclusion** Children are the high-risk group of this drug, and it is suggested that we should insist on treatment based on syndrome differentiation and standard medication, and strengthen supervision to reduce the incidence of ADR induced by Reduning Injection.

**Key words:** Reduning Injection; adverse drug reaction; drug safety; medicines in curing children diseases

热毒宁注射液是由青蒿、金银花、栀子 3 味中药提取精制而成的国家二类新药, 具有清热、疏风、解毒功效, 主要用于上呼吸道感染(风热)所致高热、咳嗽、痰黄等症。自 2005 年上市以来, 热毒宁注射液已广泛应用于手足口病、秋季腹泻等感染性疾病及呼吸系统疾病的治疗, 疗效良好<sup>[1]</sup>。近年来, 随着其在儿科领域的广泛应用及临床使用量的

不断增加, 药物不良反应(ADR)亦频见报道, 主要集中在婴幼儿及儿童年龄组, 以变态反应居多<sup>[2]</sup>。儿童作为特殊的用药群体, 用药安全较为受重视, ADR 监测更加受到关注。笔者通过回顾性分析南京医科大学附属南京儿童医院 2012 年 1 月—2015 年 12 月收集的 104 例热毒宁注射液 ADR 报告, 旨在探讨该药发生 ADR 的一般规律, 为儿科安全、合

收稿日期: 2016-05-22

基金项目: 南京医科大学科技发展基金面上项目(2015NJMU068)

作者简介: 王 绚, 女, 主管药师, 研究方向为临床药学。E-mail: xuan\_jeanne@163.com

\*通信作者 许 静, 女, 副主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: njxujing@163.com

理用药及中药注射剂安全性评价提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

基于医院信息系统(HIS),以“热毒宁注射液”为检索词,检索南京医科大学附属南京儿童医院上报的儿科门急诊及住院患者使用热毒宁注射液的ADR报告。检索时间为2012年1月至2015年12月。纳入标准:需详细记载如患者性别、年龄、原患疾病、给药剂量及途径、ADR发生时间及临床表现、处理转归等信息的报告。排除标准:未能详细记载热毒宁注射液ADR的相关要素;2项(含以上)信息记载不详的报告。最终纳入ADR报告共计104例,其中门急诊72例,住院32例。

### 1.2 统计方法

依照国家ADR监测中心报表格式,应用Excel表格从ADR报告中提取有效数据,包括:患者性别、年龄、过敏史、原患疾病等患者信息类字段,溶媒、给药剂量、联合用药等临床应用类字段,ADR发生时间、累及器官/系统及临床表现、ADR处理转归等不良反应用类字段。采用TDA软件对提取字段进行数据拆分和清洗,并进行频次统计。

## 2 结果

### 2.1 患者性别和年龄分布

104例ADR病例中,男性58例(占55.77%),女性46例(占44.23%)。年龄最大者13岁,最小者1个月,发生ADR最多的年龄范围是4岁以下,共76例(占73.08%)。患者性别和年龄分布见表1。

表1 患者年龄和性别分布

Table 1 Distribution of patients' age and gender

年龄/岁	n/例	性别/例		构成比/%
		男	女	
0~1	32	18	14	30.77
1~4	44	25	19	42.31
5~8	18	11	7	17.31
9~12	7	3	4	6.73
≥13	3	1	2	2.88
合计	104	58	46	100.00

### 2.2 原患疾病和过敏史

纳入患儿的原患疾病主要表现为上呼吸道感染、肺炎、发热待查、支气管炎、扁桃体炎等,只有9例注明了过敏史,其中4例有青霉素过敏史。58例无食物及药物过敏史,16例无药物过敏史,

其余记录不详。患者原患疾病分布情况见表2。

### 2.3 给药剂量与溶媒

给药途径均为静脉滴注,其中79例以5%葡萄糖注射液为溶媒,25例以0.9%氯化钠注射液为溶媒。给药剂量均在药品说明书规定范围内,未发现超剂量用药,以单次给药剂量10 mL患者的ADR发生率最高,占35.24%。

### 2.4 ADR发生时间及预后

热毒宁注射液所致ADR集中发生在用药后30 min内,占66.34%。ADR最快于静脉滴注5 min即发生,最迟于连续静脉滴注至3 d后才发生。ADR发生时间见表3。

表2 患者原发疾病分布

Table 2 Distribution of primary disease of patients

原发疾病	n/例	构成比/%
上呼吸道感染	42	40.38
肺炎	14	13.46
发热待查	13	12.50
支气管炎	12	11.54
扁桃体炎	7	6.73
手足口病	6	5.77
疱疹性咽峡炎	6	5.77
川崎病	4	3.85
合计	104	100.00

表3 ADR发生时间

Table 3 Occurrence time of ADR

用药后时间	n/例	构成比/%
0~10 min	35	33.65
11~30 min	34	32.69
31 min~1 h	19	18.27
1~5 h	7	6.73
5 h~1 d	6	5.77
1 d以上	3	2.88

