

鸦胆子油乳注射液不良反应的文献分析

解丹, 尹寿祥, 姜鹏

马鞍山市人民医院 药剂科, 安徽 马鞍山 243000

摘要: **目的** 分析鸦胆子油乳注射液不良反应(ADR)的一般规律及特点, 为临床合理用药提供依据。**方法** 通过检索1990年1月—2016年9月中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库等医药数据库, 下载关于鸦胆子油乳注射液ADR的文献报道, 并结合马鞍山市人民医院上报的4例ADR, 进行统计和分析。**结果** 共收集到76例ADR病例, 其中老年患者多见, 男性居多(61.84%), 用药各时段均可发生ADR, 最主要的表现为过敏反应(27.71%)、消化系统损伤(26.51%)和皮肤及其附件损伤(19.28%)。**结论** 鸦胆子油乳注射液在临床应用中会引起多种ADR, 其发生与多种因素相关, 应加强对该药的合理使用及临床监测, 保证用药安全。

关键词: 鸦胆子油乳注射液; 不良反应; 文献分析; 合理用药

中图分类号: R969.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)02-0266-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.02.027

Literature analysis on adverse drug reactions induced by Brucea Jananica Oil Injection

XIE Dan, YIN Shou-xiang, JIANG Peng

Department of Pharmacy, Peoples Hospital of Ma Anshan City in Anhui Province, Ma'anshan 243000, China

Abstract: Objective To analyze the epidemiological characteristics of adverse drug reaction (ADR) induced by Brucea Jananica Oil Injection, through literature review and to provide theoretical support for rational use in clinic. **Methods** With retrospective case study, analyzed ADR induced by Brucea Jananica Oil Injection, which were searched from relevant domestic pharmaceutical database from January 1990 to September 2016. **Results** Totality 76 cases were collected, and most were middle-aged and aged patients. Males patients were more than female patients (61.84%). ADR appeared in every period. The main ADRs of Brucea Jananica Oil Injection were allergic reactions (27.71%), digestive system damage (26.51%), and skin and accessories damage (19.28%). **Conclusion** Brucea Jananica Oil Injection can induced various ADRs and the occurrence of ADRs was associated with a variety of factors. Clinical monitoring should be enhanced, so as to ensure safety and efficacy of medication.

Key words: Brucea Jananica Oil Injection; adverse drug reactions; literature analysis; safety of medication

鸦胆子油是鸦胆子的石油醚提取物, 主要成分是油酸和亚油酸, 临床常用制剂包括口服乳剂、软胶囊及注射液3种剂型^[1]。鸦胆子油乳注射液是将鸦胆子油与适量的乳化剂制成水包油型的灭菌乳剂, 为抗癌中药注射剂, 主要用于肺癌、肺癌脑转移、消化道肿瘤以及肝癌的辅助治疗。此外, 近年研究还发现该药具有杀菌、收敛、增强免疫力、提升白细胞的作用^[2-3]。随着该药在临床使用范围的扩大, 与其相关的不良反应(ADR)发生也逐渐增多。查阅文献发现, 关于鸦胆子油乳注射液的ADR多是个案报道^[4-5]。故本文对国内各大医药数据库

1990年至2016年收录的关于鸦胆子油乳注射液ADR的文献进行统计分析, 并结合马鞍山市人民医院出现的4例ADR, 综合探讨ADR发生的规律及特点, 以期为临床安全合理地使用该药提供一定的依据, 保证用药安全。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国学术期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库, 以“鸦胆子油乳”“鸦胆子油乳注射液”“副作用”“不良反应”为关键词, 查阅下载1990年1月—2016年9月公开发表的与鸦胆子油乳注射

收稿日期: 2016-10-16

作者简介: 解丹, 药师, 药学硕士, 研究方向为临床药学。Tel: (0555)8222411 E-mail: xd870720@126.com

液 ADR 相关的原始文献资料。排除综述性的文献和重复发表的文章,共检索到符合条件的相关文献资料 15 篇^[4-18],并结合本院出现并上报国家药物不良反应监测中心的 4 例相关 ADR,共计 76 例。

1.2 方法

对发生 ADR 的患者按照性别、年龄、原发疾病、过敏史、给药方法和剂量,ADR 出现时间、临床表现及转归等分别进行统计,并录入 2007 版 Excel 软件进行分析。

2 结果

2.1 性别和年龄分布

统计的 76 名患者中,男性患者 47 例、占 61.84%,女性患者 29 例、占 38.16%,男女比例为 1.6:1,年龄 30~89 岁,除去 9 例具体年龄不详的患者,剩余 67 名患者的年龄分布见表 1。

表 1 患者的年龄分布

Table 1 Age distribution of patients

年龄/岁	n/例	占比/%
31~40	6	8.96
41~50	13	19.40
51~60	18	26.87
61~70	17	25.37
71~80	12	17.91
>80	1	1.49
合计	67	100

2.2 原发疾病与药物 ADR 史

76 名患者使用鸦胆子油乳注射液的原因均为抗肿瘤治疗。其中肺癌 28 例(占 36.84%),消化道肿瘤 25 例(占 32.89%),肝癌 11 例(占 14.47%),膀胱癌 4 例(占 5.26%),宫颈癌 3 例(占 3.95%),皮肤癌 3 例(占 3.95%),卵巢癌 2 例(占 2.64%)。8 例有药物 ADR 史,其中 1 例为青霉素过敏史,既往无药物 ADR 史的 47 例,剩余 21 例既往药物 ADR 史不详。

2.3 用药方法

统计文献发现,通过静脉给药的有 38 例,其他给药途径的有 38 例。静脉给药的文献报道中,有 3 例选择 500 mL 5%葡萄糖注射液作为溶媒,1 例选择 500 mL 0.9%氯化钠注射液作为溶媒,其他 34 例均选择 250 mL 0.9%氯化钠注射液作为溶媒。76 例 ADR 的具体给药途径及给药剂量见表 2。

鸦胆子油乳注射液说明书中明确指出了该药

的用法:“静脉滴注,1 次 10~30 mL,1 次/d(本品须加灭菌生理盐水 250 mL,稀释后立即使用)”。根据药品说明书分析,76 例 ADR 中,存在溶媒选择错误 3 例,占 3.95%;给药剂量错误至少 20 例,占 26.32%;给药方法错误 38 例,占 50%。

2.4 ADR 发生时间

76 例文献中,ADR 发生的时间各有不同,在用药时和用药后均有发生。ADR 发生最快的在用药后 2 min,发生最慢的在用药后 20 d。ADR 发生时间见表 3。

表 2 给药途径和剂量分布

Table 2 Methods and dose distribution

给药方法	给药剂量	n/例	占比/%
静脉	10~30 mL, 1 次/d	38	50
口服	30 mL, 3 次/d	13	17.11
动脉	10 mL	9	11.84
胸腔引流管	80 mL	7	9.21
外用结合静脉	不详	3	3.95
冲洗	不详	4	5.26
宫腔内	不详	2	2.63

表 3 ADR 发生时间分布

Table 3 Time distribution of ADR

ADR 发生时间	n/例	占比/%
0~5 min	5	6.58
5~30 min	10	13.16
30~60 min	1	1.32
1~24 h	2	2.63
1~5 d	8	10.53
>5 d	22	28.95
不详	16	21.05
合计	76	100

2.5 ADR 临床表现

76 例鸦胆子油乳注射液的 ADR 主要是累及全身的过敏反应(占 27.71%),其中发生过过敏性休克的有 3 例;其次是对消化系统损害(占 26.51%),主要表现为恶心、呕吐、肝损等,其中发生肝损的有 15 例;再者累及较多的是皮肤及其附件(19.28%),主要表现为瘙痒、皮疹、静脉炎等;76 例 ADR 具体涉及的器官(系统)及临床表现见表 4。由于 ADR 涉及多个组织器官,故合计例数大于实际发生 ADR 的例数。

表 4 ADR 涉及的器官系统及临床表现

Table 4 Organs and systems involved and clinical manifestations of ADR

ADR 类型	临床表现	n/例	占比/%
皮肤及附件	瘙痒、皮疹、用药部位疼痛、静脉炎、皮肤潮红	16	19.28
消化系统	恶心、呕吐、腹泻、胃肠胀气、肝功能异常	22	26.51
中枢及外周神经系统	头晕、头痛、嗜睡	4	4.82
心血管系统	心悸、心律失常	6	7.23
全身损害	过敏反应、发热、寒颤、过敏性休克	23	27.71
呼吸系统	胸闷、呼吸困难、咳嗽	5	6.02
肌肉骨骼系统	关节痛、抽搐、肌肉疼痛	4	4.82
泌尿系统	肾功能异常	3	3.61
合计		83	100.00