### 2.5 ADR累及器官/系统及临床表现

在所调查病例中,ADR涉及皮肤及其附件、消化、呼吸、神经等多器官/系统损害,共126例次;其中以皮肤及其附件损害、全身性损害为主,占69.04%。ADR累及器官/系统及临床表现见表4。

### 2.6 联合用药及排名前10的药品

在热毒宁注射液的联合用药品种中,发生ADR排名前10的药品见表5。其中,以头孢类抗菌药联用为多,主要涉及头孢唑肟、美洛西林舒巴坦钠、

表4 ADR累及器官/系统及临床表现

Table 4 Organs or systems involved in ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	临床表现	例次	构成比/%
全身性损害	过敏性休克、发热、肢端冷、寒战、烦躁、血压骤降、意识模糊	38	30.15
皮肤及其附件	局部或全身出现风团样皮疹、面颊潮红、红色斑丘疹、瘙痒	49	38.89
消化系统	恶心、腹痛、呕吐、腹泻	10	7.94
呼吸系统	剧烈咳嗽、喉部不适、呼吸困难、气促、烦躁	18	14.29
心血管系统	紫绀	5	3.97
神经系统	头晕	2	1.59
其他	面部、眼睑浮肿	4	3.17
合计		126	100.00

表5 联合用药及ADR排名前10的药品

Table 5 Co-medication and drug ADR in top 10

药品联用情况	ADR例数	构成比/%
未联用其他药品	44	42.31
联用1种药品	39□	37.50
联用2种药品	18	17.30
联用3种及以上药品	3	2.88
ADR排名前10的药品		
头孢唑肟	15	14.42
美洛西林舒巴坦钠	13	12.50
头孢唑林	10	9.62
头孢美唑	9	8.65
乳糖酸红霉素	6	5.77
拉氧头孢	5	4.80
盐酸溴己新注射液	5	4.80
注射用甲泼尼龙琥珀酸钠	4	3.85
头孢地嗪	4	3.85
头孢甲肟	4	3.85

头孢唑林、头孢美唑等。单一用药44例(42.31%)，合并用药60例(57.69%)。除1例用药剂量不详外，其余的联合用药剂量均符合药品说明书推荐的用法用量，未发现超剂量使用。

## 2.7 治疗及预后

104例ADR的治疗和预后良好，均对原患疾病稍有影响，但不明显，无致病情加重或后遗症的报告。轻微ADR给予地塞米松、异丙嗪等药品后即可自愈，必要时进行对症治疗。

## 3 讨论

### 3.1 ADR发生机制

热毒宁注射液中金银花所含的绿原酸是一种半抗原，为常见的致敏物质，与血浆蛋白的氨基缩

合成免疫原性复合物而引起过敏反应<sup>[3]</sup>，严重时可能导致过敏性休克，甚至死亡<sup>[4]</sup>。且药用辅料聚山梨酯-80也具有显著的致敏作用。

### 3.2 ADR与年龄

文献提示ADR年龄分布主要集中于14岁以下儿童及青少年，可能与儿童易感染呼吸道疾病及临床较多使用热毒宁注射液有关<sup>[5]</sup>。临床上遇到的小儿病症多表现为阳热实证，因此选用热毒宁等辛凉性味的清热解毒类药物治疗频率较高。加之儿童处于特殊生理时期，系统器官尚未发育成熟，对药物的消除慢、耐受性差，易产生蓄积而引发ADR。同时，低年龄段患者的皮肤比高年龄段患者的薄，皮肤细嫩，更易受损伤。

### 3.3 ADR发生时间

本研究提示约66.34%的ADR出现在用药初期，多为30 min以内，可见ADR多为速发型。此外ADR也呈现出迟发的特性，有一定潜伏期，推测热毒宁注射液不良反应的发生与用药时间存在一定关联，需警惕迟发型过敏反应，动态监测患者状况。

### 3.4 ADR与用药剂量、溶媒

目前热毒宁注射液临床应用无精确剂量，仍为粗放模式。药品说明书中仅标注“3~5岁最高剂量不超过10 mL，1日1次”，尚未注明3岁以下儿童的用法用量。有研究发现，年龄越大、日均剂量越小，其发生ADR的风险越低<sup>[5]</sup>。因此，建议控制药品的日均剂量，以儿童不超过10 mL为宜。同时生产厂家应细化热毒宁注射液在各年龄段的剂量、疗程，及时修订和补充药品说明书，指导临床合理用药。

相关实验报告显示热毒宁注射液在pH值较低的葡萄糖注射液中析出不溶性微粒增多，粒径较大<sup>[6]</sup>。

但 ADR 的发生是否与溶媒选择有关,还有待进一步研究。因此应严格按药品说明书规定用药,选择合适的溶媒及其剂量,即用即配。

### 3.5 ADR 与联合用药

中药注射剂与其他药品不适当的联合用药是导致其 ADR 发生增加的原因之一<sup>[7]</sup>。热毒宁注射液联用氨溴索<sup>[8]</sup>或清开灵<sup>[9]</sup>均可引起严重的过敏性休克,联用 2 种或 2 种以上其他药品时的 ADR 发生率均超过 10%<sup>[5]</sup>。故临床上应尽量避免其联用抗菌药和其他中药注射剂;若确需病情需要联用,应冲洗输液管或更换输液器,并保持一定时间间隔。