2.6 ADR 转归

ADR 发生后, 临床医生均及时给予停药, 并进行了对症处理, 除 1 名发生心律失常的患者死亡以外, 其余患者均病情好转或者治愈。

3 讨论

3.1 患者因素

通过分析发现鸦胆子油乳注射液的 ADR 在 30~90 岁各年龄段均有发生, 以 40~80 岁居多, 这可能与该年龄范围内肿瘤的发生率较高有关。且男性多于女性, 其中肺癌患者发生 ADR 的比例较高, 这可能因为男性较女性而言, 吸烟等致癌因素关联更为密切。此外, 肿瘤患者多伴有部分或全身系统的改变(如肝、肾功能不全, 红细胞、白细胞、血小板减少, 消化道梗阻等), 这可能导致机体免疫力低下, 对药物代谢、排泄减慢, 使药物在体内蓄积, 药物浓度升高, 从而引起 ADR 发生。

肿瘤患者特别是老年肿瘤患者, 大部分都伴有其他疾病, 如: 高血压、心脏病、糖尿病等, 同时合并使用的药物较多, 但是这些药物与鸦胆子油乳注射液联用是否会引起 ADR, 还缺乏相关的临床研究。在药品说明书中也没有相应的文字说明, 故这部分患者在使用该药时也存在发生 ADR 的风险。

鸦胆子油乳注射液的主要 ADR 为全身性的过敏反应, 其中最严重的是过敏性休克, 属于 B 型 ADR, 发生率低, 死亡率高, 与药物本身没有太大关联, 主要与遗传等因素相关, 不具有可预测性。高敏体质的患者使用该药存在一定的过敏可能, 故在使用该药前, 应详细询问患者的药物过敏史, 同时配备相关的抢救药物, 如异丙嗪、氢化可的松等, 以保证用药安全。

3.2 药物因素

鸦胆子本身味极苦、性寒、有小毒^[19], 毒性主

要存在于其水溶性的苦木内酯类化合物中, 临床有患者自行使用鸦胆子仁治疗皮肤病而导致过敏性休克及眼部损伤的案例^[20]。鸦胆子油乳注射液的主要成分为鸦胆子油、大豆磷脂和甘油, 属于中药注射用混合制剂。中草药本身成分复杂, 加之与其他多种辅料相混合, 在一定程度上增加了 ADR 发生率。有文献报道鸦胆子油乳注射液存在溶血风险, 主要就是由于辅料精制豆磷脂所引起的^[21-22]。此外, 在原材料的购入、存放过程中, 制剂的生产过程中, 成品的保存、配置和使用过程中, 也存在使药物纯度和稳定性发生改变的因素, 从而导致 ADR 发生。

在对多个厂家的鸦胆子油注射液说明书进行比对后, 发现药品说明书中有关不良反应、禁忌、特殊人群用药、药物相互作用及注意事项的描述颇为简单, 部分事项下仅标注“尚不明确”, 这说明该药的安全性和有效性多基于古代文献描述和经验, 缺乏临床前的毒理学研究及临床研究, 这就增加了该药 ADR 的不可预知性。在以后的研究中, 应多开展该注射剂的安全性评价, 完善药品说明书, 进而为一致性评价提供依据。

3.3 用药方法因素

对 76 例患者资料进行分析后发现, 鸦胆子油乳注射液的主要 ADR 发生时间不定, 从用药开始 2 min 至用药 20 d 后均有发生。ADR 的表现形式也多种多样, 涉及多个系统。速发型的 ADR 通常发生在用药 2~30 min 内, 主要表现为过敏反应、发热、寒颤、过敏性休克、皮疹、疼痛, 迟发型的 ADR 则多发生于连续用药 1~5 d 后, 甚至于用药 20 d 后, 主要表现为肝、肾功能的损害、静脉炎, 消化系统的损害则可见于用药的任何时间段。

以说明书为基础, 在对该药用法用量的统计分析中发现多种不合理用药情况的存在, 包括给药剂

量不合理, 溶媒选择不合理以及给药方式不合理, 这其中包括3例患者选择500 mL 5%葡萄糖注射液作为溶媒, 1例选择500 mL 0.9%氯化钠注射液作为溶媒, 13例1 d内给药剂量超过30 mL, 38例选择静脉滴注以外的给药方式。以上这些不合理的用法用量可能导致药物稳定性下降、微粒增多、药物的蓄积等, 以致于发生ADR。

此外, 鸦胆子油乳注射液的滴注速度可能也是诱发其ADR的一个重要因素。但是多数文献记载不全, 仅有10例报道了用药滴速, 为30~70滴/min, 因此无法进行分析判断。这就提醒, 在临床用药及ADR报告的过程中也应多加关注注射液的滴速, 以便更准确地判断不良反应的发生原因。

综上, 随着肿瘤发病率的升高, 鸦胆子油乳注射液的使用也逐年增加。医生、护士及药师在临床的使用中, 应选择适当的方法进行保存, 严格按照药品说明书的规定进行使用, 注意询问患者的药品过敏史, 配备相关的抢救药物, 加强使用该药的临床监测, 最大限度地防止ADR的发生。同时药品生产厂家也应根据研究结果及临床实际使用情况, 及时修改和完善药品说明书, 以便该药在临床上更好、更安全地使用。

参考文献

- [1] 宋萍, 张燕君, 何萍, 等. 鸦胆子油乳注射液的临床药物利用研究 [J]. 中国医药指南, 2013, 11(27): 268-270.
- [2] 路广秀, 范洁宇, 马瑞莲. 鸦胆子临床新用研究进展 [J]. 内蒙古医学院学报, 2012, 34(5): 423-426.
- [3] 谭建福, 周军, 赵云. 鸦胆子油的临床应用及研究进展 [J]. 广东医学, 2013, 34(9): 1467-1468.
- [4] 倪洪江, 张征. 鸦胆子油乳注射液致过敏反应1例 [J]. 中国药师, 2006, 9(4): 337.
- [5] 李彬. 鸦胆子油乳注射液致过敏反应1例 [J]. 中国

- 中医急诊, 2008, 17(12): 1780.
- [6] 梁晶. 鸦胆子油乳注射液致肝损害9例临床分析 [J]. 安徽医药, 2007, 11(1): 93-94.
- [7] 冀小妍. 鸦胆子油乳注射液致过敏反应1例 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(8): 1537.
- [8] 周荣丽. 鸦胆子油乳注射液致过敏样反应4例 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(4): 249.
- [9] 韩翠玉, 王晓红. 静点鸦胆子油乳致过敏性休克1例 [J]. 河北职工医学院学报, 2003, 20(2): 40.
- [10] 王德丽, 钱先中. 鸦胆子油乳注射液2例不良反应分析 [J]. 中南药学, 2014, 12(11): 2166.
- [11] 马进, 陈岷. 鸦胆子油乳注射液不良反应38例回顾性分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(4): 116-117.
- [12] 张彦凤. 鸦胆子油乳注射液的不良反应分析 [J]. 山西医药杂志, 2013, 42(10): 1186.
- [13] 柯静, 王林海, 杨淑华. 鸦胆子油乳注射液致不良反应2例 [J]. 医药导报, 2011, 30(8): 1112.
- [14] 郑玲, 俞远东, 李芳, 等. 鸦胆子油乳注射液致抽搐样疼痛1例 [J]. 医药导报, 2011, 30(12): 1670.
- [15] 单娟, 丁涤非. 鸦胆子油乳注射液致静止性震颤1例 [J]. 海峡药学, 2012, 30(2): 184.
- [16] 余颖. 鸦胆子油乳注射液致严重水泻1例 [J]. 陕西中医, 2006, 27(2): 189.
- [17] 甄健存, 牛家祺. 鸦胆子油剂致咳嗽、双肾刺痛1例 [J]. 中国医院药学杂志, 1995, 15(2): 84.
- [18] 齐学东, 杨兰甲. 鸦胆子油乳致严重心律失常死亡1例 [J]. 中国医院药学杂志, 1996, 16(3): 137.
- [19] 孙蓉, 杨倩. 基于功效和物质基础的鸦胆子毒性研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(3): 159-161.
- [20] 甘戈, 卞蓉蓉, 孙骏. 35例鸦胆子外用致药品不良反应/事件的文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2014, 11(5): 288-290.
- [21] 高山, 麻军法. 不同乳化剂对鸦胆子油乳注射液溶血结果的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2011, 28(2): 149-152.
- [22] 樊华, 康强, 余洋, 等. 鸦胆子油乳注射液安全性实验 [J]. 中国药师, 2014, 17(4): 675-677.