### 3.6 预防 ADR

邵艳<sup>[5]</sup>对杭州市萧山区中医院 65 例热毒宁致 ADR 报告分析显示,患者多为儿童,以男性为主,ADR 多发生于用药 1 h 内,以皮肤及其附件、呼吸系统损害为主。本文研究结果与其他医院的报道基本相符,热毒宁的 ADR 特征呈现一定共性,若从以下因素着手加以规避,可有助于减少 ADR 发生。

**3.6.1 辨证用药** 热毒宁注射液有抗病毒作用<sup>[10]</sup>,主治外感风热,药性寒凉,风寒患者不建议用。抗菌药物按照中医理论分类也属于寒凉药物范畴<sup>[11]</sup>,两类药物联用可能损伤患者的脾胃功能,导致胃肠系统 ADR 的发生,引起腹痛、腹泻或呕吐等。提示临床医生应正确掌握热毒宁注射液的适应证,遵循辨证论治的诊疗规律,务必做到“药”“证”相符,必要时可请临床药师参与会诊。

**3.6.2 不断提高产品质量** 提高产品质量分为两个方面:一方面应关注中药材的来源,对药材的种植加工全过程加强监管。另一方面,生产企业应探讨研究复杂的未知成分,对产品工艺进行优化,并严格按照 GMP 规范执行;还应及时收集 ADR 信息,参与中药注射剂安全性评价工作。

**3.6.3 增强防范意识,加强用药监护** 热毒宁注射液暂不需经皮肤过敏试验,且有某些医院滥用该药,致使 ADR 呈增长趋势。目前研究多认为 10 岁以下患儿易发 ADR,尤其是用药 30 min 内<sup>[12]</sup>。故应重视患者个体生理、病理方面存在的差异,用药前仔细询问患者药物过敏史和用药史,及时排除潜在的用药风险;加强儿童用药过程监护,警惕迟发型不良反应。一旦出现异常,应立即停药并使用抗过敏、抗炎等药物积极对症处置,减少 ADR 损伤。

基于 HIS 的 ADR 回顾性分析是中药注射剂上

市后安全性评价的重要部分,可为后期的临床评价提供参考。本次结果显示,儿童群体是热毒宁注射液 ADR 的高发群体,不良反应的发生除与药品成分因素外,还受到其他临床因素的影响,如滴速过快、超说明书用药等。目前得出的分析结果可能存在一定偏倚,因此进一步扩大观察样本,在更大范围的人群中开展 ADR 监测,将能更加全面评价热毒宁注射液上市后更加真实的临床安全性<sup>[13-16]</sup>。

### 参考文献

- [1] 田文颖. 93 例热毒宁注射液的不良反应报告分析 [J]. 中医药导报, 2012, 18(11): 84-86.
- [2] 杨雪, 杨玉涛, 李文武, 等. 182 例热毒宁注射液药品不良反应报告分析 [J]. 光明中医, 2012, 27(6): 1250-1252.
- [3] 黄帅. 热毒宁注射液致过敏性休克 1 例 [J]. 齐鲁药事, 2009, 28(9): 573.
- [4] 黄芳华. 绿原酸及其中药注射剂的安全性问题状况分析 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(22): 2716-2719.
- [5] 邵艳. 我院热毒宁注射液致不良反应 65 例分析 [J]. 中国药房, 2015, 26(8): 1096-1098.
- [6] 韦曦, 欧阳小琳, 许盈. 热毒宁注射液与常用输液及其他药物配伍后的变化 [J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(9): 27-30.
- [7] 刘春平, 易智彪. 关于中药注射剂研究开发及安全性问题的思考 [J]. 中草药, 2009, 40(7): 1162.
- [8] 玉莲. 注射用氨溴索与热毒宁的配伍禁忌 [J]. 医药理论与实践, 2011, 24(20): 2741-2742.
- [9] 王照信. 热毒宁与清开灵存在配伍禁忌 [J]. 医药理论与实践, 2011, 24(15): 1884-1886.
- [10] 曹泽斌, 常秀娟, 赵忠鹏, 等. 热毒宁注射液抗 A16 型柯萨奇病毒的研究 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1450-1455.
- [11] 黎明全, 萧伟, 谢雁鸣. 基于巢式设计的热毒宁注射液不良反应特征及影响因素分析 [J]. 中医杂志, 2014, 55(9): 786-790.
- [12] 徐梦雪, 刘彬, 王刚. 热毒宁注射液不良反应 46 例报告分析 [J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(11): 27-29.
- [13] 常艳鹏, 萧伟, 杨伟. 热毒宁注射液医院集中监测不良反应特征分析 [J]. 中医杂志, 2014, 55(9): 791-794.
- [14] 刘保延. 真实世界的中医临床科研范式 [J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 451-455.
- [15] 谢雁鸣, 毛平, 田峰. 真实世界研究在中药上市后临床再评价中应用前景的探讨 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(3): 324-327.